



**T.C.**

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEPATOSTEATOZUN SAPTANMASINDA BT  
DANSİTOMETRİSİNİN  
ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mukadder ÇOLAK**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. H. AYHAN ÖZKUR**

**GAZİANTEP 2015**

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

**HEPATOSTEATOZUN SAPTANMASINDA BT**  
**DANSİTOMETRİSİNİN**  
**ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Mukadder ÇOLAK**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. H. AYHAN ÖZKUR**

**GAZİANTEP 2015**

# TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEPATOSTEATOZUN SAPTANMASINDA BT DENSİTOMETRİSİNİN ETKİNLİĞİ


Dr. Mukadder ÇOLAK

09.12.2015

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

  
Prof. Dr. Levent ELBEYLİ  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

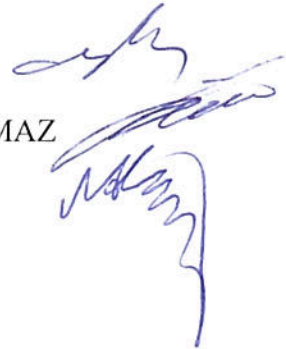
  
Prof. Dr. M. Metin BAYRAM  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. H. AYHAN ÖZKUR

## TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. H. Ayhan ÖZKUR
2. Yrd. Doç. Dr. Feyza GELEBEK YILMAZ
3. Yrd. Doç. Mehmet Ali İKİDAĞ



## I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince benden yardım ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Metin BAYRAM, Prof. Dr. Reşat KERVANCIOĞLU, Prof. Dr. Akif ŞİRİKÇİ, Prof. Dr. Selim KERVANCIOĞLU, Doç. Dr. Ahmet METE ve Yrd. Doç. Dr. Feyza YILMAZ'a, birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm Radyoloji Anabilim Dalı personeline teşekkürlerimi sunarım.

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca, gerekse tezimin hazırlanması sürecinde desteği ve sabrından dolayı tez danışmanım sayın Prof. Dr. H. Ayhan ÖZKUR'a en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca, tüm asistanlık eğitimim boyunca beni destekleyen maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen sevgili eşim Yaşar ÇOLAK'a ve aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Mukadder BEKEM ÇOLAK

Gaziantep 2015

## II. İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT.....	VI
V. KISALTMALAR.....	VIII
VI. TABLO LİSTESİ.....	IX
VII. ŞEKİL LİSTESİ .....	X
VIII. RESİM LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğerin Embriyolojisi ve Histolojisi .....	2
2.1.1. Karaciğerin Embriyolojisi.....	2
2.1.2. Karaciğerin Histolojisi.....	3
2.2. Karaciğerin Morfolojik, Segmenter Anatomisi ve Vaskülarizasyonu.....	4
2.2.1. Karaciğerin Morfolojik ve Segmenter Anatomisi.....	4
2.2.2. Karaciğerin Damarlanması.....	7
2.3. Hepatosteatoz.....	8
2.3.1. Epidemiyoloji.....	8
2.3.2. Etyopatogenez.....	8
2.3.3. Tanı.....	9
2.4. Hepatosteatoz Tanısında Kullanılan Radyolojik Yöntemler.....	10
2.4.1. Ultrasonografi.....	10
2.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	12
2.4.3. Bilgisayarlı Tomografi.....	14
2.5. Hepatosteatozda Biyopsi ve Histolojik Bulgular.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Olgular .....	19
3.2. Bilgisayarlı Tomografi Çekim Protokolü ve Değerlendirme.....	19
3.3. Biyopsi Alınması.....	21

3.4. Histopatolojik Değerlendirme.....	21
3.5. İstatistiksel Yöntemler.....	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
7. KAYNAKLAR.....	40

### III. ÖZET

## HEPATOSTEATOZUN SAPTANMASINDA BT DANİTOMETRİSİNİN ETKİNLİĞİ

**Dr. Mukadder BEKEM ÇOLAK**  
**Uzmanlık Tezi, Radyoloji Anabilim Dalı**  
**Tez Danışmanı: Prof. Dr. H. Ayhan ÖZKUR**  
**Kasım 2015, 47 Sayfa**

**Amaç:** Viral hepatit nedeniyle rutin karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda karaciğer yağlanması derecesini BT (Bilgisayarlı Tomografi) dansitometri tekniğini kullanarak belirlemeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Bu amaçla yaşları 2-79 arasında değişen (ort:44,45 yıl, Ss:16,4 yıl ) 67 si erkek 43 ü kadın toplam 110 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olgularımızın kontrastsız BT görüntülerini PACS(Picture Archiving and Communication Systems) sisteminden elde ettik. Elde edilen kontrastsız BT görüntülerinde 12 farklı örneklem alanı (Region of interest; ROI) saptayıp atenuasyon ölçümlerini belirledik. Her bir ROI  $1.0 \pm 0.1 \text{ cm}^2$  olarak ölçülmüştür. ROI'leri tarif etmek için sağ hepatic venin konflüansı, sol portal venin umbilikal kısmı ve sağ portal venin posteriyor dalı olmak üzere üç tane temsili seviye seçtik. Her bir temsili seviyede, karaciğer dört sektöre ayrılmıştır (sağ posteriyor, sağ anteriyor, sol mediyal, and sol lateral). Bu sektörler Couinaud segmentasyon sisteminin bir modifikasyonu ile tanımlanmıştır. Her bir bölümde ana vasküler yapılardan ve biliyer sistemden yoksun alanlara örneklem yerleştirildi. Ayrıca her seviyede dalağa da bir örneklem alanı yerleştirildi. Bulunan değerlerin ortalamaları alınarak HU (Hounsfield unit) cinsinden ortalama karaciğer (MHA) ve ortalama dalak (MSA) atenuasyonları bulundu. Bu değerler kullanılarak karaciğer atenuasyon indeksi (LAI) hesaplandı. Tru-cut biyopsi yapılmış olgularımızın histopatolojik sonuçları MHA, LAI ve MHA/MSA değeri ile karşılaştırılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Olgularımızın histopatolojisine göre %13,9 unda yağlanma saptadık. Yağlanma açısından kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Patolojiye göre yağlanma durumuna karşılık olgu yaşı için kestirim değeri hesapladık ve 49 yaşın üzerinde yağlanmanın istatistiksel olarak arttığını belirledik.

Olgularımızın patolojiye göre yağlanma oranı incelendiğinde 58 (%52,7)'inde hiç yağlanma görülmezken 52 (%47,3)'sinde karaciğer yağlanması görülmüştür. Patolojiye göre karaciğer yağlanması görülen olguların 5 tanesinde %1, 14 tanesinde %2, 11 tanesinde %3, 1 tanesinde %4, 5 tanesinde %5, 1 tanesinde %6, 3 tanesinde %7, 5 tanesinde %10, 4 tanesinde %15, 1 tanesinde %20, 1 tanesinde %25 1 tanesinde %40 yağlanma görülmüştür.

BT'ye göre LAI bulguları dikkate alınarak yağlanma incelendiğinde olguların 94 (%85,4)'ünde  $\leq 5\%$  yağlanma, 15 (%13,6)'inde %6-30 yağlanma ve 1 (%0,9)'inde  $\geq 30\%$  yağlanma görülmüştür. Histopatolojik değerlendirmede yağlanma derecesi  $\leq 5\%$  saptanan 94 olgunun BT dansitometri analizlerine göre 86 sında yağlanma derecesinin  $\leq 5\%$ , 8 inde ise yağlanma derecesinin %5-30 arasında olduğu görülmüştür. Kullanılan LAI değerlerine göre kabul edilen yağlanma dereceleri Tablo 2'de verilmiştir. LAI değerinin 4,5 un altında olmasının karaciğer yağlanmasını doğruladığı sonucuna vardık.

Çalışmamızda LAI ve histopatolojik yağlanma arasındaki ilişki ortaya koymak için Cohen'in kappa analizini uyguladığımızda  $\kappa=0,637$  ve  $p < 0,001$  bulunmuş olup önemli derecede uyumludur.

BT de bulduğumuz MHA değeri ile histopatolojik bulguları karşılaştırdığımızda 50,5 HU altındaki değerlerde yağlanmanın arttığını, MHA/MSA oranının 0,8 in altına düşmesinin orta –ileri derecede yağlanmayı gösterdiğini saptadık.

**Sonuç:**Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH)'nın basit steatoz gibi daha iyi seyirli formunun yanı sıra steatohepatit, siroz ve hepatoselüler kanser gibi daha ağır tablolara ilerleyebilmesi tanının önemini arttırmaktadır. Yağlanmanın miktarının belirlenmesinde mevcut altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Ancak işlem invaziv olması nedeniyle minör, hatta ölümlü sonuçlanabilen major komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu çalışmada BT dansitometri tekniği ile elde edilen MHA, MHA/MSA ve LAI değerlerinin yağlanmanın miktarının saptanmasında oldukça güvenilir olduğu sonucuna vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatosteatoz, BT dansitometri, Karaciğer atenüasyon indeksi.



## IV. ABSTRACT

**THE EFFECTIVENESS OF CT DENSITOMETRY IN DETECTING THE  
HEPATOSTEATOSIS**

**Dr. Mukadder BEKEM ÇOLAK**  
**Residency Thesis, Department of Radiology**  
**Supervisor: Prof. Dr. H. Ayhan ÖZKUR**  
**October 2015, 47 Pages**

**Purpose:** We aimed to determine the level of hepatosteatosis by using CT (Computerized Tomography) densitometry techniques, in patients which had routine liver biopsy due to viral hepatitis.

**Material and Method:** For this purpose 67 male and 43 female, in total 110 cases whose ages were ranging in between 2-79 years (average: 44, 45 years, standard deviation 16,4 years), have been included in the study. The unenhanced CT images of the cases have been obtained by PACS (Picture Archiving and Communication Systems) system. The attenuation values have been obtained by determining 12 different Region of Interests (ROI) in the unenhanced CT images. The size of each ROI was has been measured as  $1.0 \pm 0.1 \text{ cm}^2$ . In order to describe the ROI positions we have chosen three representative levels, namely the confluence of right hepatic vein, umbilical portion of the left portal vein and posterior branch of right portal vein. At each representative level, the liver was apportioned into four sectors (right posterior, right anterior, left medial, and left lateral). These sectors were defined with a modification of the Couinaud segmentation system. At each section, samples have been placed to the areas lacking the main vascular structures and biliary system. Also, a Region of Interest has been placed to spleen at all levels. By taking the averages of the values obtained, average liver (MSA) and average spleen densities have been found in terms of HU (Hounsfield Unit). With using these values liver attenuation index (LAI) has been calculated ( $\text{LAI} = \text{MHA} - \text{MSA}$ ). Histopathological results of the tru-cut biopsy performed cases have been analyzed by comparing with the MHA, LAI and MHA/MSA values.

**Results:** According to histopathology of the cases hepatic steatosis have been found among the %13.9 of them. In means of hepatic steatosis there were no statistically significant difference in between the men and women. We have calculated prediction values for the age of the cases corresponding to the state of hepatic steatosis according to pathology and we have found that the hepatic steatosis has increased statistically above the age of 49 years.

During the examination of the hepatic steatosis rate according to pathology, while no steatosis have been observed among the 58 (%52.7) of them, hepatic steatosis have been found among the 52 (%47.3) of them. When the hepatic steatosis of the cases have been examined according to pathology, hepatic steatosis have been observed as %1 in 5 of them, %2 in 14 of them, %3 in 11 of them, %4 in 1 of them, %5 in 5 of them, %6 in 1 of them, %7 in 3 of them, %10 in 5 of them, %15 in 4 of them, %20 in 1 of them, %25 in 1 of them, %40 in 1 of them.

According to CT, when hepatic steatosis have been examined by taking into consideration the LAI findings, among the 94 of the cases (%85.4)  $\leq$  %5 hepatic steatosis, 15 of the cases (%13.6) %6-30 hepatic steatosis and 1 of the cases  $\geq$  %30

hepatic steatosis have been observed. According to CT densitometry analyses of 94 cases of which hepatic steatosis level diagnosed as  $\leq 5\%$  at the histopathological assessment, in 86 of them the hepatic steatosis level obtained as  $\leq 5\%$  and in 8 of them the hepatic steatosis level observed in between  $5\%$ - $30\%$ . The accepted hepatic steatosis levels according to used LAI values are given in Table 2. We concluded that, being of LAI values fewer than 4.5 confirms the hepatic steatosis. In our study when we apply the Cohen's kappa analysis in order to determine the relationship between LAI and histopathological hepatic steatosis  $\kappa=0.637$  and  $p<0.001$  being found and they are significantly consistent.

When we compared the MHA value which we found at CT and histopathological findings, we observed that at the values below 5.5 HU hepatic steatosis increases and the decline of MHA/MSA rates below to 0.8 shows the medium - advanced steatosis.

**Conclusion:** Besides better progressing form of NAFL (Non-alcoholic fatty liver) such as simple steatosis, progressing into more severe conditions such as steatohepatitis, cirrhosis and hepatocellular cancer increases the importance of the diagnosis. The current golden standard method for determining the amount of steatosis is the liver biopsy. However, since the procedure is invasive, it may cause to minor and even to major complications resulting with death. In this study, we concluded that the MHA, MHA/MSA and LAI values obtained through CT densitometry techniques are pretty reliable in determining the amount of steatosis.

**Keywords:** Hepatosteatosi, CT densitometri, Liver attenuation index.

## V. KISALTMALAR

<b>NAYKH</b>	: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
<b>PACS</b>	: Picture Archiving and Communication Systems
<b>HU</b>	: Hounsfield unit
<b>NASH</b>	: Non alkolik steatohepatit
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MRS</b>	:Manyetik rezonans spektroskopi
<b>VKİ</b>	: Vena kava inferior
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör $\alpha$
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>LAI</b>	: Karaciğer atenüasyon indeksi
<b>MHA</b>	: Mean hepatic atenüasyon
<b>MSA</b>	: Mean splenic atenüasyon
<b>ROI</b>	: Region of interest
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen ve Eozin
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteric
<b>Ss</b>	: Standart sapma
<b>AUC</b>	: Area under the ROC curve

## VI. TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Karaciğerin anatomik segmentleri ve nomenklatür karşılaştırılması.....	7
Tablo 2. LAI değerleri ile histopatolojik yağlanma yüzdesi arasındaki ilişki.....	16
Tablo 3. NAYKH bağlı steatohepatit lezyonlarının evrelendirilmesi.....	18
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen olguların tanımlayıcı özellikleri ve bulguları....	23
Tablo 5. Olguların kategorik değişkenlerinin dağılımı.....	26
Tablo 6. Olguların cinsiyete göre yaş dağılımları.....	26
Tablo 7. Histopatolojik yağlanma derecesine karşılık olgu yaşı için Cut off Değeri.....	27
Tablo 8. Cinsiyete göre histopatolojik yağlanma durumu.....	28
Tablo 9. Histopatolojik yağlanma durumuna karşılık LAI için hesaplanan Cut off Değeri.....	29
Tablo 10. Histopatolojik yağlanma durumuna karşılık MHA için hesaplanan Cut off değeri.....	30
Tablo 11. Kappa analiz sonuçları.....	33

## VII. ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Karaciğer histolojisi.....	3
Şekil 2. Couinaud'e göre karaciğerin segmentleri.....	6
Şekil 3. Bismuth'a göre karaciğer segmenteleri.....	6
Şekil 4. NASH patogenezinde karaciğer, yağ dokusu ve dolaşımdaki TNF- $\alpha$ , serbest yağ asitleri ve insülin rezistansı ilişkisi .....	9
Şekil 5. Kontrastsız BT ile elde edilen karaciğer atenüasyon değerleri ile yağlanma arasındaki ilişki .....	15
Şekil 6. Karaciğerde atenüasyon ölçümü için Sektörler ve sınırlar.....	20
Şekil 7. Histopatolojik yağlanma durumuna karşılık olgu yaşı için belirlenen Cut off değerine ait ROC eğrisi .....	27
Şekil 8. Histopatolojik yağlanma derecesine karşılık olgu yaşı için cut off (kestirim) değeri .....	28
Şekil 9. Histopatolojik yağlanma durumuna karşılık LAI için hesaplanan ROC eğrisi .....	29
Şekil 10. Histopatolojik yağlanma durumuna karşılık MHA için hesaplanan ROC eğrisi .....	30
Şekil 11. Histopatolojik yağlanma derecesi ile LAI değerleri arasındaki ilişkinin grafiği (Scatterplot).....	31
Şekil 12. Histopatolojik yağlanma derecesi ile MHA değerleri arasındaki ilişkinin grafiği (Scatterplot).....	32

**VIII. RESİM LİSTESİ**

Resim 1. Karaciğer yağlanması'nın USG bulguları.....	11
Resim 2. Karaciğer yağlanması olan hastada "Dual echo" yöntemi ile elde edilmiş in ve out faz görüntülerin karşılaştırılması.....	12
Resim 3. MR spektroskopisi tetkikinin planlanması için koronal görüntü üzerine yerleştirilen spektroskopisi vokseli ve spektroskopide izlenen su piki.....	13
Resim 4. Karaciğer yağlanmasında IDEAL-IQ sekansı ile elde olunmuş yağ, su ve yağ oranı görüntüleri .....	14
Resim 5. Kontrastsız CT de hepatik steatozun görsel derecelendirilmesi.....	17
Resim 6. Makroveziküler yağlanma.....	18
Resim 7. Kontrastsız BT kesitinde dalak ve vasküler yapılara denk gelmeyecek şekilde kontrastlı kesitlerle kontrol edilerek yerleştirilmiş ROI ler.....	21

## 1. GİRİŞ

NAYKH'ı genel olarak ciddi düzeyde alkol tüketimi olmaksızın karaciğer ağırlığının % 5-10'undan fazlasını yağ miktarının oluşturması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5'inden fazlasının yağ vakuolleriyle dolu olması olarak tanımlanır (1). NAYKH %3 - 29 oranındaki yaygınlık tahminiyle yetişkinlerdeki kronik karaciğer hastalığının en genel formunu oluşturmaktadır (2, 3). Görülme sıklığı özellikle radyolojik yöntemlerin gelişmesi ve yaygınlaşmasına bağlı olarak artmaktadır. NAYKH'nın steatohepatit, siroz ve hepatoselüler kanser gibi ağır tablolara ilerleyebilmesi tanının önemini arttırmaktadır (4,5).

Günümüzde NAYKH tanısında ve yağlanmanın miktarının belirlenmesinde mevcut altın standart karaciğer biyopsisidir. Karaciğer biyopsisi sıklıkla sağ lob segment 5-6'dan alınmakta ve elde edilen doku karaciğerin yaklaşık 50.000'de 1'ini temsil etmektedir. Bu durum özellikle jeografik yağlanmanın olabildiği durumlarda yağlanma miktarının yanlış değerlendirilmesine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda karaciğer biyopsisinin alınma açısı, örnek uzunluğu ve sayısının farklılığının dahi değerlendirmeyi etkileyebileceği vurgulanmıştır (6-7). Bunların yanı sıra işlemin invaziv olması minör ve ölümü içeren majör komplikasyonlara neden olabilmektedir. Biyopsi işleminin karaciğerin tamamını temsil etmemesi ve mevcut komplikasyonları nedeniyle hastalığın tanı ve takibinde yağlanma derecesinin saptanması için ilk aşamada ultrasonografi (USG), BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi girişimsel olmayan yöntemler uygulanmaktadır. Kontrastsız BT kesitlerinde vasküler yapı içermeyen parankim alanlarından dansite ölçümü yapılmakta ve elde edilen değerler mutlak ya da düzeltilmiş olarak karaciğer yağlanmasının tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte radyolojik yöntemlerle yağlanma derecesi ancak kabaca tahmin edilebilmektedir. Bu çalışmanın amacı BT kullanılarak ölçülen hepatosteatoz derecesi ile histopatolojik olarak saptanan yağlanma derecesi arasındaki korelasyonun araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Karaciğerin Embriyolojisi ve Histolojisi

#### 2.1.1. Karaciğerin Embriyolojisi

Karaciğer ve pankreas taslakları intrauterin hayatın 3. haftasına doğru belirir. İlk taslak primitif barsak epitelinde görülen halka şeklindeki bir belirtidir. Buna “hepatopankreatik halka” denir. Hepatopankreatik halkada biri ventral, biri dorsal, ikisi de ventrolateral olmak üzere dört taslak belirir. Bunlardan epitelyum kalınlaşması şeklinde beliren ventral taslak karaciğere aittir. Bu bilateral ve simetrik kalınlaşmış barsak parçasına lamina hepatica denir. Bu lamelin ventral duvarının derinleşmesiyle “Diverticulum Hepaticum” oluşur.

Burası da erkenden iki kısma ayrılır:

1. Pars hepatica (kranyal kısımdan)
2. Pars sistika (kaudal kısımdan)

Pars hepaticadan bir süre sonra, ince epitelyal hücre kordonları mezenkim dokusu içine uzanırlar. Buradaki mezenkim dokusu “ductus omphalo-mesentericea” ile diafragma arasındaki mezenkim dokusudur ki, ileride bu mezenkim dokudan karaciğerin ventral askısı gelişir. Gelişmekte olan epitelyal yapının aralıklarında mezenkim dokusundan karaciğer sinüzoidlerinin ilk taslağı oluşur.

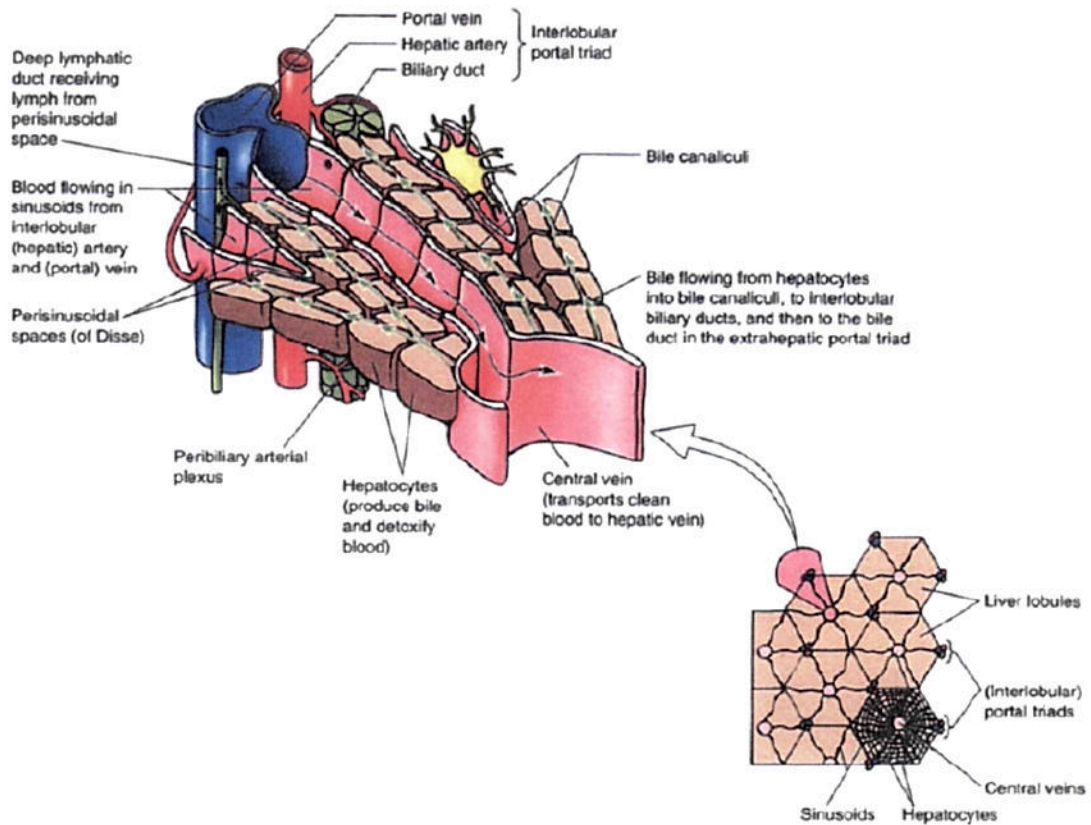
Karaciğer hücre kordonları başlangıçta birbirleriyle anastomozlar yapan hücre toplulukları şeklindedir. Sonraları içinde buldukları mezenkim tarafından lobulus denilen ufak topluluklar şeklinde sınırlandırılırlar. Bu lobulusların etrafında portal dolaşıma ait ufak venler, ortasında ise toplayıcı venler aracılığıyla v. hepatica'ya dökülen v. centralis oluşmaktadır. Kordonların çoğalması başlangıçta simetriktir. Gelişim ilerledikçe sağ lobulusun büyümesi hızlanır. İntrauterin veya fetal gelişimin onuncu haftasında karaciğer ağırlığı ortalama fetal ağırlığın %10'u kadardır. Bu içerdiği çok sayıda sinüzoidler ile fetal hayattaki hemopoetik fonksiyondan ileri gelmektedir. İntrauterin hayatın beşinci ayına doğru karaciğerdeki kan yapımı en yüksek düzeye ulaşır, bundan sonra doğuma kadar gittikçe azalarak devam eder Doğumda karaciğerde



ancak birkaç kan adacığına rastlanır ve karaciğerin ağırlığı yeni doğanın vücut ağırlığının %5'ine kadar düşer (8-10).

### 2.1.2. Karaciğerin Histolojisi

Yetişkinlerde karaciğer dokusunun yaklaşık % 80 i parankim, % 20 si ise Glisson kapsülünü de içine alan destekleyici bağ dokusundan oluşmaktadır. Glisson kapsülü, porta hepatisten itibaren organ içine doğru dallanır, organı longitudinal kesitlerde poligonal şekilde görülen küçük lobüllere ayırır. Glisson kapsülü, karaciğere giren hepatik arter ile portal venin damar yoluna ve çıkan safra kanallarına eşlik eden bağ dokusu şeklinde devam eder (11). Lobüllerin birbiri ile temas ettiği yerlerde geniş üçgen şeklinde görülen bu bağ dokusu sahasına Glisson Üçgeni, Kiernan Aralığı veya Porta Mesafesi denir. Burada arter, ven ve safra kanalı beraber seyrederek ve bu üç yapının dalları portal triadı oluşturur (Şekil 1) (12). Bunlar a. interlobularis, v. Portanın ince dalı olan v. interlobularis ve duktus interlobularistir (8, 9, 11).



Şekil 1. Karaciğer histolojisi (12)

Klasik karaciğer lobülü, enine kesitte bir-iki hücre kalınlığında olan ve birbirlerinden karaciğer sinüzoidleri tarafından ayrılan, küçük santral venden dışa doğru ışınal tarzda seyreden hepatosit hücre topluluklarını içermektedir. Hepatosit hücre dizilimi ve aralarındaki sinüzoidal boşluklar bir süngerin yapısını andırmaktadır. İki santral ven arasında yer alan oval alan, karaciğer asinüsü olarak belirtilir (11).

Portal mesafede bulunan v. interlobularisten çıkan venler hücre kordonları arasındaki mesafeyi doldurur ve lobulus içerisinde birbirleriyle anastomozlaşarak v. sentraliste toplanır. Lobulusun venlerine karaciğer sinüzoidleri denilmektedir. Sinüzoidlerin duvarlarında retikuloendotelial sistemin öğeleri olan yassı endotel hücreleri ve kupffer hücreleri vardır (13). Sinüzoidler arasında ince kapiller aralığa "Disse Mesafesi" denir.

Hücre kolonlarının içinde, duvarları hücrelerin birbirine bakan yüzlerinden oluşan ince kanalcıklar vardır bu kanallara kanaliküli biliferi denilir. Bu kanalcıklar hücrelerin salgıladığı safrayı taşırlar. Bu kanalcıklar birleşerek duktuli biliferi adını alırlar. Bunların da birkaç tanesi birleşerek duktus interlobularis olarak portal mesafede bulunurlar (8, 10, 11, 13).

## **2.2. Karaciğerin Morfolojik, Segmenter Anatomisi ve Vaskülarizasyonu**

### **2.2.1. Karaciğerin Morfolojik ve Segmenter Anatomisi**

Karaciğer insan vücudunda bulunan en büyük organ olup, erişkinlerdeki ağırlığı yaklaşık 1500 gr civarındadır. Karaciğer, sağ hemidiyafragma ile yakın komşuluk gösterecek biçimde, abdomenin sağ üst kadranda yerleşmektedir. Tüm karaciğer dokusu Glisson kapsülü olarak isimlendirilen, konnektif yapıdaki ince bir kapsül tarafından sarılmaktadır. Glisson kapsülü, porta hepatis ve vena kava inferior (VKİ) düzeyinde daha kalın bir yapı göstermektedir (14).

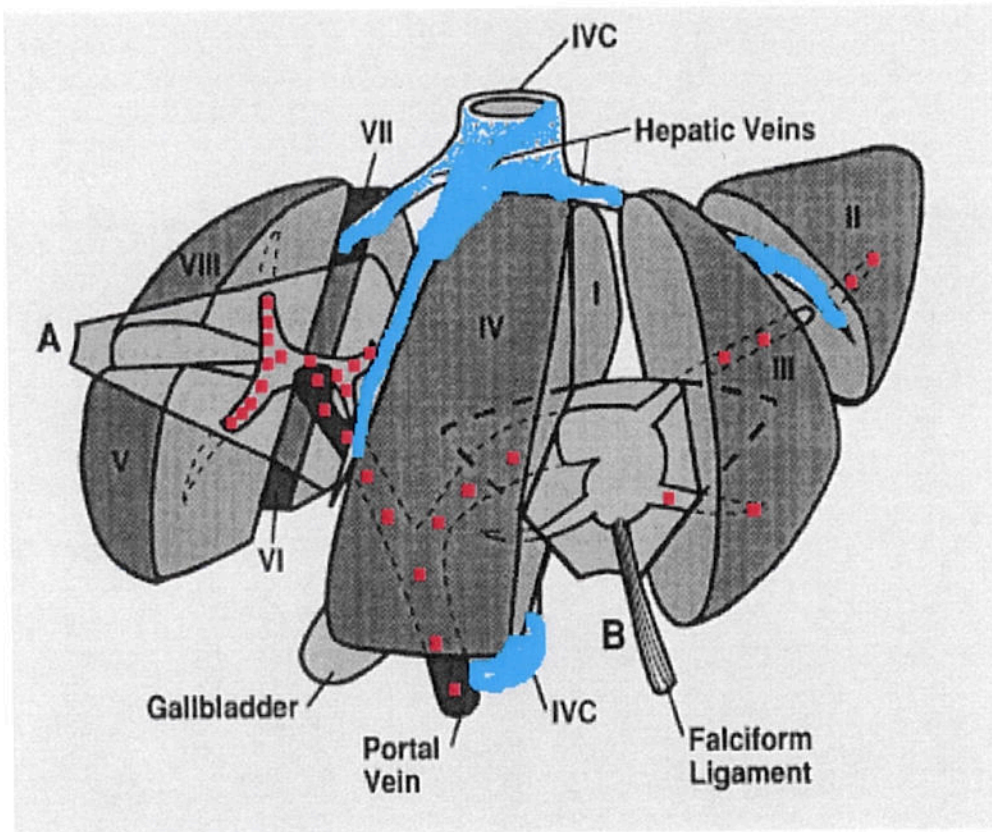
Karaciğer fonksiyonel olarak, sağ, sol ve kaudat loblar olmak üzere toplam üç lobdan oluşmaktadır. Karaciğer, safra kesesi yatağı ile VKİ arasında yer alan ana lobar fissür ile sağ ve sol loblara bölünmektedir. İntersegmenter fissürler ile sağ lob anterior ve posterior segmentlerine, sol lob ise lateral ve medial segmentlerine ayrılmaktadır. Kaudat lob ise, arkasında VKİ ve önünde ligamentum venozum olacak şekilde, karaciğerin arkasında yerleşmektedir (14-16).

Hepatik segmentler ile karaciğerin majör vasküler yapıları arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Hepatik venler, karaciğerin segmentlerini ve loblarını ayıracak biçimde yer almaktadır. Orta hepatic ven, ana lobar fissür içinde yerleşmekte ve sağ lobun anterior segmentini, sol lobun medial segmentini ayırmaktadır. Sağ ve sol hepatic venler ise, intersegmenter fissürler içinde yerleşerek, sağ ve sol lobların segmentlerini birbirinden ayırmaktadır. Sağ ve sol portal ven dalları ise, bu segmentelerin içinde yerleşmektedir (15, 16).

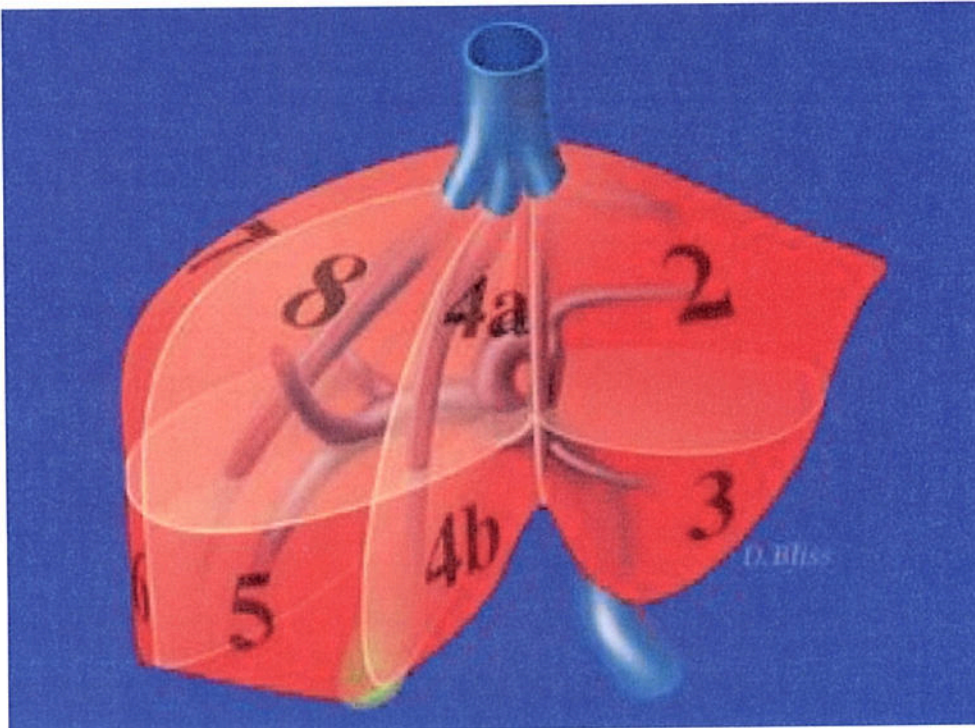
Goldsmith ve Woodburne 1957'de karaciğerin segmental anatomisini hepatic venlerin dağılımını baz alarak önermişlerdir. Goldsmith ve Woodburne'nin şekillendirmesi ile orta hepatic ven, karaciğeri sağ ve sol loba böler. Sağ lob, sağ hepatic venle anterior ve posterior segmentlere bölünür. Sol lob, sol hepatic venle medial ve lateral segmentlere bölünür. Bu tanımlamada kaudat lob ayrılmış segmenttir. Karaciğerin cerrahi ile ilgili segmental anatomisi, 3 boyutlu kavram şeklinde Couinaud tarafından tanımlanmıştır. Karaciğerin bu sınıflamaya göre bir segment ve sekiz subsegmenti mevcuttur. Kaudat lob segment I'dir. Diğer subsegmenterler üç ayrı dikey düzlem ile belirlenir. Segment I haricindeki tüm bu segmentler daha sonra sağ ve sol ana portal dallar düzeyinden geçen bir yatay düzlem ile superior ve inferior subsegmentlerine ayrılır. Böylece karaciğerin üç dikey ve bir yatay düzlem tarafından oluşturulan II, III, IVa, IVb, V, VI, VII ve VIII olarak sıralandırılan sekiz subsegmenti ve bir segmenti (segment I) tanımlanır.

8 segment frontal bakışta saat dönüş yönünde numaralandırılır. Bismuth sınıflandırılmasında, karaciğer kaudat lob hariç, 8 segmente bölünür. İki sınıflandırma arasındaki fark, Couinaud sınıflandırılmasındaki sol medial segmentin, Bismuth sınıflandırılmasında sol superomedial ve sol inferomedial segmentlere ayrılmasıdır (17) (Şekil 2, 3).

Karaciğerin anatomik segmentleri ve nomenklatür karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 2. Couinaud'e göre karaciğerin segmentleri (17)



Şekil 3. Bismuth'a göre karaciğer segmentleri (17)

**Tablo 1.** Karaciğerin anatomik segmentleri ve nomenklatur karşılaştırılması

Anatomik subsegmentleri	Nomenklatur		
	Couinaud	Bismuth	Goldsmith and Woodburne
Kaudat lob	I	I	Kanudat lob
Sol Lateral superior subsegment	II	II	Sol lateral segment
Sol Lateral inferior subsegment	III	III	Sol lateral segment
Sol medial subsegment	IV	IVa, IVb	Sol medial segment
Sag anterior inferior subsegment	V	V	Sağ anterior segment
Sag anterior superior subsegment	VIII	VIII	Sağ anterior segment
Sag posterior inferior subsegment	VI	VI	Sağ posterior segment
Sag posterior superior subsegment	VII	VII	Sağ posterior segment

### 2.2.2. Karaciğerin Damarlanması

Portal ven hepatik kanlanmanın %75'ini sağlar. Süperior mezenterik ven ile splenik venin pankreas boynu arkasında birleşmesi ile oluşur. Valf içermediği için düşük basınçta yüksek kanlanma sağlar. Portal ven 6–8 cm uzunluğunda ve yaklaşık 1 cm çapındadır (16, 18). Hilusta sağ ve sol portal dalları verir ve daha distalde karaciğer içerisinde segmenter dallara ayrılır (18, 19).

Hepatik Arter karaciğer kanlanmasının %25'ini, oksijenizasyonunun ise %30-50'sini karşılamaktadır. Ana hepatik arter çölyak trunkustan ayrıldıktan sonra süperior gastroduedonal ve sol gastrik dallarını verir ve arteria hepatica propria adını alır. Arteria hepatica propria karaciğere girmeden önce sağ ve sol hepatik arter dallarını verir (18).

Hepatik ve portal sistem arasında basınç ilişkisi vardır. Portal basınç arttığında arteriyel basınç azalmaktadır (20).

Karaciğerin venöz drenajı üç ana hepatik ven aracılığı ile VKİ' a olmaktadır. Sağ hepatik ven sağ karaciğerin büyük bir kısmını drene eder ve VKİ 'un sağ tarafına açılır. Orta hepatik ven sağ ve sol lobu ayırırken esas olarak IV nolu segmenti drene etmektedir. Sol hepatik ven II ve III nolu segmentleri drene eder. Orta ve sol hepatik venler intrahepatik olarak birleşirler ve VKİ 'a sol taraftan açılırlar. Kaudat lobun venöz drenajı ise bağımsız olarak direk VKİ 'a olmaktadır (18).

### 2.3. Hepatosteatoz

Hepatositlerde yağ veziküllerinin (trigliserid) birikimi ile giden bir hastalıktır (21, 22). Karaciğer yağlanması uzun yıllardan beri bilinen bir kavramdır. Değişik nedenlerle yapılan karaciğer biyopsilerinde sıklıkla karşılaşılan bu bulgu klinik tablonun gelişimine göre akut karaciğer yağlanması veya kronik karaciğer hastalığı formundaki karaciğer yağlanmaları şeklinde karşımıza çıkabilir. Histopatolojik bulgulara göre mikroveziküler yağlanma, makroveziküler yağlanma ve mikst tipte yağlanma gibi sözcüklere birçok yerde rastlamak mümkündür.

Bu yönüyle baktığımızda karaciğer yağlanması sebep, patogenezi ve klinik seyir bakımından birbiriyle ilişkisiz çok sayıda karaciğer hastalığının ortak bir histopatolojik bulgusu olarak görülebilir (23). Karaciğer yağlanmasının başlı başına bir hastalık olarak ele alınması ve bugünkü bakış açımız, 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun NASH (non alkolik steatohepatit) ismi ile tanımlanmasından sonra şekillenmeye başlamıştır (24). Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olması nedeniyle isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için yeni bir tanımlama olan NAYKH kavramı ön plana çıkarılarak NASH'ler bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanmıştır.

NAYKH son dönem karaciğer hastalığına progresyon gösterebilen ve her geçen gün önemi daha da fazla fark edilen klinik ve patolojik bir durumdur (25).

#### 2.3.1. Epidemiyoloji

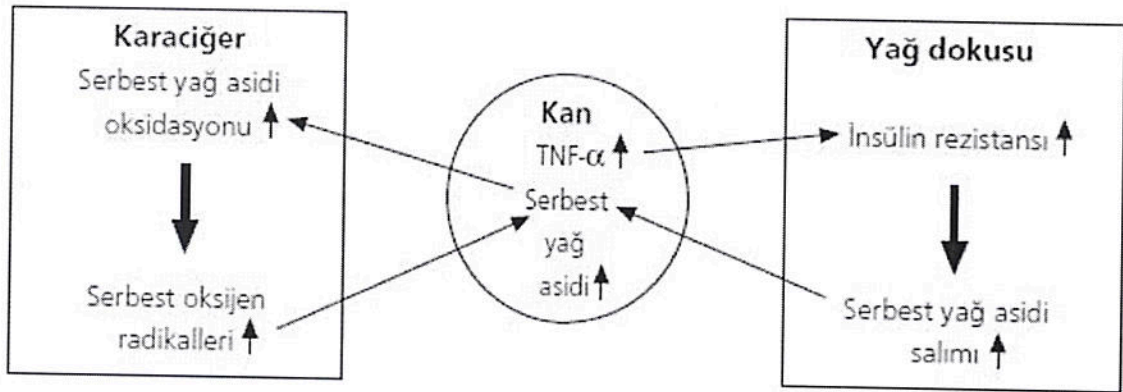
Tüm dünyadaki prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte genel popülasyonun yaklaşık % 10-24'lük kesimini etkiler. Her yaş grubunda ve hemen her ırkta görülebildiği gibi belirli bir cinsiyet üstünlüğü de saptanmamıştır (26).

#### 2.3.2. Etyopatogenezi

İlk defa 1998'de Day tarafından ortaya atılan, iki darbeli NASH modeli halen patogenezi en çok kabul edilen modeldir. Bu modelde ilk darbeyi karaciğerde yağlanma oluşturur. İlk darbenin önemi yağlanmanın karaciğeri daha sonra gelecek olan ikinci darbeye duyarlı hale getirmesidir. İkinci darbe ise karaciğerde hücresel stres

ürünleri olan serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması ve bunların karaciğerde fibrozis gelişimine kadar uzanan hasar meydana getirmesidir. İki darbeli hasar teorisinde en sık karşımıza çıkan faktörler ise TNF- $\alpha$  (Tümör nekroz faktör  $\alpha$ ) ve insülin rezistansıdır (25).

TNF- $\alpha$ , endotoksin-sitotoksin bağlantılı hücre hasarı yaparak NASH patogenezinde önemli rol aldığı düşünülen bir sitokindir. İnsülin rezistansı da NASH hastalarının hemen hemen tümünde görüldüğünden, hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (27) (Şekil 4).



**Şekil 4.** NASH patogenezinde karaciğer, yağ dokusu ve dolaşımdaki TNF- $\alpha$ , serbest yağ asitleri ve insülin rezistansı ilişkisi.

### 2.3.3. Tanı

NAYKH bulunan hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Eğer hastada semptomlar varsa bunlar genellikle sağ üst kadranda ağrısı, yorgunluk ve halsizlik gibi nonspesifik bulgulardır. Fizik muayene ile en sık saptanan bulgular ise obezite ve hepatomegalidir. Laboratuvar bulguları arasında serum aminotransferazlarda (ALT ve AST) ılımlı yükseklik izlenir ve sadece ALT, AST yüksekliği de görülebilir (26).

Radyolojik tanı yöntemlerinden USG, BT ve MRG nin NASH tanısında sensitivitesi ve spesifitesi sınırlıdır (28). Klinik şüpheyi desteklemek ve histolojik evreleme yapabilmek için altın standart olan yöntem karaciğer biyopsisidir (29).

## 2.4. Hepatosteatozda Kullanılan Radyolojik Yöntemler

### 2.4.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi kolay uygulanabilir, ucuz, noninvaziv olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle karaciğer yağlanması şüphesi olan olgularda ilk sırada tercih edilen yöntemdir (30).

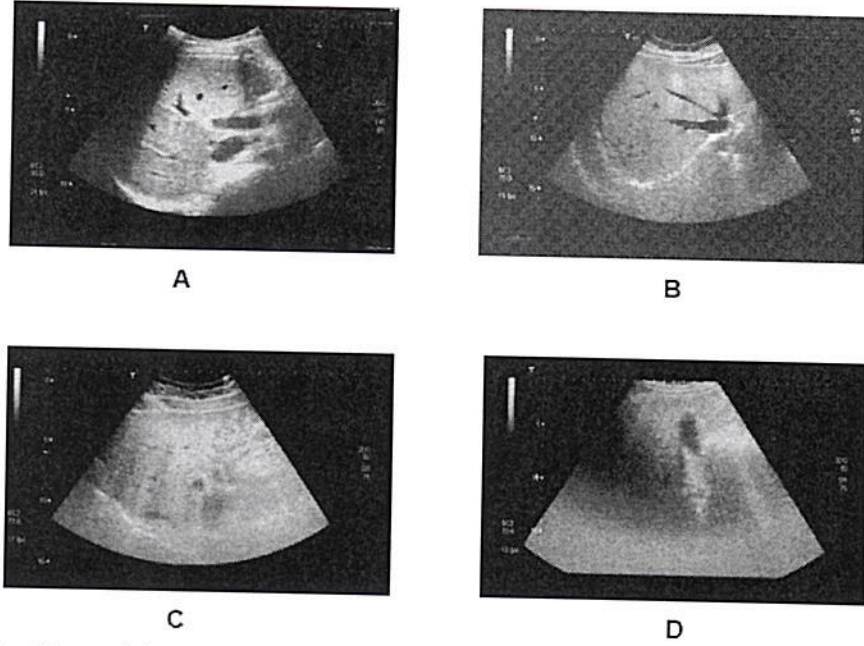
Ultrasonografik olarak normal karaciğer, bağ dokusu ve küçük damarların oluşturduğu kırçılı görünüm veren, homojen ince lineer eko örneğine sahiptir. Ekojenitesi normal renal korteks ekosuna göre izoekoik veya hafif hiperekoik duruma gelir. Dalak ekojenitesinden hafifçe yüksek, pankreas ekojenitesinden daha düşüktür. Normal karaciğerde, transvers seyreden portal venlerin parlak eko veren duvarları bulunur. Hepatik venlerin ekojen duvarları olmayıp kraniale doğru çapları artar ve oblik olarak vena kava inferiora açılırlar. Normalde hepatic arter dalları ve intrahepatik safra yolları ultrasonografik incelemede görülmezler (30).

Yağlı karaciğerin ultrasonografik görünümü yağlanma miktarına, diffüz veya fokal yağlanmaya bağlı olarak değişir. Ultrasonografide, karaciğerdeki diffüz yağlanma, uniform ekojenite artışı şeklinde görülür. Yağlanma derecesi arttıkça, normalde portal venlerin kenarlarındaki glisson kapsülüne ait ekojen görünümler kaybolur (31) (Resim1).

Diffüz karaciğer yağlanması ultrasonografik olarak üçe ayrılır:

1. Hafif; hepatic ekojenitede minimal diffüz artış, intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma görülebilir.
2. Orta; hepatic ekojenitede orta derecede diffüz artış. İntrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemez.
3. Şiddetli; ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobun posterior segmentine ultrasesin zayıf penetrasyonu, intrahepatik damarların kenarları ile diyafragma ayırt edilemez .





**Resim 1.** A. Normal karaciğerin USG görünümü. B. Hafif yağlanma ile uyumlu olarak ekojenitede minimal artış mevcut. C. Orta yağlanma ile uyumlu olarak portal ven ekojeniteleri seçilemiyor, karaciğerin ekojenitesi artmış. D. Şiddetli yağlanmada karaciğer sağ lob posterioru ve diyafragma sesin zayıf penetrasyonu ve karaciğer ekojenitesinde belirgin artış dikkati çekiyor.(31)

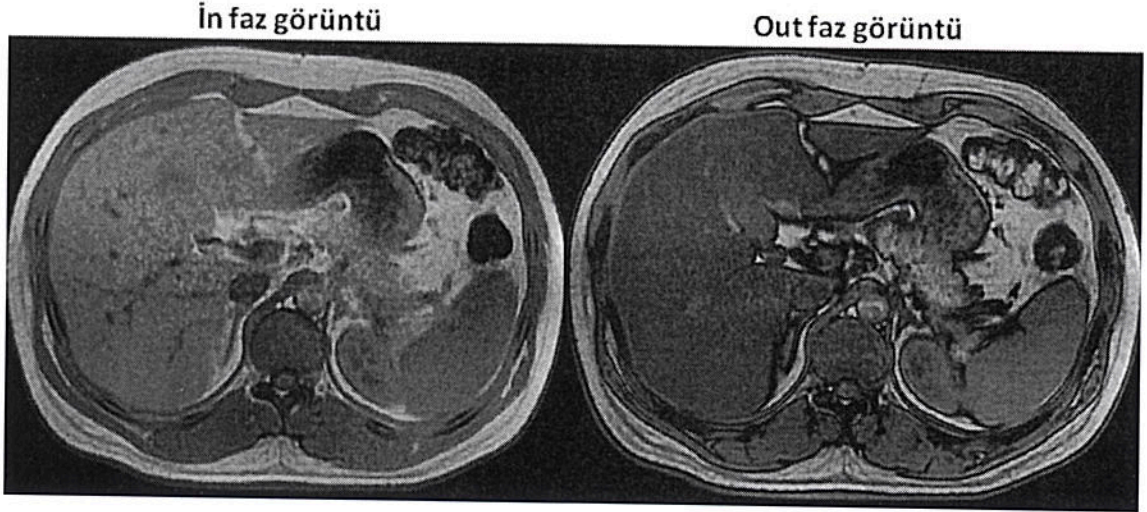
Yapılan çalışmalar USG'nin yağlı karaciğeri saptamadaki sensitivitesini %60-94, spesifitesini ise %66-95 olarak bulmuştur (32, 33). Ancak tekniğin en önemli dezavantajı operatör bağımlı oluşudur.

Bazı çalışmalar ultrasonun fibrozis ile yağlanmayı birbirinden güvenilir bir şekilde ayıramayacağını göstermekteyken (34, 35), diğer çalışmalar en azından yüksek derecedeki fibrozisin posterior atenüasyon olmaksızın ekojeniteyi arttırmasının ayırım konusunda yardımcı olabileceğini öne sürmektedir (32, 36).

Yöntemin x-ışını gibi zararlı ışınları içermemesi, kolay erişilebilir ve ucuz oluşu en önemli avantajlarıdır. Halen NAYKH tanı ve takibinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir (37, 38). Ancak ultrasonografi daha önce de belirtildiği gibi operatör ve cihaz bağımlıdır ve yağlanma miktarının belirlenmesini tam olarak sağlayamamaktadır. Fibrozis ile yağlı karaciğer ayırımını yapmadaki etkinliği ise hala tartışmalıdır. Hafif ve orta derecedeki yağlı karaciğerde sensitivitesi düşüktür ve karaciğer nakli donör adayının ve NAYK'lı hastanın takip değerlendirilmesinde yeterli değildir.

### 2.4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, vücutta bulunan protonların farklı salınım frekansına sahip olmaları temel alınarak geliştirilmiş kesitsel görüntüleme yöntemidir. Günümüzde, karaciğerdeki yağ varlığını göstermede en spesifik görüntüleme yöntemidir (39). Karaciğerde yağ varlığı rutin olarak alınan T1-ağırlıklı MRG görüntülerde intensite artışı olarak görülmekle birlikte (40), sıklıkla “dual-echo” olarak bilinen yöntemde out faz görüntülerde in faz görüntüye nazaran sinyal kaybı olması ile tanınır (Resim 2).

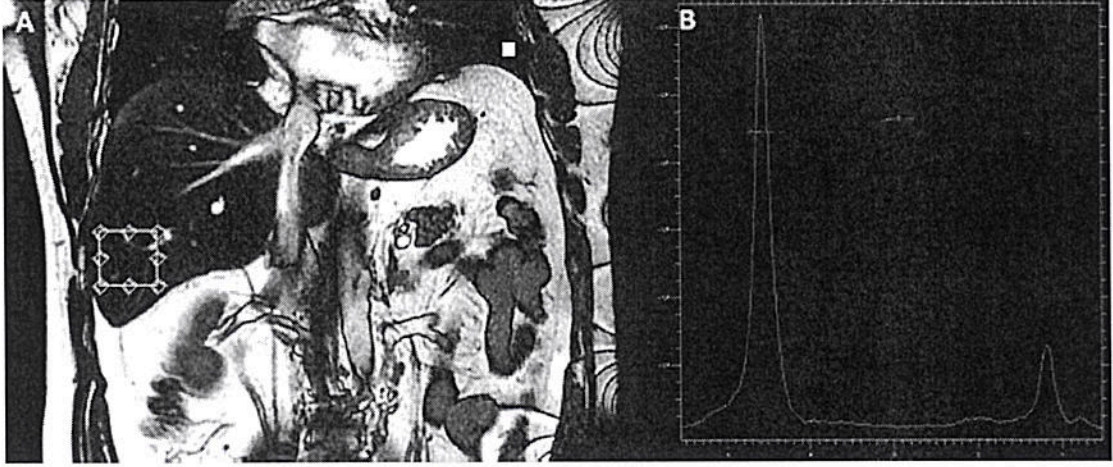


**Resim 2.** Karaciğer yağlanması olan hastada “Dual echo” yöntemi ile elde edilmiş in ve out faz görüntülerde, out faz görüntüde, in faz görüntü ile karşılaştırıldığında intensitenin düştüğü görülüyor (41).

Yağ varlığının kantitatif değerlendirilmesi amacı ile ise sıklıkla kimyasal çift görüntüleme yöntemleri veya MR spektroskopisi kullanılmaktadır. Bu iki yöntem de kimyasal çift farkını, yani yağ moleküllerine bağlı metilen gruplarıyla sudaki hidroksil gruplarının salınım frekans farklılığını temel almaktadır.

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) tetkiki, yapılan çalışmalar ile karaciğerdeki yağ miktarını ölçmedeki doğruluğu kanıtlanmış (42, 43) ve pek çok kişi tarafından referans kabul edilen görüntüleme yöntemidir. MRS ile incelenen dokudaki organik bileşiklerin varlığı ve miktarı belirlenebilmektedir (Resim 3). Bu sayede nükleer manyetik rezonans spektrumunda saptanan lipid piklerinin toplamının lipid ve su piklerinin toplamına oranlanması ile karaciğer yağ yüzdesi hesaplanır. Karaciğer MRS’de tek voksel spektroskopisi inceleme yöntemleri kullanılmakta, bunlardan ise STEAM tekniği öne çıkmaktadır (44). Teknik ile ilgili her merkezde bulunmaması,

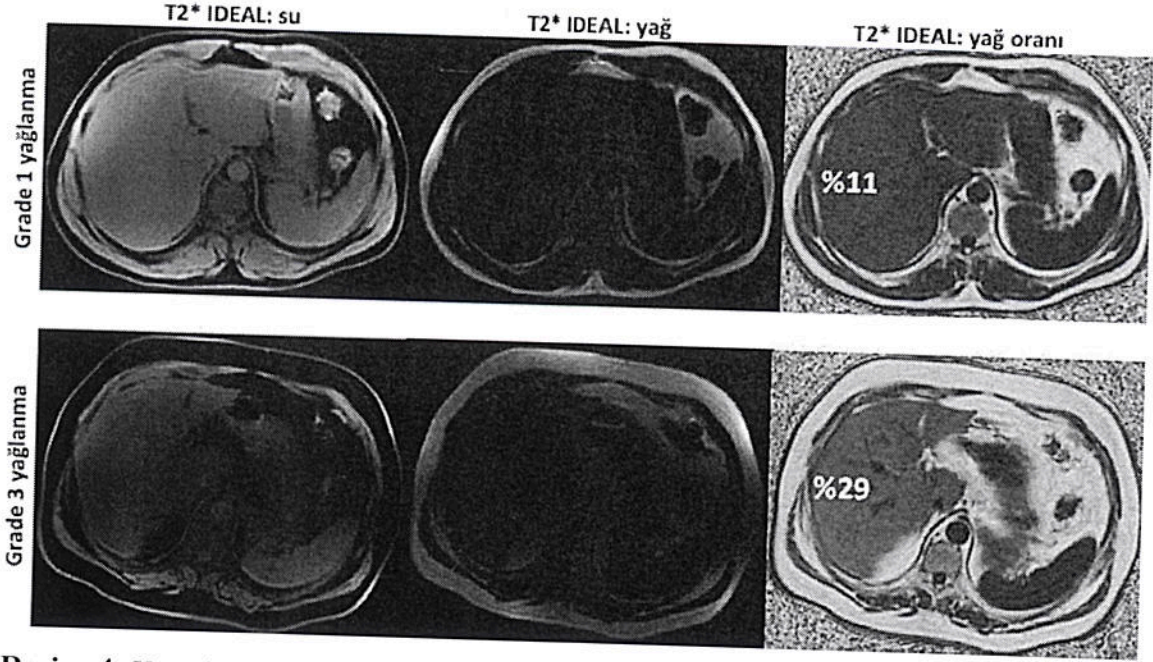
değerlendirmenin deneyim gerektirmesi ve bütün karaciğerin değil, sadece incelenen alanın değerlendirilebilmesi gibi sınırlamalar bulunmaktadır.



**Resim 3.** A. MR spektroskopisi tetkikinin planlanması için koronal görüntü üzerine yerleştirilen spektroskopisi vokseli görülüyor. B. MRS tetkikine göre %18 yağlanması olan hastanın nükleer manyetik rezonans spektrumunda büyük su pikinin yanındaki yağ piki görülüyor (41).

Kimyasal şift görüntüleme 1984 yılında Dixon tarafından tanımlanmış iki nokta yöntemi (45) ve bu yöntem temel alınarak tanımlanmış yöntemlerin genel ismidir. Daha önce belirtildiği üzere yağ ve su sinyalleri arasındaki frekans farklılığını kullanarak in faz ve out faz görüntüler oluşturulmaktadır. Farklı eko zamanlarında su ve yağ moleküllerinin sinyal yönlerinin farklı olması in faz görüntülerde su+yağ toplam sinyali, out faz imajlarda ise su-yağ sinyali elde edilmesini sağlamaktadır. Bu sayede karaciğer yağlanmasının hem kalitatif hem de kantitatif değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Ancak kantitatif değerlendirmenin hassas yapılabilmesi için MRG ve yağ molekülü ile ilişkili pek çok faktörün düzeltilmesi gerekmektedir. Ayrıca BT tetkikinde olduğu gibi yağ ile birlikte karaciğerde demir birikiminin varlığı temel kimyasal şift görüntüleme yöntemlerinin hassasiyetini bozmaktadır. Tariflenen olumsuz etkenleri ortadan kaldırmaya yönelik yakın zamanda geliştirilen kimyasal şift görüntüleme yöntemlerinden birisi IDEAL-IQ ile proton dansite yağ yüzdesi hesaplamasıdır (46, 47). Bu yöntem ile yağ ve suya ait sinyaller birbirinden ayrılarak yağ haritası elde edilmekte, elde edilen görüntü üzerine konulan bir ROI ile istenilen bölgedeki yağ yüzdesi hesaplanabilmektedir (Resim 4). Yapılan çalışmalarda yöntemin daha önceki referans görüntüleme yöntemi olan MRS ile (48, 49) ve tanıda altın standart olan karaciğer

biyopsisi ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır (50, 51). MRS tekniğine nazaran daha kolay uygulanabilmesi yöntemin üstünlüklerinden olup, tüm karaciğerde istenilen bölgedeki yağ yüzdesi bilgisinin kısa sürede elde edilmesi bakımından da oldukça avantajlıdır



**Resim 4.** Karaciğer yağlanmasında IDEAL-IQ sekansı ile elde olunmuş yağ, su ve yağ oranı görüntüleri. Üst sütunda karaciğer biyopsisine göre %30, IDEAL-IQ ölçümüne göre %11 karaciğer yağlanması olan hastanın, alt sütunda ise karaciğer biyopsisine göre %80, IDEAL-IQ ölçümüne göre %29 karaciğer yağlanması olan hastanın görüntüleri bulunmakta (41).

Hem MRS hem de kimyasal şift görüntüleme yöntemlerinin karaciğer biyopsisi ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmış olmakla birlikte, fibrozis varlığı her iki yöntemde de korelasyonu azaltmaktadır (50, 52).

MRG yöntemlerinin en önemli avantajı iyonizan radyasyon içermemesi olup çocuk hastalarda veya takip gerektiren durumlarda rahatlıkla kullanılabilir. Ancak bu yöntemin diğer yöntemlere göre pahalı olması ve uzun zaman alması başlıca dezavantajlarını oluşturmaktadır.

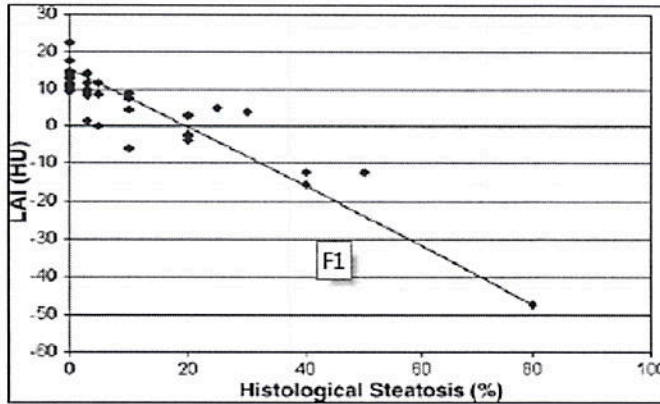
#### 2.4.3. Bilgisayarlı Tomografi

BT x-ışını kullanarak dokuların ışını soğurma derecesine göre ayrımlarını sağlayan kesitsel görüntüleme yöntemidir. Özellikle multidetektör BT teknolojisinin gelişmesiyle karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Karaciğer dokusunda x ışını penetrasyonuna bağlı atenüasyon değerinde düşme yani daha hipodens görünüm yağlı karaciğerin tipik bilgisayarlı tomografi bulgusudur. Artan yağlanma derecesi ile karaciğer atenüasyon değerinde düşme görülür. Hastalısız karaciğerde kontrastsız incelemede hepatik vasküler yapılar karaciğer parankimine göre daha düşük dansitede görülürken, yağlı karaciğerde parankimal dansite düşüşüne görece vasküler yapılar daha yüksek dansitede izlenir.

BT ile karaciğer yağlanmasının saptanmasında dansite ölçümlerinden faydalanılmaktadır. Kontrastsız BT incelemesinde normal karaciğer parankiminin dansitesi yaklaşık 50-57 HU olup, dalak dansitesine göre yaklaşık 8-10 HU daha yüksektir (53) Kodama ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada karaciğer dansitesinin 40 HU olmasının histopatolojik olarak yaklaşık %30, 30 HU olmasının ise yaklaşık %50 steatoz ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (54). Fakat yapılan çalışmalarda mutlak HU değerinin objektif olmadığı, farklı BT cihazlarında farklı neticeler alınabildiği bildirildiğinden yağlanmanın saptanmasında yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle dansite değerlerini başka dokularla (dalak, kas gibi) karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır (55, 56).

Alınan kontrastsız BT kesitlerinde karaciğer ve dalak dansite değerleri ölçülmekte ve bu değerler arasındaki farka göre yağlanma derecesi saptanmaktadır (Şekil 5). LAI olarak adlandırılan bu yöntemin güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmiştir (54, 57-59) (Tablo 2).



Şekil 5. Kontrastsız BT ile elde edilen karaciğer atenüasyon değerleri ile yağlanma arasındaki ilişkiyi gösteren grafik (59)

**Tablo 2.** LAI değerleri ile histopatolojik yağlanma yüzdesi arasındaki ilişki (58)

LAI(HU)	Hepatosteatoz
$LAI \geq 5$	$\leq \% 5$
$5 > LAI > -10$	$\% 6 - \% 30$
$-10 \geq LAI$	$\geq \% 30$

Karaciğerin dalağa göre daha düşük dansiteye sahip oluşu %88-95 sensitivite, %90-99 spesifite ile yağlı karaciğeri saptamaktadır (56,60). Karaciğer-dalak oranının 1.1'in üstünde olması ise en azından orta dereceli yağlanmayı düŐündürmektedir (61). Yukarıda tanımlanan yöntemler ile karaciğer biyopsisinin karŐılaŐtırıldıęı bir çalışmada ise en güvenilir yöntemin karaciğer dansitesi ölçümü olduğu sonucu ortaya çıkmıŐtır (58). Ayrıca %30 ve üzeri makroveziküler steatozu saptamada görsel değerlendirmenin de LAI kadar doğru sonuçlar verdiği saptanmıştır (59). Buna göre kontrastsız BT de sağ hepatik lob steatozunun değerlendirilmesi beŐ puanlık bir sınıflama kullanılarak yapılmıştır (Resim 5). Buna göre;

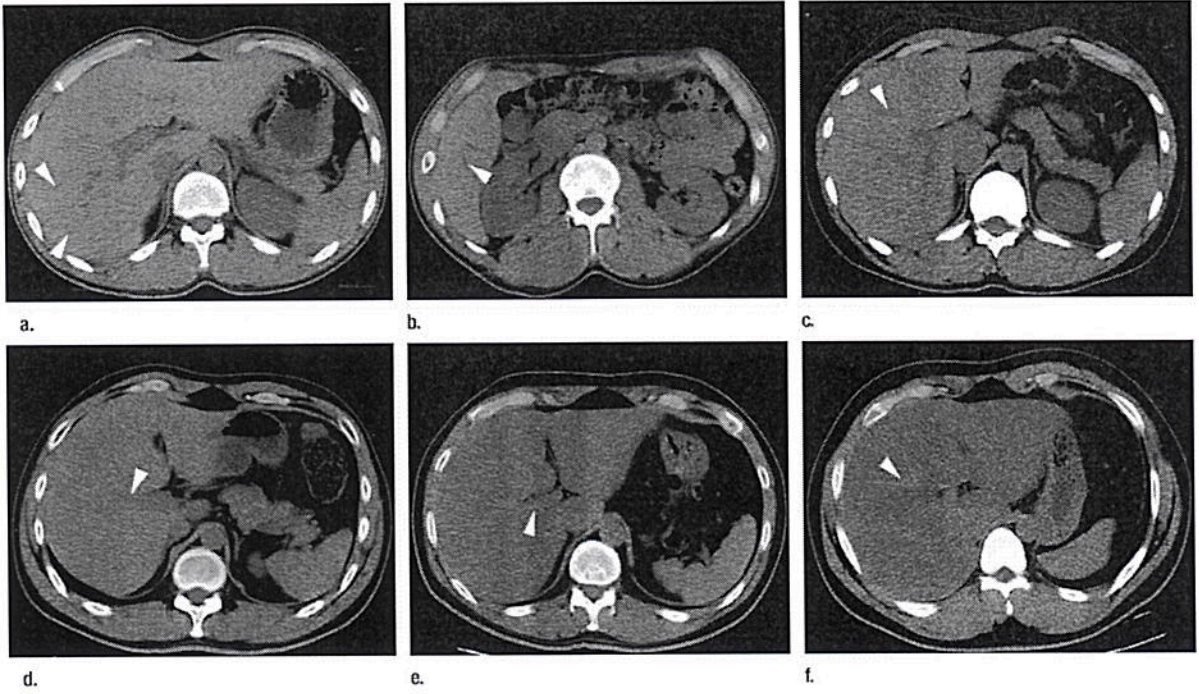
**Grade 1.** Hepatik damarlar KC in periferik üçte birindeki parankimden daha az atenüasyon gösterir.

**Grade 2.** Hepatik damarlar KC in orta üçte birindeki hepatik parankimden daha az atenüasyon gösterir.

**Grade 3.** Hepatik damarlar KC in merkezi üçte birindeki hepatik parankimden daha az atenüasyon gösterir.

**Grade 4.** Hepatik damarlar hepatik parankim ile aynı atenüasyonu gösterir.

**Grade 5.** Hepatik damarlar hepatik parankimden daha fazla atenüasyon gösterir.



**Resim 5.** Kontrastsız CT de hepatik steatozun görsel derecelendirilmesi. a,b) Grade1, c)Grade 2 d) Grade 3 e) Grade 4 f) Grade 5 yağlanmayı göstermektedir.(59)

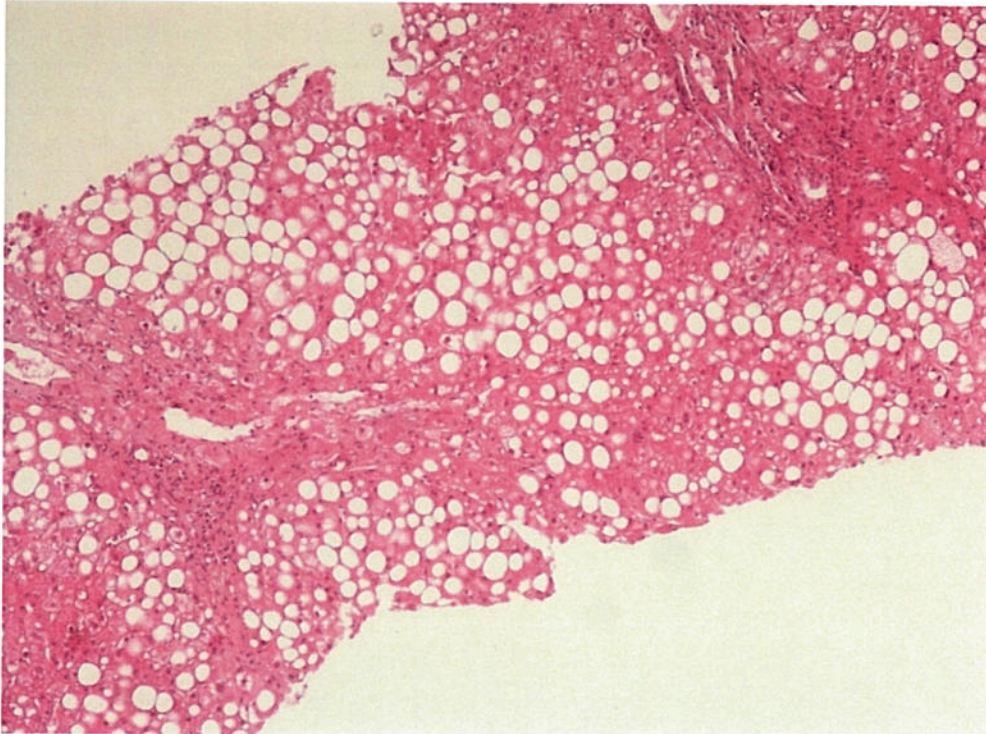
### 2.5. Hepatosteatozda Biyopsi ve Histolojik Bulgular

Karaciğer yağlanmasının histopatolojik bulgusu hepatositler içerisinde mikroveziküler veya makroveziküler formda veya her iki özelliği de bir arada barındıracak şekilde yağ vakuollerinin görülmesidir (Resim 6). Ludwig'in orijinal makalesinde tanımladığı histopatolojik bulgular: karaciğer biyopsisinde belirgin yağlanma (makroveziküler), lobuler hepatit, fokal nekroz, mikst tip iltihabi infiltrasyon bulguları ve çoğu hastada Mallory cisimcikleri ve fibrozis şeklindedir (24).

Alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve NAYKH'nin değerlendirilmesinde Brunt'un dereceleme ve evreleme sistemi veya modifiye Brunt sistemi kullanılmaktadır.(Tablo 3)

**Tablo 3.** NAYKH bağı steatohepatit lezyonlarının evrelendirilmesi (62)

Evre I (Hafif)	Steatoz	Ağırlıklı olarak makroveziküler, lobüllerin < %66 'sını içeren
	Balonlaşma	Nadiren görülür, zon 3 hepatositlerde
	Lobular inflamasyon	Hafif akut (polimorf) enflamasyon ve nadiren kronik enflamasyon (mononükleer hücreler)
	Portal inflamasyon	Yok veya hafif derecede
Evre II (Orta)	Steatoz	Herhangi bir derecede yağlanma, genellikle makro ve mikroveziküler karışık
	Balonlaşma	Belirgin ve zon 3 'de
	Lobular inflamasyon	Balonlaşmış hepatositlere eşlik eden polimorflar, periselüler fibrozis görülebilir; hafif kronik enflamasyon izlenebilir
	Portal inflamasyon	Hafif – orta derecede
Evre II (Şiddetli)	Steatoz	Tipik olarak > %66 (panasiner), genellikle karışık tipte
	Balonlaşma	Ağırlıklı olarak zon 3 'de, belirgin
	Lobular inflamasyon	Akut ve kronik enflamasyon; polimorfların zon 3 'deki balonlaşma ve perisinüzoid alanlarda yoğunlaşması görülebilir
	Portal inflamasyon	Hafif – orta derecede

**Resim 6.** Makroveziküler yağlanma



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Etik Kurulunun 26.01.2015 tarihli, 2015/20 karar no'lu izni doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Olgular

2011-2014 yılları arasında GÜTF Hastanesi Radyoloji Anabilim dalında viral hepatit nedeniyle rutin karaciğer biyopsisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların batına yönelik yapılan yakın tarihli (1 hafta-6 ay) kontrastsız BT tetkikleri PACS sisteminden taranarak belirlendi. Kontrastsız abdominal BT görüntüleri olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

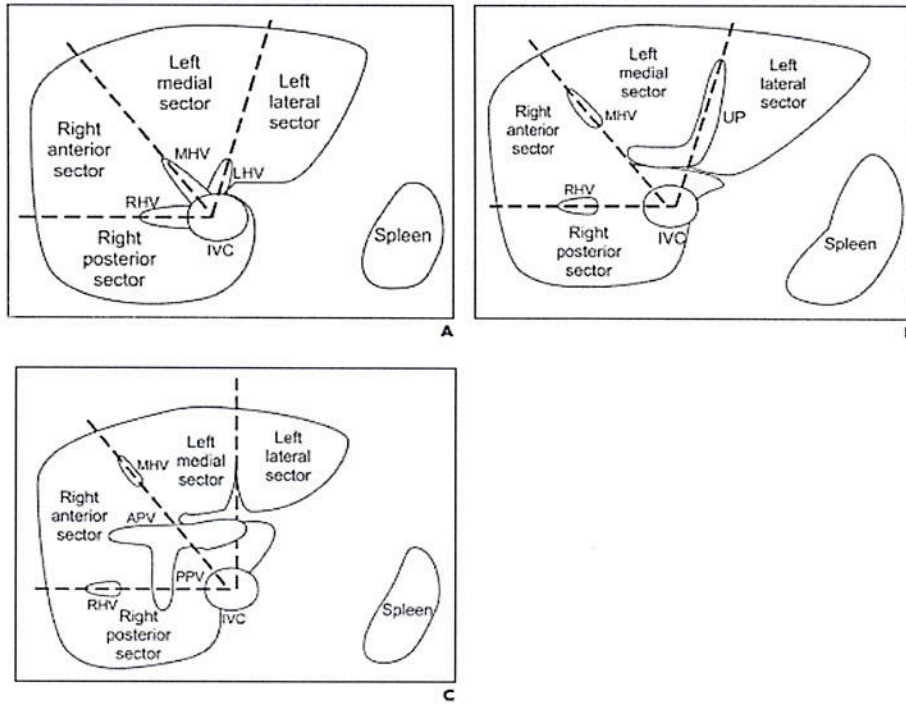
BT incelemeleri ile histopatolojik veriler retrospektif olarak karşılaştırıldı. Histopatolojik veriler Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden elde edildi.

#### 3.2. Bilgisayarlı Tomografi Çekim Protokolü ve Değerlendirme

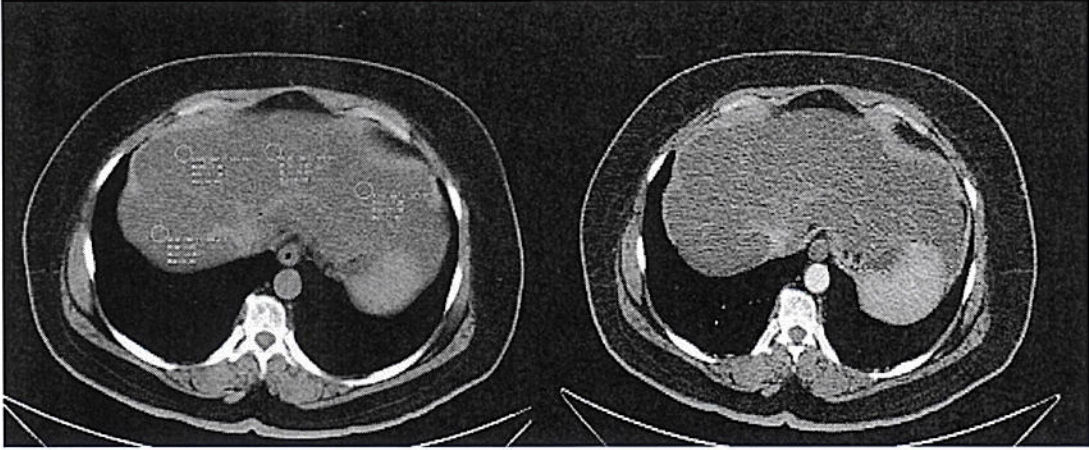
BT incelemeleri 64-dedektörlü (VCT XTe Light Speed; General Electric, Milwaukee, USA) ve 6 dedektörlü (Brilliance CT, Philips Healthcare, DA Best, The Netherlands) spiral BT cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda rutin tüm abdomen BT incelemeleri, supin pozisyonda, oral ya da intravenöz kontrast madde verilmeden karaciğerin tamamı ve mesanenin tabanı incelemeye dahil edilecek şekilde, transvers planda, 5 mm kalınlığında kesitlerle, 100-120kV ve 200-450 mAs ile taranmıştır.

Elde edilen kontrastsız BT görüntülerinde 12 farklı ROI saptayıp atenuasyon ölçümlerini elde ettik ve ROI'leri tarif etmek için sağ hepatic venin konflüansı, sol portal venin umbilikal kısmı ve sağ portal venin posterior dalını içeren üç tane temsili seviye seçtik. Her bir temsili seviyede, karaciğer dört sektöre ayrılmıştır (sağ posterior, sağ anterior, sol mediyal ve sol lateral). Bu sektörler Couinaud segmentasyon sisteminin bir modifikasyonu ile tanımlanmıştır. Karaciğer sağ posterior sektörüne VI ve VII nolu segmentler, sağ anterior sektörüne V ve VIII nolu segmentler, sol lob mediyal sektörüne IV nolu segment, sol lob

lateral sektörüne II ve III nolu segmentler dahildir (Şekil 6). Rastgele her bir sektörün içine çekilen bir ROI, büyük damarlardan ve biliyer sistemden yoksun alanlara yerleştirilmiştir. ROI yerleştirme sırasında özellikle hepatosteatozu mevcut olgularda sorun oluşturan ana vasküler yapılardan yoksun alanların seçimi, kullanılan kesite karşılık gelen kontrastlı görüntülerle kontrol edilerek yapıldı (Resim 7). Bu alanlardan ölçülen HU değerlerinin ortalaması alınarak MHA değeri bulundu. Her bir ROI  $1.0 \pm 0.1 \text{ cm}^2$  olarak ölçülmüştür. Ayrıca, her bir temsili dilimde dalak içerisine de bir ROI yerleştirildi. Dalağa yerleştirilen ROI'lerden ölçülen HU değerlerinin ortalaması alınarak MSA hesaplandı. MHA değerinden MSA değeri çıkarılarak LAI bulundu. (LAI = MHA-MSA)



**Şekil 6.** Karaciğerde atenüasyon ölçümü için Sektörler ve sınırlar Couinaud segmentasyon sisteminin uyarlanmasıyla tanımlanmıştır. Kesik çizgiler sektörler arasındaki sınırı vurgulamaktadır (54).



**Resim 7.** Kontrastsız BT kesitinde dalak ve vasküler yapılara denk gelmeyecek şekilde kontrastlı kesitlerle kontrol edilerek yerleştirilmiş ROI'ler

### 3.3. Biyopsi Alınması

Perkütan karaciğer biyopsisi gerekli antisepsi kurallarına uyularak USG eşliğinde subkostal veya interkostal aralıktan 18Gy tru cut iğne yardımıyla yapıldı. Alınan örnekler histopatolojik değerlendirmeye kadar %10 formol solüsyonu içerisinde saklandı.

### 3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Seçilmiş hastalardan elde edilen biyopsi materyalleri GAÜN Patoloji Anabilimdalı laboratuvarında % 10 luk formaldehit doku tespiti ve rutin takip işlemlerinden geçti. Elde edilen parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Elde edilen kesitler Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyama aşamasından sonra BT bulgularına kör, deneyimli bir patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskopunda değerlendirildi. Steatoz değerlendirilmesinde makrosteatoz içeren hepatositlerin yüzdesi saptandı.

### 3.5. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19 programı ile Medcalc 9 (Mariakerke, Belçika) programları kullanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov Testi ile incelenmiş olup; normal dağılım sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametrik yöntemler

kullanılmıştır. Bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında Independent t Testi kullanılmıştır. Kantitatif verilerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Pearson korelasyon Testi kullanılmıştır. Sınır (Cut-off) değerleri hesaplanırken ROC (Receiver Operating Curve) eğrisi analizi kullanılmıştır. Kategorik cevap değişkenin ikili (diatom) ve çoklu (multinomial) kategorilerde açıklayıcı değişkenlerle sebep – sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi kullanılmıştır. Bağımsız değişken ile bağımlı değişken arasındaki nedenselliği neden-sonuç ya da faktör-cevap şeklinde matematiksel model olarak ortaya koymak için regresyon analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Cohen'in kappa testi kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama  $\pm$  Ss. (standart sapma) ve medyan Range (maximum - minimum) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05'ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve uygulama Hastanesi'nde toplam 110 olgu ile yapılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, MHA, MSA, MHA/MSA, LAI değerleri ve histopatolojik sonuçları Tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 4.** Çalışmaya dahil edilen olguların tanımlayıcı özellikleri ve bulguları

No	Ad-Soyad	Yaş	Cinsiyet	MHA	MSA	MHA/MSA	LAI	Patoloji %
1	A.Ö.	55	E	36	46	0,78	-10	7
2	M.Ş.G.	74	E	41	34	1,2	5	0
3	Ş.İ.	35	K	40	38	1,05	2	0
4	R.K.	40	E	59	45	1,3	14	2
5	H.Ç.	69	E	48	42	1,14	6	1
6	K.E	61	E	50	42	1,19	8	0
7	T.S.	41	K	57	49	1,16	8	0
8	M.B.	38	E	42	53	0,79	-9	10
9	D.A.	38	E	50	44	1,13	6	1
10	İ.Ö	75	E	52	45	1,15	7	2
11	A.Y.	77	E	37	46	0,8	-9	3
12	K.K.	64	E	54	42	1,28	10	0
13	O.E.	33	E	63	55	1,14	8	0
14	H.A.	49	K	55	46	1,19	9	2
15	Ü.Ş.	43	K	47	41	1,14	6	0
16	S.Y.	35	K	54	40	1,35	14	0
17	E.H.	62	K	48	44	1,09	4	2
18	M.A.K.	45	E	36	46	0,78	-10	10
19	M.D.	41	E	59	45	1,31	14	0
20	L.Ç.	49	K	44	41	1,07	3	15
21	M.B.	44	E	38	44	0,86	-6	10
22	E.M.	50	K	15	41	0,36	-26	40
23	A.T.	61	E	47	42	1,11	5	0
24	İ.G.	71	E	50	50	1	0	3
25	M.Ö	49	E	52	42	1,23	10	0
26	M.E.	24	E	54	45	1,2	9	0
27	A.B.	37	K	57	43	1,32	14	0
28	M.Ö.	61	E	47	36	1,30	11	2
29	F.O	37	K	48	48	1	0	0
30	M.G.K.	63	E	60	32	1,8	28	0
31	S.K.	26	E	65	50	1,3	15	0
32	M.Ş.	25	E	65	47	1,38	18	0
33	M.T.	79	E	48	37	1,29	11	0
34	A.D.	45	K	45	37	1,21	8	5

Tablo 4'ün Devamı								
35	E.İ.	53	K	65	40	1,6	25	3
36	F.C.	26	E	53	45	1,17	8	3
37	E.Ç.	25	E	60	49	1,22	11	0
38	F.D.	56	K	44	46	0,95	-2	7
39	A.C.	55	E	39	33	1,18	6	0
40	İ.K.	57	E	43	44	0,97	-1	10
41	A.K.	59	K	52	42	1,23	10	0
42	Z.D.	40	K	52	45	1,15	7	0
43	M.H.Y.	38	E	57	49	1,16	8	3
44	H.C.	51	E	54	50	1,08	4	6
45	M.S.T.	43	E	49	41	1,19	8	2
46	N.C.	67	E	65	51	1,27	14	3
47	F.Ö.	48	K	61	42	1,45	19	0
48	E.D.	31	E	61	49	1,24	12	2
49	N.B..	65	E	58	44	1,31	14	0
50	Ş.Ş.	55	K	37	40	0,925	-3	5
51	A.Y.	27	E	58	44	1,31	14	2
52	F.K.	45	K	57	41	1,39	16	2
53	O.A.	42	E	62	45	1,37	17	0
54	H.K.	53	E	50	38	1,31	12	2
55	M.Ş.	42	E	55	57	0,96	-2	0
56	H.K.	66	E	42	44	0,95	-2	15
57	E.D.	58	K	52	40	1,3	12	2
58	F.Ç.	22	K	69	45	1,53	24	0
59	T.T.	64	K	48	37	1,29	11	2
60	K.Y.	60	K	53	41	1,29	12	0
61	S.K.	34	E	50	41	1,21	9	3
62	N.A.	76	K	56	42	1,33	14	0
63	M.D.	49	K	54	42	1,28	12	0
64	G.A.	10	K	54	47	1,14	7	0
65	E.Ö.	62	K	55	37	1,48	18	0
66	H.M.K.	73	E	44	46	0,95	-2	15
67	D.D.	52	K	49	50	0,98	-1	15
68	S.B.	14	K	64	47	1,36	17	0
69	Ş.Ç.	58	E	55	44	1,25	11	0
70	M.Ö.	38	E	58	46	1,26	12	0
71	M.O.	45	E	55	48	1,14	7	5
72	F.T.	28	E	56	47	1,19	9	0
73	D.Ö.	42	K	52	41	1,26	11	4
74	D.A.	65	E	50	45	1,11	5	3
75	M.K.S.	23	E	58	53	1,09	5	0
76	M.S.	24	E	68	50	1,36	18	0
77	D.B.	66	E	52	44	1,18	8	10
78	S.A.	20	E	60	48	1,25	12	0
79	F.K.	62	K	65	46	1,41	19	1

Tablo 4'ün Devamı								
80	R.I.	54	K	54	46	1,17	8	5
81	F.H.	40	K	64	49	1,30	15	0
82	A.Y.	2	E	51	44	1,15	7	1
83	N.G.	20	K	73	50	1,46	23	0
84	Ö.F.D.	25	E	60	43	1,39	17	0
85	S.Y.	45	E	52	46	1,13	6	0
86	P.K.	38	K	60	49	1,22	11	0
87	R.B.	28	E	63	48	1,31	15	2
88	N.Y.	51	K	57	43	1,32	14	3
89	E.M.	44	E	63	47	1,34	16	0
90	A.G.	26	E	51	42	1,21	9	0
91	M.Ü.Y.	28	E	64	51	1,25	13	0
92	S.P.	24	K	66	51	1,29	15	0
93	Y.A.	25	E	63	45	1,4	18	0
94	E.K.	36	E	68	59	1,15	9	0
95	Ş.P.	37	E	55	50	1,1	5	0
96	Ş.S.	63	E	53	45	1,17	8	0
97	E.Y.	26	K	57	49	1,16	8	5
98	R.K.	50	K	52	50	1,06	2	7
99	E.K.	19	K	65	55	1,18	10	0
100	H.P.	40	E	48	41	1,17	7	1
101	T.K.	21	K	59	52	1,13	7	2
102	M.A.	54	E	53	45	1,17	8	0
103	B.Ç.	33	K	65	49	1,32	16	0
104	A.Ö.	50	E	58	48	1,20	10	0
105	H.Ö.	26	E	40	42	0,95	-2	25
106	F.Ü.	36	K	58	47	1,23	11	3
107	A.G.	29	E	55	50	1,1	5	0
108	H.A.	51	K	32	42	0,76	-10	20
109	H.İ.A.	34	E	48	50	0,96	-2	3
110	İ.E.	49	E	58	43	1,34	15	0

Bu olguların 67 (%60)'ı erkek 43 (%40)'ı kadındır. Olgularımızın patolojiye göre yağlanma oranı incelendiğinde 58 (%52,7)'inde hiç yağlanma görülmezken 52 (%47,3)'ünde karaciğer yağlanması görülmüştür. Patolojiye göre karaciğer yağlanması görülen olguların 5 tanesinde %1, 14 tanesinde %2, 11 tanesinde %3, 1 tanesinde %4, 5 tanesinde %5, 1 tanesinde %6, 3 tanesinde %7, 5 tanesinde %10, 4 tanesinde %15, 1 tanesinde %20, 1 tanesinde %25 1 tanesinde %40 yağlanma görülmüştür. BT'ye göre yağlanma incelendiğinde olguların 94 (%85,4)'inde  $\leq 5\%$  yağlanma, 15 (%13,6)'sinde % (6-30) yağlanma ve 1 (%0,9)'inde  $\geq 30\%$  yağlanma görülmüştür (Tablo 5).

**Tablo 5.** Olguların kategorik değişkenlerinin dağılımı

		Frekans (n)	Yüzde (%)
CİNSİYET	KADIN	43	40
	ERKEK	67	60
Patolojiye göre yağlanma durumu	YOK	58	52,7
	VAR	52	47,3
Patolojiye göre yağlanma	0	58	52,7
	1	5	4,5
	2	14	12,7
	3	11	10
	4	1	0,9
	5	5	4,5
	6	1	0,9
	7	3	2,7
	10	5	4,5
	15	4	3,3
	20	1	0,9
	25	1	0,9
	40	1	0,9
BT'ye göre yağlanma	≤5%	94	85,4
	(6-30)%	15	13,6
	>30%	1	0,9

Olguların cinsiyete göre yaş dağılımları değerlendirildi. Kadınların ortalama yaşı (43,56±14,927) ile erkeklerin ortalama yaşı (45,01±17,406) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,641). Cinsiyete göre yaş dağılımları benzerdir. (Tablo 6 ).

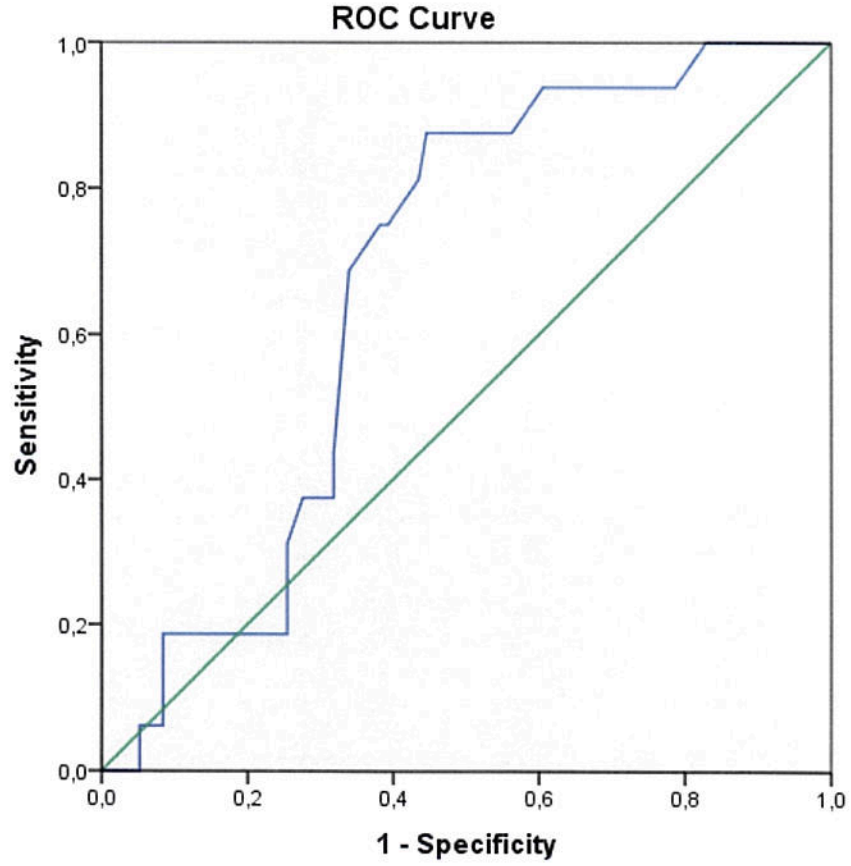
**Tablo 6.** Olguların cinsiyete göre yaş dağılımları

	CİNSİYET		
	KADIN	ERKEK	Toplam
Ortalama+_ss	43,56 ±14,927	45,01 ±17,406	44,45 ±16,426
Independent t test – Ss.: Standart sapma			

Patolojiye göre yağlanma durumuna karşılık olgu yaşı için Cut off (kestirim) değeri hesaplandı (Tablo 7) (Şekil 7, 8). Patolojiye göre yağlanmanın olup olmaması durumuna göre yaş için belirlenen Cut Off değerimiz >49 olup Sensitivite değeri 68,8



Spesifisite değeri 66,6 ve AUC (Area under the ROC curve) değeri  $0,672 \pm 0,059$  olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ )

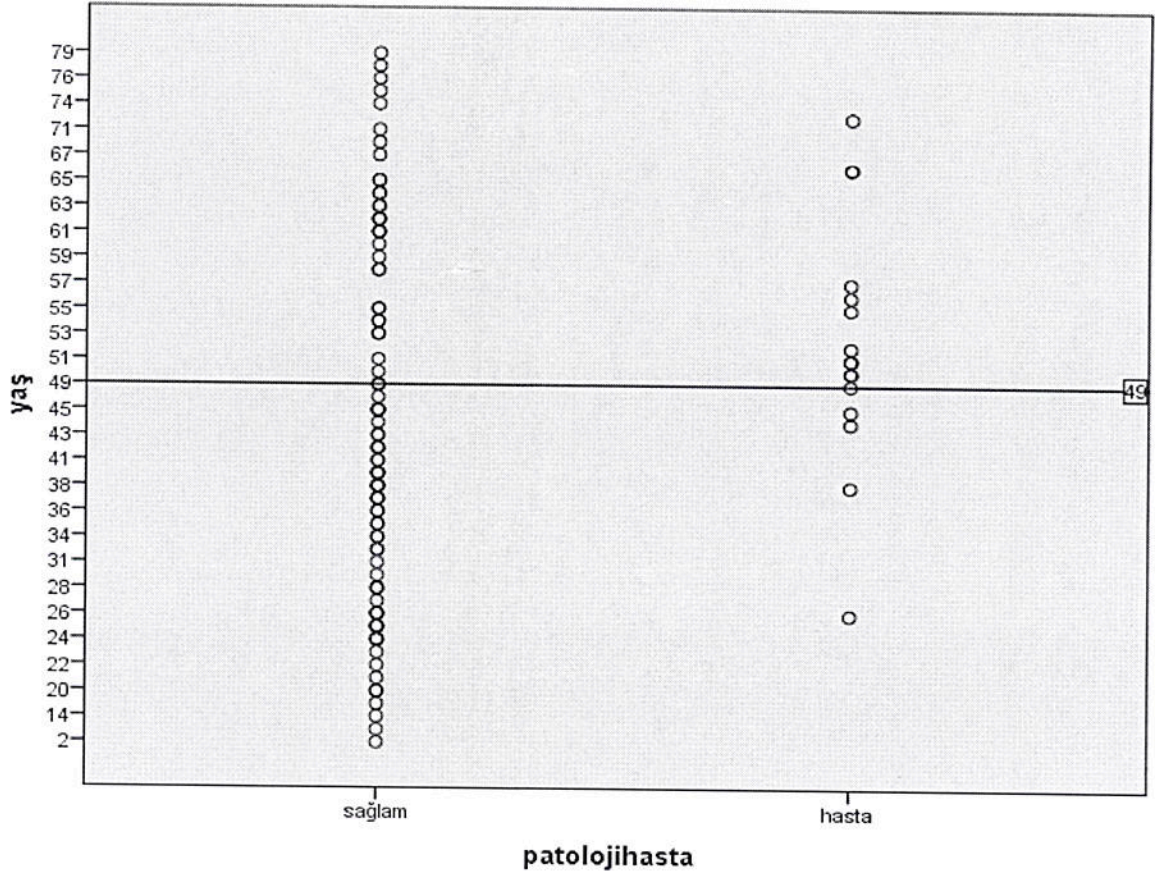


Diagonal segments are produced by ties.

**Şekil 7.** Histopatolojik yağlanma durumuna karşılık olgu yaşı için belirlenen Cut off değerine ait ROC eğrisi

**Tablo 7.** Histopatolojik yağlanma derecesine karşılık olgu yaşı için Cut off değeri

Patoloji	Cut Off	Sensitivity	Specificity	AUC±Ss	P
Yağlanma var-yok	>49	68,8	66,6	$0,672 \pm 0,059$	<0,001
ROC-CURVE AUC: Area under the ROC curve (Eğri altında kalan alan) Ss:Standart Sapma					



**Şekil 8.** Histopatolojik yağlanma derecesine karşılık olgu yaşı için cut off (kestirim) değeri

Cinsiyete göre patolojik yağlanma durumunu değerlendirdiğimizde erkek olgulardan 10 (%14,9) ünde yağlanma saptanmış, 57 (%85,1) sinde yağlanma saptanmamıştır. Kadın olguların ise 6 (%13,9) inde yağlanma saptanmış, 37 (86,1)'inde yağlanma saptanmamıştır. Çalışmamızda cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=1$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Cinsiyete göre histopatolojik yağlanma durumu

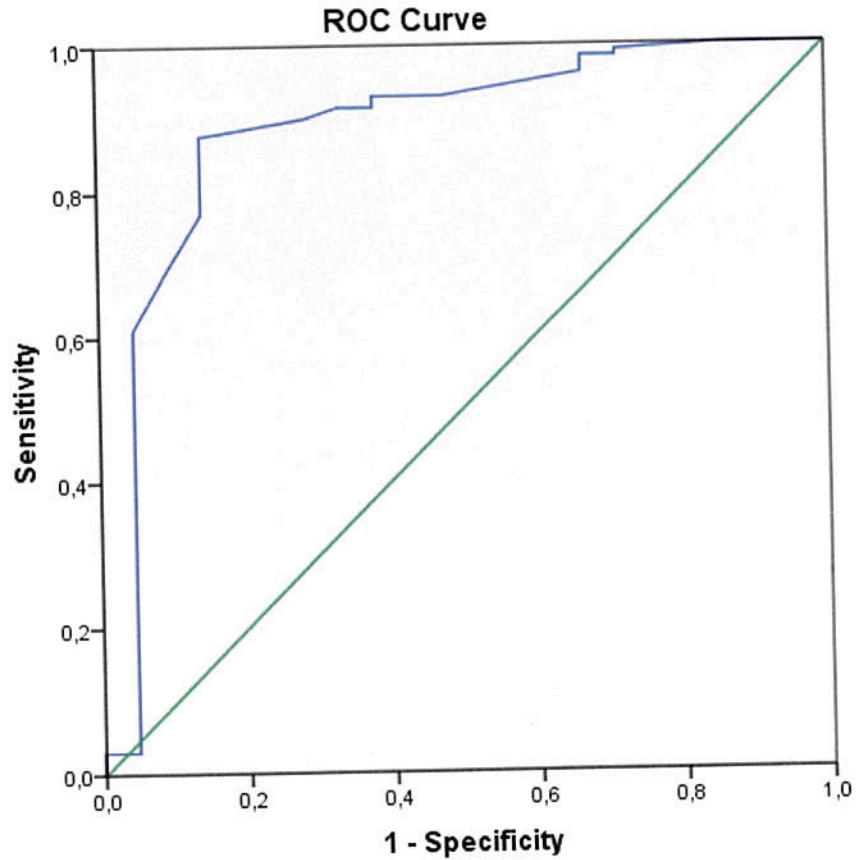
Patoloji	Erkek	%	Kadın	%
Yağlanma Var	10	14,9	6	13,9
Yağlanma Yok	57	85,1	37	86,1
Toplam	67	100	43	100

$p = 1,000$

Patolojiye göre yağlanma durumuna karşılık LAI değeri için cut off değeri hesaplandı. Patolojiye bakılarak yağlanmanın olup olmamasına göre LAI için hesaplanan Cut off değerimiz 4,5 hesaplanmış olup sensitivite değeri 87,8 spesifisite değeri 85,7 ve AUC değeri  $0,882 \pm 0,048$  olup istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 9) (Şekil 9).

**Tablo 9.** Histopatolojik yağlanma durumuna karşılık LAI için hesaplanan cut off değeri

Patoloji	Cut off	Sensitivity	Spesificity	AUC±Ss	P
Yağlanma var-yok	4,5	87,8	85,7	0,882+_0,048	<0,001
ROC-CURVE AUC :Area under the ROC curve Ss:Standart sapma					



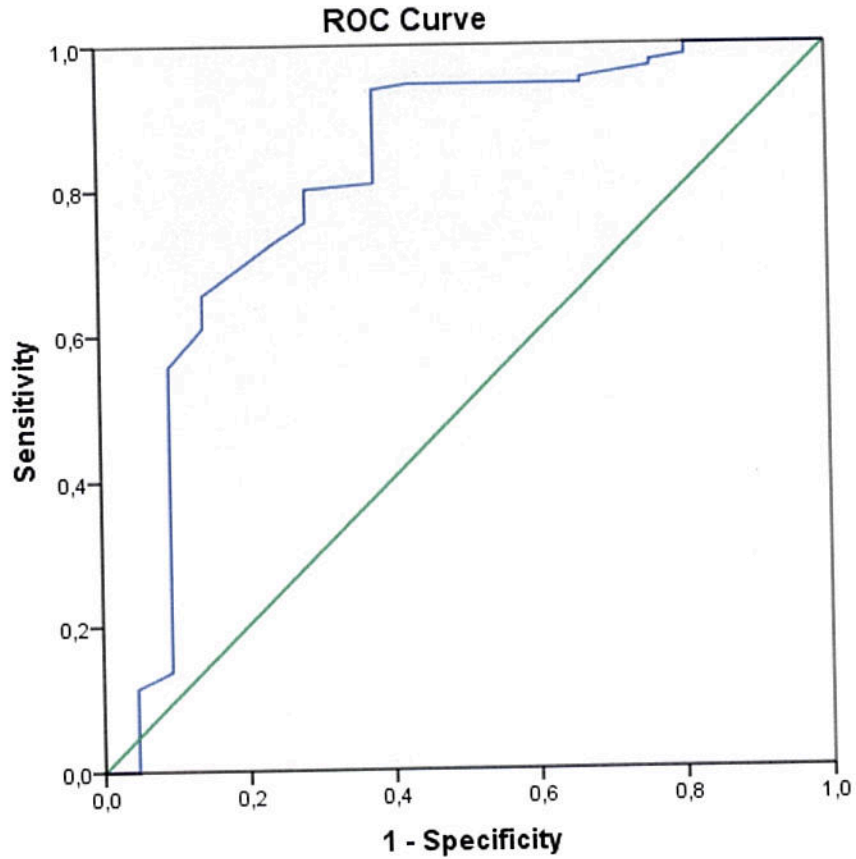
Diagonal segments are produced by ties.

**Şekil 9.** Histopatolojik yağlanma durumuna karşılık LAI için hesaplanan ROC eğrisi

Patolojiye göre yağlanma durumuna karşılık MHA değeri için cut off değeri hesaplandı. Patolojiye bakılarak yağlanmanın olup olmamasına göre MHA için hesaplanan Cut off değerimiz 50,5 hesaplanmış olup sensitivite değeri 75,6 spesifisite değeri 71,4 ve AUC değeri  $0,811 \pm 0,061$  olup istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) (Tablo 10), (Şekil 10).

**Tablo 10.** Histopatolojik yağlanma durumuna karşılık MHA için hesaplanan cut off değeri

Patoloji	Cut off	Sensitivity	Spesificity	AUC±Ss	P
Yağlanmvar-yok	50,5	75,6	71,4	$0,811 \pm 0,061$	$< 0,001$
ROC-CURVE AUC: Area under the ROC curve Ss:Standart sapma					



Diagonal segments are produced by ties.

**Şekil 10.** Histopatolojik yağlanma durumuna karşılık MHA için hesaplanan ROC eğrisi

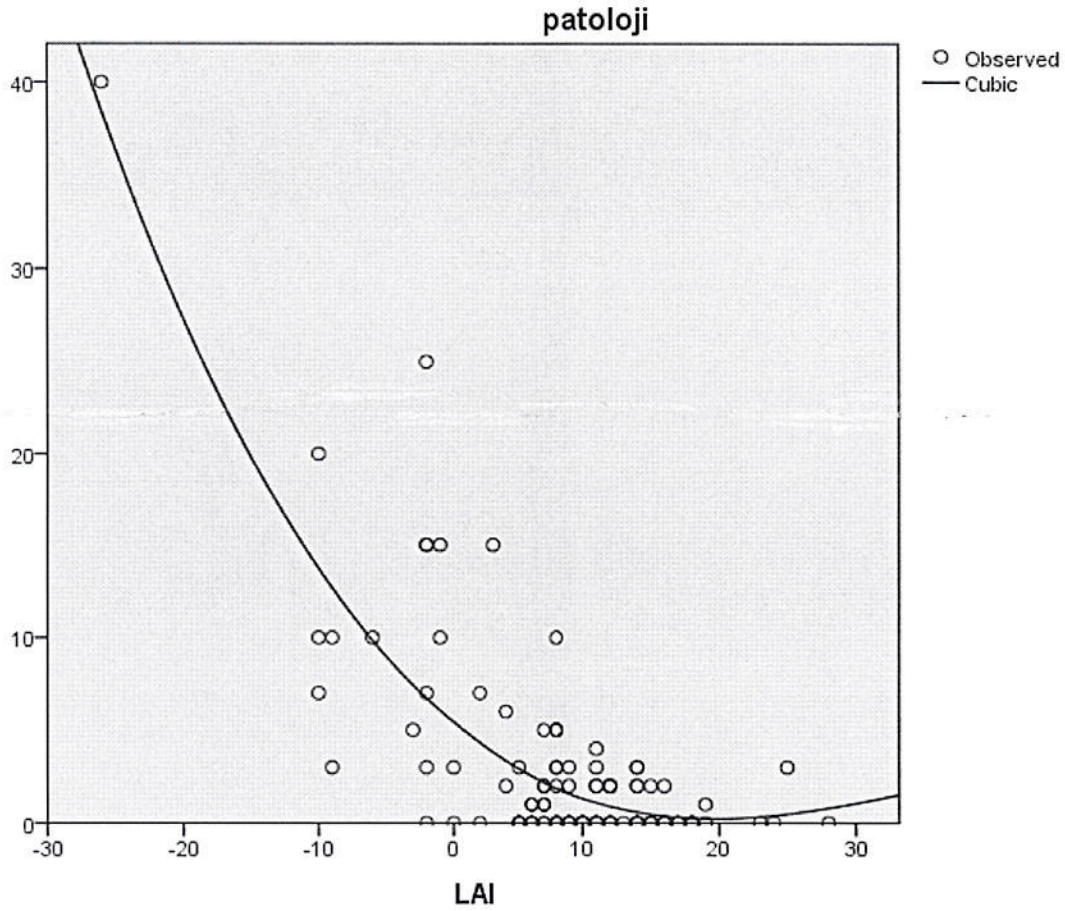
LAI değişkeni ile patolojiye göre yağlanma (PGY) değişkeni arasındaki nedenselliği neden-sonuç ya da faktör-cevap şeklinde matematiksel model olarak ortaya koymak için regresyon analizi uygulanmış olup modelimiz kübik bir modeldir (Şekil11).

Modelimizde;

$$PGY = 5,441 - (0,602 * LAI) - (0,021 * LAI^2)$$

$P < 0,001$ .

Modelimiz istatistiksel olarak geçerli bir modeldir ( $P < 0,001$ ). Fakat modelin açıklayıcılık yüzdesi  $R^2 = 0,636$  (%63,6) bulunmuştur.



**Şekil 11.** Histopatolojik yağlanma derecesi ile LAI değerleri arasındaki ilişkinin grafiği (Scatterplot)

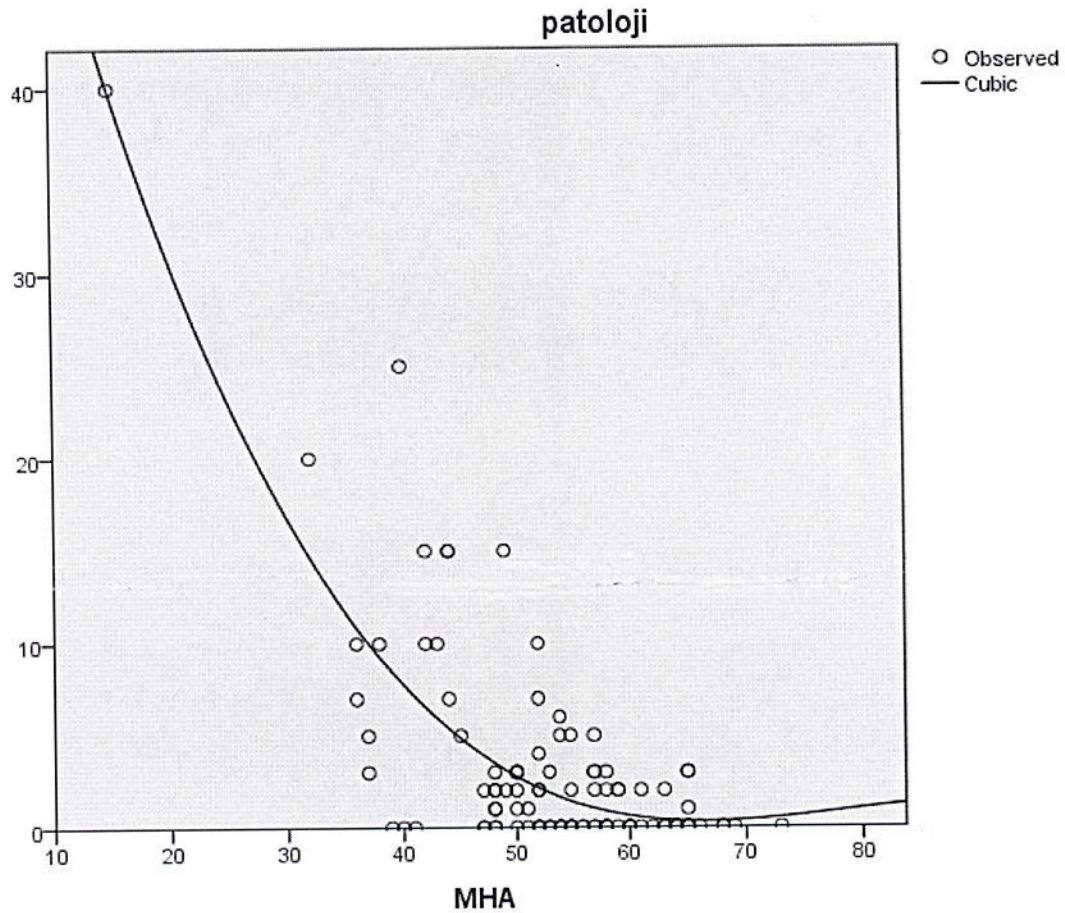
MHA değişkeni ile PGY değişkeni arasındaki nedenselliği neden-sonuç ya da faktör-cevap şeklinde matematiksel model olarak ortaya koymak için regresyon analizi uygulanmış olup modelimiz kübik bir modeldir (Şekil 12).

Modelimizde;

$$PGY = 77,748 - 3 * LAI + 0,4 LAI^2$$

$P < 0,001$ .

Modellimiz istatistiksel olarak geçerli bir modeldir ( $P < 0,001$ ). Modelin açıklayıcılık yüzdesi  $R^2 = 0,616$  (%61,6) bulunmuştur.



**Şekil 12.** Histopatolojik yağlanma derecesi ile MHA değerleri arasındaki ilişkinin grafiği (Scatterplot)

Ayrıca LAI ve PGY arasında korelasyon testi uygulandığında  $p < 0,001$  ve  $r = -0,605$  olup LAI ve PGY arasında ters yönde güçlü bir ilişki ortaya konmuştur.

LAI ve PGY arasındaki ilişki ortaya koymak için Cohen'in kappa analizini uyguladığımızda ise;  $\kappa = 0,637$  ve  $p < 0,001$  bulunmuş olup önemli derecede uyumludur (Tablo 11).

**Tablo 11.** Kappa analiz sonuçları

			Patolojiye göre yağlanma		
			≤5%	6-30%	≥30%
BT yağlanma	≤5%	n	86	1	0
		%	96,6	3,4	
	6-30%	n	8	11	0
		%	42,1	57,9	
	≥30%	n	0	3	1
		%	0	75	25

## 5. TARTIŞMA

NASH hepatositlerde yağ birikimi sonucu gelişen ve basit steatozdan siroza kadar ilerleyebilen geniş bir spekturuma verilen isimdir. Obezite ile birlikte sıklığı giderek artmaktadır. İnsidansı şu ana kadar yapılmış yeterli bir prospektif çalışma olmadığından tam bilinmemektedir ancak karaciğer biyopsisi, çeşitli görüntüleme yöntemleri ya da kanda aminotransferaz düzeyi ölçülerek, hastane ve otopsi serilerinden veya toplum bazlı yapılmış çeşitli çalışmalara göre birtakım sonuçlar elde edilmiştir. Clark'ın 2006 yılında yayınladığı makalede genel popülasyonun %3-24'ünde görüldüğü belirtilmiştir (63). 2006 yılında Güney Kore'de Hepatobiliyer USG yapılarak elde olunan bir çalışmada 6648 vakanın %16'sında NASH saptanmıştır (64).

Yapılan bir çalışmada hemen hemen her yaşta görülebildiği belirtilmiş cinsiyetler arası farklılık saptanmamıştır (26). Ayrıca en sık olarak 50-60 yaşlarında ve % 65-83 oranında kadınlarda gözlendiği belirtilen çalışmalar da mevcuttur. (65, 66).

Bizim yaptığımız çalışmada ise olguların %13,9 unda yağlanma saptanmış olup 49 yaşından sonra yağlanmanın istatistiksel olarak arttığını belirledik. Olgularımızda cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Karaciğer transplantasyonunda ameliyat öncesi hepatik steatoz değerlendirmesi, özellikle de makroveziküler alt tipi, donör tercihi için hayatidir (67, 68). Donör karaciğerinde ciddi makroveziküler steatoz (>60%) saptanması durumunda transplantasyon sonrası birincil işlevsizlik riski %60'dan daha fazladır. Donör karaciğerindeki orta derecedeki makroveziküler steatoz hepatosit rejenerasyonunda azalmayla ve yüksek oranlarda greft fonksiyon bozukluğu, işlevsizliği ve iskemik hasarla sonuçlanabilir (69, 70). Mikroveziküler steatozun klinik olarak önemi halen tartışmalıdır bununla birlikte, çoğu otorite mikroveziküler steatozun daha az klinik öneme sahip olduğuna inanmaktadır (69, 71, 72). Her ne kadar ameliyat öncesi karaciğer biyopsisi halen makroveziküler steatozun doğru miktarını ve özelliklerini belirlemede standart yöntem olsa da, invazivdir, riskleri vardır ve genel olarak maliyete ve morbiditeye neden olur (73, 74). Biyopsinin çoğunlukla sağ lobtan alınması ve alınan dokunun karaciğerin çok az bir kısmını temsil etmesi özellikle jeografik yağlanması



olan hastalarda yanlış sonuçlara neden olabilir. Ayrıca biyopsinin alınma açısı, alınan dokunun boyutu ve sayısı dahi sonucu etkileyebilmektedir.

Hepatik makroveziküler steatozun seviyesini invaziv olmadan belirlemeye yardımcı olması için çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri mevcuttur. Bu yöntemler içerisinde, sonografi en kolay olanıdır ve yağlanmayı kalitatif olarak tespit edebilir ancak kantitatif değerlendirme için öngörülen USG yöntemlerin güvenilirlikleri ve klinik uygulamada kullanımı tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar USG'nin yağlı karaciğeri saptamadaki sensitivitesini %60-94, spesifitesini ise %66-95 olarak bulmuştur (32, 33).

Ayrıca en önemli dezavantajı operatör bağımlı olmasıdır. Daha önceden birbirinden bağımsız 3 deneyimli radyolog tarafından karaciğer yağlanması tanısı konmuş 168 hastanın 1 ay sonraki tekrar incelemesinde karaciğer yağlanmasının varlığı açısından ortalama gözlemci arası ve gözlemci içi uyum sırasıyla %72 ve %76 olarak bulunmuştur. Ayrıca yağlanma derecesinin gözlemci içi uyumu %55 ile %68 arasında bulunmuştur (75). Bu da değerlendirmenin sübjektif olduğunu doğrulamaktadır.

MRG küçük miktarlarda yağ infiltrasyonunu tespit etmek için en iyi yöntemdir. Teknik ile ilgili her merkezde bulunmaması, değerlendirmenin deneyim gerektirmesi, uzun ve nispeten pahalı olması, klostrofobik hastalarda ve kalp pili gibi manyetik alan sınırlayıcıları olan hastalarda kullanılamaması gibi sınırlamalar bulunmaktadır.

BT x-ışını kullanarak dokuların ışını soğurma derecesine göre ayrımlarını sağlayan kesitsel görüntüleme yöntemidir. Karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Karaciğer dokusunda x ışını penetrasyonuna bağlı atenüasyon değerinde düşme yağlı karaciğerin tipik BT bulgusudur.

Ricci ve arkadaşları (76) histopatolojik bulgular ile BT atenüasyonu arasında lineer bir korelasyon olduğunu rapor etmiştir. Yine Ryan ve arkadaşları (77) USG ve BT'yi birlikte kullanarak yaptıkları çalışmada  $\geq$  %10 yağlanma derecesini saptamanın % 65,  $\geq$  %30 yağlanma derecesini saptamanın ise % 80 doğruluk oranına sahip olduğunu belirlemişlerdir.

Uygun CT değerlerinin belirlenmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlere, karaciğer ve dalak arasındaki atenüasyon farkının ölçülmesi, bu değerlerin oranlarının hesaplanması ve yalnızca hepatik atenüasyonun ölçülmesi dahildir.

Kodama ve arkadaşları (54) bir dizi atenüasyon ölçüm yöntemlerinden hangisinin hepatosteatozun tahmininde en iyi yöntem olduğunu araştırmak için 88 metastazik rezeksiyon yapılan hastanın kontrastsız ve kontrastlı portal safhalarındaki görüntülerini incelemiş ve patolojik yağ içeriği tahmini için kontrastsız CT taramasının kusursuz olduğunu ve karaciğer atenüasyon ölçümünün güvenilir olduğunu bulmuşlardır. Karaciğer atenüasyonunun 40 HU olması durumunda öngörülen hepatik yağ içeriği yaklaşık %30 dur. Yapılan bir çalışmada da Kontrastsız BT incelemesinde normal karaciğer parankiminin dansitesinin yaklaşık 50-57 HU olduğu saptanmıştır (53).

Bizim yaptığımız çalışmada olguların MHA değerleri ile histopatolojik bulgularını karşılaştırdığımızda sensitivite değeri 75,6 spesifisite değeri 71,4 ile 50,5 HU altındaki değerlerde yağlanmanın artmış olduğunu belirledik. Ancak karaciğer dansitesi kişiden kişiye ve cihazdan cihaza farklılık göstermektedir. Bu nedenle karaciğer ile diğer dokuların dansiteleri arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır.

Aynı kesitte görülmesi ve birçok metabolik olaydan etkilenmemesi nedeni ile dalak bu karşılaştırma için en ideal organdır. Panicek ve arkadaşlarının (56) yapmış olduğu bir çalışmada kontrastlı BT de dalağın isabetli bir referans olmadığını ve kasın hepatosteatozun kalitatif değerlendirilmesinde standard referans olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir ancak kontrastlı BT’de verilen kontrast maddenin miktarı, verilmiş hızı, dolaşımdaki dağılımı ve ölçüm zamanı karaciğerin atenüasyon değerini arttırmakta ve yağlanma durumunda oluşacak dansite kaybını maskeleyebilmektedir. Bu nedenle kontrastsız BT taramaları daha güvenilirdir.

Park ve arkadaşlarının (59) yaptığı bir çalışmada kontrastsız abdomen BT incelemelerinde MHA/ MSA < 0.8 olması, orta-ileri derece hepatosteatoz tanısında %100 duyarlı olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da dört olguda MHA/MSA oranı 0,8 in altında bulunmuş olup patolojik bulguları incelediğimizde olgulardan birinde ileri derecede diğer üçünde orta derecede yağlanma saptadık.

Kontrastsız BT incelemesinde ölçülen MHA ve MSA arasındaki fark karaciğer atenüasyon indeksi olarak adlandırılmaktadır. Yağlanma derecesinin saptanmasında bu değer sıklıkla kullanılmaktadır.

Limanond ve arkadaşlarının (58) yaptığı bir çalışmada karaciğer–dalak atenüasyon farkının 5 ve 5 HU den yüksek olması halinde karaciğerde yağlanma

olmadığı, farkın -10 ile 5 arasında bulunması halinde hafif-orta decede (%6-30), -10 HU'nin altında olması ile (%100 oranında özgüllük) orta-ciddi (%30) derecede yağlanma olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da LAI değerinin 4,5 un altında olmasının sensitivite değeri 87,8 spesifisite değeri 85,7 ile hepatosteatoz tanısını doğruladığı sonucuna vardık. Ayrıca LAI ve MHA değerlerinin yağlanmayı öngörme oranlarını karşılaştırdığımızda ikisi de istatistiksel olarak anlamlı çıkmakla birlikte LAI değerinin yağlanmayı saptama oranını bir miktar yüksek bulduk.

Lee ve arkadaşları (60) 703 hepatik donörle yaptıkları bir çalışmada %30 ve üzeri yağlanmayı görsel değerlendirme yaparak ve LAI' lerini hesaplayarak araştırmışlar ve görsel sınıflandırmanın % 30 ve üzeri steatoz saptanmasında LAI gibi yüksek derecede güvenilir olduğunu bulmuşlardır. Bu, transplantasyon için kabul edilemez derecede hepatik steatozu olan hastalarda görüntüleme yapmak için biyopsiyi en aza indirgeyen bir metottur. Lee ve arkadaşlarına göre LAI hesaplamasının emek gereksinimi yoğundur ve bu metot gerçekleştirilirken ROI'lere makroskopik damarların dahil edilmemesi gerekliliği, görevin meşakkatli doğasını güçlendirir, ancak görsel sınıflandırma göreceli olarak basittir ve kısa bir vakit çerçevesi içerisinde karaciğerin geniş bir kısmının değerlendirilmesini sağlamaktadır. BT'de %30 ve üzeri makroveziküler steatoz için Grade 5'in eşik kriteri olarak kullanılmasıyla görsel sınıflandırma göreceli olarak basit bir görev halini alır çünkü yapılması gereken tek şey hepatik parenkimin hepatik damarlardan daha mı az yoksa daha mı fazla atenüasyon gösterdiğini belirlemektir. Bizim çalışmamızda görsel metodlarla Grade 5 bulduğumuz bir hastamız bulunmaktaydı ve patoloji sonucuna göre %40 yağlanma ile uyumluydu.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Birincisi patolojik yağ içeriğinin değerlendirmesi için elde edilen patolojik kısımların kesin noktaları net bir şekilde tanımlanmamıştır. Buna göre patolojik örneklerle atenüasyon ölçümleri arasında lokasyondan lokasyona bir korelasyon yapamadık. İkincisi karaciğer atenüasyonu yalnızca yağ infiltrasyonundan değil, aynı zamanda demir birikimi ve hepatik ödem gibi diğer metabolik koşullardan da etkilenmektedir. Yağ infiltrasyonu ve demir birikiminin aynı anda var olması durumunda karaciğer atenüasyonundaki bir değişiklik maskenebilir. Üçüncüsü bazen fokal yağ infiltrasyonu görülebilir ve bu durumlarda karaciğer atenüasyonu homojen olmaktan ziyade heterojen olur. Olguları

değerlendirirken çok sayıda ROI ölçtük ve analiz için ortalama değeri kullandık. Bu yöntemin heterojenitenin etkilerini minimize ettiğini düşünmekteyiz.

Kontrastsız BT' de dansitometre ölçümü ile karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesi kolay, güvenilir ve altın standart yöntem olan histopatolojik tetkike göre daha güvenlidir. MRG' ye göre tek dezavantajı radyasyon maruziyeti olup, BT teknolojisindeki gelişmeler sayesinde tek faz abdominal görüntülemeye doz miktarı düşürülmüştür. Yapılan bir çalışmada doz düşürme programları ile BMI 25 kg/m<sup>2</sup> ye kadar olan hastalarda verilen doz miktarı 4,2-17 mGy'den 1,5±0,4 mGy e kadar düşürülmüş 42 hastanın hepsinde karaciğer doğru bir şekilde değerlendirilebilmiştir (78). Bizim GE marka cihazımızda ASIR programı ile düşük dozda çekim yapılabilmektedir. Likewise, Singh ve arkadaşları (79) ASIR rekonstrüksiyon yöntemi ile yaptıkları çalışmada alınan doz miktarını 4,2 mGy'e kadar düşürmüşlerdir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza hepatit nedeniyle rutin karaciğer biyopsisi yapılan 67'si erkek 43'ü kadın toplam 110 olgu dahil edilmiştir. Olgularımızın histopatolojisine göre %13,9 unda yağlanma saptadık. Yağlanma açısından kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Patolojiye göre yağlanma durumuna karşılık olgu yaşı için kestirim değeri hesapladık ve 49 yaşın üzerinde yağlanmanın istatistiksel olarak arttığını belirledik.

Olguların histopatolojik sonuçları ile BT dansitometri tekniği ile değerlendirilen MHA, MHA/MSA ve LAI sonuçlarını korele ettik. BT dansitometri tekniğinin karaciğer yağlanmasının saptanmasında güvenilir olduğu sonucuna vardık. Böylece altın standart yöntem olduğu halde ağırlı, zaman alan ve az da olsa mortaliteye neden olduğu bilinen biyopsi işleminden kaçınılabilmektedir

## 7. KAYNAKLAR

1. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999; 116: 1413-1439.
2. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 122:1649–1657
3. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet. Med* 2005; 22:1141–1145.
4. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 34:255–262.
5. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002; 123:134–140.
6. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology*. 2009;49:306-17.
7. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128:1898-906.
8. Kayalı H., Şatıroğlu G., Taşyürekli M.: İnsan Embriyolojisi, Alfa Basım Yayım Dağıtım, 1992;181-185
9. Petorak İ., Medikal Embriyoloji-Histoloji, Osman Aykaç Matbaası, 1984;109
10. Kayalı H., Özel Histoloji, İÜ CTF Yayımı, 1992;87

11. Ovalle W., Nahirney P. Netter's essential histology, Güneş Kitabevi, 2009; 312.
12. Karaliotas C, Broelsch C, Habib N(eds.) Liver and biliary tract surgery embryological anatomy to 3D-imaging and transplant innovations. SpringerWienNewYork. Dalley A, Moore K. Chapter 1; 3-10.
13. Tekelioğlu M, Özel histoloji ince yapı ve gelişme, Ankara, 2002;79-86
14. Becker D. Liver physiology. In: Solbiati, L, Martegani A, Line, Correas JM, Burns PN, Becker D, editors. Contrast-enhanced ultrasound of liver disease. Milano: Springer-Verlag, 2003:27-36.
15. Pelage JP, Soyer P. Normal radiological anatomy and variants. Bücheler E, Nicolas V, Broelsch CE, Rogiers X, Krupski G, editors. Diagnostic and interventional radiology in livertransplantation. Berlin Heidelberg: Springer-Verlang, 2003: 11-25.
16. Moore KL. The abdomen. In: Moore KL, editor. Clinically oriented anatomy. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992:127-242.
17. Soyer P. Segmental anatomy of the liver: Utility of a nomenclature. Accepted Worldwide, AJR. 1993; 161; 572-573.
18. D'Angelica M, Fong Y. The liver. Ed. Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery. 17. edition. Philedelphia: Elsevier Saunders. 2004; 1513-1519.
19. Gilfillan RS, Hills HL. Anatomic study of the portal vein and its main branches. Arch Surg. 1950; 61:449-461.
20. Chenoweth AI. Early results following therapeutic ligation of the hepatic artery; preliminary report of cases. Ann Surg. 1952; 135: 756-764.
21. Boyce, C.J., et al., Hepatic steatosis (fatty liver disease) in asymptomatic adults identified by unenhanced low-dose CT. AJR Am J Roentgenol. 2010. 194(3): 623-628.

22. Braunwald E., Fauci SA., Kasper DL., Hauser SL., Longo DL., Jameson JL., Harrison iç hastalıkları prensipleri Cilt:2. Nobel Tıp Kitabevleri ltd.şti & McGraw-Hill Comp.Inc. 2004.
23. Sonsuz A., Nonalkolik Karaciğer Yağlanması, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:58 Kasım 2007; s. 91-98.
24. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic eXperiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980.
25. Gimble J.M. Adipose Tissue-derived Therapeutics. EXpert Opin. Biol. Ther.2003; 3:705-713.
26. Lall, C.G., et al., Nonalcoholic fatty liver disease. AJR Am J Roentgenol. 2008; 190: 993-1002.
27. Duman, D.G., Tözün N., Nonalkolik Yağlı Karaciğer: Karaciğerin En Sık Görülen Hastalığı, Türk Aile Hek Derg. 2004; 8(1):9-13
28. Jacobs JE., et al. Diagnostic Criteria for Fatty Infiltration of the Liver on Contrast-Enhanced Helical CT. AJR. 1998;171:659-664.
29. Diehl AM, Poordad F. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed, Volume 2, Philadelphia: Saunders, 2002:1393- 1401.
30. Haktanir A, Karagoz I. Kronik karaciğer hastalıklarında radyolojik tanı. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2004;2:41-46.
31. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW (eds). Diagnostic Ultrasound. 2nd edition. St. Lois: Mosby; 1998. 110-112, 8-33.
32. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;292:13-15.



33. Steinmaurer HJ, Jirak P, Walchshofer J, Clodi PH. Accuracy of sonography in the diagnosis of diffuse liver parenchymal diseases – comparison of sonography and liver histology. *Ultraschall Med.* 1984;5:98-103.
34. Taylor KJ, Gorelick FS, Rosenfield AT, Riely CA. Ultrasonography of alcoholic liver disease with histological correlation. *Radiology.* 1981;141:157-161.
35. Meek DR, Mills PR, Gray HW, et al. A comparison of computed tomography, ultrasound and scintigraphy in the diagnosis of alcoholic liver disease. *Br J Radiol.* 1984;57:23-27.
36. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis.* 2006;38:485-489.
37. Charatcharoenwittaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2007;11:37-54.
38. Mishra P, Younossi ZM, Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J. Gastroenterol.* 2007;102:2716-2717.
39. Qayyum A, Goh JS, Kakar S et al. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient echo and fat-saturated fast spin-echo techniques - initial experience. *Radiology.* 2005;237:507-511.
40. Pilleul F, Chave G, Dumortier J, et al. Fatty infiltration of the liver: detection and grading using dual T1 gradient echo sequences on clinical MR system. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:1143-1147.
41. İdilman S.İ, Karçaaltıncaba M, Karaciğer yağlanması ve yağlanma miktarının belirlenmesinde radyolojik tanı yöntemleri. *Güncel gastroenteroloji.* 2014;18/11:112-118.
42. Longo R, Pollesello P, Ricci C, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging.* 1995;5:281-285.

43. Cho SG, Kim MY, Kim HJ, et al. Chronic hepatitis: in vivo proton MR spectroscopic evaluation of the liver and correlation with histopathologic findings. *Radiology*. 2001;221:740-746.
44. Bottomley PA. Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. *Ann N Y Acad Sci* 1987;508:333-348.
45. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*. 1984;153:189-194.
46. Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multi echo gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 2009;251:67-76.
47. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:729-749.
48. Hu HH, Kim HW, Nayak KS, Goran MI. Comparison of fat-water MRI and single-voxel MRS in the assessment of hepatic and pancreatic fat fractions in humans. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:841-847.
49. Kim H, Taksali SE, Dufour S, et al. Comparative MR study of hepatic fat quantification using single voxel proton spectroscopy, two point Dixon and three-point IDEAL. *Magn Reson Med*. 2008;59:521-527.
50. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, et al. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology*. 2013;267:767-775.
51. Tang A, Tan J, Sun M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology*. 2013;267:422-431.
52. McPherson S, Johnson JR, Cowin GJ, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered. *J Hepatol*. 2009;51:389-397.

53. Piekarski J, Goldberg HI, Royal SA, et al. Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology*. 1980;137:727-729.
54. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188:1307-1312.
55. Johnston RJ, Stamm ER, Lewin JM, Hendrick RE, Archer PG. Diagnosis of fatty infiltration of the liver on contrast enhanced CT: limitations of liver-minus-spleen attenuation difference measurements. *Abdom Imaging*. 1998;23:409-415.
56. Panicek MD, Giess CS, Schwartz LH. Qualitative assessment of liver for fatty infiltration on contrast-enhanced CT: is muscle a better standard of reference than spleen? *J Comput Assist Tomogr*. 1997;21:699-705.
57. Duman DG, Çelikel Ç, Tüney D, İmeryüz N, Avşar E, Tözün N. Computed tomography in nonalcoholic fatty liver disease a useful tool for hepatosteatosi assessment? *Dig Dis Sci*. 2006;51:346-351
58. Piyaporn Limanond, Steven S. Raman, Charles Lassman, James Sayre, R. Mark Ghobrial, Ronald W. Busuttill, Sammy Saab and David S. K. Lu, Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Related Liver Donors: Correlation between CT and Histologic Findings. *Radiology*. 2004;230:276-280.
59. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, Ha HK, Lee MG, Hwang S, Lee SG, Yu ES, Cho EY. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239:105-112.
60. Lee SW, Park SH, Kim KW, et al. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. *Radiology*. 2007;244:479-85.
61. Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M, et al. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78:1501-1505.
62. JainKA, McGahan JP. Spectrum of CT and sonographic appearance of fatty infiltration of the liver. *Clin Imaging*. 1993; 17: 162-168.

63. Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H. Right lobe graft in living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2000; 69:258–264.
64. GI Epidemiology: Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Incidence and Prevalence. [www.medscape.com/viewarticle/555638\\_4](http://www.medscape.com/viewarticle/555638_4).
65. Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2002; 16:1221-1231.
66. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Non alcoholic fatty liver disease: An Agenda for clinical research. *Hepatology*. 2002; 35:746-752.
67. Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis*. 2001; 21:105–113.
68. Urena MA, Ruiz-Delgado FC, Gonzalez EM, et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Proc*. 1998; 30: 3288–3291.
69. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993; 55:807–813.
70. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1994; 20:829–838.
71. Cheng YF, Chen CL, Lai CY, et al. Assessment of donor fatty livers for liver transplantation. *Transplantation*. 2001; 71:1221– 1225.
72. Yoong KF, Gunson BK, Neil DA, et al. Impact of donor liver microvesicular steatosis on the outcome of liver retransplantation. *Transplant Proc*. 1999; 31:550–551.
73. Buscarini L, Fornari F, Bolondi L, et al. Ultrasound- guided fine-needle biopsy of focal liver lesions: techniques, diagnostic accuracy and complications—a retrospective study on 2091 biopsies. *J Hepatol*. 1990; 11:344–348.

74. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology*. 1978; 74:103–106.
75. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189:320-323.
76. Ricci C, Longo R, Gioulis E, et al. Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver. *J Hepatol*. 1997; 27:108–113.
77. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:1114-1122.
78. Singh S, Kalra MK, Do S, Thibault JB, Pien H, O'Connor OJ, Blake MA. Comparison of hybrid and pure iterative reconstruction techniques with conventional filtered back projection: dose reduction potential in the abdomen. *Comput Assist Tomogr*. 2012;36:347-353.
79. Silva AC, Lawder HJ, Hara A, et al. Innovations in CT dose reduction strategy: application of the adaptive statistical iterative reconstruction algorithm. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:191–199.