T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

KARACİĞER PARANKİM HASTALIĞINDA HEPATOBİLİYER SPESİFİK AJAN İLE ELDE OLUNAN MR VERİLERİ İLE KARACİĞER HASARININ ÖNGÖREBİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatih IŞIK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatih ALPER

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Dr. Fatih IŞIK	**Sınav tarihi:** 22 / 05 / 2024
Ana Bilim Dalı : Radyoloji	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Fatih ALPER	
Tezin Konusu : Karaciğer Parankim Hastalığında Hepatobiliyer Spesifik Ajan İle Elde Olunan MR Verileri İle Karaciğer Hasarının Öngörülebilirliğinin Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Fatih ALPER	Radyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr.Ümmügülsüm BAYRAKTUTAN	Radyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Ahmet YALÇIN	Radyoloji	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Karaciğer 3
2.1.1. Anatomi 3
2.1.2. Dolaşım 5
2.1.3. Histoloji 10
2.1.4. Hepatosit Membran Transporter Proteinleri 12
2.1.4.1. OATP Kanallarının Kontrast Ajan ile İlişkisi 13
2.2. Diffüz Karaciğer Hastalıkları 15
2.2.1. Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler 15
2.2.2. Biyopsinin Rolü 17
2.2.3. Karaciğer Parankim Hastalığı Değerlendirilmesinde Noninvaziv Metodlar 17
2.3. Karaciğer Hastalıklarında Görüntüleme 18
2.3.1. Ultrasonogrsfi 18
2.3.2. Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi 19
2.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme 20
2.3.4. Manyetik Rezonans Spektroskopi 22
2.3.5. Karaciğerde Kulannılan Kontrast Maddeler 22
2.3.6. Karaciğere Spesifik Kontrast Maddeler 23
2.3.6.1. Gadolinyum etoksibenzil-dietilentriaminpentaasetik asit (Gd-EOB-DTPA) 23
2.3.6.2. Gadobenat Dimeglumin (Gd-BOPTA) 25
3. MATERYAL METOD **27**

3.1. Hasta Seçimi 27
3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme 27
3.3. Görüntülerin Analizi 28
3.4. İstatistiksel Analiz 34
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 42
6. SONUÇ 46
KAYNAKÇA 47

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gözlemci içi değerlendirme 35
Tablo 2. Gözlemciler Arası Değerlendirme 36
Tablo 3. Hasta ve kontrol grupları arasındaki ölçümlerin dağılımı..... 37
Tablo 4. INDEKS'in kontrol-kompanse-dekompanse dağılımı 37
Tablo 5. INDEKS'in kontrol-kompanse-dekompanse dağılımı ve ikili karşılaştırmaları..... 37
Tablo 6. İndeksin MELD skoru ≥ 15 ve MELD < 15 arasındaki dağılımı 38
Tablo 7. MELD skoru ≥ 15 ve MELD < 15 arasındaki farklılık derecesi 38
Tablo 8. Hasta ve sağlıklı bireyler arasında yapılan ROC analizine göre INDEKS için EAA (Eğri altındaki alan) tablosu..... 39
Tablo 9. MELDNa<15 ve MELDNa=>15 arasında yapılan ROC analizine göre INDEKS için EAA= 0.795..... 40
Tablo 10. Kompanse-dekompanse bireyler arasında yapılan ROC analizine göre INDEKS için eğri altındaki alan tablosu..... 41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğerin arkadan görünüşü 3
Şekil 2. En popüler 5 hepatik segmentasyon 4
Şekil 3. Couinaud'nun hepatik segmentasyonu 5
Şekil 4. Karaciğerin gros anatomisi 6
Şekil 5. Hepatik arteryel dolaşım 6
Şekil 6. Hepatik arteriografi. a: splenik arter. b: ana hepatik arter. c:sol hepatik arter. d: sağ hepatik arter. 7
Şekil 7. Portal venöz anatomi. a: süperior mezenterik ven. b: splenik ven. c: portal ven. d: sol portal ven. e: sağ ön portal ven. f: sağ arka portal ven. 9
Şekil 8. Hepatik venöz konfluens 10
Şekil 9. Mikroskobik anatomi 12
Şekil 10. Memran transport ekspresyonunun şematik diyagramı 13
Şekil 11. Gadoksetik asidin hücresel alım mekanizması 15
Şekil 12. NAFLD ile başlayıp siroza ve hepatosellüler karsinoma kadar uzanan süreç 16
Şekil 13. Hepatosteatozda sonografik olarak artmış karaciğer ekojenitesi 19
Şekil 14. Kontrastlı BT'de karaciğerde yaygın yağ birikimi. Karaciğerin atenuasyonu (88 HU), dalağınkinden (136 HU) belirgin şekilde daha düşüktür. 20
Şekil 15. T1 Ağrılıklı faz içi görüntülerde (a) hiperintens olan karaciğer parankiminde faz dışı görüntülerde (b) hepatosteatoz ile uyumlu sinyal kaybı mevcut. 21
Şekil 16. Gadoksetik asit kullanılarak 20. Dakikada elde olunan aksiyel MR görüntüsünde karaciğer ve aorttan ROİ (region of interest) değerleri ölçülmüştür.Sağlıklı karaciğer parankimine sahip bu hastada karaciğer parankim intensitesi aort intensitesinden fazla. 30
Şekil 17. Gadoksetik asit kullanılarak 20. Dakikada elde olunan aksiyel MR görüntüsünde karaciğer ve portal venden ROİ (region of interest) değerleri ölçülmüştür.Sağlıklı karaciğer parankimine sahip bu hastada karaciğer parankim intensitesi portal ven intensitesinden fazla. 31

Şekil 18. Gadoksetik asit kullanılarak 20. Dakikada elde olunan aksiyel MR görüntüsünde karaciğer ve aorttan ROİ (region of interest) değerleri ölçülmüştür. Karaciğer parankim hastalığı olan olguda karaciğer parankim intensitesi aort intensitesinden düşük. 32

Şekil 19. Gadoksetik asit kullanılarak 20. Dakikada elde olunan aksiyel MR görüntüsünde karaciğer (siyah ok) ve portal venden (beyaz ok) ROİ (region of interest) değerleri ölçülmüştür. Karaciğer parankim hastalığı olan olguda karaciğer parankim intensitesi portal ven intensitesi ile benzer. 33

Şekil 21 Kompanse-dekompanse bireyler arasında yapılan ROC analizine göre INDEKS için eğri altındaki alan = 0,819 41

KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	Alfa-fetoproteinde
ALBİ	(albümin- bilirübin) skoru
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin transaminaz
APA	Arterio-portal anastomozlar
AST	Aspartat transaminaz
BS	Basit steatoz
BT	Bilgisayarlı tomografi
CM	Kontrast madde
CTP	Child-Turcotte-Pugh
FLL	Fokal karaciğer lezyonlarının
Gd-DTPA	Gadolinyum-dietilentriamin penta-asetik asit
Gd-EOB-DTPA	Gadolinyum etoksibenzil-dietilentriaminpentaasetik asit
GGT	Gama glutamil transferaz
HCC	Hepatosellüler kanser
HCC	Hepatosellüler karsinom
INR	International Normalized Ratio
LSCM	Karaciğere özgü kontrast madde
MELD -Na	Model for end-stage liver disease- Sodyum
MRE	Manyetik rezonans elastografisi
MRE	Manyetik rezonans elastografisi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRP2	Çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein 2
NAFLD	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	Alkolsüz steatohepatit
OATP	Organik anyon taşıma polipeptitleri
PV	Portal ven
SMV	Süperior mezenterik ven
SV	Splenik ven
US	Ultrasonografi
USE	Ultrason elastografisi

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimimi aldığım 2018-2024 yılları arasında katkılarını şükranla anacağım başta Anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Fatih ALPER olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Suat EREN, Prof. Dr. Ümmügülsüm BAYRAKTUTAN, Prof. Dr. Adem KARAMAN, Prof. Dr.Recep SADE, Doç. Dr.Fadime GÜVEN, Doç. Dr. Bahar YILMAZ ÇANKAYA, Doç. Dr. Elif GÖZGEÇ, Dr. Öğr. Üyesi Fahri Aydın ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Yeşilyurt'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sürecinde tecrübelerini ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Fatih ALPER ve Doç. Dr. Ahmet YALÇIN'a ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Birlikteliğimiz süresince desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim göz hastalıkları uzmanı Dr. Fatma Beyza IŞIK'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her türlü fedakarlığı ve özveriyi gösteren aileme minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih IŞIK

ÖZET

Karaciğer Parankim Hastalığında Hepatobiliyer Spesifik Ajan İle Elde Olunan Mr Verileri İle Karaciğer Hasarının Öngörülebilirliğinin Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda gadoksetik asit kullanılarak elde olunan MR verilerinden yapılan karaciğer fonksiyon hesaplamaları ile hastaların MELD (Model For End-Stage Liver Disease), ALBİ (albümin- bilirübin) skoru ve kompanzasyon-dekompanzasyon durumlarını öngörmeyi amaçlıyoruz.

Materyal Metod: Ocak 2021'den Aralık 2023'e kadar herhangi bir nedenden (viral hepatit, otoimmün hepatit, karaciğer sirozu vb.) histopatolojik veya klinik olarak kanıtlanmış kronik karaciğer hastalığı (KKH) olan ve gadoksetik asitle zenginleştirilmiş karaciğer MR'ı çekilen tüm hastalar elektronik tıbbi kayıt sistemi sistemimizde tarandı.

Bu hastalara ait MELD (Model For End-Stage Liver Disease), ALBİ (albümin-bilirübin) skoru ve kompanzasyon- dekompanzasyon durumları kaydedildi.

Normal grup (KKH olmayan) olarak, karaciğer parankimal hasarı olmayan, başka nedenlerle (hemanjiyom, FNH, adenom <20 mm) gadoksetik asit kontrastlı karaciğer MR çekilen hastalar elektronik tıbbi kayıt sistemimizde tarandı.

Geç hepatobiliyer faz MR görüntüleri üzerinden karaciğer sağ lobun alt segmentlerinden (segment VI ve VII'nin ortalaması) (ROI alanı: 2-5 cm2), böbreküstü abdominal aort lümeninden (ROI alanı: 1cm2), karaciğer hilus seviyesindeki portal ven lümeninden (ROİ alanı: 1 cm2) ve dalağın alt lobunun parankiminden (ROI alanı: 1cm2) ROİ (region of interest)'ler çizilerek kantitatif ölçümler yapıldı.

Kan havuzu parankimal relativite indeksi (BPRI) aşağıdaki formüle göre hepatobiliyer faz (HBF) MR'lar üzerinden yapılan yukarıdaki ölçümlere göre karaciğer parankimal sinyal intensitesi (K) ve dalak parankimal sinyal intensitesinin

(D), böbrek üstü aort sinyal intensitesi (A) ve portal ven sinyal intansitesinin (P) çarpımına oranı olarak hesaplandı:

$$BPRI = \frac{\text{HBF Karaciğer parankim sinyali x HBF Dalak parankim sinyali}}{\text{HBF Aort lumen sinyali x HBF Portal ven lumen sinyali}}$$

Yukarıdaki formüle göre elde olunan kantitatif değerlerin kronik karaciğer hastalarının MELD ve ALBİ skorları ile korelasyonu ve dekompanzasyonu öngörmedeki gücü değerlendirildi.

Sonuç: Toplum sağlığında önemli bir yer işgal eden karaciğer parankim hastalıklarının etkili risk sınıflandırması, yönetimi ve tedavisi için karaciğer biyopsisi mevcut altın standart olmayı sürdürmekle birlikte invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri hızla gelişmektedir. Bu bağlamda invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak gadoksetik asit kullanılarak elde olunan görüntüleme verileri ile karaciğer fonksiyonunu kantitatif olarak ölçmeye yarayan yeni bir modeli literatüre sunmuş olduk.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel manyetik rezonns görüntüleme, karaciğer hastalığı, gadoksetik asit

ABSTRACT

Evaluation of the Predictability of Liver Damage with MRI Data Obtained with Hepatobiliary Specific Agent in Liver Parenchymal Disease

Purpose:In our study, we aim to predict patients' MELD (Model For End-Stage Liver Disease), ALBI (albumin-bilirubin) score and compensation-decompensation status with liver function calculations made from MRI data obtained using gadoxetic acid.

Material method:From January 2021 to December 2023, all patients with histopathologically or clinically proven chronic liver disease (CHD) from any cause (viral hepatitis, autoimmune hepatitis, liver cirrhosis, etc.) and who underwent gadoxetic acid-enhanced liver MRI will be registered in the electronic medical record system was scanned in our system.

MELD (Model For End-Stage Liver Disease), ALBI (albumin-bilirubin) score and compensation-decompensation status of these patients were recorded.

As the normal group (non-CHD), patients without liver parenchymal disease and have other hardware (hemangioma, FNH, adenoma <20 mm) who were operated with specific MRI with gadoxetic acid contrast were scanned in our electronic treatment record system.

Based on late hepatobiliary phase MR images, the liver was examined from the lower segments of the right lobe (average of segments VI and VII) (ROI area: 2-5 cm2), from the adrenal abdominal aortic lumen (ROI area: 1cm2), from the portal vein lumen at the liver hilus level (ROI area). Quantitative measurements were made by drawing ROIs (region of interest) from the parenchyma of the lower lobe of the spleen (ROI area: 1 cm2).

Blood pool parenchymal relativity index (BPRI) according to the above measurements made on hepatobiliary phase (HBF) MRIs according to the formula

below: liver parenchymal signal intensity (L) and spleen parenchymal signal intensity (S), suprarenal aorta signal intensity (A) and portal It was calculated as the ratio of the product of vein signal intensity (P) :

(HBP Liver parenchyma signal x HBP Spleen parenchyma signal)/(HBP Aorta lumen signal x HBP Portal vein lumen signal)

The correlation of the quantitative values obtained according to the above formula with the MELD and ALBI scores of chronic liver patients and their power in predicting decompensation were evaluated.

Result: While liver biopsy remains the current gold standard for effective risk stratification, management and treatment of liver parenchymal diseases, which occupy an important place in public health, non-invasive imaging methods are rapidly developing. In this context, we have presented a new model to the literature to quantitatively measure liver function with imaging data obtained using gadoxetic acid as a non-invasive imaging method.

Keywords: Functional magnetic resonance imaging, liver disease, gadoxetic acid

1. GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalığı (özellikle karaciğer sirozu), daha sonraki aşamada HCC'nin gelişmesine ve/veya karaciğer yetmezliğine neden olabilir(1).

Karaciğer fonksiyon tahmini, hastanın prognozunu tahmin etmeye ve karar verme sürecini yönlendirmeye yardımcı olabileceğinden dolayı kronik karaciğer hastalığı ve HCC'nin yönetimi için pratik öneme sahiptir(1).

Gadoksetik asit kullanılarak elde edilen MR görüntüleri ayrıca karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılır(2,3).

Gadoksetik asidin kendine özgü özellikleri, karaciğer lezyonunun saptanmasını ve tanımlanmasını kolaylaştırmanın yanı sıra, karaciğer fonksiyonu hakkında bilgi edinilmesini de sağlar(2,3).

İntravenöz olarak enjekte edilen gadoksetik asit, dinamik fazda vasküler ve ekstravasküler alanlara dağılır ve daha sonra kanaliküler membranda iki farklı mekanizma ile karaciğer hücresine alınır(4,5).

Gadoksetik asidin hepatositler tarafından alımında anahtar rol oynayan iki organik anyon taşıyan transmembran polipeptiti vardır: OATP1B1 ve OATP1B3. OATP1B3'ün ekspresyon derecesi ile hepatobiliyer fazda gözlemlenen kontrastlanma derecesi arasında pozitif bir korelasyon vardır(4,6–8).

Karaciğer hücreleri tarafından alınan gadoksetik asit, hepatositlerin kanaliküler tarafında yer alan çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein (MRP2) tarafından safra kanalına atılır(4,5,9).

Karaciğer fonksiyonunu değerlendirmeye yönelik çalışmaların çoğu, yalnızca hepatik alımın dikkate alındığı hepatik gadoksetik asit artışına dayanmaktadır(10).

Ancak bu ölçümlerdeki parametrelerin eksik olduğunu düşünüyoruz. Hepatik fonksiyon hesaplamalarında kan havuzunda dolaşan gadoksetik asit miktarı dikkate alınmalıdır.

Sinozoidal alana ulaşan ancak hasar görmüş hepatositler tarafından optimum şekilde absorbe edilemeyen gadoksetik asit, sistemik vasküler yapılarda dolaşmaya devam edecektir. Bu dolaşım aort ve portal ven gibi büyük damarlarda sinyal artışına neden olacaktır.

Hem hepatik alımı hem de sistemik vasküler yapılarda dolaşan gadoksetik asit miktarını hesaba katan bir indeksin, gadoksetik asit dağılım modeline özgü niceliksel fonksiyonel bilgiyi güçlendireceğini varsayıyoruz.

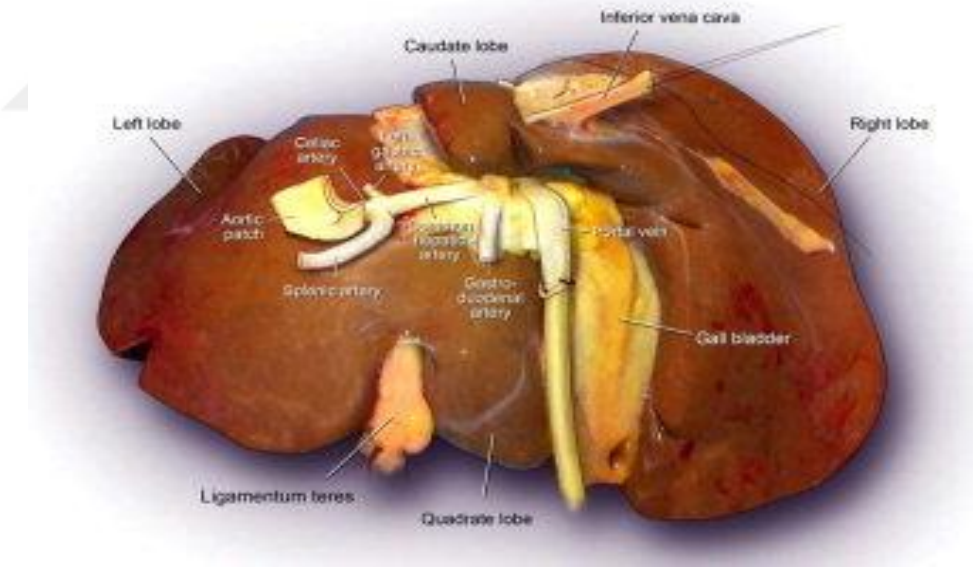
Çalışmamızda gadoksetik asit kullanılarak elde olunan MR verilerinden yapılan karaciğer fonksiyon hesaplamaları ile hastaların MELD (Model For End-Stage Liver Disease), ALBİ (albümin- bilirübin) skoru ve kompanzasyon- dekompanzasyon durumlarını öngörmeyi amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

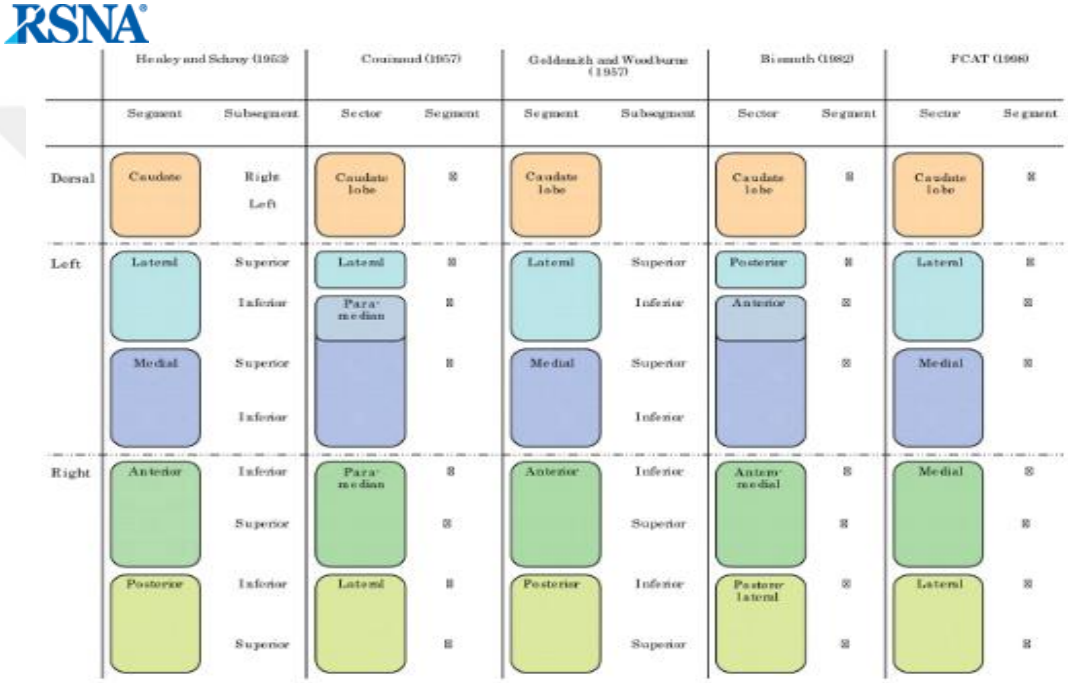
2.1.1. Anatomi

Karaciğer vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturmakta olup bu oran dişilerde 1400 gr ve erkeklerde 1800 grama karşılık gelmektedir. İnferior mezenterik ven splenik vene drene olur ve splenik ven ile birleşen süperior mezenterik ven portal veni meydana getirir. Çoğu vakada splenik arter, sol gastrik arter ve ortak hepatik arter çölyak arterden orijin alırlar. Falsiform ligaman karaciğeri sağ ve sol lob olmak üzere dışarıdan ikiye böler. Karaciğeri batın ön duvarına bağlayan falsiform ligamanın tabanında umblikal venin kalıntısını içeren ligamentum teres mevcuttur **(Şekil 1**). Sirozda bu damar portal hipertansiyonun bir sonucu olarak yeniden kanalize olur(11).



Şekil 1. Karaciğerin arkadan görünüşü
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6448666/bin/CLD-2-S1-g004.jpg

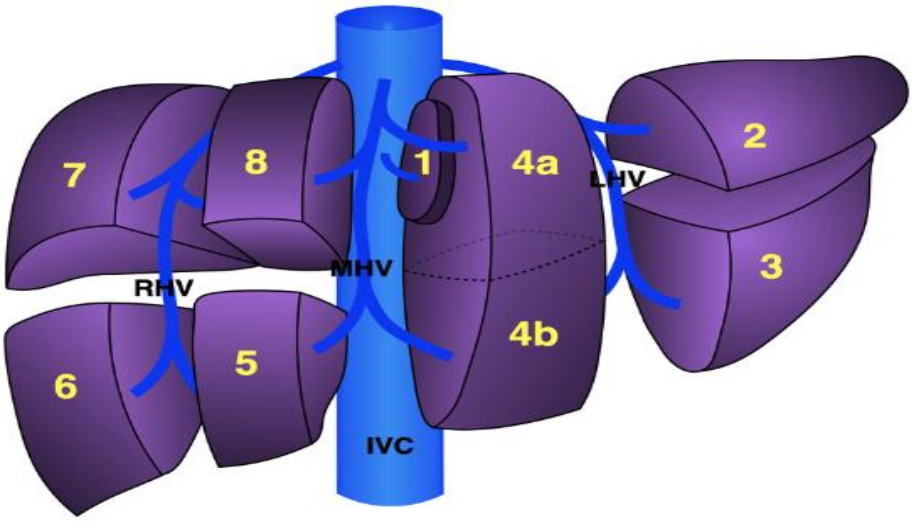
Hepatik venleri temel alan karaciğerin segmental anatomisi 1957 yılında Woodburne ve Goldsmith tarafından öne sürüldü. Bu modele göre karaciğer orta hepatik ven tarafından sağ ve sol lop olmak üzere ikiye ayrılır. Sağ lop sağ hepatik ven tarafından ön ve arka segmentlere ayrılır. Sol lop sol hepatik ven tarafından medial ve lateral segmentlere ayrılır. Söz konusu modele göre sağ lop anterior ve posterior ve sol lop medial ve lateral olmak üzere dört segment vardır. Bu tanımlamada kaudat lob ayrı bir segmenttir **(şekil 2).**



Şekil 1. En popüler 5 hepatik segmentasyon
Furuta T. Published Online: November 01, 2009 https://doi.org/10.1148/rg.e37

Couinaud'nun cerrahi olarak tanımladığı karaciğer segmental anatomisi üç boyutlu bir konsepttir. Buna göre karaciğer orta hepatik ven tarafından sağ ve sola bölünür. Sağ ve sol hepatik venler ise bunları medial ve lateral segmentlere ayırır. Sağ lateral,sağ medial,sol medial ve sol lateral olmak üzere dört adet segment mevcut olup her biri sağ ve sol portal venler hizasında çizilmiş olan izafi horizontal hat ile ön ve arka segmentleri böler **(Şekil 3**).

Sekiz segment önden bakışta saat dönüşü ile aynı yönde numaralandırılır(12).

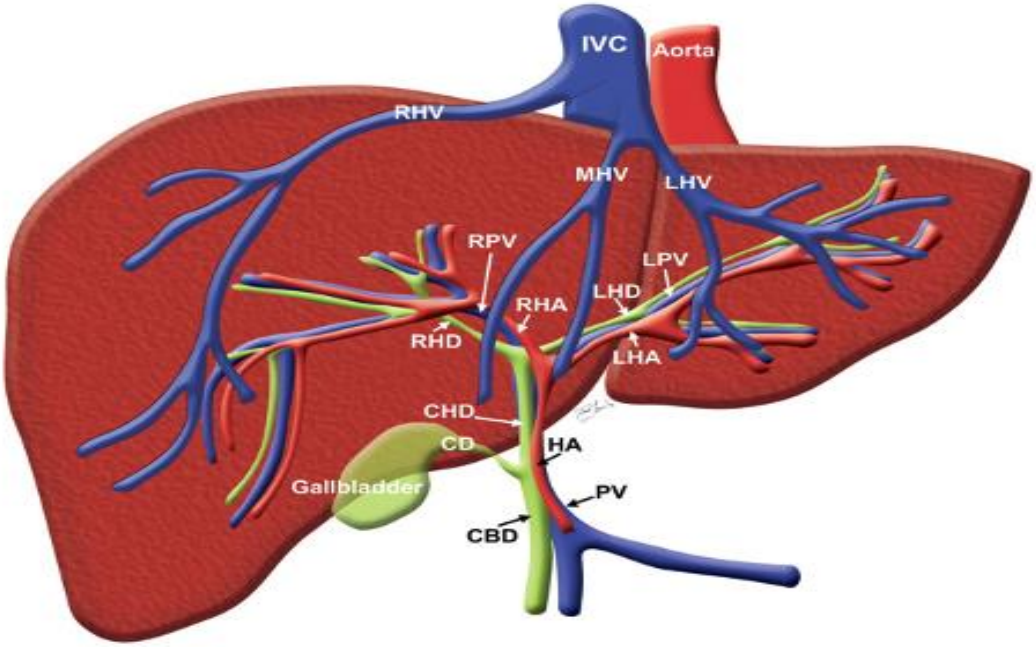


Şekil 2. Couinaud'nun hepatik segmentasyonu

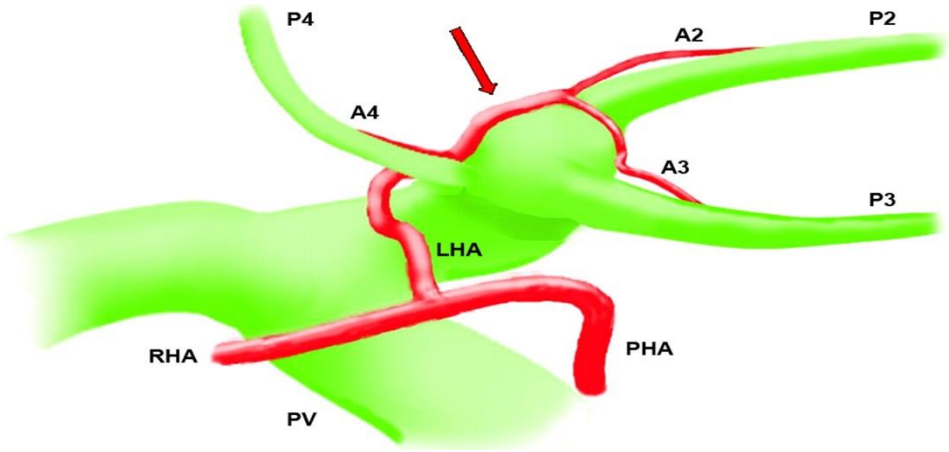
2.1.2. Dolaşım

Arteryel dolaşım

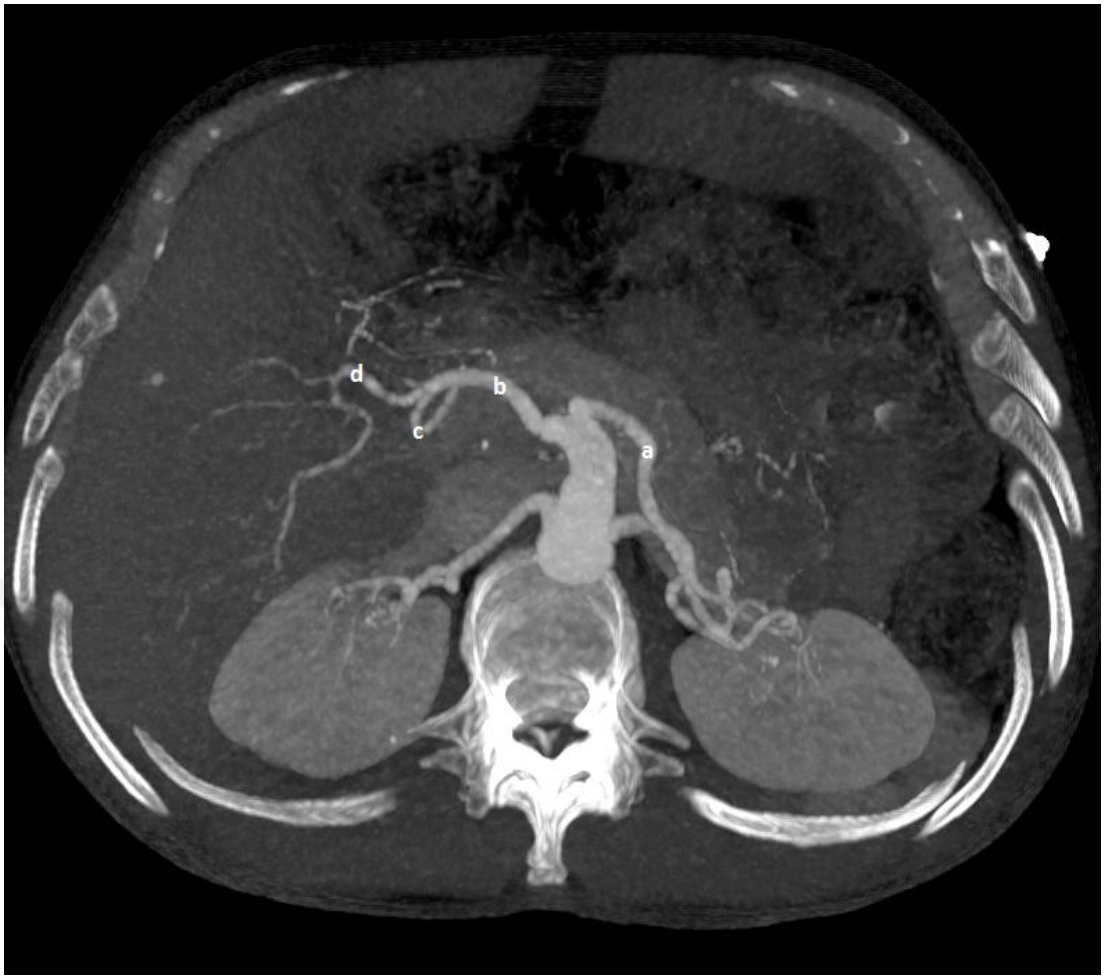
Sağ ve sol hepatik arterler genellikle proper hepatik arterden kaynaklanır (Michels tip I anatomi [vakaların %55,0'ı]). Kuadrat lobu besleyen orta hepatik arter (Couinaud terminolojisinde segment IV), genellikle sağ veya sağ hepatik arterden kaynaklanır, ancak vakaların yaklaşık %10'unda proper hepatik arterin ayrı bir dalı olarak ortaya çıkabilir. Kaudat lobun, her iki loptan arteriyel ve portal venin kanı aldığı için ne sağ ne de sol loba ait olduğu kabul edilmez (13) (Şekil 4,5,6).



Şekil 4. Karaciğerin gros anatomisi



Şekil 5. Hepatik arteryel dolaşım
Furuta T. Published Online: November 01, 2009, https://doi.org/10.1148/rg.e37



Şekil 6. Hepatik arteriografi. a: splenik arter. b: ana hepatik arter. c:sol hepatik arter. d: sağ hepatik arter.

Portal dolaşım

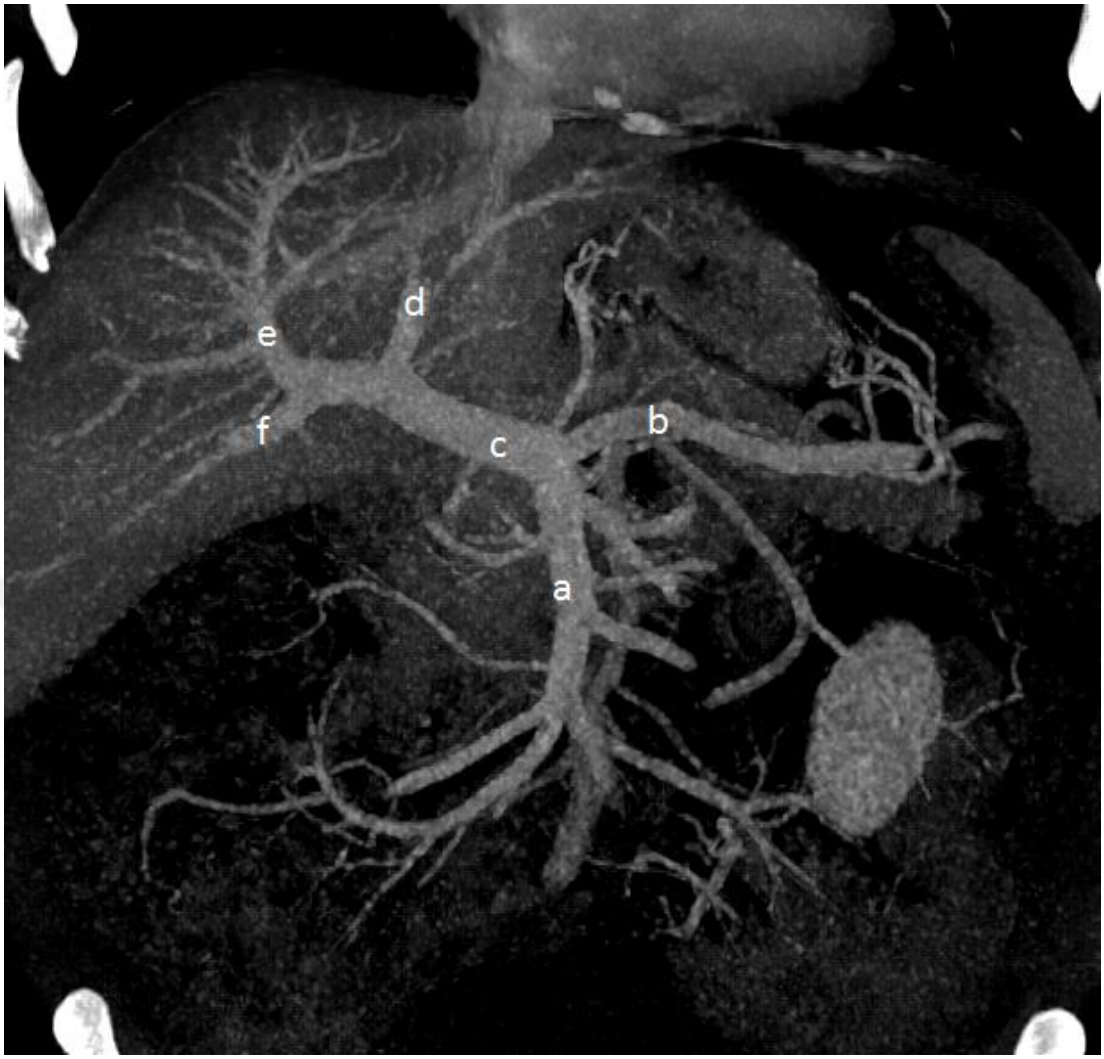
Portal venöz sistem (PVS), rektumun alt kısmı hariç olmak kaydıyla gastrointestinal sistem, pankreas, dalak ve safra kesesinin kanını karaciğere drene eder.

Splenik ven ve süperior mezenterik venin birleşmesi ile oluşan portal ven (PV), portal venöz sistemin ana damarı olup doğrudan karaciğere boşalarak karaciğere ulaşan toplam kan miktarının %75'ini oluşturur. Karaciğere ulaşan kan miktarının kalan %25'ini hepatik arter oluşturur.

Karaciğere girdikten sonra PV dallanıp sinüzoidlere ulaşır; aşağı yöndeki kan, hepatik lobül seviyesindeki merkezi damara, ardından hepatik damarlara ve sistemik venöz sisteme ulaşmak için alt vena kavaya (IVC) yönlendirilir.

Tipik olarak normal anatomide splenik ven (SV) süperior mezenterik ven (SMV) ile birleşerek hepatoduedonal ligaman içinde, posteriorda hepatik artere ve koledok kanalına doğru yükselen portal veni (PV) oluşturur.

Sol PV, kraniale dönmeden ve Couinaud hepatik segment I, II, III ve IV'ü besleyen dallanmadan önce kısa bir mesafe için yataydır. Sağ PV ön ve arka dallara ayrılır; ön dal V ve VIII. bölümleri besler ve arka dal VI ve VII. bölümleri besler. Ana portal venin söz konusu dallanma modeli genel poulasyonun %65'inde görülmektedir. Portal venin sağ ve sol gastrik venleri, kistik venler ve Sappey venleri gibi dalları da mevcuttur (14).



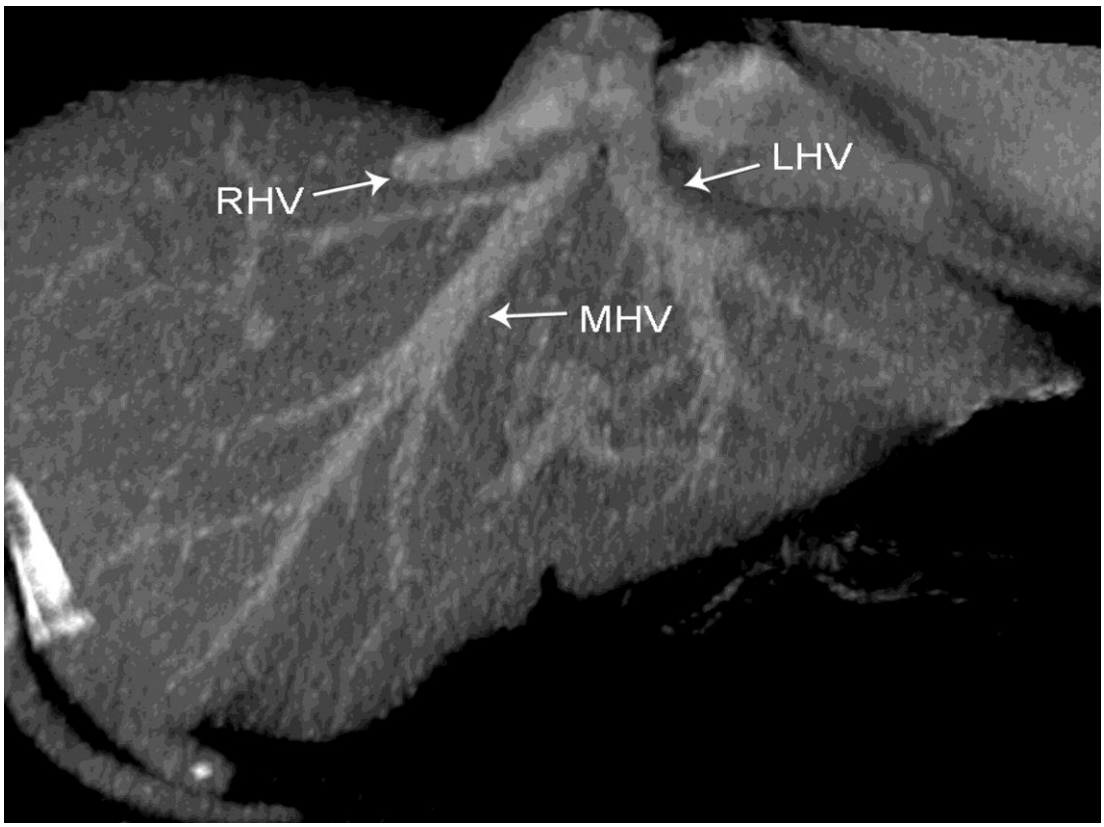
Şekil 7. Portal venöz anatomi. a: süperior mezenterik ven. b: splenik ven. c: portal ven. d: sol portal ven. e: sağ ön portal ven. f: sağ arka portal ven.

Sinüzoidal Dolaşım ve hepatik venler

Karaciğerin mikrovasküler sistemi, karaciğer parankimine sıvı taşınmasında ve maddelerin alımında doğrudan rol oynayan karaciğer arteriyolleri, sinüzoid tübüller, portal venüller, santral venüller ve lenfatikler gibi vasküler yapıları içerir.

Karaciğere ulaşan kanın önemli bir miktarı sinüzoidal alana portal venüller aracılığı ile girer. Söz konusu girişler afferent sfinkterler (diğer adıyla astar hücreleri) olarak adlandırılan sfinkterler tarafından korunmaktadır. Karaciğere ulaşan arteriyel kan ise sinüzoidlere karaciğer arteriolleri vasıtasyla girer. Bu damarlar, arterio-sinüs ince dalları, portal venüllerden kökenlerine yakın sinüzoidlerde sonlanırlar. Ayrıca

terminal portal venüller içerisinde arterio-portal anastomozlar (APA) olarak adlandırılan direkt konneksiyon alanları da tesbit edilmiştir. Söz konusu anastomozların miktarı türden türe farklılık göstermektedir. Bu anastomozların tamamının kontraktil olmasından dolayı sinüzoidler portal venöz ve arteriyel kanın karışımını alımaktadır (15).



Şekil 8. Hepatik venöz konfluens
Catalano OA. Published Online: March 01, 2008 https://doi.org/10.1148/rg.282075099

2.1.3. Histoloji

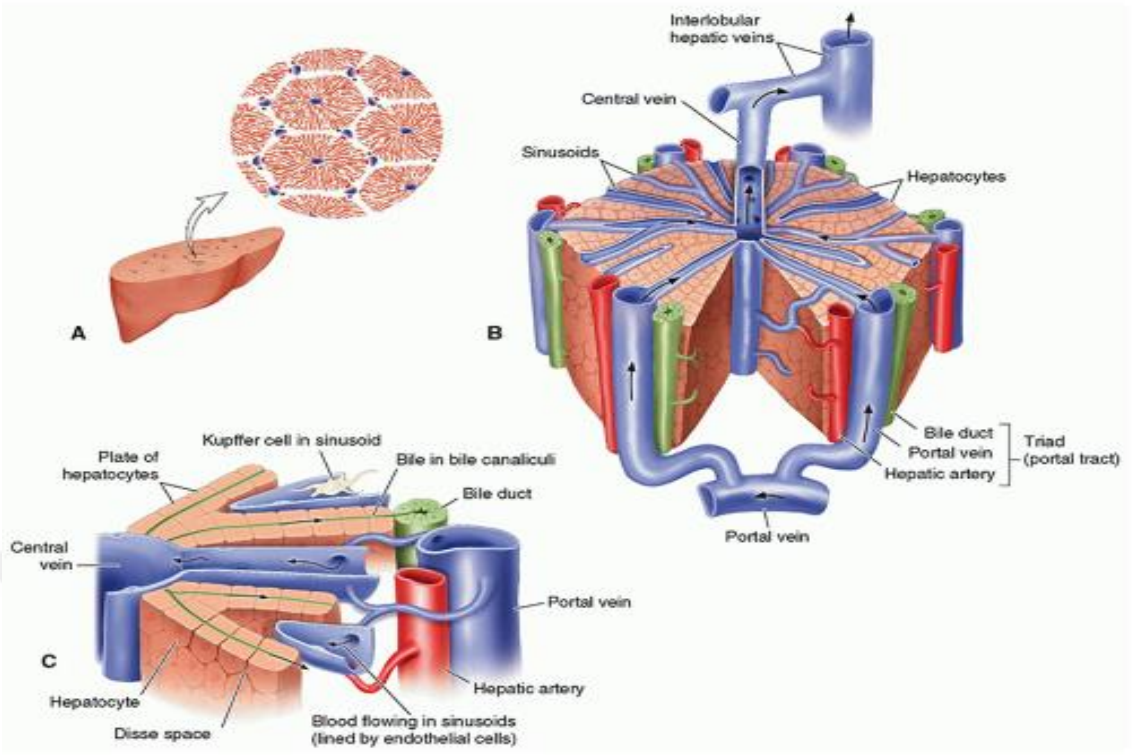
Karaciğerin anatomik birimi "hepatik lobül" olarak adlandırılmakta olup anatomik modalde

hepatik lobüller santral venlerden portal triadlara doğru dışarı yayılan ve bağ dokusu ile sınırlanan hepatositlerden meydana gelen çokgenler halinde düzenlenmiştir.

Karaciğerin fonksiyonel birimi ise “hepatik asinüs” olarak adlandırılır ve fonksiyonel modelde hepatositler sinüzoidlere portal venüller ve arterioller etrafında yönlendirilirler. Bu modelde santral venler merkezi olarak konumlandırılmaz.

Hepatik asinüs hepatik arteriyolden uzaklığa göre Zon 1, Zon 2 ve Zon 3 olmak üzere üç bölgeye ayrılır. Hepatik arteriyole en yakın olan karaciğer hücreleri (Zon 1) en yüksek oksijenize kanı alırken aynı zamanda intestinal alandan portal venüle ulaşan toksinlerden ilk etkilenen hücrelerdir. Zon 3 hücreleri ise asinüsün periferinde olup santral venin yakınında bulunur. Zon 2 hepatositleri ise Zon 1 ve Zon hepatositleri arasında konumlanır.

Anatomik modelin anlaşılması fonksiyonel modele göre daha kolay olmakla birlikte karaciğer patolojilerini anlamak ve bunları çözüme kavuşturmak açısından fonksiyonel model daha işlevseldir .Her iki modelde de portal venöz ve arteriyel kan, merkezcil olarak, yani merkezi damara doğru akarken, safra, merkezcil olarak, yani merkezi damardan uzağa doğru akar. Hepatositler sırasıyla portal ve arteriyel perfüzyondan besinleri ve oksijeni çıkarır ve hepatositlerden safra kanaliküllerine, kanalcıklara ve kanallara taşınan safra asitleri ve diğer safra bileşenlerini üretir(16) (Şekil 9).

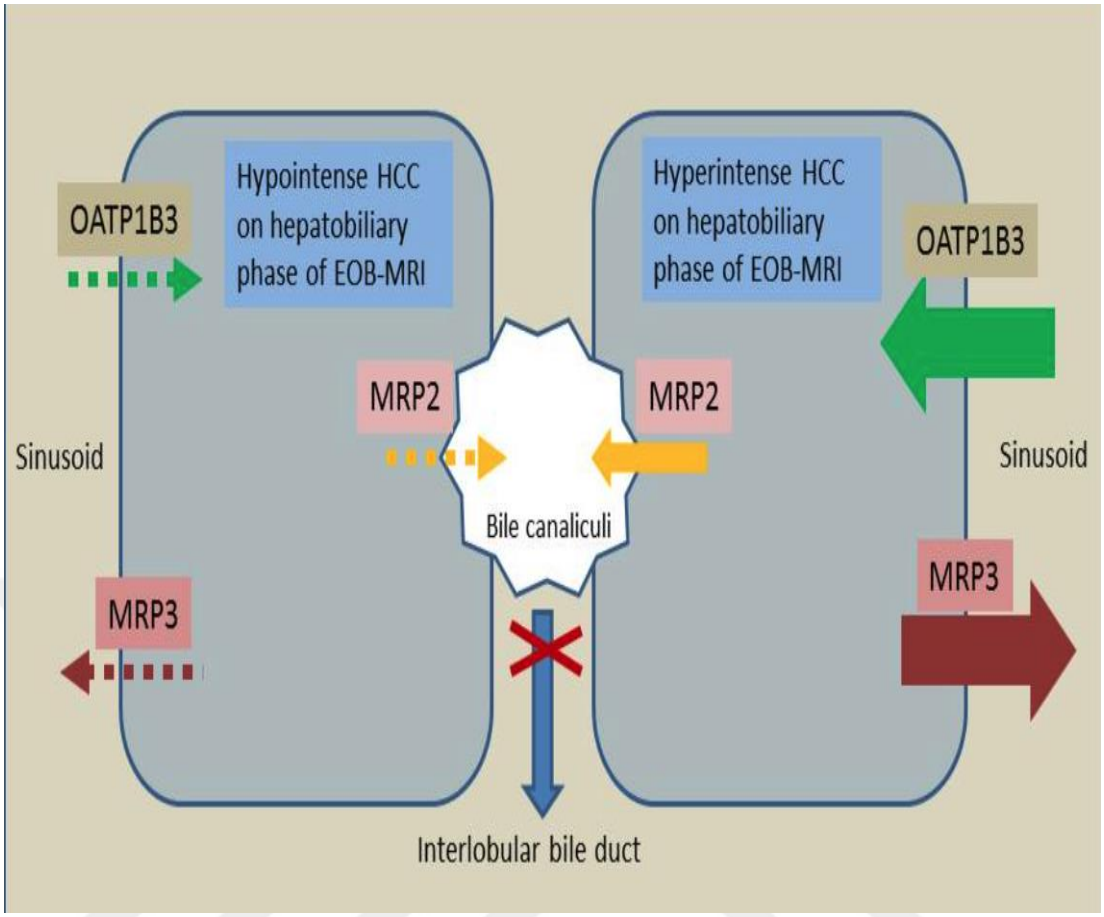


Şekil 9. Mikroskobik anatomi
https://radiologykey.com/the-liver-4/

2.1.4. Hepatosit Membran Transporter Proteinleri

Membran taşıyıcıları artık ilaçların membrandan geçişinin önemli belirleyicileri olarak kabul edilmektedir. Organik anyon taşıma polipeptitleri (OATP), farmakokinetik açısından önemli olan çeşitli dokularda eksprese edilen bir akış taşıyıcı ailesini oluşturur. 11 OATP taşıyıcısından OATP1B1, OATP1B3 ve OATP2B1, hepatositlerin sinüzoidal membranında eksprese edilir ve bunların substrat ilaçlarının karaciğer tarafından alımını kolaylaştırabilir.

OATP1A2, ince bağırsak enterositlerinin luminal membranında ve kan-beyin bariyerinde eksprese edilir ve potansiyel olarak bu bölgelerde ilaç taşınmasına aracılık eder. Klinik olarak kullanılan birçok ilacın OATP taşıyıcılarının substratları olduğu tespit edilmiştir(17) (Şekil 10).



Şekil 10. Memran transport ekspresyonunun şematik diyagramı
Kitao A, et al. Radiology (2010) 256: 817-826.

2.1.4.1. OATP Kanallarının Kontrast Ajan ile İlişkisi

Hepatobiliyer spesifik kontrast madde olan gadoksetik asit kulanılarak elde olunan manyetik rezonans (MR) görüntüleme, karaciğere spesifik olmayan diğer ekstrasellüler kontrast maddeler ile kıyaslandığında karaciğer lezyonlarının saptanmasında, tanı ve tedavi yönetiminde daha üstündür. (18,19) Söz konusu görüntüleme yönteminde (hepatobiliyer spesifik kontrast madde olan gadoksetik asit kulanılarak elde olunan manyetik rezonans görüntüleme) hepatositlerin bulunmadığı alanlar (örn. metastazlar, kistler veya apseler) pozitif kontrastlanmadan yoksundur (18, 20, 21).

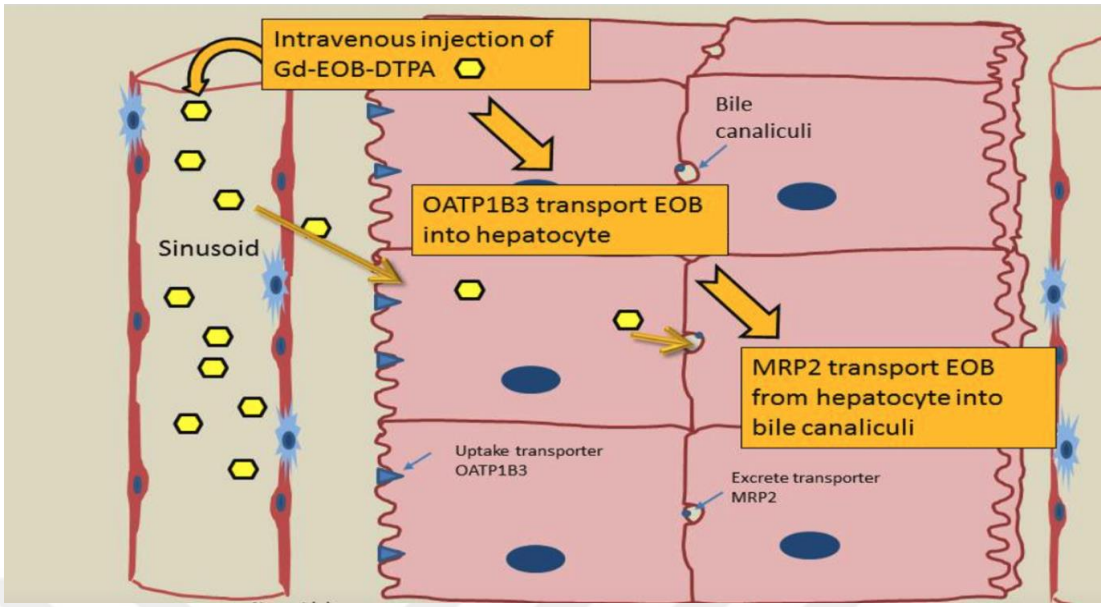
Hepatosellüler kökenli fokal lezyonlarda pozitif kontrastlanma meydana gelebilir. Bazı hepatoselüler karsinomlar, diferansiyasyonun derecesine bağlı olarak paradoksal hiperintens kontrastlanma bile gösterir (18,22).

Klinik pratikte karaciğerin kontrastlanmasıyla parankim intensitesindeki artış oldukça değişken olmakla birlikte bazı hastalarda kontrastlanmadaki azalmanın hepatik fonksiyondaki bozulmanın indirekt bir göstergesi olabileceği anlaşılmaktadır. Gadoksetik asidin sinüzoidal kandan karaciğere spesifik alım mekanizmasının veya mekanizmalarının anlaşılması, hastalarda sinyal yoğunluğunu tahmin etmek ve sinyal değişkenliğindeki karıştırıcı faktörleri belirlemek için bir önkoşuldur(18).

Geç hepatobiliyer faz sırasında gadoksetik asit kullanılan manyetik rezonans (MR) görüntüleme, hepatoselüler karsinomların (HCC'ler) karakterizasyonuna yardımcı olur.

Sağlıklı karaciğerlerde, ekstrasellüler dağılımı takiben gadoksetik asit, bazolateral membranda bulunan organik anyon taşıyıcı peptidler (OATP'ler) yoluyla hepatositlere girer ve kanaliküler taşıyıcı çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein 2 (MRP2) yoluyla safraya çıkar.İki tip taşıyıcı farklı şekilde düzenlenir (Şekil 11).

Radiology'nin Haziran 2010 sayısında Dr. Tsuboyama ve arkadaşları HCC'de OATP'ler mevcut olduğunda, gadoksetik asitin hücresel birikiminin MRP2'nin ekspresyonuna ve konumuna bağlı olduğunu gösterdi. MRP2'nin kanaliküler membran üzerinde lokalizasyonu kontrast maddesinin safra kanaliküllerine çıkmasına izin verdi ve bu da MR görüntülemede daha düşük kontrastlanma ile sonuçlandı(23).



Şekil 11. Gadoksetik asidin hücresel alım mekanizması
Kobayashi et al, ECR 2014 _C -0120

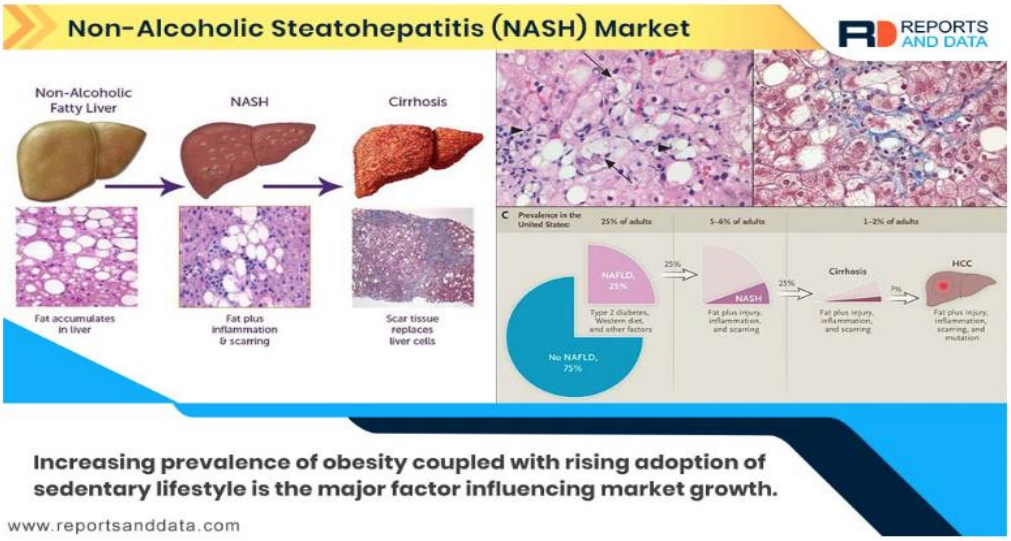
2.2. Diffüz Karaciğer Hastalıkları

2.2.1. Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya çapında %20 ila %46 prevalansı ile en sık görülen yaygın karaciğer hastalığıdır. NAFLD basit steatoz ve alkolsüz steatohepatit olarak alt bölümlere ayrılabilir. Basit steatoz vakalarının çoğu ilerleyici değildir, alkolsüz steatohepatit ise önemli bir azınlıkta kronik karaciğer hasarına ve ilerleyici fibrozise neden olabilir.

NAFLD'nin etkili risk sınıflandırması ve yönetimi, hepatik parankimal yağ, fibrozis ve inflamasyonun değerlendirilmesini gerektirir. Karaciğer biyopsisi mevcut altın standart olmayı sürdürüyor; ancak invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri hızla gelişmektedir ve bazı durumlarda biyopsinin yerini alabilir. Bu yöntemler arasında geleneksel ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi köklü teknikler ile ultrason elastografisi, kantitatif ultrason teknikleri, manyetik rezonans elastografi ve manyetik rezonans bazlı yağ nicelik belirleme teknikleri gibi daha yeni görüntüleme teknolojileri yer alır.(24)

NAFLD, alkol kullanımı, steatojeniklik gibi hepatik yağ birikimine yönelik herhangi bir ikincil nedenin yokluğunda patolojik hepatik steatoz varlığı (karaciğerin kesit alanının >%5'i yağ vakuolleri tarafından işgal edilir) olarak tanımlanan kronik bir karaciğer hastalığıdır. (24,25)Çalışma popülasyonuna ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişen, dünya çapında %20 ila %46 arasında değişen tahmini bir yaygınlığa sahiptir. (26)Amerika Birleşik Devletleri'nde NAFLD'nin nüfusun yaklaşık %30'unu (100 milyon) etkilediği tahmin edilmektedir. (27,28)Prevalans obez (%70) ve diyabetik (%90) bireyler arasında daha da yüksektir. (29)NAYKH ile ilişkili karaciğer bozukluğunun, 2020 yılına kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde transplantasyon gerektiren son dönem karaciğer hastalığının (ESLD) baskın nedeni olması bekleniyor.(24)



Şekil 12. NAFLD ile başlayıp siroza ve hepatosellüler karsinoma kadar uzanan süreç

NAYKH, iki kategoriye basitleştirilebilecek bir hastalık spektrumunu içerir: Basit Steatoz (BS), vakaların %70-75'i, inflamasyon veya hücresel hasar olmaksızın aşırı karaciğer yağı ile tanımlanır; ve (2) alkolsüz steatohepatit (NASH), vakaların %25-30'u, iltihaplanma ve hücresel hasarla birlikte aşırı karaciğer yağının varlığı ile tanımlanır. Birçok hastanın yağ birikimi, inflamasyon ve hepatosit hasarı spektrumunda yer alması nedeniyle BS ve NASH'ın tamamen farklı olmadığının anlaşılması önemlidir. Bununla birlikte, bu basitleştirme prognozun belirlenmesini ve klinik önemin değerlendirilmesini kolaylaştırır. Çoğu durumda BS ilerleyici değildir

ve karaciğer fibrozu veya ilerleyici karaciğer hastalığıyla sonuçlanmaz. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan boylamsal eşleştirilmiş biyopsi çalışmaları, BS'li bazı hastalarda inflamasyon ve fibrozis gelişebileceğini ve %20-30'a varan oranda NASH'a ilerleyebileceğini göstermiştir. NASH hastalarında ilerleyici inflamasyon veya karaciğer fibrozisi gelişme riski %20-50'dir ve 5 yıllık kümülatif hepatoselüler karsinom insidansı %2-20'dir. Ayrıca NAYKH, kardiyovasküler hastalık mortalitesindeki yaklaşık %300'lük artışın etkisiyle %70'lik genel mortalite artışına sahip bağımsız bir kardiyovasküler hastalık risk faktörüdür.(24)

2.2.2. Biyopsinin Rolü

Yeterli NAFLD risk sınıflandırması ve yönetimi, hepatik parankimal yağ, inflamasyon ve fibrozisin değerlendirilmesini ve tercihen miktarının belirlenmesini gerektirir.

Mevcut altın standart karaciğer biyopsisi olmaya devam ediyor. NAFLD hastalarında karaciğer biyopsi örneği değerlendirmesi şu anda Brunt skorlama sisteminin Kleiner modifikasyonu veya NASH-CRN (Nonalkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı) skorlama sistemi dahil olmak üzere standardize patolojik evreleme sistemleri kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir(24).

Klinik kriterlere göre NASH (alkolik olmayan steatohepatit) olasılığı daha yüksek olan hastalar genellikle karaciğer biyopsisine yönlendirilecektir. Karaciğer biyopsisinin sınırlamaları arasında örnekleme hatası, gözlemciler arası değişkenlik, hasta kaygısı ve işleme bağlı morbidite ve mortalite yer alır. Sonuçta, NAFLD'nin yüksek prevalansı, karaciğer biyopsisinin yaygın NAFLD risk sınıflandırması için uygun bir araç olmadığı anlamına gelir(24).

2.2.3. Karaciğer Parankim Hastalığı Değerlendirilmesinde Noninvaziv Metodlar

NAFLD değerlendirmesi için çeşitli görüntüleme yöntemleri giderek daha fazla kullanılmaktadır ve geleneksel görüntüleme tekniklerinin yanı sıra yeni

teknolojileri de içermektedir. Geleneksel görüntüleme teknikleri B-mod ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeden oluşur. NAFLD hastalarında bu tekniklerle elde edilen bulgular lipid birikimine dayanmaktadır. Ancak inflamasyonun ve sirozdan daha düşük fibrozis derecelerinin değerlendirilmesi konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle mümkün değildir. Daha yeni görüntüleme teknolojileri, geleneksel teknolojilerle birlikte giderek daha fazla kullanılmaktadır ve bunlar arasında ultrason elastografisi (USE), kantitatif ultrason bazlı teknikler, manyetik rezonans elastografisi (MRE) ve manyetik rezonans bazlı yağ nicelik belirleme teknikleri bulunmaktadır.(24)

2.3. Karaciğer Hastalıklarında Görüntüleme

2.3.1. Ultrasonogrsfi

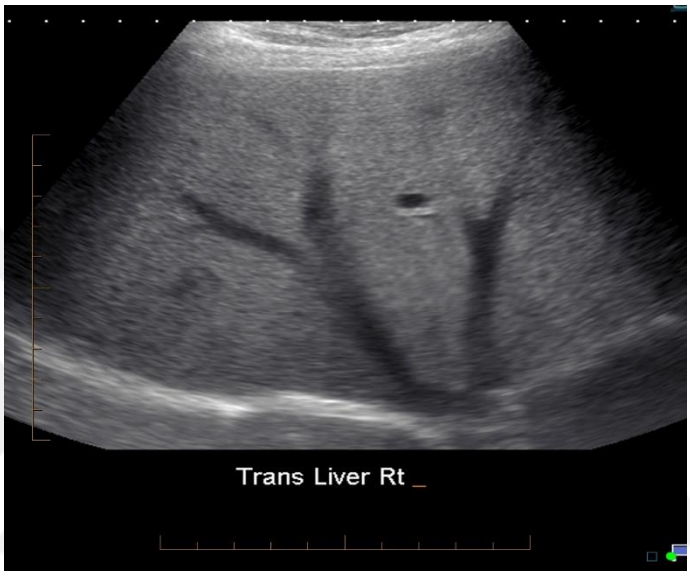
Görüntüleme tekniği olarak US, invaziv olmaması, yaygınlığı ve ucuz olması nedeniyle NAFLD taramasında faydalıdır (30,31). US ayrıca portal hipertansiyonun herhangi bir kanıtını tanımlama olanağı da vermektedir (30,32).

Sonografik olarak hepatosteatoz tanısı koymak için karaciğer parankimi sağ böbrek veya dalak ile karşılaştırılır. Söz konusu organlar ile kıyaslandığında hepatik parankimin parlaklığının (yani ekojenitesinin) artması hepatosteatoz olarak değerlendirilir. Yağlanmanın derecesi parlaklığın (yani ekojenitenin) derecesi ile koreledir.

Yağ infiltrasyonu hepatositlerin %20'sinden fazlasını etkilediğinde ve duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %100 ve %90 olduğunda steatoz US ile tespit edilebilir (30,33,34).

Ancak US'da pediatrik NAFLD'de kullanımı konusunda önemli bir tartışma vardır. Son zamanlarda, Awai ve arkadaşları mevcut kanıtların çocuklarda yağlı karaciğerin tanısı veya derecelendirilmesi için ultrasonografinin kullanımını desteklemediğini doğrulayan sistematik incelemelerini sonuçlandırdılar.(35) Bu nedenle, eğer US göreceli olarak düşük maliyeti, tıp camiasındaki geniş yayılımı ve

pediatrik popülasyondaki uygulanabilirliği nedeniyle tarama olarak kullanılabiliyorsa, klinisyenler US sınırlarının farkında olmalıdır: bu yöntem steatoz ve steatohepatit arasında ayrım yapamaz, yağ infiltrasyonunun derecesini kesin olarak belirleyemez, steatoz ile artmış ekojenite ile karakterize diğer yaygın karaciğer hastalıkları arasında ayrım yapamaz ve son olarak, hepatik fokal lezyonlardan korunmuş veya fokal steatoz alanlarını her zaman tanımlayamaz(30,36,37).

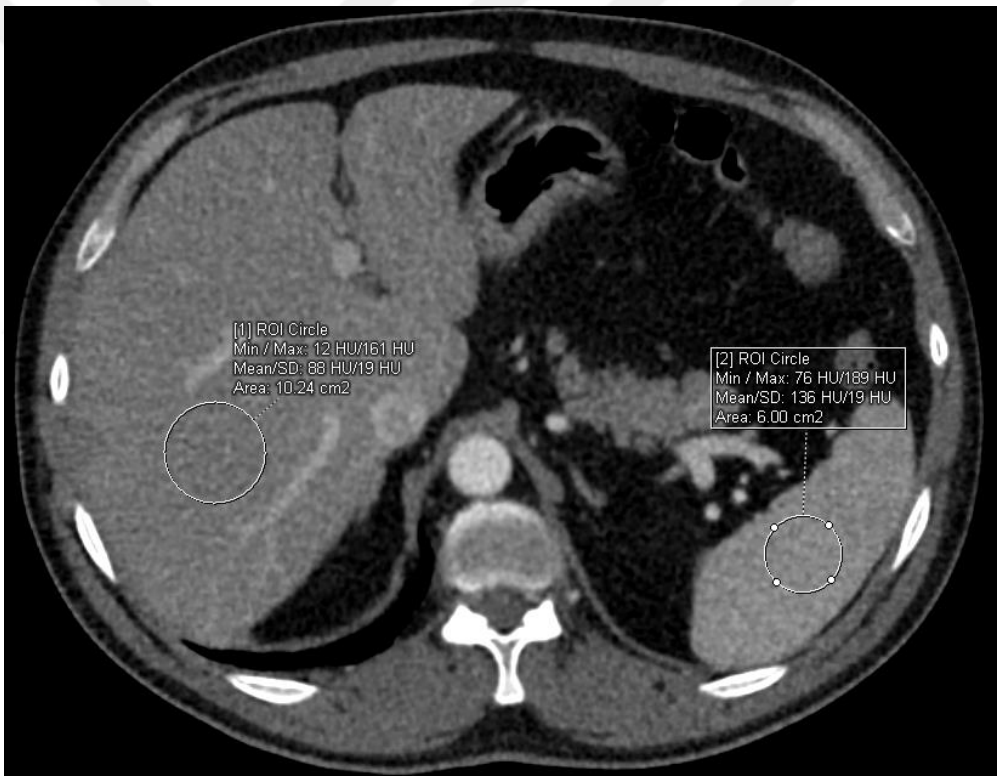


Şekil 13. Hepatosteatozda sonografik olarak artmış karaciğer ekojenitesi
Case courtesy of Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 7310

2.3.2. Kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastsız BT'de normal karaciğer, dalak ve kandan biraz daha fazla atenüasyona sahiptir ve intrahepatik damarlar nispeten hipoatenüe yapılar olarak görülebilir. Karaciğer atenuasyonu dalağa göre en az 10 HU daha az ise veya karaciğer atenuasyonu 40 HU'dan az ise yağlı karaciğer tanısı konulabilir. Şiddetli yağlı karaciğer vakalarında intrahepatik damarlar, yağ içeren karaciğer dokusuna göre aşırı hipoatenue görünebilir. Örneğin Ricci ve arkadaşları, karaciğer-dalak zayıflama oranını ölçtüler ve 1'den düşük bir oranı yağlı karaciğerin göstergesi olarak yorumladılar (38).

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT), yağlı karaciğer miktarının belirlenmesinde US'ye göre daha fazla özgüllük sunar. Bu teknikle, yetişkinlerde karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında sırasıyla %82 ve %100 duyarlılık ve özgüllük ile karaciğer ve dalak zayıflama değerlerindeki fark ölçülerek yağlı karaciğer tespit edilir. Bununla birlikte, makroveziküler steatozun kantitatif değerlendirmesi için klinik olarak kabul edilebilir olmayan BT tanısal performansına dair kanıtlar mevcuttur. Ayrıca, tekrarlanan BT'nin pediatrik hastalarda kanser insidansını artırma yönünde belirlenmiş bir risk taşıdığı göz önüne alındığında, pediatrik NAYKH'de BT kullanımının pratik olmadığı kabul edilmeli ve yalnızca acil durumlar ve maligniteler için saklanmalıdır (30).



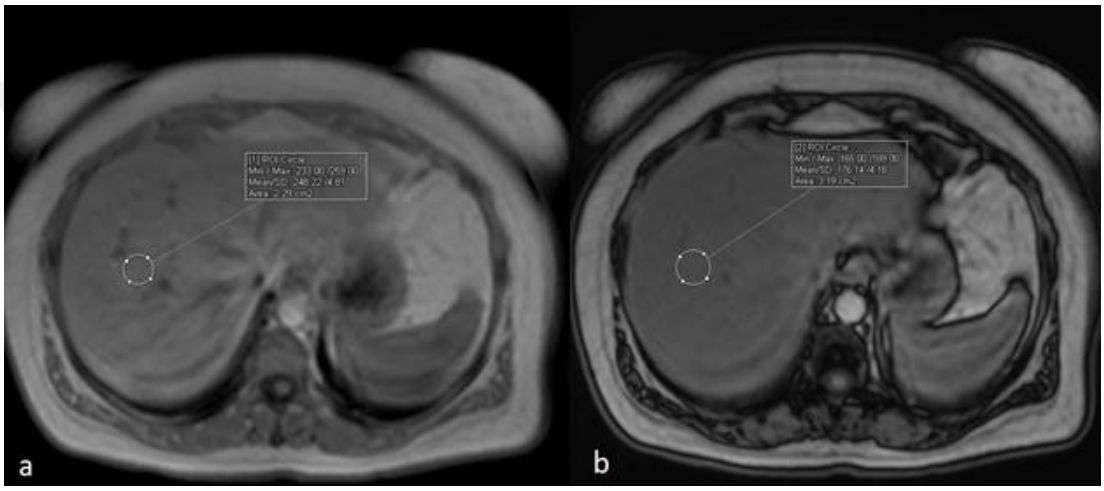
Şekil 14. Kontrastlı BT'de karaciğerde yaygın yağ birikimi. Karaciğerin atenuasyonu (88 HU), dalağınkinden (136 HU) belirgin şekilde daha düşüktür.

2.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR, su ve yağdaki proton sinyalinin doğrudan ölçümü yoluyla karaciğer yağ içeriğinin saptanmasına ve miktarının belirlenmesine olanak sağlayan, kontrast mekanizmaları açısından zengin bir görüntüleme yöntemidir.

Geçmişte kullanılan geleneksel kalitatif yöntemler arasında faz içi ve dış faz görüntüleme veya yağ baskılama yöntemleri (T1 ağırlıklı gradyan-eko ve T2 ağırlıklı hızlı spin-eko sekansları) yer alır. Bu yöntemler steatozun niteliksel değerlendirmesini mümkün kılsa da, doğruluklarını azaltan birden fazla kafa karıştırıcı faktör nedeniyle niceliksel değerlendirme için uygun değildirler (39).

Hepatosteatoz durumlarında dış faz görüntülerde sinyal intensite kaybı yaşanır (Şekil 15).



Şekil 15. T1 Ağrılıklı faz içi görüntülerde (a) hiperintens olan karaciğer parankiminde faz dışı görüntülerde (b) hepatosteatoz ile uyumlu sinyal kaybı mevcut.

Manyetik rezonans (MR) çocuklukta ilgi çekici olabilir çünkü ne invaziv ne de radyasyonludur ve karaciğer yağ infiltrasyonunu güvenilir bir şekilde ölçme kapasitesi sunar.

Pacifico ve ark. özellikle orta ve şiddetli steatozlu pediatrik hastalarda MRG ve US arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Çocukluk çağındaki karaciğer biyopsisine kıyasla MRG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü hakkında veri mevcut değildir; erişkin popülasyonda histopatolojik bulgulara göre duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %100 ve %90,4'tür. Bununla birlikte, histoloji, MRI'da mevcut olan yağ tarafından kaplanan doku hacminin fraksiyonu yerine, ilgili hepatositlerin bir fraksiyonunu verdiğinden, doğrudan bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir (30).

2.3.4. Manyetik Rezonans Spektroskopi

Karaciğer yağ içeriğinin MRI ölçümü farklı tekniklerle gerçekleştirilebilir; bunlardan 1H-MRS ve PDFF, klinik uygulama ve araştırma çalışmalarında en çok kullanılanlardır. Son on yılda, 1H-MRS, hastalarda karaciğer yağ konsantrasyonlarının noninvaziv kantitatif değerlendirmesi için altın standart olarak kabul edildi. Hepatositlerdeki suyun ve birikmiş trigliseritlerin doğrudan proton sinyali ölçülerek, karaciğer yağının yüzdesi tahmin edilebilir.1H-MRS, hepatik steatozu doğru bir şekilde ölçebilir ve histolojiyle belirlenen steatoz ile yüksek korelasyona sahiptir.1H-MRS'nin dezavantajları, uzun edinim süresi ve karmaşık planlama prosedürü ve son işlemlerdir (40).

2.3.5. Karaciğerde Kulannılan Kontrast Maddeler

MR görüntüleme, fokal hepatik lezyonları manyetik rezonans görüntülemede (MRI) yeterince karakterize etmek amacıyla fokal karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesi için yerleşik bir görüntüleme yöntemidir. Lezyonun veya normal karaciğer parankiminin sinyal yoğunluğunu değiştirebilen ve böylece lezyonun karakterizasyonuna katkıda bulunabilen kontrast maddelerin (CM) kullanılması gereklidir. (41–45) MR'ın CM tarafından indüklenen sinyal yoğunluğu değişikliklerine duyarlılığı, gadolinyum veya manganezin paramanyetik özelliklerini veya demirin süperparamanyetik özelliklerini kullanan birkaç farklı tipte karaciğere özgü kontrast ortamının (LSCM) geliştirilmesine yol açmıştır. Gadolinyum-dietilentriamin penta-asetik asit (Gd-DTPA) (Magnevist, Schering AG, Berlin, Almanya) ve Gd-DTPA-bismetilamid (BMA) (Amersham Health, Oslo, Norveç) gibi spesifik olmayan gadolinyum şelatları hücre dışı sıvı (ECF) alanında dağıtılanlar şu anda en yaygın kullanılan kontrast maddelerdir. (41,46) Bu kontrast maddeler, tümör ve normal karaciğer parankimi arasındaki farklı kan akışının karakteristik lezyon kontrastlanma modellerine yol açtığı kontrast artışının dinamik fazı sırasında en etkilidir. Ne yazık ki, dinamik faz görüntüleme tek başına bazen hepatik lezyonların doğru tanısı için yetersiz kalabilmektedir (41,47).

Karaciğere özgü kontrast madde, hepatik dağılımın farklı yöntemlerine göre alt bölümlere ayrılabilir: Birincisi, yavaş infüzyondan sonra hepatositlerde biriken kontrast madde kullanılarak hepatoselüler bölmeye özel dağılım elde edilebilir; ikincisi, vasküler-interstisyel bölmeye bir başlangıç dağılımıyla (geleneksel hücre dışı kontrast maddeye benzer bir şekilde) kombine perfüzyon ve hepatosit seçici özellikleri gösterir ve enjekte edilen dozun bir kısmı hepatositlere alınır ve hepatik dokunun sinyal yoğunluğunun artmasına neden olur (41).

Demir oksit parçacıklarının süperparamanyetik etkisinin kullanımı, retiküloendotelyal sistemdeki (RES) dağılıma dayanır; bu dağılım genellikle normal parankimde ve iyi huylu hepatoselüler lezyonlarda iyi temsil edilir ve çoğu malign lezyonda yoktur. Hepatosit spesifik kontrast maddelerin dağılım mekanizması ve fokal karaciğer lezyonlarının (FLL) biyolojik ve histolojik özellikleri hakkında detaylı bilgi sahibi olmak, fokal karaciğer lezyonlarının ayırıcı tanısında doğruluk orsnını ciddi bir şrkilde artıracaktır.

Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme fokal karaciğer lezyonlarının saptanmasında önemli bir araç olup hepatobiliyer spesifik kontrast maddeler (LCSM) ile bening lezyonları malign lezyonlardan ve hepatosit içeren lezyonları hepatosit içermeyen lezyonlardan yüksek doğrulukla ayırt etmek mümkündür

LSCM enjeksiyonundan sonra kontrast davranışını anlamak için kontrast artışını FLL'nin hem biyolojik hem de histolojik bulgularıyla ilişkilendirmek gerekir (41).

2.3.6. Karaciğere Spesifik Kontrast Maddeler

2.3.6.1. Gadolinyum etoksibenzil-dietilentriaminpentaasetik asit (Gd-EOB-DTPA)

Karaciğere özgü en yaygın kontrast madde, Amerika Birleşik Devletleri'nde Eovist (Bayer Healthcare Pharmaceuticals) ve Avrupa'da Primovist (Bayer Schering

Pharma) adıyla pazarlanan gadoksetik asittir (gadolinyum etoksibenzil dietilentriaminpentaasetik asit [Gd-EOB-DTPA]). İntravenöz bolus enjeksiyondan sonra, gadoksetik asit dinamik fazda ilk olarak vasküler ve ekstravasküler boşluklara dağılır ve daha sonra hepatositler tarafından aşamalı olarak alınır ve hepatobiliyer fazda (HBP) safra kanallarına atılır (4,5,9).

Gadoksetik asit vasküler ve ekstravasküler alanlara dağıldıktan sonra (dinamik faz), hepatositlere alımı sinüzoidal ve kanaliküler membranlarda iki farklı mekanizma tarafından belirlenir (4,5,9). Normal şartlarda, sinüzoidal membran üzerinde eksprese edilen iki taşıyıcı, gadoksetik asidin hepatositler tarafından alımında anahtar rol oynar: organik anyon taşıyıcı polipeptit (OATP) 1B1 ve 1B3.

OATP1B3 ana taşıyıcı olarak kabul edilir ve ekspresyonunun derecesi, hepatobiliyer fazdaki artışın derecesi ile koreledir (4). Karaciğer hücreleri tarafından alınan gadoksetik asit, hepatositlerin kanaliküler tarafında eksprese edilen çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein (MRP) 2'nin etkisi ile safra kanaliküllerine atılır (4,5,9).

Hepatositlerden gadoksetik asit ekskresyonu sinüzoidal membran yoluyla da meydana gelebilir. MRP1 ve MRP3, sinüzoidal membranda yer alan ve gadoksetik asidin sinüzoidlere geri akışına izin verebilen taşıyıcılardır. Bu taşıyıcılar normalde düşük seviyelerde eksprese edilir ancak kolestaz gibi patolojik durumlarda yukarı doğru düzenlenebilir.

Gadolinyum etoksibenzil-dietilentriaminpentaasetik asit (Gd-EOB-DTPA), paramanyetik bir hepatobiliyer manyetik rezonans (MR) kontrast maddesidir. OATP1B1/B3'e bağımlı hepatosit spesifik alımı ve paramanyetik özellikleri nedeniyle, Gd-EOBDTPA ile güçlendirilmiş MRI'nın karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi için potansiyel olarak kullanılabileceğini gösteren artan kanıtlar ortaya çıkmıştır (48).

Gadoksetik asit (Gd-EOB-DTPA; Primovist, Bayer Healthcare, Berlin), T1 ağırlıklı görüntülemeye yönelik bir paramanyetik hepatobiliyer manyetik rezonans (MR) kontrast maddesi olup (49) intravenöz enjeksiyondan sonra, enjekte edilen

dozun yaklaşık %50'si spesifik OATP1B1/B3'e bağımlı hepatosit alımına uğrar ve hepatositlerin kanaliküler membranında çoklu ilaca dirençli protein 2 (MRP2) yoluyla ardışık safra yoluyla atılım gerçekleşir (48,50).

Burada OATP1B1/B3 – MRP2 yolunu kullanan Gd-EOB-DTPA ve ICG aynı taşıma mekanizmalarına bağımlıdır; bu nedenle, ICG klirensine benzer şekilde, gadoksetat disodyumla zenginleştirilmiş MR görüntüleme, karaciğer fonksiyonunun niceliksel değerlendirmesi için bilgi sağlamalı ve hepatik fonksiyonun anatomik olarak tanımlanmasına olanak sağlamalıdır (48,51–53).

Daha önce yapılan birkaç çalışma, karaciğer fonksiyonu bozulmuş veya ilerlemiş karaciğer fibrozisi olan hastaların, karaciğer parankimal artışında azalma ile ortaya çıktığını ve karaciğer fonksiyonunu gösteren çeşitli biyokimyasal ve klinik parametreler ile Gd-EOB-DTPA uygulamasından sonra sinyal yoğunluğuna (SI) dayalı ölçümler arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (48).

2.3.6.2. Gadobenat Dimeglumin (Gd-BOPTA)

Gadobenat Dimeglumin (Gd-BOPTA; Multi-Hance, Bracco, Milan, İtalya), hücre dışı boşluktaki spesifik olmayan dağılımı spesifik hepatosit alımı ve safra yoluyla atılımla birleştiren, intravenöz olarak uygulanan yeni bir gadolinyum şelatıdır. Klinik öncesi çalışmalar, sıçanlarda Gd-BOPTA'nın hepatobiliyer atılım düzeyinin %38,6'ya kadar çıktığını bildirmiştir. Bununla birlikte, insanlarda atılım oldukça düşüktür, %2 ila %4 civarında olup, karaciğer parankiminde yeterli artış olduğunu gösterir (54).

Önceki çalışmalar, insanlarda Gd-BOPTA'nın intravenöz uygulanmasından sonra karaciğer parankiminde uzun süreli, doza bağlı bir artış olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, faz II klinik çalışmalarda Gd-BOPTA ile MR görüntülemenin kalitatif ve kantitatif değerlendirmeleri, Gd-BOPTA'nın hepatoselüler olmayan tümörlerde minimal veya hiç artış olmadan karaciğer parankimini güçlendirdiğini ve MR görüntülemenin küçük hepatik metastazları tespit etme yeteneğini geliştirdiğini göstermiştir. Ayrıca Gd-BOPTA'nın alımı, Gd-BOPTA'nın hepatoselüler karsinom

(HCC) odaklarını iyi huylu rejeneratif nodüllerden ayırt edebilme olasılığını ortaya koydu. Ancak aynı zamanda, iyi farklılaşmış HCC'deki bu tür bir artış, HCC lezyonlarını gizleyebilir ve bu şekilde Gd-BOPTA ile güçlendirilmiş MR görüntülemenin HCC nodüllerini tespit etmedeki etkinliğini azaltabilir (54).

3. MATERYAL METOD

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 01.06.2023 tarih ve 405 sayılı kararı ile tez çalışması olarak uygun görülmüş ve onay almıştır.

Ocak 2021 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma hastanesi Radyoloji kliniğine başvuran ve gadoksetik asit (Pirimovist 0,25 mmol/mL, Bayer Farma, Berlin, Almanya) kullanılarak MRG çekimleri yapılan 122 siroz hastası ve 71 siroz olmayıp başka nedenlerle hepatosit spesifik MRG çekimi yapılan ve toplamda 193 kişiden oluşan grup çalışmaya dahil edilmiştir. Siroz hastalarının karaciğer parankim hastalığı biyopsi tanısıyla ve/veya görüntüleme özellikleri ile doğrulanmıştır

Kontrol grubunun dışlama kriterleri arasında karaciğer cerrahi operasyon öyküsü, MRG çekimini tolere edememe, optimal intensite ölçümü yapımına engel olan hareket artefaktları ve safra sisteminin emilimini bozacak diğer karaciğer patolojileri (toksik hepatit,kalküloz kolesistit,kolelitiazis, koledokolitiazis vs) bulunmaktadır.

Hasta grubunun dışlama kriterleri ise herhangi bir organ sisteminin önceki veya mevcut kanseri varlığı, karaciğer hemodinamisini etkileyebilecek büyük fokal karaciğer lezyonu (veya lezyonları), safra yolu tıkanıklığı ve kötü görüntü kalitesi olarak belirlenmiştir.

3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmaya katılan hastaların ve kontrol grubunun hepatosit spesifik ajanın kullanıldığı karaciğer MR görüntüleri Atatürk Ünivesitesi Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü Manyetik Rezonans biriminde alındı.

Dinamik üst batın MRG çekiminde kullandığımız planlar haste localizer, t2 haste koronal[tekrarlama zamanı (TR) 1400 , eko zamanı (TE) 87 msn , görüntüleme

alanı(‘field of view’ = FoV 366 mm , kesit kalınlığı 5 mm)]ve aksiyel [tekrarlama zamanı (TR) 1600 , eko zamanı (TE) 97 msn , görüntüleme alanı(‘field of view’ = FoV 380 mm , kesit kalınlığı 5 mm)], t2 haste fs aksiyel [tekrarlama zamanı (TR) 1400 , eko zamanı (TE) 89 msn , görüntüleme alanı(‘field of view’ = FoV 421 mm , kesit kalınlığı 6.5 mm)], t1 fl2d opp-in aksiyel [tekrarlama zamanı (TR) 237 , eko zamanı (TE) 2.38 msn , görüntüleme alanı(‘field of view’ = FoV 373 mm , kesit kalınlığı 5 mm)], ep2d diffüzyon aksiyel b50_b400_b800, t1 vibe dixon aksiyel [tekrarlama zamanı (TR) 6.72 , eko zamanı (TE) 2.39 msn , görüntüleme alanı(‘field of view’ = FoV 400 mm , kesit kalınlığı 2.5 mm)] predinamik ve dinamik sekanslardır.

Hastalar masaya sırtüstü pozisyonda yatırıldı. Kaydı yapılan hastanın localizer imajının alınması için gerekli uyarılara komut vererek ön görüntü planların alınması beklendi.Daha sonra koronal ve aksiyel planlamaları kuruldu.Aksiyel koronal ve sagittal reformatlarda üç planda topogram imajların çıkması beklendi. T2 ağırlıklı görüntüler alındıktan sonra önce predinamik T1 ağırlıklı görüntüler alındı ve daha sonra önceden hazırlanmış gadoksetik asit (Primovist 0,25 mmol/mL, Bayer Farma, Berlin, Almanya) önceden ayarlanmış olan enjektör pompası ile hastaya verildi. Arteryel , portal venöz , geç venöz ve 20. Dakikada hepatobiliyer faz imajlar elde edildi.

Bu hastalara ait MELD (Model For End-Stage Liver Disease), ALBİ (albümin-bilirübin) skoru ve kompanzasyon- dekompanzasyon durumları kaydedildi.

3.3. Görüntülerin Analizi

Hepatobiliyer spesifik ajanla elde olunan görüntüler MR sisteminin iş istasyonuna (syngo.via) aktarıldı.

Geç hepatobiliyer faz MR görüntüleri üzerinden karaciğer sağ lobun alt segmentlerinden (segment V ve VI'nin ortalaması) (ROI alanı: 2-5 cm2), böbreküstü abdominal aort lümeninden (ROI alanı: 1cm2), karaciğer hilus seviyesindeki portal ven lümeninden (ROİ alanı: 1 cm2) ve dalağın alt lobunun parankiminden (ROI alanı: 1cm2) ROİ (region of interest)'ler çizilerek kantitatif ölçümler yapıldı.

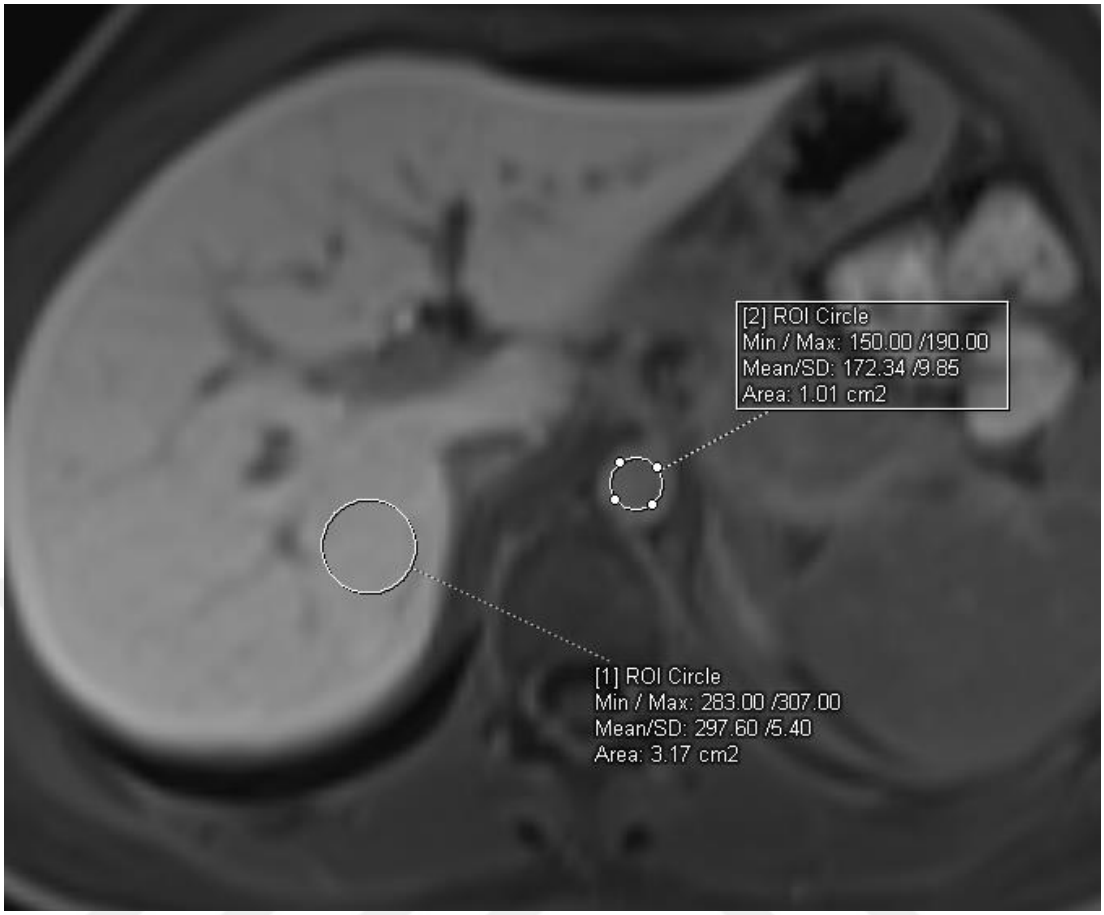
Kan havuzu parankimal relativite indeksi (BPRE) aşağıdaki formüle göre hepatobiliyer faz (HBF) MR'lar üzerinden yapılan yukarıdaki ölçümlere göre karaciğer parankimal sinyal intensitesi (K) ve dalak parankimal sinyal intensitesinin (D), böbrek üstü aort sinyal intensitesi (A) ve portal ven sinyal intansitesinin (P) çarpımına oranı olarak hesaplandı:

$$BPRI = \frac{\text{HBF Karaciğer parankim sinyali x HBF Dalak parankim sinyali}}{\text{HBF Aort lumen sinyali x HBF Portal ven lumen sinyali}}$$

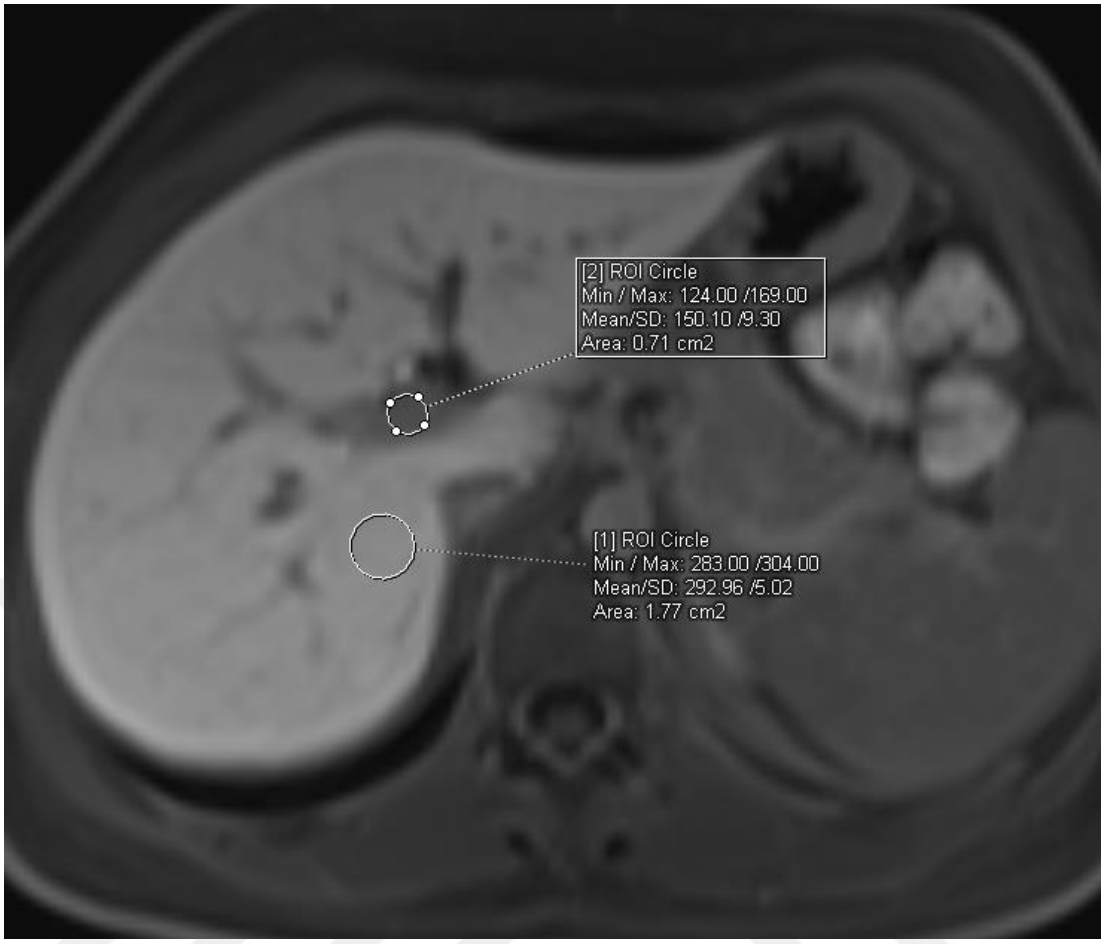
Gözlemci içi değişkenliğin hesaplanması için rastgele seçilen 50 hasta aynı kişi tarafından tekrar değerlendirildi. Ayrıca gözlemciler arası varyabilitenin tesbiti için rastgele seçilen 50 hasta başka bir gözlemci tarafından ölçüldü ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Yukarıdaki formüle göre elde olunan kantitatif değerlerin kronik karaciğer hastalarının MELD ve ALBİ skorları ile korelasyonu ve dekompanzasyonu öngörmedeki gücü değerlendirildi.

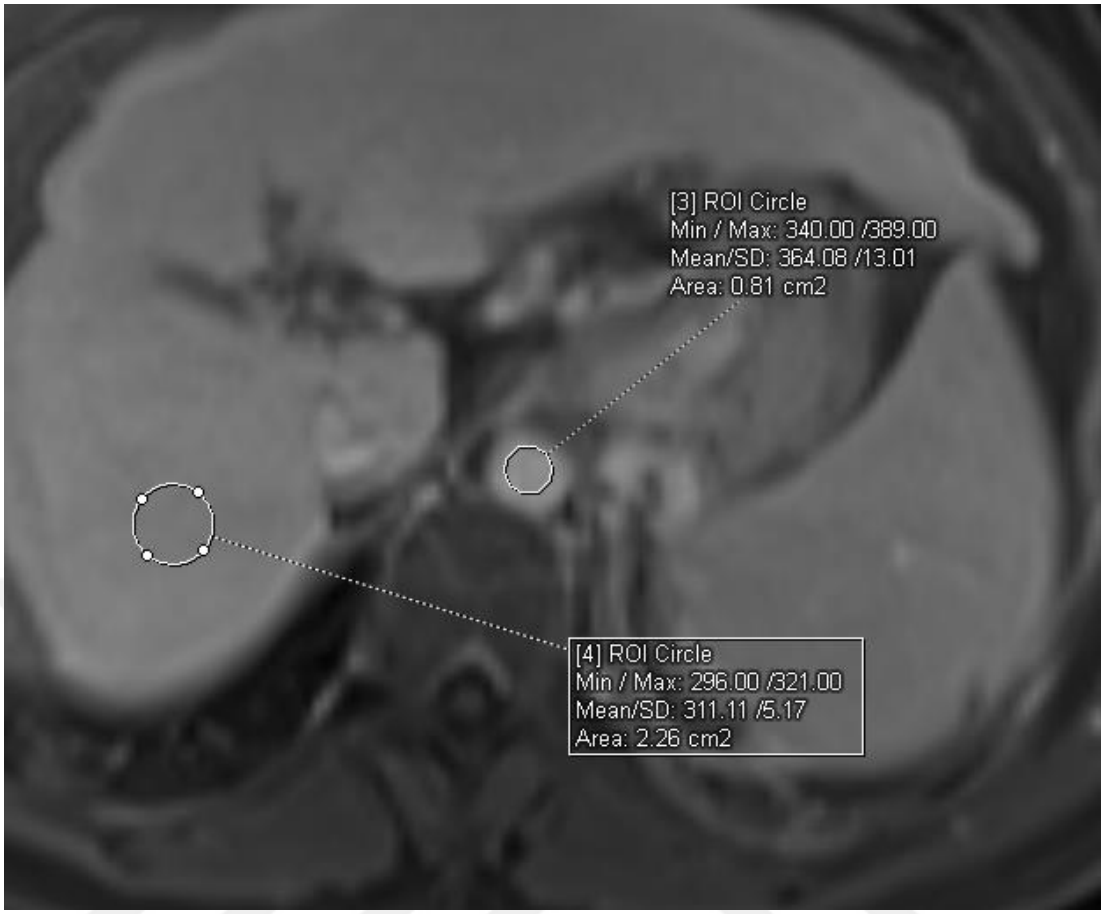
Söz konusu anatomik yapılardan ölçülen ROİ örneklemeleri aşağıda gösterilmiştir.



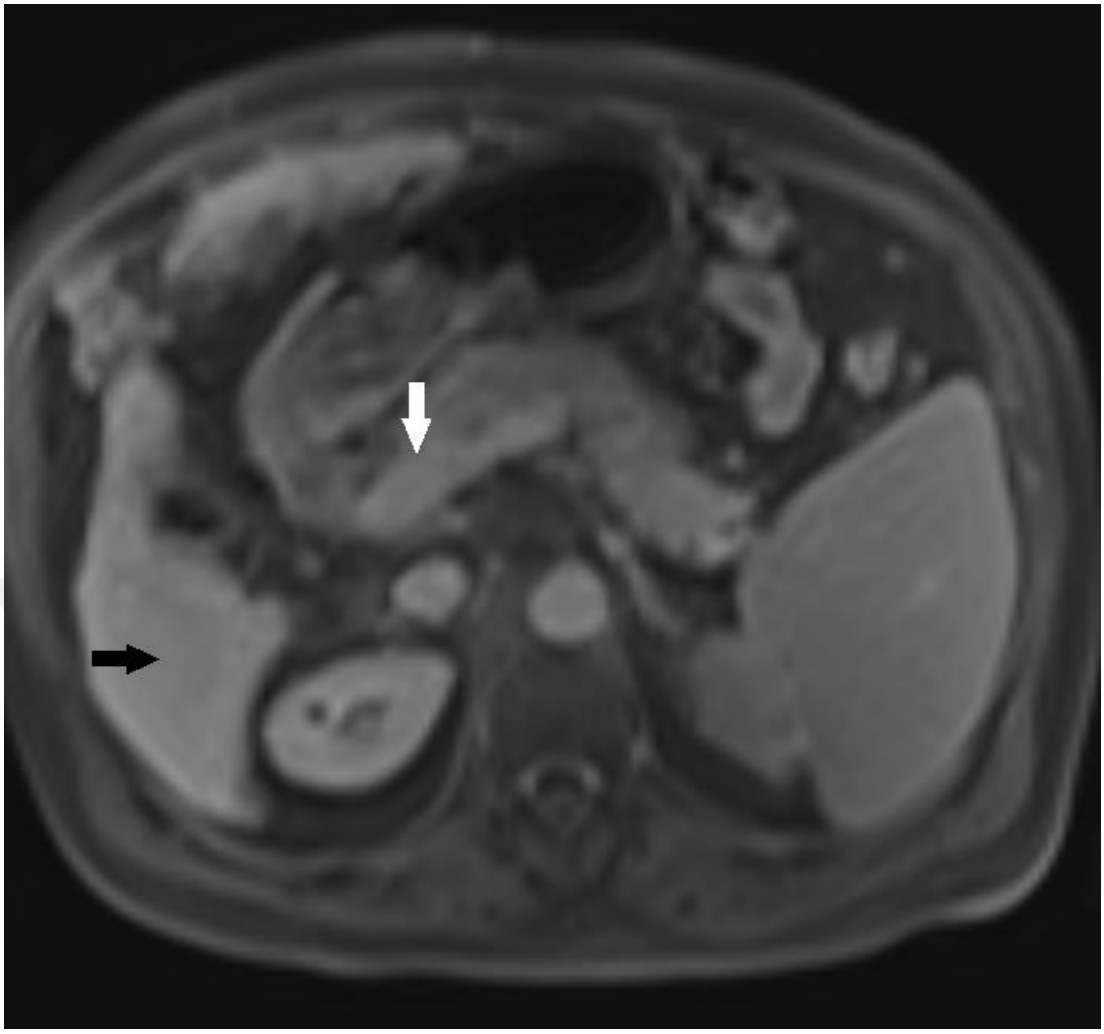
Şekil 16. Gadoksetik asit kullanılarak 20. Dakikada elde olunan aksiyel MR görüntüsünde karaciğer ve aorttan ROİ (region of interest) değerleri ölçülmüştür.Sağlıklı karaciğer parankimine sahip bu hastada karaciğer parankim intensitesi aort intensitesinden fazla.



Şekil 17. Gadoksetik asit kullanılarak 20. Dakikada elde olunan aksiyel MR görüntüsünde karaciğer ve portal venden ROİ (region of interest) değerleri ölçülmüştür.Sağlıklı karaciğer parankimine sahip bu hastada karaciğer parankim intensitesi portal ven intensitesinden fazla.



Şekil 18. Gadoksetik asit kullanılarak 20. Dakikada elde olunan aksiyel MR görüntüsünde karaciğer ve aorttan ROİ (region of interest) değerleri ölçülmüştür. Karaciğer parankim hastalığı olan olguda karaciğer parankim intensitesi aort intensitesinden düşük.



Şekil 19. Gadoksetik asit kullanılarak 20. Dakikada elde olunan aksiyel MR görüntüsünde karaciğer (siyah ok) ve portal venden (beyaz ok) ROİ (region of interest) değerleri ölçülmüştür. Karaciğer parankim hastalığı olan olguda karaciğer parankim intensitesi portal ven intensitesi ile benzer.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistik analizi Statistical Package for Social Sciences Version 26.0 (SPSS) programı ile gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistik bilgileri sayı ve yüzde olarak sunuldu. Numerik değişkenlerin tanımlayıcı istatistik bilgileri ortalama± standart sapma ve ortanca (en düşük ve en yüksek değer) şeklinde sunuldu. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov" testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin birbiri ile korelasyonu için "Pearson korelasyon Analizi", normal dağılıma uymayan değişkenlerin birbiri ile korelasyonu için "Spearman Korelasyon Analizi" kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ise $p<0.05$ olarak belirlenmiş olup gerekli durumlarda $p<0.001$ düzeyi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen 193 hastadan %59.1'i erkek (n=114), %40.9'u kadındı(n=79)

Hasta grubunun yaş ortalaması 52,42 olup ortanca değeri 53,00'dır (46-61).

Kontrol grubunun yaş ortalaması 54,06 olup ortanca değeri 54,00'dır (50-62).

Etyolojik faktör olarak hastaların %59'u (n=73) HBV, %8'i (n=10) otoimmün hepatit ve %33'ü (n=39) diğer nedenler (kriptojenik, HCV, pirimer biliyer siroz, NASH vs) idi.

Gözlemci içi değerlendirmede Karaciğer, aort, portal ven ve dalağa ait ölçümler Tablo 1'deki gibi güçlü korelasyon göstermiştir.

Tablo 1. Gözlemci içi değerlendirme

	GÖZLEMCİ İÇİ DEĞERLENDİRME					
		KC1	AORT1	PORTAL1	DALAK1	INDEKS1
KARACİĞER 2	r	,607				
	p	,000				
	n	110				
AORT 2	r		,742			
	p		,000			
	n		110			
PORTAL VEN 2	r			,645		
	p			,000		
	n			110		
DALAK 2	r				,865	
	p				,000	
	n				110	

Gözlemciler arası değerlendirmede Karaciğer, aort, portal ven ve dalağa ait ölçümler Tablo 2'deki gibi güçlü korelasyon göstermiştir.

Tablo 2. Gözlemciler Arası Değerlendirme

	GÖZLEMCİLER ARASI DEĞERLENDİRME					
		KC1	AORT1	PORTAL1	DALAK1	INDEKS1
KC2	r	,784				
	p	,000				
	n	50				
AORT2	r		,854			
	p		,000			
	n		50			
PORTAL2	r			,800		
	p			,000		
	n			50		
DALAK2	r				,873	
	p				,000	
	n				50	
INDEKS2	r					,824
	p					,000
	n					50

Hasta ve kontrol gruplarına göre ölçüm sonuçlarının dağılımı

Hasta ve kontrol grupları arasında p değerleri renkli verilen ölçüm değerlerinin dağılımları açısından anlamlı düzeyde fark vardır. (Tablo 3)

Tablo 3. Hasta ve kontrol grupları arasındaki ölçümlerin dağılımı

	KC	AORT	PORTAL	DALAK	INDEKS
Mann-Whitney U	2601,000	2571,000	2178,500	2692,000	1032,000
Wilcoxon W	10104,000	5127,000	4734,500	5248,000	8535,000
Z	-4,623	-4,704	-5,753	-4,380	-8,817
P değeri	,000	,000	,000	,000	,000

INDEKS'in kontrol-kompanse-dekompanse dağılımı

Geliştirdiğimiz modelin kontrol grubu- kompanse siroz ve dekompanse siroz arasında yapılan dağılımında tüm ikili karşılaştırmalarda (kontrol grubu – kompanse, kompanse – dekompanse, kontrol grubu- dekompanse) anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. (sırasıyla $p < 0.001$, $p< 0.001$, $p< 0.001$). (Tablo 4 ve 5)

Tablo 4. INDEKS'in kontrol-kompanse-dekompanse dağılımı

	BPRI				
	Ortalama	Standard Sapma	Ortanca	Q1	Q3
Kontrol	1,55	,51	1,47	1,18	1,78
Kompanse	1,05	,21	1,02	,91	1,16
Dekompanse	,83	,15	,83	,75	,93

Tablo 5. INDEKS'in kontrol-kompanse-dekompanse dağılımı ve ikili karşılaştırmaları

Örneklem karşılaştırmaları	Test İstatistiği	Std. Hata	Std. Test İstatistiği	Sig.	P değeri
Dekompanse- Kompanse	45,726	10,772	4,245	,000	,000
Dekompanse- Kontrol	104,240	11,042	9,440	,000	,000
Kompanse-Kontrol	58,514	9,054	6,463	,000	,000

MELD skoru ≥ 15 eşik değeri klinik öneme sahip olup karaciğer transplantasyonu sıralamasında bir kriterdir(60).

Hastalar MELD skoru ≥ 15 ve MELD < 15 olarak iki gruba ayrılmış olup modelimiz bu gruplar arsında anlamlı farklılık göstermiştir.(p=0.004) (tablo 6 ve7)

Tablo 6. İndeksin MELD skoru ≥ 15 ve MELD < 15 arasındaki dağılımı

		BPRI				
		ortalama	Standart Sapma	ortanca	Q1	Q3
Cinsiyet	E	1,21	,51	1,07	,87	1,40
	K	1,17	,36	1,09	,91	1,34
TANI	HBV	,99	,20	,95	,86	1,12
	Diğer	,97	,25	,94	,78	1,08
MELDNa	<15	1,05	,21	1,00	,90	1,16
	≥ 15	,84	,15	,83	,73	,93

Tablo 7. MELD skoru ≥ 15 ve MELD < 15 arasındaki farklılık derecesi

MELDNa	
	BPRI
MELDNa ile İNDEKS arasındaki korelasyonun Pdeğeri	
	,004

Hasta ve sağlıklı bireyler arasında yapılan ROC analizine göre durum değişkeni hasta - kontrol olarak ayarlandı.

INDEKS için EAA (Eğri altındaki alan)= 0.881 (CI: 0.826 - 0.936) olup (tablo8) hasta ve sağlıklı bireyler arasında ayırt edici güce sahiptir.

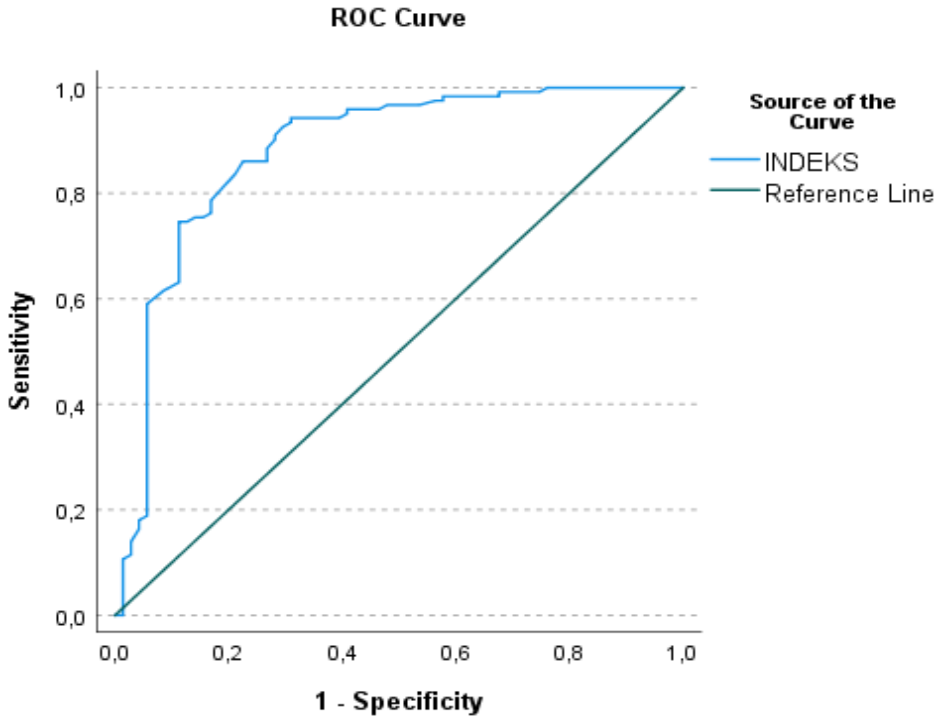
Kesme Noktası 1.1750 için

Sensitivite: 0.861 (86.1%)

Spesifite: 0.775 (% 77.5)

Duyarlılık (%86.1): INDEKS, hasta bireylerin %86.1'ini doğru bir şekilde tanımlıyor.

Özgüllük (%77,5): INDEKS, sağlıklı bireylerin %77,5'ini doğru bir şekilde tanımlıyor.



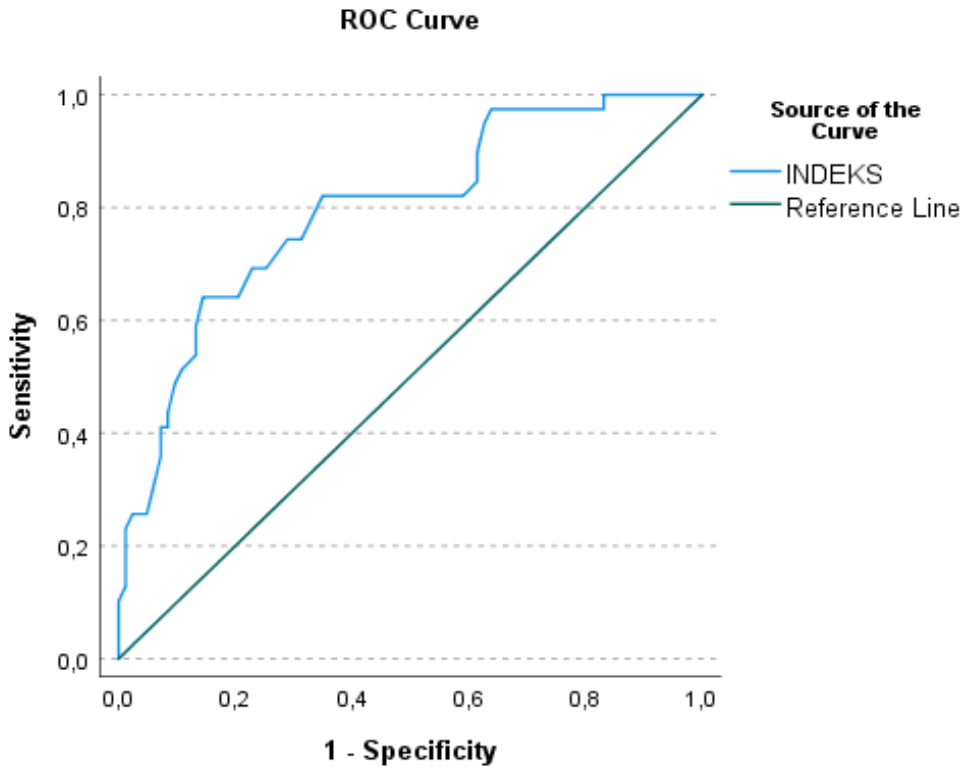
Şekil 20. Hasta ve sağlıklı bireyler arasında yapılan ROC analizine göre INDEKS için EAA (Eğri altındaki alan)= 0.881

Tablo 8. Hasta ve sağlıklı bireyler arasında yapılan ROC analizine göre INDEKS için EAA (Eğri altındaki alan) tablosu

Eğri altındaki alan				
BPRI				
			95% Güven Aralığı	
EAA	Std. Hata	P değeri.	Alt sınır	Üst sınır
,881	,028	,000	,826	,936

MELDNa<15 ve MELDNa=>15 arasında yapılan ROC analizine göre durum değişkeni MELDNa<15 ve MELDNa=>15 olarak ayarlandı ve INDEKS için EAA=

0.795 (CI: 0.709 - 0.881) olup (tablo 9) MELDNa grupları arasında ayırt edici güce sahiptir.



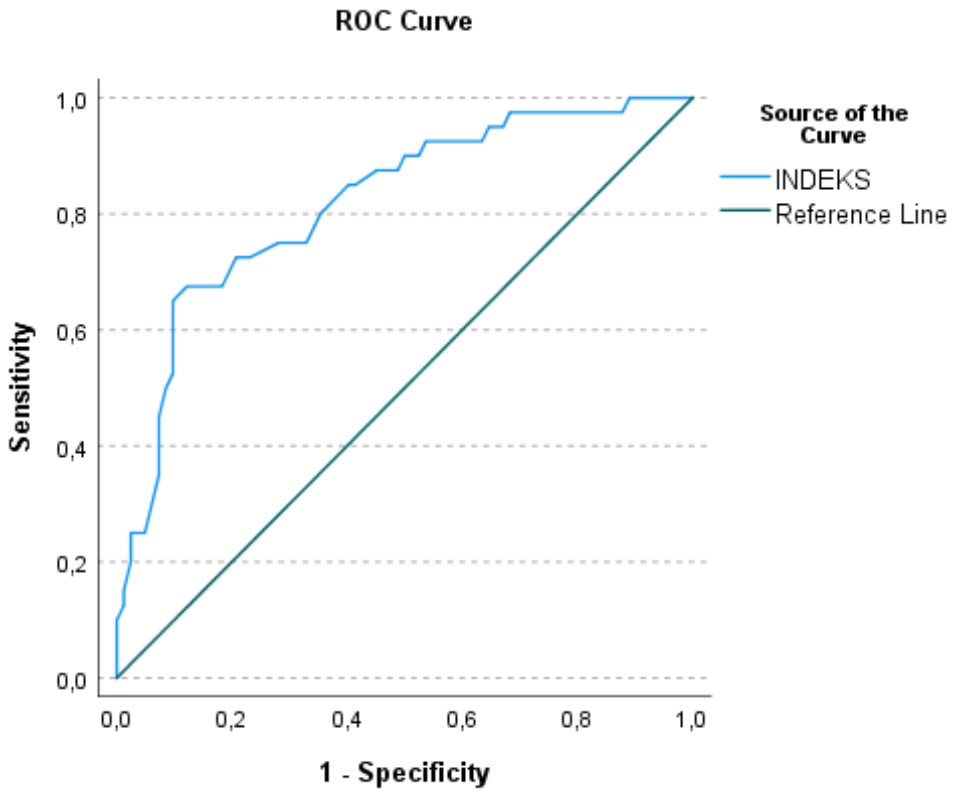
Şekil 21. MELDNa<15 ve MELDNa=>15 arasında yapılan ROC analizine göre INDEKS için eğri altındaki alan (EAA)= 0.795

Tablo 9. MELDNa<15 ve MELDNa=>15 arasında yapılan ROC analizine göre INDEKS için EAA= 0.795

Eğri altındaki alan				
BPRI				
			95% Güven aralığı	
EAA	Std. Hata	P değeri	Alt sınır	Üst sınır
,795	,044	,000	,709	,881

Kompanse-dekompanse bireyler arasında yapılan ROC analizine göre durum değişkeni kompanse-dekompanse olarak ayarlanmış olup

INDEKS için EAA= 0.819 (Tablo 10) Kompanse – dekompanse olma durumları arasında ayırt edici güce sahiptir.



Şekil 21 Kompanse-dekompanse bireyler arasında yapılan ROC analizine göre INDEKS için eğri altındaki alan = 0,819

Tablo 10. Kompanse-dekompanse bireyler arasında yapılan ROC analizine göre INDEKS için eğri altındaki alan tablosu

Eğri altındaki alan				
			95% Güven aralığı	
EAA	Std. Hata	P değeri	Alt sınır	Üst sınır
,819	,041	,000	,739	,900

5. TARTIŞMA

Karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi, kronik karaciğer hastalığı olan hastaların prognozunu belirlemek için önemlidir ve özellikle sirozlu hastalarda, transplantasyon veya transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) yerleştirilmesi için en uygun zamanlamanın belirlenmesi için gereklidir (55,56). Özellikle sirozlu veya hatta steatoz, kolestaz veya kemoterapi toksisitesi gibi daha az ilerlemiş hastalıkları olan hastalarda ameliyat sonrası karaciğer yetmezliği riskini en aza indirmek için majör karaciğer rezeksiyonu öncesinde total ve bölgesel karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi de önemlidir (55,57,58).

Hepatobiliyer kontrast maddelerinin, özellikle de gadoksetik asitin (GA) kullanıma sunulması, MRG'nin rolünü genişleterek hepatobiliyer sistemin sadece morfolojik değil aynı zamanda fonksiyonel bir değerlendirmesine de olanak tanımıştır. Organik anyon taşıyan polipeptitler (OATP1,3), çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein 2 (MRP2) ve MRP3 gibi taşıyıcılar yoluyla gadoksetik asidin alım ve atılım mekanizması literatürde açıklanmıştır. GA ile geliştirilmiş MRG, kronik karaciğer hastalıklarında (KKH) morfoloji ve fonksiyonun değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamış, alkolsüz yağlı karaciğer hastalıkları (NAFLD), basit steatoz ve alkolsüz steatohepatit (NASH) olmak üzere iki alt grup arasında ayrım yapılmasına olanak tanımış ve evrelemeye yardımcı olmuştur. Dolayısıyla invaziv olmayan doğası nedeniyle, GA ile geliştirilmiş MRG, uzun süreli takip ve tedavi sonrası izleme için kullanılabilir (59).

Son yıllarda Gadoksetik asitin karaciğere alımının ölçümüne dayanan birkaç farklı model geliştirilmiş ve bu modellerin karaciğer bozukluklarının invaziv olmayan değerlendirmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (60). Bu modeller arasında en sık kullanılanlar rölatif karaciğer kontrastlanması (RLE), kontrast alım indeksi (CUİ), karaciğer dalak indeksi (LSI) ve karaciğer alım indeksidir (HUI). Söz konusu modeller hepatobiliyer faz görüntülerdeki karaciğer sinyal intensitesinin kontrastsız görüntülerdeki karaciğer sinyaline kıyasla elde edilir. Çeşitli farklı çalışmalar bu parametrelerin yerleşik karaciğer fonksiyonu testleriyle korele olduğunu göstermiştir (60).

Karaciğer fonksiyonunu değerlendirmeye yönelik yukarıda bahsedilen çalışmaların çoğu, yalnızca hepatik alımın dikkate alındığı hepatik gadoksetik asit artışına dayanmaktadır (10).

Ancak bu ölçümlerdeki parametreler eksik olup hepatik fonksiyon hesaplamalarında kan havuzunda dolaşan gadoksetik asit miktarı dikkate alınmamıştır. Bizim geliştirdiğimiz kan havuzu parankimal relativite indeksi (BPRI) hem hepatik alımı hem de sistemik vasküler yapılarda dolaşan gadoksetik asit miktarını hesaba katan bir modelin, gadoksetik asit dağılım modeline özgü niceliksel fonksiyonel bilgiyi güçlendireceğini öne sürmektedir.

Sinozoidal alana ulaşan ancak hasar görmüş hepatositler tarafından optimum şekilde absorbe edilemeyen Gadoksetik asit, sistemik vasküler yapılarda dolaşmaya devam edecektir. Bu dolaşım aort ve portal ven gibi büyük damarlarda sinyal artışına neden olacaktır.

Hastalarımızı önce karaciğer parankim hastalığı olmayanlar, kompanse siroz hasytaları ve dekompanse siroz hastaları olmak üzere üç gruba ayırdık. Bu gruplara ait kan havuzu relativite indekslerimizi (BPRI) hesapladık.

Gadoksetik asit enjeksiyonundan 20 dakika sonra elde edilen hepatobiliyer faz kaynaklı üç özelliğe dayanan yarı kantitatif bir skorlama sistemi olan FLİS'in karaciğer transplantasyonu sonrası hastalarda yeniden transplantasyonsuz sağkalımı tahmin edebildiği daha önce gösterilmişti (2,61).

Bastati ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya göre FLIS'in, farklı kronik karaciğer hastalığı nedenleri olan hastalarda ilk hepatik dekompansasyon ve nakilsiz sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir (61).

Bizim geliştirdiğimiz modelimizde kontrol grubu- kompanse siroz ve dekompanse siroz arasında yapılan dağılımında tüm iklili karşılaştırmalarda (kontrol grubu – kompanse, kompanse – dekompanse, kontrol grubu- dekompanse) anlamlı düzeyde fark bulunmuştur (sırasıyla $p < 0.001$, $p< 0.001$, $p< 0.001$).

Ayrıca kompanse- dekompanse olarak ayarlanan durum değişkenine göre yapılan ROC analizlerinde geliştirdiğimiz indeks için eğri altındaki alan (EAA) =0.819 olup kompanse olma durumları arasında iyi bir ayırtedici güce sahiptir.

Bulgularımız, gadoksetik asit alımının niceliksel değerlendirmesinin kompanse sirozlu hastalarda hepatik dekompansasyonun gelişimi ile ilişkili olduğunu bulan Yoon ve arkadaşlarının (1) bulgularıyla büyük ölçüde uyumludur. Benzer şekilde Sandrasegaran ve arkadaşları (62), karaciğer parankimindeki artışı temsil eden göreceli karaciğer artışının, sirozlu hastalarda hepatik dekompansasyon gelişimi ve mortalite için bir öngördürücü olduğunu göstermişlerdir.

Karaciğer hastalığının farklı evrelerinde, farklı etyolojilerde ve farklı klinik durumlarda karaciğer fonksiyonunun objektif ve kapsamlı bir göstergesi olmasından dolayı (60) hastaları ayrıca ALBİ (albümin-bilirübin) derecelerine göre üç grıba ayırdık.

Modelimizin dağılımları açısından ALBİ dereceleri arasında tüm ikili karşılaştırmalar için (Grade 1- 2, Grade 2-3, Grade 1-3) Anlamlı fark bulunmuştur (sırasyla p=0.001, p=0.001, p0.001).

Bulgular gösteriyor ki; geliştirdiğimiz model farklı etyolojilere ve farklı evrelere sahip karaciğer hastalığında karaciğer fonksiyonunun objektif bir göstergesidir.

Beer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada RLE, CUI, LSI ve HUI gibi MR parametrelerinin, karaciğer fonksiyonu anlamlı derecede bozulmuş (MELD skoru ≥ 15) hastalar ile MELD < 15 olan hastalar arasında ayrım yapmak için makul bir doğruluğa sahip olduğunu göstermişlerdir (60).

Bu eşik klinik öneme sahiptir, çünkü MELD skoru ≥ 15, karaciğer transplantasyonu sıralamasında bir kriterdir çünkü karaciğer sirozundan ölme riski, karaciğer transplantasyonunu takiben postoperatif mortaliteden daha fazladır (60,63).

Çalışmamızda hastalar MELD skoru ≥ 15 ve MELD < 15 olarak iki gruba ayrılmış olup modelimiz bu gruplar arsında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0.004).

Durum değişkeni MELD skoru ≥ 15 ve MELD < 15 olarak ayarlandığında yapılan ROC analizlerinde indeksimiz için EAA=0.795 olup MELD grupları arasında iyi bir ayırtedici güce sahip olduğu gösterilmiştir.

Bulgular gösteriyor ki; geliştirdiğimiz model karaciğer transplantasyonu sıralamasında bir kriter olan MELD 15 değereine göre (63) hastaların transplantasyon ihtiyacını öngörmektedir.

Durum değişkeni hasta ve kontrol olarak ayarlandığında modelimiz yapılan ROC analizi sonucu EAA=0.881 olup hasta ve sağlıklı bireyler arasında mükemmele yakın bir ayırtedici güce sahiptir.

LİMİTASYONLAR

Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edilmiş olmasından dolayı modelimizi karşılaştırdığımız laboratuvar parametreleri arasında indosiyanin yeşili klerens gradienti veya galaktoz eliminasyon kapasitesi gibi karaciğer fonksiyonunu daha sensitif ve spesifik gösteren parametrelerin olamaması çalışmamız için limitasyon teşkil etmektedir.

Hasta popülasyonumuza ait histopatolojik sonuçlar elde olunmadığından modelimizin fibrozis derecesini kantitatif olarak öngörme gücü belirlenememiştir.

6. SONUÇ

Toplum sağlığında önemli bir yer işgal eden karaciğer yağlanması (hepatosteatoz), steatohepatit, hepatik fibrozis ve karaciğer sirozu gibi karaciğer parankim hastalıklarının etkili risk sınıflandırması, yönetimi ve tedavisi için karaciğer fonksiyon değerlendirilmesi hayati önem teşkil etmektedir.Söz konusu patolojilerin tanısında karaciğer biyopsisi mevcut altın standart olmayı sürdürmekle birlikte invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri hızla gelişmektedir ve bazı durumlarda biyopsinin yerini alabilir(24). Bu bağlamda invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak gadoksetik asit kullanılarak elde olunan görüntüleme verileri ile karaciğer fonksiyonunu kantitatif olarak ölçmeye yarayan yeni bir modeli literatüre sunmuş olduk.

KAYNAKÇA

1. Yoon JH, Lee JM, Kang HJ, Ahn SJ, Yang H, Kim E, et al. Quantitative assessment of liver function by using gadoxetic acid-enhanced MRI: Hepatocyte uptake ratio. Radiology. 2019 Jan 1;290(1):125–33.
2. Bastati N, Wibmer A, Tamandl D, Einspieler H, Hodge JC, Poetter-Lang S, et al. Assessment of Orthotopic Liver Transplant Graft Survival on Gadoxetic Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Using Qualitative and Quantitative Parameters. Invest Radiol. 2016 Nov 1;51(11):728–34.
3. Kim T, Murakami T, Hasuike Y, Gotoh M, Kato N, Takahashi M, et al. Experimental hepatic dysfunction: evaluation by MRI with Gd-EOB-DTPA. J Magn Reson Imaging. 1997;7(4):683–8.
4. Baleato-González S, Vilanova JC, Luna A, de Llano RM, Laguna-Reyes JP, Machado-Pereira DM, et al. Current and Advanced Applications of Gadoxetic Acid–enhanced MRI in Hepatobiliary Disorders. Radiographics. 2023 Apr 1;43(4).
5. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, Merkle EM. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. AJR Am J Roentgenol. 2010 Jul;195(1):13–28.
6. Yoneda N, Matsui O, Kitao A, Kozaka K, Kobayashi S, Sasaki M, et al. Benign Hepatocellular Nodules: Hepatobiliary Phase of Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging Based on Molecular Background. Radiographics. 2016;36(7):2010–27.
7. Vernuccio F, Gagliano DS, Cannella R, Ba-Ssalamah A, Tang A, Brancatelli G. Spectrum of liver lesions hyperintense on hepatobiliary phase: an approach by clinical setting. Insights Imaging. 2021 Jan 12;12(1):8.
8. Fujita N, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Kakihara D, et al. Hyperintense Liver Masses at Hepatobiliary Phase Gadoxetic Acid-enhanced MRI: Imaging Appearances and Clinical Importance. Radiographics. 2020;40(1):72–94.

9. Cruite I, Schroeder M, Merkle EM, Sirlin CB. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver. AJR Am J Roentgenol. 2010 Jul;195(1):29–41.
10. Truhn D, Kuhl CK, Ciritsis A, Barabasch A, Kraemer NA. A New Model for MR Evaluation of Liver Function with Gadoxetic Acid, Including Both Uptake and Excretion. Eur Radiol. 2019 Jan 1;29(1):383–91.
11. Sibulesky L. Normal liver anatomy. Vol. 2, Clinical Liver Disease. John Wiley and Sons Inc.; 2013.
12. soyer-2013-segmental-anatomy-of-the-liver-utility-of-a-nomenclature-accepted-worldwide.
13. Hi TCW, Vnghiem H!, Freeny PC, Hommeye SC, Mack LA. Supply and Vascular Variants with Three-dimens ional CT Angiography1.
14. Carneiro C, Brito J, Bilreiro C, Barros M, Bahia C, Santiago I, et al. All about portal vein: a pictorial display to anatomy, variants and physiopathology. Vol. 10, Insights into Imaging. Springer Verlag; 2019.
15. McCuskey RS. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. Vol. 20, Liver. 2000. p. 3–7.
16. Washabau RJ. C H A P TE R 61 Liver STRUCTURE AND FUNCTION.
17. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. Vol. 158, British Journal of Pharmacology. 2009. p. 693–705.
18. Nassif A, Jia J, Keiser M, Oswald S, Modess C, Nagel S, et al. Visualization of hepatic Uptake Transporter Function in healthy subjects by Using gadoxetic acid-enhanced Mr imaging 1. Radiology [Internet]. 264. Available from: www.rsna.org/rsnarights.
19. Stern W, Schick F, Kopp AF, Reimer P, Shamsi K, Claussen CD, et al. Dynamic MR imaging of liver metastases with Gd-EOB-DTPA. Acta Radiol. 2000 May;41(3):255–62.
20. Tanimoto A, Lee JM, Murakami T, Huppertz A, Kudo M, Grazioli L. Consensus report of the 2nd International Forum for Liver MRI. Eur Radiol. 2009 Oct;19 Suppl 5:S975-89.

21. Lee KH, Lee JM, Park JH, Kim JH, Park HS, Yu MH, et al. MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent gadoxetic acid. Korean J Radiol. 2013;14(6):894–904.
22. Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. Radiology. 2005 Feb;234(2):468–78.
23. Pastor CM. LETTERS TO THE EDITOR Gadoxetic Acid-enhanced Hepatobiliary Phase MR Imaging: Cellular Insight [Internet]. Vol. 257, Radiology. 2010. Available from: www.rsna.org/rsnarights.
24. Li Q, Dhyani M, Grajo JR, Sirlin C, Samir AE. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2018 Aug 27;10(8):530–42.
25. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology. 2011 Jan;140(1):124–31.
26. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012 Jun;55(6):2005–23.
27. Clarification of the Number of References and Studies Used in Review. JAMA. 2015 Oct 13;314(14):1521.
28. Idowu MO, Chhatrala R, Siddiqui MB, Driscoll C, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. De novo hepatic steatosis drives atherogenic risk in liver transplantation recipients. Liver Transpl. 2015 Nov;21(11):1395–402.
29. Hannah WN, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and elastography: Incremental advances but work still to be done. Hepatology. 2016 Jun;63(6):1762–4.
30. Marzuillo P, Grandone A, Perrone L, Miraglia Del Giudice E. Controversy in the diagnosis of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2015 Jun 7;21(21):6444–50.

31. Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Am J Gastroenterol. 2007 Dec;102(12):2716–7.
32. Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2008;7(3):212–20.
33. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Aug;53(2):190–5.
34. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. J Hepatol. 2009 Dec;51(6):1061–7.
35. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 May;12(5):765–73.
36. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002 Sep;123(3):745–50.
37. Lupşor-Platon M, Ştefănescu H, Mureşan D, Florea M, Szász ME, Maniu A, et al. Noninvasive assessment of liver steatosis using ultrasound methods. Med Ultrason. 2014 Sep;16(3):236–45.
38. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB. Fatty liver: Imaging patterns and pitfalls. Vol. 26, Radiographics. Radiological Society of North America Inc.; 2006. p. 1637–53.
39. Starekova J, Hernando D, Pickhardt PJ, Reeder SB. Quantification of liver fat content with CT and MRI: State of the art. Vol. 301, Radiology. Radiological Society of North America Inc.; 2021. p. 250–62.
40. Schaapman JJ, Tushuizen ME, Coenraad MJ, Lamb HJ. Multiparametric MRI in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2021 Jun 1;53(6):1623–31.
41. Morana G, Salviato E, Guarise A. Contrast agents for hepatic MRI. Cancer Imaging. 2007;7(SPEC. ISS. A).

42. Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, Soyer P, Terrier F, Lencioni R, et al. Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging--a multicenter phase III clinical study. Radiology. 2000 Jun;215(3):727–36.
43. Hamm B, Fischer E, Taupitz M. Differentiation of hepatic hemangiomas from metastases by dynamic contrast-enhanced MR imaging. J Comput Assist Tomogr. 1990;14(2):205–16.
44. Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA, Greenberg HM, Simm FC, Minuk GY, et al. Focal liver disease: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and T2-weighted fat-suppressed, FLASH, and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging at 1.5 T. Radiology. 1992 Sep;184(3):687–94.
45. Vogl TJ, Stupavsky A, Pegios W, Hammerstingl R, Mack M, Diebold T, et al. Hepatocellular carcinoma: evaluation with dynamic and static gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and histopathologic correlation. Radiology. 1997 Dec;205(3):721–8.
46. Weinmann HJ, Laniado M, Mützel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. Physiol Chem Phys Med NMR. 1984;16(2):167–72.
47. Hamm B, Thoeni RF, Gould RG, Bernardino ME, Lüning M, Saini S, et al. Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging. Radiology. 1994 Feb;190(2):417–23.
48. Haimerl M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Nickel D, Lang SA, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for evaluation of liver function: Comparison between signal-intensity-based indices and T1 relaxometry. Sci Rep. 2017 Mar 7;7.
49. Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. Radiology. 1995 Jun;195(3):785–92.
50. Nassif A, Jia J, Keiser M, Oswald S, Modess C, Nagel S, et al. Visualization of hepatic uptake transporter function in healthy subjects by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging. Radiology. 2012 Sep;264(3):741–50.

51. de Graaf W, Häusler S, Heger M, van Ginhoven TM, van Cappellen G, Bennink RJ, et al. Transporters involved in the hepatic uptake of (99m)Tc-mebrofenin and indocyanine green. J Hepatol. 2011 Apr;54(4):738–45.
52. Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, Kühn J, Jia J, Grube M, et al. Hepatic Uptake of the Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Gd-EOB-DTPA: Role of Human Organic Anion Transporters. Drug Metabolism and Disposition. 2010 Jul;38(7):1024–8.
53. Meier PJ, Eckhardt U, Schroeder A, Hagenbuch B, Stieger B. Substrate specificity of sinusoidal bile acid and organic anion uptake systems in rat and human liver. Hepatology. 1997 Dec;26(6):1667–77.
54. Manfredi R, Maresca G, Baron RL, Cotroneo AR, De Gaetano AM, De Franco A, et al. Delayed MR imaging of hepatocellular carcinoma enhanced by gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA). Journal of Magnetic Resonance Imaging. 1999 May;9(5):704–10.
55. Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist: what to expect? J Hepatol. 2012 Aug;57(2):421–9.
56. Zipprich A, Kuss O, Rogowski S, Kleber G, Lotterer E, Seufferlein T, et al. Incorporating indocyanin green clearance into the Model for End Stage Liver Disease (MELD-ICG) improves prognostic accuracy in intermediate to advanced cirrhosis. Gut. 2010 Jul;59(7):963–8.
57. Belghiti J, Ogata S. Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12(1):1–3.
58. Bennink RJ, de Graaf W, van Gulik TM. Toward a total and regional scintigraphic liver function test enabling assessment of future remnant liver function. Nucl Med Commun. 2011 Aug;32(8):669–71.
59. Poetter-Lang S, Bastati N, Messner A, Kristic A, Herold A, Hodge JC, et al. Quantification of liver function using gadoxetic acid-enhanced MRI. Abdom Radiol (NY). 2020 Nov;45(11):3532–44.
60. Beer L, Mandorfer M, Bastati N, Poetter-Lang S, Tamandl D, Stoyanova DP, et al. Inter- and intra-reader agreement for gadoxetic acid-enhanced MRI parameter readings in patients with chronic liver diseases. Eur Radiol. 2019 Dec;29(12):6600–10.

61. Bastati N, Beer L, Mandorfer M, Poetter-Lang S, Tamandl D, Bican Y, et al. Does the functional liver imaging score derived from gadoxetic acid-enhanced MRI predict outcomes in chronic liver disease? Radiology. 2020;294(1):98–107.
62. Sandrasegaran K, Cui E, Elkady R, Gasparis P, Borthakur G, Tann M, et al. Can functional parameters from hepatobiliary phase of gadoxetate MRI predict clinical outcomes in patients with cirrhosis? Eur Radiol. 2018 Oct;28(10):4215–24.
63. Graziadei I, Zoller H, Fickert P, Schneeberger S, Finkenstedt A, Peck-Radosavljevic M, et al. Indications for liver transplantation in adults : Recommendations of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH) in cooperation with the Austrian Society for Transplantation, Transfusion and Genetics (ATX). Wien Klin Wochenschr. 2016 Oct;128(19–20):679–90.