

Karaciğer Sirozunda Ultrasonografinin Yeri ve Önemi

Elvan DİNÇER¹, Dinç DİNÇER²

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü¹, İstanbul

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Antalya

Siroz, Dünya Sağlık Örgütü tarafından fibrozis ve normal karaciğer yapısının diffüz nodül yapısıyla yer değiştirdiği bir süreç olarak tanımlanmıştır (1). Kesin tanısı için karaciğer biyopsisi gereklidir (2). Fakat karaciğer biyopsisi invaziv bir tetkik olduğundan kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle non-invaziv tetkikler ile siroz tanısı konulabilmesi klinik pratikte küçümsenemeyecek faydalar sağlar. Ultrasonografinin (US) sirozda kullanımındaki birincil yeri tanıya katkısıdır. Diğer kullanım yerleri, hepatosellüler kanser (HSK) tanısı ve takibi, sirozlu hastada karaciğer biyopsisi, karaciğer lezyon biyopsileri ve HSK'nın perkütan tedavisidir.

Siroz mikronodüller, makronodüller veya mixed formlarda görülebilir. Mikronodüller formda 0.1-1cm çapında; makronodüller formda 5cm çapına kadar nodüller görülebilir (3). Alkol mikronodüller formun, kronik viral hepatit ise makronodüller formun en bilinen nedenleridir. US ile bu nodüller görünüm ortaya konabilir. Primer sklerozan kolanjitte (PSK), intrahepatik safra yollarında minimal ve segmental genişlemeler US ile değerlendirilebilir. US ile Wilson hastalığı ve hemokromatozun erken dönemlerinde sadece steatoz izlenebilmekle beraber süreç ilerledikçe diğer siroz nedenlerine benzer yapısal görünüm ortaya çıkar. Otoimmün veya viral kronik hepatitlerde (özellikle hepatit C virüsüne bağlı) ve biliyer sirozda karaciğer hilusunda lenfadenopati izlenebilir (4).

perkütan karaciğer biyopsisi karaciğer sirozu tanısında altın standarttır. Fakat duyarlılığı özellikle makronodüller sirozda %80'nin altındadır (5, 6). Çünkü biyopsi materyalinde tam nodül görülemediği zaman patolojik siroz tanısı koymakta zorlanabilir.

US non-invaziv ve ucuz bir teknik olduğu için sirozun tanısına yardımcı bir tetkik olabilir. Genellikle sadece geç evrelerdeki değişiklikler US ile saptanabilir. Erken evrelerde karaciğer genellikle normal görülür. Bu dönemde karaciğer parankim ekojenitesinde artma ve kabalaşma izlenebilir. US, portal hipertansiyon ve özellikle hepatosellüler kanser (HSK) gibi siroz bulgu ve komplikasyonlarının saptanmasında çok yararlıdır. Genellikle ileri dönemlerde görülen ve nadiren erken dönemde de izlenebilen sonografik değişiklikler ise şu şekilde sıralanabilir;

1. Boyut: Sirozlu karaciğer büyük, normal veya küçük boyutlu olarak izlenebilir. Erken evrede karaciğer büyüyebilir (3). İleri evrede atrofiye giderek küçülür. Klasik olarak sağ lobda atrofi izlenir (7, 8). Sol lob ve kaudat lob sağa göre büyüktür. Kaudat lob hipertrofisi karaciğer sirozuna özel bir bulgudur (9, 10). Kaudat lobun transvers çapının sağ lobun transvers çapına oranının 0.65'ten büyük olması %100 özgüllük, %43-84 duyarlılıkla karaciğer sirozu tanısı koydurur. Duyarlılığının düşük olması nedeni ile bu oran eğer 0.65'ten büyük ise değerlidir (3).

2. Parankimal Eko Yapısı: Kabalaşmış karaciğer eko yapısı ve artmış parankim ekojenitesi beklenen bulgulardır (3). Ekojenitedeki artış nonspesifik yağ infiltrasyonuna, kaba parankim yapısı da sirozla işaret eder. Sirozda bu iki bulgu sıklıkla bir aradadır. Bu bulgularla beraber portal ven duvarlarında belirsizleşme ve hepatik venlerde düzensizlik izlenebilir (11).

3. Nodüler Yüzey: Karaciğer yüzey düzensizliği siroza işaret eden objektif bir bulgudur. Bu düzensizlik asitli olgularda ve yüksek frekanslı problemlerle daha iyi tanımlanabilir (9-12). Karakteristik nodüller yüzey rejeneratif nodüller ve fibrozisin varlığına sekonder olarak ortaya çıkar (13). Nodüler yüzey, DiLelio ve arkadaşlarının çalışmasında siroz için en duyarlı; Gaiani ve arkadaşlarının çalışmasında da bağımsız göstergelerden biri olarak değerlendirilmiştir (6, 9).

4. Makrorejenerasyon Nodülleri: Nodüllerin US ile saptanması her zaman kolay değildir. Rejeneratif ve displastik olmak üzere iki çeşit nodül izlenebilir. Rejeneratif veya hiperplastik nodüller rejenerasyon gösteren hepatositlerin fibröz septa ile çevrilmesiyle oluşur. Normal karaciğere benzer yapıda olduklarından US ile tespitleri zordur (3). US'da izoekoik veya fibrotik-yağlı bağdokudan oluşan, ince ekojen sınırla çevrelenen, hipoekoik nodüller olarak görülebilirler (13). Displastik veya adenomatöz nodüller ise genellikle hiperplastik nodüllerden daha büyük boyutta olurlar (10 mm'den büyük çap) ve premalign olarak kabul edilirler (14). Displastik nodüller iyi diferansiye hepatositler ve atipik malign hücreler içerebilir ve portal venden beslenirler (3). Büyük nodüller ile tümörül kütleler kanşabilirler ve bu nodüllerle hepatomalarn ayırıcı tanısının US ile yapılabilmesi zordur (15). Hepatik arterden beslenen HSK'den ayırıcı renkli Doppler US incelemede portal venöz kan akımı gösterilerek yapılabilir (14). Sirozlu hastada karaciğerde kütle var ise HSK tanısı koymak veya ekarte etmek için ince iğne aspirasyon biyopsisi veya perkütan karaciğer biyopsisi endikedir (3) (Tablo 1).

Tablo 1. Sirozda sonografik özellikler

- Hacim değişikliği
- Parankimal eko yapısında kabalaşma
- Nodüler yüzey
- Nodüller (Rejeneratif ve displastik)
- Portal hipertansiyon (Asit, splenomegali, varisler)

Bazen US ile karaciğerde belirgin bir patoloji görülmemesine rağmen sirozun bir komponenti olan portal hipertansiyona ait bulgular görülebilir. Bu bulguların hastanın fizik muayenesi ve laboratuvar bulgularıyla birleştirilerek rahatlıkla siroz tanısı koyabiliriz. Sirozla birlikte ortaya çıkan ve US ile tanımlanabilen portal hipertansiyona ait bulgular şunlardır;

1. Asit (3, 16).

2. Splenomegali (3) portal hipertansiyon ve sirozun önemli bir göstergesi (17) olmasına rağmen nonspesifik bir bulgudur. Dalak boyutunun normal olması portal hipertansiyonu dışlamaz. Portal ve splenik venlerde geriye basıncın artması dalak boyutundaki artışın nedenidir. Dalak parankiminde tipik noktalı ekojenite izlenmesi, fibrozis ve perivasiküler kalsifikasyonu düşündürür (4).

3. Portal, splenik ve mesenterik ven çaplarında portal hipertansiyona bağlı genişleme izlenebilir (18). Portal venin normal kabul edilen çapı kişiye ve laboratuvara göre değişiklik gösterebildiği için normal saptanan değerler portal hipertansiyonu dışlamaz. Kollateral dolaşım da portal sistemde anlamlı bir dekompresyon sağladığı için portal hipertansiyon varlığına rağmen portal ven çapı normal sınırlarda ölçülebilir (19).

4. Derin inspirasyonla portal ven çapında %20'den az artış olması, %81 duyarlılık ve %100 özgüllükle portal hipertansiyona işaret eder (20).

5. Umbilikal venin açık ve rekanalize olması (21). Ekojen görülen ligamentum teres içinde açık umbilikal vene ait hipoekoik görünüme hedef tahatası veya boğa gözü işareti denir. Venin açıklığı renkli Doppler US inceleme ile araştırılmalıdır. Bu bulgu portal hipertansiyona yol açan nedenin prehepatik olmadığını da gösterir. Çünkü umbilikal ven, portal venin sol dalının hemen karaciğere girmeden önceki kısmından çıkar. Bu bulgu ile prehepatik portal hipertansiyon nedenleri dışlandığından hastada siroz olma ihtimali daha da artar.

6. Portosistemik venöz şantlar: Karaciğerden sistemik venlere akamayan yüksek basınçlı portal akım kollateral dolaşıma yönelir (22).

a. Gastroözofageal Bileşke: Koroner ve kısa gastrik venler ile sistemik özofageal venler arasındadır. Bu varisler hayatı tehdit eden kanamalara neden olabilirler. Koroner venin 7 mm'yi aşan dilatasyonu ciddi portal hipertansiyona işaret eder (3). Karaciğer sol lobu altında ve pankreas çevresinde kıvrımlı tübüler anekoik variköz dilatasyonlar US

incelemede görülebilir. Koroner venler özofagus varislerini, kısa gastrik venler ise fundus varislerini oluştururlar.

b. Paraumbilikal Ven: Umbilikus düzeyinde sol portal ven ile sistemik epigastrik venler arasındadır. Falsiform ligaman içinde ilerler (3). Patent paraumbilikal vendeki hepatopedal akım, portal vendeki hepatopedal akımı geçerse bazı yazarlara göre özofageal varisler oluşmayabilir (23, 24).

c. Splenorenal ve Gastrorenal: Splenik, koroner ve kısa gastrik venler ile sistemik sol adrenal veya renal venler arasındadır. US ile incelemede dalak çevresinde ve sol renal hilus düzeyinde tortiyöz variköz dilatasyonlar izlenebilir (3).

d. İntestinal: Retroperitoneal seyreden inen ve çıkan kolon venleri, duodenum, pankreas ve karaciğer venleri ile renal, frenik ve lomber venler arasındadır.

e. Hemoroidal: Perianal bölgede inferior mesenterik venden kaynaklanan üst rektal ven ile vena kava inferiordan kaynaklanan sistemik orta ve alt rektal venler arasındadır (Tablo 2).

Tablo 2. US'de portosistemik venöz kollaterallerin lokalizasyonu

- Gastroözofageal bileşke
- Falsiform ligamanda paraumbilikal ven
- Splenorenal ve gastrorenal venler
- İntestinal, retroperitoneal anastomozlar
- Hemoroidal venler

US, sirozlu hastada HSK tarama ve tanısı için uygun görüntüleme yöntemidir. HSK en sık rastlanan malign tümörlerden biridir. Erkeklerde kadınlardan 5 kat daha sık görülür (25). HSK için etiyolojik faktörlerin sıklığı coğrafyaya göre değişir. Gelişmiş, batı ülkelerinde en sık neden alkole bağlı siroz iken dünya çapında değerlendirildiğinde hepatit B ve C virüslerine bağlı hepatitler daha sık olarak karşımıza çıkar (3). HSK gelişimi sirozun sık görülen ve en ciddi komplikasyonudur. HSK asemptomatik siroz hastalarının %5'inde, spontan bakteriyel peritonit ve özofagus varis kanaması olan, dekompanse sirozu olan hastaların ise %15-20'sinde görülür. Buna göre 5 yıllık takip sonrası, sirozlu hastada HSK'ye rastlanma oranı yaklaşık %20'dir (26). Erken tanı prognozu önemli ölçüde etkilediğinden yüksek riskli hasta grubunda uygun tarama yöntemleri geliştirilmektedir.

Tarama programı, ancak; belirli riskler taşıyan toplumda sık rastlanan, tedavisi olabilen bir hastalık için, yüksek duyarlılık ve özgüllükte, düşük morbidite oranı olan, invaziv olmayan, maliyet etkin bir görüntüleme yöntemi ile yapılabilir.

HSK için Risk Faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, siroz (hangi nedenle olursa olsun), ve serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeylerinin yüksek olmasıdır (27). Tarama için en uygun yöntemler US ve serum AFP takibidir (28). AFP'nin HSK tanısındaki duyarlılığı %39-64, özgüllüğü ise %76-91 bulunmuştur (4).

HSK tanısında US, %45-94 duyarlılık ve %90-98 özgüllüğü olan kolay, ucuz ve invaziv olmayan bir tetkik olduğundan tarama için uygun görüntüleme yöntemi olarak benimsenmiştir (29).

Karaciğer parankiminde siroza bağlı harabiyet olduğundan, heterojen görünüm US'de HSK tanısını güçleştirebilir. HSK'nın US görünümü değişkenlik gösterir. Ekojen, hipoekojen veya kompleks görünümde izlenebilir. Görünüm tümörün evresine bağlı olarak değişiklik gösterebilir (30). Genellikle 5cm'den küçük tümörler histolojik olarak nekroze olmayan solid yapıda olduğundan hipoekoik görümler (31). Küçük HSK'larda fibröz kapsüle işaret eden tipik, ince, periferik, hiperekojen halo genellikle izlenebilir. Küçük tümörler yağlı metamorfoz ve sinüzoidal dilatasyonlar nedeniyle tamamen hiperekojen görülebilirler. Bu durumda lipom, fokal yağlı değişiklik ve kavemöz hemanjiyomla ayırtıcı tanı yapılmalıdır (31, 32). Tümör boyutu arttıkça damarlanması da artar ve yağlı alanlarla beraber fibrozis ve nekroz alanlarında da artış görülür. Böylece tümör daha heterojen bir görünüm kazanmaya başlar (4). Büyük kütlelerde tümör içinde görülebilen yağ, fokal olduğu için genellikle kanışıklığa neden olmaz. Kalsifikasyon sık olmakla beraber izlenebilir (33). Tümör büyüdükçe kapsülünü aşarak US'da kötü sınırlı olarak izlenebilir. Bu dönemde komşu parankime yayılıp satelit nodüller oluşturabilir, damarsal yapıları invaze edebilir. US, daha ileri dönemlerde karaciğer dışı yayılmaları, tutulan lenf nodlarını saptamada da yardımcıdır. Genel olarak kabul edilen tarama aralığı 6 aydır. Fakat 3-12 aylık aralar da tümörün evresine ve sayısına göre tercih edilebilir (34). AFP düzeyleri yüksek seyreden ve sirotik dokuda displastik hücreler saptanan hastalar daha yakın takip gerektirebilir (35). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği 2000 yılında karaciğer sirozu olan hastalarda 6 ayda bir AFP düzeyleri ve US ile takip önermiştir (36). Takip sırasında AFP düzeyleri yüksek

tespit edilip US'de lezyon saptanmazsa spiral bilgisayarlı tomografi (BT) önerilir. BT'de de lezyon saptanmazsa 6 aylık takibe devam edilir. Eğer 1cm'den küçük bir nodül saptanırsa, nodülün büyüyüp büyümediği tespit edilene kadar 3-4 ayda bir AFP düzeyleri ve US ile takip edilir. Küçük bir HSK'in belirgin olarak büyümesi 1 yılı bulabilir. 1-2cm'lik nodüllerde AFP düzeyleri normal seyredebileceği ve görüntüleme yöntemleri ile malign-benign ayırımı yapılamayacağı için maligniteyi ekarte etmek için biyopsi yapılmalıdır. 2cm'den büyük tümörlerde US, BT, Manyetik Rezonans (MR), anjiyografi gibi görüntüleme yöntemleri ile HSK için karakteristik bulgular saptanırsa sitolojik inceleme gereksizdir. Karaciğer sirozu olan hastada karaciğerde lezyon var ise AFP değerinin 300 ng/mL'den yüksek olmasının duyarlılığı %97, özgüllüğü %100'dür ve perkütan biyopsi ile sitolojik incelemenin olumsuz gelmesi HSK tanısını dışlamaz. 1.5-2cm'den küçük fokal lezyonlara USG eşliğinde ince iğne biyopsisinin etkinliği %50-60'tır. Genellikle kullanılan 20-22 gauge'lık ince aspirasyon iğneleri sitolojik incelemeye olanak sağlar. Manuel veya otomatik kesici iğneler de kullanılabilir. US, MR veya BT'den daha çabuk ve ucuz olduğu için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. US eşliğinde ince iğne biyopsisinde komplikasyon olarak hemoraji olasıdır fakat oranı çok düşüktür. Çok nadir diğer bir komplikasyon da tümör ekilmesidir.

Fokal lezyon biyopsisi haricinde, klinik olarak kronik karaciğer hastalığı düşündürülen ve US incelemede normal izlenen hastalarda tedavinin planlanması için sitolojik tetkik gereklidir. Genel pratikte uygulanan kör perkütan karaciğer biyopsilerinin kabul edilebilir bir komplikasyon oranı vardır. Fakat US eşliğinde yapılan biyopsilerde komplikasyon oranında anlamlı azalma olmuştur (37). Çünkü, US ile gerçek zamanlı olarak iğne ucu takip edilebildiğinden, doğru yerde bulunduğu, safra kesesi, kolon, sağ böbrek gibi yapılara müdahale edilmediği görülebilir. Ayrıca US ile hemanjiyom veya hidatik kist gibi fokal lezyonların zarar görmesinden de kaçınılması olur.

Biyopsi için, protrombin zamanının (PT), 10 mg K vitamininin intramusküler enjeksiyonu sonrası alınan kontrol değerinden 3 sn'den daha fazla uzamamış ve trombosit sayısının 50.000/ mm³'den yüksek olması gereklidir. Hematolojik problemler, transplantasyon sonrası karaciğeri etkileyen sitotoksik tedavi, virüs veya diğer infeksiyöz ajanlar hemoraji riskini arttırdığından bu hastalarda trombosit sayısının 60.000mm³'den fazla olması tercih edilir.

Alkoliklerde ve salisilik asit kullananlarda ise trombosit sayısının 100.000/ mm³'den fazla olması istenir (38).

US eşliğindeki biyopsilerde biliyer ve plevral komplikasyonlara pek rastlanmaz, en sık komplikasyonu hemorajidir. Hemorajik komplikasyonlara %0.2-0.3 oranında rastlanır ve %0.05-0.17 mortaliteye sahiptir (5). Biyopsiden sonra US kontrolü rutin değildir. Hastada biyopsiden sonra hematokritte düşme ve hipotansiyon görülürse lokalize hematoma veya hemoperitoneum varlığını araştırmak için US ile değerlendirilir. Bu hematomlar genellikle kendini sınırlayıcı niteliktedir ve cerrahi girişim gerektirmezler (4).

US'nin sirozda diğer bir kullanım yeri de HSK'in perkütan tedavisidir. HSK'nin asemptomatik erken evrelerinde, 5cm'den küçük tek nodül veya 3cm'den küçük 3 nodül varsa Child-Pugh evre A ise en uygun tedavi yaklaşımı cerrahidir. Cerrahi rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonuna uygun olmayan hastalarda veya transplantasyona kadar geçen dönem için perkütan tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Bunlar, genellikle US eşliğinde uygulanan perkütanöz etanol enjeksiyonu (PEE), radyofrekans termal ablasyon (RF), laser termal ablasyon (LTA) ve mikrodalga ablasyondur. Özellikle Child Pugh evre A tümörlerde, uzun dönem sağ kalım oranları yüksek, maliyeti düşük, komplikasyonu az, kolay bir yöntem olduğu için bunların içinde en sık kullanılan yöntem PEE'dur (39). RF, LTA ve mikrodalga ablasyon 50°C'nin üzerinde ısılar ortaya çıkarırlar (40). Tek seansta pek çok nodülde nekroza ve büyük tümörlerin tedavisine olanak sağlayan RF en yaygın kullanımı olan yöntemdir (41). Fakat termokoagülasyon yöntemlerinin PEE'ye göre sınırlılıkları vardır. Karaciğer hilusu, safra kesesi, incebarsak ve kalp gibi komşuluklar söz konusuysa PEE tercih edilir. Ayrıca hemoraji ve tümör ekilmesi, daha ince iğneyle uygulanan PEE'de daha az görülür. Son zamanlarda perkütan intratümöral sisplatin enjeksiyonu, kemoembolizasyonla RF veya PEE, RF ile PEE veya mikrodalga laserle RF gibi kombine yöntemler denenmekte olup belki de zamanla daha sık kullanım alanı bulacaklardır (42, 43).

Sonuç Olarak: US sirozun ve komplikasyonlarının tanısında, sirozlu hastada HSK tanısında, karaciğer ve karaciğer lezyon biyopsisinde ve HSK'in lokal tedavisinde etkin ve ulaşımı kolay bir tetkiktir.

KAYNAKLAR

1. Anthony PP: The morphology of cirrhosis: Definition nomenclature and classification. Bull WHO 1977; 55: 521
2. Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhosis: Clinical aspects, In Oxford Textbook of Clinical Hepatology, Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, Editors. 2nd ed. New York. Oxford University Press, Inc 1999; 629-41.
3. Wilson SR, Withers CE. The Liver, In Diagnostic Ultrasound, Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Editors. 3rd ed. China. Mosby, Inc. 2005; 77-145.
4. Nicolau C, Bianchi L, Vilana R. Gray-Scale Ultrasound in Hepatic Cirrhosis and Chronic Hepatitis: Diagnosis, Screening and Intervention. Semin Ultrasound CT MR 2002; 23: 3-18.
5. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G ve ark. Complications following percutaneous liver biopsy: A multicentre retrospective study on 68, 276 biopsies. J Hepatol 1986; 2: 165-173.
6. 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.
7. 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.
8. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology. Radiology 1980; 135: 273-283.
9. DiLeilo A, Cestari C, Lomazzi A ve ark. Cirrhosis: Diagnosis with sonographic study of liver surface. Radiology 1989; 172: 389-392.
10. 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.
11. Kurtz AB, Rubin CS, Cooper HS ve ark. Radiology 1980; 136: 717-723.
12. Ferral H, Male R, Cardiel M ve ark. Cirrhosis: Diagnosis by liver surface analysis with high-frequency ultrasound. Gastrointest Radiol 1992; 17: 74-78.
13. Freeman MP, Vick CV, Taylor KJW ve ark. Regenerating nodules in cirrhosis: Sonographic findings with anatomic correlation. AJR 1986; 146: 533-536.
14. Theise ND: Macroregenerative (dysplastic) nodules and hepatocarcinogenesis: Theoretical and clinical considerations. Semin Liver Dis 1995; 15: 360-371.
15. Chang YC, Nagasue N, Kimura N ve ark. Ultrasonographic features of hepatocellular pseudotumor in cirrhotic liver. Clin Radiol 1988; 39: 355-359.
16. Gooding GAW, Cummings SR. Sonographic detection of ascites in liver disease. J Ultrasound Med 1984; 3: 169-172.
17. Aube Ch, Oberti F, Korali N ve ark. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. J Hepatol 1999; 30: 472-478.
18. Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G ve ark. Ultrasonographic follow-up of liver cirrhosis. J Clin Ultrasound 1990; 18: 91-96.
19. LaFortune M, Marleau D, Breton G ve ark. Portal venous system measurements in portal hypertension. Radiology 1984; 151: 27-30.
20. Bolandi L, Mazotti A, Arienti V ve ark. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension and after portosystemic shunt operations. Surgery 1984; 95: 261-269.
21. LaFortune M, Constantin A, Breton G ve ark. The recanalized umbilical vein in portal hypertension: A myth. AJR Am J Roentgenol 1985; 144: 549-553.
22. Vilgrain V, Lebrec D, Menu Y ve ark. Comparison between ultrasonographic signs and the degree of portal hypertension in patients with cirrhosis. Gastrointest Radiol 1990; 15: 21-222.
23. DiCandio G, Campatelli A, Mosca F ve ark. Ultrasound detection of unusual spontaneous portosystemic shunts associated with uncomplicated portal hypertension. J Ultrasound Med 1985; 4: 297-305.
24. Mostbeck GH, Wittich GR, Herold C ve ark. Hemodynamic significance of the paraumbilical vein in portal hypertension: Assessment with doppler ultrasound. Radiology 1989; 170: 339-342.
25. Kew MC: Tumors of the liver. In Zankin D, Boyer TD (eds): Hepatology: A textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders, 1982, pp 1048-1084.
26. Llovet JM, Moitinho E, Sala M ve ark. Prevalence and prognostic value of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients presenting with spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol 2000; 33: 423-429.
27. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N ve ark. Hepatitis C virus related cirrhosis: Time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. Gut 2000; 47: 131-136.
28. The Liver cancer Study Group of Japan: Primary liver cancer in Japan. Ann Surg 1990; 211: 277-287.
29. Oka H, Tamori A, Kuroki T ve ark. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1994; 19: 61-66.
30. Lencioni R, Menu Y. Ultrasound and doppler ultrasound hepatocellular carcinoma, in Bartolozzi C, Lencioni R (eds): Liver malignancies. Diagnostic and Interventional Radiology. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1999, pp 47-70.
31. Sheu J-C, Chen D-S, Sung J-L ve ark. Hepatocellular carcinoma: Ultrasound evaluation in the early stage. Radiology 1985; 155: 463-467.

-
32. Yoshikawa J, Matsui O, Takashima T ve ark. Fatty metamorphosis in hepatocellular carcinoma: Radiologic features in 10 cases. *AJR* 1988; 151: 717-720.
 33. Teeefey SA, Stephens DH, Weiland DH ve ark. Calcification in Hepatocellular carcinoma : Not lways an indicator of fibrolamellar histology. *AJR*1987; 149: 1173-1174.
 34. Barbara L, Benzi G, Gaiani S ve ark. Natural history of small unreleated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132-136.
 35. Borzio M, Bruno S, Roncalli M ve ark. Liver cell dysplasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis.A prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 812-817
 36. Bruix J, Sherman M, Llovet JM ve ark. Clinical management of hepatocellular carcinoma.Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430.
 37. Candranel JF, Rufat P, Degos F ve ark.Practices of liver biopsy in France: Results oh prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000; 32: 477-481.
 38. Sherlock S, Dooley J, Biopsy of Liver, In *Disease of the Liver and Biliary System*, Sherlock S, Dooley J, Editos. 11th ed. Milan. Blackwell Science. 2002; 37-46.
 39. Llovet JM, Bruix J, Cappuro S ve ark.Long term survival after ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in 100 cirrhotic patients. Relevance of maintained success.*J Hepatol* 1999; 32: 1168-1173.
 40. Dodd G III, Soulen M, Kane R ve ark. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: At the treshold of a major breakthrough.. *Radiographics* 2000; 20: 9-27.
 41. Curley SA, Izzu F, Ellis LM ve ark Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis.*Ann Surg* 2000; 232: 381-391.
 42. Vaezy S, Shi X, Martin RW ve ark. Real time visualization of HIFU treatment usins US imaging. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 33-42.
 43. Shibata T, Niinobu T, Ogata N. Comparision of the effects of in vivo thermal ablation o pig liver by microwave and radiofrequency coagulation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 592-598.