



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KARACİĞER YAĞLANMASININ ULTRASON
ATENÜASYON GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE
KANTİTATİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ:
MRG İLE KARŞILAŞTIRMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Celal Caner ERCAN

TEZ DANIŞMANI

Doç Dr Mesut BULAKÇI

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Bu çalışma boyunca, danışmanlığımı yürüten, asistanlığım boyunca bilgisi ve deneyimini esirgemeyen, fikirleriyle yol gösteren, değerli tez danışmanım *Doç. Dr. Mesut BULAKÇI*'ya,

Bizlerle engin bilgi ve tecrübelerini paylaşan, bölümümüzü güzelleştiren, herkese örnek olan ve bana büyük katkılar sağlayan değerli hocam anabilim dalı başkanımız *Prof. Dr. Nebiye Serra SENCER*e,

Uzmanlık eğitimim boyunca en yoğun dönemlerde dahi büyük özveri ve ilgiyle varlığını hissettiren, radyoloji pratiğime büyük katkılar sağlayan, yıllar süren emekleriyle girişimsel radyolojiyi öğreten, her daim güvenini hissettiğim hem bilimsel hem sosyal açıdan örnek olan ve kişiliğimin gelişmesinde büyük katkıları bulunan değerli hocam *Prof. Dr. Bülent ACUNAŞ*'a,

Eğitim ve öğrenimim süresince bana katkılarını esirgemeyen, mesleğime dair bilgi birikimi aktarımının yanı sıra sanatsal yönlerimizi geliştiren *Prof. Dr. Menduh DURSUN*'a,

Tecrübeleriyle yoluma ışık tutan, bilimsel motivasyonu bizlere örnek olan, İEL'li hocam *Prof. Dr. Şükrü Mehmet ERTÜRK*'e,

Girişimsel radyolojide teknik ve disiplini öğrendiğim değerli hocam *Prof. Dr. Arzu Armağan POYANLI*'ya,

Her daim kutunun dışında düşünmeyi gösterebilen, teknolojiye dair her şeyi öğrendiğim hocam *Prof. Dr. Artür SALMASLIOĞLU*'na,

Her biriyle farklı zaman dilimlerinde çalışma fırsatı yakaladığım değerli *hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BARBUROĞLU*'na, *Doç. Dr. Ravza YILMAZ*, *Prof. Dr. Barış BAKIR*, *Doç. Dr. Merve Gülbiz KARTAL* ve *Prof. Dr. Kubilay AYDIN*'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince evim olarak nitelendirdiğim kliniğimizde bana ikinci bir aile gibi olan ve birlikte iyisiyle kötüsüyle ama keyifle vakit geçirdiğim bütün asistan arkadaşlarıma, uzun yıllar beraber çalışma şansı bulduğum değerli dostum ve meslektaşım *Edanur Karapınar* ve tüm bu süreçlerde destek olan *Dr. Yusuf Ezel Yıldırım*'a her şey için teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerini hep hissettiğim, varlığımın sebebi olan değerli annem *Gülnur Ercan* ve babam *Cevat Ercan*'a, canım kardeşim *Tamer Ercan*'a minnettarım.

Dr. Celal Caner Ercan

İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ŞEKİL LİSTESİ	V
TABLO LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET.....	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 KARACİĞERİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ VE HİSTOLOJİSİ.....	6
2.1.1 Karaciğerin Embriyolojisi.....	6
2.1.2 Karaciğer Histolojisi	9
2.2 KARACİĞER ANATOMİSİ	12
2.2.1 Karaciğerin Yüzleri.....	12
2.2.2 Karaciğerin Bağları	14
2.2.3 Karaciğerin Lobları ve Segmentleri.....	14
2.2.4 Hepatik Arter, Portal Ven ve Hepatik Ven anatomisi.....	17
2.2.5 Karaciğerin Lenfatik Anatomisi ve İnervasyonu	17
2.3 KARACİĞER FİZYOLOJİSİ	18
2.4 YAĞLI KARACİĞER HASTALIKLARI	19
2.4.1 Non-Alkolic Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH).....	19
2.4.2 Alkolic Karaciğer.....	30
2.4.3 Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD) ...	35
2.5 Karaciğer Yağlanması Görüntüleme Yöntemleri ve Fizik Prensipleri.....	36
2.5.1 Ultrasonografi	36
2.5.2 Ultrason Atenüasyon Görüntüleme (Attenuation Imaging, ATI)	38
2.5.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT):.....	40
2.5.4 Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):	41
2.5.5 MR-Proton Yoğunluğu Yağ Fraksiyonu (MRI-PDFF):	43
3. MATERYAL VE METHOD.....	45
3.1 HASTA SEÇİMİ	45

3.2	GÖRÜNTÜLEMELER	47
3.2.1	Transient Elastografi (Fibroscan®) Ve Controlled Attenuation Parameter (CAP) Skor.....	47
3.2.2	Ultrason Atenüasyon Görüntüleme (ATI)	47
3.2.3	Manyetik Rezonans Proton Dansite Yağ Fraksiyonu Görüntüleme (MR-PDFF).....	51
3.3	LABORATUVAR	56
3.4	ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER	57
3.5	İSTATİKSEL ANALİZ.....	57
3.6	ETİK KURUL VE İZİNLER	58
4.	BULGULAR.....	59
4.1	TANIMLAYICI BULGULAR.....	59
4.2	BİYOKİMYASAL VERİLERİN ANALİZİ	61
4.3	MR BULGULARI.....	62
4.4	FİBROSCAN (CAP) SKORU BULGULARI.....	65
4.5	ULTRASON ATENÜASYON GÖRÜNTÜLEME BULGULARI	68
4.6	ROC ANALİZİNE AİT BULGULAR	71
4.7	OPERATÖRLER ARASI KORELASYON	74
4.8	TEST-TEKRAR TEST GÜVENİLİRLİĞİ	75
4.9	KORELASYON ÇALIŞMALARI GENEL BAKI.....	76
5.	TARTIŞMA	78
6.	SONUÇ	86
7.	KAYNAKLAR	87
8.	EKLER.....	98
8.1	ETİK KURUL KARARI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9.	ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Karaciğer ve biliyer trakt öncülleri	7
Şekil 2. Karaciğerin oluşumu	8
Şekil 3. Karaciğer histolojisi	10
Şekil 4. Diafragmatik yüzün arkadan görünümü (23).....	13
Şekil 5. Visseral yüzün inferiordan görünüşü	14
Şekil 6. Karaciğerin yüzleri.....	15
Şekil 7. Bilgisayarlı tomografide karaciğer segmentleri (koronal)	16
Şekil 8. NAYKH Klinik yaklaşım algoritması.....	23
Şekil 9. Atenüasyon tekniği	39
Şekil 10. Kliniğimizden IP-OP görüntü örneği.....	43
Şekil 11. Örnek MR-PDFF değerlendirilmesi.....	44
Şekil 12. Canon Aplio i800 ultrason cihazı ve i8CX1 Prob.....	48
Şekil 13. Örnek atenüasyon ölçümü.....	49
Şekil 14. Beş adet ölçümün sonuçları ve medyan değeri	49
Şekil 15. ROI yerleştirme örneği.....	50
Şekil 16. Hatalı ölçüm örnekleri.	51
Şekil 17. Otomatik segmentasyon ve Yağ fraksiyonu haritası.....	52
Şekil 18. MR-PDFF ölçüm sonuçları	53
Şekil 19. MR spektroskopi ölçümü.....	55
Şekil 20. Örnek MR-PDFF.....	56
Şekil 21. Dağılım grafikleri.....	60
Şekil 22. Yağlanma dereceleri grafiği.....	63
Şekil 23. MR verilerinin dağılımı	64
Şekil 24. Farklı MR tekniklerinde ölçümler.....	64
Şekil 25. CAP Skor verilerinin dağılımı	66
Şekil 26. CAP ve MR-PDFF ilişkisini gösteren Boxplot grafiği.	66
Şekil 27. CAP ve MR-PDFF saçılım grafiği.....	67
Şekil 28. ATI verilerinin dağılımı.....	69
Şekil 29. CAP ve MR-PDFF ilişkisini gösteren Boxplot grafiği. 69	

Şekil 30. ATI ve MR-PDFF saçılım srafığı.	70
Şekil 31. ROC Eğrisi $G \geq 1$	71
Şekil 32. ROC Eğrisi $G \geq 2$	72
Şekil 33. ROC Eğrisi $G = 3$	72
Şekil 34. Operatörler arası saçılım grafiği	74
Şekil 35. Test-tekrar test grubu verilerinin dağılımı.	75
Şekil 36. ATI ve tekrar grubu saçılım grafiği.	76
Şekil 37. MAFLD Tanısal Diyagram.	81



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Fibrozis evrelemesi	25
Tablo 2. NASH aktivite değerlendirmesi.	26
Tablo 3. Mendler sınıflaması	27
Tablo 4. Brunt sınıflaması.....	27
Tablo 5. Matteoni sınıflaması.....	28
Tablo 6. MR-PDFF ölçüm Parametreleri	53
Tablo 7. MR spektroskopi ölçüm parametreleri.....	54
Tablo 8. Biyokimyasal veriler	61
Tablo 9. MR-PDFF'e göre hastaların yağlanma dereceleri ve sıklığı	62
Tablo 10. CAP Skora göre hastaların yağlanma dereceleri ve sıklığı.....	65
Tablo 11. MR- CAP hasta sayıları-dereceler	67
Tablo 12. ATI bulguları.	68
Tablo 13. ATI'nin belirlenmiş kesme değerlerince performansı.....	73
Tablo 14. MR- ATI hasta sayıları-dereceler	73
Tablo 15. Karşılaştırmalı korelasyon tablosu.....	77

KISALTMALAR

ADH: Alkol Dehidrojenaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

ANOVA: Varyans Analizi

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATI: Ultrason Atenüasyon Görüntüleme

AUROC: Eğri Altında Kalan Alan

BT: Bilgisayarlı Tomografi

ICC: Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı

MR-PDFF: Manyetik Rezonans Proton Dansite Yağ Fraksiyonu

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAYK: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer

NAYKH: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer hastalığı

NAS: NAYKH Aktivite Skoru

ROC: Receiver Operating Characteristics, Alıcı İşlem Karakteristikleri

ROI: Region of Interest

STEAM: Modifiye Stimüle Edilmiş Eko Edinim Modu

TGF β : Dönüştürücü büyüme faktörü beta

USG: Ultrason Görüntüleme

ÖZET

KARACİĞER YAĞLANMASININ ULTRASON ATENUASYON GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE KANTİTATİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ: MRG İLE KARŞILAŞTIRMA

GİRİŞ VE AMAÇ: Ultrason Atenüasyon Görüntüleme, son yıllarda klinik kullanıma giren ve hızla yaygınlaşan kantitatif karaciğer yağlanması ölçüm tekniğidir. Bu çalışmada, ATI'nin erişkin hastalarda, proton dansite yağ fraksiyonu manyetik rezonans görüntüleme ile karşılaştırılması yapılacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: 257 katılımcıya 1.5 Tesla MR cihazında MR-PDFF ve 2 farklı operatör tarafından ATI uygulanmıştır. Ardından rastgele seçilen 49 hasta tekrar çağrılarak ultrason atenüasyon görüntüleme tekrarlanmıştır. MR-PDFF ve ATI korelasyonu, operatörler arası korelasyon, test-tekrar test güvenilirliğine bakılmıştır. MR-PDFF'te MR spektroskopiyile confirmasyon yapılmıştır. Atenüasyon testleri her katılımcı için 5 defa tekrarlanıp medyan değerleri üzerinden çalışılmıştır. Araştırmamızda ayrıca, katılımcıların demografik ve klinik laboratuvar verileri de karşılaştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra Pearson korelasyon katsayısı, sınıf içi korelasyon katsayısı, ANOVA, Alıcı işlem karakteristikleri, lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

BULGULAR: ATI ve MR verileri normal dağılıma uymaktadır. ATI ve MR-PDFF arasına güçlü korelasyon bulunmuştur (Pearson korelasyon katsayısı 0.88). Ayrıca her iki operatör arasında ve test-tekrar test grubunda güçlü korelasyon izlenmektedir (sırasıyla sınıf içi korelasyon katsayısı 0.91 ve 0.92). Grade 1 ve üzeri (%5.2), grade 2 (%11.3) ve üzeri ve grade 3 (%17.1) ayırımında, eğri altında kalan alan sırasıyla 0.97, 0.97 ve 0.95 olarak hesaplanmıştır.

SONUÇ: Ultrason atenüasyon görüntüleme, MR-PDFF ile belirgin derecede paralellik göstermesi sebebiyle, karaciğer yağlanması kantifikasyonunda umut vadetmektedir. MR-PDFF ile yüksek korelasyon, operatörler arası yüksek uyum ve test-tekrar test güvenilirliğinden başarılı sonuçlar göstermiştir. Henüz yeterli literatür verisi olmamakla birlikte, önümüzdeki yıllarda MR'a göre daha pratik ve daha az maliyetli, daha kolay uygulanabilir olması gibi

avantajları sebebiyle, kantitatif yağlanma değ erlendirmesinde, etkin rol oynayacağı d üş n lmektedir.

Anahtar kelimeler: ultrason, ultrason atenüasyon görüntüleme, karaciğer yağlanması, manyetik rezonans proton dansite yağ fraksiyonu



SUMMARY

QUANTITATIVE EVALUATION OF FATTY LIVER DISEASE BY ULTRASOUND ATTENUATION IMAGING: A COMPARISON WITH MRI

OBJECTIVE: Ultrasound attenuation imaging is liver fat quantification technique which has come into clinical use in recent years and become rather widespread. In this research ATI values in adult patients will be compared to proton density fat fraction of magnetic resonance imaging.

MATERIALS AND METHODS: 257 number of patients were evaluated by two different operators with attenuation ultrasound technique and underwent MRI-PDFF examination in 1.5T MR scanner. Afterwards 49 number of randomly chosen patients are called back to repeat ATI. MR-PDFF – ATI correlation, interobserver correlation and test-retest reliability are calculated. MR-PDFF values are confirmed with MR spectroscopy. Attenuation values are repeated 5 times for each patient and median values are used for calculations. In our research, demographical and clinical datas of the patients are also compared. Besides descriptive statistics; Pearson correlation coefficient, intraclass correlation coefficient, ANOVA, receiver operating characteristics and logistic regression analysis are used.

RESULTS: ATI and MRI datas follow normal distribution. There is strong correlation between ATI and MR-PDFF (with 0.88 as Pearson Correlation coefficient). There is also strong correlation between two operators and between test-re-test group (interclass correlation coefficients are 0.91 and 0.92 respectively). Areas under curve are calculated for grade 1 and above (%5.2), grade 2 and above(%11.3) and grade 3 and above (%17.1) as 0.97, 0.97 and 0.95 respectively.

CONCLUSIONS: Ultrasound attenuation imaging is a promising technique for liver fat quantification considering its high accordance with MR-PDFF values. It shows high correlation with MR-PDFF, a good interobserver agreement and successful results in test-retest reliability. Even without sufficient literature data, ATI appears to be playing a big role in the forthcoming years for liver fat quantification due to its practicality, cost-efficiency and applicability compared to MRI.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer yağlanması, karaciğerin %5'inden daha fazla trigliserit birikimi ile karakterize bir durumdur. Alkole bağlı, ilaca bağlı, karaciğer parankim hastalıklarına bağlı ve bunların dışında belirgin alkol kullanımı olmaksızın genellikle metabolik sebeplerden ötürü hepatositlerde makro ve mikroveziküler yağlanmaları ifade eden heterojen bir klinik durumu temsil etmektedir.

Bu alandaki ilk çalışma, 1836 yılında Addison tarafından yapılmış olup, alkol kullanımı olan morbid obez ve diyabetik hastalardaki karaciğer değişikliklerini tanımlamıştır, 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları modern yaklaşımın temelini oluşturan alkol dışı steatohepatiti tanımlamışlardır [1, 2]. Günümüze değin, karaciğer yağlanmasını kategorize eden, gerekçelendiren ve sonuçlarını tanımlayan pek çok çalışma yapılmış olup, karaciğer yağlanmasının karaciğer haricinde pek çok doku ve sistemi (kardiyovasküler, renal, endokrin, tiroid) etkilediği bulunmuştur [3].

Özellikle endüstriyel ülkelerde veya gelişmekte olan toplumlarda nüfusun %30'unu etkileyebilmekte olup, modern hayattaki değişen yaşam koşulları ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak sıklığı artmaktadır. Ülkemizde yapılan pek çok çalışmada sıklığı %30'un üstünde bulunmuş olup ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Karaciğer yağlanması bulunan hastaların büyük çoğunluğunda ciddi karaciğer hastalığı gelişmemekle birlikte, bazı hastalarda, siroz fibrozis ve hepatoselüler karsinoma ilerleyişte basamak olduğu kanıtlanmıştır. Bu sebeple karaciğer yağlanmasının tanısının doğru bir şekilde konulup, tedaviye yönlendirilmesi önem arz etmektedir.

Tanısında pek çok laboravutar biyobelirteçleri, skrolama sistemleri, invaziv teknikler ve görüntüleme yöntemleri kullanılmakta olup, ilk basamak radyolojisinde en sık olarak

ultrasonografi kullanılmaktadır. Spesifitesinin düşük olması, yağlanma miktarını kantifiye edememesinden ötürü ileri radyolojik tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır [4]

Yağlanmanın tanısında altın standart test karaciğer biyopsisidir ancak bilindiği üzere invaziv bir işlem olmasından ötürü ağrı, kanama ve diğer organ perforasyonu gibi komplikasyonlar riskleri ve değerlendirme sahasının tüm karaciğere oranla küçük bir alan olması, değerlendiren operatöre bağlı gözlemci güvenilirliğinin değişkenlik göstermesi gibi kısıtlayıcı durumlar mevcuttur [5]. Bir radyolojik tetkik olan MR proton dansite yağ fraksiyonu görüntüleme (MR-PDFF), karaciğerin tamamında veya istenilen alandaki yağ miktarı güvenli bir şekilde kantifiye edilebilmektedir, ancak uygulama zorluğu, hasta uyumu ve maliyet sebepli durumlardan ötürü yaygın kullanımı kısıtlanmaktadır [6]. Karaciğer yağlanmasını kantifiye etmek için, transient elastografi (Fibroscan®) ve controlled attenuation parameter skoru, hepatorenal indeks, bilgisayarlı tomografide dalak-karaciğer indeksi gibi klinik olarak kullanılabilen diğer yöntemler mevcut olmakla birlikte, bu tetkiklerden hiçbiri MR-PDFF kadar sensitif ve spesifik ölçüm gösterememektedir[7]. Bu sebeple tarafımızca bir alternatif yöntem arayışı doğmuştur.

Ultrason atenüasyon görüntüleme, ses dalgalarının karaciğer parenkimindeki geçişi sırasında uğradığı atenüasyon katsayısını ölçerek yağlanma miktarını kantifiye eden modifiye bir modern görüntüleme yöntemidir [8]. Literatüre yeni giren çalışmalarda, tanısal gücü yüksek olarak bulunmakla birlikte, genellikle az hasta grubuyla çalışılmıştır, geniş hasta gruplu çalışmalar henüz yayınlanmamıştır.

Çalışmamızda, karaciğer yağ miktarını kantifiye edebilmek için, ultrason atenüasyon görüntülemeyi araştırdık. Proton dansite yağ fraksiyonu MR bulguları ile korelasyonunu değerlendirdik ve transient elastografi CAP skor ölçümleri ile karşılaştırdık. Tüm atenüasyon ölçümlerini 2 farklı operatör tarafından gerçekleştirdik. Araştırmamızın, ultrason atenüasyon görüntülemenin tanısal gücünü gösterme ve klinik öneminin kavranması açısından literatüre yararlı olabileceği kanısındayız.

2. GENEL BİLGİLER

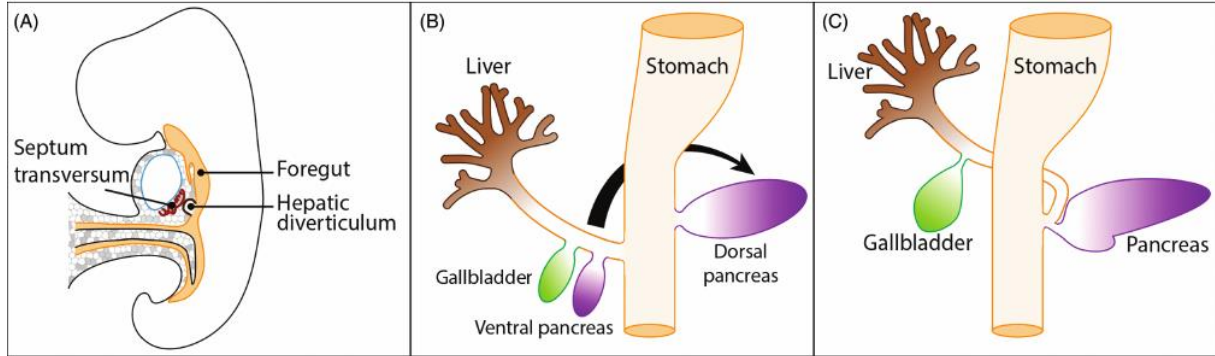
2.1 KARACİĞERİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ VE HİSTOLOJİSİ

2.1.1 Karaciğerin Embriyolojisi

Karaciğer, biliyer sistem ve ventral pankreasını oluşturan diverticulum hepatis distal ön barsak endoderminin ventral tabanında (pattern öncesi veya yeterlilik evresi) sonucunda gestasyonun 18. gününde (2.5 mm evre) endodermal epitel çıkıntısı şeklinde görülmektedir[9]. Diverticulum hepatis, yolk sac ve perikard boşluğu arasındaki hızlı çoğalan hücrelerden meydana gelir. Bu hücreler, septum transversum'u penetre ederek ön bağırsağa doğru ilerlerler.

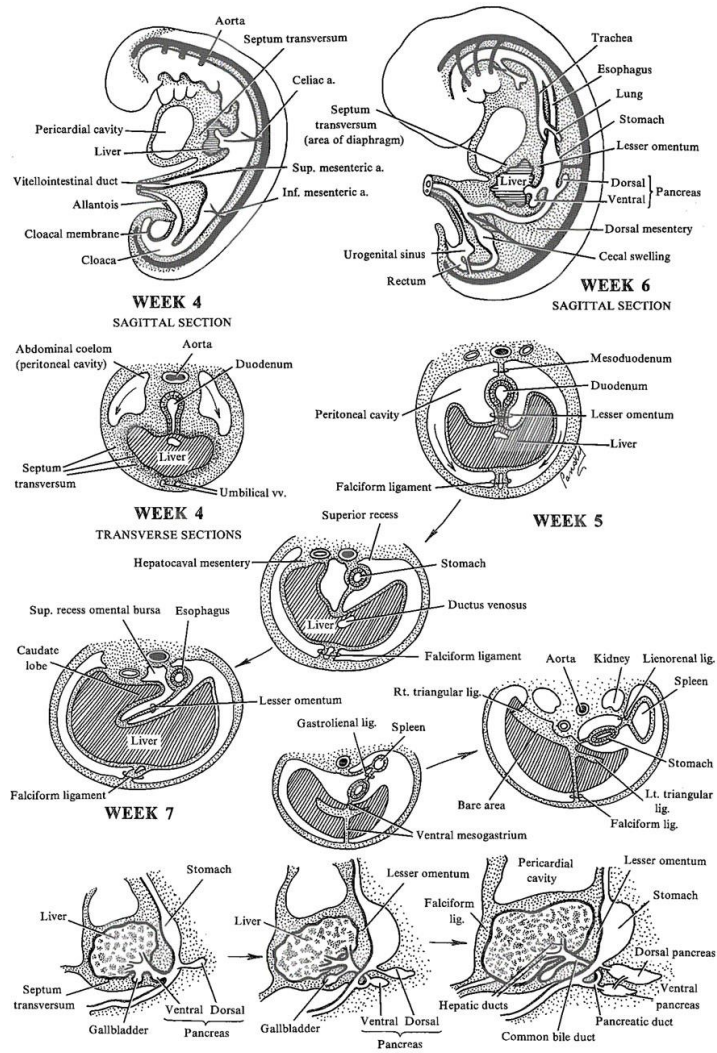
Hepatik divertikül 5 mm'lik aşamada katı bir kranial kısma, içi boş bir kaudal kısma ve kistik kısma bölünmektedir. Kranial kısım hepatik parankimi oluşturur. Kranial kısım proliferen olan hepatosit kordonlarına ve intrahepatik safra kanallarına farklılaşmaktadır. Kistik kısım ise safra kesesi, ana safra kanalı ve kistik kanalın primordiumudur (Şekil 1) [10]. Parankimal kordlar, önceden var olan endotel kaplı boşlukların etrafında anastomoz yaparlar. Bunun sonucunda kütleleri artar ve karaciğer kapsülünü oluşturan septum transversum'a dönüşürler (Morfogenez aşaması). Septum transversum tamamen hücrelerle dolduğundan, karaciğer anterior ve kaudale doğru büyür. Gelişmekte olan hepatik portal venleri çevreleyen mezenkim ile temas halinde olan primer hepatositler, ductal plaka olarak bilinen tek katmanlı bir yapı oluşturur. Ductal plaka, sırasıyla bir parankimal ve bir mezenkimal yüz tabakası ile iki katmanlı hale gelir. Ductal plak, immünreaktiviteye sahip küboidal hücrelerden oluşmaktadır. Ductal

plaka, intrahepatik safra kanallarını kaplayan kolanjiyositlere yol açmaktadır. Ductal plak periportal hepatositler ve erişkin hepatik progenitör hücreleri üretir [11].



Şekil 1. Karaciğer ve biliyer trakt öncülleri (Functions of the Gallbladder çalışmasından alınmıştır)

Tomurcuklanan karaciğer, vitellin damarları ve ardından ana damarlar çevrelemektedir. Vitellin damarları bağırsak kesesinden kalbe doğru uzanır. Damarların kranial uçları portal ven olarak, kaudal uçları ise hepatik venler olarak devam eder. Hepatositler, septum transversum içindeki vitellin damarlarının dallarını birbirine bağlayan kalın epitelyal plakalar şeklinde dönüşür. Karaciğer hücreleri plakalarını birbirine bağlayan bir sistem oluşturur. Öte yandan, anjiyoblast karaciğer sinüzoidlerini oluşturur. Gebeliğin 5. haftasında oluşan sinüzoidler, hepatik kordların üç boyutlu büyümesini sağlamaktadır. Başlangıçta, karaciğer hücre plakaları 3 ila 5 hücre kalınlığındadır. Sonra yavaş yavaş tek hücre kalınlığında plakalar haline gelirler. İntrahepatik safra kanalları gebeliğin 6. haftasında karaciğer hilumunda oluşmaya başlar ve 3. ayda yavaş yavaş periferi ulaşır (Şekil 2) [12]. VEGF-Flk-1 sinyalinin, fetal karaciğer gelişimi sırasında ilkel sinüzoidlerin büyümesinde ve morfogenezinde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir [13].



Şekil 2. Karaciğerin oluşumu (Review of Medical Embryology kitabından alınmıştır).

Dinamik sinyalleşme, embriyonik karaciğer progenitörlerinin spesifikasyonu (ikinci aşama) için önemli bir rol oynamaktadır. Septum transversumdan kemik morfogenetik proteini (BMP), dönüştürücü büyüme faktörü-beta ($TGF-\beta$) gibi büyüme faktörleri ve hepatokardiyak mezodermden fibroblast büyüme faktörü sinyal yolları, fare embriyolarında pankreas ve karaciğer indüksiyonunu ortaya çıkaran en erken genlerde birleşir [14]. Yukarıdaki sinyal faktörleri ventral ön bağırsak entoderminin karaciğere özgü birkaç gen eksprese ederek hepatik epitelin öncüsü olmasını belirtmektedir [15].

2.1.2 Karaciğer Histolojisi

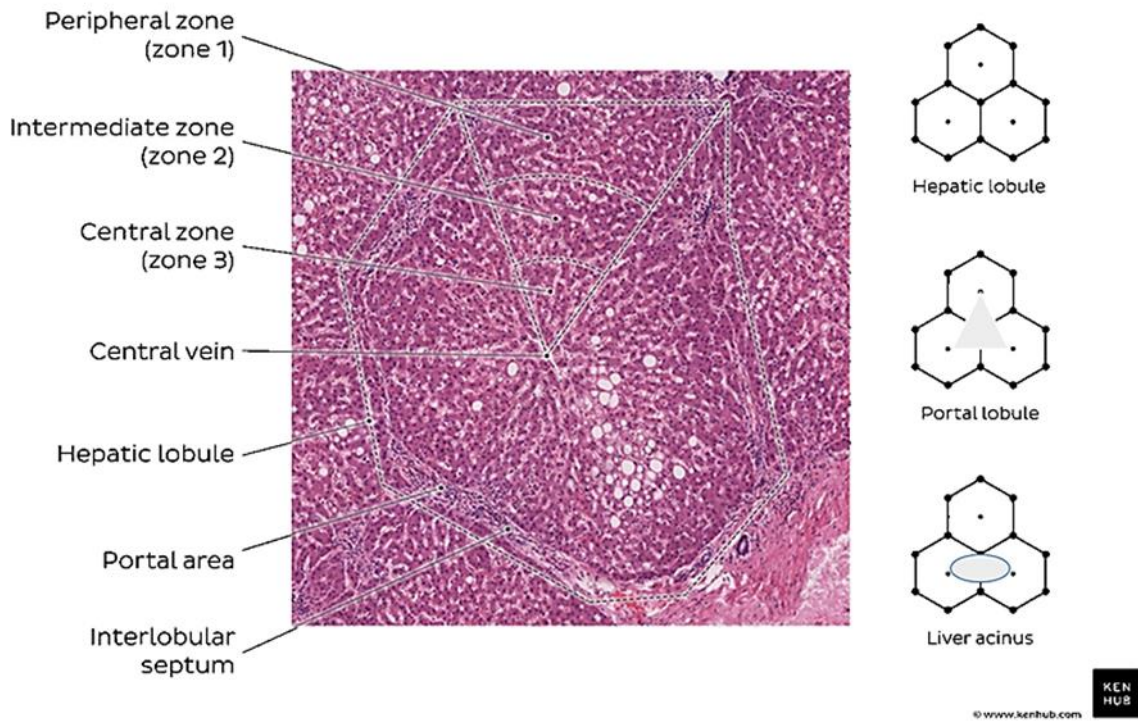
Karaciğerin temel fonksiyonel birimi karaciğer lobülüdür. Tek bir lobül altıgen şeklindedir (Şekil 3) [16]. Karaciğer lobülü oluşturan birincil yapılar aşağıda belirtilmiştir:

- Lobülün büyük kısmını oluşturan hepatosit plakaları
- Altıgenin her bir köşesini sınırlayan portal triadlar
- Santral damar
- Karaciğer sinüzoidleri
- Hepatik makrofajlar (Kupffer hücreleri)
- Safra kanalları (“küçük kanallar”) – bitişik hepatositlerin duvarları arasında oluşur
- Disse Alanı: Hepatositler -sinüzoidler arası arasındaki boşluk

Portal triadlar hepatik portal arteriyol, hepatik portal venül ve safra kanalikülü olmak üzere üç damardan oluşmaktadır. Hem arteriyol hem de venülden gelen kan sinüzoidlerden geçerek santral vene doğru akmaktadır. Bu durum sonuç olarak hepatik vene ve vena kava inferiora yol açmaktadır. Salgılanan safra, safra kanaliküllerinden santral venden uzağa, portal üçlüye doğru ters yönde akar ve safra kanalı yoluyla çıkar. Kan sinüzoidlerden ve disse boşluğundan merkezi damara doğru akarken, besinler hepatositler tarafından işlenir. Yıpranmış kan hücreleri ve bakteriler Kupffer hücreleri tarafından tutulmaktadır [17].

Karaciğer, vena porta yoluyla bağırsaklardan gelen venöz kanın ilk geçiş yeri olarak tanımlanmaktadır. Akıntı kan damarlarının etrafındaki alanlar periportal olarak adlandırılır. Akıntı kan damarlarını çevreleyen alanlar perivenözdür. Periportal alan safra kanalları, sinir ve lenf ile birlikte afferent kan damarlarının bulunduğu kollajen içeren yoğun bir matrsten oluşmaktadır. Matriks içindeki boşluklar, fibroblastlar, hematopoietik hücreler ve inflamatuvar hücreler gibi değişken bir hücre kümesi içermektedir. Bu alanda safra kanallarının epitel hücreleri, kan damarlarına ait endotel hücreleri, arter ve damarların düz kasları bulunmaktadır. Karaciğer lobülü esas olarak, ikisi arasında bir ağ oluşturmak için hafif bir kollajen matrisi ile hepatosit ve sinüzoid plakalarından oluşmaktadır. Kupffer hücreleri ve yağ depolayan yıldız hücreler burada bulunur. Bu hücreler esas olarak hepatosit ve sinüzoidler arasındaki doku boşluğunda yer almaktadır. Terminal safra kanalları hepatokistik plakalar arasındaki safra kanalcıklarına bağlanmaktadır. Hepatik sinüzoidin duvarlarını şu üç hücre tipi oluşturur: 1) sinüzoidal endotel hücreleri 2) kupffer hücreleri 3) yıldız hücreleri. Ek olarak, karaciğere özgü doğal öldürücü (NK) T hücreleri olan pit hücreleri sinüzoidal lümende sıklıkla bulunur [18].

Ana parankimal kitle normalde hepatositlerinkidir. Sıçanlarda karaciğer hücre sayısının yaklaşık %60'ını hepatositler ve geri kalan %40'ı parankimal olmayan hücreler tarafından oluşmaktadır.



Şekil 3. Karaciğer histolojisi

Karaciğer farklı çok sayıda hücre tipinden oluşur. Bunlar:

Hepatositler: Hepatositler, karaciğerdeki sayıca en baskın hücre tipidir. Hücrelerinin 2/3'ü hepatositlerden oluşur ve karaciğer kütlesinin %80'i hepatositlerdir. Karaciğerin sentetik ve metabolik yeteneklerinin büyük çoğunluğu hepatositlerin çalışmasından kaynaklanır [17]. Hepatositler, sadece tek hücre kalınlığında plakalar halinde düzenlenir. Disse boşluğu içinde hepatik vene doğrultusuna akan kan, hepatosit plakalarının açıkta kalan yüzey alanlarından

geçer. Kandaki toksinler ve besinler hepatositler tarafından çıkarılır bu sebeple hepatositler endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı gibi sentez ve detoksifikasyonda görevli organeller açısından zengindir. Ayrıca aktif metabolizma gösteren hücrelerle benzer şekilde, büyük ve bol sayıda mitokondriler lizozomlar ve peroksizomlar içerirler. Hepatositlerin ana işlevi lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasına katılmaktır. Albümin ve bazı pıhtılaşma faktörleri gibi serum proteinleri de üretirler. Hepatositlerde bulunan monooksidazların ksenobiyotikleri metabolize ederler. Periportal veya perivenöz alanlara yakınlığına bağlı olarak karaciğer lobülü içindeki hepatositlerin yapısı ve işlevinde bir takım farklılıklar mevcuttur. Periportal tip hepatositler genellikle daha küçük boyuttadır. Ancak perivenöz tipe kıyasla daha büyük mitokondriye ve daha büyük bir golgi aygıtına sahiptirler. Perivenöz hepatositler, daha çok detoksifikasyon süreçlerinde rol oynadıkları için, büyük ve aktif endoplazmik retikulum barındırırlar. Fonksiyonel olarak periportal hepatositler glukoneogeneizde yer almaktadır [17].

Endotel hücreleri: Karaciğer sinüzoidlerindeki endotel hücreleri fenestralıdır, bu sayede hepatik sinüzoidin duvarlarını kaplarken, fenestralar sayesinde filtrasyon ve madde taşınımına katkı sağlar. Bu hücrelerin ayrıca hücre dışı matris bileşenleri ve bağışıklık kompleksleri hücre içine alma gibi görevleri vardır ve bu bağlamda büyük endositozlar oluşturabilirler [19]. Ayrıca antijen sunan hücreler olarak fonksiyon görebilir ve ürettikleri sitokinleri ve eikosanoidleri kana salgılayabilmek için büyük ekzositozlar oluşturabilirler[18].

Kupffer hücreleri (karaciğerde yerleşik makrofajlar): Karaciğer, vücudun en büyük doku yerleşik makrofaj grubunu temsil eden kupffer hücrelerini içermektedir. Aktive edildikleri takdirde sitokinler, reaktif oksijen türleri, eikosanoidler ve nitrik oksit vb. mediatörleri salgılayabilirler [18]. Kupffer hücreleri, immünoglobulinlerle kaplı hücrelere veya kompleman reseptörlerine ve fagositoz hücresine bağlanmalarını sağlayan reseptörlere sahiptirler. Kupffer hücreleri in vitro olarak fagositik olup, yüksek seviyelerde peroksidaz, asit fosfataz ve glukoz 6-fosfat dehidrojenaz içermektedir [18].

Yıldız hücreler (karaciğer yağ depolayan hücreler): Karaciğer A vitamininin (Retinol) alımı ve depolanmasında kilit rol oynar. Ayrıca vücutta bulunan retinoid türevlerinin yaklaşık %95'ini depolar. Karaciğerin yağ depolayan perisinüzoidal yıldız hücreleri, A vitamini depolayan ana hücrelerdir. Hücre sitoplazmalarındaki lipid damlacıklarında büyük miktarlarda retinol ve retinil palmitat depolarlar [20]. Disse boşluğunda (hepatositler ve sinüzoid arasında) bulunurlar. Hücre dışı matris işleyişini kontrol etme ve sinüzoid kontraktilitesini düzenleme işlevi görürler. Stres gibi uyarılarla yıldız hücreleri aktive olabilir ve miyofibroblast benzeri hücrelere transforme olabilirler. Bu aktivasyon sonucu fibrotik süreçleri başlatabilirler. TGF β

ile aktive olabilirler ve yıldız hücreler aktive edildiğinde artan miktarlarda hücre dışı matris üretirler. Bu, kollajen I, fibronektin ve proteoglikanlar gibi hücre dışı matris bileşenlerini kodlayan mRNA'ların daha yüksek transkripsiyon hızına yol açar. Lipid peroksidasyon ürünleri de oksidatif stres koşullarında etkisi artabilen önemli bir uyarıcıdır (11).

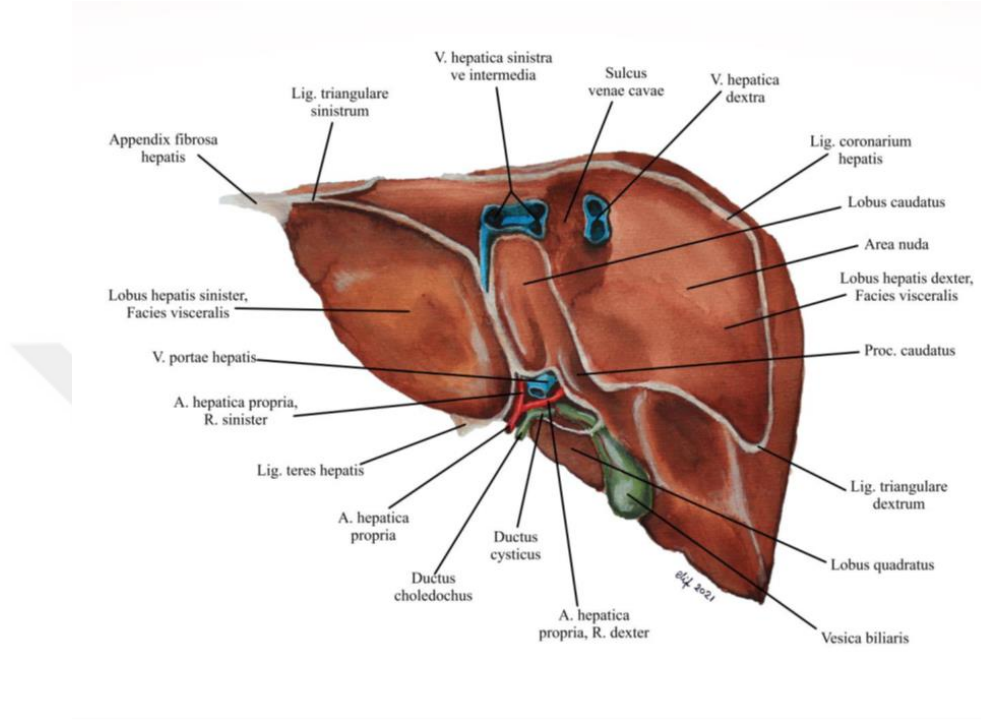
2.2 KARACİĞER ANATOMİSİ

2.2.1 Karaciğerin Yüzleri

Karaciğerin facies diaphragmatica ve facies visceralis olmak üzere iki yüzü, margo inferior ve margo posterior olmak üzere de iki kenarı vardır (Şekil 4,5).

Facies diaphragmatica: Karaciğerin diyafragma tarafındaki büyük yüzüdür. Diyafragmanın alt yüzü ile temas eder, düzgün yüzeylidir, kubbeye benzerdir. Dört ana bölümde incelenir: Pars superior, pars anterior, pars posterior ve pars dextra [21]. Pars superior, isminden anlaşılacağı üzere facies diaphragmaticanın en üst kısmıdır. Diafragma aracılığı ile sağda akciğer plevrasıyla, solda kalp perikardiyumu ile komşuluk gösterir. Kalbin oturduğu yere bağlı olarak impressio cardiaca olarak isimlendirilen hafif çukurumsu düzgün yüzeyi vardır. Posterior kesimine yakın bir alan hariç büyük bölümü peritonla kaplıdır. Peritonsuz olan bu bölgenin bilinmesi, bazı karaciğer girişimlerinde (termal ablasyonlar gibi), klinik önem taşımaktadır. Pars anterior, facies diaphragmaticanın ön kısmıdır. Bu bölüm sağ tarafta 6.-10. kosta ve kıkırdakları ile sol tarafta 7.-8. kıkırdak kostalar ile komşudur. Anterior kesimde sternumun proc. xiphoideus ve gladiolus parçalarıyla komşudur. Bunun aşağısında batın ön duvarı ile komşudur. İstisnai durum hariç tamamen peritonla kaplıdır (Lig. falciforme hepatis'in bulunduğu yer periton ile kaplı değildir). Pars posterior, diaphragma ile sürekli temas halinde bulunan kısmıdır. Sağ tarafı ola kıyasla biraz daha geniş ve künt yüzeylidir. Büyük bölümü periton ile kaplı değildir. Area nuda, lig. coronarium'un içerisinde kalan peritonla kaplı olmayan sahaya denir. Daha önce tariflenmiş üzere, özellikle girişimsel radyologlar için önem

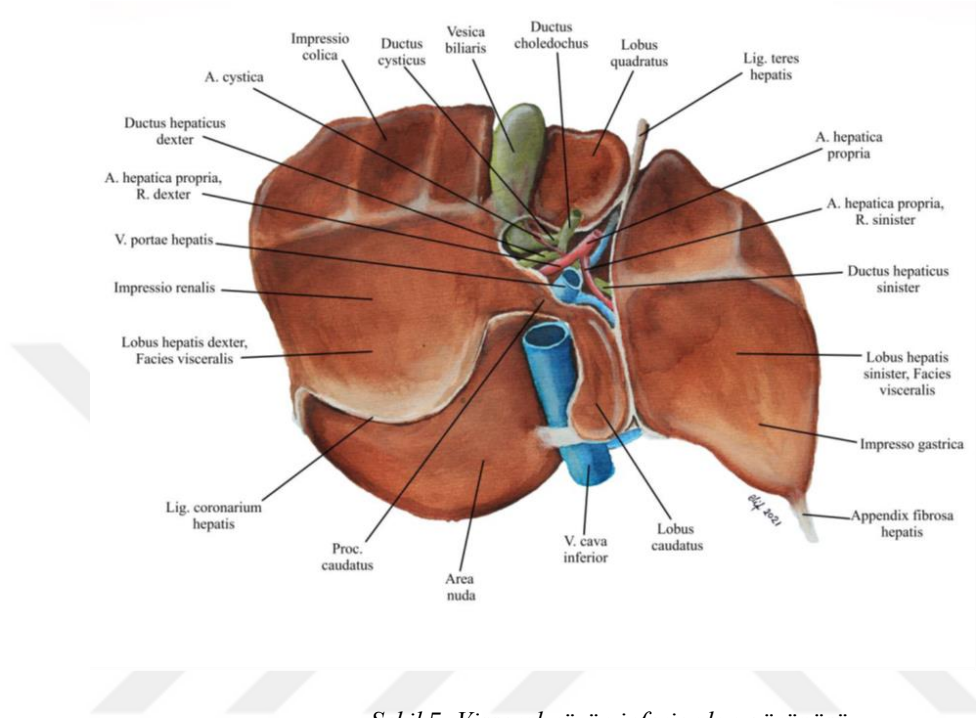
taşımaktadır. Pars dextra, facies diaphragmaticanın peritonla kaplı sağ taraf kısmıdır ve diafragma aracılığıyla kostalarla komşudur [22].



Şekil 4. Diafragmatik yüzün arkadan görünümü (23)

Facies visceralis: Karaciğerin batındaki organlarla komşu olan inferior yüzüdür. Bu yüzde 2 fossa, 3 fissura vardır. Anatomik olarak cerraha yol gösterebilen orta kesimini porta hepatis, sağ kesimini sulcus sagittalis dexter, daha ince ve oluk gibi olan kesimini ise fissura sagittalis sinistra'nın yaptığı "H" şeklinde oluşum mevcuttur. Porta hepatis karaciğerin vasküleritesi, safra çıkışı ve innervasyonundan sorumlu bazı yapılar bulunur: v. porta hepatis, a. hepatica propria, safra kanalları, sinir yapıları ve lenflerdir. Sulcus sagittalis dexter'in anterior kesiminde yer alan fossaya, safra kesesi, posterior kesiminde yer alan sulcus venae cavae isimli alana ise vena cava inferior yerleşir. Fissura sagittalis sinistra solunda kalan karaciğer bölümü lobus hepatis sinister olarak tanımlanır. Bu fissürün ön kısmında fissura ligamenti teretis, arka kısmında ise fissura ligamenti venosi yer alır ve bu bölgelere peritonla sarılı olmayan bölgeye sırasıyla lig. teres hepatis ve lig. venosum yapışır. Yukarıda anlatılan peritonsuz yüzeylere ek olarak, facies visceraliste yer alan porta hepatis, fossa vesicae biliaris, sulcus venae cavae,

ligamenti teretis ve venosi yapıları da peritonla örtülü değildir. Fascies visceralis bu alan dışında kalan alanlarda periton ile kaplıdır[23-25] .



Şekil 5. Visseral yüzün inferiordan görünüşü

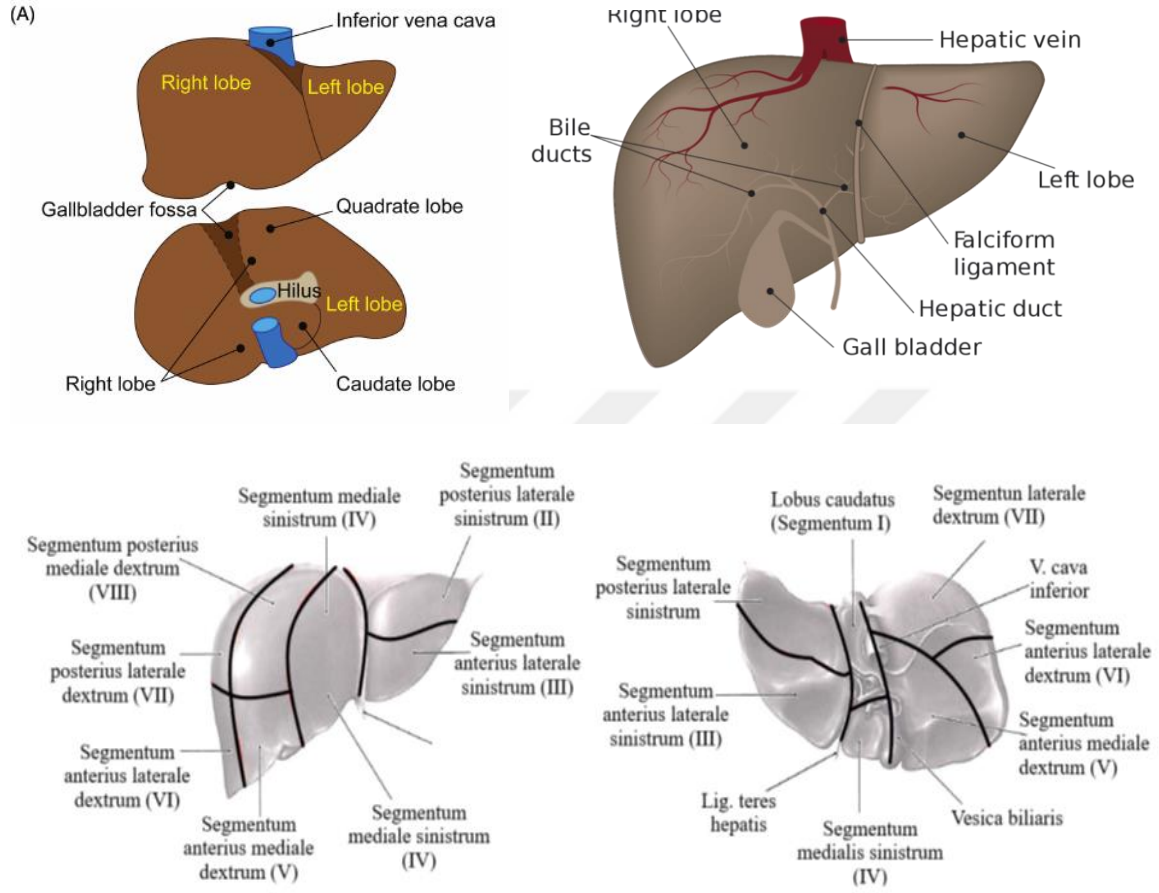
2.2.2 Karaciğerin Bağları

Karaciğeri diafragmanın inferioruna ve batin ön duvarına tutunduran ve konumunu fikse eden altı adet bağı vardır [26]. Bu bağlardan bir tanesi embriyolojik kalıntı olup fetal dönemde aktif olan v. umbilicalis'in fizyolojik süreç içinde kapanması ile oluşan lig. teretis hepatis'tir. Peritoneumun kendisi karaciğerin 5 bağını oluşturur: lig. falciforme hepatis, lig. coronarium, lig. hepatorenale, lig. triangulare dextrum ile sinistrum [27].

2.2.3 Karaciğerin Lobları ve Segmentleri

Karaciğer dört lob ve sekiz segmentten oluşmaktadır (Şekil 6) [10] Sulcus sagittalis dexter, karaciğerine sağ lobu yani lobus hepatis dexter'i, fissura sagittalis sinistra ise

karaciğerin sol lobunu yanilobus hepatis sinister'i sınırlar. Bu sulkus ve fissür arasında, lobus quadratus ve lobus caudatus yer almakta olup, sırasıyla porta hepatis'in anteriorunda veya posteriounda yerleşine göre adlandırılır.

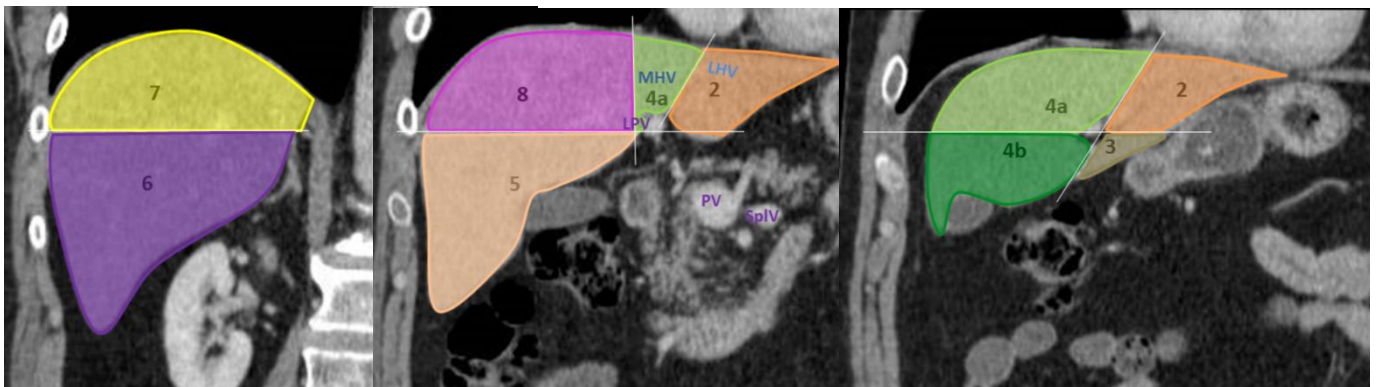


Şekil 6. Karaciğerin yüzleri

Fascies diaphragmatica'da lobus hepatis dexter ve lobus hepatis sinister'in sınırını lig. falciforme hepatis oluşturur [26]. Lobus hepatis dexterin hacmi, lobus hepatis sinisterden 5 kat daha fazladır. Regio hypochondriaca dextra'da bulunan lobus hepatis dexter, tüm karaciğerin hacimsel olarak 5 birim, lobus hepatis sinister ise daha küçük olup 1 birimdir. Lobus hepatis sinister, büyük oranda regio epigastrica'da ve varyasyonel olarak değişmekle birlikte regio hypochondriaca sinistra'da bulunur. Appendix fibrosa hepatis, lobus hepatis sinister'in varyasyonel olarak dalağa kadar ulaşabilen ve sol en distal ucunda yerleşimli bağ dokusudur. Lobus quadratus'un sınırlarını ön tarafta karaciğerin margo inferior'u, arka tarafta porta hepatis, sol tarafta fissura ligamenti teretis ve son olarak sağ tarafta fossa vesica biliaris oluşturur. Lobus caudatus'un sınırlarını ön tarafta porta hepatis, sağ tarafta sulcus vena cavae,

sol tarafta fissura ligamenti venosi oluşturur. Bu lobun ön tarafında proc. papillaris (solda) ve proc. caudatus (sağda) isimli iki uzantı vardır. Facies visceralis’de komşu batin içi organların temas noktalarında izler vardır. Karaciğer sağ lobunun visceral yüzünde sağ kolonun oturduğu impressio colica, sağ böbreğin oturduğu impressio renalis ve sağ böbreküstü bezinin oturduğu impressio suprarenalis yer alır. [22, 28-30].

Couinaud sınıflaması, Couinaud tarafından, karaciğeri 8 üniteye bölen, morfoloji ve dış görünüşten ziyade, fonksiyonel ünitelere göre segmente eden bir sınıflamadır[25]. Gündelik pratikte, her bir segmentin bağımsız arter, ven ve safrayollarına sahip olması, rezeksiyonlarda ve vasküler girişimsel işlemlerde yol göstermesi sebebiyle özellikle radyoloji ve cerrahi branşlar tarafından tercih edilmektedir[23]. Bu segmentasyonda: segment 1, kaudat lob; segment 2, sol laterosüperior subsegment; segment 3, sol lateroinferior subsegment; segment 4, sol medial subsegment; segment 5, sağ anteroinferior subsegment; segment 6, sağ posteroinferior subsegment; segment 7, sağ posteriosüperior subsegment; ve segment 8 sağ anterosüperior subsegment olarak tariflenir [22]. Sol tarafta segment 2 ve 3, sol hepatik ven ve falsiform ligamanın solunda kalırlar ve portal vene göre 2 veya 3 olarak ayrılırlar. Sağ tarafta segment 5 ve 8, orta ve sağ hepatik venlerin arasında kalırlar ve portal vene göre 5 veya 8 olarak ayrılırlar. Segment 6 ve 7, sağ hepatik venin sağında kalırlar ve portal vene göre 6 veya 7 olarak ayrılırlar. Segment 6 yerleşim yeri itibariyle, karaciğerin en sağ ve inferior tarafını ifade eder. Anatomik ve pozisyonel sebepler sebebiyle, USG altında karaciğer histolojik incelemelerde bu segment tercih edilir [31]. Bu sebeple araştırmamızdaki Fibroscan, Ultrason görüntüleme (USG) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerinde bu segmente ait veriler kullanılmıştır. Kolaylıkla radyolojik tetkikler tarafından segmentasyonlar belirlenebilmektedir (Şekil 7).



Şekil 7. Bilgisayarlı tomografide karaciğer segmentleri (koronal)

2.2.4 Hepatik Arter, Portal Ven ve Hepatik Ven anatomisi

Karaciğerin kanlanması, alışagelmış diğer organlardan birkaç temel özelliği ile farklıdır. Dual (çift) kanlanma olarak tariflenen bu sistemde, afferentlerden biri v. porta hepatis (portal ven) dığeriyse a. hepatica propria'dır [32]. A. hepatica propria toplam kanlanmanın yaklaşık %20-25inden sorumlu olup oksijenize arteriyel kanı taşır. A. hepatica communis, truncus coeliacus'un dalıdır. Ardından gastroduodenal bölgeyi ve pankreası besleyene. gastroduodenalis ve mideyi besleyen a. gastrica dextra dallarını vererek isim değiştirerek a. hepatica propria adını alır.

V. portae hepatis toplam kanlanmanın %75-80'inden sorumlu olup barsaklardan gelen yüksek besinli zengin venöz kanı taşır. Hem v. porta hem de a. hepatica propria hilumdan girer. Her iki damar da, karaciğer içinde çok sayıda dal verir ve karaciğer sinüzoidlerine açılırlar. V. centralis'e dökülen kanlar ardından birleşerek v. hepatica'ları oluşturur. 3 tane V. Hepatica aracılığıyla karaciğerin venöz kanı toplanır, v. cava inferior'a dökülür [22, 26, 28, 30] .

2.2.5 Karaciğerin Lenfatik Anatomisi ve İnnervasyonu

Karaciğere ait yüzeysel lenflerin çoğu porta hepatise giden derin lenf ile birleşirler. Birleşen lenflerin istikameti nodi hepatici ve nodi coeliacı'dır(12). Area nuda'yı drene eden lenfler nodi phrenici superiores, nodi mediastinales anteriores ve nodi mediastinales posteriores'e, devamında truncus lymphaticus dexter ve ductus thoracicus'a açılır. Lig. coronarium ve lig. triangulare'nin lenfleri ise nodlara uğramadan ductus thoracicus'a açılır. Karaciğere ait derin lenflerin büyük çoğunluğu porta hepatiste bulunan nodi hepatici'ye açılır. Nodi hepatici'den çıkan lenfler önce nodi coeliacı'den geçip ardından ductus thoracicus'a açılır. Ufak bir kısmı ise v. hepatica'larla beraber diafragmadaki for. vena cavaeden geçer.

Karaciğerin sempatik sinir sisteminden n. splanchnicus'lardan gelen lifler, parasempatik sinir sisteminden ise her iki taraf n. vagus'tan gelen lifler sorumludur. Öncelikle her iki sistemin

lifleri plexus coeliacus'u oluşturur ardından plexus hepaticus'a doğru ilerlerler. Bu lifler porta hepatisten geçerek karaciğerde dağılır. Duyu algılayan lifleri, medulla spinalisteki T8-11 arasındaki segmentlerine gider. Karaciğerin kapsülü ve peritonunun duyusunu sağ n. Phrenicus alır, bu nedenle karaciğer / kapsül ile ilgili ağrılar sağ omuz- klavikula bölgelerinde hissedilir [26, 28, 30] .

2.3 KARACİĞER FİZYOLOJİSİ

Karaciğer, sindirim sistemi ile genel dolaşım arasında stratejik olarak yer alır. Besinlerin metabolizması ve dağılımı ile toksik metabolitlerin ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda ana rol almaktadır. Karaciğer, kolesterol ve yağ asitlerinin sentezi için karbonhidratları kullanan, glikozu glikojen ve serbest yağ asitlerini trigliseritler (TG) olarak depolayan metabolik olarak aktif bir organdır. Karaciğer, açlık sırasında amino asitlerden glikoz sentezi (glukoneogenez) ve glikojenden glikoz salınımı (glikojenoliz) yoluyla kan glikoz seviyelerinin korunmasında kritik bir rol oynar [33]. Karaciğer, kolesterolü safra asitlerine katabolize etmektedir. Bu durum kolesterolün safra yoluyla salgılanmasını ve diyetteki yağların ve kolesterolün bağırsak emilimini kolaylaştırmaktadır. Karaciğer TG'yi harekete geçirmek için hormonla aktive olan lipazı aktive etmek için glukagon arttığında yağ dokularından serbest yağ asitleri alır. Karaciğer, TG'nin kan dolaşımın akatılması için çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ile birleştirmektedir. VLDL, TG'yi depolama için yağ dokularına ve enerji metabolizması için kas ve diğer dokulara taşır [34]. Karaciğer yağ asitlerini açlık sırasında beyne ve kaslara enerji sağlayan keton cisimlerine dönüştürebilen ana organdır. Bu nedenle karaciğer vücut lipid, glikoz ve enerji metabolizmasının korunmasında kritik bir rol oynamaktadır.

Karaciğer aynı zamanda ilaçların ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu ve amino asit metabolizması için ana organdır [35]. Karaciğer kaslardan, böbreklerden ve diğer dokulardan alanin ve glutamin alır ve idrarda atılmak üzere amino asit nitrojeni üreye katabolize eder.

Karaciğer, nükleotidlerin sentezi ve kurtarılması için ana organdır. Karaciğer yağ asitlerini, steroidleri, amino asitleri, vitaminleri ve ilaçları taşımak ve ozmotik basıncı korumak için albümin, kan pıhtılaşması için pıhtılaşma faktörleri ve vücudun savunma sistemi için immünoglobulinler gibi birçok kan proteinini sentezler. Karaciğer hemoglobindeki protoporfirin IX ile mitokondriyal sitokromlardaki ve mikrozomal sitokrom P450'deki (CYP) prostetik grupları sentezlemektedir [36].

Karaciğer hastalıkları yıkıcı olabilir, çünkü vücuttaki başka hiçbir organ tüm bu önemli işlevleri karşılayamaz. Alkol, ilaçlar, ksenobiyotikler ve metabolitler karaciğer hücrelerine zarar verebilir ve aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazı (ALT) kan dolaşımına bırakabilir [37]. Karaciğer hastalıkları ve hasarının tanısız göstergeleri arasında artan serum AST ve ALT, sarılık, artan pıhtılaşma süreleri, ödem ve hepatik ensefalopati yer alır. Birçok karaciğer hastalığı karaciğer metabolik fonksiyonlarını bozar ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığına (NAYKH), hepatik fibrozise ve siroza ilerler [38].

2.4 YAĞLI KARACİĞER HASTALIKLARI

2.4.1 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, (NAYKH), gelişmiş ülkelerde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir [39, 40]. Belirgin alkol alımının olmamasına rağmen karaciğerde yağlanmanın olması NAYKH olarak tanımlanmaktadır. NAYKH, non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) ve non-alkolik steatohepatit (NASH) olarak ikiye ayrılır. NAYK önemli bir inflamasyon olmaksızın hepatik steatoz varlığı ile karakterize edilmektedir. NASH ise karaciğerde yağlanma ile birlikte hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon ve bazı olgularda Mallory cisimcikleri, fibrozis gibi bulgular ile tanımlanmaktadır [41]. NAYKH

patogenezi metabolik sendromun bileşenleri olan obezite, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir [40].

2.4.1.1 Epidemiyoloji

NAYKH için iyi bilinen diyabet, obezite ve yaş gibi risk faktörlerinin prevalansındaki dünya çapındaki artış sonucunda NAYKH prevalansında da artış oluşmuştur. NAYKH'nın küresel prevalansının yaklaşık %25 civarında olduğu tahmin edilmektedir [41-43]. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, NAYKH prevalansı en yüksek oranda Orta Doğu (%31.8) ve Güney Amerika (%30.4) olarak belirtilmiştir. NAYKH prevalansı en düşük Afrika'da (%13.5) saptanmıştır. NAYKH prevalansı Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da sırasıyla %27.4, %23.7 ve %24,1 olarak bulunmuştur [43]. Bir araştırmada NAYKH prevalansı 1988–1991 yılları arasında %18 iken, 2011–2012 yılları arasında bu oran %31'e yükselmiştir [44]. Ülkemizde NAYKH prevalansı son yıllarda belirgin derecede artış göstermektedir [45]. Genel popülasyonda NASH prevalansını çeşitli araştırmalarca değerlendirilmiş ve %1,5 ile % 6,4 arasında değiştiği tahmin edilmiştir [43].

Diyabetik hastalarda NAYKH'nın küresel prevalansının yaklaşık %58 olduğunu tahmin edilmektedir [46]. Ayrıca diyabetik hastalarda NASH prevalansının %65'e yakın olduğu gösterilmiştir [46, 47]. NAYKH aşırı kilolu ve obez popülasyonda da oldukça yaygın olduğu belirtilmiştir. Bariatrik cerrahi hikayesi bulunan morbid obez hastalarda NAYKH prevalansının %95 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir [48].

NAYKH, yaşlı hastalarda daha yaygındır ve hastaların çoğuna 40 ila 50 yaşları arasında tanı konulmaktadır. NASH ve fibrozis riski de yaşla birlikte artmaktadır. NAYKH prevalansı ayrıca cinsiyete ve etnik köken gibi faktörlere bağlı değişmekte olup, erkeklerde ve Hispanik kökenli bireylerde prevalansının biraz daha yüksek olduğu bildirilmiştir [41]. Erkeklerin premenopozal kadınlara kıyasla ciddi fibrozis riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [39].

2.4.1.2 Patogenez

İki Vuruş Hipotezi

NAYKH patogenezini açıklamak üzere "iki vuruş hipotezi" ve "çoklu vuruş hipotezi" önerilmiştir. "İki vuruş" teorisine göre, glikoz ve lipid metabolizmasındaki dengesizlikler aşırı yağ asidi birikimine yol açmaktadır [49]. Karaciğer hücrelerinde kritik bir toksik bileşen olarak, yağ asitleri, NAYKH'nin önemli bir patolojik aşaması olan hepatosit hasarını indükleyen oksidatif stresi ve inflamatuvar faktörleri yükseltebilir. Buna göre, ilk "vuruş", insülin direnci ve adiponektin, leptin ve diğer majör adipositokinlerde azalma ile karakterize edilen lipid metabolizması bozuklukları ile ilişkilidir. İkinci "vuruş", steatoz, endoplazmik retikulum stresi, oksidatif stres, hepatosit iltihabı ve fibrozis ile yüksek oranda ilişkilidir.

Çoklu Vuruş Hipotezi

Birinci "etki" ile ikinci "etki" arasındaki nedensel ilişki belirlenmemiştir [20]. NAYKH patogenezini doğru bir şekilde açıklamak için "çoklu vuruş hipotezi" kabul edilmiştir. Bu görüşe göre, NAYKH patogenezini, insülin direnci, beslenme faktörleri, oksidatif stres, inflamatuvar faktörler, obezite, tip 2 diyabet, hormonlar, bağırsak mikrobiyotası ve epigenetik bir takım faktörler dahil olmak üzere birçok faktör tarafından o indüklenmektedir [50]. İnsülin direnci ve karaciğer içermeyen yağ asitlerinin (FFA) NAYKH patogenezinde majör bir rol oynadığı düşünülmektedir [51]. Glikoz ve lipid metabolizması bozuklukları, karaciğer hücrelerine giren ve trigliseritlere dönüşen aşırı FFA üretebilir. Hepatositlerde trigliseritlerin birikmesi, lipid üretir ve NAYK'ı tetikler. NAYK'ın temel patolojik özelliği, görüntüleme ile teşhis edilebilen karaciğer hücre yağlanması %5'i geçmesidir. Ayrıca aşırı FFA, endoplazmik retikulum basıncını, mitokondriyal basıncı ve karaciğerde reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak inflamasyonun, yani NASH'ın üretilmesine yol açar. NASH'ın patolojik özellikleri portal ven ve lobüler inflamasyonun yanı sıra hepatosit yaralanmasını içermektedir. NASH'ın gelişmesiyle birlikte, bazı hepatositler apoptoz veya nekroz geçirmektedir. Ayrıca karaciğer fibrozisini başlatmak için hepatik yıldız hücrelerini aktive eden inflamatuvar faktörler üretmektedir [52]. Karaciğer fibrozisi, karaciğerde hücre dışı matriks proteinlerinin aşırı ekspresyonu ve birikmesidir. Tedavi için karaciğer nakli gerektiren siroz ve karaciğer kanserine dönüşmeye devam eden hepatitin olumsuz bir sonucudur [53-55].

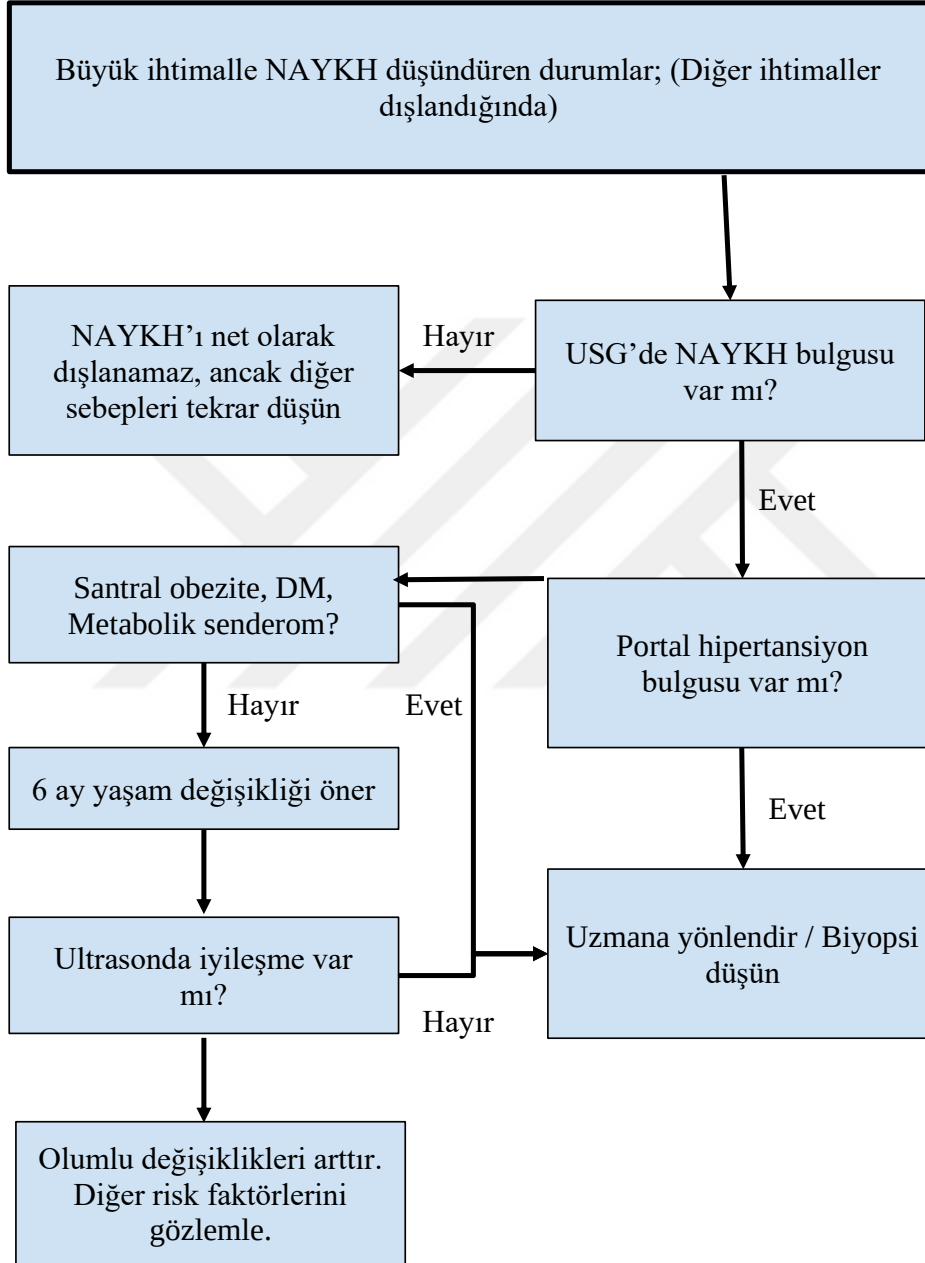
NAYKH Patogenezinde İlerleme

Proinflatuar diyetler, bağırsak metabolomu, yağ dokusu iltihabı, genetik faktörler vb. dahil olmak üzere NAYKH'nın patogenezi içeren bazı yeni ilerlemeler bildirilmiştir [56]. Klinik çalışmalar, kızarmış gıdalar, rafine tahıllar ve kırmızı et gibi fruktoz, trans yağ asitleri ve trimetilamin N-oksit (TMAO) ile zenginleştirilmiş proinflatuar diyetlerin NAYKH ilerleme riskinin artmasıyla ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunmuştur [57]. Buna karşılık, düşük şekerli, karbonhidrat kısıtlı izokalorik veya Akdeniz diyetinin NAFLD'yi iyileştirmede faydalı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, son yıllarda NAYKH'lı hastalarda bağırsak mikrobiyotasında önemli ilerleme kaydedilmiştir. Son çalışmalar, NASH hastalarında *Bacteroides* düzeyinin arttığını ve *Prevotella* düzeyinin azaldığını doğrulamıştır. Gelişmiş fibroz, yüksek düzey proteobakteri, *Escherichia coli* ve *Faecalibacterium prausnitzii* gibi Firmicutes'de bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Deneysel kanıtlar ayrıca *Enterobacter cloacae* b29, *Escherichia coli* py102 ve *Klebsiella pneumoniae* a7 gibi endotoksin üreten suşların yüksek yağlı bir diyetle beslenen mikropsuz farelerde NAYKH'yi desteklediğini göstermiştir [58]. Ayrıca, NAYKH hastalarının metabonomik özelliklerini araştırmak için bakteriyel metabolit taramaları kullanılmıştır. Çok sayıda çalışma, NAYKH olan hastaların serumunda imidazol propionat, n,n,n-trimetil-5-aminovalerik asit ve 3-(4-hidroksifenil) laktatın arttığını göstermiştir [59, 60]. Spesifik olarak, 3-(4-hidroksifenil) laktat, fibrozlu ve fibrozsuz NAYKH deneklerini ayırt etmek için kullanılabilir. Son olarak, c-c motifli kemokin ligandı 2 (ccl2), ccl5 ve ccl13 dahil olmak üzere birkaç kemokin artan ekspresyonu, makrofajlarda (ATM) ve normal T hücrelerinde toplanma ve obez hastalarda inflamasyonun başlamasına neden olmaktadır. Tümör nekroz faktörü alfa (TFN α), interlökin 1-beta (il-1 β) ve il-6'nın, enflamasyonda ve karaciğer yağlanmasında insülin direnci ile ilişkili adipokin olduğu gösterilmiştir [61].

2.4.1.3 Klinik

Genellikle asemptomatik olmakla birlikte, bazı hastalar, rahatsızlık, halsizlik gibi nonspesifik semptomlar tarifler. Bir veya birden fazla metabolik hastalıklar eşlik edebilir. Genellikle birinci basamak hekimlikte tanı konup, takip edilir (Şekil 8) [62]. NAYKH'nın yaklaşık %20'sinde karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanmaktadır [63]. Alanin aminotransferaz (ALT) bir diğer aminotransferaz olan aspartat aminotransferaz (AST) gibi laboratuvar parametreleri karaciğer yağlanması ve inflamasyon gibi bazı histolojik parametrelerle ilişkilidir. Ancak aminotransferaz seviyelerinin fibrozisin derecesi ile

korelasyonu gösterilememiştir [64]. Yapılan bir çalışmada ALT ve AST seviyelerinin ortalamasının obezite ile birlikte arttığı ancak VKI'dan bağımsız olarak gama-glutamil transpeptidaz (GGT) ve alkalın fosfataz seviyelerinin kısmen değişebilir olduğu belirtilmiştir [65]. Bu hususta başka bir çalışma ise tanımlanmamış yağlı karaciğeri bulunan bireylerde GGT ve ALT seviyeleri ile bel çevresinin daha iyi korelasyon gösterdiğini bulmuştur [66].



Şekil 8. NAYKH Klinik yaklaşım algoritması

Kreatin 18, hepatositlerde bulunan majör bir ara filament proteindir. Kanda immünolojik testlerle ölçülebilen bir kaspaz 3 klevajı substratıdır [67]. Henüz yaygın klinik kullanıma girmese de NASH hastalarında, basit karaciğer yağlanması bulunan hastalara göre

daha yüksek değerlerde kreatin 18 fragmanları serum konsantrasyonları gösterilmiştir [68]. Bir modelleme çalışmasında asetil-yüksek mobilite grubu box 1, prokollajen tipIII N-terminal peptidin C-terminal bölünme bölgesi (Pro-C3) ve PNPLA3, rs738409 ile kreatin 18 fragmanları modellenmiş olup, NAYKH'lı bireylerde serum kreatin 18'in NASH tanısının doğruluğunu önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur [69]. Sağlıklı obez bireylerde düşük adiponektin seviyeleri alkol kullanıma bağlı olmayan hepatik steatoz ile yakından ilişkili bulunmuştur [70]. Klinikte değerlendirilmesi belirteçler arasında serum lipid profili, serum ferritin, ürik asit, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeylerinin yanısıra glukoz metabolizasını gösteren insülin, açlık kan glukozu ve C-peptid düzeyleri bulunmaktadır [71, 72]. Bağırsak mikrobiyotasındaki yerleşik varyasyonları da hem NAYKH hem de obezite ile ilgili olabileceği düşünülmektedir [72].

2.4.1.4 Tanı

Non-invaziv Tanı Yöntemleri

NAYKH tanısı için kullanılan, non-invaziv biyobelirteçler ve görüntüleme teknikleri bulunmaktadır. Görüntüleme teknikleri, ileride ayrıca tanımlanmıştır. Biyobelirteçler aşağıda başlıklar halinde belirtilmiştir.

Non-invaziv biyobelirteçler:

FIB-4 skoru: FibroTest sonuçlarıyla korele, ucuz, basit ve invaziv olmayan bir test olup, birkaç biyokimyasal değerlerin (AST, ALT, trombosit) ve yaşın birleştirilmesi sonucunda oluşturulmuştur [73].

ELF skoru: Enhanced Liver Fibrosis (ELF) skoru, hepatik matriks metabolizması belirteçlerinden oluşturulmuştur. Ticari olarak temin edilebilen testlerdendir. Fibrozis evrelemesinin yapılabilmesi için kronik karaciğer hastalığında kullanılmaktadır. Bu değerlendirmede cinsiyet ve yaş gibi faktörler değerlendirilmemektedir. ELF skoru tip III prokollajen (PIIINP), metallo-proteinaz-1 (TIMP1) ve serumdaki hyaluronik asidin amino-terminal propeptidinin doku inhibitörünün ölçülmesiyle tanımlanan tek bir değerdir [74].

APRI: AST – trombosit oranı indeksi (APRI)'nin kısaltmasıdır. Trombosit sayısı ve karaciğer fibrozisin AST üzerindeki karşılıklı etkilerinin tanımlanması için oluşturulmuştur [75]. NAYKH varlığında APRI puanları fibrozisin derecesine bağlı olarak artmaktadır [76].

NAFLD fibrozis skoru: NAYKH'lı hastalarda fibrozisin tanımlanmasında ileri fibrozisli ve ileri fibrozisiz şeklinde tanımlanmasının yapılması için 6 değişkenli bir puanlama sistemi (vücut kitle indeksi, hiperglisemi, yaş, AST/ALT oranı, trombosit sayısı ve albümin) kullanılarak, karaciğer biyopsisinin yapılmasını engellemektedir. Yapılan skorlamada -1.455'ten düşük değerler ciddi fibrozis olmadığını, 0.676'dan yüksek değerlerde şiddetli bir fibrozis olduğunu ortaya koymaktadır. Karaciğer biyopsisi elde edilen skorun bu iki değer arasında olması sonucunda gerekli görülmektedir [77].

BARD skoru: Diyabet ve VKİ gibi klinik veriler ve bir takım laboratuvar bulguları (AST ve ALT) ile yapılan bir skorlama sistemidir. Diyabeti olmayan hastalarda ileri fibrozisi güvenilir bir şekilde dışlayabileceği öngörülmektedir. BARD skoru 3 değişkenden oluşmaktadır: AST/ALT oranı ≥ 0.8 , BKİ ≥ 28 ve diyabet varlığını kullanarak 0-4 arasında puanlama yapar. 0-1 puan şiddetli fibrozisi yüksek bir negatif prediktif değerle ekarte edebilmektedir [78].

İnvaziv Tanı Yöntemleri

Karaciğer biyopsisi, başlıca makroveziküler (nadiren mikroveziküler) formda lipid / trigliserid birikimi ile karakterize bir hastalık olan NAYKH'nin tanısını doğrulamak ve şiddetini belirlemek için kullanılan invaziv bir tekniktir. Histolojik bulgular, hepatositlerin sadece %5'inde hafif steatozdan, sirozun son aşamasına kadar çeşitli dağılım paternlerinde lobüler ve portal inflamasyon, hepatosit balonlaşması ve fibrozis ile daha şiddetli formlara kadar değişmektedir. Fibrozis evrelemesi Tablo 1'da verilmiştir. NASH tanısında steatoz, hepatosit balonlaşması ve lobüler inflamasyon gibi üç bulgunun birleşimi sonucunda konulmaktadır [79].

Tablo 1. Fibrozis evrelemesi

Evre	Histolojik Bulgu
0	Fibrozis varlığı tanımlanmamış
1a	Bölge 3, Perisinüzoidal fibrozis
1b	Bölge 3, Perisinüzoidal fibrozis
1c	Sadece periportal / portal fibrozis
2	Bölge 3, + portal / periportal fibrozis

3	Bölge 3, + portal / periportal fibrozis ve köprüleme fibrozu
4	Siroz

Fibrozisi değerlendirmesinde karaciğer biyopsisinin doğruluğu ve güvenilirliği, örnekleme hataları ve hepatik fibrozis evresinin yanlış tahmin edilmesinden dolayı tartışılan bir yöntemdir [79]. Teknik sorunlara ek olarak, karaciğer biyopsisi, kitle taraması için kullanımını sınırlayan, yeterli ve temsili sonuçlar elde etmek için cerrahların ve patologların eğitilmesini gerektiren maliyetli ve invaziv bir prosedürdür [80].

Karaciğer biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi için kullanılan skorlama sistemleri bulunmaktadır. NAYKH aktivite skoru (NAS) gibi pek tanımlamalar yapılmıştır.

Kleiner sınıflaması (NAS / NAYKH aktivite skoru)

NAYKH'nın (NAS skorlama sistemi) histopatolojik lezyonlarını evreleme ve derecelendirme sistemi steatoz, balonlaşma ve lobüler inflamasyon derecesine göre yapılmaktadır [81]. NAYKH'ndaki farklılıkları ölçmek için klinikte en yaygın kullanılan bir sistemlerden biridir [80]. NAYKH lezyonları NAS skoru ile sistematik bir şekilde karakterize

Aktivite	Steatoz	Balonlaşma	İnflamasyon
<i>Derece 1 (Hafif)</i>	1-2 (%66)	Minimal	Lobular: 1-2 Portal: hiç – hafif
<i>Derece 2 (Orta)</i>	2-3 (>%33, bazen >%66)	Belirgin	Lobular: 2 Portal: hafif – orta
<i>Derece 3 (Şiddetli)</i>	3 (≥%66)	Belirgin	Lobular: 3 Portal: hafif – orta

edilmektedir [82]. Lobüler inflamasyon, hepatoselüler balonlaşma ve steatoz birleşimi ile NAYKH aktivite skoru hesaplanmaktadır. NASH'lı olguların çoğunluğunda NAYKH aktivite skoruna ≥ 5 olarak tanımlanmıştır [80].

NASH aktivite derecelendirmesi

Tablo 2. NASH aktivite değerlendirilmesi.

*Steatoz: Derece 1, $\leq$ %33; Derece 2, $>$ %33, $<$ %66; Derece 3, $\geq$ %66

SAF skoru ve FLIP algoritması

İnflamasyon ve steatozu fibrozun ayırt edilmesi için Steatoz-Aktivite-Fibroz (SAF) skoru kullanılmaktadır. Karaciğer histopatolojisinin tanımını birtleştirirmek için önerilen bir sistemdir. Sistem tekrarlanabilirlik ve doğruluk ile karakterize edilmiştir. Yağlı Karaciğer İlerleme İnhibisyonu (Fatty Liver Inhibition of Progression, FLIP) sistemi, balonlaşma ve fibrozun tanımlanmasını netleştirmekte ve sonuçlar arasındaki farklılığın azalmasını sağlamaktadır [83].

Mendler sınıflaması

Skorlama sisteminde lobüler inflamasyon ve nekroz, portal fibrozis, mallory cisimcikleri, hepatosit balonlaşması puanlamaları, yağ değişimi ve perisinüzoidal fibroz değerlendirme yapılmaktadır [84]. Mendler sınıflandırması dereceleme sistemi Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Mendler sınıflaması

Derece 1	Derece 2	Derece 3
Portal fibrozis: 0-2 Aktivite skoru: 0-4	Portal fibrozis: 3 Aktivite skoru: 5-7	Portal fibrozis: 4-6 Aktivite skoru: 8-12

Brunt sınıflaması

Brunt skoru hepatositlerdeki hasar belirtileri, yağlı dejenerasyon ve enflamatuar farklılıkların toplanıp değerlendirmesiyle hesaplanır. NAYKH aktivite skoru ise steatoz, lobüler inflamasyon ve hepatosit balonlaşmasının nicelleştirilmesi sonucunda tanımlanmaktadır [85]. Brunt sınıflaması ile ilgili puanlama ve derecelendirme Tablo 4’de verilmiştir [85].

Tablo 4. Brunt sınıflaması

Derece	/	Değişkenler
Yağlı dejenerasyon derecesi		
0		<%5
1		%5-33
2		%34-66
3		>%66

Lobüler İnflamasyon Derecesi	
0	Yok
1	En fazla 2 odak (x200 büyütme)
2	2 – 4 odak
3	>4 odak
Balonlaşma	
0	Yok
1	Birkaç balonlu hepatosit
2	Birçok balonlu hepatosit

Matteoni sınıflaması

NAYKH için uygulanan bu sınıflama sisteminde histopatolojik bulgular 4 tipte skorlanmıştır. Tablo 5’te Matteoni sınıflaması verilmiştir [86].

Tablo 5. Matteoni sınıflaması

Sınıflama	Histopatolojik bulgular
Tip I	İltihabi infiltrasyon yok, sadece yağlanma mevcut
Tip II	Lobular inflamatuvar infiltrasyon + yağlanma
Tip III	Hepatositlerde balonlaşma + yağlanma
Tip IV	Hepatositlerde balonlaşma + yağlanma + fibrozis veya Mallory cisimcikleri

2.4.1.5 Tedavi

2.4.1.5.1 Yaşam tarzı değişikliği

NAYKH olan hastaları tedavi etmek için diyet, egzersiz ve kilo kaybından oluşan yaşam tarzı değişikliği önerilmiştir [87]. En az %3 ila %5'lik bir kilo kaybı karaciğer yağlanmasını iyileştirirken, %7'den fazla bir kilo kaybı NAYKH aktivite skorunu iyileştirmektedir. Kilo

kaybı, açlık plazma glukozunu, glukozu ve lipid toleransını önemli ölçüde iyileştirmektedir [88]. %10'dan fazla kilo kaybı, portal inflamasyon ve fibrozis dahil NASH histopatolojik özelliklerinin çoğunda iyileşme ile yakından ilişkilidir. Bununla birlikte, vücut ağırlığının %5 ve üzerini kaybeden hastaların %94'ünün fibrozisi stabilize ettiğini veya iyileştirdiği belirtilmiştir [88].

NAYKH hastalarına sıklıkla hem egzersiz hem de diyet uygulanması önerilmektedir. Hipokalorik diyet (günde 500-1000 kcal azaltma) ek olarak orta yoğunlukta egzersiz eklenmesi, zaman içinde kilo kaybını sürdürmek için en uygun yöntemdir [87]. NAYKH için optimal besin bileşimi bilinmemektedir. Bununla birlikte, düşük karbonhidrat ve düşük yağlı kalori kısıtlaması, karaciğer yağında ve ALT düzeylerinde benzer bir azalma sağlamıştır [88]. Haftada 150 dakika üzeri fiziksel aktivite sürdüren veya aktivite seviyelerini haftada 60 dakikadan fazla artıran hastalar, kilo kaybından bağımsız olarak serum aminotransferazlarında daha belirgin bir düşüşe sahiptir [89].

2.4.1.5.2 Farmakolojik stratejiler

Pioglitazon NAFLD tedavisi için en çok çalışılanı, steatoz ve NASH şiddetini iyileştiren ve ayrıca fibroziste hafif bir iyileşme sağlayan tiazolidindionlar grubunu oluşturan ilaçlar arasında bulunmaktadır [87, 89].

Birkaç çalışma aminotransferaz seviyelerinde ve insülin direncinde bir iyileşme gösterse de metformin histolojik olarak NAYKH'yi önemli ölçüde iyileştirmede başarısızdır. Ayrıca, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği (AASLD) uygulama kılavuzları, yetişkin hastalarda NASH tedavisi için metformin önermemektedir [87].

Yüksek yağlı bir diyetle indüklenen bir murin NAYKH modelinde liraglutid, iştahın bastırılmasına ve yağ kütlesinde belirgin bir azalmaya katkıda bulunur. Otofajide oynadığı rolün son yıllarda daha net anlaşıldığı protein ailesi olan Sirtuin, muhtemelen liraglutidinin NAYKH'yi iyileştirmesine izin veren mekanizmanın bir parçasıdır [90]. Ayrıca liraglutidin, oksidatif stresi azaltarak ve antioksidan süreçleri teşvik ederek fibrozise ilerlemede hafif bir iyileşmenin yanı sıra NASH şiddetini arttırdığı ileri sürülmektedir [89]. Bununla birlikte, liraglutid'i NAYKH veya NASH'li hastaların spesifik tedavisi için bir strateji olarak tanımlanması için yeterli kanıt bulunmamaktadır [87].

Oksidatif stres, NAYKH'nin NASH ve fibrozise ilerlemesiyle sonuçlanan hepatoselüler hasarın bir mekanizması olarak kabul edilmektedir. E vitamini antioksidan özellik taşıdığından dolayı, NASH tedavisi için kullanımı araştırılmış [87] ve sonuç olarak diyabetik olmayan

hastalarda hepatik steatozun iyileşmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [89]. AASLD'nin klinik uygulama kılavuzuna göre, biyopsi ile gösterilen NASH'lı diyabetik olmayan hastalarda E vitamini kullanımı, risk ve faydaların bireysel olarak değerlendirilmesinden sonra düşünülebilir. Ancak diyabetli, karaciğer biyopsisi olmayan NAYKH'lı veya kriptojenik sirozlu hastalarda tedavi stratejisi olarak önerilmediğine dikkat edilmelidir [87].

Statinler diyabet ve obezite gibi komorbiditelerin yönetimine odaklanmaktadır. Fakat NASH hastalarında önerilmemektedir [89]. NAYKH veya NASH tedavisi için ursodeoksikolik asit gibi diğer tedaviler önerilmez. Benzer şekilde, omega-3 yağ asitleri, NAYKH veya NASH'ın spesifik tedavisi olarak kullanılmamalıdır. Bununla birlikte, NAYKH'lı hastalarda hipertrigliseridemi tedavisi düşünülebilir [87].

2.4.1.5.3 Cerrahi Müdahale

Bariatrik cerrahi, obezite yönetimi için yeterli bir tedavidir. Bariatrik cerrahi sürekli kilo kaybına olanak tanır ve karaciğer yağlanması, steatohepatit ve fibrozisi azaltır [91, 92]. NAYKH veya NASH'lı obez kişiler genellikle bu cerrahi müdahale uygulanır [87].

2.4.2 Alkolik Karaciğer

Alkolik karaciğer hastalığı (ALD), alkolle ilişkili olarak gelişen karaciğer hastalıklarını tarifler. ALD, alkolik yağlı karaciğer, alkolik hepatit, steatohepatit, karaciğer fibrozisi, siroz ve karaciğer kanserini içermektedir [93]. Uzun süreli aşırı içme, alkol metabolizmasından üretilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesi yoluyla karaciğerde oksidatif strese neden olabilmektedir [94]. Lipopolisakkaritlerin (LPS) ve asetaldehitin toksisitesi karaciğer iltihabına neden olmaktadır [95, 96]. ALD'nin erken bir evresi olan karaciğerde yağ birikimi, ALD'nin herhangi bir ilaç müdahalesi olmaksızın yoksunluk yoluyla tamamen geri döndürülebilen tek evresidir. Bu nedenle, henüz geri dönüşümsüz karaciğer hasarı oluşmamışsa, ALD'yi başarılı bir şekilde tedavi etmek için erken evre ALD tanısı ve doğru stratejilerle tedavi çok önemlidir [97].

ALD'nin halk sağlığı üzerinde derin bir etkisi olmasına rağmen, bu alandaki araştırma ilerlemesi nispeten dűřűk bir seviyededir. Ayrıca, hastalığın patogenezi belirsizliğini korumaktadır. Alkol yoksunluğu ve besin takviyeleri ALD için geleneksel tedavi stratejileri olarak kabul edilmektedir [98]. Bu nedenle, mevcut araştırmacılar, hasta sağkalımını ve prognozunu iyileştirme, ALD'nin önlenmesi ve erken tanı ve hedefe yönelik tedaviler gibi daha terapötik stratejilere odaklanmışlardır [98]. Sonuç olarak, biriken kanıtlar, doğal gıdalardan ve bitkisel bitkilerden elde edilen toksik olmayan bileşiklerin etkilerinin ALD'yi önlediğini göstermiştir [99]. ALD tedavisi için mezenkimal kök hücre temelli tedavilerin potansiyel uygulamasını da göstermiştir [100, 101].

2.4.2.1 Patogenez

Polar molekűler bir madde olan alkol, hem suda hem de lipide çűzünebilmektedir. Tűketildikten sonra gastrointestinal sistem yoluyla kan dolařımında emilir. Genel olarak, emilen alkolűn %95'inden fazlası karaciđer tarafından metabolize edilir ve küçük bir miktar dođrudan akciđerler, idrar ve ter yoluyla atılır [102].

Alkolűn asetaldehide oksidatif metabolizmasına katılan üç ana metabolik sistem vardır. Birincisi, kofaktör olarak nikotinamid adenin dinűkleotidi kullanarak etanolű asetaldehide oksitleyen hepatosit sitoplazmik alkol dehidrojenaz (ADH) sistemidir. ADH1, diđer ADH izoenzimleri arasında, karaciđerde etanol metabolizmasında ana rol oynar. ADH tarafından űretilen asetaldehit, asetaldehit dehidrojenaz (ALDH) tarafından asetata oksitlenir [102]. Alkolűn ikinci ana metabolik sistemi, kimyasal molekűlleri atılımdan önce polar metabolitlere dönűřtűren sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) enzimleridir. CYP2E1, bu sistemin ana bileřeni olarak kabul edilir. Normal fizyolojik kořullar altında, CYP2E1, %10 gibi az miktarda etanolűn asetaldehide oksitlenmesini katalize eder. Bununla birlikte, CYP2E1 ekspresyonunun indűklenmesi nedeniyle kronik alkol kötüye kullanımı durumlarında artar. Üçűncű metabolik sistem, oksidatif metabolizma için NADPH'ye dayanan diđer ana metabolik sistem olarak kabul edilen katalaz endoplazmik retikulum (CAT) sistemidir. Hem içeren katalaz enzimi genellikle H₂O₂'nin uzaklařtırılmasını katalize etmektedir [103]. Kan ve doku sıvısındaki etanol konsantrasyonu düşük olduđuunda, esas olarak ADH yolu ile metabolize edilmektedir. Etanol konsantrasyonu 10 mol/L'den yüksek olduđuunda diđer iki enzim sistemi de etanol metabolizmasına katılmaktadır [104].

ALD, basit alkolik yağlı karaciğer/steatoz gibi basit durumlardan, steatohepatit, fibrozis/siroz ve hepatosellüler karsinoma dahi uzanan geniş bir yelpazede karaciğer bozukluk/hastalıklarını içermektedir. Bu evreler, hastaların karaciğerinin histolojisine göre sınıflandırılmaktadır [105].

Alkolik Yağlı Karaciğer (AFL)/Steatoz

Alkol kötüye kullanımına en erken karaciğer tepkisi olan yağlı karaciğer, genellikle yoksunlukla tamamen geri döndürülebilmektedir. Bu aşamada, mikroskop altında karaciğer doku kesitlerinde yağ vakuolleri gözlemlenmektedir [96]. Aşırı alkol tüketimi hepatositlerde indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotidin oksitlenmiş nikotinamid adenin dinükleotidine oranını artırır. Yağ asitlerinin mitokondriyal β -oksidasyonunu bozarak AFL ile sonuçlanmaktadır [96]. Ayrıca, lipid metabolizmasıyla ilişkili faktörlerin doğrudan veya dolaylı düzenlenmesi yoluyla AFL'yi geliştiren birkaç temel mekanizma göstermiştir. Bu çalışmalara göre, alkol kötüye kullanımı, sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler c (SREBP-1c) ekspresyonunu arttırmakta ve peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör alfa (PPAR- α) ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu durum bu da yağ asidi sentezinin indüklenmesi ve yağ asidi β oksidasyonunun inhibisyonu ile AFL'nin gelişmesine yol açmaktadır. Alkol tüketimi daha sonra Asetil-CoA Karboksilaz (ACC) aktivitesini indükler ve artan yağ asidi sentezi ve azaltılmış yağ asidi β ile AFL geliştiren AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) inhibe ederek karnitin palmitoiltransferaz I (CPT-1) aktivitesini baskılamaktadır. Alkol, AFL gelişimine katkıda bulunan hipoksi ile indüklenebilir Faktör 1 (HIF-1) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi birçok faktörün modüle edilmesini sağlamaktadır [106, 107].

Alkolik Hepatit (AH)

Karaciğer fonksiyon dekompanseasyonunun klinik bir sendromu olan AH, ALD ile ilişkili geçmiş olan hastalarda gelişmektedir [108]. AH, alkol dozuyla doğrudan ilişkili değildir. Bu nedenle, ağır içicilerin sadece %10 ila 35'i AH geliştirmektedir. AH, zayıf karaciğer fonksiyonu ve kanal oluşumu ile ilişkilidir. İndüklenmiş LPS düzeylerinin ve bozulmuş hepatosit proliferasyonunun AH'nin belirteçleri olduğu bildirilmiştir [109].

Alkolik Steatohepatit (ASH)

ASH, steatoz ile ilişkili karaciğer yaralanmaları ile karakterizedir. ASH'nin sık görülen hücresel hasarı hepatosit balonlaşması olarak tanımlanmaktadır [110]. Çalışmalar, alkol ve

obezitenin steatohepatit gelişimini destekleyebileceğini göstermiştir. Alkolik karaciğerde üretilen inflamatuvar ortam daha sonra polimorf nükleer lökosit infiltrasyonuna, ROS oluşumuna ve hepatosit hasarına yol açmaktadır. Hasarlı proteinler, endoplazmik retikulum (ER) stresini artıran, otofajiyi değiştiren ve hepatosit hasarını destekleyen proteazom yolları tarafından parçalanmaktadır. Mallory-Denk cisimciği olarak bilinen sitokeratini toplayan hepatik inklüzyonların gelişimini de indüklemektedir [111]. Steril inflamasyon (SI) meydana geldiğinde, hasarlı dokulardan hasarla ilişkili moleküler modeller (DAMP'ler) salınmaktadır. Karaciğer fibrozu ve kanser gelişimini teşvik etmek için bağışıklık hücreleri üzerindeki reseptörleri aktive edebilmektedir [112].

Alkolik Karaciğer Fibrozisi/Siroz

Ağır alkol tüketimi, diğer karaciğer hastalıkları türlerinde fibrozis ilerlemesi ile ilişkilidir. Etanolün oksidasyonu ile üretilen asetaldehit, hepatositin mikrotübül yapısını bozabilen, mikrotübül disfonksiyonuna neden olan ve ayrıca besinlerin taşınmasını etkileyen yüksek toksisite ve yüksek aktiviteye sahiptir. Ayrıca, asetaldehit-protein eklentilerinin oluşumu, hepatositlerin proteaz inaktivasyonuna, DNA onarımındaki anormalliklere, hepatosit mitokondriyal yapısındaki hasarlara, oksijen kullanım bozukluklarına, kollajen sentezinin uyarılmasına ve karaciğer fibrozu ve sirozu oluşturmak üzere hücre dışı matris proteinlerinin birikmesine yol açmaktadır. Hepatik stellat hücrenin (HSC) aktivasyonu, alkolik karaciğer fibrozisinin patogeneğinde önemli bir rol almaktadır. Son yıllarda siroz tedavisinde kemik iliği hücreleri (BMC), hematopoietik kök hücreler (HSC) ve mezenkimal kök hücreler (MSC) kullanılmaktadır [113, 114].

2.4.2.2 Klinik

ALD'nin erken belirtileri yağlı karaciğer ve hafif hepatittir. Alkolik karaciğerin varlığı genellikle yorgunluk, iştahsızlık, şişkinlik, bulantı, kusma ve obezite gibi yaygın semptomlara göre değerlendirilmektedir. Klinik olarak ALD'yi teşhis etmenin en yaygın yöntemi karaciğer fonksiyon testidir. ALD hastalarının kan örneklerinde sağlıklı bir kişiye kıyasla 5- 8 kat daha yüksek aminotransferaz seviyesinden yararlanılmaktadır. Genel olarak, aspartat transaminaz (AST)/alanin transaminaz (ALT) oranı, ALD'yi saptamak için kullanılmaktadır. Hastaların %70 ila 80'i sağlıklı bir kişiye kıyasla AST/ALT oranının iki katı olduğu belirtilmiştir [115].

Gama-glutamiltanspeptidaz (GGT), serumdaki trigliserit ve kolesterol içeriğini birleştirdiği için aşırı alkolizm vakalarında yağlı karaciğeri teşhis etmek için başka bir hassas indekstir. Fakat karaciğer hasarının obeziteden mi yoksa alkolün neden olduğu karaciğer hasarından mı kaynaklandığını spesifik olarak teşhis edememektedir. Alkollü karaciğer ve alkolsüz yağlı karaciğer de basit yağlı karaciğerden steatohepatit ve siroza kadar benzer patoloji aralıklarına sahiptir. Bu nedenle, karaciğer yağlanması varlığını doğrulamak için B-ultrason testi gereklidir [116].

2.4.2.3 Tanı

Görüntüleme Teknikleri

Yaygın karaciğer yoğunluğunu azaltan durumları teşhis etmek için bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır. Genellikle karaciğer BT değerlerinin dalağa oranı hastalarda yaygın karaciğer yoğunluğu ile azalmaktadır. Çalışmalara göre karaciğer/dalak BT oranı hafif koşullarda $\leq 1,0$ ve $>0,7$, orta düzeyde koşullarda $\leq 0,7$ ve $>0,5$ ve şiddetli koşullarda $\leq 0,5$ olarak tanımlanmıştır [117].

Görüntüleme muayenesi ayrıca karaciğer yağ infiltrasyonunun dağılımını yansıtmak, yaygın yağlı karaciğer derecesini kabaca belirlemek ve sirozun varlığını veya yokluğunu belirtmek için kullanılmaktadır. Ancak basit karaciğer yağlanması ile steatohepatiti ayrı ayrı ayırt edememektedir. Diffüz karaciğer eko artışı ve yoğunluk azalmasının diğer kronik karaciğer hastalıklarında görülebileceğini de göz önünde bulundurmak gerekmektedir [118].

Spesifik Biyobelirteçlerin Tespiti

Karbonhidrat eksikliği olan transferrin (CDT), kronik alkol kötüye kullanımının tespiti için oldukça spesifik bir biyobelirteçtir. İçme koşullarını değerlendirmek için en ideal belirteçtir. Genel olarak, son alkol kötüye kullanımından 4-5 gün sonra idrardaki alkol metabolitlerinin içeriği CDT tarafından belirlenmektedir [119]. Özellikle şiddetli AH sırasında, hastalığın şiddetini tanımlamak ve AH'yi dekompanse sirozdan ayırt etmek için temel bir araçtır [115]. Başka bir çalışma, alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer fibrozu veya yağlı karaciğer mevcut olduğunda, CDT ve diğer biyokimyasal göstergelerin (GGT, AST/ALT oranı

gibi) kombinasyonunun FibroTest ve SteatoTest'in doğruluğunu daha da artırabileceği belirtilmiştir [119].

Kütle spektrometrisi tabanlı metabolomik analizi, erken evre alkole bağlı karaciğer hastalığını belirlemek için hızlı, invazif olmayan bir idrar testidir. Bu, ALD geri dönüşü olmayan karaciğer hasarına ve ölüme yol açmadan önce risk sınıflandırmasına ve yüksek riskli bireylerin tedavisine izin vermektedir [115].

2.4.3 Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD)

Günümüzde kötüleşen obezite salgını ve onaylanmış farmakolojik tedavi eksikliği nedeniyle NAYKH'nın yükünün artacağı tahmin edilmektedir. Yaşlanan bir toplumda diyabet ve obezite prevalansının da artmasına bağlı olarak NAYKH'lı bireylerde ileri karaciğer fibrozisi ve son dönem karaciğer hastalığının daha da artması beklenmektedir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'ni (NHANES III) kullanan önceki bir çalışma, NAYKH'nın tek başına tüm nedenlere ve nedene özgü mortalitede bir artışla ilişkili olmadığını bildirmiştir [120].

Önceki çalışmada önemli 15 yıllık takip mortalite verileri olmasına rağmen, daha uzun bir takip süresi NAYKH ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında bağımsız bir ilişki kurulmasını sağlayabilmektedir. Bu varsayımlar, NAYKH'lı bireyler arasında kademeli histolojik hasara ve hepatik fibrozisin yavaş ilerlemesine dayanmaktadır. Ek olarak, bu hastalık varlığının en iyi nasıl tanımlanacağına dair terminoloji konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu bağlamda, uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel, yakın zamanda daha geniş bir tanı kriteri ile metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) adlı yeni bir terim ortaya koymuştur. MAFLD'nin tanı kriterleri, hepatik steatoz durumunda metabolik risk faktörlerinin varlığını gerektirmektedir. Ayrıca diğer eşlik eden karaciğer hastalıkları olan bireyleri içermekte ve metabolik risk kriterlerini karşılamayan hepatik steatozlu kişileri dahil etmemektedir [121]. NAYKH'dan MAFLD'ye önerilen yeni terminoloji sadece daha uygun bir isme yapılan bir değişiklik değil, aynı zamanda MAFLD kriterlerini karşılayan bireylerin fenotipik özelliklerinde bir değişiklik yapılmasını gerektirmektedir [122, 123]. Son çalışmalar, hepatik steatozlu bireylerin çoğunun hem NAYKH hem de MAFLD kriterlerini karşıladığını göstermiştir (%80-90) [122]. Bununla birlikte, ihmal edilemeyecek oranda bazı bireylerin bir

koşul için ölçütleri karşılarken diğer koşul ile ilgili ölçütleri karşılamadığı bildirilmiştir. NAYKH tanımını karşılayan ancak MAFLD olmayan bireylerde metabolik risk faktörleri yoktur veya hafif olarak tanımlanmaktadır. MAFLD'si olan ancak NAYKH olmayanlarda daha fazla metabolik risk faktörü ve/veya eşlik eden karaciğer hastalığı varlığı bulunmaktadır [120].

2.5 Karaciğer Yağlanması Görüntüleme Yöntemleri ve Fizik Prensipleri

NAYKH olan hastaların tanısında non-invaziv görüntüleme modalitelerinin kullanımı önemli bir rol oynamaktadır [124]. Son yirmi yılda, NAYKH'nın invaziv olmayan görüntüleme ile değerlendirilmesinde önemli gelişmeler olmuştur. NAYKH için biyokimyasal indekslerle birlikte görüntüleme modaliteleri, NAYKH tanısında ve ileri fibrozis taramasında önemli gelişmeler sunmaktadır [124].

2.5.1 Ultrasonografi

Geleneksel B-modu ultrason teknolojisinin kullanımı, büyük ölçüde diğer görüntüleme tekniklerine kıyasla basitliği, geniş kullanılabilirliği ve maliyet etkinliği nedeniyle karaciğer radyolojisinde, yıllardan beri ilk basamak tetkik olarak kullanılmaktadır [125]. Ayrıca ultrasonografi, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmayı önlediği ve sıklıkla intravenöz erişime veya intravenöz kontrast kullanımına gerek kalmadan gerçekleştirildiği için güvenli, invazif olmayan ve iyi tolere edilen bir prosedür olarak kabul edilmektedir [121, 125]. Karaciğer enzimlerinde rastlantısal düzensizlik olan hastaları tararken ultrason temelli görüntüleme tercih edilen birinci basamak modalitedir [126]. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL), Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği (EASD) ve Avrupa Obezite Araştırmaları Birliği (EASO), NAYKH için birinci basamak görüntüleme olarak ultrasonu önermektedir [126].

Genellikle hiperekoik karaciğer olarak tariflenen yağlanma, hepatositlerin %33'ünden fazlasında lipid vaküolü bulunması halinde ses dalgalarının saçılmasından kaynaklanır[8, 127,

128]. Ultrason dalgaları, karaciğer seyri boyunca lipid damlalarından geçerken saçılım gösterir ve buna bağlı olarak hiperekojen görünüm oluşur. Ayrıca ileri yağlanmalarda, seyri boyunca daha çok enerji kaybeder, bu da azalmış penetrasyon görünümüne yol açar [8]. Özetle, hafif yağlanmalarda karaciğer ekojenitesi artar; ileri yağlanmalarda ek olarak karaciğer içi lezyonlar/ diafram vs vizibilitesi azalır.

Hepatik steatoz, grade 0 (normal görünüm) ile grade 3 (şiddetli steatoz) arasında değişen 4 puanlık bir skala kullanılarak kalitatif olarak derecelendirilebilir [129]. Bununla birlikte, steatozun ultrason kullanılarak ölçülmesi, operatörün kalitatif görsel izlenimine dayandığından öznelidir [129, 130]. Klinik kullanımda en sık olarak böbrek ile karşılaştırmalı parankim ekojenitesi, intrahepatik portal triad duvarları ve diafragram vizibilitesi kullanılarak 0 ve 3 arasında klasik gradeleme yapılmıştır [131-134].

- Grade 1 Yağlanma: Hafif ekojenite artışı mevcut. Diyafram ve vasküler yapılar net seçilebiliyor.
- Grade 2 Yağlanma: Orta ekojenite artışı mevcut. Diyaframın ve vasküler yapıların seçilmesinde hafif bulanıklık.
- Grade 3 Yağlanma: Belirgin ekojenite artışı mevcut. Diyaframın ve vasküler yapılar net seçilemiyor. Karaciğer sağ lob posterior sektöründe azalmış penetrasyon.

USG'nin NAYKH tanısı için yüksek tanısal doğruluğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. 4720 hastayı içeren bir meta-analiz, ultrason bulgularını karaciğer biyopsisi sonuçları ile karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda orta ila şiddetli hepatik steatoz için ultrason değerlendirmesinin %85'lik bir duyarlılık ve %94'lük bir özgüllük gösterdiği belirtilmiştir [135]. Palmentieri ve ark.[136]'nın araştırmasında orta ve şiddetli steatoz (>%30 yağ infiltrasyonu) tespitinde parlak karaciğer eko paterni histoloji sonuçları ile karşılaştırılmış ve sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerlerini sırasıyla %91, %93, %89 ve %94 olarak bildirilmiştir.

Ekojenite artışı subjektif bir bulgudur, genellikle böbrek ve dalak ekojenitesiyle kıyaslanarak değerlendirilir [125, 131-133, 137]. Abdominal gaz, obezite, böbrek dalak hastalıkları, geçirilmiş cerrahi işlemler gibi hasta bağlı faktörlerden; monitör ve parlaklığı, ultrason parametre ayarları gibi cihaz bağlı faktörlerden ve radyoloğun kişisel tecrübesi ve değerlendirmesi gibi operatör bağlı faktörlerden etkilenir. Çeşitli araştırmalar, ultrasonun özellikle hafif karaciğer yağlanmasını göstermekte zayıf kaldığını, ancak ileri yağlanma durumlarında daha başarılı olduğunu göstermektedir [125, 130, 133, 138, 139]. Ayrıca eşlik eden fibrozis, demir birikimi ve hepatit varlığında, tanısal değeri düşmektedir [4, 138]. Pratik

olması, kolay uygulanabilir olması, noninvaziv olması ve iyonize radyasyon barındırmaması sebebiyle pek çok yayın ve guideline tarafından basamak tarama testi olarak kullanımı önerilmektedir [87, 140]. Kantitatif sonuç verememesi sebebiyle hastalık takibinde kullanılması önerilmemektedir [7].

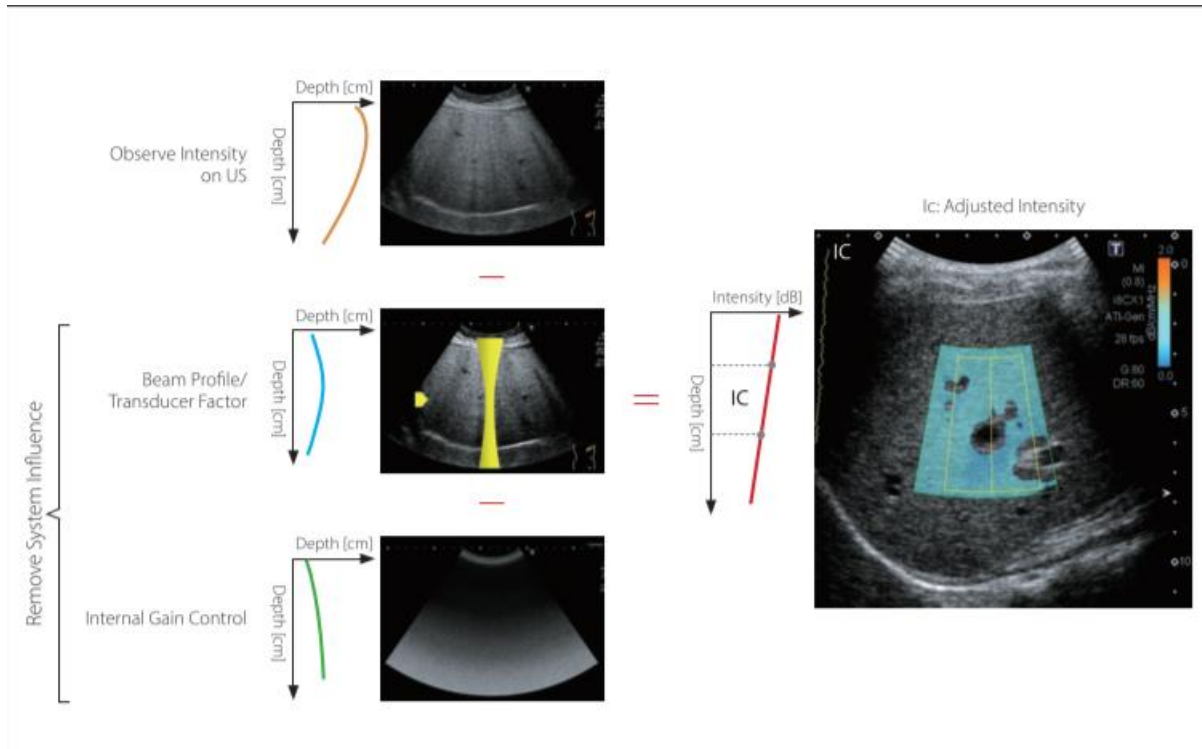
Ultrasonun tanısal doğruluğu ayrıca fibrozis, kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu, yüksek vücut kitle indeksi (BMI > 40 kg/m²) veya asit varlığında hastalarda sınırlıdır [141, 142]. Bu sınırlamalar, ultrasonografik yağlı karaciğer göstergesi (US-FLI skoru) gibi yarı kantitatif ölçümlerin kullanımı ile kısmen aşılabilmektedir [143]. US-FLI, hafif, orta ve şiddetli steatoz skoru oluşturmak için sonografik ölçümleri (hepato-renal kontrast, posterior zayıflama, portal venlerde ve hepatik venlerde bulanıklık, safra kesesi duvarının sınırlı görüntülenmesi, diyaframın sınırlı görüntülenmesi ve fokal yağ koruyucu alanlar) kullanmaktadır. Çalışmalar, hafif steatozda (>%10 yağ infiltrasyonu) bile yüksek özgüllük (%90) ve duyarlılık (%90) ile mükemmel gözlemciler arası tekrarlanabilirlik ve şiddetin iyi farklılaşmasını göstermektedir [144, 145]. Obez popülasyonda, US-FLI skorunun ≤ 4 olduğunda, negatif prediktif değeri %88 ve NASH yokluğu için duyarlılığı %91 olduğunda, steatozu NASH'den ayırt ettiği bulunmuştur [143].

2.5.2 Ultrason Atenüasyon Görüntüleme (Attenuation Imaging, ATI)

Bir ultrason tekniği olan ATI, ses dalgalarının karaciğer parankimindeki seyri boyunca uğradığı atenüasyon katsayısını ölçerek, karaciğer yağlanmasını kantitatif olarak ölçmeyi amaçlar[146, 147]. Ultrason temelli olan bu yöntemde, konveks prob gri skala imajlarıyla eş zamanlı, kantitatif olarak değerlendirme yapabilir. Konvansiyonel B-mod ultrasonografiye göre birtakım farklılıklar göstermektedir. ATI, B-mod ultrasonografinin aksine, sayısal değer verebilen bir teknik olup, B-mod ultrasonografinin tüm avantajlarına sahiptir.

Ultrason sinyallerindeki zayıflama, parankimin akustik karakteristiğine ve dokunun strüktürüne bağlıdır. Artan derinlikle birlikte, ultrason ekosunda 2 temel sebepten dolayı zayıflama gerçekleşir. Birincisi, dokulardaki ardışık yansımalar, pulstan belirli bir miktarda enerjiyi uzaklaştırarak sonraki ekoların oluşumunu azaltır. İkincisi, dokular ekonun enerjisinin bir kısmını soğurur ve derinlere daha düşük enerjili ses dalgası gitmesine sebep olur. Hiçbir düzeltilme yapılmazsa, derin dokulardan düşük sinyal alınarak, hipoekoik-karanlık görünüme

sebepler. Bu fiziksel ve matematiksel problemin çözümü zamansal kazanç kompensasyonu (time gain compensation) denilen bir çeşit, azalan sinyali hesaplayıp kompensasyon sağlamak amacıyla suni olarak arttırılmasından geçer [148, 149]. Daha basit bir açıklamayla, daha derinlerden gelen az sayıda, düşük enerjili sinyalleri, daha yüksekmiş gibi prezante ederek, operatörün daha iyi görebilmesini sağlar. Atenüasyon tekniği ilk olarak bu suni kompensasyon mekanizmasını hesaplama dışı bırakır. Ardından ışın profili (beam profile) denilen, yoğunlaştırılmış ve yönlendirilmiş olan ekolara bağlı oluşan heterojen yüksek enerjili dalgalar hesap dışı bırakılır. Bu sayede “sistem etkisi” hesaplama dışı bırakılmış olur[150]. Bu sayede sadece intensite değişikliği elde edilir (Şekil 9).



Şekil 9. Atenüasyon tekniği

Elde edilmiş safi intensite değişikliği, bir çizgi profil ile gösterilir. Her bir örnek alanı, aynı derinlikteki noktaların sinyal yoğunluk ortalaması alınarak elde edilir. Yüksek atenüasyonlu yani daha yağlı karaciğerde, daha fazla bir azalma olacak, neredeyse dik bir çizgi profili gösterecektir. İşte bu profil, Ultrason atenüasyon katsayısı ile ilgilidir (Bakınız denklem).

α : Atenüasyon katsayısı (dB/cm/MHz)
 I_c : Düzeltilmiş intensite (dB)
 F : Merkezi Frekans (MHz)
 Z : Derinlik (cm)

Denklem: Atenüasyon katsayısı hesaplanması

$$\alpha = -\frac{1}{2f} \frac{dlc}{dz}$$

ATI ile ilgili ilk çalışmalar, 1980'li yıllara dayanmaktadır. O dönem yapılan çalışmalarda, genellikle, karaciğer hastalıkları bir bütün olarak tek potada eritilmiş, diffüz karaciğer, yağlı karaciğer, fibrozis, ve siroz hastaları dahil edilip sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır. Maklad ve arkadaşları 1984 yılında, in vivo atenüasyon ölçümlerinin karaciğer ile ilişkisini araştırmış ve çeşitli karaciğer hastalıkları durumunda, atenüasyon değerlerinin değişebileceğini öne sürmüştür [151]. 1988 yılında, Lin ve arkadaşları 129 kişiyle yaptığı çalışmada, yağlı karaciğer grubunda, belirgin atenüasyon artışı olduğunu, fibrozis grubunda ise belirgin değişiklik olmadığını öne sürmüşlerdir[152]. Yapılan çeşitli fantom çalışmalarında, atenüasyon değişikliklerinin en çok yağ prezantasyonuyla alakalı olduğu gösterilmiştir[153]. Günümüzde, modern ultrason cihazları sayesinde, atenüasyon ölçmek, son derece pratik ve hızlı bir teknik haline gelmiştir.

2.5.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT):

BT taramaları verilerin hızlı bir şekilde alınmasını sağlamaktadır. BT'de hepatik steatoz değerlendirmesi en yaygın olarak kontrastsız BT taramalarında karaciğer ve dalak arasındaki atenüasyon farkı kullanılarak yapılmaktadır [154]. Dalağın dahili kontrol olarak kullanılması, farklı BT tarayıcıları ve farklı rekonstrüksiyon algoritmaları arasında karaciğer parankiminin zayıflama ölçümündeki değişkenliği azaltmaktadır [155]. Ayrıca kontrast enjeksiyon protokolleri ve tarama gecikmeleri karaciğer parankiminin zayıflamasını etkileyebileceğinden, kontrastsız taramaların kullanılması tercih edilmektedir [141]. Bu teknik, orta ila şiddetli yağlanmanın saptanmasında sırasıyla %64-90 ve %95-100'lük bir sensitivite ve spesifiteye sahip olarak yüksek tanısal doğruluğa sahiptir [155, 156]. Bununla birlikte, BT taraması hafif yağlanmanın saptanmasında daha az güvenilirdir [157, 158]. Hafif (>%5) ve orta (>%33) steatoz tespitinde ROC eğrisi altında kalan alan sırasıyla 0.74 ve 0.93 olarak bildirilmiştir [158].

Ek olarak, demir birikimi ve kontrast da dahil olmak üzere iyot içeren materyalin varlığı hepatik atenüasyonu arttırmaktadır [159]. Bu faktörler, radyasyon kullanımı ile birlikte, NAYKH'li hastaların birincil değerlendirmesi ve takibi için BT taramasını uygun olmayan bir görüntüleme yöntemi haline getirmektedir [157]. Çift enerjili BT gibi daha yeni teknikler, yağlanmanın BT değerlendirmesi için gelişmiş tanısal doğruluk sağlama potansiyeline sahiptir. Yapılan çalışmalar ultrason ve tek enerjili BT taramalarıyla karşılaştırılabilir sonuçlar göstermiştir [160, 161]. Bununla birlikte, BT taramaları, canlı donör adaylarında steatozun değerlendirilmesinde hepatik damar sisteminin doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanıdığından yararlı olarak tanımlanmaktadır [162].

2.5.4 Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Konvansiyonel MRG, yıllardan beri güvenle kullanılan bir tekniktir. Her ne kadar yağlanma etkisine bağlı T1A ve T2A serilerde sinyal intensite değişiklikleri olsa da, en sık olarak üst batın incelemelerinde, standart haline gelmiş bir yöntem olarak in-phase ve out-of-phase sekanslarından yararlanır (Şekil 10). Bu sekans su ve yağ proton sinyalleri arasındaki rezonans frekanslarındaki farkı kullanarak hepatik steatoz tespit edebilen ve aynı zamanda faz içi (IP) ile karşı fazlı (OP) görüntüleme olarak da bilinen MRG tekniğidir [163]. Yağ baskılama yöntemlerini (T1 ve T2 ağırlıklı eko dizileri) kullanarak veya su ve yağ sinyalleri fazda veya zıt fazdayken eko zamanlarında görüntü elde ederek, hepatik steatoz kalitatif olarak görüntülenebilmektedir [164]. Dokulara ait protonlar, sahip oldukları moleküler yapı ve bağlara bağlı olarak farklı salınım frekansına sahiptir. Yağdaki protonlar, kalkanlandıkları için sudakiler kadar hızlı salınım yapmazlar. Bu farklılığı temel alarak kimyasal shift sekansı yöntemi olan MRG geliştirilmiştir. Suyu ait hidroksil grubu -OH ve yağ moleküllerine bağlı metil grupları -CH₂ arasında 1.5 Teslada 222Hz kadar frekans farklılığı vardır. İlk defa 1984 yılında Dixon tarafından Birincisi su ve yağın in-phase olduğu, ikincisi su ve yağın out-of-phase olduğu farklı eko zamanlarına sahip iki spin eko sekansı alınarak her iki moleküle ait sinyal farklılığı ortaya konabilmiştir. [165]. Günümüzde bu teknik modern magnet dizaynları, 2 ve 3 nokta teknikleri ve shimming yöntemleri kullanılarak daha şu anki halini almıştır. Konvansiyonel Dual-Echo yöntemiyle aynı TR(repetition time) kullanılarak farklı eko zamanlarında görüntüler elde edilir. Bunlar sırasıyla out-of-phase (OP) ve in-phase (IP) görüntülerdir. in-phase görüntülemeye su ve yağ protonlarını aynı fazda (Su + Yağ); out-of-phase görüntülemeye zıt

fazdadır (Su-Yağ). Matematiksel olarak hesaplamalar sonucu sadece su içeren veya yağ içeren rekonstrüksiyonlar çıkarılabilir dokuya ait makroskopik yağ kalitatif ve kantitatif olarak verilebilir (Bakınız Denklem).

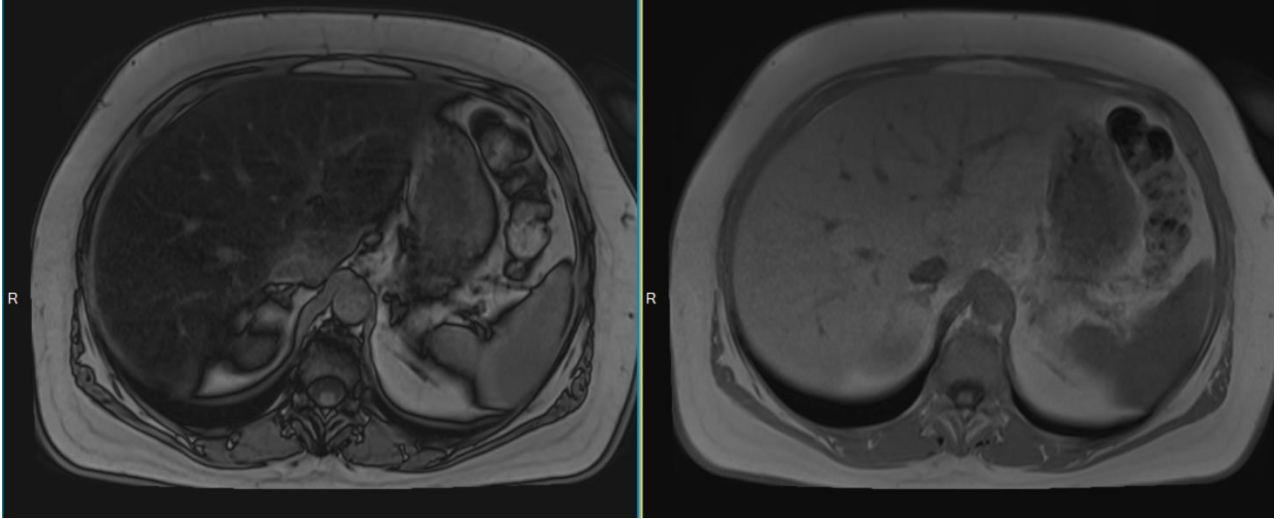
Denklem:Dixon Formülü

$$\frac{1}{2} [IP + OP] = \frac{1}{2} [(W+F) + (W-F)] = \frac{1}{2} [2W] = W \rightarrow \text{Sadece Su}$$

$$\frac{1}{2} [IP - OP] = \frac{1}{2} [(W+F) - (W-F)] = \frac{1}{2} [2F] = F \rightarrow \text{Sadece Yağ}$$

Örneklerle açıklayacak olursak: Bir voksel içerisinde su ve yağ protonlarının olduğunu varsayalım. Bu durumda hidroksil grupları, metil gruplarına göre saniyede 222 defa daha fazla salınım yapıyorlar. Aynı anda salınım hareketine başladıkları düşünülürse 1 saniyenin 222de biri kadar zaman geçtiğinde (4.5ms) her iki grup protonları da aynı yönde gözükecekler ancak su protonları 1 defa daha fazladan dönüş yapmış olacaklar. Bu anda alınan sinyalde, su ve yağ protonları aynı yönlerde (in-phase), bu sürenin yarısında yani 2.25ms’de vokseldeki su ve yağ protonları zıt yönlerde (out-of-phase) pozisyonlarda olacaklar. Aynı yönlerde oldukları anda, sinyal artışı, zıt yönlerde olduğu anda dokudaki su ve yağ dansitesine bağlı olarak sinyal azalması görülecektir.

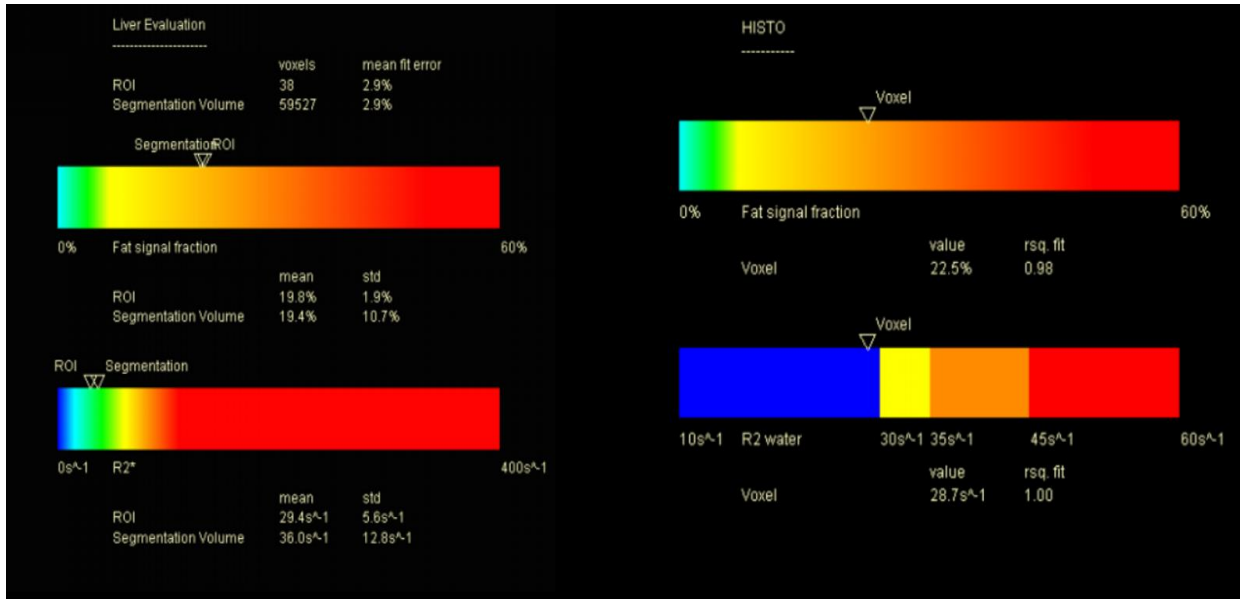
Wang ve ark. [163] NAYKH tanısında ve hastalığın evrelemesinde MRG kullanımının duyarlılığının %82, özgüllüğünün %87 ve ROC değerinin 0.95 olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, bazı faktörler sinyali karıştırması sonucunda hepatik steatozun doğru kalitatif değerlendirmesinde konvansiyonel MRG uygun bir yöntem olmayabilir [164].



Şekil 10. Kliniğimizden IP-OP görüntü örneği.

2.5.5 MR-Proton Yoğunluğu Yağ Fraksiyonu (MRI-PDFF):

MRI-PDFF, tüm karaciğeri saniyeler içinde trigliserit'lerin proton yoğunluğuna göre haritalayan yeni bir görüntü tabanlı biyobelirteçtir. 0.99 ROC oranı ile tüm steatoz derecelerini saptamada yüksek doğruluk gösterdiği bildirilmiştir [166, 167]. Nouredin ve ark. [168] tarafından NAYKH olgularını içeren bir araştırmada MRG-PDFF'nin karaciğer yağ içeriğindeki değişiklikleri nicelemede histoloji tarafından belirlenen steatoz derecesinden daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Gu ve ark. [169] tarafından altı çalışma ve toplam 635 hasta dahil olmak üzere yapılan bir meta-analiz, MRI-PDFF'nin steatoz derecelerini sınıflandırmak için yüksek duyarlılık ve özgüllüğünü göstererek önemli tanısal bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Non-invaziv görüntüleme teknikleri arasında MRI-PDFF, NAYKH hastalarında steatoz tanısında en yüksek doğruluğa sahip olmasına rağmen, yüksek maliyeti, özel ekipman ve eğitim nedeniyle kullanımı sınırlıdır [170]. Çalışmamızda, referans yöntem olarak MR-PDFF kullanılmış olup materyal metod bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Tekniğimiz itibarıyla kompleks bazlı kimyasal shift ve MR spektroskopi teknikleri beraber kullanılmıştır (Şekil 11).



Şekil 11. Örnek MR-PDFF değerlendirmesi

3. MATERİYAL VE METHOD

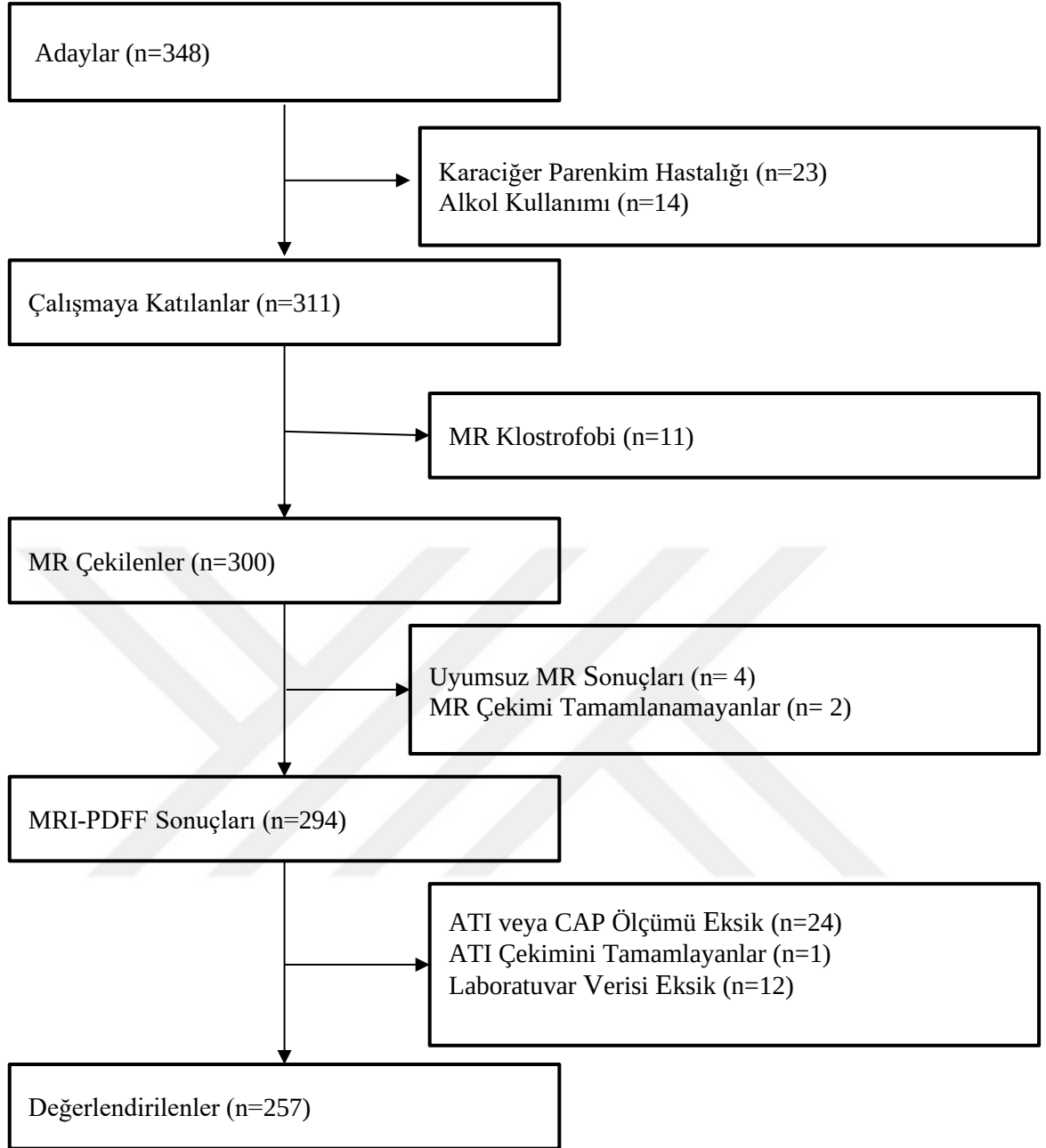
3.1 HASTA SEÇİMİ

İstanbul Üniversitesi Radyoloji AB ve Gastrohepatoloji BD tarafından ortak planlanan bu prospektif çalışmaya Aralık 2021 ve Ağustos 2022 tarihleri arasında 257 erişkin hasta dahil edilmiştir. Tüm olgular çalışma hakkında ayrıntılı bilgilendirildikten sonra, olguların aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Araştırmamıza, 18 yaş üzeri, belirgin alkol kullanımı olmayan (erkeklerde 30gr/gün; kadınlarda 20gr/gün), araştırmacılarla çıkar ilişkisi olmayan gönüllü hastalar dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri:

- Kronik karaciğer hastalıkları (viral-otoimmün hepatitler, hematokromatoz, Wilson's hastalığı, ilaç ilişkili karaciğer hastalıkları, infiltratif/malign karaciğer hastalıkları, budd-chiari ve konjestif hepatopati)
- Geçirilmiş karaciğer operasyon anamnezi
- Gebelik
- MR çekimi için kontrendikasyon

Tüm olgularda yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle endeksi (BMI), bel çevresi, bilinen hastalıkları, son 1 aya ait açlık kan şekerini içeren rutin biyokimya ve hemogram testleri kaydedilmiştir. Tetkileri tamamlamayan katılımcılar araştırmadan çıkartılmıştır (Bakınız akış diyagramı).



Akış Diyagramı

3.2 GÖRÜNTÜLEMELER

Klinik ve laboratuvar verilerince, yüksek NAYKH riski taşıyan hastaların değerlendirilmesinde, görüntüleme yöntemleri rol oynar.

3.2.1 Transient Elastografi (Fibroscan®) Ve Controlled Attenuation Parameter (CAP) Skor

CAP skoru ölçümleri Fibroscan® (Fibroscan, Echosens, Paris, France) aracılığıyla 4-6 saat açlığı müteakiben, tek operatör (Dr İbrahim Volkan Şenkal) tarafından gerçekleştirilmiştir. Supin pozisyonda, Sağ kol abduksiyonda, sağ bacak sol bacağın üstüne atılmış şekilde, uygun interkostal aralıktan ölçümler alınmış olup çeyrekler açıklığı – medyan mesafesi <0.3 olacak şekilde %60 üzeri teknik başarı ile en az 10 ölçüm geçerli kılınmıştır[171]. Cilt-Karaciğer kapsül mesafesinin 2.5cm'den az ve fazla olmasına göre sırasıyla M ve XL problar kullanılmıştır[172]. Medyan CAP skoru dB/m; karaciğer sertlik derecesi kPa cinsinden kaydedilmiştir.

3.2.2 Ultrason Atenüasyon Görüntüleme (ATI)

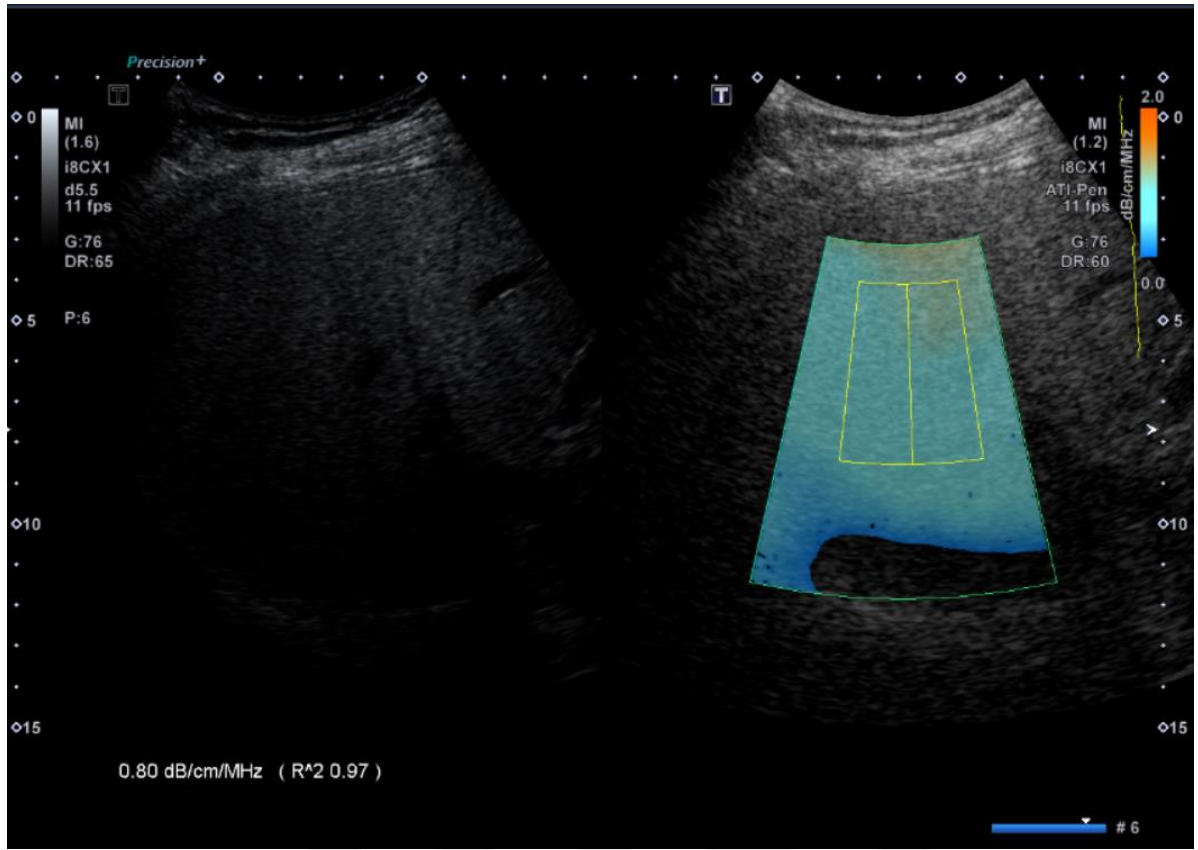
Tüm ultrasonlar 2 ayrı radyolog tarafından Aplio i800 ultrason cihazı (Canon Medical Systems, Otawara, Japonya) aracılığıyla çoklu frekans özelliğine sahip konveks yüzlü i8CX1 prob (PVI475BX) aracılığıyla yapılmıştır (Şekil 12). 1. numaralı radyolog 5 yıl, 2. numaralı radyolog 2 yıl tecrübeli olup, birbirlerinden, MR-PDFF, klinik bulgular gibi tüm verilerden habersiz ve bağımsız olarak ölçümleri gerçekleştirmiştir. Çalışmamızda ayrıca testin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek amacıyla 49 hasta, 1 ay içerisinde tekrar çağrılıp, ölçümler tekrarlanmıştır. Tüm hastalarda B-mod ultrasonografi bulguları ve ATI bulguları kaydedilip,

PACS sistemine yedeklenmiştir. Ölçüm parametreleri ve teknik tüm hastalar için standardize edilmiştir. Çekim esnasında hastaya uygulanan pozisyon, CAP skor ölçümündekiyle benzerdir.



Şekil 12. Canon Aplio i800 ultrason cihazı ve i8CX1 Prob.

Ölçüm güvenilirliği, determinasyon katsayısı (coefficient of determination veya goodness of fit) ile belirlenir. R^2 değeri de olarak gösterilen bu değer 0 ila 1 arasında değişmektedir. 0.80 altı değerler güvenilirmez, 0.80-0.90 arası güvenilir, 0.90 ve üzeri değerler mükemmel güvenilirlik olarak önerilmiştir (Şekil 13). Çalışmamızda, mümkün mertebe tüm ölçümlerde 0.90 ve üzeri R^2 kaydedilmiş olup, çok nadiren (hasta uyumunun nispeten düşük olduğu durumlarda) 0.85 ve üzeri ölçümler de kullanılmıştır. Tüm bu şartları sağlayan 5 ölçüm alınarak, bu verilerden ortalama, standart deviasyon, ortanca ve çeyrekliğe uzaklık değerleri otomatik hesaplanarak PACS sistemimize kaydedilmiştir. İstatistik çalışmalarımız, yapılan 5 ölçümün ortanca değerleri üzerinden yapılmıştır (Şekil 14).



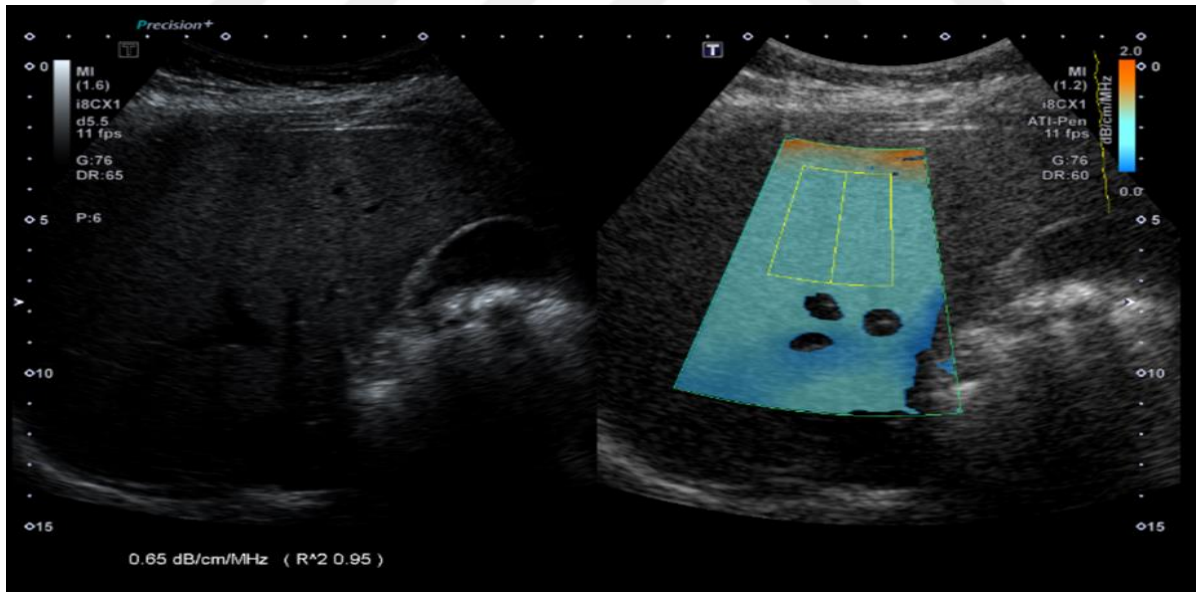
Şekil 13. Örnek atenuasyon ölçümü. Atenuasyon katsayısı: 0.96 dB/cm/MHz ; Determinasyon katsayısı: 0.98.



Şekil 14. Beş adet ölçümün sonuçları ve medyan değeri

Çekim esnasında, atenüasyon, renk kodlu bir kutu içerisinde gösterilir, operatörün istediği lokasyonlara ROI (Region of Interest) yerleştirilerek, anında hesaplanmasına olanak sağlar (Şekil 15) Hafif bir inspiryum esnasında, ATI modundayken, görüntü dondurulur (freeze). Görüntü dondurulduğu zaman, yaklaşık 8cm derinlik 3cm genişlikte fan şekilli ölçüm kutusu belirir. Fan şekilli ölçüm kutusu, üretici firma tarafından önerildiği şekilde, karaciğer kapsülünün yaklaşık 1 cm altına, yerleştirilmelidir. Operatör bu kutucuk içerisinde, istediği büyüklükte ROI'yi yerleştirmek suretiyle ölçüm yapabilir, ancak üretici firmanın önerdiği ve kişisel deneyimlerimize dayanarak, ölçümler şu şekilde yapılmıştır:

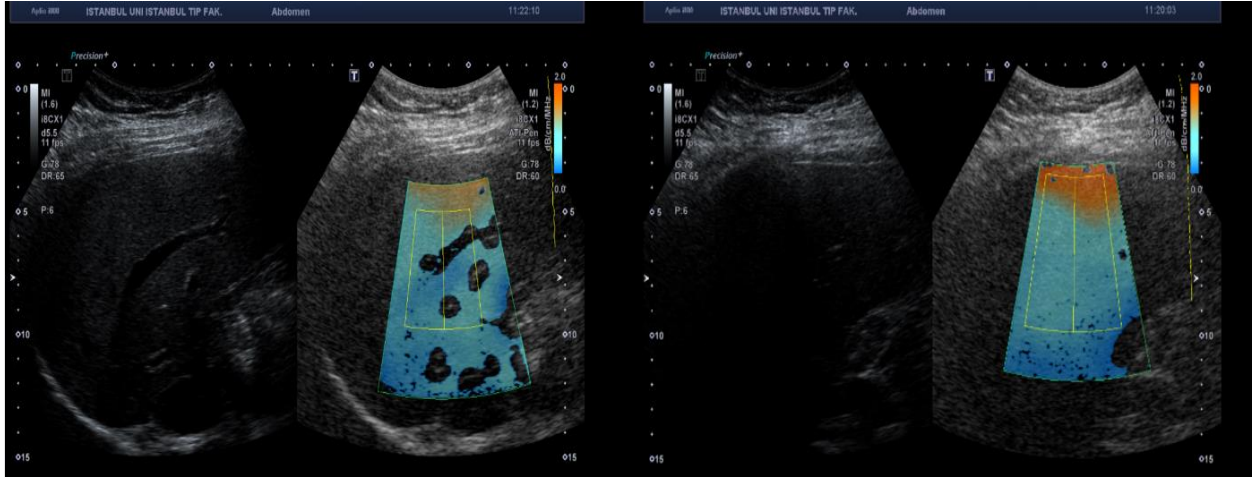
- Prob, karaciğer yüzeyine dik olmalı,
- Fan şekilli ölçüm kutusu görüntünün orta hattına yakın olmalı
- En yüzeyde bulunan turuncu renkli alandan kaçınılmalı (kapsül artefaktına bağlı)
- En derinde bulunan koyu mavi alandan kaçınılmalı (yüksek gürültü ve düşük sinyale bağlı)
- Büyük damarlardan, sinyalsiz alanlardan kaçınılmalı
- Yerleştirilen ROI, mümkün mertebe geniş ve derin olmalı



Şekil 15. ROI yerleştirme örneği.

ROI yerleştirilmesi sırasında kapsül altındaki 1.5 cmlik yüzeyelde bulunan, turuncu renkli alanlarda kapsül artefaktına bağlı yalancı pozitif sonuçlar; en derinde ise yüksek gürültü ve

düşük sinyale bağlı yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir. Hatalı ölçüm örnekleri şekil 16’da gösterilmiştir. Çalışmamızda tüm ölçümler, bu artefaktlardan kaçınılarak yapılmıştır.



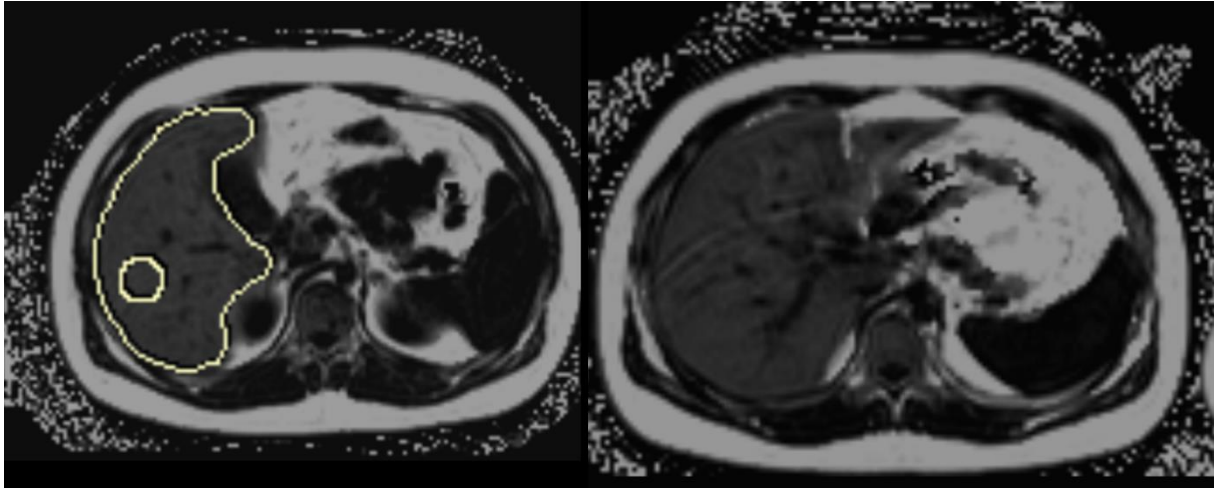
Şekil 16. Hatalı ölçüm örnekleri. Solda ölçüm alanında vasküler yapılar var; sağda kapsül artefaktından kaçınılmamış.

3.2.3 Manyetik Rezonans Proton Dansite Yağ Fraksiyonu Görüntüleme (MR-PDF)

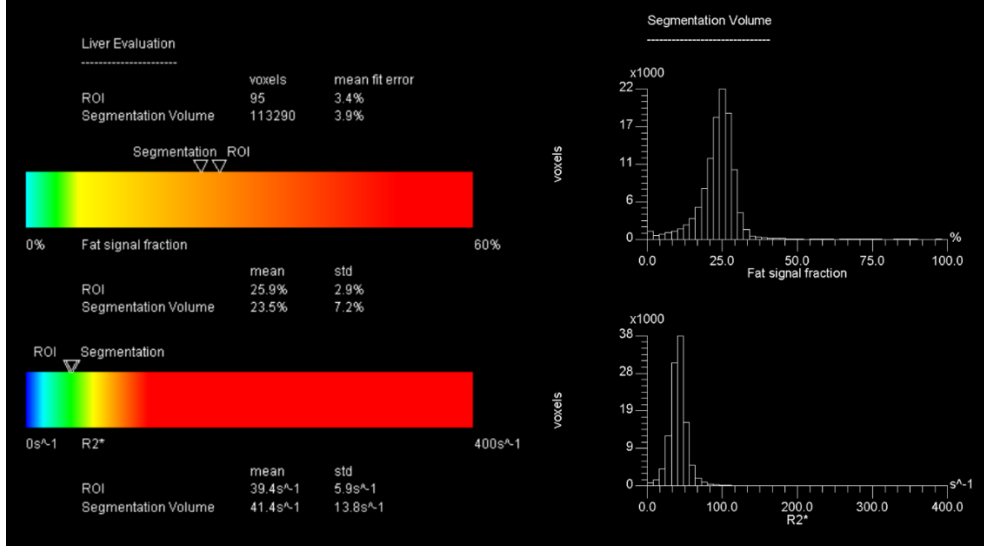
Tüm MR görüntülemeleri, 1.5 Tesla Siemens (Magnetom Aera; Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) cihazı ile, 18 kanallı vücut matriks koil ve 32 kanallı spinal matriks koil kullanılarak yapılmıştır. Yazılımsal hesaplamalar, Siemens Liverlab programı aracılığıyla yapılmıştır. Liverlab programı, Siemens bünyesi içerisinde, karaciğere yönelik ileri değerlendirme, kantitatif yağ ölçümleri ve Mr spektroskopi tekniklerini uygulanabildiği geniş

çaplı bir programdır. Tüm katılımcılara, MR'a girmeden önce bilgilendirme yapılmış ve aydınlatılmış onamları alınmıştır. Onam vermeyenler, çekime gelmeyenler, herhangi bir sebeple MR çekimini tamamlayamayanlar (klostrofobi, nefes koordinasyonu vs.) araştırma dışı bırakılmıştır. CAP, ATI, MR-PDFF ve laboratuvar tetkikleri 2 haftalık interval arasında yapılmıştır.

Koronal T2 ağırlıklı Half-Fourier-Acquired Single-shot Turbo spin Echo (HASTE), T1 volumetrik (VIBE) e-Dixon (First look Dixon or Dual-echo Dixon sekansı), VIBE q-Dixon (6 Eko ile yağ fraksiyonunu belirleyen Multi-echo Dixon sekansı), high-speed T2-corrected multi-echo (HISTO), Modifiye Stimüle Edilmiş Eko Edinim Modu (STEAM) ile MR spektroskopi sekansları uygulanmıştır. T1 VIBE e-Dixon sekansı ile otomatik segmentasyon yapılmış olup, ardından bu segmentasyon üzerine 6 tane Eko süresince kaynak görüntüler alan VIBE q-Dixon sekansından ölçümler alınmıştır. Oluşturulan yağ fraksiyonu haritalarında, ortalama 300 mm² olan ROI'ler çizilerek, karaciğer sağ lobundan 3 tane ölçüm yapılmıştır. Cihazın örnek segmentasyon görüntüsü şekil 17de gösterilmiştir. Ortalama değerler kaydedilmiştir. MR spektroskopi sekansı, bu ölçümlerin konfirmasyonu için kullanılmış olup, uyumsuzluk durumunda sekanslar veya ölçümler tekrarlanmıştır. Belirlenen ortalama değerler yüzde (%) cinsinden kaydedilmiştir. Ölçüm parametreleri tablo 6 ve 7 de verilmiştir.



Şekil 17. Solda otomatik segmentasyon ve ROI yerleştirilmesi; solda yağ fraksiyonu haritası.



Şekil 18. MR-PDF ölçüm sonuçları

Tablo 6. MR-PDF ölçüm Parametreleri

MR-PDF Ölçüm Parametreleri

Marka / Model	Siemens / Magnetom Aera
Manyetik Alan	1.5 Tesla
Puls Sekans	VIBE Dixon
Matrix	320
NSA	1
Eko Sayısı	6
TR (ms)	15.6
TE (ms)	2.38, 4.76, 7.14, 9.52, 11.90, 14.28
Flip Açısı	4
Bant Genişliği (Hz/pixel)	1080
Hızlandırma Faktörü	4
FoV (mm)	460
Piksel Boyutu (mm)	1.4x1.4
Kesit Kalınlığı (mm)	3.5

Tablo 7. MR spektroskopisi ölçüm parametreleri

MR spektroskopisi Ölçüm Parametreleri

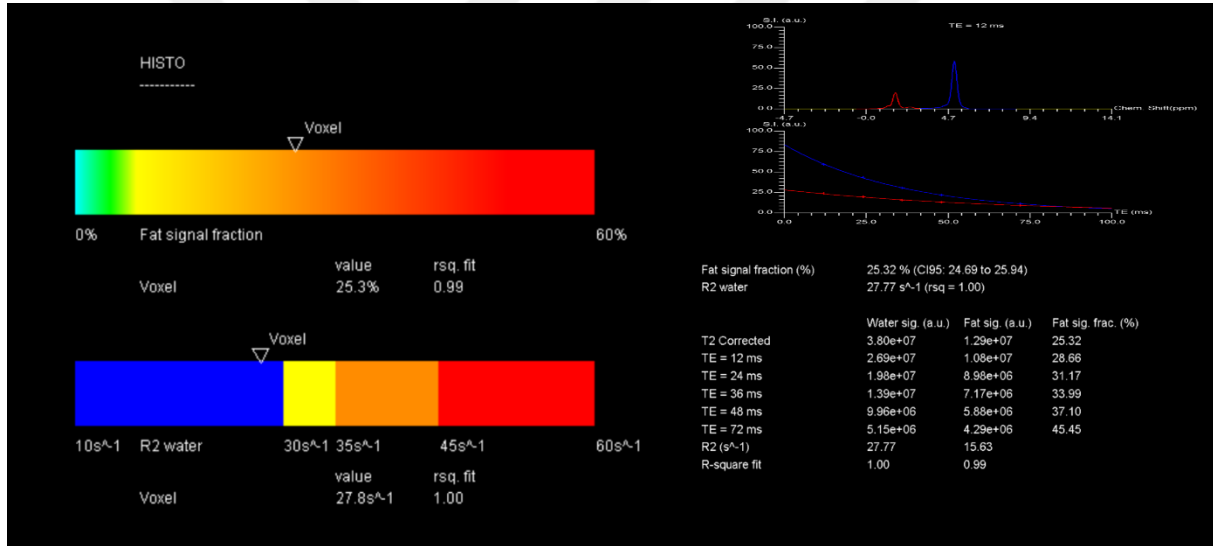
Teknik Adı	Single-Voxel 1H MR Single breath-hold
STEAM	Modifiye Stimüle Edilmiş Eko Edinim Modu
TR (ms)	3000
Karıştırma Zamanı (ms)	10
TE (milisaniye)	12, 24, 36, 48, 72
Bant Genişliği (Hz/pixel)	1200
Voksel Boyutu (milimetre)	30x30x30

Kimyasal shift, azalan bant genişliği, azalan piksel boyutu ve artan manyetik alan gücüyle artar. Kantitatif değerlendirmeyi olumsuz etkileyebilecek çok sayıda faktörler mevcuttur. Metal artefaktı varlığında, demir/bakır birikiminde, dokuya ait inhomojenite durumunda Dixon metodu yetersiz kalmaktadır. Ayrıca bizim araştırmamızda sıklıkla yaşanan, matematiksel hesaplamada yanlış madde seçiminden kaynaklı, sadece su imajlarında yağın gösterildiği, sadece yağ imajlarında suyun gösterildiği artefakt da mevcuttur. Bu olumsuzlukların üstesinden gelebilmek için MR firmaları tarafından ortaya konmuş Q-Dixon, IDEAL-IQ, m-Dixon Quant gibi çeşitli FDA onaylı teknikler mevcuttur (Araştırmamızda Siemens firmasına ait Q-Dixon: Multi-Echo VIBE Dixon kullanılmıştır)

Proton dansite yağ fraksiyonu, mobil trigliserit protonlarının sayısının, mobil su + trigliserit protonlarının toplam sayısına oranlanarak hesaplandığı bir dansite ölçüm şeklidir. Yağ/(Su + Yağ) X 100 şeklinde formülize edilmektedir [134]. Kompleks bazlı kimyasal shift görüntülemeye, 2 veya daha fazla noktalı Dixon sekansları kullanılarak görüntüler alınır. 2 nokta Dixon sekansında, konvansiyonel, dual eko, 2 boyutlu gradyan eko sekansı ile tüm karaciğer aksiyal görüntülenir. 3 nokta Dixon sekansında, FLASH 3B VIBE 2 nokta Dixon sekansı ile tüm karaciğer aksiyel görüntülenir. T2* etkisi ilk 2 in-phase eko çifti kullanılarak matematiksel olarak hesaplanır. Yağ fraksiyonuna (FF) ait parametrik harita sanal olarak hesaplanır[173, 174] . Gradyan ekoya bağlı oluşan T1 etkisi, yağın suya göre daha kısa T1 relaksasyon zamanına sahip olmasına bağlı oluşan sinyal intensite artışıyla karakterize olup, yağ içeriğini abartılı gösterebilir. Bu etki düşük flip açısı (<10), uzun TR ve ileri görüntü işleme

teknikleri ile düzeltilir. Kliniğimizde 2 nokta, kompleks bazlı kimyasal şift görüntüleme kullanılmıştır.

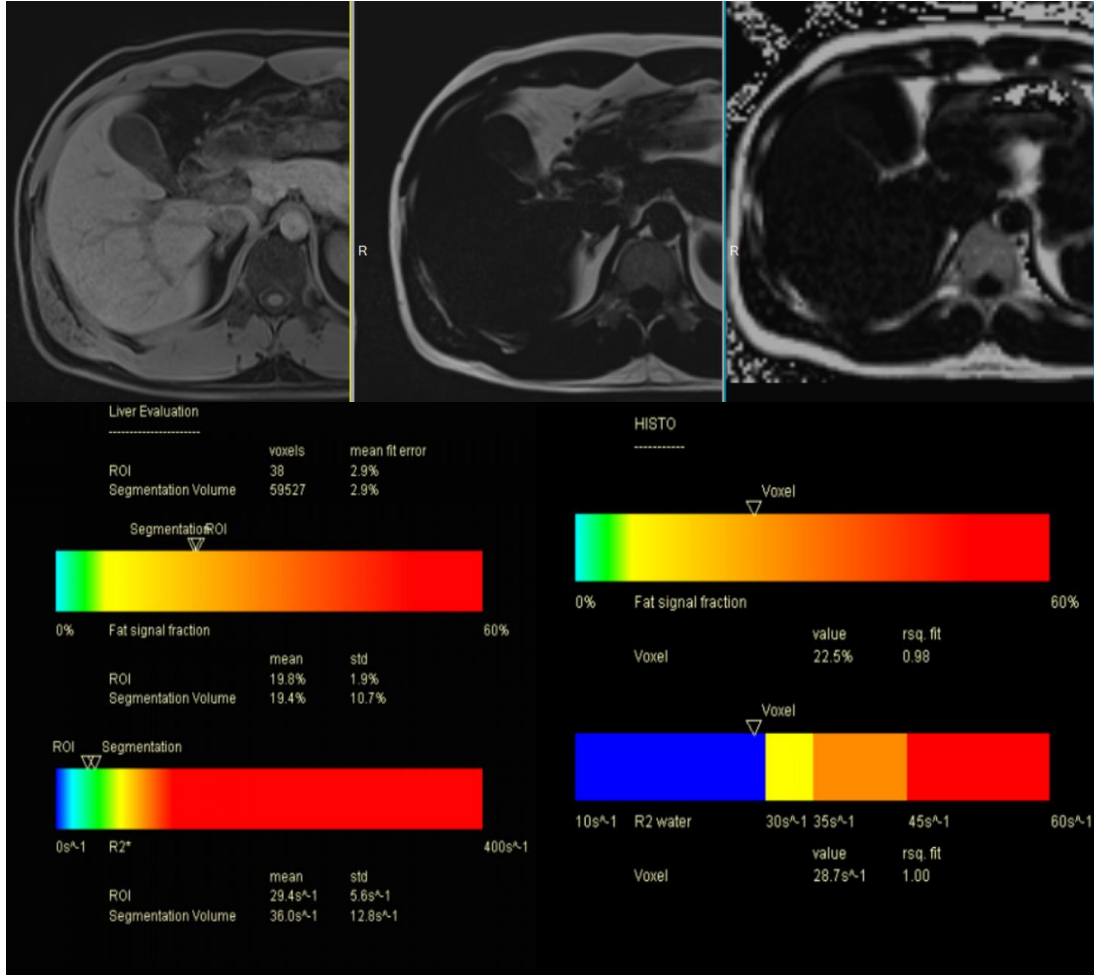
MR spektroskopisi doğrudan su ve yağların sinyal piklerini ölçüp hesaplayabilen direkt bir tekniktir. Araştırmamızda, modifiye stimüle edilmiş eko edinim modu (STEAM) sekansı kullanılarak tek vokselten ölçüm alınmıştır. STEAM J-eşleşmesinden daha az etkilendiği için bir diğer yöntem olan Nokta çözünürlüklü spektroskopiyeye (PRESS) göre tercih edilmektedir [139]. Parametrelerimiz şu şekildedir: TR 3000ms, 12,24,36,48 ve 72ms olmak üzere 5 TE, 1200 Hz bant genişliği, 3x3x3cm voksel boyutu. Deneyimli radyolog tarafından aksiyal, koronal ve sagittal görüntülerden destek alınmak suretiyle, büyük damarlardan, safra yollarından, karaciğer kapsülünden kaçınılarak segment 6 düzeyine tek voksel yerleştirilmiştir. Histo çekimleri, VIBE Dixon serilerindeki ölçümleri kontrol etmek için kullanılmıştır (Şekil 19).



Şekil 19. MR spektroskopisi ölçümü.

MR spektroskopisi tek vokselten ölçüm yapabildiği için, hacimsel olarak karaciğerin küçük bir kısmını değerlendirebilmektedir. Bu yüzden, özellikle heterojen yağlanma durumlarında, farklı sonuçlar verebilmektedir. Farklı lokalizasyonlarda farklı sonuç vermesi, voksel yerleştirilmesi konusunda bilgi ve beceri gerektirmesi sebebiyle yaygın kullanımı

kısıtlanmaktadır [164]. Kliniğimizde çektiğimiz örnek bir MR-PDFF ve Mr spektroskopisi değerlendirmesi şekil 20’de gösterilmiştir.



Şekil 20. Örnek MR-PDFF

3.3 LABORATUVAR

Tüm katılımcılarda en az 8-12 saat açlığı müteakiben sabah saatlerinde venöz kan örnekleri alındı. Tüm örnekler İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalında incelendi. Standart olarak 4000 rpm’de 15 dakika boyunca santrifüj edildi. Tam kan sayımı, platelet sayımı, açlık kan şekeri, insulin, hemoglobin A1c, kreatinin, CRP, albümin, total bilirubin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid düzeyleri ve aspartat aminotransferaz (AST), alanin

aminotransferaz (ALT), gamaglutamil transferaz (GGT) aktiviteleri ölçüldü. İnsulin düzeyleri insulin IRMA KIT (immunotech, Prag, Çekya), CRP nefelometrik yöntemle, trigliserid düzeyleri triüder reaksiyonu, HDL direkt nonimmünolojik -LDL direkt yöntemle ölçülmüştür.

3.4 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

MR hazırlığı esnasında, kliniğimiz teknikeri tarafınca tüm katılımcıların boy uzunluğu, kilosu ve bel çevresi ölçülmüştür. Bel çevresi ölçümü, krista iliakanın süperior hizasından, yere paralel bir şekilde mezuro yardımıyla çıplak ten üzerinden yapılmıştır. MR, ATI, CAP ve laboratuvar araştırmalarına dahil oldukları aralıkta, belirgin kilo değişiklikleri yaşayan katılımcılar, çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

3.5 İSTATİKSEL ANALİZ

Hastaların demografik, laboratuvar ve antropometrik verileri ortalama değerleri ve $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. Her bir hastanın kaydedilen nihai ATI sonucu 5 ölçümün ortanca değeri olarak verilmiştir. Sürekli veriler, medyan ve çeyreklikler arası uzaklık (Interquartile range, IQR) ; veya ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. Numerik değişkenlerin dağılım özelliği Shapiro-Wilks testi ve histogram analizleri ile incelenmiştir. ATI ve MR-PDFF değerleri arasındaki ilişki, univariate Pearson korelasyon katsayısı (r) olarak hesaplanmıştır. 0-0,19 çok zayıf ; 0,2-0,39 zayıf; 0,4-0,59 orta; 0,6-0,79 güçlü; ve 0,8-1 çok güçlü olarak tariflenmiştir[175]. Her iki operatör arasındaki ilişki ve aynı deneğin tekrar çekimleri iki yönlü karışık sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) kullanılarak hesaplanmış olup %95 güvenlik aralığıyla beraber belirtilmiştir [176]. ATI'nin performansını değerlendirmek, diagnostik yeteneğini belirlemek için MR-PDFF ile karşılaştırılarak “Receiver Operating Characteristic” (ROC) eğrilerinden yararlanılmıştır [177]. Optimal eşik değerler, Youden indeksi (*sensitivite* + *spesifite* – 1) ile değerlendirilmiştir. ROC eğrilerinin altında kalan

alan (AUROC) hesaplanarak uygun eşik değerler belirlenmiştir [178]. Eşik değerler için duyarlılık, spesifite, doğruluk, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, AUROC verilmiştir.

Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 28. versiyon (IBM Corp, Armonk, ABD) ve Microsoft Excel Office 365 (Microsoft, Chicago, ABD) kullanılarak yapılmıştır. P değerinin 0.05'ten az olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.6 ETİK KURUL VE İZİNLER

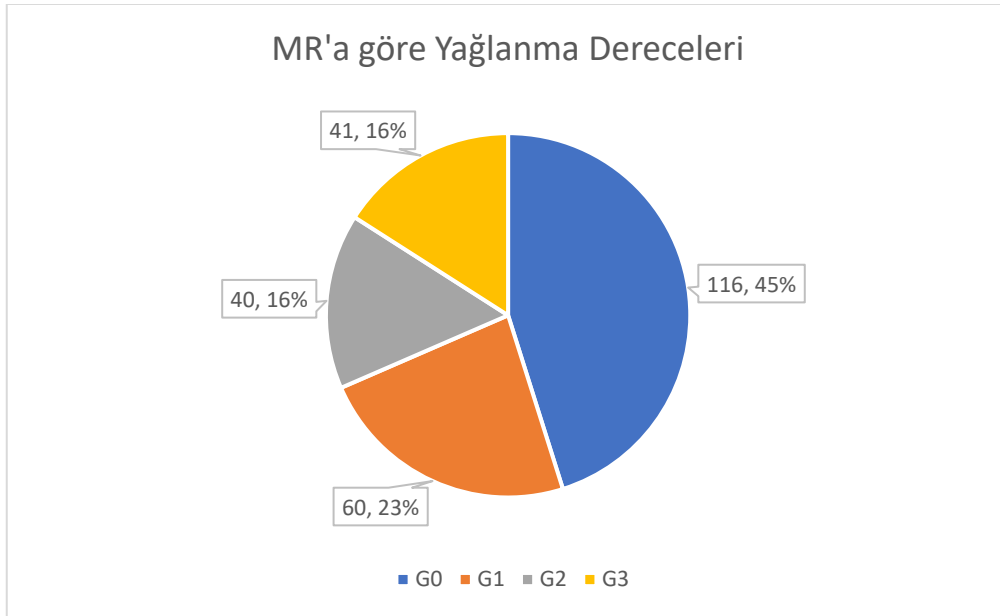
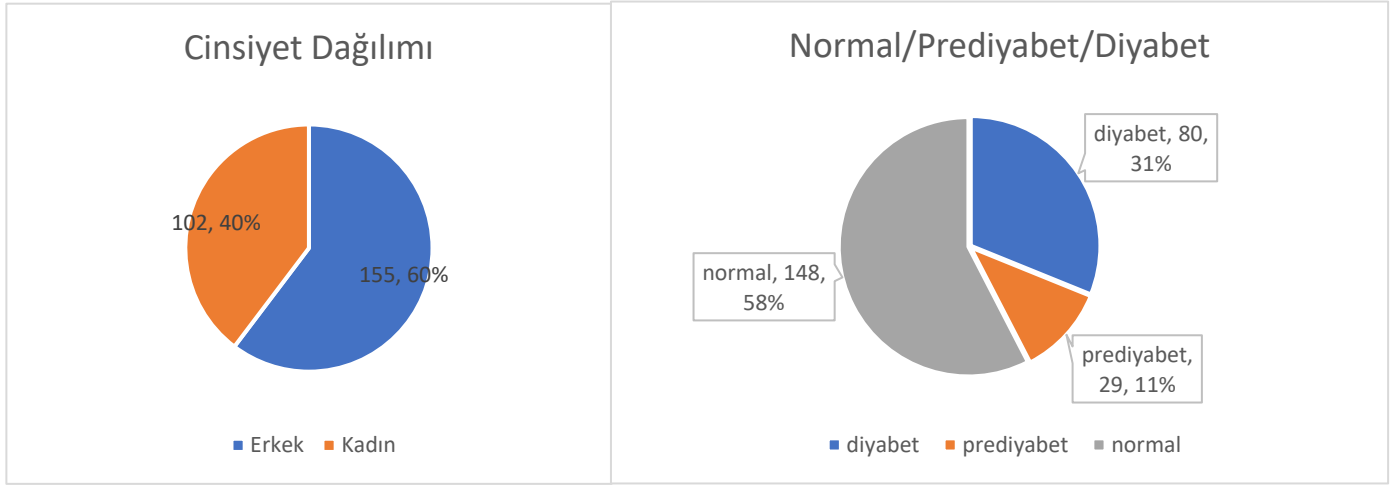
Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30/11/2021 tarihli toplantıda değerlendirilmiştir (Tarih ve Sayı 30/11/2021-613126).

4. BULGULAR

4.1 TANIMLAYICI BULGULAR

Çalışmamıza 155 erkek ; 102 kadın olmak üzere toplamda 257 kişi katılmıştır. Yaşları 18-77 arasında dağılım göstermekte olup ortalama yaş 43.89 (± 14.52) olarak hesaplanmıştır. Ortalama boy, kilo, Vücut-kitle endeksi ve bel çevresi sırasıyla 169,94cm (± 9.4), 83.74kg (± 16.04) ve 29, 95.95cm (± 15.92) olarak ölçülmüştür. 80 hasta tip 2 diyabet, 29 hasta prediyabet olarak tanımlanmış olup 148 tanesinde diyabet öncülü durum bulunmamıştır. Aşağıda cinsiyet dağılımı ve diyabet durumları grafiklendirilmiştir.

Yağlanmayı tanımlamak için, MR-PDFF e göre sırasıyla şu kesme değerleri kullanılmıştır Grade 1 $\geq 5.2\%$, grade 2 $\geq 11.3\%$ ve grade 3 $\geq 17.1\%$. Buna göre 116 hasta grade 0; 60 hasta grade 1; 40 hasta grade 2; 41 hasta grade 3 olarak tanımlanmıştır [81] . G1 yağlanma hafif, G2 yağlanma orta, G3 yağlanma ileri derece olarak tanımlanmıştır (Şekil 21)



Şekil 21. Dağılım grafikleri.

Yağlanması bulunan 141 hastada; 137 tanesi MAFLD kriterlerini karşılamakta olup 4 tane hasta MAFLD kriterlerini karşılanmamıştır [123, 179].

4.2 BİYOKİMYASAL VERİLERİN ANALİZİ

Tüm hastalarda, kreatin, AST, ALT, GGT, albümin, bilirubin, total kolesterol, HDL, LDH, trigliserid, açlık kan şekeri, insulin, HOMA-IR skoru, HbA1c değerleri kaydedilmiş olup aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 8. Biyokimyasal veriler

	Ortalama	SS	Min	Maks
Kreatinin	0.81	0.47	0.40	6.00
AST	24.88	15.77	8	168.00
ALT	29.41	23.07	6.7	175.00
GGT	25.74	20.60	5	173.00
Albumin	4.67	.30	3.50	5.40
Bilirubin	0.55	0.31	0.10	2.20
Total Kolesterol	190.51	42.31	74	341
HDL	46.53	12.44	16.0	101
LDL	115.27	35.36	31	255
Trigliserid	152.23	94.88	40	793
Açlık KŞ	104.75	33.67	61	325
İnsulin	20.52	18.63	4	132
Homa-IR	5.87	8.23	0.86	75.43
HbA1c	5.98	1.20	3.90	13.70
CRP	3.47	2.98	0.20	18
PLT	262.74	72.01	85	550

Katılanların “kreatinin” ortalaması 0.81 ± 0.47 (Min=0.4; Maks=6) “AST” ortalaması 24.88 ± 15.77 (Min=8; Maks=168), “ALT” ortalaması 29.41 ± 23.07 (Min=6.7; Maks=175), “GGT” ortalaması 25.74 ± 20.6 (Min=5; Maks=173), “Albümin” ortalaması 4.67 ± 0.3 (Min=3.5; Maks=5.4), “Bilirubin” ortalaması 0.55 ± 0.31 (Min=0.1; Maks=2.2), “Total kolesterol” ortalaması 190.51 ± 42.31 (Min=74; Maks=341), “HDL” ortalaması 46.53 ± 12.44 (Min=16; Maks=101), “LDL” ortalaması 115.27 ± 35.36 (Min=31; Maks=255), “Trigliserid” ortalaması 152.23 ± 94.88 (Min=40; Maks=793), “Açlık kan şekeri” ortalaması 104.75 ± 33.67 (Min=61; Maks=325), “İnsulin” ortalaması 20.52 ± 18.63 (Min=4; Maks=132), “Homa-IR” ortalaması

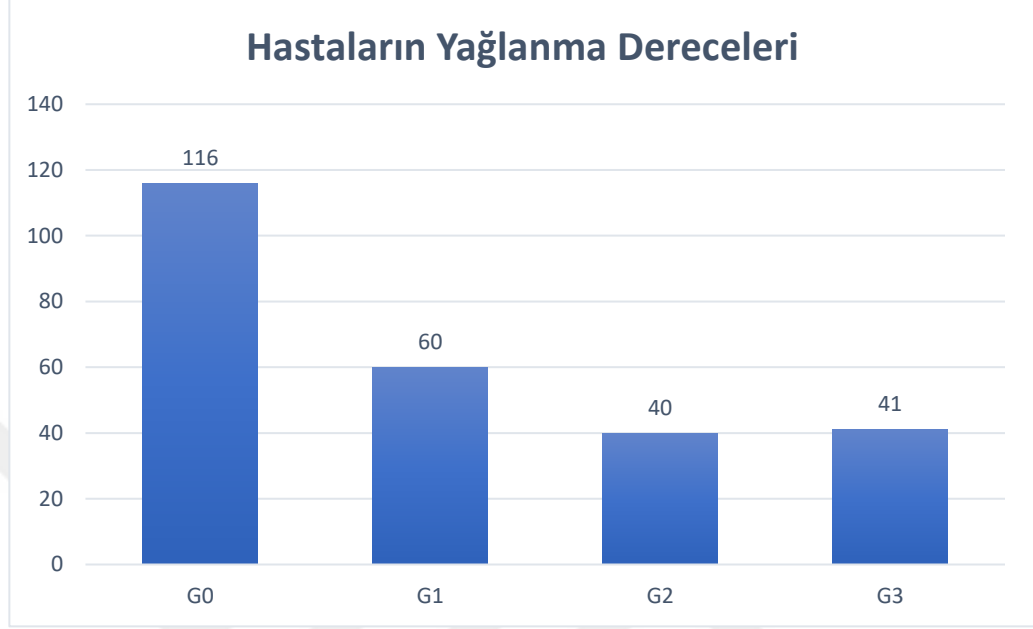
5.87±8.23 (Min=0.86; Maks=75.43), “HbA1c” ortalaması 5.98±1.2 (Min=3.9; Maks=13.7), “CRP” ortalaması 3.47±2.98 (Min=0.2; Maks=18) ve “PLT” ortalaması 262.74±72.01 (Min=85; Maks=550) olarak bulunmuştur.

4.3 MR BULGULARI

Tüm hastalara, 1.5 Tesla Siemens (Magnetom Aera; Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) cihazı ile, 18 kanallı vücut matriks koil ve 32 kanallı spinal matriks koil kullanılarak PDFF tetkiki uygulanmıştır, PDFF verilerinin ardından konfirmasyon amaçlı MR spektroskopi uygulanmıştır. Buna göre karaciğer segment 6 düzeyinde yapılan 3 ölçümün ortalama değeri, karaciğerin tamamının ortalama yağlanma yüzdesi ve MR spektroskopiye göre karaciğer segment 6 düzeyinden 3x3x3cmlik vokselden ölçümler yapılmış olup ortalama ve standart sapmaları sırasıyla yüzde cinsinden sırasıyla %8.8 (±7.74), %9.77 (±7.15) ve %9.88 (±7.49) olarak bulunmuştur (Tablo 9). MR’deki tüm bu teknikler arasında belirgin derecede korelasyon izlenmiştir (Korelasyon çalışmalarından aşağıda bahsedilmiştir).

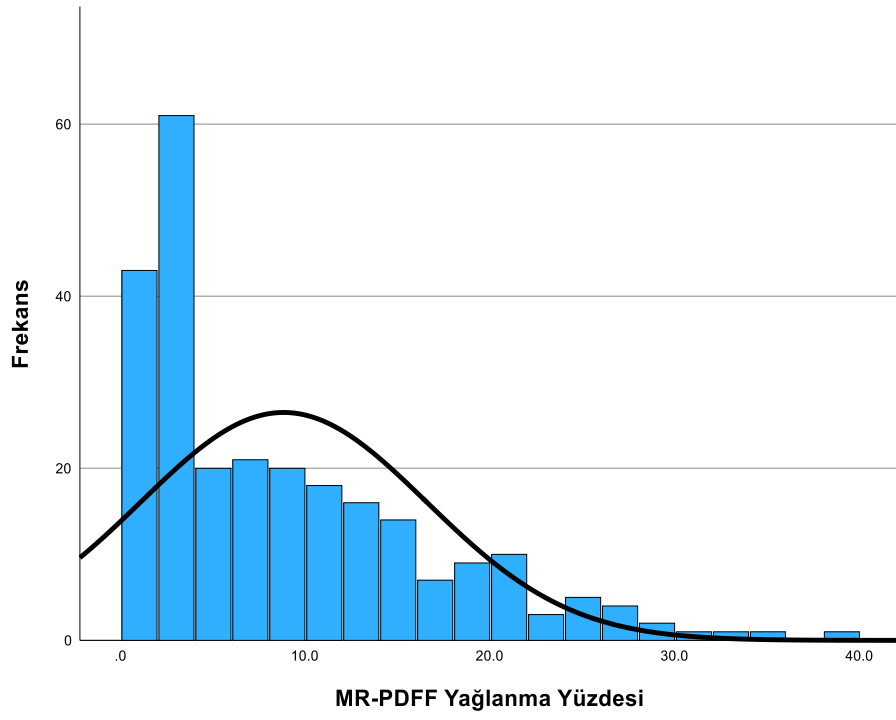
Tablo 9. MR-PDFF'e göre hastaların yağlanma dereceleri ve sıklığı

MR’a göre Yağlanma Dereceleri	Frekans	Yüzde (%)
0	116	45.1
1	60	23.3
2	40	15.6
3	41	16.0
Toplam	257	100.0

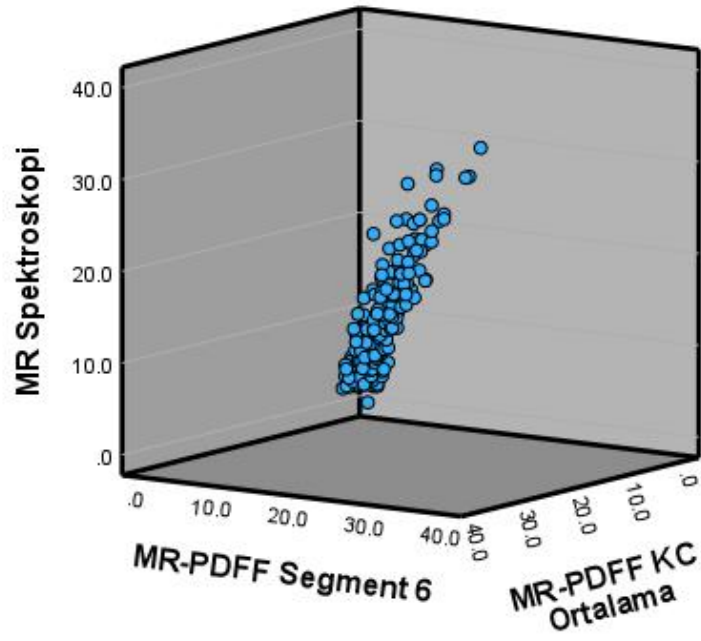


Şekil 22. Yağlanma dereceleri grafiği.

MR-PDFF verilerinde, %5 yağlanma frekansında sıklık izlenmekle birlikte, ileri histogram analizlerinde basıklık ve çarpıklığa bakılmış ve normal dağılım olarak kabul edilmiştir (Şekil 23). Tabachnick ve Fidell'in "Using Multivariate Statistics" kitabından yararlanılmıştır [180].



Şekil 23. MR verilerinin dağılımı



Şekil 24. Farklı MR tekniklerinde ölçümler

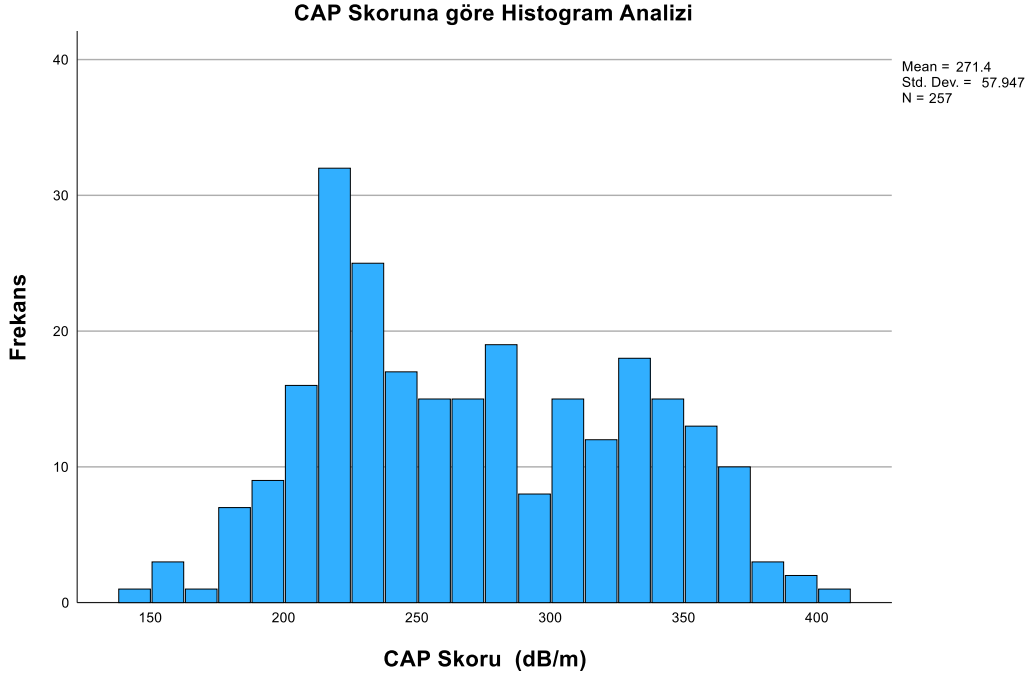
4.4 FİBROSCAN (CAP) SKORU BULGULARI

Tüm Fibroscan CAP skoru ölçümleri tek operatör tarafından yapılmıştır. Referans aralıkları grade 0 için 0-235, grade 1 için 235-278, grade 2 için 279-301 ve grade 3 için 302 ve üzeri olarak alınmıştır[181]. Buna göre 90 hasta (%35) grade 0, 55 hasta (%21.4) 1, 26 hasta (%10.1) grade 2 ve 86 hasta (%33.5) grade 3 olarak tanımlanmıştır.

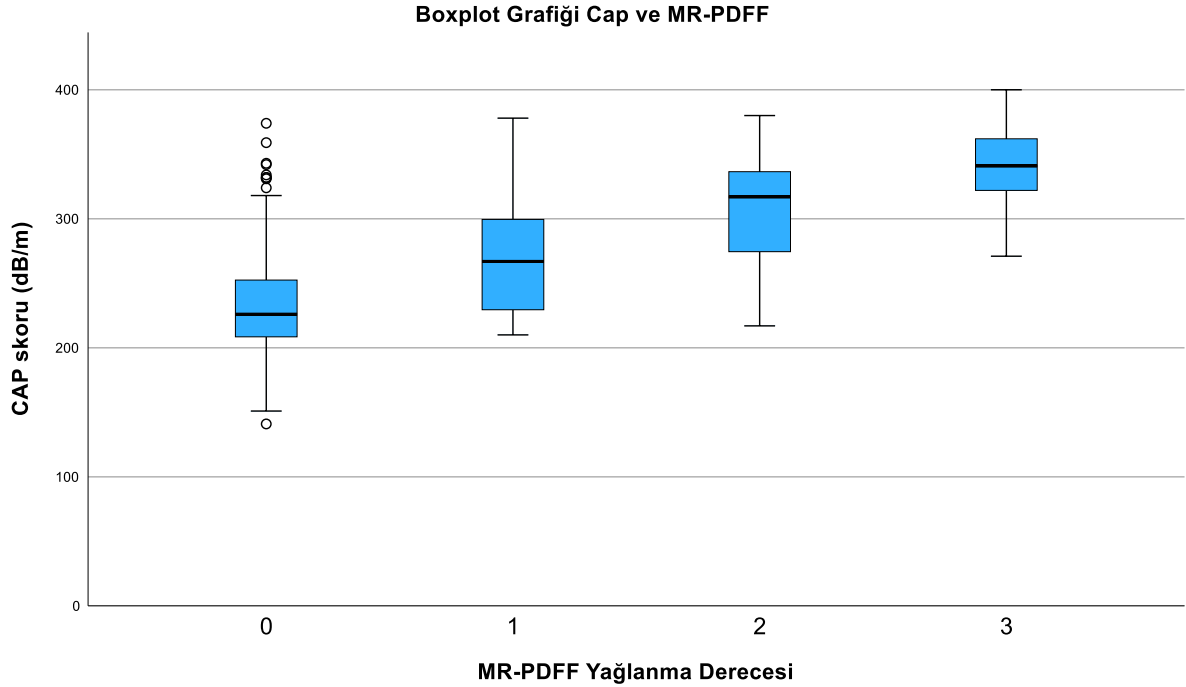
Tablo 10. CAP Skora göre hastaların yağlanma dereceleri ve sıklığı

CAP Skora göre Yağlanma Dereceleri	Frekans	Yüzde (%)
0	90	35.0
1	55	21.4
2	26	10.1
3	86	33.5
Toplam	257	100.0

Veriler normal dağılım özellikleri göstermektedir. Korelasyon çalışmalarında Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır ($p<0.001$).

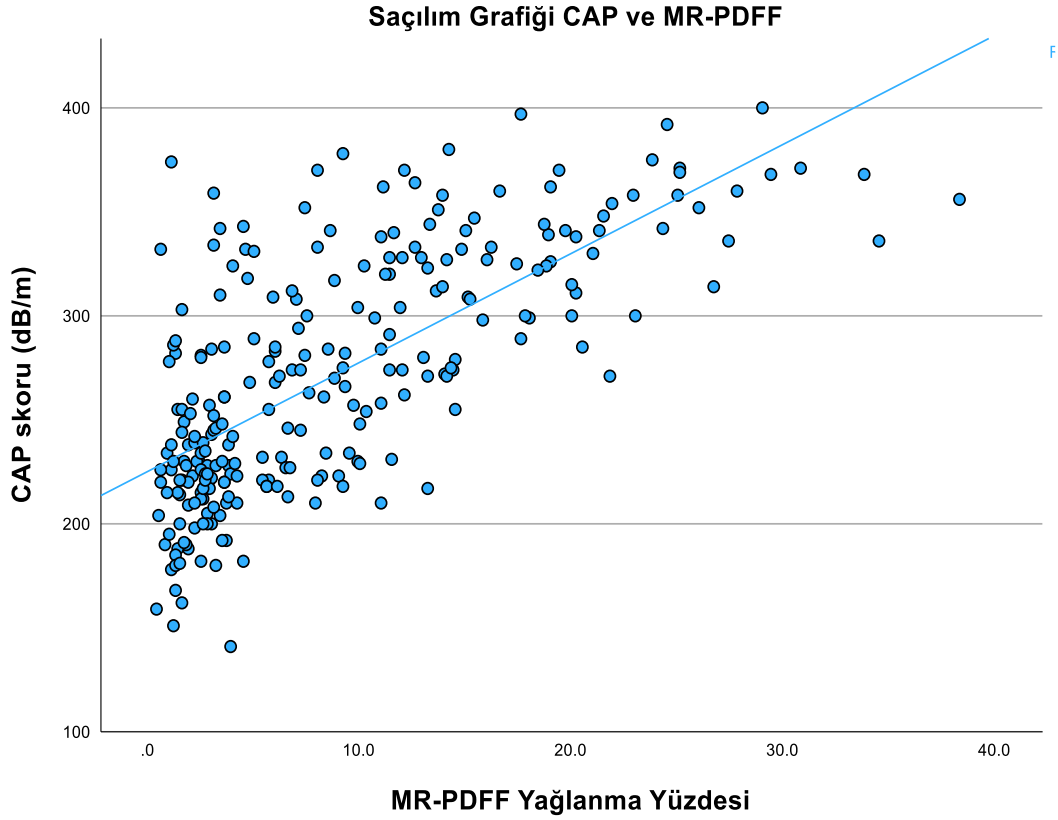


Şekil 25. CAP Skoru verilerinin dağılımı



Şekil 26. CAP ve MR-PDFF ilişkisini gösteren Boxplot grafiği. Her kutu çeyrekliğe uzaklığı, içerisindeki verileri, kutu içerisindeki çizgiler median değerleri, en üst ve alt yatay çizgiler 1.5xçeyrekliğe uzaklığı gösterir. Çizgiler dışındaki noktalar, 1.5xçeyrekliklerden daha uzak verileri ifade eder.

CAP skoru ve MR-PDFF korelasyonu Pearson korelasyon katsayısı ile hesaplanmıştır. Korelasyon katsayısı (r) 0.7 (%95 CI 0.63-0.76; p<0.001) olarak hesaplanmış olup güçlü korelasyon lehine yorumlanmıştır.



Şekil 27. CAP ve MR-PDFF saçılım grafiği.

Tablo 11. MR- CAP hasta sayıları-dereceler

Yağlanmanın MR ve CAP'e Göre Gradelenmesi

	MR Grade				Toplam
	0	1	2	3	
0	72	16	2	0	90
1	23	23	8	1	55
2	9	7	5	5	26
3	12	14	25	35	86
Toplam	116	60	40	41	257

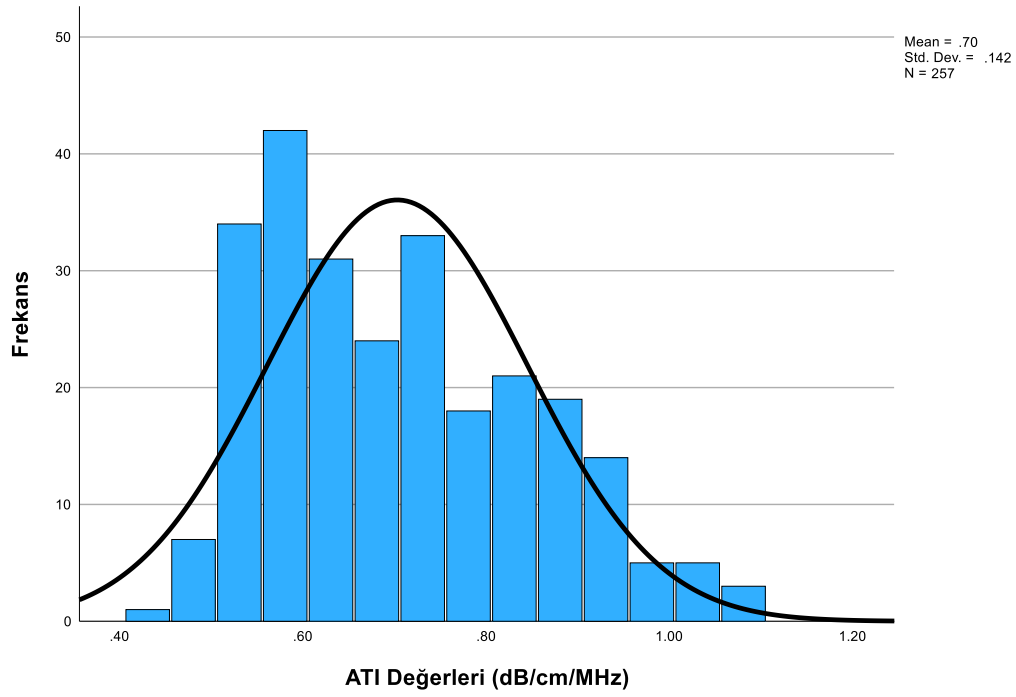
4.5 ULTRASON ATENÜASYON GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Toplamda 257 hastanın tüm ölçümler, 2 farklı operatör tarafından birbirlerinden ve hasta verilerinden habersiz olarak yapılmıştır. Atenüasyon verileri her iki operatör için de normal dağılım göstermektedir. MR-PDFF ve CAP korelasyon ölçümleri; ROC analizleri birinci operatörün verileriyle yapılmıştır. MR ve CAP korelasyonunda Pearson korelasyon katsayısı, iki operatör arası uyum için sınıf içi korelasyon katsayısı kullanılmıştır ($p<0.001$).

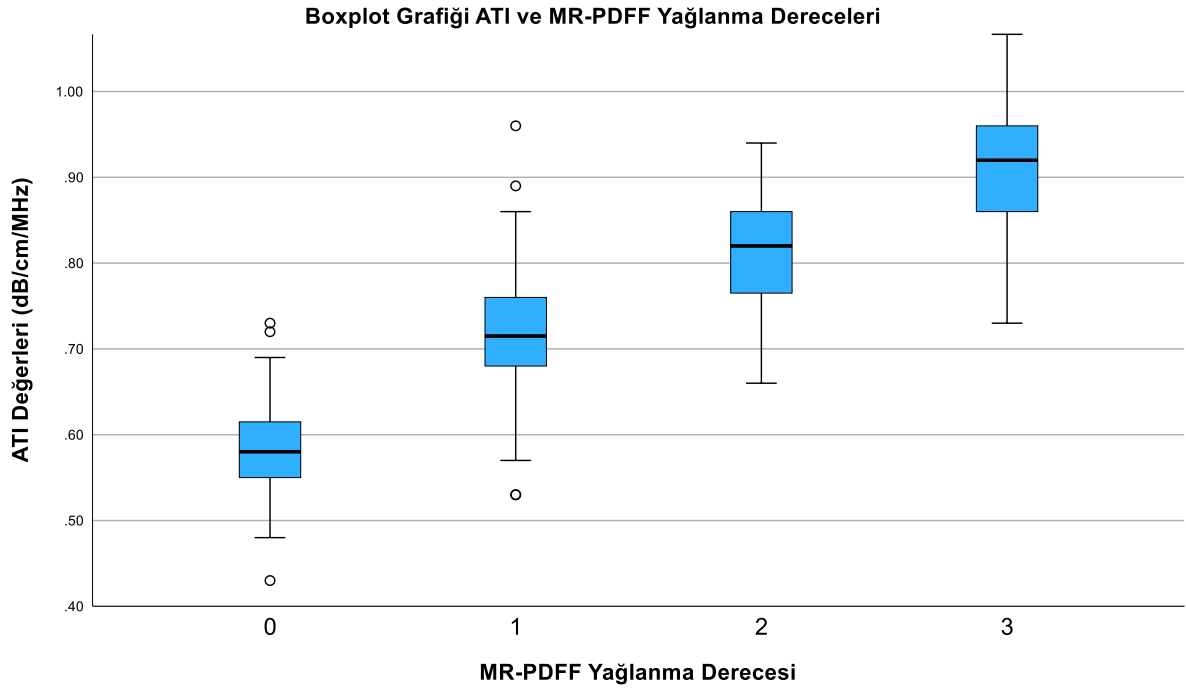
Birinci, ikinci operatör ve Test-tekrar test grubunda sırasıyla ortalama değerleri (standart sapma) 0.70 (± 0.14), 0.69 (± 0.14) ve 0.75 (± 0.13); ortanca değerleri 0.69, 0.68 ve 0.73; Min-Max değerleri 0.43-1.1, 0.46-1.05 ve 0.48-0.98 olarak ölçülmüştür.

Tablo 12. ATI bulguları.

	Toplam Hasta Sayısı	Ortalama	Ortanca	Minimum	Maksimum	Standart Sapma
ATI Verileri (Birinci Operatör)	257	0.70	0,69	0,43	1,1	0,14
ATI Verileri (İkinci Operatör)	257	0.69	0.68	0.46	1.05	0.14
Test-Tekrar Test Grubu	49	0.75	0.73	0.49	0.98	0.13

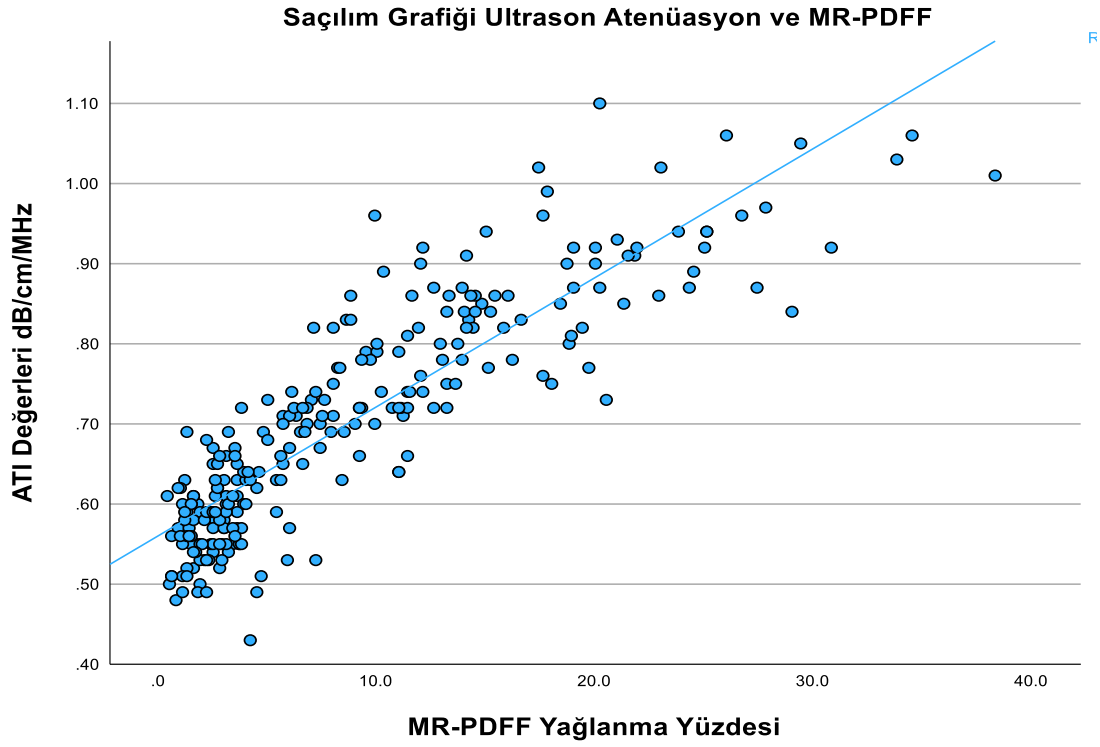


Şekil 28. ATI verilerinin dağılımı.



Şekil 29. CAP ve MR-PDFF ilişkisini gösteren Boxplot grafiği. Her kutu çeyrekliğe uzaklığı, içerisindeki verileri, kutu içerisindeki çizgiler medyan değerleri, en üst ve alt yatay çizgiler 1.5xçeyrekliğe uzaklığı gösterir. Çizgiler dışındaki noktalar, 1.5xçeyrekliklerden daha uzak verileri ifade eder.

Atenüasyon katsayısı değerleri ve MR-PDFF korelasyonu Pearson korelasyon katsayısı ile hesaplanmıştır. Korelasyon katsayısı (r) 0.88 (%95 CI 0.85-0.90; $p<0.001$) olarak hesaplanmış olup güçlü korelasyon lehine yorumlanmıştır.

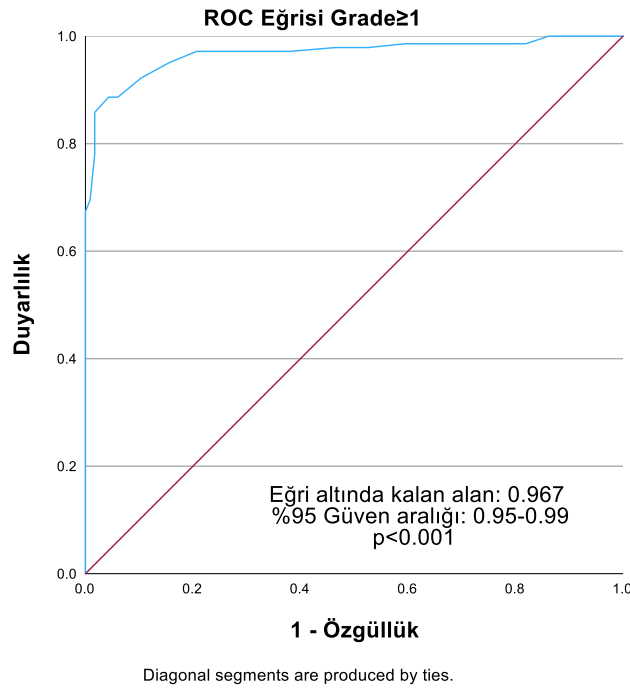


Şekil 30. ATI ve MR-PDFF saçılım grafiği.

Her iki operatör arasındaki korelasyon, iki yönlü karmaşık sınıf içi korelasyon katsayısı ile hesaplanmıştır. Sınıf içi korelasyon katsayısı 0.91 (%95 CI 0.89-0.93; $p<0.001$) olarak hesaplanmış olup güçlü korelasyon lehine yorumlanmıştır.

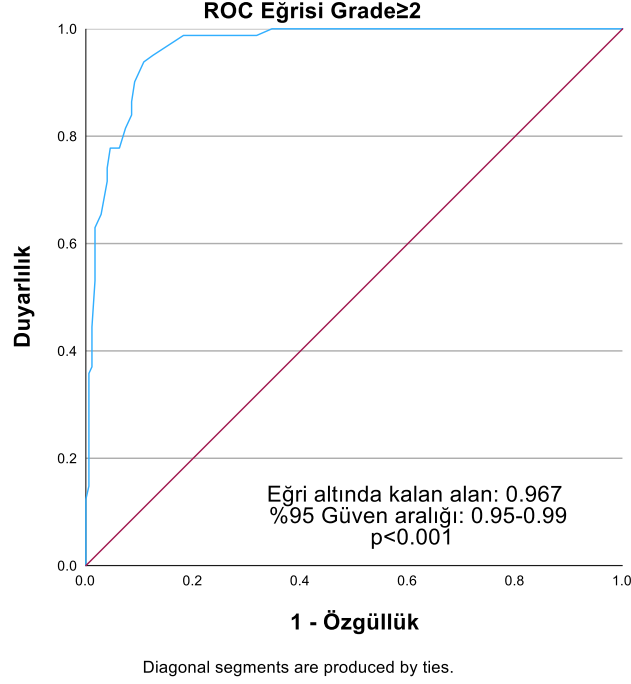
4.6 ROC ANALİZİNE AİT BULGULAR

Ultrason atenüasyon tetkikinin performansını ölçme ve en iyi kesim noktasını belirleme konusunda Receiver Operating Characteristics (ROC, Alıcı işlem karakteristikleri) eğrilerinden yararlanılmış, her bir yağlanma derecesi için kesme değerleri ve bu kesme değerlerine göre duyarlılık, özgüllük, Pozitif Prediktif Value (PPV), Negatif Prediktif Value (NPV), Youden indeksi hesaplanmıştır. ROC eğrisi grafikleri şekil 31-33 arasında verilmiştir.



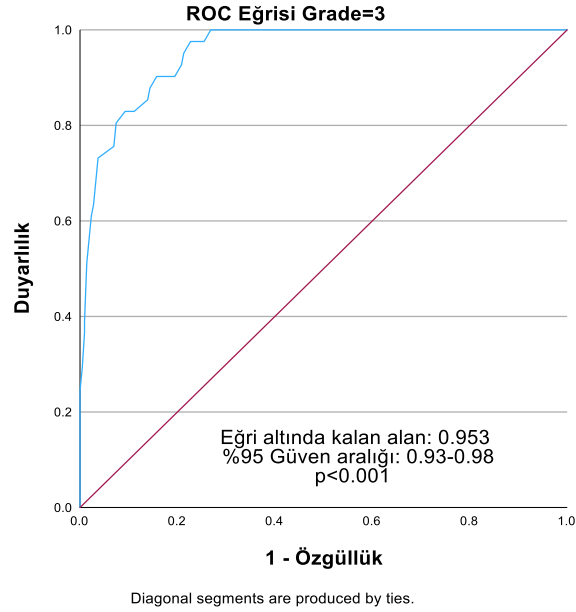
Şekil 31. ROC Eğrisi $G \geq 1$.

Hafif-ileri yağlanmada ATI'nın tanısal gücü yukarıdaki grafikte sunulmuştur. 0.67dB/cm/MHz kesme değeri olarak alındığında duyarlılık %90, özgüllük %92.2 olarak hesaplanmış olup eğri altında kalan alan 0.97'dir



Şekil 32. ROC Eğrisi $G \geq 2$.

Orta-ileri yağlanmada ATI'nin tanısal gücü yukarıdaki grafikte sunulmuştur. 0.74dB/cm/MHz kesme değeri olarak alındığında duyarlılık %94, özgüllük %89 olarak hesaplanmış olup eğri altında kalan alan 0.97'dir



Şekil 33. ROC Eğrisi $G=3$

İleri yağlanmada ATI'nin tanısal gücü yukarıdaki grafikte sunulmuştur. 0.74dB/cm/MHz kesme değeri olarak alındığında duyarlılık %94, özgüllük %89 olarak hesaplanmış olup eğri altında kalan alan 0.97'dir. Tüm bulgular topluca tablo 13'te derlenmiştir.

Tablo 13. ATI'nin belirlenmiş kesme değerlerince performansı

	AUC	%95CI	p	Kesme değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden indeksi
Grade ≥ 1	0.967	0.946-0.989	<0.001	0.67	90	92.2	93	88	0.91
Grade ≥ 2	0.965	0.945-0.984	<0.001	0.74	94	89	80	97.5	0.92
Grade ≥ 3	0.953	0.927-0.979	<0.001	0.85	80.5	92.6	65.3	96.1	0.87

Bu veriler ışığında, sırasıyla 0.67, 0.74 ve 0.85 kesme değerleri alındığında, 121 hasta G0, 41 hasta G1, 46 hasta G2 ve 49 hasta G3 olarak bulunmuştur. Her iki teknikle yapılan gradeleme tablo 14'te verilmiştir.

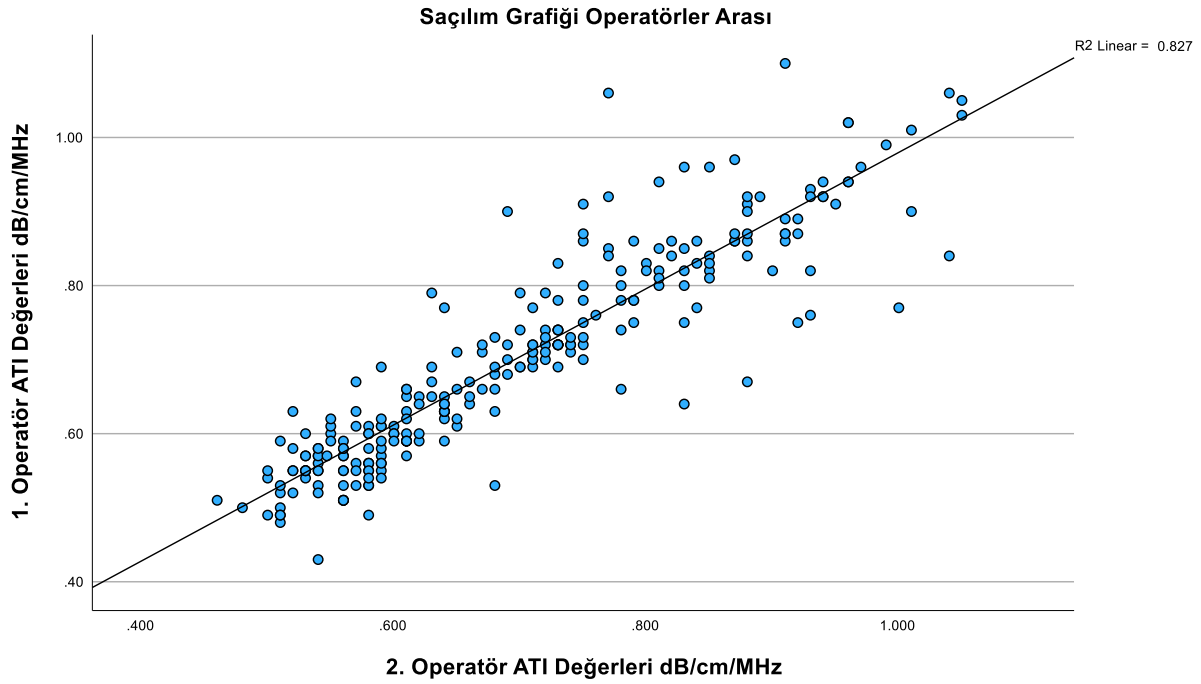
Tablo 14. MR- ATI hasta sayıları-dereceler

Yağlanmanın MR ve ATI'ye Göre Gradelenmesi

		MR Grade				Toplam
		0	1	2	3	
ATI'ye Göre Grade	0	107	13	1	0	121
	1	9	28	3	1	41
	2	0	16	23	7	46
	3	0	3	13	33	49
	Toplam	116	60	40	41	257

4.7 OPERATÖRLER ARASI KORELASYON

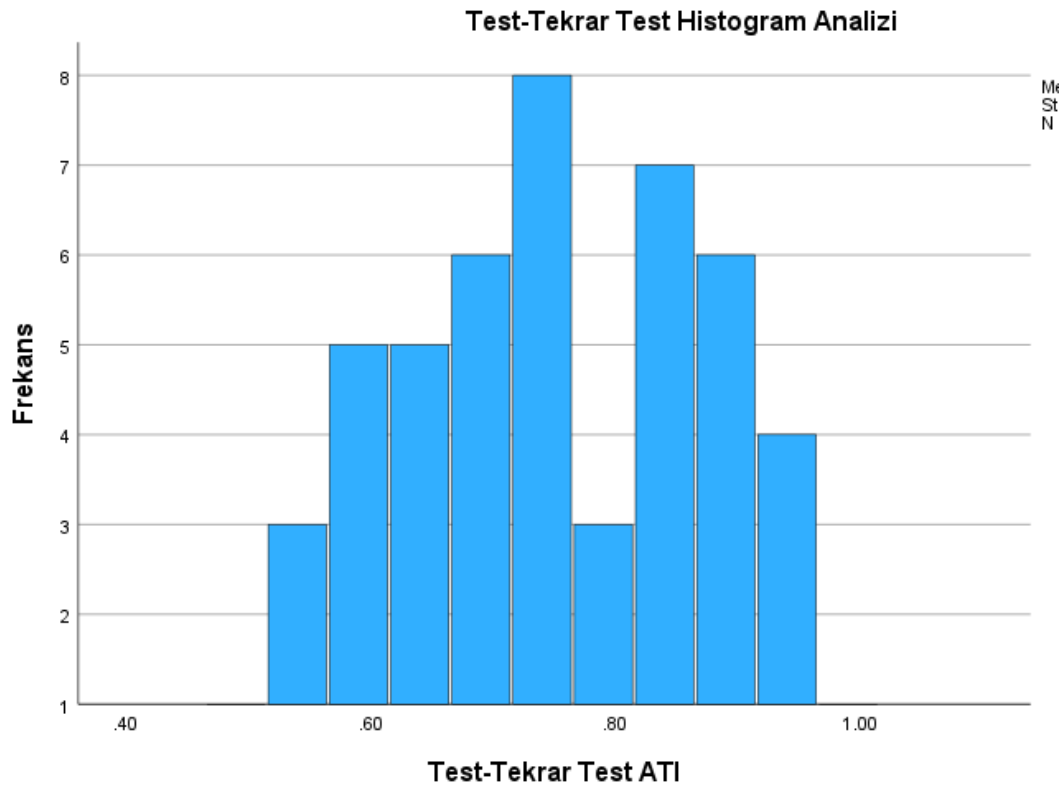
Operatörler arası korelasyon değerlendirilmesi sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) ile yapılmıştır. Buna göre operatörler arası ICC 0.91 (%95 CI 0.89-0.94 $p<0.001$) olarak hesaplanmıştır.



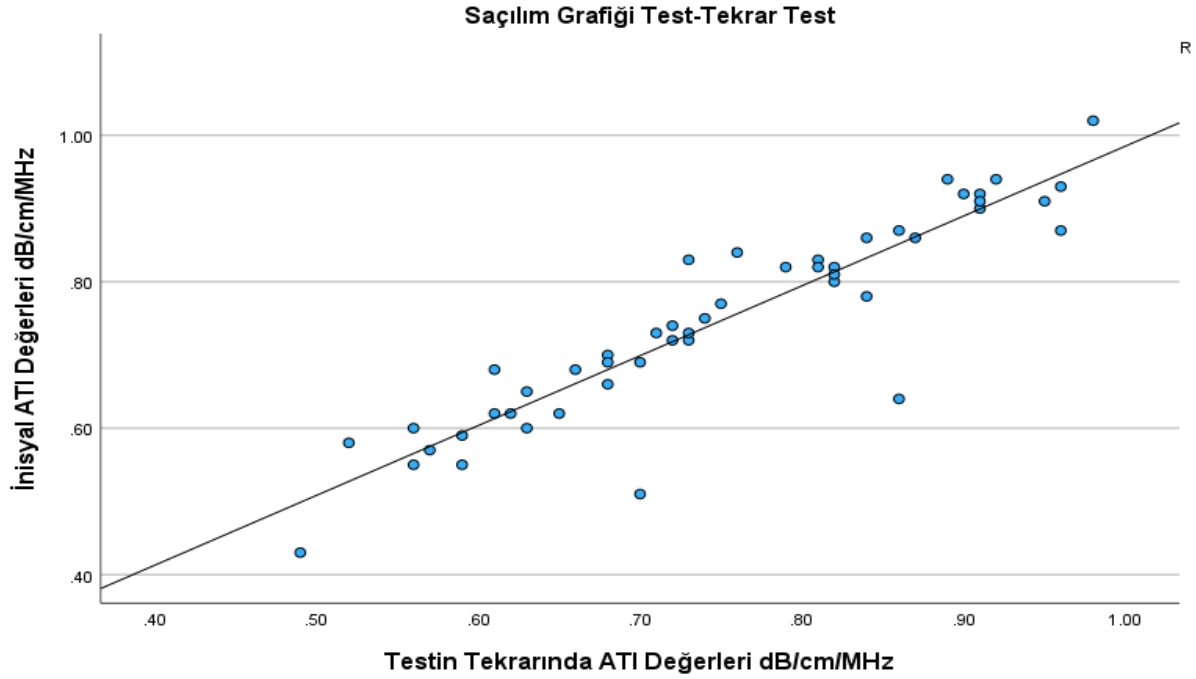
Şekil 34. Operatörler arası saçılım grafiği

4.8 TEST-TEKRAR TEST GÜVENİLİRLİĞİ

Test-tekrar test güvenilirliğini değerlendirebilmek için, rastgele seçilen 49 hasta, inisyal tetkiklerinden sonra 1 ay içerisinde tekrar ATI değerlendirilmesine alınmıştır. Gruplar arasındaki korelasyon, iki yönlü karmaşık sınıf içi korelasyon katsayısı ile hesaplanmıştır. Sınıf içi korelasyon katsayısı 0.92 (%95 CI 0.86-0.95; $p < 0.001$) olarak hesaplanmış olup güçlü korelasyon lehine yorumlanmıştır. Korelasyon ayrıca Pearson korelasyon katsayısı ile de hesaplanmış olup sonuç benzer olarak 0.92 ($p < 0.001$) bulunmuştur.



Şekil 35. Test-tekrar test grubu verilerinin dağılımı.



Şekil 36. ATI ve tekrar grubu saçılım grafiği.

4.9 KORELASYON ÇALIŞMALARI GENEL BAKI

Aşağıdaki tabloda 1. ve 2. Operatör (ATI Op), Test-tekrar test grubu (TTG) (n=49), CAP skor ölçümü, MR-PDFF segment 6 (PDFF Seg 6), MR-spektroskopi segment 6 (Spekt Seg 6), MR-PDFF KC ortalama yağlanma (PDFF KC Ort) aralarındaki Pearson korelasyon katsayıları verilmiştir. Tüm gruplar için $p < 0.001$ 'dir. TTG hariç $n=257$ 'dir. Korelasyon analizleri (r) incelendiğinde:

- ATI Op 1 ile ATI Op 2 arasında $r=0.909$ pozitif,
- ATI Op 1 ile TTG arasında $r=0.916$ pozitif,
- ATI Op 1 ile CAP skor arasında $r=0.684$ pozitif,
- ATI Op 1 ile PDFF Seg 6 arasında $r=0.877$ pozitif,
- ATI Op 1 Spekt Seg 6 ile arasında $r=0.899$ pozitif,
- ATI Op 1 ile PDFF KC Ort arasında $r=0.884$ pozitif,
- ATI Op 2 ile TTG arasında $r=0.867$ pozitif,
- ATI Op 2 ile CAP skor arasında $r=0.68$ pozitif,
- ATI Op 2 PDFF Seg 6 ile arasında $r=0.882$ pozitif,

- ATI Op 2 ile Spekt Seg 6 arasında $r=0.894$ pozitif,
- ATI Op 2 ile PDFF KC Ort arasında $r=0.881$ pozitif,
- TTG ile CAP skor arasında $r=0.675$ pozitif,
- TTG ile PDFF Seg 6 arasında $r=0.896$ pozitif,
- TTG ile Spekt Seg 6 arasında $r=0.931$ pozitif,
- TTG ile PDFF KC Ort arasında $r=0.919$ pozitif,
- CAP skor ile PDFF Seg 6 arasında $r=0.7$ pozitif,
- CAP skor ile Spekt Seg 6 arasında $r=0.704$ pozitif,
- CAP ile arasında PDFF KC Ort $r=0.718$ pozitif,
- PDFF Seg 6 Spekt Seg 6 ile arasında $r=0.981$ pozitif,
- PDFF Seg 6 ile PDFF KC Ort arasında $r=0.975$ pozitif,
- Spekt Seg 6 PDFF KC Ort ile arasında $r=0.976$ pozitif korelasyon görülmüştür.

Tablo 15. Karşılaştırmalı korelasyon tablosu.

	ATI Op 1	ATI Op 2	TTG	CAP skor	PDFF Seg 6	Spekt Seg 6	PDFF KC Ort
ATI Op 1		0.909	0.916	0.684	0.877	0.899	0.884
ATI Op 2	0.909		0.867	0.680	0.882	0.894	0.881
TTG	0.916	0.867		0.675	0.896	0.931	0.919
CAP skor	0.684	0.680	0.675		0.700	0.704	0.718
PDFF Seg 6	0.877	0.882	0.896	0.700		0.981	0.975
Spekt Seg 6	0.899	0.894	0.931	0.704	0.981		0.976
PDFF KC Ort	0.884	0.881	0.919	0.718	0.975	0.976	

*Her biri için $p<0.001$.

5. TARTIŞMA

NAYKH, belirgin alkol kullanımı olmadan, genelde metabolik sebeplerden ötürü, karaciğerde trigliserit birikimi ile karakterize bir hastalıktır. 3 temel kriterin karşılanması ile tanı alır. MR-PDFF veya histoloji ile referans değerlerin üstünde yağlanma gösterilmesi, belirgin alkol kullanımının olmaması ve karaciğer yağlanmasına yol açabilecek ilaç kullanımı veya kronik karaciğer hastalığının olmaması gerekmektedir[87, 140]. Basit karaciğer yağlanmasından, steatohepatite, fibroze ve son olarak da siroza değin uzanan geniş bir spektrumda tanımlanır [41]. Spektrumun bir ucunda bulunan Non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK), hepatositlerin %5'inden fazlasında makroveziküler yağlanma görülmesi, ancak hepatositlerde hasar görülmemesi veya minimal lobüler hasar eşlik etmesini tanımlar. Genellikle NASH'e göre daha iyi prognoz beklenmektedir. Fibrozis gelişim süresi NASH ile kıyaslandığında neredeyse 2 kat daha uzundur [182].

NAYKH, modern yaşam şekli ve diyetinin değişmesiyle birlikte önemi ve sıklığı hızla artan bir halk sağlığı sorunudur. Batı toplumunun %14 ila %47'sini etkilediği çeşitli araştırmalarca gösterilmiştir [183-185]. Obezite birlikteliği ise dikkate değerdir. WHO'nun obezite verilerine göre dünya genelinde erişkinlerin %39'u fazla kilolu, %13'ü ise obezdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite sıklığı %36, Avrupa'da, 23.3 Türkiye'de ise %32.1'dir. Türkiye'de bu konuda yapılan en geniş çalışma olan TURDEP II verilerine göre ülkemizde obezite sıklığı %32 olarak bulunmuş olup Avrupa'da en yüksek konumdadır. Tahminlere göre 2030 yılında Türkiye'de obezite prevalansı %50 olarak hesaplanmakta olup, prevalansta ciddi artışın yanı sıra Avrupa'nın en obez ülkesi konumumuzu koruyacağımız düşünülmektedir [186]. Obezite ve NAYKH ilişkisi, çok sayıda araştırma tarafından desteklenmektedir [41, 42, 87, 140, 183, 185, 187-191]. Bu sebeple son yıllarda ülkemizdeki NAYKH prevalansında artış gözlemlenmektedir. Geniş kapsamlı ultrasonografi taramalarında sıklığı %48,3 olarak ölçülmüştür [45]. Bu alanda Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan çok

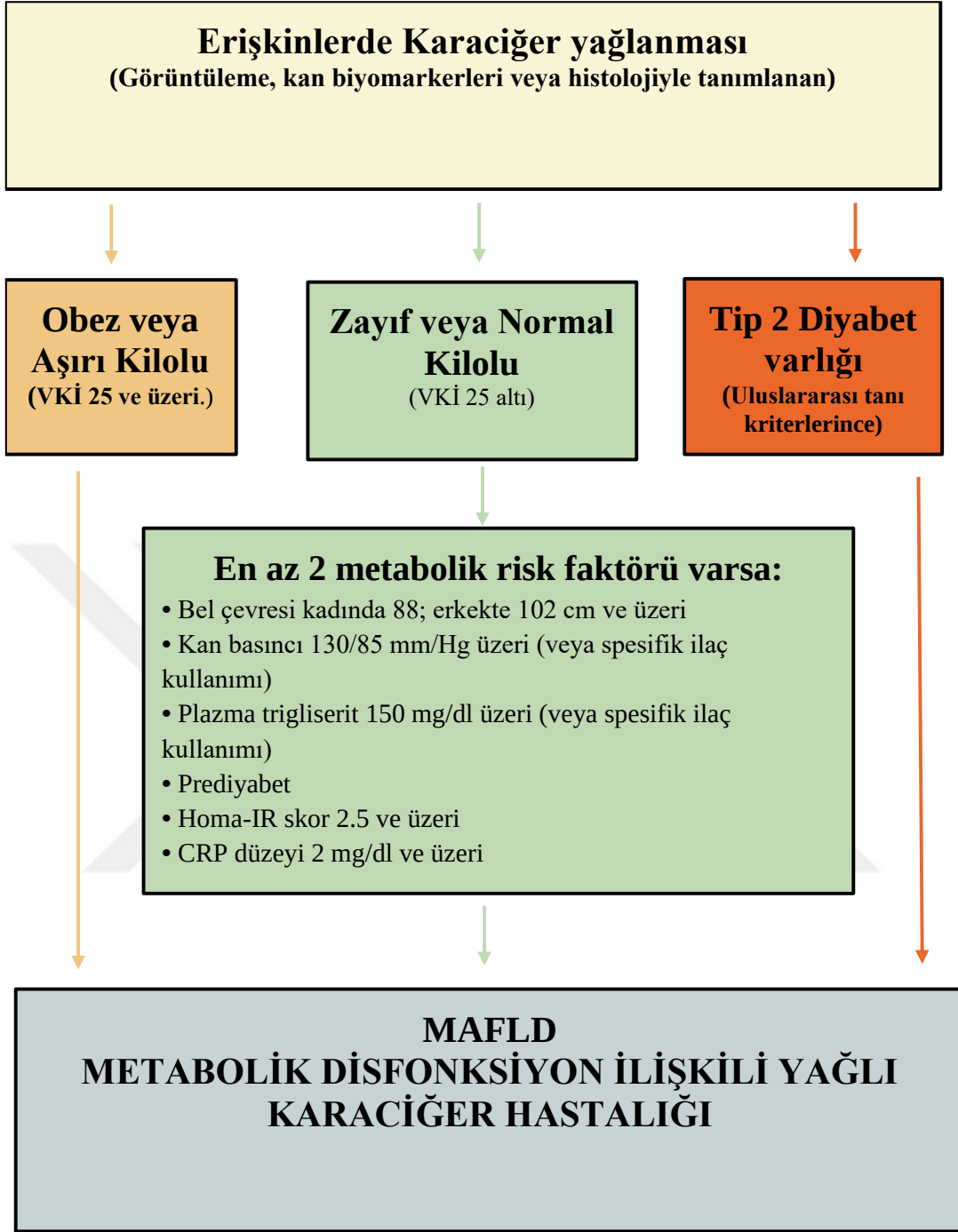
merkezli çalışmada, dispeptik şikayeti olan hastalarda, metabolik sendrom ilişkili yağlı karaciğer hastalığı sıklığı %45,5 olarak bulunmuştur [190]. Obezite sıklığının hızla arttığı ülkemizde, NAYKH ciddi bir toplum sağlık problemidir [45, 189, 190, 192]. Obezite varlığında, ultrasonografinin ve CAP skorunun tanısal doğruluğunun düşmesinden dolayı, güvenilir bir tanısal tetkik ihtiyacı doğmaktadır[128, 193, 194].

NAYKH hastaları, genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda mortalite, siroz ve HCC gelişimi ile karşı karşıyadırlar[187, 188, 195]. Karaciğer ilişkili hastalık geçirme ve karaciğer ilişkili ölüm sıklığı, topluma göre belirgin derecede artmıştır[41, 87, 140]. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, NAYKH hastalarında, tüm sebeplerden mortalite oranı en az %34 daha fazladır [196]. NASH varlığı, NAYKH'lı hastalarda önemli bir morbitite ve mortalite belirleyicisidir [197] .

NASH, hepatositlerde yağlanma, inflamatuvar değişiklikler ve balon dejenerasyonunu tarifleyen histolojik bir tanıdır. NASH hastalarında, basit karaciğer yağlanmasına göre çok daha belirgin fonksiyonel bozulmalar izlenmektedir. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) belirgin derecede düşüklük göstermektedir. Çeşitli araştırmalarda, en sık semptom olarak yorgunluk, halsizlik, karın şişkinliği ve anksiyete belirtilmiştir [198]. 2021 yılında Geier ve arkadaşlarının yaptığı Fransa, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 1216 hastanın katıldığı bir araştırmada, inisyal tanı anında, hastaların %30,5'inde veri toplanma zamanında ise %58'inde çeşitli klinik semptomların olduğu gösterilmiştir, Ayrıca hastaların sağlık kaynaklarını kullanımı belirgin derecede artmıştır [197]. NASH hastalarında fibrozis derecesi arttıkça, karaciğer kaynaklı ve tüm sebepli mortali artmaktadır [42, 199]. NASH'li hastalarda, fatal ve fatal olmayan kardiyovasküler hadiselerin sıklığı artmıştır. Ayrıca hastalığın ciddiyeti arttıkça da fatal ve fatal olmayan kardiyovasküler hadiselerin gelişme sıklığı artmaktadır [200, 201]. Bazı araştırmalar, NASH'te mortaliteyi etkileyen en önemli risk faktörünün fibrozis varlığı olduğunu göstermişlerdir [202]. Fibrozis varlığı, bağımsız bir risk faktörü olarak karaciğer ilişkili mortaliteyi belirgin derecede arttırmaktadır [199].

Son yıllarda Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD) şeklinde bir başka tanımlama yapılmıştır. Karaciğer yağlanmasını ve NAYKH tanımlı hastaların genellikle metabolik sendrom hastalığına sahip olması ve metabolik sendromun tüm toplumlarda giderek sıklığının artması sebebiyle uluslararası konsensus tarafından güncel bir tanımlama ihtiyacı doğmuştur[123]. Bilindiği üzere, NAYKH tanısında temel olarak ciddi alkol kullanımının olmaması ve bilinen karaciğer hastalığının olmaması ele alınmaktadır. Be sebeple bir takım tanısal zorluklar izlenebilmekte olup bu konuda daha iyi tanımlayıp tespit

edebilmek için çalışmalar yapılmıştır[179] .Bu grup hastalarda sıklıkla metabolik sendrom bulunması ve dışlama kriterleri haricinde, pozitif kriterlerle de hasta yakalanabilmesi için MAFLD terimi ortaya çıkarılmıştır. Yeni tanımlama; ciddi alkol kullanımı, sekonder ilaç kullanımı ve kronik karaciğer hastalıkları gibi grupları dışlamayıp konkomitant hastalık olarak değerlendirip, benzer potada eritmektedir (Tanısal diyagram için bakınız şekil 37). Tanısal birtakım farklılıklara rağmen yapılan çalışmalarda hem NAYKH hem MAFLD prevalansında ciddi farklılıklar görülmemektedir [203]. Ülkemizde de kullanılmaya başlayan bu yeni tanımlama ile alakalı henüz yeterli çalışma olmamakla birlikte, özellikle dispeptik yakınmaları olan hastalarda prevalansının %50'ye kadar çıktığı bildirilmiştir [190]. Her ne kadar, prognoz açısından her iki hastalık da ciddi farklılık göstermese de MAFLD tanımlamasının hasta perspektifinde daha anlaşılır, daha uyum sağlanabilir, daha dikkat edici olduğu gösterilmiştir [204]. NAFLD hastalarında en ciddi mortalite prediktörü insulin direnciyken MAFLD hastalarında prognozu alkol ilişkili hastalıklar belirlemektedir [205]. NAYKH ve MAFLD sıklıkla eş seyreden hastalıklar olmasına rağmen, izole olarak MAFLD olup, NAYKH olmayan hastalarda prognozun daha kötü seyredebileceğine dair çalışmalar mevcuttur [206]. Bizim çalışmamızda, karaciğer yağlanması bulunan hastalardan yalnızca 4 tanesinde MAFLD tanı kriterleri karşılanmamıştır, diğer tüm hastalar hem NAFLD hem MAFLD kriterlerini karşılamaktadır ki her iki durumun ne sıklıkla beraber seyrettiğini göstermek açısından oldukça anlamlıdır. İleri fibrozis, kardiyovasküler ilişkili ölümler, kanser ilişkili ölümler ve tüm sebepli ölümler açısından daha yüksek 2 kat daha fazla riske sahiptir.



Şekil 37. MAFLD Tanısal Diyagram.

Karaciğer yağlanması kantifikasyonunda bir diğer teknik olan Mr spektroskopisi, çeşitli yayınlar ve meta-analizlerce, doğruluğu kanıtlanmış bir tekniktir. Ortalama sensitivitesi %73-89 spesifitesi %92-96 olarak bulunmuştur [139, 164]. 2014 yılında fareler üzerinde yapılan deneyde histopatolojik incelemelerle çok yüksek düzeyde korelasyon göstermektedir[207]. Japonya’da bir balık türü üzerinde yapılan çalışmada, çok yüksek doğruluk oranıyla, karaciğer

yağlanmasını ölçebildiği gösterilmiştir[208]. 13 tane kadavradan alınmış çok sayıda kor biyopsiye ile yapılan karşılaştırmada yüksek düzeyde korelasyon görülmüştür, hatta MR-PDFF ile histolojik değerlendirme karşılaştırıldığında, gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumun daha yüksek bulunduğu kaydedilmiştir[209]. Karaciğer parankiminde görülebilen uzaysal yağlanma farklılıklarını gösterme konusunda üstündür[210]. Ancak tekniği itibariyle, tecrübeli bir radyolog gerektirme olup, karaciğerde yalnızca sınırlı bir alanı değerlendirebilmektedir. Sadece sınırlı bir vokselde (genellikle 3x3x3cm) karaciğer yağlanmasını ölçebilmektedir. Bu sebeple araştırmamızda, MR spektroskopisi ölçümleri MR-PDFF ölçümlerini doğrulamak amaçlı kullanılmıştır. Bir takım minör farklılıklar olmakla birlikte spektroskopisi ölçümlerimiz PDFF ölçümleriyle belirgin derece korelasyon göstermektedir (Segment 6 ve Karaciğer ortalaması için Pearson korelasyon katsayısı 0.98). Her ne kadar, literatürde MR spektroskopisi PDFF'i konfirmasyon amaçlı önerilse de birbiriyle son derece korele veriler neticesinde, tüm hastalarda için uygulanmasına gerek olmayabilir. Bu hususta biyopsi ile karşılaştırmalı çalışmalar geldikçe, daha doğru sonuçlar elde edilecektir.

Çeşitli araştırmalarda NASH ve MAFLD erken dönemlerde geri döndürülebilir bir hastalık olmasından dolayı, erken tanı alabilmesi ve yağlanma sürecinin takip edilmesi büyük önem taşımaktadır. Toplum sağlığını tehdit eden bu durum karşısında, MR'a alternatif bir tanı yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda karaciğer yağlanmasını ölçen kantitatif görüntüleme yöntemlerinde altın standart olan MR-PDFF ile ultrason atenüasyon görüntülemeyi karşılaştırdık. Yapılan istatistiksel analizde çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Mevcut veriler ışığında, ATİ'nin güçlü bir alternatif olabileceği gösterildi. Hem operatör 1, hem de operatör 2'nin korelasyon katsayısı 0.88 olarak ölçüldü ve belirgin korelasyon lehine yorumlandı.

Gri skala ultrasonografi, karaciğer yağlanmasını değerlendirmede en sık kullanılan tetkik olmakla birlikte, birtakım kısıtlamalar barındırmaktadır. Özellikle düşük oranlı yağlanmaları ayırt etmede yetersiz kalmaktadır[132, 133]. Normal parankim ile Grade 1 yağlanmaları ayırt etme konusunda, duyarlılığı düşüktür. Bizim çalışmamızda da özellikle normal parankim ve hafif yağlanma arasındaki farkı ortaya koyma başarısı, ileri yağlanma arasındaki farkı ortaya koyma başarısından düşüktür. Ancak bu konuda MR-PDFF'in de yetersiz kaldığı durumlar olmaktadır. Spektroskopisi ve kimyasal shift bazlı tetkik karşılaştırıldığında, G0 ve G1 yağlanmayı gösterme konusunda uyumları, G2 ve G3 ile karşılaştırıldığında daha düşük olarak değerlendirilmiştir. Sağlıklı karaciğer ve hafif yağlanma arasında, keskin sınırlarla çizilen bir histolojik veya radyolojik bariyer olmaması sebebiyle, bu farklılık doğal karşılanmıştır[211].

Çeşitli araştırmalarda, ileri obez hastalarda, konvansiyonel B mod ultrasonografinin ve CAP skorunun tanısal değerinin düştüğü gözlemlenmiştir[128, 193, 212]. Literatürdeki veriler ışığında, obezite varlığında ATI tekniğinin başarısında belirgin değişim gözlenmemektedir. NAFLD hastalarına sıklıkla obezitenin eşlik ettiği; ileri obez ve morbid obez hastaların, teknik sebeplerde MR'a giremeyeceği de düşünüldüğünde, ATİ ciddi bir alternatif olarak ön plana çıkmaktadır.

Ultrason bazlı görüntülemeler, tekniği itibari ile operatör bağımlı ve artefaktlara duyarlıdır. Bu sebeple, yapılan ölçümlerin güvenilirliğini göstermek adına, farklı operatörlerce doğrulanması önemlidir. Çalışmamızda, 2 farklı radyolog, birbirinden habersiz olarak ölçüm yapmış olup, iki yönlü karma etki modeli kullanılarak sınıf içi korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. Gözlemciler arası sınıf içi korelasyon katsayısı 0.91 olarak ölçülmüş olup belirgin korelasyon lehine yorumlanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda korelasyon katsayısı 0.79 – 0.93 arasında değişmekte olup, verilerimiz benzerdir[8, 213]. Çalışmamızda ATI determinasyon katsayısı (R^2) 0.90 ve üzeri ölçümler tercih edildiği için, gözlemciler arası ve gözlemci içi korelasyon katsayılarının yüksek olduğu düşünülmüştür. Tarafımızca araştırılmamış olsa da günlük pratikte 0.75-0.90 arası determinasyon katsayısı ile ölçüm yapıldığı takdirde, korelasyonun düşebileceği öngörülmektedir.

Rutin klinik pratikte, determinasyon katsayısı, radyoloğa ölçüm güvenirliliği açısından yol gösterebilmektedir, uygulayıcı anında geri besleme alabildiği için ölçümlerini düzeltmeye ve optimize etmeye fırsat bulabilir. Dezavantaj olarak determinasyon katsayısında yüksek değerler hedeflemek (0.90 ve üzeri), oldukça zaman alabilir, özellikle çocuk ve yaşlı hastalar, solunum kooperasyonu da iyi değilse, 5 tane yüksek determinasyon katsayısı ölçümü oldukça zaman alabilir ve veya başarısız olabilir. Literatür verisi arttıkça, baz R^2 değerlerinin bulunması radyologun işini kolaylaştıracaktır.

ATI'nin tekrarlanabilirliğini göstermek üzere katılımcılardan bazıları, rastgele şekilde, inisiyal tetkiklerinden sonra 2 hafta içinde tekrar çağırılmış olup, ATİ uygulaması yinelenmiştir. 49 hastanın tekrar ölçümleriyle inisiyal ölçümleri arasındaki Pearson korelasyon katsayısı 0.92 bulunmuş olup belirgin derecede yüksek korelasyonla uyumludur. Gözlemciler arası ve gözlemci içi uyumunun yüksek olması sebebiyle hem tanıda hem de takipte kullanılmaya aday bir tetkik olarak değerlendirilmiştir. MR-PDFF veya histoloji yüksek doğruluk oranı sebebiyle ilk tanı anında kullanılmaya uygun olsa da, yüksek maliyet, erişim zorluğu, hasta uyumu düşüklüğü, komplikasyonlar sebebiyle takipte kullanılmaya uygun değildir. Daha önce bahsedildiği üzere klinikte genellikle yağlanma hastalarının takibinde, ultrasonografi ve

FibroScan Controlled Attenuation Parameter kullanılmaktadır. Ancak literature göre bu tetkiklerde gözlemciler arası ve gözlemci içi uyumluluk ATI'ye göre daha düşüktür [125, 132, 133] (Çalışmamızda, fibroscan CAP skor ölçümleri tek operator tarafından yapıldığı için bu parametreler bizim tarafımızdan değerlendirilmemiştir). Bu sebeplerden ötürü ATI hastalık monitörizasyonu açısından optimal bir tetkiktir.

ATI ölçümleri, CAP ile karşılaştırıldığında MR ile daha yüksek oranda korelasyon göstermektedir[212, 214, 215]. CAP ölçümleri esnasında, karaciğerde ölçüm yapılan alanın visualize edilemeyip, tahmini lokalizasyona göre ölçüm yapılması, bu sebeple karaciğerin ıskalanabilmesi veya damarsız alanlardan kaçınılamaması, ölçüm yönteminin cilt-karaciğer mesafesinden etkilenmesi gibi etkenlerden dolayı korelasyonun daha düşük olduğu tahmin edilmektedir.

Bu çalışma sonucunda elde edilen veriler ışığında, karaciğer yağlanması kantitatif değerlendirilmesinde, Ultrason Atenüasyon Görüntüleme, proton dansite fat fraction MR görüntülemeye güçlü bir alternatiftir.

Çalışmamızın birtakım limitasyonları bulunmakta olup aşağıda sıralanmıştır. Klinik olarak yaygın kullanılmaya aday olan bu tetkikte, daha çok hasta ve kontrol gruplarına ihtiyaç vardır. Heterojen bir hastalık grubu olan NAFLD ve MAFLD'ın yanı sıra karaciğer yağlanmasına sebebiyet veren pek çok hastalık/klinik durum mevcuttur. Özellikle modern toplumlarda sık görülen alkolik karaciğer yağlanması ve ilaca bağlı karaciğer yağlanması; gelişmekte olan toplumlarda sık görülen karaciğer parankimal hastalıklarına bağlı yağlanma gibi durumları da kapsaması ideal olacaktır. Yağlanmayı ölçme amacıyla ortaya çıkan bir tekniğin, bütünsel olarak bütün hasta ve hasta gruplarını değerlendirme ve karşılaştırma konusunda başarılı olması beklenmektedir. Bu konuda klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fokal hepatik yağlanma, karaciğerin bazı bölgelerinde daha belirgin yağlanma görülmesini tarifler [216]. Bazı anatomik varyasyonlara bağlı karaciğerin “dual inflow”una ek hepatopedal akımlar görülmektedir. Bu venöz yapılarla ilgili akımlara 3. inflow adı verilir[217, 218]. Sıklıkla sappey veni, Burrow veni pankreatikoduodenal ven, kolesistik venler, aberran sağ ve sol gastrik venlere bağlı olarak gelen akım, karaciğerde fokal hepatik yağlanma, yağdan korunmuş alanlar ve bir takım karaciğer psödolezyonlarından sorumludur[217-220]. Klinik tecrübemizce, geniş bir ROI gerektirmesi sebebiyle ATI tekniği fokal hepatik yağlanmaları değerlendirmede yetersiz kalmaktadır.

Yağdan korunmuş alanlar, genel olarak karaciğer yağlanması bulunan hastalarda, bazı anatomik bölgelerde, yağlanma görülmemesini veya daha az yağlanma görülmesini tarifleyen bir fenomendir [128, 216, 219-221]. Sonografik olarak, bu bölgelerde, jeografik sınır gösteren, diffüz hipoekoik değişiklikler izlenir [216]. BT’de bu bölgelerde hipodens değişiklikler; MRG’de OP sekansında belirgin sinyal kaybı gözlenir [220]. Dikkat edilmediği takdirde, karaciğer tümörleri ile karışabilir. Genellikle porta hepatitis bitişiğinde segment 4’te, safra kesesi fossasında, falsiform ligaman bitişiğinde ve subcapsüler parenkimde yağdan korunmuş alanlar görülebilir [222, 223]. Destekleyici bir veri olarak; karaciğer 6. segmentte yağlanma varyasyonu (%0.7) oldukça düşüktür[210]. Ölçümlerimizin yapıldığı segment 6 düzeyinde, yağdan korunmuş alanın pek görülmemesi ve ATI ölçümlerinin yapılırken, subkapsüler alanda yaklaşık 1.5-2cm mesafe bırakılması sebebiyle, araştırmamızda bu fenomenden olumsuz etkilenme olmadığı düşünülmüştür.

Her ne kadar klinik önemi gösterilemese de, yukarıda tariflenen fokal yağlanma ve yağdan korunmuş alanlar haricinde de, parankime ait yağlanma miktarlarında bir miktar farklılıklar olmaktadır[224]. Sağ lobda, genellikle sola göre biraz daha fazla yağlanma gözükmemektedir. En yüksek oranda yağlanma, segment 6’da izlenmektedir. Sebebi net bilinmemekle birlikte, splenik venden gelen kanın, akım dinamiklerinden kaynaklanan sebeple, sol portal vene, süperior mezenterik venden gelen kanın sağ portal vene daha çok aktığı yönünde düşünceler vardır[225]. MR-PDFF, karaciğerin tamamını örnekleyebilmesi açısından, histolojik ve sonografik tetkiklere üstünlük sağlamaktadır. Bu konuda ilk bakıda ATI tekniği dezavantajlı görülmekle birlikte, uzaysal yağlanma miktarında belirgin farklılıklar olmaması, histolojik tekniğinde, ATI ile aynı lokalizasyondan örnekleme yapması sebebiyle, kayda değer farklılık öngörülmemiştir.

Dünya çapında yaklaşık 1.5 milyar insan çeşitli karaciğer parankimal hastalıklarından muzdariptir. NAYKH haricinde, en sık etyolojiler siroz, hepatit B virüs, hepatit C virüs, alkol ilişkili karaciğer hastalıklarıdır [226, 227]. Özellikle siroz, fibrozis ve hepatit C enfeksiyonlarında, histolojik duruma göre bazen hipoekoik bazen de hiperekoik değişikliklerin görülmesi sebebiyle ultrason görüntüleme tartışmalı sonuçlar verebilmektedir [220, 221]. Çalışmamızda, diğer etyolojilere sahip hastalar dahil edilmemiştir. Çalışmamızın zayıf noktası olan bu alanda ileri araştırmalar planlanmıştır.

6. SONUÇ

Ultrason atenüasyon tekniği yüksek doğruluk oranı, birinci basamakta kullanıma uygun ve pratik olması, hasta uyumunun yüksek olması, amortisman maliyetinin düşük olması ve radyasyon maruziyetinin olmaması sayesinde karaciğer yağlanması değerlendirilmesinde, üstün bir görüntüleme yöntemidir. Gri skala ultrasonografi ile kolaylıkla kombine edilebilmesi sayesinde, sonografinin tanısal gücünden mahrum bırakmamaktadır. Yapılan gözlemciler arası ve gözlemci içi korelasyon çalışmalarında yüksek derecede uyum izlenmiş olup, ultrasonografik tekniklerde büyük bir dezavantaj olan operatör bağımlılığının önüne geçebilmektedir. Farklı operatörler ve aynı operatörlerce benzer sonuçlar elde edilmesi, testin hem tanısal kullanımında, hem de takip amaçlı kullanımında büyük önem arz etmektedir.

Altın standart görüntüleme yöntemi olan MR-PDFF ile paralellik gösteren sonuçları sayesinde, klinik kullanımda büyük umut vaat etmektedir. Yine bu alanda sıkça kullanılan FibroScan Controlled Attenuation Parameter'e üstünlük sağlaması, MR'dan sonra en güvenilir noninvazif kantifikasyon yöntemi olmaya adaydır. Altın standart tanı yöntemi olan histoloji ile ilgili çalışmalar neticesinde, hastaların biyopsi ihtiyacını azaltabilecek, komplikasyonlardan

Bu alandaki büyük ölçekli literatür çalışmaları arttıkça, ATI'nin önemi daha da artacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Addison, T., *Observations on fatty degeneration of the liver*. Guys Hosp Rep, 1836. **1**(476): p. 485.
2. Lonardo, A., et al., *History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(16).
3. Armstrong, M.J., et al., *Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2014. **59**(3): p. 1174-97.
4. Ma, X., et al., *Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications*. Radiographics, 2009. **29**(5): p. 1253-77.
5. Thampanitchawong, P. and T. Piratvisuth, *Liver biopsy: complications and risk factors*. World J Gastroenterol, 1999. **5**(4): p. 301-304.
6. Starekova, J. and S.B. Reeder, *Liver fat quantification: where do we stand?* Abdom Radiol (NY), 2020. **45**(11): p. 3386-3399.
7. Esterson, Y.B. and G.M. Grimaldi, *Radiologic Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis*. Clin Liver Dis, 2018. **22**(1): p. 93-108.
8. Park, J., et al., *Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using Advanced Imaging Techniques: Focusing on New Quantitative Ultrasound Techniques*. Korean Journal of Radiology, 2022. **23**(1): p. 13.
9. Sadler, T.W., *Langman's Essential Medical Embryology*. 14 ed, ed. J. Langman. 2018, Baltimore: Wolters Kluwer Health.
10. Housset, C., et al., *Functions of the Gallbladder*. 2016. p. 1549-1577.
11. Carpentier, R., et al., *Embryonic ductal plate cells give rise to cholangiocytes, periportal hepatocytes, and adult liver progenitor cells*. Gastroenterology, 2011. **141**(4): p. 1432-8, 1438 e1-4.
12. BEN PANSKY, P.D., M.D, *Review of Medical Embryology*.
13. Sugiyama, Y., et al., *Sinusoid development and morphogenesis may be stimulated by VEGF-Flk-1 signaling during fetal mouse liver development*. Dev Dyn, 2010. **239**(2): p. 386-97.
14. Wandzioch, E. and K.S. Zaret, *Dynamic signaling network for the specification of embryonic pancreas and liver progenitors*. Science, 2009. **324**(5935): p. 1707-10.
15. BM, C., *Formation of the liver In Human Embryology and Developmental Biology*. 2009: p. 379-381.
16. SE, A., *The liver: Anatomy, Physiology, Disease and Treatment*. 2002.
17. Gasmi, B. and D.E. Kleiner, *Liver Histology: Diagnostic and Prognostic Features*. Clin Liver Dis, 2020. **24**(1): p. 61-74.
18. Z, K., *Co-operation of liver cells in health and diseases*. 2001(161): p. 3-12.
19. Breiner, K.M., H. Schaller, and P.A. Knolle, *Endothelial cell-mediated uptake of a hepatitis B virus: a new concept of liver targeting of hepatotropic microorganisms*. Hepatology, 2001. **34**(4 Pt 1): p. 803-8.
20. Friedman, S.L., et al., *Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies*. Nat Med, 2018. **24**(7): p. 908-922.
21. Kennedy, P.A. and G.F. Madding, *Surgical anatomy of the liver*. Surg Clin North Am, 1977. **57**(2): p. 233-44.
22. Couinaud, C., *[The anatomy of the liver]*. Ann Ital Chir, 1992. **63**(6): p. 693-7.

23. Strasberg, S.M., *Terminology of liver anatomy and liver resections: coming to grips with hepatic Babel*. J Am Coll Surg, 1997. **184**(4): p. 413-34.
24. Strasberg, S.M., *Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005. **12**(5): p. 351-5.
25. Celinski, S.A. and T.C. Gamblin, *Hepatic resection nomenclature and techniques*. Surg Clin North Am, 2010. **90**(4): p. 737-48.
26. Abdel-Misih, S.R. and M. Bloomston, *Liver anatomy*. Surg Clin North Am, 2010. **90**(4): p. 643-53.
27. Gadzijev, E.M., *Surgical anatomy of hepatoduodenal ligament and hepatic hilus*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002. **9**(5): p. 531-3.
28. Lafortune, M., et al., *[Anatomy of the liver: what you need to know]*. J Radiol, 2007. **88**(7-8 Pt 2): p. 1020-35.
29. Ger, R., *Surgical anatomy of the liver*. Surg Clin North Am, 1989. **69**(2): p. 179-92.
30. Scheuerlein, H. and F. Köckerling, *[Anatomy of the liver]*. Zentralbl Chir, 2000. **125**(7): p. 578-86.
31. Marks, W.M., R.A. Filly, and P.W. Callen, *Ultrasonic anatomy of the liver: a review with new applications*. J Clin Ultrasound, 1979. **7**(2): p. 137-46.
32. Juza, R.M. and E.M. Pauli, *Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians*. Clin Anat, 2014. **27**(5): p. 764-9.
33. Adeva-Andany, M.M., et al., *Liver glucose metabolism in humans*. Biosci Rep, 2016. **36**(6).
34. Alves-Bezerra, M. and D.E. Cohen, *Triglyceride Metabolism in the Liver*. Compr Physiol, 2017. **8**(1): p. 1-8.
35. Arıncı K, E.A., *Detoxification Functions of the Liver*. In *Molecular pathology of liver diseases* 2016, Ankara: Güneş Tıp Kitapevi. 265-275.
36. Ozougwu, J.C., *Physiology of the liver*, 2017. **4**(3): p. 13-24.
37. Almazroo, O.A., M.K. Miah, and R. Venkataramanan, *Drug Metabolism in the Liver*. Clin Liver Dis, 2017. **21**(1): p. 1-20.
38. Cheemerla, S. and M. Balakrishnan, *Global Epidemiology of Chronic Liver Disease*. Clin Liver Dis (Hoboken), 2021. **17**(5): p. 365-370.
39. Younossi, Z.M., et al., *Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(6): p. 524-530 e1; quiz e60.
40. Younossi, Z., et al., *Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018. **15**(1): p. 11-20.
41. Younossi, Z.M., et al., *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology, 2016. **64**(1): p. 73-84.
42. Lindenmeyer, C.C. and A.J. McCullough, *The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View*. Clin Liver Dis, 2018. **22**(1): p. 11-21.
43. Younossi, Z.M., et al., *The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe*. Hepatology, 2016. **64**(5): p. 1577-1586.
44. Ruhl, C.E. and J.E. Everhart, *Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey*. Aliment Pharmacol Ther, 2015. **41**(1): p. 65-76.
45. Değertekin, B., et al., *The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade*. Turk J Gastroenterol, 2021. **32**(3): p. 302-312.
46. Golabi, P.F., N.; de Avila, L.; Paik, J.; Srishord, M.; Younossi, Z.M, *The Global Epidemiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis*. Hepatology 2017. **66**: p. 1177–1178.

47. Hannele, Y.-J., *Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**: p. 901-910.
48. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study, G., et al., *Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups*. Dig Liver Dis, 2015. **47**(12): p. 997-1006.
49. Day, C.P. and O.F. James, *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* Gastroenterology, 1998. **114**(4): p. 842-5.
50. Buzzetti, E., M. Pinzani, and E.A. Tsochatzis, *The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Metabolism, 2016. **65**(8): p. 1038-48.
51. Marra, F. and G. Svegliati-Baroni, *Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis*. J Hepatol, 2018. **68**(2): p. 280-295.
52. Byrne, C.D. and G. Targher, *What's new in NAFLD pathogenesis, biomarkers and treatment?* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020. **17**(2): p. 70-71.
53. Tsuchida, T. and S.L. Friedman, *Mechanisms of hepatic stellate cell activation*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017. **14**(7): p. 397-411.
54. Tacke, F. and R. Weiskirchen, *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-related liver fibrosis: mechanisms, treatment and prevention*. Ann Transl Med, 2021. **9**(8): p. 729.
55. Zhou, W.C., Q.B. Zhang, and L. Qiao, *Pathogenesis of liver cirrhosis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(23): p. 7312-24.
56. Tilg, H., T.E. Adolph, and A.R. Moschen, *Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade*. Hepatology, 2021. **73**(2): p. 833-842.
57. Makri, E., A. Goulas, and S.A. Polyzos, *Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Emerging Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Arch Med Res, 2021. **52**(1): p. 25-37.
58. Fujii, H., N. Kawada, and J.-N. Japan Study Group Of Nafld, *The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(11).
59. Koh, A., et al., *Microbially Produced Imidazole Propionate Impairs Insulin Signaling through mTORC1*. Cell, 2018. **175**(4): p. 947-961 e17.
60. Zhao, M., et al., *TMAVA, a Metabolite of Intestinal Microbes, Is Increased in Plasma From Patients With Liver Steatosis, Inhibits gamma-Butyrobetaine Hydroxylase, and Exacerbates Fatty Liver in Mice*. Gastroenterology, 2020. **158**(8): p. 2266-2281 e27.
61. Nati, M., K.J. Chung, and T. Chavakis, *The Role of Innate Immune Cells in Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. J Innate Immun, 2022. **14**(1): p. 31-41.
62. Iser, D. and M. Ryan, *Fatty liver disease--a practical guide for GPs*. Aust Fam Physician, 2013. **42**(7): p. 444-7.
63. Gao, X., et al., *Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders: consensus statement from the Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology*. J Diabetes, 2013. **5**(4): p. 406-15.
64. Mathiesen, U.L., et al., *The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients*. Scand J Gastroenterol, 1999. **34**(1): p. 85-91.
65. Thamer, C., et al., *Elevated serum GGT concentrations predict reduced insulin sensitivity and increased intrahepatic lipids*. Horm Metab Res, 2005. **37**(4): p. 246-51.
66. Stranges, S., et al., *Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study*. Hepatology, 2004. **39**(3): p. 754-63.

67. Kwok, R., et al., *Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014. **39**(3): p. 254-69.
68. Feldstein A, W.A., Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ, *Cytokeratin- 18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study*. 2009. **50**(4): p. 1072-1078.
69. Chernbumroong S, G.J., Astbury S, Leeming DJ, Kaye P, Antoine DJ, Garibaldi J, *Advanced machine learning techniques to identify a panel of biomarkers that identify nonalcoholic steatohepatitis*. In *Hepatology*, 2017. **66**: p. 53-54.
70. Targher, G., et al., *Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese individuals*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004. **61**(6): p. 700-3.
71. Monsour, H.P., Jr., C.T. Frenette, and K. Wyne, *Fatty liver: a link to cardiovascular disease--its natural history, pathogenesis, and treatment*. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2012. **8**(3): p. 21-5.
72. Attar, B.M. and D.H. Van Thiel, *Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease*. *ScientificWorldJournal*, 2013. **2013**: p. 481893.
73. Vallet-Pichard, A., et al., *FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest*. *Hepatology*, 2007. **46**(1): p. 32-6.
74. Lichtinghagen, R., et al., *The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values*. *J Hepatol*, 2013. **59**(2): p. 236-42.
75. Wai-Sun Wong, V. and F. Kanwal, *On the Proposed Definition of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021. **19**(5): p. 865-870.
76. Loaeza-del-Castillo, A., et al., *AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis*. *Ann Hepatol*, 2008. **7**(4): p. 350-7.
77. Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O., Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Therneau, T. M., and Day, C. P. , *The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD*. *Hepatology*, 2007. **45**(4): p. 846-854.
78. Okanoue, T., et al., *A simple scoring system using type IV collagen 7S and aspartate aminotransferase for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis*. *J Gastroenterol*, 2018. **53**(1): p. 129-139.
79. Cobbina, E. and F. Akhlaghi, *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters*. *Drug Metab Rev*, 2017. **49**(2): p. 197-211.
80. Sweet, P.H., T. Khoo, and S. Nguyen, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Prim Care*, 2017. **44**(4): p. 599-607.
81. Kleiner, D.E., et al., *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease*. *Hepatology*, 2005. **41**(6): p. 1313-21.
82. Kleiner, D.E. and E.M. Brunt, *Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research*. *Semin Liver Dis*, 2012. **32**(1): p. 3-13.
83. Bedossa, P. and F.P. Consortium, *Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease*. *Hepatology*, 2014. **60**(2): p. 565-75.
84. Mendler, M.H., G. Kanel, and S. Govindarajan, *Proposal for a histological scoring and grading system for non-alcoholic fatty liver disease*. *Liver Int*, 2005. **25**(2): p. 294-304.
85. Tannapfel, A., et al., *Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease*. *Virchows Arch*, 2011. **458**(5): p. 511-23.

86. Matteoni, C.A., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity*. Gastroenterology, 1999. **116**(6): p. 1413-9.
87. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2018. **67**(1): p. 328-357.
88. Musso, G., et al., *Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials*. Diabetologia, 2012. **55**(4): p. 885-904.
89. Povsic, M., et al., *A structured literature review of interventions used in the management of nonalcoholic steatohepatitis (NASH)*. Pharmacol Res Perspect, 2019. **7**(3): p. e00485.
90. Tong, W., et al., *Liraglutide ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by enhancing mitochondrial architecture and promoting autophagy through the SIRT1/SIRT3-FOXO3a pathway*. Hepatol Res, 2016. **46**(9): p. 933-43.
91. Lassailly, G., et al., *Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients*. Gastroenterology, 2015. **149**(2): p. 379-88; quiz e15-6.
92. Madsbad, S., C. Dirksen, and J.J. Holst, *Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(2): p. 152-64.
93. Dunn, W. and V.H. Shah, *Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease*. Clin Liver Dis, 2016. **20**(3): p. 445-56.
94. Galicia-Moreno, M. and G. Gutierrez-Reyes, *The role of oxidative stress in the development of alcoholic liver disease*. Rev Gastroenterol Mex, 2014. **79**(2): p. 135-44.
95. Altamirano, J. and R. Bataller, *Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **8**(9): p. 491-501.
96. Gao, B. and R. Bataller, *Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets*. Gastroenterology, 2011. **141**(5): p. 1572-85.
97. Abenavoli, L., Masarone, M.; Federico, A.; Rosato, V.; Dallio, M.; Loguercio, C.; Persico, M., *Alcoholic Hepatitis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*. Rev. Recent Clin. Trials 2016(11): p. 159-166.
98. Orman, E.S., G. Odena, and R. Bataller, *Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy*. J Gastroenterol Hepatol, 2013. **28 Suppl 1**: p. 77-84.
99. Kim, M.S., M. Ong, and X. Qu, *Optimal management for alcoholic liver disease: Conventional medications, natural therapy or combination?* World J Gastroenterol, 2016. **22**(1): p. 8-23.
100. Ezquer, F., et al., *Multipotent mesenchymal stromal cells: A promising strategy to manage alcoholic liver disease*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(1): p. 24-36.
101. Suk, K.T., et al., *Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial*. Hepatology, 2016. **64**(6): p. 2185-2197.
102. Eriksson, C.J., et al., *Functional relevance of human adh polymorphism*. Alcohol Clin Exp Res, 2001. **25**(5 Suppl ISBRA): p. 157S-163S.
103. Cederbaum, A.I., *Alcohol metabolism*. Clin Liver Dis, 2012. **16**(4): p. 667-85.
104. Ceni, E., T. Mello, and A. Galli, *Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(47): p. 17756-72.
105. Teschke, R., *Alcoholic steatohepatitis (ASH) and alcoholic hepatitis (AH): cascade of events, clinical aspects, and pharmacotherapy options*. Expert Opin Pharmacother, 2018. **19**(8): p. 779-793.
106. Galli, A., et al., *The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor alpha is inhibited by ethanol metabolism. A novel*

- mechanism for the development of ethanol-induced fatty liver.* J Biol Chem, 2001. **276**(1): p. 68-75.
107. You, M., et al., *Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP).* J Biol Chem, 2002. **277**(32): p. 29342-7.
 108. Aday, A.W., M.C. Mitchell, and L.C. Casey, *Alcoholic hepatitis: current trends in management.* Curr Opin Gastroenterol, 2017. **33**(3): p. 142-148.
 109. Odena, G., et al., *LPS-TLR4 Pathway Mediates Ductular Cell Expansion in Alcoholic Hepatitis.* Sci Rep, 2016. **6**: p. 35610.
 110. Sakhuja, P., *Pathology of alcoholic liver disease, can it be differentiated from nonalcoholic steatohepatitis?* World J Gastroenterol, 2014. **20**(44): p. 16474-9.
 111. Mandrekar, P., et al., *Alcoholic hepatitis: Translational approaches to develop targeted therapies.* Hepatology, 2016. **64**(4): p. 1343-55.
 112. Mihm, S., *Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver.* Int J Mol Sci, 2018. **19**(10).
 113. Dumortier, J., et al., *Recurrent alcoholic cirrhosis in severe alcoholic relapse after liver transplantation: a frequent and serious complication.* Am J Gastroenterol, 2015. **110**(8): p. 1160-6; quiz 1167.
 114. Gudowska, M., et al., *The Distribution of Liver Steatosis, Fibrosis, Steatohepatitis and Inflammation Activity in Alcoholics According to FibroMax Test.* Adv Clin Exp Med, 2015. **24**(5): p. 823-7.
 115. Singal, A.K., et al., *ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease.* Am J Gastroenterol, 2018. **113**(2): p. 175-194.
 116. Sueyoshi, S., et al., *Fractionation of gamma-glutamyltransferase in patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease.* World J Hepatol, 2016. **8**(36): p. 1610-1616.
 117. Li YM, F.J., Wang BY, Lu LG, Shi JP, Niu JQ, Shen W, *Chinese Association for the Study of Liver, D. Guidelines for the diagnosis and management of alcoholic liver disease: Update 2010.* Chine Journal Hepatol, 2011. **12**: p. 45-50.
 118. Grandison, G.A. and P. Angulo, *Can NASH be diagnosed, graded, and staged noninvasively?* Clin Liver Dis, 2012. **16**(3): p. 567-85.
 119. Kollmann, D., et al., *Good outcome after liver transplantation for ALD without a 6 months abstinence rule prior to transplantation including post-transplant CDT monitoring for alcohol relapse assessment - a retrospective study.* Transpl Int, 2016. **29**(5): p. 559-67.
 120. Kim, D., A. Touros, and W.R. Kim, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome.* Clin Liver Dis, 2018. **22**(1): p. 133-140.
 121. Wong, V.W., et al., *Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018. **15**(8): p. 461-478.
 122. Wong, V.W.S., Kanwal, F. , *On the proposed definition of metabolic-associated fatty liver disease.* 2021. **19**(5): p. 865-870.
 123. Eslam, M., et al., *A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement.* J Hepatol, 2020. **73**(1): p. 202-209.
 124. Loomba, R., *Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions.* J Hepatol, 2018. **68**(2): p. 296-304.
 125. Ferraioli, G. and L.B. Soares Monteiro, *Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis.* World J Gastroenterol, 2019. **25**(40): p. 6053-6062.
 126. Marchesini, G., M. Roden, and R. Vettor, *Response to: Comment to "EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease".* J Hepatol, 2017. **66**(2): p. 466-467.

127. Bril, F., et al., *Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients*. Liver Int, 2015. **35**(9): p. 2139-46.
128. Mottin, C.C., et al., *The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients*. Obes Surg, 2004. **14**(5): p. 635-7.
129. Barr, R.G., *Ultrasound of Diffuse Liver Disease Including Elastography*. Radiol Clin North Am, 2019. **57**(3): p. 549-562.
130. Cengiz, M., et al., *Sonographic assessment of fatty liver: intraobserver and interobserver variability*. Int J Clin Exp Med, 2014. **7**(12): p. 5453-60.
131. Saadeh, S., et al., *The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2002. **123**(3): p. 745-50.
132. Perez, N.E., et al., *Ultrasound diagnosis of fatty liver in patients with chronic liver disease: a retrospective observational study*. J Clin Gastroenterol, 2007. **41**(6): p. 624-9.
133. Strauss, S., et al., *Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **189**(6): p. W320-3.
134. Reeder, S.B., et al., *Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy*. J Magn Reson Imaging, 2011. **34**(4): p. 729-749.
135. Ferraioli, G., et al., *Quantification of Liver Fat Content with Ultrasound: A WFUMB Position Paper*. Ultrasound Med Biol, 2021. **47**(10): p. 2803-2820.
136. Palmentieri, B., et al., *The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis*. Dig Liver Dis, 2006. **38**(7): p. 485-9.
137. Hepburn, M.J., et al., *The accuracy of the report of hepatic steatosis on ultrasonography in patients infected with hepatitis C in a clinical setting: a retrospective observational study*. BMC Gastroenterol, 2005. **5**: p. 14.
138. Hernaez, R., et al., *Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis*. Hepatology, 2011. **54**(3): p. 1082-1090.
139. Bohte, A.E., et al., *The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis*. Eur Radiol, 2011. **21**(1): p. 87-97.
140. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2016. **64**(6): p. 1388-402.
141. Lee, D.H., *Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification*. Clin Mol Hepatol, 2017. **23**(4): p. 290-301.
142. Lee, S.S. and S.H. Park, *Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(23): p. 7392-402.
143. Nelson, S.M., et al., *Ultrasound Fatty Liver Indicator: A Simple Tool for Differentiating Steatosis From Nonalcoholic Steatohepatitis: Validity in the Average Obese Population*. J Ultrasound Med, 2020. **39**(4): p. 749-759.
144. Ballestri S, L.A., Romagnoli D, Carulli L, Losi L, Day CP, Loria P, *Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD*. Liver Int, 2012. **32**: p. 1242–1252.
145. Xavier, S.A., et al., *US-FLI score - Is it possible to predict the steatosis grade with an ultrasonographic score?* Mol Genet Metab, 2021. **132**(3): p. 204-209.
146. Imajo, K., et al., *Utility of Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Grading Steatosis With Reference to MRI-PDFF in a Large Cohort*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021.
147. Tada, T., et al., *Utility of Attenuation Coefficient Measurement Using an Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Evaluation of Hepatic Steatosis: Comparison With MRI-Determined Proton Density Fat Fraction*. AJR Am J Roentgenol, 2019. **212**(2): p. 332-341.

148. Vara, G., et al., *Texture Analysis on Ultrasound: The Effect of Time Gain Compensation on Histogram Metrics and Gray-Level Matrices*. J Med Phys, 2020. **45**(4): p. 249-255.
149. Moshavegh, R., et al., *Automated hierarchical time gain compensation for in-vivo ultrasound imaging*. SPIE Medical Imaging. Vol. 9419. 2015: SPIE.
150. Iijima, H., *Assessment of non-alcoholic fatty liver disease with Attenuation Imaging (ATI)*.
151. Maklad, N.F., J. Ophir, and V. Balsara, *Attenuation of ultrasound in normal liver and diffuse liver disease in vivo*. Ultrason Imaging, 1984. **6**(2): p. 117-25.
152. Lin, T., J. Ophir, and G. Potter, *Correlation of ultrasonic attenuation with pathologic fat and fibrosis in liver disease*. Ultrasound Med Biol, 1988. **14**(8): p. 729-34.
153. Taylor, K.J., et al., *Quantitative US attenuation in normal liver and in patients with diffuse liver disease: importance of fat*. Radiology, 1986. **160**(1): p. 65-71.
154. Kinner, S., S.B. Reeder, and T. Yokoo, *Quantitative Imaging Biomarkers of NAFLD*. Dig Dis Sci, 2016. **61**(5): p. 1337-47.
155. Lennartz, S., et al., *Inter-scan and inter-scanner variation of quantitative dual-energy CT: evaluation with three different scanner types*. Eur Radiol, 2021. **31**(7): p. 4438-4451.
156. Lee, S.S., et al., *Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations*. J Hepatol, 2010. **52**(4): p. 579-85.
157. Zhang, Y.N., et al., *Liver fat imaging-a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging*. Br J Radiol, 2018. **91**(1089): p. 20170959.
158. Byun, J., et al., *CT indices for the diagnosis of hepatic steatosis using non-enhanced CT images: development and validation of diagnostic cut-off values in a large cohort with pathological reference standard*. Eur Radiol, 2019. **29**(8): p. 4427-4435.
159. Fischer, M.A., et al., *Quantification of liver fat in the presence of iron and iodine: an ex-vivo dual-energy CT study*. Invest Radiol, 2011. **46**(6): p. 351-8.
160. Hur, B.Y., et al., *Quantification of the fat fraction in the liver using dual-energy computed tomography and multimaterial decomposition*. J Comput Assist Tomogr, 2014. **38**(6): p. 845-52.
161. Choi, M.H., et al., *Dual-energy CT of the liver: True noncontrast vs. virtual noncontrast images derived from multiple phases for the diagnosis of fatty liver*. Eur J Radiol, 2021. **140**: p. 109741.
162. Vernuccio, F., et al., *CT and MR imaging evaluation of living liver donors*. Abdom Radiol (NY), 2021. **46**(1): p. 17-28.
163. Wang, X.M., X.J. Zhang, and L. Ma, *Diagnostic performance of magnetic resonance technology in detecting steatosis or fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(21): p. e10605.
164. Starekova, J., et al., *Quantification of Liver Fat Content with CT and MRI: State of the Art*. Radiology, 2021. **301**(2): p. 250-262.
165. Dixon, W.T., *Simple proton spectroscopic imaging*. Radiology, 1984. **153**(1): p. 189-94.
166. Tamaki, N., V. Ajmera, and R. Loomba, *Non-invasive methods for imaging hepatic steatosis and their clinical importance in NAFLD*. Nat Rev Endocrinol, 2022. **18**(1): p. 55-66.
167. Park, C.C., et al., *Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Gastroenterology, 2017. **152**(3): p. 598-607 e2.

168. Nouredin, M., et al., *Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials*. Hepatology, 2013. **58**(6): p. 1930-40.
169. Gu, J., et al., *Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis*. Eur Radiol, 2019. **29**(7): p. 3564-3573.
170. Castera, L., M. Friedrich-Rust, and R. Loomba, *Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Gastroenterology, 2019. **156**(5): p. 1264-1281 e4.
171. Mikolasevic, I., et al., *Transient elastography (FibroScan((R))) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand?* World J Gastroenterol, 2016. **22**(32): p. 7236-51.
172. Ferraioli, G., et al., *Interobserver reproducibility of the controlled attenuation parameter (CAP) for quantifying liver steatosis*. Hepatol Int, 2014. **8**(4): p. 576-81.
173. Satkunasingham, J., et al., *Liver fat quantification: Comparison of dual-echo and triple-echo chemical shift MRI to MR spectroscopy*. Eur J Radiol, 2015. **84**(8): p. 1452-1458.
174. Kühn, J.P., et al., *Quantitative chemical shift-encoded MRI is an accurate method to quantify hepatic steatosis*. J Magn Reson Imaging, 2014. **39**(6): p. 1494-501.
175. Joseph, L. and C. Reinhold, *Statistical inference for continuous variables*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **184**(4): p. 1047-56.
176. Koo, T.K. and M.Y. Li, *A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research*. J Chiropr Med, 2016. **15**(2): p. 155-63.
177. Anvari, A., E.F. Halpern, and A.E. Samir, *Statistics 101 for Radiologists*. Radiographics, 2015. **35**(6): p. 1789-801.
178. Metz, C.E., *Basic principles of ROC analysis*. Semin Nucl Med, 1978. **8**(4): p. 283-98.
179. Eslam, M., A.J. Sanyal, and J. George, *Toward More Accurate Nomenclature for Fatty Liver Diseases*. Gastroenterology, 2019. **157**(3): p. 590-593.
180. Barbara G. Tabachnick, L.S.F., *Using Multivariate Statistics*. 2013: Pearson. 983.
181. Imajo, K., et al., *Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography*. Gastroenterology, 2016. **150**(3): p. 626-637.e7.
182. Singh, S., et al., *Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(4): p. 643-54.e1-9; quiz e39-40.
183. Browning, J.D., et al., *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity*. Hepatology, 2004. **40**(6): p. 1387-95.
184. Marcos, A., et al., *Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation*. Transplantation, 2000. **69**(11): p. 2410-5.
185. Vernon, G., A. Baranova, and Z.M. Younossi, *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(3): p. 274-85.
186. *World Obesity Atlas 2022*. 2022, World Obesity Federation: England and Wales.
187. Adams, L.A., et al., *The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study*. Gastroenterology, 2005. **129**(1): p. 113-21.
188. Sayiner, M., et al., *Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World*. Clin Liver Dis, 2016. **20**(2): p. 205-14.
189. Sonmez, A., et al., *Turkish nationwide survEy of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMED study)*. Diabetes Res Clin Pract, 2018. **146**: p. 138-147.

190. Yilmaz, Y., et al., *The prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study*. Hepatol Forum, 2021. **2**(2): p. 37-42.
191. Ando, Y. and J.H. Jou, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates*. Clin Liver Dis (Hoboken), 2021. **17**(1): p. 23-28.
192. Sonmez, A., et al., *Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMDO Obesity Study)*. Obes Facts, 2019. **12**(2): p. 167-178.
193. de Moura Almeida, A., et al., *Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(9): p. 1415-8.
194. Alisi, A., M. Pinzani, and V. Nobili, *Diagnostic power of fibroscan in predicting liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2009. **50**(6): p. 2048-9; author reply 2049-50.
195. Younossi, Z. and L. Henry, *Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality*. Gastroenterology, 2016. **150**(8): p. 1778-85.
196. Marengo, A., R.I. Jouness, and E. Bugianesi, *Progression and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults*. Clin Liver Dis, 2016. **20**(2): p. 313-24.
197. Geier, A., et al., *Real-World Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. **19**(5): p. 1020-1029.e7.
198. Younossi, Z., et al., *The burden of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes*. JHEP Rep, 2022. **4**(9): p. 100525.
199. Taylor, R.S., et al., *Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis*. Gastroenterology, 2020.
200. Sanyal, A.J., et al., *Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. N Engl J Med, 2021. **385**(17): p. 1559-1569.
201. Targher, G., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis*. J Hepatol, 2016. **65**(3): p. 589-600.
202. Söderberg, C., et al., *Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up*. Hepatology, 2010. **51**(2): p. 595-602.
203. Wong, V.W., et al., *Impact of the New Definition of Metabolic Associated Fatty Liver Disease on the Epidemiology of the Disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. **19**(10): p. 2161-2171.e5.
204. Shiha, G., et al., *Redefining fatty liver disease: an international patient perspective*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021. **6**(1): p. 73-79.
205. Younossi, Z.M., et al., *Are there outcome differences between NAFLD and metabolic-associated fatty liver disease?* Hepatology, 2022.
206. Nguyen, V.H., et al., *Differential Clinical Characteristics and Mortality Outcomes in Persons With NAFLD and/or MAFLD*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021. **19**(10): p. 2172-2181.e6.
207. Runge, J.H., et al., *Measuring liver triglyceride content in mice: non-invasive magnetic resonance methods as an alternative to histopathology*. Magma, 2014. **27**(4): p. 317-27.
208. Ueno, T., et al., *In vivo Magnetic Resonance Microscopy and Hypothermic Anaesthesia of a Disease Model in Medaka*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 27188.
209. Bannas, P., et al., *Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: Validation in<i>ex vivo</i>human livers*. Hepatology, 2015. **62**(5): p. 1444-1455.

210. Bonekamp, S., et al., *Spatial distribution of MRI-Determined hepatic proton density fat fraction in adults with nonalcoholic fatty liver disease*. J Magn Reson Imaging, 2014. **39**(6): p. 1525-32.
211. Fishbein, M., et al., *Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound*. J Clin Gastroenterol, 2005. **39**(7): p. 619-25.
212. Chan, W.K., N.R. Nik Mustapha, and S. Mahadeva, *Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2014. **29**(7): p. 1470-6.
213. Tamaki, N., et al., *Novel quantitative assessment system of liver steatosis using a newly developed attenuation measurement method*. Hepatol Res, 2018. **48**(10): p. 821-828.
214. Myers, R.P., et al., *Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography*. Liver Int, 2012. **32**(6): p. 902-10.
215. Chon, Y.E., et al., *Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population*. Liver Int, 2014. **34**(1): p. 102-9.
216. Decarie, P.O., et al., *Fatty liver deposition and sparing: a pictorial review*. Insights Imaging, 2011. **2**(5): p. 533-538.
217. Unal, E., et al., *Imaging of aberrant left gastric vein and associated pseudolesions of segments II and III of the liver and mimickers*. Diagn Interv Radiol, 2015. **21**(2): p. 105-10.
218. Elsayes, K.M., et al., *A Comprehensive Approach to Hepatic Vascular Disease*. Radiographics, 2017. **37**(3): p. 813-836.
219. Yoshikawa, J., et al., *Focal fatty change of the liver adjacent to the falciform ligament: CT and sonographic findings in five surgically confirmed cases*. AJR Am J Roentgenol, 1987. **149**(3): p. 491-4.
220. Karcaaltincaba, M. and O. Akhan, *Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing*. Eur J Radiol, 2007. **61**(1): p. 33-43.
221. Bhatnagar, G., et al., *The varied sonographic appearances of focal fatty liver disease: review and diagnostic algorithm*. Clin Radiol, 2012. **67**(4): p. 372-9.
222. Hashimoto, M., et al., *Small veins entering the liver*. Eur Radiol, 2002. **12**(8): p. 2000-5.
223. Valls, C., et al., *Fat in the liver: diagnosis and characterization*. Eur Radiol, 2006. **16**(10): p. 2292-308.
224. Vu, K.-N., et al., *MRI-determined liver proton density fat fraction, with MRS validation: Comparison of regions of interest sampling methods in patients with type 2 diabetes*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2016. **43**(5): p. 1090-1099.
225. Hahn, P.F., W.D. Donald, and J. R. C. Grier, *THE PHYSIOLOGICAL BILATERALITY OF THE PORTAL CIRCULATION*. American Journal of Physiology-Legacy Content, 1945. **143**(1): p. 105-107.
226. Moon, A.M., A.G. Singal, and E.B. Tapper, *Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020. **18**(12): p. 2650-2666.
227. Mokdad, A.A., et al., *Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis*. BMC Med, 2014. **12**: p. 145.

8. EKLER

Etik kurul onayları ve özgeçmiş bilgileri çevrimiçi kopyadan silinmiştir.

