



**T. C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEPATOSTEATOZU BULUNAN HASTALARDA YAĞLANMA  
DERECESİNİN ULTRASONOGRAFİ VE MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. HALİT VİCDAN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**YRD. DOÇ. DR. BETÜL KIZILDAĞ**

**KAHRAMANMARAŞ**

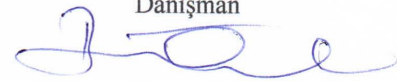
**2017**

## K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

(Tez Onay Formu)

Arş. Gör. Dr. Halit VİCDAN tarafından hazırlanan “Hepatosteatozu Bulunan Hastalarda Yağlanma Derecesinin Ultrasonografi Ve Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Betül KIZILDAĞ  
Danışman

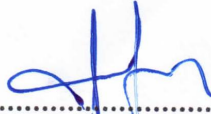


Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 01/03/2017 tarihinde kabul edilmiştir.

Öğretim Üyesi Adı Soyadı	Anabilim Dalı	İmza:
Başkan Yrd. Doç. Dr. Betül KIZILDAĞ	Radyoloji Anabilim Dalı	
Üye Yrd. Doç. Dr. Murat BAYKARA	Radyoloji Anabilim Dalı	
Üye Yrd. Doç. Dr. Hacı Taner BULUT	Adıyaman Üniv. Tıp Fak. Radyoloji Radyoloji Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 01 / 03 / 2017



Dekan Prof. Dr. Tufan MERT  
Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## TEŞEKKÜR

Radyoloji eğitimim süresince uzmanlık eğitimime çok büyük katkıları bulunan Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri; Yrd. Doç. Dr. Betül KIZILDAĞ, Yrd. Doç. Dr. Murat BAYKARA, Yrd. Doç. Dr. Nursel YURTTUTAN ve Yrd. Doç. Dr. Gülay GÜNGÖR hocalarımıza, bölümümüzde daha önce çalışmış araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında deneyimlerini ve desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Betül KIZILDAĞ ve Yrd. Doç. Dr. Murat BAYKARA'ya ayrıca teşekkürlerimi sunarım. Olguların MRG incelemesi esnasında emek veren MR teknisyenlerine, bölüm sekreterimize ve teknik konuda her türlü desteği sunan elektrik elektronik mühendislik öğrencisi Y. Emre VİCDAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık sürecinde desteklerini esirgemeyen aileme çok teşekkür ederim.

**HEPATOSTEATOZU BULUNAN HASTALARDA KARACİĞER YAĞLANMA  
DERECESİNİN ULTRASONOGRAFİ VE MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**Dr. Halit VİCDAN**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**2017**

**ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada alkolik olmayan yağlı karaciğer (NAYK) hastalarında karaciğer yağlanma miktarının saptanmasında ultrasonografi bulguları ile MR proton dansite yağ yüzdesi (PDYY) tekniklerinden modifiye DIXON (mDIXON) metodunu karşılaştırma amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 01.06.2016 ve 01.01.2017 tarihleri arasında polikliniklerden çeşitli sebeplerle ünitelerimizde üst batın MRG incelemesi yapılan 70 olgu alındı. MR mDixon-Quant sekansında karaciğer yağ yüzdesi hesaplandı. Karaciğer yağlanması ultrasonografi kriterleri ve MR ile PDYY değerlerine göre evrelendirildi.

**Sonuç:** 70 olgunun 36'sı erkek, 34'ü kadındı. Ultrasonografide olguların %18,5'inde evre 0, %32,8'inde evre 1, %42,8'inde evre 2 ve %5,7'sinde evre 3 yağlanma izlendi. Evre 0-1 yağlanma olanlar belirsiz yağlanma ve evre 2-3 yağlanma olanlar bariz yağlanma olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Karaciğer yağlanma yüzdesini saptamada ultrasonografik değerlendirme ile MR mDixon-Quant yağ yüzdesi arasında anlamlı korelasyon bulundu ( $r=0.775$ ,  $p<0.001$ ). Ultrasonografik yağlanma evresi ile MR mDixon-Quant'da ölçülen su değeri arasında negatif korelasyon vardı; ( $r= -0,614$ ,  $p<0,001$ ). Daha önce MR ile PDYY değerlerine göre yapılan evrelendirme ile sonografik evreleme arasında uyumun değerlendirilmesi neticesinde yüzde olarak en fazla uyumun Evre 3; en fazla uyumsuzluğun ise Evre 2 yağlanmada olduğu görüldü. MR mDixon-Quant yağ yüzdesi eşik değeri %8,1 seçildiğinde ultrasonografinin bariz ve belirsiz yağlanmayı ayırmadaki duyarlılığı %97,1, özgüllüğü %88,9 bulundu.

**Tartışma:** USG NAYK tespitinin kolay ulaşılabilir, ucuz, her hastaya uygulanabilir ve noninvaziv bir yöntem olarak önemini korumaktadır. Fakat yağlanmanın şiddeti ve yaygınlığını belirlemede karaciğer yağlanmasının erken ve kesin tanısının takibinde karaciğer yağ yüzdesini kantatif olarak gösteren PDYY yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Karaciğer yağlanmasında MRG'de PDYY ile yapılan yağlanma evrelemesi ile sonografik olarak yapılan evreleme arasında en fazla uyumun Evre 3 steatozda en az uyumun da evre 2 steatozda olduğu görölmektedir. Bu nedenle karaciğerde ultrasonografiye dayanan evrelendirme yerine belirsiz ya da bariz yağlanma ayırımının yapılmasının daha isabetli olabileceği öngörülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hepatosteatoz, ultrasonografi, MRG, proton dansite yağ yüzdesi, yağ ölçümü

**Sayfa Adedi:** 58

**Danışman:** Yrd. Doç. Dr. Betül KIZILDAĞ

**COMPARISON OF MRI AND ULTRASONOGRAPHY IN THE ASSESSMENT OF  
PATIENTS WITH HEPASTEATOSIS  
(Specialization In Medicine Thesis)**

**Dr. Halit VİCDAN  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY  
FACULTY OF MEDICINE  
2017**

**ABSTRACT**

**Purpose:** To compare ultrasonographic fat grading findings with modified DIXON (mDIXON) method, one of the state of art MR proton density fat fraction techniques, at determining fat quantity in non alcoholic fatty liver disease patients.

**Materials and methods:** Between 01.06.2016 and 01.01.2017, 70 patients those requested upper abdomen MRI with varied indications were included. Via MR mDixon-Quant sequence, liver fat fraction was calculated for each patient and compared to liver parenchyma fat criteria detected by sonography.

**Results :** 36 of the 70 cases were male and 34 of them were female. According to sonography; steatosis was detected 18,5% of patients were as grade 0, while 32,8% were grade 1, 42,8% were grade 2 and 5,7% were grade 3. Grade 0-1 steatosis were categorized as uncertain steatosis and grade 2-3 were categorized as apparent steatosis. In determining liver steatosis rate, meaningful correlation was observed between ultrasonography and mDixon-Quant fat fraction ( $r=0.775$ ,  $p<0.001$ ). Also negative correlation was seen between ultrasonographic steatosis grade and MR mDixon-Quant water measurement ( $r=-0,614$ ,  $p< 0,001$ ). When compared the percentages, MR evaluated PDFF and ultrasonographic staging were most compatible at grade 3 and least compatible at grade 2. Accuracy of ultrasonography for differentiating apparent and uncertain steatosis were 97,1% and 88,9% respectively by using a threshold of 8,1% value for MR mDixon-Quant fat fraction.

**Conclusion:** Ultrasound can be used to facilitate the detection of non-alcoholic fatty liver disease. It is an accesible, cheap and non-invasive technique. But for determining steatosis severity and prevalence, and for early and certain diagnosis PDFF

which provides quantitative steatosis results is still needed. In liver steatosis grading there may be inconsistency between ultrasonography and MR PDFF grading. While most accordance was observed in severe steatosis and least accordance was observed moderate steatosis. For this reason, classifying steatosis as uncertain or apparent instead of grading by ultrasonography should be offered.

**Key words:** Hepatosteatois, ultrasonography, MRG, proton density fat fraction, fat quantification

**Page Number:** 58

**Advisor:** Assist. Prof. Dr. Betül KIZILDAĞ



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
GGT	: Gama-glutamil transferaz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HSK	: Hepatoselüler karsinom
HU	: Hounsfield units
IP	: In Faz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopi
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NAYK	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
OP	: Out Faz
PDYY	: Proton Dansite Yağ Yüzdesi
ROI	: İlgili alanı (Region of interest)
T	: Tesla
T1A	: T1 ağırlıklı görüntüleme
T2A	: T2 ağırlıklı görüntüleme
T2*	: T2 star
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET .....	II
ABSTRACT.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	IX
GRAFİKLER LİSTESİ .....	X
RESİMLER LİSTESİ .....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	3
2.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Sebepleri.....	3
2.3. Karaciğerin Segmental Anatomisi .....	4
2.4. Non-Alkolic Yağlı Karaciğer Hastalığında Tanı Yöntemleri.....	5
2.4.1. Laboratuvar Bulguları.....	5
2.4.2. Karaciğer Biyopsisi.....	5
2.5. NAYK'da Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri.....	6
2.5.1. Ultrasonografi.....	6
2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	8
2.5.3. Manyetik Rezonans ve Kimyasal Şift Görüntüleme.....	9
2.5.4. MR Spektroskopisi.....	12
2.5.5. MR mDixon-Quant .....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Hastalar .....	16
3.2. Yöntem .....	16

3.2.1. Karaciğer Fonksiyon Testleri .....	16
3.2.2. USG Ölçümleri .....	17
3.2.3. MRG Ölçümleri .....	17
3.2.4. İstatistik .....	17
4. BULGULAR .....	19
4.1. Klinik ve Biyokimyasal değerlendirme .....	19
4.2. Ultrasonografik Değerlendirme .....	19
4.3. MR mDixon-Quant Ölçüm sonuçları .....	20
5. TARTIŞMA .....	31
6. SONUÇ .....	36
7. KAYNAKLAR .....	37

## TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının sebepleri.....	4
Tablo 2. Çalışmaya alınan 70 NAYK hastasının özellikleri .....	19
Tablo 3. USG’de karaciğer yağlanma evrelerine tekabül eden MR mDixon yağ yüzdeleri. .....	20
Tablo 4. Çalışmaya alınan 70 hastanın USG ve MR mDixon-Quant bulguları .....	21
Tablo 5. MR mDixon-Quant ile USG’nin yağlanma evrelemesi karşılaştırılması.....	24



## GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. MR mDixon-Quant tekniği altın standart kabul edildiğinde, ultrasonografinin belirsiz veya bariz yağlanma ayırımıdaki tanısal etkinliğinin ROC eğrisi ile gösterilimi.....	23
Grafik 2. USG yağlanma evresi ile MR mDixon-Quant yağ yüzdesi korelasyonu.....	24
Grafik 3. USG belirsiz ve bariz yağlanma ile MR mDixon-Quant yağ yüzdesi korelasyonu .....	25



## RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. 76 yaşında bayan hastanın (5 nolu olgu) MR mDixon-Quant ölçümleri (A,B, C,D) ve aksiyel ultrasonografi kesiti (E).....	27
Resim 2. 65 yaş erkek hastanın (29 nolu olgu) MR mDixon-Quant (A,B,C,D) ve aksiyel ultrasonografi kesiti (E) .....	28
Resim 3. 47 yaşında erkek hastanın (11 nolu olgu) MR mDixon-Quant (A,B,C,D)ve aksiyel ultrasonografi kesiti (E).....	29
Resim 4. 23 yaşında erkek hastanın (31 nolu olgu) MR mDixon-Quant (A,B,C,D)ve aksiyel ultrasonografi kesiti (E).....	30



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYK), son yıllarda sıklığı giderek artan ve son dönem karaciğer hastalığına neden olabilen bir klinik tablo olup prevalansı %10–33 arasındadır (1).

Obezite, tip 2 diabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi (HL) birliktelik gösterdiği en önemli klinik antitelerdir (2, 3). NAYK, sadece basit yağlanma şeklinde (steatoz) ortaya çıkabileceği gibi, karaciğer hücrelerinde yağlanmaya bağlı nekroz ve inflamasyona neden olarak nonalkolik steatohepatite (NASH), parankimde fibrozis, siroz ve hepatosellüler kansere kadar ulaşan ciddi klinik tablolara neden sebep olabilir (2, 3).

NAYK hastaları çoğunlukla semptomsuzdur. Genellikle, rutin fiziksel muayenenin bir parçası olarak araştırılan anormal karaciğer enzim yüksekliği, hepatomegali ya da görüntüleme yöntemleriyle karaciğer yağlanmasının varlığından şüphelenilir. Ancak kesin tanısı karaciğer biyopsisi ile konur. Karaciğer biyopsisi invaziv bir yöntem olup yaklaşık %1-3 oranında morbidite ve 1/10.000 oranında mortalite riski bu yöntemi kısıtlamaktadır (4). Bu sebepten dolayı NAYK tanısında ve takibinde biyopsi tercih edilmemektedir. Ayrıca biyopsi karaciğerin sadece küçük bir bölümünden örnek aldığı için heterojen yağ dağılımı gösteren hastalarda yüksek hata oranları görülebilir.

Bu nedenle, NAYK hastalarının tanısında ve takibinde, karaciğer dokusunun yağlanma miktarını doğru olarak gösteren ve tüm karaciğer hakkında bilgi verebilen invaziv olmayan tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. NAYK tanısında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi invaziv olmayan yöntemleri kullanılmaktadır (5). Ancak bu tekniklerin en önemli ortak dezavantajları diğer bazı hastalıkların hepatosteatoz ile karıştırılabilmesi ve yağlanma derecesinin rakamsal veri olarak ortaya koyamamasıdır.

Ultrasonografide enerji olarak yüksek frekanslı ses kullanılarak doku yüzeylerinden yansıyan bu sesin dönüş süresi ve amplitüdüne göre görüntü oluşturulur (6). Yağlı karaciğerde ise, yağ dolu kesecikler artan ses dalgalarının dağılmasına ve atenuasyona sebep olur. Ultrasonografide karaciğerdeki diffüz yağlanma, genel ekojenite artışı şeklinde görülür (7). USG'nin steatozu göstermedeki duyarlılığı %60-94, özgüllüğü %66-95 aralığında bulunmuştur (8, 9). USG'nin temel avantajı maliyet düşüklüğü, hamilelik dahil olmak üzere, hasta yaşı ve diğer tüm hastalıklardan bağımsız olarak her türlü hastada uygulanabilmesidir. Ancak USG'nin kalitesi ve hassaslığı operatöre, ekipmana ve hasta

faktörüne (bağırsak gazı, hasta vücut yapısı gibi) göre değişebilir (10). NAYK'de USG bulguları beraberinde bulunan fibrozis ve inflamasyon bulguları ile karışabilir.

MR Spektroskopi (MRS) hepatosteatozda su ve yağa ait sinyalleri ayrı ayrı ölçümüne dayalı yağ-sinyal oranı vererek kantitatif değerlendirmeye olanak sağlayan MR yöntemlerinden biridir (5,11). Karaciğerin tamamından değilde sadece incelenen vokselde ölçüm yapılabilmesi, tetkik süresinin uzun olması, değerlendirmenin tecrübe gerektirmesi ve küçük merkezlerde bulunmaması önemli dezavantajlarıdır (12).

MRG ile hepatosteatozun kantitatif ölçümünü yapılabilen diğer bir metod ise kimyasal şift tabanlı su-yağ ayırım teknikleridir (5,13,14). Geleneksel olarak kullanılagelen dual eko kimyasal şift MRG, yağ ve su moleküllerinin farklı frekanslarda rezonans yapmasına ve intravoksel yağın saptanmasında sinyal kaybına dayalı 'magnitude' tabanlı tekniktir.

Son yıllarda ise karaciğer yağ yüzdesinin hesaplandığı DIXON tekniğinden modifiye edilmiş yeni kompleks tabanlı metodlar farklı cihazlarda, farklı ticari isimlerle kullanıma girmiştir. Histopatolojik sonuçlarla kıyaslandığında bu kompleks tabanlı yağ yüzde metodlarının karaciğer yağlanmasını saptama ve kantifiye etmede histopatolojik verilerle korele olduğu ve duyarlılık ve özgüllüğün oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (15). Bu çalışmada karaciğer yağlanması, MRG araştırma topluluğunca proton dansite yağ yüzdesi (PDYY), karaciğer yağ görüntüleme standardı olarak kabul edilmiş, Birleşik Devletler gıda ve ilaç bakanlığı (FDA) tarafından onaylanmış ve klinik olarak kullanıma hazır olan modifiye DIXON (mDIXON) metodu ile karaciğer yağ yüzdesi hesaplanmıştır (15,16).

Literatürde ultrasonografide saptanan ve derecelendirilen karaciğer yağlanmasının, MRG'de hesaplanan karaciğer yağ yüzdesi değerleri ile karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, NAYK hastalarında Ultrasonografik olarak tanımlanmış karaciğer yağlanma miktarının, MRG'de mDixon yöntemi ile hesaplanan karaciğer kantitatif yağ yüzdesi değeri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı**

Karaciğer yağlanması, karaciğerde yağ miktarının özellikle trigliseridlerin, karaciğer ağırlığının % 5-6'sından fazla olması olarak tanımlanır (1). Bu durumda haftada tüketilen etanol miktarı 140 gramın altındaysa nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYK) olarak kabul edilmektedir. NAYK, haftada 140 g'ın altında etanol kullanan kişilerde alkolle ilişkili yağlı karaciğer hastalığı ile histolojik benzerliği olan sık görülen bir karaciğer hastalığıdır. NAYK'nın klinik dağılımı, iyi seyirli klinik tabloya sebep olan basit steatoza veya siroz ve hepatosellüler karsinoma dönüşebilen nonalkolik steatohepatite kadar değişir (17).

NAYK patogenezi halen net olarak açıklanamamaktadır. En çok kabul edilen teori çoklu vuru (multi-hit) hipotezidir (2,3,18,19). İlk vuru, artmış periferik insülin direnci sebebiyle yağ dokusundan karaciğere serbest yağ asidi taşınmasında artışa bağlı gelişen karaciğer yağlanmasıdır. İkinci vuru ise yağlanma nedeniyle hasara yatkın hale gelen karaciğer hücrelerinde, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin etkisi nedeniyle oluşmuş inflamasyondur (steatohepatit). Son vuru olarak, inflamatuvar mediyatörler ile stellat hücre aktivasyonu nedeniyle oluşmuş fibrozistir. Bazı hastalarda sadece basit yağlanma, bazılarında ise steatohepatit gelişmesinin sebebi halen net olarak açıklanamamaktadır. NAYK'nın metabolik sendromun hepatic tutulumu olduğu konusunda deliller vardır (20). NAYK, obezlerde %60-95, tip 2 diyabetlilerde %28-55 ve hiperlipidemili hastalarda %20-92 sıklığında görülür (21).

Bugün yağlı karaciğer görülme sıklığı %10–33, NASH görülme sıklığı ise % 5,7-17'dir (22,23). Obezite, hiperlipidemi, diyabetes mellitus veya bozulmuş glukoz tolerans testi olanlar ile 45 yaş üstü kişilerde ve hızlı kilo verenlerde NAYK riski artmıştır (24).

### **2.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Sebepleri**

NAYK hastaları genelde asemptomatiktir. Bazı hastalarda halsizlik, sağ üst kadranda dolgunluk hissi gibi semptomlar görülebilir. Fizik muayenede sadece büyümüş karaciğer tek bulgu olabilir. Asemptomatik hastalarda NAYK, rutin taramalarda yapılan biyokimyasal testler ve/veya radyolojik görüntülemelerde rastlantısal olarak saptanmaktadır. NAYK sebepleri tablo 1'de özetlenmiştir (25).



**Tablo 1.** Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının sebepleri

<b>Beslenmeye bağlı nedenler</b> Aşırı veya yetersiz beslenme Gastrik veya Jejuno-ileal bypass Total parantral beslenme	<b>Metabolizma bozuklukları</b> Tip 2 diyabetes mellitus Hiperlipidemi Reye Sendromu Galaktozemi Fruktoz intoleransı	<b>Kronik hastalıklar</b> Ülseratif kolit Crohn Hastalığı Wilson hastalığı Kistik fibrozis
<b>Enfeksiyonlar</b> Kronik hepatit C Fulminan viral hepatit HIV enfeksiyonu Tüberküloz Endokrinopatiler Cushing hastalığı Akromegali	<b>İlaçlar</b> Amiodaron Tamoksifen Kortikosteroid Sentetik östrojenler Metotreksat Tetrasiklin Salisilat Valproik asit Virostatikler	<b>Toksinler</b> Arsenik Kurşun Korbontetraklorid Mantar zehirlenmesi
<b>Akut gebelik yağlı karaciğeri</b>		

### 2.3. Karaciğerin Segmental Anatomisi

Couinaud ve Bismuth tarafından tanımlanan sınıflamalara göre karaciğer portal ve hepatik venöz sistemlere göre segmentlere ayrılmaktadır. Orta hepatik ven, sağ ve sol lobu ayırmaktadır. Sağ hepatik ven sağ lobu anterior ve posterior, sol hepatik ven ise sol lobu medial ve lateral sektörlere ayrılır. Bu sektörler de portal ven tarafından yatay düzlemde segmentlere ayrılmaktadır (26). Bismuth sınıflaması, ise karaciğer sol lob medial segmenti (segment 4) alt ve üst subsegmentlere ayırmaktadır.

## **2.4. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tanı Yöntemleri**

### **2.4.1. Laboratuvar Bulguları**

NAYK tanısı klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histolojik değerlendirmeler sonucunda konur. Serum AST ve ALT değerlerinde hafif ve orta derecede yükseklik, NAYK hastalarında en sık ve genellikle tek görülen laboratuvar bozukluğudur. AST/ALT oranı genellikle 1'in altında olup ileri fibrozis olgularında bu oran değişiklik gösterebilir. Serum ALP ve GGT seviyeleri bazı hastalarda yüksek bulunabilir. NAYK hastasında ek olarak hiperlipidemi, hiperglisemi gibi klinik tablo var ise bunlara ait laboratuvar bozukluklar da tespit edilebilir. İleri fibrozisi olan hastalarda hipoalbuminemi, trombositopeni, protrombin zamanında (PTZ) uzama görülebilir. Hafif ve orta dereceli serum ferritin seviyesinde yükselme hastaların çoğunda tespit edilebilir. Bu serum ferritin yüksekliği genellikle inflamasyon belirteci olarak açıklanır (27).

### **2.4.2. Karaciğer Biyopsisi**

NAYK tanısında altın standart yöntem biyopsidir. Biyopsi, karaciğer hasarı yapan diğer nedenlerden ayırıcı tanı yapılmasında da rol alır.

Histolojik olarak steatoz derecelendirmesi, makroveziküler yağ birikiminin izlendiği hepatositlerin oranına göre yapılır. %5'e kadar normal kabul edilir. %5-33 arası evre 1, %33-66 arası evre 2 ve >%66 ise evre 3 olarak sınıflandırılır.

NASH izlenen histopatolojik bulgular, yağlı değişikliklerin yanı sıra, fibrozis ile birlikte veya fibrozis olmadan hepatosit hasarı, inflamasyon, Mallory cisimcikleri veya nekrozis ile karakterizedir. NASH'in histolojik bulguları hafif yağlanma ve inflamasyondan siroza kadar değişebilen geniş bir dağılım gösterir. Bazı çalışmalarda NASH sadece parankimde inflamasyon ve beraberinde makroveziküler yağlanma bulunması olarak tanımlanmıştır. Bu tanım genelde benign yağlanma ve nonspesifik inflamasyonu içerir (28).

Karaciğer biyopsisinin NAYK tanısında etkinliğini kısıtlayan çeşitli faktörler vardı. Çeşitli çalışmalarda, NAYK hastalarında yapılan biyopsi örneklerinde tanısal farklılıklar ve değerlendirmeyi yapan patologlar arasında uyumsuzluklar olabileceği belirtilmiştir (29,30,31). Karaciğerde steatozun heterojen olduğu durumlarda bu farklılıklar daha da belirginleşmektedir. Biyopsinin, karaciğerin 1/50.000 gibi örneğini yansıtması nedeniyle

karaciğerin tamamı ile ilgili bilgi verme konusunda yetersizdir. Ratziu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, karaciğerden biyopsi yapılan NAYK hastalarında biyopsi girişi esnasındaki açların farklı olmasının yağlanmanın tanısında ve derecelendirilmesinde farklılıklar oluşturabileceği gösterilmiştir (30). Başka bir çalışmada, NAYK tanısının karaciğer biyopsi materyalinin uzunluğu ve materyal sayısı ile alakalı olduğu ileri sürülmüştür (31). Bu tanısal güçlüklerin yanında karaciğer biyopsisine bağlı komplikasyonlar da bulunmaktadır. Biyopsi yerinde ağrı, sağ omuz ağrısı, bulantı, hipotansiyon sık görülebilen komplikasyonlardandır. Hemoraji, organ perforasyonu, pnömotoraks ve enfeksiyon gibi majör komplikasyonlar hastaların %1-3'ünde görülmekte ve hastaneye yatış gerektirmektedir. Nadirde olsa biyopsi komplikasyonuna bağlı ölüm vakalarında (1/10.000) bildirilmiştir (4). Bundan dolayı, toplumda sık görülen NAYK hastalığı tanı ve takibinde daha uygulanabilir tanı yöntemleri gerekmektedir.

## **2.5. NAYK'da Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri**

NAYK ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans Görüntüleme (MRG) gibi radyolojik görüntülemelerde, karaciğer parankiminin anormal görünmesine sebep olur. Görüntüleme, NAYK hastalarının teşhis ve tedavisinde, gittikçe artan bir rol oynamaktadır. Klinik olarak NAYK şüphesi taşıyan hastalarda, yağlanma tespit edilen görüntüler tanıyı kesinleştirir (32,33). Bilinen karaciğer hastalığı olmayan hastalarda, tesadüfi olarak yağlanma bulgusu tespit edilen görüntüler NAYK'nın ilk bulgusu olabilir. Ancak, konvansiyonel görüntüleme modelleri, NAYK bulgularını görüntüleme açısından belirli sebeplerle sınırlıdır. Multi-parametrik MRG teknikleri, tek seferde hepatik yağ ve demir tespitini fibrozisten etkilenmeden yaparak konvansiyonel görüntülemenin sınırlarını ortadan kaldırmış ve kapsamlı yağlanma tespitine olanak sağlayarak sanal biyopsi klinik bir gerçekliğe dönüşmüştür.

### **2.5.1. Ultrasonografi**

Ultrasonografide enerji olarak yüksek frekanslı ses kullanılarak doku yüzeylerinden yansıyan bu sesin dönüş süresi ve amplitüdüne göre görüntü oluşturulur. Yansıyan sesin gelmiş olduğu derinlik sesin kısa atımlar (pulsar) şeklinde gönderilmesi sayesinde tespit edilir (6). Sesi oluşturan birim zaman (s) içindeki titreşim sayısına frekans birimine ise Hertz (Hz) denilir. Tıpta kullanılan ses frekansı 1-30 megahertz (MHz) arasındadır (34).

Elektrik enerjisini mekanik titreşimlere ondanda elektrik sinyallerine dönüştürme metoduna “piezo-elektrik olay” denmektedir. Bu amaçla zirkonat-titanat gibi seramiklerden üretilmiş transducer adı verilen çeviriciler “probe” (prob) adı verilen bir başlık içerisinde yerleşmiştir (35).

Ses demeti, madde içerisinde yol alırken dokuların yüzeylerinden yansiyarak kırılır ve saçılır. Ses ile doku arasındaki etkileşimi, dokunun akustik direnci (Z) belirler. Dokunun akustik direnci dokunun dansitesi ile sesin o dokudaki hızının çarpımıdır (6).

Ultrasonografide, normal karaciğer parankimi, komşu böbrekten ve porta hepatis duvarlarına göre daha hipoekojeniktir. Yağlı karaciğerde ise, lipid dolu kesecikler artan ses dalgalarının dağılmasına ve atenuasyona sebep olur. Yağlı karaciğerin ultrasonografik görünümü yağlanma miktarına, yağlanmanın diffüz veya fokal olmasına bağlı olarak değişiklik gösterir. Ultrasonografide, karaciğerdeki diffüz yağlanma, genel ekojenite artışı şeklinde görülür. Yağlanma seviyesi artınca, portal venlerin kenarlarındaki normalde izlenen glisson kapsülüne ait ekojen görüntüler kaybolur (7). Diffüz karaciğer yağlanması ultrasonografik olarak üç evreye ayrılır:

- Evre 1; hepatic ekojenitede minimal diffüz artış, intrahepatik damarların ve safra kanallarının kenar sınırları ve diyafragma görülür.
- Evre 2; hepatic ekojenitede orta derecede diffüz artış. İntrahepatik damarların ve safra kanallarının kenar sınırları bulanıklaşır ve diyafragma çok iyi görülemez.
- Evre 3; ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobun posterior segmentine ses dalgalarının zayıf penetrasyonu ve intrahepatik damarların ve safra kanallarının kenarları ile diyafragma ayırt edilemez (7,36).

Bu özelliklerden bir ya da bir kaç fark edildiğinde, steatoz tanımlanabilir. Ortadan şiddetli steatoza doğru, bu özellikler belirgin olarak görülür. Ultrasonografinin steatoz tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup, sırasıyla %78.4 - %90.8 ve %76.9 - %90.9'dır. Ancak hafif steatoz için sonografik özellikler daha siliktir ve tanısız duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %62.2 - %82.1 ile %76.2 - %90.1 olarak azalır (37). Bir diğer çalışmada USG'nin yağlanmayı göstermedeki duyarlılığı %60-94, özgüllüğü %66-95 aralığında bulunmuştur (8,9). Görüntüleme esnasında anormal buguların derecesinin subjektif bir değerlendirmesi sonucu yağlanma yok, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır (38,39). Yağlanmanın USG ile sınıflandırılması, histolojik sınıflandırma ile katsayı aralığı 0,33 ile 0,80 arasında değişen geniş aralıklı bir korelasyon gösterir (40,41). USG'nin temel avantajı maliyet düşüklüğü ve kolay ulaşılabilirliğidir.

USG hamilelik dahil olmak üzere, hasta yaşı ve diğer tüm hastalıklardan bağımsız olarak her türlü hastada uygulanabilir. Ancak USG'nin kalitesi ve hassaslığı operatöre, ekipmana ve hasta faktörüne göre değişebilir. Tecrübesiz operatör ve anatomik kısıtlılıklar (bağırsak gazı, hasta vücut yapısı gibi) bu kaliteyi düşürebilir (10). NAYK'de USG bulguları beraberinde bulunan fibrozis ve inflamasyon yüzünden karmaşıktır (42,43).

Daha önce USG bulgularının ve histolojik bulgularla karşılaştırıldığı çalışmalarda; NAYK tanısında USG'nin genel duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %80-95 (ortalama %89) ve %90-95 (ortalama %93) olduğu gösterilmiştir (44).

Bundan dolayı, erken ve kesin tanı gerektiğinde subjektiflik sorununun üstesinden gelmek açısından USG önerilmez.

### **2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi**

Konvansiyonel BT'de piksellerin parlaklığı x-ray atenuasyon değerine karşılık gelir. Atenuasyon değerleri Hounsfield unit (HU) denen bir nicelik ile standardize edilmiştir. Buna göre BT HU değerleri hava için -1000 HU, su için 0 HU ve kemik için 1000 HU seviyelerindedir. Kontrastsız BT'de normal karaciğer parenkimi dalak, intrahepatik damarlar ve safra kanallarından biraz daha hiperdens olup hounsfield birimiyle  $60 \pm 10$  HU'dur. Subkütan yağ doku ise çok daha hipodens olup yaklaşık olarak -90 HU'dur. Artan yağ birikimiyle, karaciğer parenkiminin ortalama yoğunluğu düşer ve karaciğer parenkimi dalak ve vasküler yapılara göre daha hipodens görülmeye başlar. Histolojide orta ve daha ileri yağlanma ( $\geq 30$ ) için; karaciğer yoğunluğu  $< 40$  HU (46), karaciğer ve dalak yoğunluk farkı  $< -10$  HU ve karaciğer-dalak yoğunluk oranı  $< 0.9$  olarak ölçülür. Farklı çalışmalarda elde edilen BT eşik değerleri kabul edildiğinde (34) %59,7-%81,7 duyarlılık ve %88,1-%97,7 özgüllük bildirilmiştir (46,47).

USG ile karşılaştırıldığında BT'nin hassaslık farkı düşük seviye yağlanmada, orta-yüksek seviye yağlanmaya göre daha azdır (48,49). Görüntü kalitesi ve HU değerlerinin hassaslığı obez hastalarda ve nefes tutma işlemini gerçekleştiremeyen hastalarda sınırlıdır.

Yağlanma tanısı için BT incelemenin temel avantajı ulaşılabilirliği, orta seviye maliyeti, standardize ve kantatif dansite ölçümü olmasıdır. BT USG'ye göre anatomik kısıtlılıklara daha az bağlı olup tüm karaciğerin görüntülenmesi için kısa bir nefes tutma süresi yeterlidir.

Üstelik BT büyük oranda operator ve ekipmandan bağımsızdır. Altta yatan yaygın karaciğer hastalığı bulunanlarda karaciğer parankim atenuasyonunun değişiklik göstermesi

yağlanma tanısında zorluğa sebep olabilir. Örnek olarak hemokromatozisli hastalarda karaciğer parankiminde demir birikimine bağlı belirgin dansite artışı, yağlanmanın tespit edilmesini zorlaştırabilir (50,51). X ışını kullanılması, BT'nin en önemli limitasyonudur. Yağlanma incelemesinde tercih edilen BT tekniği kontrastsız BT'dir. Dual-energy BT yeni gelişen bir teknolojidir. Bu teknolojiye kısaca sanal kontrastsız BT'de denilmektedir. Sonuç olarak, iyonize radyasyonun kullanımı dikkatli olarak ele alınmalıdır. Özellikle hamileler, çocuklar ve gençler gibi radyosensitif hastalar daha güvenli modalitelerin (USG ve MRG) ulaşılabilirliği göz önünde bulundurulursa BT tek başına yağlanma değerlendirilmesi için önerilmez. Kantatif standardizasyonuna rağmen, BT'nin kullanımı genellikle, farklı klinik endikasyonlar sebebiyle görüntüleme yapılan hastada geçmişe yönelik bulgular sağlar.

### **2.5.3. Manyetik Rezonans ve Kimyasal Sift Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme, manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku çözümüleme gücü en yüksek görüntüleme tekniğidir.

Atomun en temel çekirdek yapıtaşları olan nükleonlar olarak bilinen nötron ve protonlar kendi aksları etrafında spin hareketi denen dönüş hareketi yaparlar. Bu spin hareketi ile nükleonun çevresinde bir manyetik alan oluşturulur. Bu nükleonlar manyetik alana duyarlıdır. Güçlü bir manyetik alan içerisinde vücuttaki protonların bu dizilişi manyetik alan vektörü çevresinde presesyon adı verilen topaç gibi bir dönüşle birliktedir. Protonların presesyonlarının frekansı (saniyedeki dönüş sayısı), manyetik alanın gücüne bağlıdır (6).

Presesyon, manyetik rezonans olayının temelini oluşturur. Protonlara enerji aktarımı, sadece presesyonun frekansı ile aynı frekansta radyo dalgası (RF) gönderildiğinde mümkün olur. Bu etkileşime rezonans denilir. Normalde doku içerisinde rastgele dağılmış ve net manyetizasyonu 0 olan  $H^+$  çekirdeklerinin dipolleri, güçlü bir manyetik alan içine yerleştirildiğinde, manyetik alana paralel ve antiparalel şekilde dizilirler. Manyetik alana paralel dizilim gösteren protonların sayısı, antiparalel dizilim gösterenlerden biraz daha fazla olmasından dolayı manyetik alana paralel bir vektöriyel manyetizasyon ortaya çıkar (35).

Güçlü manyetik dipol momenti ve vücutta fazla bulunmasından dolayı hidrojenen oluşturulan sinyal diğer herhangi bir atomdan oluşturulan sinyalden yaklaşık 1000 kat daha fazladır. Bu sebepten dolayı MRG'de sinyal kaynağı olarak hidrojen çekirdeği kullanılır (6).

Ölçüm yapılabilmesi için için ana manyetik alanın yönünden saptırılması gerekir. Bu amaçla uygun frekansta bir RF pulsusu gönderilir. Sapan vektörü oluşturan protonlar, RF pulsundan sonra tekrar presesyona başlar. Bu manyetik alan dönmesinden dolayı alternatif akım üretir. MR görüntüsü, hidrojen çekirdeklerinin manyetizmasına bağlı olarak alternatif akım şeklindeki sinyallerden oluşur. Bir voksel içerisinde ne kadar fazla proton varsa sinyalin amplitüdü o kadar yüksek olur. Bu şekilde sinyallerin yokluğu ile çokluğu arasındaki değerler ile oluşturulan görüntüler, aslında vücudun bir proton haritasıdır. Fakat, bu durum tek başına yeterince doku kontrastı sağlayamaz. Daha yüksek bir kontrasta ulaşmak için manyetizasyonun amplitüdünden başka süresi ile ilgili ölçütlere ihtiyaç vardır. Bunlar, sinyalin dönüş süresi (T2) ve saptırılan manyetizasyonun geri kazanılma süresi (T1) ile ilgilidir. Farklı dokuların T2 ve T1 süreleri de farklıdır. Vücutta T1 değeri en kısa doku yağ dokusudur. MRG'de yağ dokusu, hem T1 ağırlıklı görüntülemelerde (T1AG), hem de T2 ağırlıklı görüntülemelerde (T2AG) beyaz tonlarda (hiperintens) görülür. Yağ dokusu içindeki veya komşuluğundaki hiperintens sinyale sahip oluşumlar, yağdan gelen yüksek sinyal tarafından maskelenebilir. Bu problem, görüntüdeki doku kontrastını değiştirmeden, yağdan gelen sinyaller baskılanarak çözülür. Yağ baskılama adı verilen bu metod, mezenter ve göz gibi yağlı alanlardaki lezyonları daha iyi göstermek veya yağ doku varlığını tespit etmek için kullanılabilir (6).

Yağlanma bulunmayan normal karaciğerde, görüntülenen MRG proton sinyalleri karaciğer parenkiminde bulunan hareketli sudan doğar. Yağlı karaciğerde ise, her nasılsa, gözlemlenen sinyaller su ve trigliserit moleküllerinin karışımından doğar.

Bu özellik, yağ ve su proton sinyallerini ayrı ayrı ölçmek amacıyla kullanılır. Kolesterol, sfingolipid ve fosfolipid bağlarından doğan proton sinyalleri konvansiyonel MRG sistemlerinde görünmezler. Yani, anormal trigliserit birikimi (yağlanma) MRG tarafından tespit edilir. Çok sayıda MRG görüntüleme tekniği olmasına rağmen, en yaygın kullanılanları in-faz (IP) ve out-faz (OP) görüntülemelerdir. Kimyasal şift ya da iki-nokta Dixon tekniği olarak da bilinir (52,53). Bu teknik bütün modern 1.5 ve 3 Tesla (T) sistemlerde ve çoğu klinik abdominal MRG işlemlerinde kullanılabilir.

Kimyasal şift görüntüleme yağdaki metilen piki ile su piki arasındaki rölatif kimyasal şifte göre TE belirlenerek IP ve OP görüntüler oluşturulmaktadır (54). IP ve OP görüntülemelerinde, iki görüntü seti elde edilir, biri IP görüntüdeki takribi yağ ve su sinyalleri, diğeri OP görüntüdeki üst üste binen yağ ve su sinyalleri. Yani, IP görüntüler yağ ve su sinyallerinin toplamını gösterirken, OP görüntüleme bu iki sinyalin farkını gösterir (su - yağ). Yağlanmamış karaciğerde yağ bulunmaz, bu sebeple sadece su bulunduğundan IP ve OP sinyalleri neredeyse eşittir.

Artan yağlanma ile beraber OP görüntülerindeki karaciğer parenkimi hipointens görünmeye başlar. Eğer IP-OP kazanımı T1 ağırlıklı ise, IP görüntülerdeki karaciğer sinyalleri de artar, çünkü yağın T1'i suyun T1'inden daha kısadır. IP ve OP sinyal farklılığı, yağlanmayı genellikle görsel olarak belirtir.

IP-OP görüntülemeleri, kabataslak bir sayısal inceleme fırsatı da sunar; karaciğer sinyal yağyüzdesi genellikle yağ sinyalinin toplam sinyale oranı şeklinde hesaplanır (15).

$$\text{Yağ Yüzdesi} = \text{yağ sinyali} / (\text{su sinyali} + \text{yağ sinyali})$$

Sürekli ölçekli bir metrik aralık %0 (tamamen su, yağ yok) - %100 (su yok, tamamen yağ) bulunmaktadır. IP ve OP sinyaller, yağ ve su sinyallerinin aritmetik toplamı ve farkı olmasından dolayı, karaciğer sinyal yağ yüzdesi =  $(IP - OP)/2 \times IP$  olarak hesaplanabilir. Yağ yüzdesi değerlerini piksel piksel hesaplayarak, karaciğerin kesitsel yağyüzdesi haritası yeniden yapılandırılabilir. MRG görüntülemenin sensitivite ve spesifitesi, orta seviye steatoz için bile iyi-mükemmel arası olarak rapor edilmiş olup sırasıyla %63,7-%92,2 ve %81,0-%94,9. Ancak çalışmadan çalışmaya çeşitlilik göstermiştir (55-56).

Tanısal performanstaki bu değişkenlik, çoğunlukla, teknik standardizasyonun eksikliğine (görüntüleme parametrelerinin seçimi) ve su ile yağ protonlarının sinyal gücüne benzer sinyal üreten fibroz, siroz ve demir fazlalığı gibi faktörlere bağlıdır.

Bu sebeplerden dolayı, konvensiyonel IP-OP MRG ile hesaplanan sinyal yağyüzdesi kabataslaktır, en iyi ihtimalle semikantatifdir.

MRG'nin temel avantajı, steatozun histopatolojik bulgusu olan, trigliserite doğrudan kimyasal spesifitesi olmasıdır. Bu durum hem USG hem BT' den farklılık gösterir. USG ve BT'nin görüntüleme özellikleri yağlanmada sadece deneysel olarak uyumluluk gösterir. Bundan dolayı, MRG tekrar eden uygulamalarda yüksek hassasiyetle ve spesifiteyle hafif seviye yağlanmayı gösterebilen tek görüntüleme modelidir.



MRG'de iyonize radyasyon kullanılmaz ve çocuklar ve gençler de dahil olmak üzere her yaştaki hasta için güvenli olduğu kabul edilir. MRG'nin temel dezavantajı görece pahalı olması, ulaşılabilirliğinin düşük olmasıdır. Ancak ilerleyen teknolojiyle, gelişmiş ülkelerde çoğu görüntüleme merkezinde ve hastanede IP-OP görüntüleme yapabilen MRG cihazı bulunmaktadır. Bir diğer kısıtlılık ise, IP-OP görüntülemede hesaplanan yağ yüzdesi değerleri 0-50% arasında olan dar bir dinamik aralığa sahiptir. İleri seviyeli steatozda nadir de olsa %50'yi aşabilir. Yağlanmanın farklı bir uzaysal görüntüleme ve mikroskopisi olan bazı histolojik özellikleri MRG ile incelenemez. Bu özellikler nedeniyle mikroveziküler ve makroveziküler yağlanmanın ayırımı yapılamaz (15).

#### **2.5.4. MR Spektroskopisi**

MRS karaciğer yağlanmasında su ve yağa ait sinyalleri ayrı ayrı ölçümüne dayalı yağ-sinyal oranı vererek kantitatif değerlendirmeye olanak sağlayan yöntemlerden biridir (5,11).

MRS kimyasal shift temeline dayanan protonların oluşturduğu manyetik alan çevresindeki elektronlar tarafından değiştirilmesidir. Bu etki nedeniyle kompleks moleküller içerisinde bulunan protonların presesyonu çevre bağlantılarına göre değişir. Bunun tipik örneği yağ baskılama tekniklerinin temeli olan ve kimyasal shift artefaktlara neden olan su ve yağ protonlarının farklı presesyonlarıdır. Protonun yağdaki bağlantı şekillerinde bile ( $CH_3$ ,  $CH_2$  gibi) daha az belirgin olmak üzere presesyon farkları vardır. Moleküler yapıdaki protonların presesyon frekansları biliniirse ortamdaki moleküler yapı varlığı ve miktarı saptanabilir. MRS birçok atomla yapılabilmekle birlikte vücutta daha çok bulunması ve MR duyarlılığının yüksek olması nedeniyle en çok hidrojen atomu kullanılır. Hidrojen protonlu monoküler bağlarından kaynaklanan presesyon farklılığı çok küçük olduğundan dolayı güçlü ve homojen manyetik alanlara gereksinim vardır. MRS ortamda bulunan küçük metabolik molekülleri saptayabilir (6).

Karaciğerin tamamından değil de sadece incelenen vokselde ölçüm yapılabilmesi, tetkik süresinin uzun olması, değerlendirmenin tecrübe gerektirmesi ve küçük merkezlerde bulunmaması önemli dezavantajlarıdır. Karaciğer biyopsi örneği yaklaşık 50-100 mg'lık bir doku örneğini temsil ederken MRS'deki voksel yaklaşık 8-27 g'lık bir doku bilgisini içerir. Ancak, tüm karaciğerin bu yöntem ile değerlendirilememesi, tetkik süresinin uzun olması, değerlendirmenin deneyim gerektirmesi ve her merkezde bulunmaması MRS'nin önemli kısıtlamalarıdır (12).

### **2.5.5. MR mDixon-Quant**

MR mDixon-Quant, PDYY yöntemi olarak genel bir karaciğer yağ ölçüm standardı olarak kabul edilmiş ve USA gıda ve ilaç bakanlığı (FDA) tarafından onaylanmıştır. NAYK bulgularının klinik tedavi ve araştırma amacıyla elde edilmesi ve yağ, demir ve fibrozisin objektif olarak sayısal tespiti (sanal karaciğer biyopsisi) için en iyi yöntemdir (15).

Yağlanma yağın hepatositlerde damlacık formunda intraselüler birikimi sonucu oluşur. Biriken yağ trigliserit formunda depo edildiği için, yağlanma evresinin en iyi ölçüm yöntemi trigliseritin moleküler sayımıdır. PDYY trigliserit kaynaklı protonların ( $H^+$ ) su kaynaklı protonlara oranı olarak tanımlanarak yağlanmanın MRG biyobelirteci olarak önerilir. Tasarımı gereği, PDYY herhangi bir karışıklığa mahal vermeyecek şekilde evrensel olarak trigliserit yoğunluğunun ölçümü ve konvensiyonel USG, BT ve MRG ile önceden yapılmış incelemelerdeki eksiklikleri gidermenin bir yoludur.

Bir orantı kullanımı, yağ sinyallerinin toplam yağ ve su sinyaline bağlı olarak standart ölçümünü yapmak için gereklidir. MRG sisteminden elde edilen mutlak yağ ve su sinyalleri amplifier gaini ve koil sensitivisi gibi birden çok faktörle yeniden ölçeklenir.

PDYY ölçümü için 1.5 ve 3 T sistemlerde özel MRG teknikleri geliştirilmiştir. Teknik detaylar değişken olmakla beraber, temel strateji birden fazla eko süresinde (TEs) görüntü datası elde edip, zaman temelli analiz yaparak (eğri oluşturma) trigliserit ve sudan kaynaklanan sinyalleri değerlendirmektir. 6 pikli self kalibrasyon yönteminde, 6 büyük yağ pikinin değerlendirilebilmesi için en az 6 farklı eko zamanında alınan 6 görüntü bilgisi değerlendirilmektedir (15).

Eğer biyofiziksel faktörler (T1 sapması ve T2\* zayıflaması, trigliseritlerin çoklu rezonans frekansına sebep olan komponentleri) ve teknik faktörler (gürültü etkisi, anaforu akımlar ve alan gücü) minimize edilirse ya da tamamen düzeltilirse, su ve trigliseritlerden gelen sinyaller doğrudan bu iki türün proton yoğunluklarını yansıtacaktır. T1 sapması etkisi düşük flip angle ile minimize edilmiştir (15).

PDYY, T1 sapması ve T2 zayıflaması, trigliseritlerin bilinen çoklu rezonans frekansları, j-coupling gibi faktörler için görüntülemesine benzer yaklaşımlar uygulanarak frekans temelli datadan da elde edilebilir (57,58).

MR mDixon-Quant tek nefes süresinde bütün karaciğeri tarayabilir. Bundan dolayı, PDYY ölçümünün maksadı açısından, çoğu klinik sistemde MRG genellikle MRS'den daha pratik bir yöntemdir (59).

MRS ve MRG ile ölçülen PDYY'nin eşit olduğu ve birbiri yerine geçebildiği NAYK popülasyonunda doğrulanmıştır (60,61).

NAYK de her bir histolojik steatoz evresi için öngörülen PDYY aralığı; evre 0 (normal) [%0-6,4], evre 1 (hafif) [%6,5-17,4], evre 2 (orta ) [%17,5-22,1] ve evre 3 (ileri) [%22,2 ve üzeri] (62,63).

PDYY yağlanmada yüksek oranda spesifiktir ve farklı histolojik ve klinik faktörlerden (VKİ, inflamasyon, fibrozis) etkilenmez (64).

Dünya genelinde farklı tarayıcılarda ve çeşitli yetişkin ve çocuklar üzerinde bağımsız klinikler tarafından yapılan testlerde MRG PDYY'nin pratikliği, güvenilirliği ve kullanılabilirliği tekrar tekrar görülmüştür (65,66).

Histopatolojik analizle karşılaştırsak, PDYY'nin en büyük avantajı metrik bir ölçütü olması ve bu ölçütün farklı testlerde ve farklı kliniklerde devamlı bir tetkik amacıyla kullanılabilmesidir. Bu ölçüt, subjektif bir ölçüsü olan ve devamlılığı olmayan histolojik sınıflandırmaya göre üstündür (67).

PDYY tekrarlı uygulamalarda % 95 tutarlı sonuçlar vermiş olup yaklaşık  $\pm$  %1,8 değişiklik göstermektedir (68). PDYY'nin NAYK tanısında klinik testlerde kullanılabilirliği ilk defa 2013'te bildirilmiştir (69,70). PDYY, tip II diyabetli hastalarda ve sağlıklı çocuk ve genç hastalar da dahil olmak üzere, karaciğer biyopsisinin endike olmadığı hasta popülasyonunda prospektif epidemiolojik ve gözlemsel çalışmalarda uygulandı (71,72,73). Bu kümülatif veriler, PDYY'nin noninvazif yağlanma göstergesi olduğunu desteklemektedir. Bir çok vakada, ileriki çalışmalara gerek olup olmadığını (biyopsi dahil) belirlemek için birincil görüntüleme aracı olarak kullanılabilir. NAYK' nin diğer histolojik özellikleri (inflamasyon, fibrozis gibi) yağlanma seviyesine paralel ilerlemek zorunda olmadığı için, hafif yağlanmaya eşlik edebilecek fibrozis ve inflamasyondan dolayı düşük derece yağlanmanın tespitinde PDYY' nin yüksek hassasiyeti erken tanı için bir avantajdır (74).

PDYY'nin en önemli dezavantajı ise fiyatı ve ulaşılabilirliğinin düşük olmasıdır. Demir birikimi kronik hepatoselüler hasarlanmanın bilinen bir sebebi olmakla beraber NAYK'yi de içeren bir grup karaciğer hastalığına sebep olabilir (75,76). Demirin NAYK/NASH ilerleyişini hızlandırıp hızlandırmadığı hala belirsizdir (77,78). Pek çok eski

çalışma görece küçük örnek boyutu ve karaciğer demir konsantrasyonunu kantatif inceleme eksikliği nedeniyle kısıtlanmıştır (79). Bu sebepten dolayı noninvaziv MR mDixon-Quant NAYK' da karaciğer demir oranını belirlemek için alternatif bir yöntemdir.

Bu da kesitsel bir  $T2 / T2^*$  relaksasyon oranı haritası oluşturur. Karaciğerdeki demir birikimi, MRG sinyallerinin daha hızlı bozunumuna sebep olur, bundan dolayı da demir tespiti için  $T2$  ve  $T2^*$  mükemmeldir (80-84). MR mDixon-Quant incelemede PDYY ve  $T2^*$  birbirini etkilemediğinden dolayı, karaciğer yağ ve demir oranı birbirinden bağımsız olarak belirlenebilir. PDYY ve  $T2^*$ 'ın aynı anda tespiti 20 saniye tek nefes tutmada multi-TE elde olunmasıyla ve yağ, su ve  $T2^*$  sinyalleri için eğri oluşturulmasıyla sağlanır (85).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif olarak planlanan bu çalışma Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (01.06.2016, 2016/10-12). Çalışmaya dahil edilen hastalardan radyolojik inceleme öncesinde aydınlatılmış yazılı ve sözlü onam formu alındı.

#### 3.1. Hastalar

01.06.2016 - 01.01.2017 tarihleri arasında polikliniklerden çeşitli sebeplerle ünitemizde Üst Batın MRG incelemesi yapılan yaklaşık 100 olgudan çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan 70 tanesi çalışmamıza alındı. Çalışmaya alınan olgulara Üst Batın MRG inceleme sonrası ünitemizde B-Mode Ultrasonografi ile karaciğer yağlanma evresi değerlendirildi. Tüm olguların ağırlık (kg) ve boy (m) ölçümleri yapılp formül ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ile vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

Çalışmaya alınma ölçütleri;

- 18 yaş ve üzeri hastalar
- Haftalık 140 gramın altında alkol alımı olan hastalar
- Akut ve kronik hepatit bulunmayan hastalar
- Malignitesi olmayan hastalar
- Metabolik karaciğer hastalığı olmayan hastalar (wilson hastalığı, hemakromatozis vb.)
- Karaciğerde yer kaplayıcı lezyon bulunan, parankimde kabalaşma ve karaciğer konturlarında lobülasyon saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

#### 3.2. Yöntem

##### **3.2.1. Karaciğer Fonksiyon Testleri**

Serum AST, ALT, total bilirubin, GGT, kolesterol, trigliserid, VLDL, HDL ve LDL merkez laboratuarda standart belirteçler kullanılarak otomatik makinelerle yapılmıştır. Olguların laboratuvar değerlerine hasta dosyaları incelenerek ulaşıldı.

### **3.2.2. USG Ölçümleri**

Çalışmaya katılan olgular en az 8 saatlik açlık periyodunu takiben B-Mode ultrasonografi ile aynı radyolog tarafından incelendi. İncelemeler supin ve sol dekübit pozisyonda ~5 saniyelik nefes tutma periyodlarında subkostal yaklaşımla yapıldı. Tüm incelemeler Renkli Doppler Ultrasonografi cihazında (Toshiba Aplio 400, Tokyo, Japan) 3,5 MHz konveks prob kullanılarak gerçekleştirildi.

Tüm olgulara Ultrasonografik B-Mode incelemesi yapılarak karaciğer parankim ekojenitesi segment 6-7'den aşağıdaki ultrasonografik yağlanma kriterlerine göre değerlendirildi (7,36).

### **3.2.3. MRG Ölçümleri**

Tüm olgulara MR mDixon-Quant sekansı içeren üst batın MRG inceleme Philips 1,5 T Ingenia, Philips Healthcare Nederland B.V. (Best, Netherlands), cihazında 8 kanal faz dizilimli vücut koili kullanılarak yapılmıştır. MR mDixon-Quant sekansı sonrasında görüntüler yağ değeri, su değeri, yağ yüzdesi ve T2\*'dan oluşan dördü pencereelerde gelmektedir (resim 1; A,B,C ve D).

Ünitemizde MR mDixon-Quant sekans parametreleri aşağıda belirtildi. TR shortes 5,3 ms, FOV: 400\*352\*231 mm, matriks: 132\*116, rekonstrüksiyon matriks: 192, bandwidth: 2869,4 Hz, Flip angle: 5 °, kesit kalınlığı 3 mm ve ~ 77 kesit kullanılmıştır. Sekans süresi tek nefes tutmada yaklaşık 17 saniye sürmekteydi. 6 farklı TE de alındı

Tüm hastaların MDixon-Quant görüntülerinde iş istasyonu üzerinde (IntelliSpace Portal, Philips v6.03.13200; Philips Healthcare Nederland B.V.,Best, Netherlands) su değeri, yağ değeri, yağ yüzdesi ve T2\* ölçümleri yapıldı. Karaciğer sağ lob segment 5-6'ya büyük damarlar içermeyecek şekilde 4 cm<sup>2</sup>'lik bir adet ilgi alanı (ROI) yerleştirildi. Ölçümler aynı radyolog tarafından yapıldı.

### **3.2.4. İstatistik**

Hastaların bütün verilerinin istatistiksel analizinde SPSS 22,0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümler ortalama ± standart sapma şeklinde ya da medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edilmiştir. Ölçümle elde edilen değerler arasındaki

ilişki için Pearson ilişki katsayısı ve karşılaştırmalar için Student T testi kullanılmış olup, p değeri 0,05 den küçük olanı anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik ve Biyokimyasal değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen 70 olgunun 36'sı erkek, 34'ü kadındı. Olguların ortalama yaşı  $51,46 \pm 14,7$  idi. Olguların VKİ'leri ortalama  $30,60 \pm 6,15$  olarak hesaplandı.

Hastaların % 22,8'inde (16/70) Tip2 DM, %31,4'ünde hipertansiyon (22/70), %5,7'sinde (4/70) hiperlipidemi vardı. Çalışmaya alınana hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri tablo 2'de gösterildi.

**Tablo 2.** Çalışmaya alınan 70 NAYK hastasının özellikleri

	<b>En düşük</b>	<b>En fazla</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart sapma</b>
<b>Yaş</b>	23	77	51,46	14,70
<b>Boy</b>	147	195	164,66	10,33
<b>Kilo</b>	44	129	82,84	16,11
<b>VKİ</b>	18,50	53,30	30,60	6,15
<b>Su Değeri</b>	523,23	1506,26	1056,55	210,47
<b>Yağ Değeri</b>	26,53	509,59	145,78	111,21
<b>Yağ yüzdesi</b>	2,50	40,09	12,12	9,38
<b>T2*</b>	7,96	84,17	30,45	10,70
<b>AST</b>	11	496	38,77	65,93
<b>ALT</b>	8	932	46,41	115,68
<b>GGT</b>	7	770	57,93	117,14
<b>Total Bilirubin</b>	0,29	5,60	0,76	0,81
<b>LDL</b>	58	264,80	122,26	42,77
<b>HDL</b>	38	53	46,98	7,21
<b>VLDL</b>	10	57	29,09	11,41
<b>TGL</b>	50	286	145,06	57,21

### 4.2. Ultrasonografik Değerlendirme

Ultrasonografide olguların 13'ünde (%18,5) evre 0 yağlanma, 23'ünde (%32,8) evre 1 yağlanma, 30'unda (%42,8) evre 2 yağlanma, 4'ünde (%5,7) evre 3 yağlanma izlendi. Ayrıca olgular, evre 0-1 yağlanma olanlar belirsiz yağlanma ve evre 2-3 yağlanma



olanlar bariz yağlanma olarak iki ayrı gruba da ayrıldığında; 36'sında (%51,43) belirsiz yağlanma, 34'ünde (%48,57) bariz yağlanma vardı.

**Tablo 3.** USG'de karaciğer yağlanma evrelerine tekabül eden MR mDixon yağ yüzdeleri.

<b>USG Yağlanma Evre</b>	<b>mDixon-Quant Yağ Yüzdesi Aralığı</b>	<b>Ortalama Yağ Yüzdesi</b>	<b>Standart Sapma</b>
<b>0</b>	%2,96 - 6,7	4,30	1,24
<b>1</b>	%2,5 - 12,81	6,11	2,30
<b>2</b>	%8,12 - 38,87	17,25	7,32
<b>3</b>	%26,1 - 40,09	33,62	6,36

#### **4.3. MR mDixon-Quant Ölçüm sonuçları**

Çalışmaya alınan tüm olgular için MR mDixon-Quant tekniğinde ortaya çıkan sadece yağ (fat), sadece su (water), yağ yüzdesi (FF %) ve T2\* görüntüleri üzerinden ölçümler gerçekleştirildi (Resim 1). MR mDixon-Quant ile ölçülen ortalama yağ yüzdesi  $12,12 \pm 9,38$ , ortalama yağ değeri  $145,78 \pm 111,2$ , ortalama su değeri  $1056,55 \pm 210,47$ , ortalama T2\* değeri  $30,45 \pm 10,70$  ms olarak saptandı. Çalışmadaki tüm hastaların USG'deki yağlanma evrelerine tekabül eden mDIXON yağ yüzde değerleri değerleri tablo 3'te gösterildi.

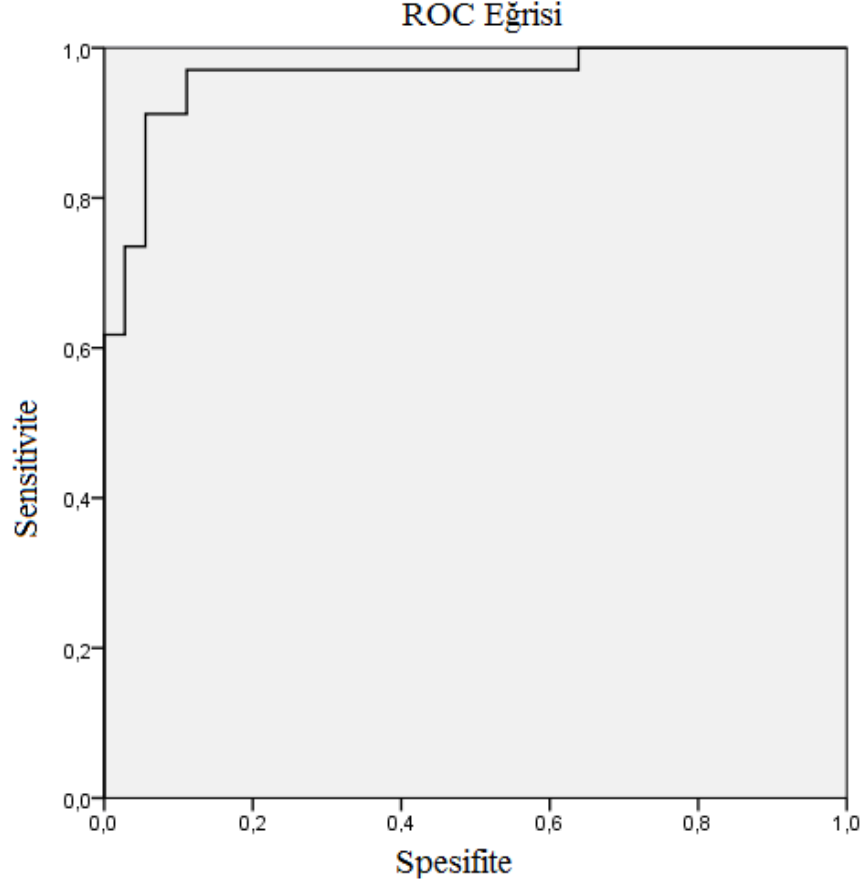
Daha önce, Tang ve arkadaşlarının çalışmalarında karaciğer yağ yüzdelerine göre her bir histolojik yağlanma evresi için belirtilen değerlere göre hastalar evrelendirildi (64,65). Buna göre evre 0 (0-6,4%), evre 1 (6,5-17,4%), evre 2 (17,5-22,1%) ve evre 3 (%22,2 ve üzeri) olmak üzere 4 evreye ayrıldı.

**Tablo 4.** Çalışmaya alınan 70 hastanın USG ve MR mDixon-Quant bulguları

Hasta No	USG		MRG				DM
	YAĞLANMA EVRE	BARİZ STEATOZ	YAĞ YÜZDESİ	YAĞ	SU	T2*	
1	1	Yok	5,17	70,65	1207,1	23,05	Yok
2	2	Var	18,68	226,11	981,81	32,9	Var
3	1	Yok	4,61	47,8	839,34	29,3	Yok
4	1	Yok	6,26	91,95	1380,4	23,42	Yok
5	0	Yok	3,12	53,51	1170,02	7,96	Yok
6	1	Yok	2,96	26,53	699,27	25,17	Yok
7	1	Yok	3,73	56,06	1391,57	32,3	Yok
8	0	Yok	4,56	65,52	1231,05	32,68	Yok
9	2	Var	29,37	388,6	934,09	23,22	Yok
10	2	Var	21,94	277,33	987	28,99	Yok
11	2	Var	21,21	273,84	1019,04	24,94	Yok
12	2	Var	15,87	234,37	1230,81	26,82	Yok
13	2	Var	9,42	111,23	1075,93	38,2	Var
14	1	Yok	6,42	90,34	1200,72	30,52	Yok
15	2	Var	18,91	197,18	821,46	36,85	Var
16	2	Var	15,88	164,56	895,66	26,63	Var
17	1	Yok	7,36	94,88	1137,96	27,18	Yok
18	2	Var	17,81	210,76	941,8	27,18	Yok
19	1	Yok	4,23	43,55	812,46	35,83	Yok
20	1	Yok	8,93	110,56	1082,56	20,34	Yok
21	3	Var	37,53	460,09	767,88	34,65	Var
22	2	Var	15,91	196,02	1041,38	21,44	Yok
23	3	Var	40,09	353,98	523,23	25,04	Yok
24	3	Var	30,79	372,89	848,21	32,14	Yok
25	1	Yok	5,04	59,47	1036,17	48,19	Var
26	2	Var	15,05	165,67	940,75	55,58	Yok
27	2	Var	19,12	217,79	929,02	36,09	Yok
28	0	Yok	5,39	66,54	1147,52	43,23	Var
29	2	Var	9,75	103,94	945,57	15,44	Yok
30	2	Var	9,49	129,36	1232,96	28,38	Var
31	3	Var	38,84	509,59	796,12	26,46	Yok
32	1	Yok	3,65	49,38	1237,88	23,75	Yok
33	2	Var	12,54	104,87	722,66	21,62	Var
34	2	Var	8,34	111,31	1189,08	25,37	Yok
35	1	Yok	6,58	81,09	1081,6	22,76	Yok
36	2	Var	8,12	75,52	764,08	27	Yok
37	1	Yok	5,24	54,37	960,51	36,12	Var
38	0	Yok	3,85	59,47	1344,1	19,97	Yok
39	2	Var	17,45	218,94	1029,29	31,2	Yok
40	1	Yok	6,86	90,43	1189,66	32,75	Yok

41	0	Yok	3,33	55,69	1366,92	23,15	Yok
42	1	Yok	6,45	93,72	1321,2	22,39	Yok
43	2	Var	11,12	165,59	1298,95	21,86	Var
44	0	Yok	4,76	64,02	1166,87	26,09	Yok
45	2	Var	25,24	360,53	1068,63	29,97	Var
46	1	Yok	8,36	92,03	973,06	38,46	Yok
47	0	Yok	2,96	42,77	1047,65	26,51	Yok
48	2	Var	13,28	169,06	1100,53	29,61	Var
49	1	Yok	7,87	82,21	944,4	44,2	Yok
50	0	Yok	6,5	92,5	1300,97	20,43	Yok
51	2	Var	20,58	279,58	1080,53	24,93	Yok
52	1	Yok	3,85	53,17	1161,71	25,31	Yok
53	1	Yok	12,81	145,13	950,16	27,59	Yok
54	0	Var	4,33	69,94	1506,26	30,4	Yok
55	2	Yok	15,12	130	737,13	37,16	Yok
56	1	Yok	7,07	88,32	1138,22	56,22	Var
57	0	Yok	3,5	51,72	1325,19	21,68	Yok
58	1	Yok	6,77	108,74	1318,36	21,97	Yok
59	2	Var	9,19	115,93	1128,06	84,17	Var
60	2	Var	34,3	438,93	844	49,51	Yok
61	0	Yok	3,8	60	1372,78	26,7	Yok
62	2	Var	13,2	148,7	1096,9	26,7	Yok
63	0	Yok	6,7	66,1	943,8	25,9	Yok
64	1	Yok	2,5	29,8	1100,3	26,1	Yok
65	0	Yok	3,1	54,2	1470	35,6	Yok
66	1	Yok	7,9	65,1	904	36,3	Yok
67	2	Var	13,9	161,7	1122,1	28,5	Yok
68	2	Var	26,1	181,9	579,8	41	Yok
69	2	Var	20,1	205,3	834,6	33	Var
70	2	Var	18	216,6	988,2	29,8	Yok

MR mDixon-Quant yağ yüzdesi ultrasonografide belirsiz yağlanma olan hastalarda ortalama  $5,76 \pm 2,68$ , bariz yağlanma olanlarda ortalama  $18,86 \pm 9,25$  olarak ölçüldü. ROC analizi yapıldığında MR mDixon-Quant yağ yüzdesi eşik değeri  $8,1$  seçildiğinde ultrasonografisini bariz ve belirsiz yağlanmayı ayırmadaki duyarlılığı  $97,1$ ; özgüllüğü  $88,9$  bulundu (AUC: 0,962) (Grafik 1).



**Grafik 1.** MR mDixon-Quant tekniği altın standart kabul edildiğinde, ultrasonografinin belirsiz veya bariz yağlanma ayırımıdaki tanısal etkinliğinin ROC eğrisi ile gösterilimi.

Ultrasonografik olarak evre 0 saptanan 13 olgunun 11'inde (%85,6) MR mDixon-Quant evre 0, 2'sinde (%15,3) MR mDixon-Quant evre 1 yağlanma izlenmiştir.

Ultrasonografik olarak evre 1 saptanan 23 olgunun 11'inde (%47,8) MR mDixon-Quant evre 0 yağlanma, 12'sinde (%52,1) MR mDixon-Quant evre 1 yağlanma izlendi.

Ultrasonografik olarak evre 2 saptanan 30 olgunun 16'sında (%53,3) MR mDixon-Quant evre 1 yağlanma, 10'unda (%33,3) MR mDixon-Quant evre 2 yağlanma, 4'ünde (%13,3) MR mDixon-Quant evre 3 yağlanma izlendi.

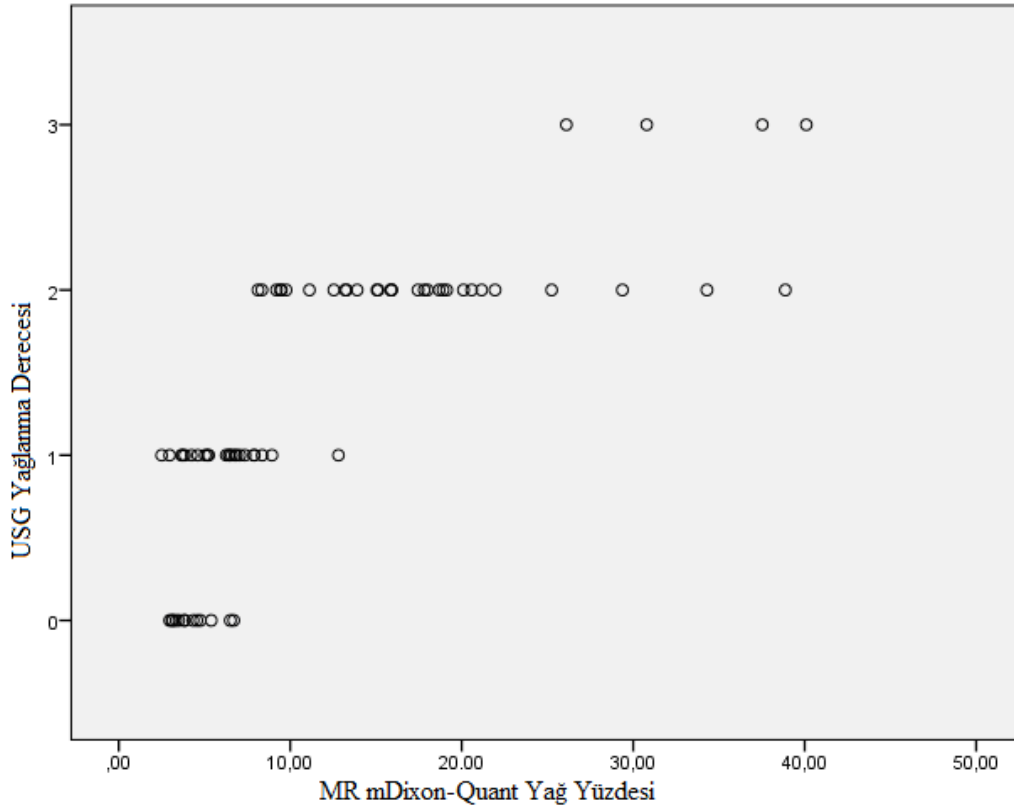
Son olarak evre 3 yağlanma izlenen 4 olgunun 4'ünde de MR mDixon-Quant evre 3 yağlanma izlendi.

MR mDixon-Quant ile USG'in yağlanma derecesinin karşılaştırılması tabloda özetlenmiştir (Tablo 5).

**Tablo 5.** MR mDixon-Quant ile USG'nin yağlanma evrelemesi karşılaştırılması

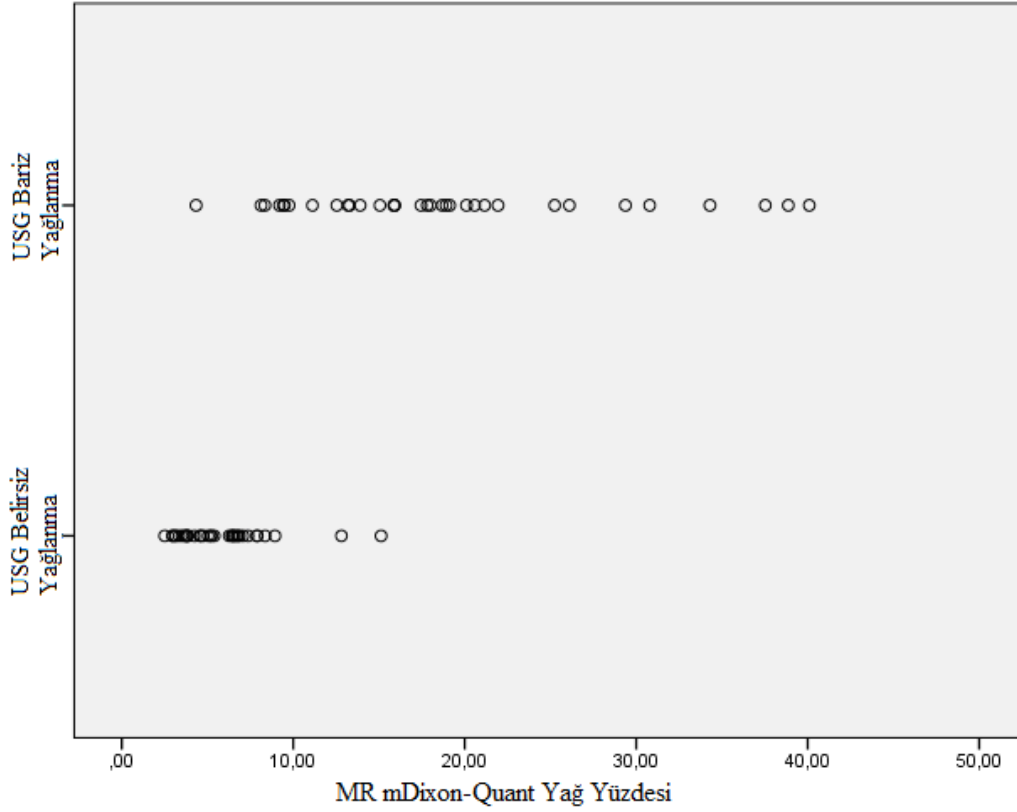
MRG Yağlanma Evre	USG Evre				Total	
	0	1	2	3		
0	Sayı	11	11	0	0	22
	(%)	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	100,0%
1	Sayı	2	12	16	0	30
	(%)	6,7%	40,0%	53,3%	0,0%	100,0%
2	Sayı	0	0	10	0	10
	(%)	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
3	Sayı	0	0	4	4	8
	(%)	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%
Toplam	Sayı	13	23	30	4	70
	(%)	18,6%	32,9%	42,9%	5,7%	100,0%

Pearson korelasyon analizinde; karaciğerde yağlanmanın ultrasonografik evrelemesi ile MR mDixon-Quant tekniğinde hesaplanan yağ yüzdesi arasında anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0,775$ ,  $p<0,001$ ) (Grafik 2). Ultrasonografik yağlanma evresi ile MR mDixon-Quant yağlanma evresi anlamlı korele izlendi ( $r=0,770$ ,  $p<0,001$ ).



**Grafik 2.** USG yağlanma evresi ile MR mDixon-Quant yağ yüzdesi korelasyonu

Ultrasonografide saptanan belirsiz ve bariz yağlanma olarak iki ayrı gruba ayrılan hastaların MR mDixon-Quant yağ yüzdeleri arasında anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0,703$ ,  $p<0,001$ ) (Grafik 3).



**Grafik 3.** USG belirsiz ve bariz yağlanma ile MR mDixon-Quant yağ yüzdesi korelasyonu

Ultrasonografik yağlanma evresi ile MR mDixon-Quant'da ölçülen su değeri arasında negatif korelasyon vardı; buna göre ultrasonografide saptanan yağlanma evresi arttıkça su değeri anlamlı olarak azalmaktaydı ( $r=-0,614$ ,  $p<0,001$ ).

Tip2 DM'li hastalarda MR mDixon-Quant T2\* değeri anlamlı olarak korele izlendi ( $r=0,366$ ,  $p<0,05$ ). Artan T2\* değeri karaciğer demir miktarının azaldığını göstermektedir.

Kadınlarda kronik hastalıklar (Hipertansiyon, Hiperlipidemi) anlamlı olarak fazlaydı ( $r=0,400$ ,  $p<0,001$ ).

Kadın cinsiyetle VKİ artışı korele izlendi ( $r=0,316$ ,  $p<0,05$ ).

Tip2 DM ile VKİ artışı ( $r=0,303, p< 0,05$ ), MR mDixon-Quant T2\* ( $r=0,366, p<0,05$ ) ve bariz yağlanma ( $r=0,288, p< 0,05$ ) korele izlendi.

VKİ artışı ile Tip2 DM korele izlendi ( $r=0,303, p<0,05$ ).

Kilo artışı ile MR mDixon-Quant yağ yüzdesi ( $r=0,328, p<0,001$ ) ve ultrasonografik yağlanma derecesi anlamlı korele izlendi ( $r=0,478, p<0,001$ ).

Ultrasonografik yağlanma derecesi ile serum total bilirubin düzeyi anlamlı korelasyon göstermektedir ( $r=0,290, p<0,05$ ).

Kadın cinsiyetle serum HDL düzeyi anlamlı ve kuvvetli pozitif korelasyon göstermekteydi ( $r=0,991, p<0,001$ ).

Sigara kullanımı ile serum GGT düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ( $r= 0,331, p<0,05$ ).

Student T testi ile yapılan iki grup karşılaştırmalarında;

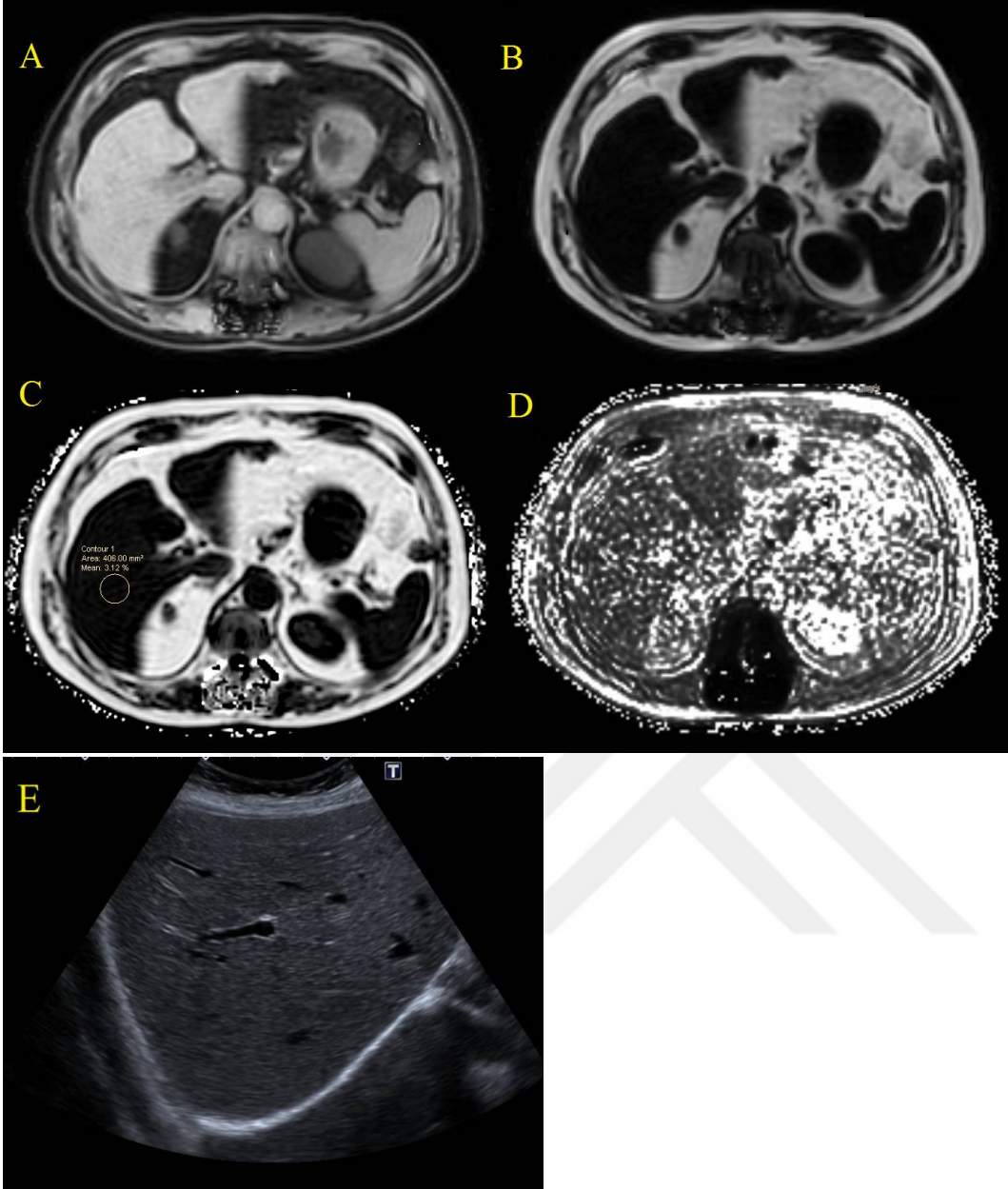
Tip2 DM olan hastalarda VKİ ortalama  $34 \pm 8,49$ , T2\* değerleri ortalama  $37,6 \pm 15,3$ , Tip2 DM olmayan hastalarda VKİ ortalama  $29,5 \pm 4,93$ , T2\* değerleri ortalama  $28,3 \pm 7,8$  bulundu. Tip2 DM olan ve olmayan olgularda VKİ ( $p<0,05$ ) ve MR mDixon-Quant T2\* ( $p<0,05$ ) bulguları arasında anlamlı fark saptandı.

Kadın cinsiyette ortalama VKİ değeri  $32,5 \pm 6,8$ , ortalama HDL değeri  $52,2 \pm 1$ , erkek cinsiyette ortalama VKİ değeri  $28,7 \pm 4,7$ , ortalama HDL değeri  $39,1 \pm 1,2$  bulundu. Kadın cinsiyet ile erkek cinsiyet arasında VKİ ( $p<0,05$ ) ve serum HDL değeri ( $p<0,001$ ) arasında fark vardı.

Bariz yağlanma olanlarda ortalama kilo  $88,2 \pm 14,8$ , belirsiz yağlanma olanlarda  $77,6 \pm 15,7$  ölçüldü. Bariz yağlanma olan ve olmayan grup arasında kilo bakımından fark izlendi ( $p<0,05$ ).

Tip 2 DM olan hastalarda MR mDixon yağ yüzdesi ortalama  $\%14,01 \pm 8,65$ , Tip 2 DM olmayan hastada MR mDixon yağ yüzdesi ortalama  $\%11,57 \pm 9,6$  olarak ölçülmüş olup anlamlı fark yoktu.

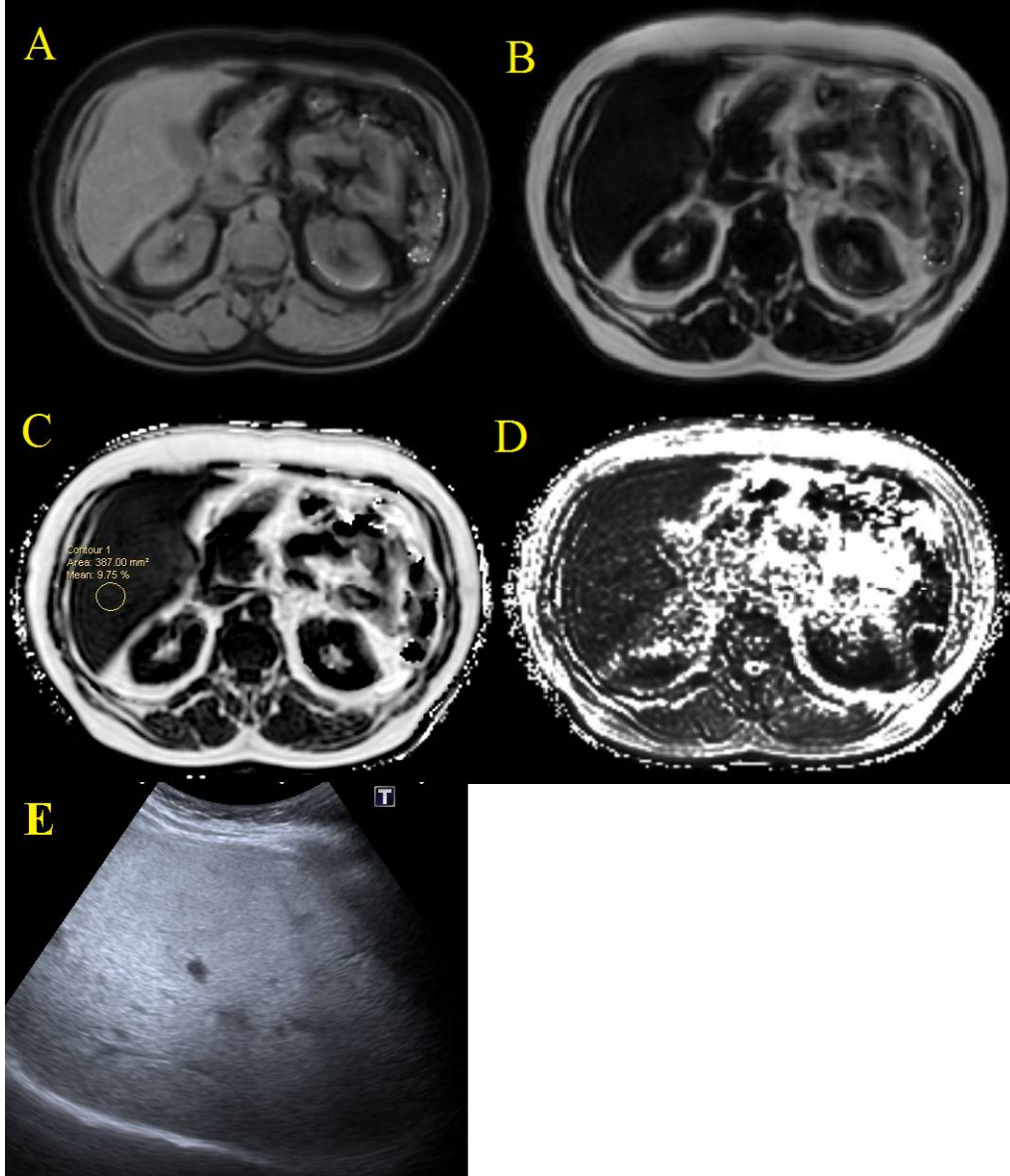
Kadınlarda MR mDixon-Quant yağ yüzdesi ortalama  $\%10,79 \pm 7,80$ , erkeklerde ortalama  $\%13,39 \pm 10,63$  ölçülmüş olup anlamlı fark yoktu.



**Resim 1.** 76 yaşında bayan hastanın (5 nolu olgu) MR mDixon-Quant ölçümleri (A,B, C,D) ve aksiyel ultrasonografi kesiti (E)

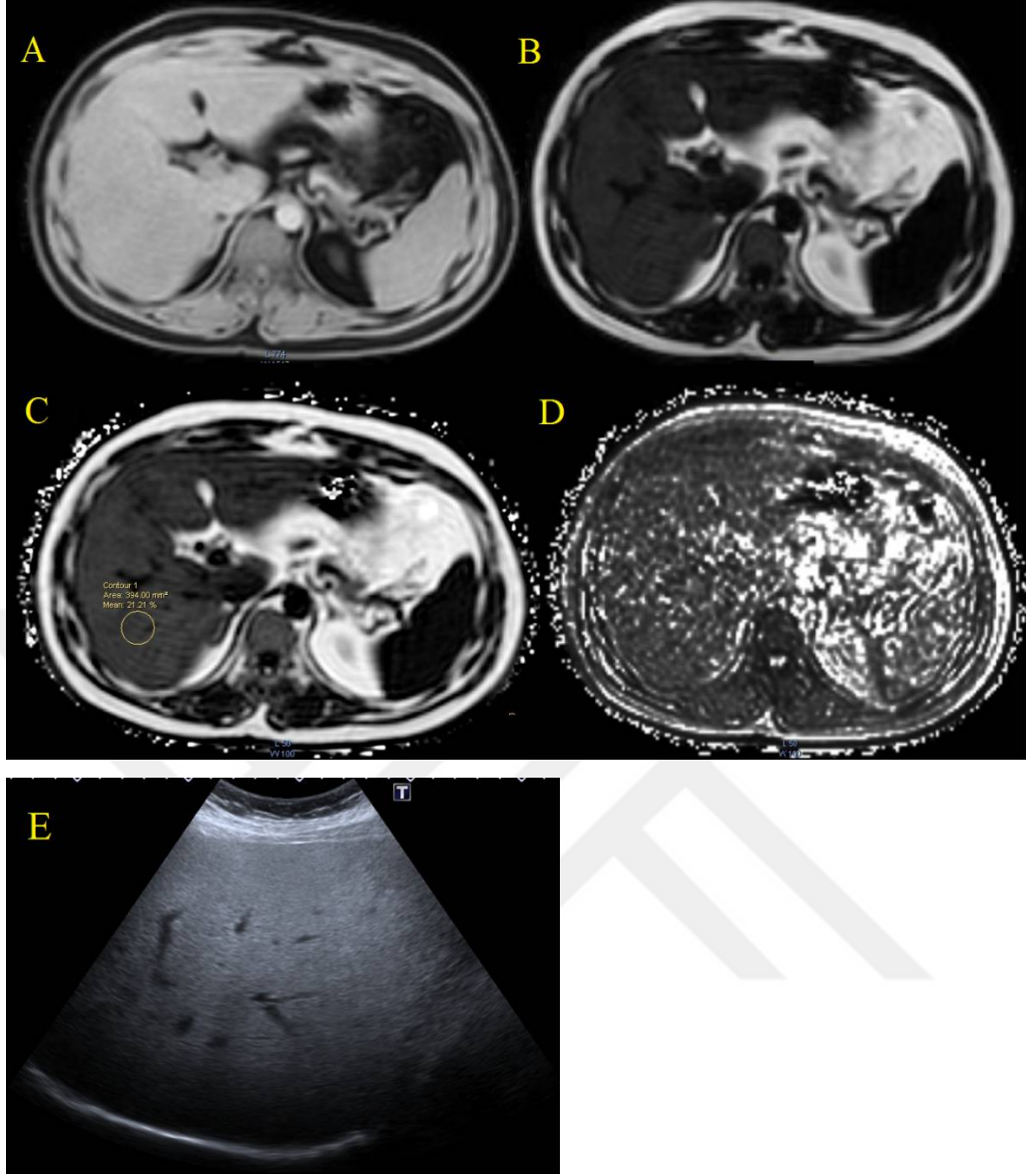
A: Su Değeri: 1170,02, B: Yağ Değeri: 53,51, C: Yağ Yüzdesi: %3,12, D: T2\* değeri: 7,96 msn, E: Ultrasonografide evre 0 yağlanma görülüyor





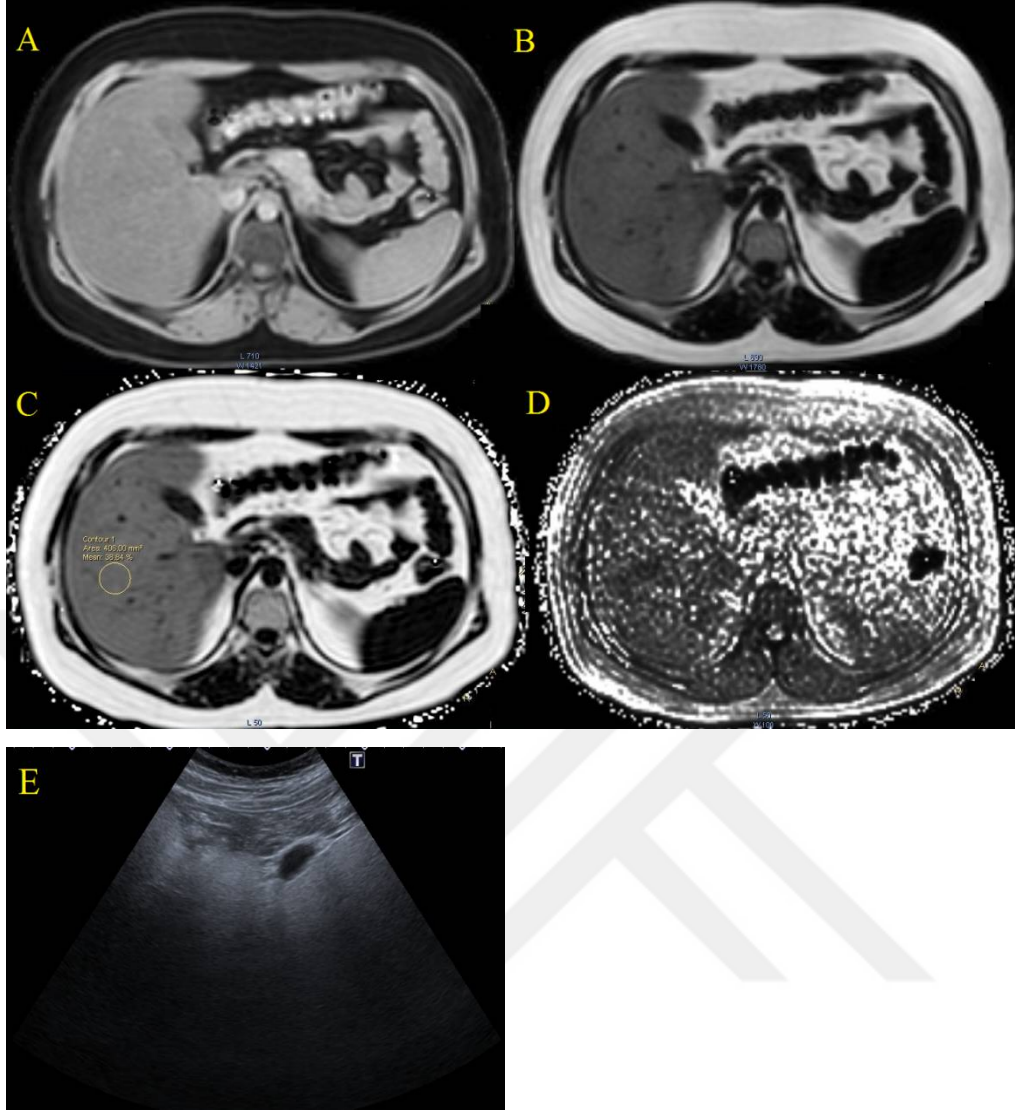
**Resim 2.** 65 yaş erkek hastanın (29 nolu olgu) MR mDixon-Quant (A,B,C,D) ve aksiyel ultrasonografi kesiti (E)

A: Su Değeri: 945,57, B: Yağ Değeri: 103,94, C: Yağ Yüzdesi: %9,75, D: T2\* değeri: 15,44 msn, E: Ultrasonografide evre 2 yağlanma görülüyor.



**Resim 3.** 47 yaşında erkek hastanın (11 nolu olgu) MR mDixon-Quant (A,B,C,D)ve aksiyel ultrasonografi kesiti (E)

A: Su Değeri: 1019,04, B: Yağ Değeri: 273,84, C: Yağ Yüzdesi: %21,16, D: T2\* değeri: 24,94 msn, E: Ultrasonografide evre 2 yağlanma görülüyor



**Resim 4.** 23 yaşında erkek hastanın (31 nolu olgu) MR mDixon-Quant (A,B,C,D)ve aksiyel ultrasonografi kesiti (E)

A: Su Değeri: 796,12, B: Yağ Değeri: 509,59, C: Yağ Yüzdesi: %38,87, D: T2\* değeri: 26,46 msn, E: Ultrasonografide evre 3 yağlanma görülüyor.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada karaciğer yağlanma miktarının saptanmasında ultrasonografi ve proton dansite yağ yüzdesini hesaplayan MR mDixon-Quant yönteminin karşılaştırılması yapıldı. Bizim bilgilerimize göre literatürde daha önce karaciğer yağlanma seviyesini değerlendirmede USG ve MR mDixon-Quant yöntemini karşılaştıran çalışma yoktur. Çalışmamızda karaciğerde yağlanmanın ultrasonografik evrelemesi ile MR mDixon-Quant tekniğinde hesaplanan yağ yüzdesi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Ultrasonografik yağlanma evresi ile MR mDixon-Quant'da ölçülen su değeri arasında negatif korelasyon vardı; buna göre ultrasonografide saptanan yağlanma evresi arttıkça su değeri anlamlı olarak azalmaktaydı. Sonografik olarak evrelendirilen hepatosteatozun tekabül ettiği MR mDixon-Quant yağ yüzdesi aralıkları ölçüldü (Tablo 3). Ultrasonografik yağlanma evresi ile MR mDixon-Quant yağlanma evresi anlamlı korele bulundu. Daha önce MR ile PDYY değerlerine göre yapılan evrelendirme ile sonografik evreleme arasında uyumun değerlendirilmesi neticesinde yüzde olarak en fazla uyumun Evre 3; en fazla uyumsuzluğun ise Evre 2 yağlanmada olduğu görüldü (Tablo 4). MR mDixon-Quant yağ yüzdesi eşik değeri %8,1 seçildiğinde ultrasonografinin bariz ve belirsiz yağlanmayı ayırmadaki duyarlılığı %97,1, özgüllüğü %88,9 bulundu (AUC: 0,962) (Grafik 1).

USG'nin karaciğer yağlanmasındaki temel avantajı maliyet düşüklüğü ve ulaşılabilirliği olup, her türlü hastada uygulanabilmesidir. Ancak USG'nin dezavantajları görüntülemenin kalitesi ve hassaslığı operatöre, ekipmana ve hasta faktörüne bağlı olmasıdır (10). Ayrıca NAYK de beraberinde bulunan fibrozis ve inflamasyon yüzünden USG duyarlılığı değişmektedir (42,43). MR mDixon yöntemi, kantitatif olarak karaciğer yağ yüzdesini hesaplayan, son yıllarda tüm cihaz sistemlerinde kullanıma giren, kompleks bazlı yağ ölçümü yapan yöntemlerinden biridir. Düşük flip açısı, T2\* düzeltmeli, spektral modelleme ve 'eddy' akım düzeltmesi gibi teknikler sonucunda PDYY hesaplamaktadır. PDYY tekniğinde T1 sapması ve T2\* zayıflaması, gürültü etkisi, anaförül akımlar ve alan gücü gibi faktörler minimize edilerek su ve trigliseritten gelen sinyaller doğrudan bu iki türün proton yoğunluklarını yansıtması sağlanmıştır. T1 sapması etkisi düşük flip açısı ile azaltılmıştır (57,58). MR mDixon-Quant yöntemi aynı anda 6 TE'de görüntü almakta ve mevcut 6 yağ pikini kapsayacak şekilde hesaplama yaparak su, yağ, yağ yüzdesi ve T2\* görüntülerini oluşturmaktadır.

MR mDixon-Quant; PDYY yöntemi olarak genel bir karaciğer yağ ölçüm standardı kabul edilmiş ve Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Bakanlığı (FDA) tarafından onaylanmıştır (15). PDYY tekniğinin 506 erişkin hasta ile yapılan bir çalışmada yağlanmada yüksek oranda spesifik olup, farklı histolojik ve klinik faktörlerden (VKİ, inflamasyon ve fibrozis) etkilenmediği gösterildi (64). İdilman ve arkadaşların 70 hasta ile yaptıkları çalışmada PDYY'nin histolojik olarak karaciğer yağlanması ile iyi korele olduğunu gösterildi (86). Farklı bir çalışmada PDYY'nin karaciğer yağlanmasında zamanla oluşan değişiklikleri %93 duyarlılık ve %85 özgüllük ile saptadığı gösterildi (69). PDYY'nin pratikliği ve güvenilirliği kullanılabilirliği farklı tarayıcılarda çeşitli yetişkin ve çocuklar üzerinde yapılan bağımsız klinikler tarafından yapılan testlerde kanıtlandı (65,66). PDYY tekrarlı uygulamalarda %95 tutarlı sonuçlar vermiş olup,  $\pm$ %1,8 değişiklik göstermekteydi (68). Ayrıca PDYY'nin karaciğer de düşük seviye yağlanma için yüksek hassasiyeti bir avantajı olduğu bildirildi (74). Ayrıca MR mDixon-Quant incelemede PDYY ve T2\* birbirini etkilemediğinden dolayı karaciğer yağ yüzdesi ve demir miktarı birbirinden bağımsız olarak belirlenebilme avantajına sahiptir. PDYY ve T2\* aynı anda tespiti 20 saniyede tek nefes tutmada multi-TE elde olunmasıyla ve yağ, su ve T2\* sinyalleri için eğri oluşturulmasıyla sağlanır (85).

Bu yöntemin etkinliğinin histopatolojik çalışmalarla karşılaştırıldığı bir çok çalışma bulunmaktadır. Teorik ve deneysel modellerle karaciğer yağ içeriğinin değerli bir biyomarkeri olma potansiyeli ile ilgili kanıtlar ortaya atılmıştır (58,60,61,64-74). PDYY yöntemi karaciğer biyopsisi ve MRS gibi karaciğerin sadece küçük bir bölgesini değil, tüm karaciğerden ölçüm yapabilme gibi avantajları bildirilmiştir. Karaciğer biyopsisi ~50-100 mg'lık bir doku örneğini temsil ederken MRS deki voksel karşılığı 8-27 gramlık bir doku bilgisi içerir. MR mDixon-Quant tek nefes süresinde bütün karaciğeri tarayabilmektedir (12). Daha önce karaciğer yağlanması PDYY sonuçlarına göre de evrelendirilmiştir (62,63).

Karaciğer yağlanması tanısı USG'de artan parankim ekojenitesine göre konur. Yağlanma derecesi parankim ekojenite artışı, diyaframın seçilmesi, safra kanalları ve vasküler yapıların duvarlarının seçilip seçilmemesine göre derecelendirilir (7,36). Literatürde, yapılan farklı çalışmalarda USG karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında sensitivite aralığı %60-96 arasında, spesifite aralığı ise %84-100 arasında bulunmuştur (9, 37, 87, 88). Yağlanmanın USG ile sınıflandırılması, histolojik sınıflandırma ile katsayı aralığı 0,33 ile 0,80 arasında değişen geniş aralıklı bir korelasyon gösterir (40,41).

Palmentieri ve arkadaşları 235 hasta üzerinde yapılan çalışmada karaciğer yağlanma yüzdesi %30'un üzerinde olduğunda USG ve karaciğer biyopsisi karşılaştırıldığında %91 duyarlılık, %93 özgüllük, %89 pozitif öngörü değeri ve %94 negatif öngörü değeri değerlerine ulaşmışlardır (89). Karaciğer yağlanma derecesi %30 un altına düştüğünde USG'de saptama oranı düşmektedir (90). Hana ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 610 çocuğu içeren 9 çalışma analiz edilmiş olup, Ultrasonografi karaciğer yağlanmasını tanısında pozitif öngörü değeri %47 ile %62 arasında değişmektedir. Ultrasonografik yağlanma değeri ile referans karaciğer yağlanması ölçümü arasında tutarlı ilişki yoktur sonucuna varılmıştır (91).

Guajardo-salinas ve arkadaşları obez hastalarda (VKİ 46-49) yağlanma derecesini saptamada USG'nin %40 gibi düşük sensitivite sahip olduğunu göstermişlerdir (92). Peles ve arkadaşları kronik Hepatik C'li hastalarda biyopsi ile yapılan çalışmada USG'nin %32 sensitiviteye sahip olduğunu saptamışlardır (93). Sade ve arkadaşları USG, BT ve MRG'nin karaciğer yağlanmasını saptamada düşük sensitiviteye sahip olduğunu göstermiş olup, evre 2 ve üzeri yağlanmada güvenilir olduğunu söylemişlerdir (94).

Josef ve arkadaşlarının ultrasonografik ve histopatolojik yağlanma arasında %89 sensitivite ve %93 spesifite olduğunu gösteren çalışma yapmışlardır (87). USG'nin gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliğinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (95,96).

Bizim çalışmamızda ultrasonografide evrelendirilen karaciğer yağlanmasının, MR ile m DIXON yağ yüzdeleri ortaya konularak karaciğer yağ miktarı kantifiye edilmiştir (Tablo 3) Bulunan değerler tablo 3'de gösterilmektedir. Ultrasonografi ile MRG de ölçülen yağ yüzdelerini karşılaştırdığımız bu çalışmada karaciğer yağlanma derecesini belirlemede ultrasonografi ile MR mDixon-Quant'ta ölçülen yağ yüzdeleri arasında anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0,775$ ,  $p<0,001$ ). Çalışmamızda hem MRG'nin hem de USG'nin yağlanma ile ilgili sonuçları histopatolojik verilerle karşılaştırılamadı. Dolayısıyla bu modalitelerin karaciğer yağlanmasındaki tanısal duyarlılık ve özgüllükleri hesaplanamadı. Literatürde her biri için ayrı ayrı yapılan çalışmalar da yağlanma tanısında USG için %60-96, %84-100, PDYY için %93, %85 duyarlılık ve özgüllük oranları bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada PDYY yağlanma için altın standart kabul edildiğinde USG'nin belirsiz ve bariz yağlanma ayırımında duyarlılığı %97,1, özgüllüğü %88,9 bulundu (AUC: 0,962)(Grafik 1).

Altın standart olan karaciğer biyopsisine göre yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları nedeniyle MR ile yağ kantifikasyonu olan mDixon tekniği baz alındığında,

USG'nin bariz ve belirsiz yağlanma ayırımında tanısal olarak daha fazla etkin olabileceği ortaya atılabilir. Bu nedenle USG'de karaciğer yağlanmasının evrenmesi yerine raporlarda bariz yağlanma ya da belirsiz yağlanma teriminin kullanılması bilimsel açıdan daha isabetli olabileceğini düşünmekteyiz.

Daha önce literatürde, Tang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda karaciğerde her bir histolojik yağlanma evresi için ön görülen PDYY aralığı evre 0 (%0-6,4), evre 1 (%6,5-17,4), evre 2 (%17,5-22,1), evre 3 (%22,2-üzeri) olarak bildirilmiştir (63,64). Bu çalışmada ayrıca mDIXON da ölçülen yağ yüzdelerine göre benzer olarak evrelendirildi (Tablo 4). MR mDixon-Quant ölçümlerine göre yapılan evrelendirme USG evrenmesi ile karşılaştırıldı (Tablo 5). Buna göre: MR mDixon-Quant evre 0 ölçülen 22 hastaların 11'inde ultrasonografik olarak evre 0 (%50), 11'inde ultrasonografik olarak evre 1 (%50) bulundu. MR mDixon-Quant evre 1 ölçülen 30 hastadan 2 hasta ultrasonografik olarak evre 0 (%6,7), 12 hasta evre 1 (%40), 16 hasta evre 2 (%53,3) bulundu. MR mDixon-Quant evre 2 ölçülen 10 hastanın 10'unda da ultrasonografik olarak evre 2 bulundu. MR mDixon-Quant evre 3 ölçülen 8 hastanın 4 ünde ultrasonografik olarak evre 2 (%50) ve kalan 4 ünde ultrasonografik olarak evre 3 (%50) olarak bulundu. USG'de yağlanma evresinin MRG evresi ile uyumun yüzdesine bakıldığında en fazla Evre 3 ve Evre 0'da daha az olarak da Evre 1'de uyum vardı. Evre 2 yağlanmada ultrasonografi ve MR arasındaki uyumun yüzdesi düşüktü.

Karaciğer yağlanma evresinin değerlendirilmesinde USG ve MR mDixon-Quant arasında fark bulunmuş olup, MR mDixon-Quant evre 3 olarak tanımlanan hastaların hepsinin USG de evre 3 olması yağlanma yüzdesinin tespitinde yağlanma derecesi belli seviyede arttıkça güvenilirliğin arttığını düşündürmektedir. Yağlanmanın MR mDixon-Quant derecesi ile USG derecesi arasında birebir denklik olmaması beklentimiz dahilindedir. Sahannun ve arkadaşlarının 208 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada ultrasonografik yağlanma ve histolojik yağlanma iyi korelasyon göstermekle birlikte ultrasonografik olarak normal izlenen 12 hastanın 10 tanesinde (%83) karaciğer biyopsisinde yağlanma izlenmiştir. 61 hastanın 29'unda ultrasonografik olarak hafif yağlanma saptanmış olup, histolojik olarak orta derecede yağlanma izlenmiştir. USG olarak orta derecede yağlanma izlenen çocuklarda hafif, orta ve şiddetli olmak üzere geniş dağılımlı histolojik yağlanma izlenmiştir (97).

Bir başka çalışmada USG duyarlılığı yağlanma derecesi azaldıkça düşmektedir. Karaciğerde %30 un üzerinde yağlanma olduğunda USG duyarlılığı %80 olup, yağlanma

yüzdesi %10-19 arasına düştüğünde duyarlılığı %55'e gerilemektedir. Morbid obez hastalarda USG duyarlılığı %49, özgülüğü %75 olarak ölçölmektedir (98).

Histolojik olarak değerlendirilmiş hafif yağlanmalı hastalarda USG duyarlılığı %55 olarak ölçölmüştür (99).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı MRG ve USG'de saptanan yağlanma derecelerinin histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılamamasıydı. Karaciğer biyopsisi invaziv bir yöntem olup olgularımızın hiçbirinde bu yönleme gereksinim duyulmadı. Hasta sayımızın nispeten az olması da kısıtlılıklarımız arasındadır.





## 6. SONUÇ

USG, NAYK tespitinde kolay ulaşılabilir, ucuz, her hastaya uygulanabilir ve noninvaziv bir yöntem olarak ilk başvuru olan yöntemdir. Fakat yağlanmanın şiddetini ve yaygınlığını belirlemede, karaciğer yağlanmasının erken, güvenilir tanısı ve takibinde PDYY yöntemi önemli bir yere sahiptir. Karaciğer yağlanmasında MRG'de PDYY ile yapılan yağlanma evrelemesi ile sonografik olarak yapılan evreleme arasında uyumsuzluk olabilmektedir. En fazla uyumun ileri evrede olduğu, hafif ve orta steatozda uyumun az olduğu görülmektedir. Bu nedenle karaciğerde ultrasonografiye dayanan evrelendirme yerine belirsiz ya da bariz yağlanma ayırımının yapılmasının daha isabetli olabileceği öngörülmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Angulo P. 2007. GI Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 25(8), pp.883-889.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346, 1221-1231, 2002.
3. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 5, 145-171, 2010.
4. Bravo A, Sheth S, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 344, 495-500, 2001.
5. Schwenzler NF, Springer F, Schraml C, et al. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* 51, 433-445, 2009.
6. Tuncel E. *Klinik radyoloji*. Bursa: Nobel&Güneş; 2008. 106-112, 144, 152-160
7. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW (eds). *Diagnostic Ultrasound*. 2nd edition. St. Lois: Mosby; 1998. 110-2, 8-33.
8. Steinmaurer HJ, Jirac P, Walchshofer J, et al. Accuracy of sonography in the diagnosis of diffuse liver parenchymal diseases – comparison of sonography and liver histology. *Ultraschall Med* 5, 98-103, 1984.
9. Graif M, Yanuka M, Baraz M, et al. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease. *Invest Radiol* 35, 319-324, 2000.
10. Bohte AE, Koot BG, van der Baan-Slootweg OH, et al. US cannot be used to predict the presence or severity of hepatic steatosis in severely obese adolescents. *Radiology* 2012; 262:327–334.
11. Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Mag Reson Imaging* 28, 937-945, 2008.
12. Reeder SB, Sirlin CB. Quantification of liver fat with magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 18, 337-357, 2010.
13. Fishbein MH, Stevens WR. Rapid MRI using a modified Dixon technique: a non invasive and effective method for detection and monitoring of fatty metamorphosis of the liver. *Pediatr Radiol* 31, 806-809, 2001.
14. Reeder SB, Robson PM, Yu H, et al. Quantification of hepatic steatosis with MRI: the effects of accurate fat spectral modeling. *J mag Reson Imaging* 29, 1332-1339, 2009.
15. Sonja Kinner, Scott B. Reeder, Takeshi Yokoo. Quantitative Imaging Biomarkers of

- NAFLD Dig Dis Sci . 2016 May ; 61(5): 1337–1347. doi:10.1007/s10620-016-4037-1.
16. Hu HH, Bornert P, Hernando D, et al. ISMRM workshop on fat-water separation: insights, applications and progress in MRI. *Magn Reson Med*. 2012; 68:378–388.
  17. Nugent C, Younossi ZM. Evaluation and management of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:432-41.
  18. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 114, 147-152, 2004.
  19. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 28, 370-379, 2008.
  20. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver diseases. *Gastroenterology* 2002;123:1705-25.
  21. Alba LM, Lindor K. Non-alcoholic fatty liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:977-86.
  22. Dixon TB, Garion DE, Bhatol PS. A view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 841-842
  23. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 55, 560-578, 2010.
  24. Şentürk Ö. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH). *Folia* 2004;4:12–20
  25. Farrell GC. Drugs and non-alcoholic steatohepatitis. In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H(Hrsg). *Steatohepatitis(NASH and ASH)*. Kluwer, Dordrecht, Boston, London,2001,132
  26. Rutkautkas S, Gedrimas V, Pundzius J, et al. Clinical and anatomical bases for the classification of structural parts of liver. *Medicina (Kaunas)* 46, 98-106, 2006.
  27. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 96, 2448-2455, 2001.
  28. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1109.
  29. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 49, 306-317, 2009.
  30. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 128, 1898-1906, 2005.

31. Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML, et al. Increased diagnostic yield from liver biopsy in suspected NAFLD using multiple cores and multiple readings. *Gastroenterology* 132, A809, 2007.
32. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012; 55:2005–2023.
33. Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver Int*. 2012; 32:1242–1252.
34. Zwiebel WJ, Pellerito JS. *Vasküler Ultrasona Giriş*. Mihmanlı I (Çeviri editörü). 1. Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2006. 19-67.
35. Oyar O, Gülsoy UK. *Tıbbi görüntüleme fiziği*. Ankara: Tisamat; 2003.172-224, 358-359.
36. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis*. 2001;21:17-26.
37. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. 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; 21:87–97.
38. Khov N, Sharma A, Riley TR. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol (WJG)*. 2014; 20:6821–6825.
39. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The Severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:2708–2715.
40. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53:190–195.
41. Qayyum A, Goh JS, Kakar S, Yeh BM, Merriman RB, Coakley FV. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spinecho techniques—initial experience. *Radiology*. 2005; 237:507–511.
42. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2009; 51:1061– 1067.

43. Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii N, Shiratori K. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Intern Med.* 2009; 48:739– 746.
44. Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound* 1996;24:25-9.
45. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Kim DH, et al. Hepatic steatosis (fatty liver disease) in asymptomatic adults identified by unenhanced low-dose CT. *Am J Roentgenol.* 2010; 194:623–628.
46. Pickhardt P, Park S, Hahn L, Lee S-G, Bae K, Yu E. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. *Eur Radiol.* 2012; 22:1075–1082.
47. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *Am J Roentgenol.* 2007; 188:1307–1312.
48. Park YS, Park SH, Lee SS, et al. Biopsy-proven nonsteatotic liver in adults: estimation of reference range for difference in attenuation between the liver and the spleen at nonenhanced CT. *Radiology.* 2011; 258:760–766.
49. Park SH, Kim PN, Kim KW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology.* 2006; 239:105–112.
50. Mendler MH, Bouillet P, Le Sidaner A, et al. Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference to iron overload. *J Hepatol* 1998;28:785-94.
51. Raptopoulos V, Karellas A, Bernstein J, Reale FR, Constantinou C, Zawacki JK. Value of dual-energy CT in differentiating focal fatty infiltration of the liver from low-density masses. *AJR* 1991;157:721-5.
52. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology.* 1984; 153:189–194.
53. Merkle EM, Nelson RC. Dual gradient-echo in-phase and opposed-phase hepatic MR imaging: a useful tool for evaluating more than fatty infiltration or fatty sparing. *Radiographics.* 2006; 26:1409–1418.
54. 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 29, 1143-1147, 2005.
55. Kang BK, Yu ES, Lee SS, et al. Hepatic fat quantification: a prospective comparison of magnetic resonance spectroscopy and analysis methods for chemical-shift gradient echo magnetic resonance imaging with histologic assessment as the reference standard. *Invest Radiol.* 2012; 47:368–375.
  56. Henninger B, Zoller H, Rauch S, et al. Automated two-point dixon screening for the evaluation of hepatic steatosis and siderosis: comparison with R2\*-relaxometry and chemical shift-based sequences. *Eur Radiol.* 2015; 25:1356–1365.
  57. Reeder SB, Hu HH, Sirlin CB. Proton density fat-fraction: a standardized MR-based biomarker of tissue fat concentration. *J Magn Reson Imaging.* 2012; 36:1011–1014.
  58. 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.
  59. Parente DB, Rodrigues RS, Paiva FF, et al. Is MR spectroscopy really the best MR-based method for the evaluation of fatty liver in diabetic patients in clinical practice? *PLoS One.* 2014; 9:e112574.
  60. Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. *Radiology.* 2009; 251:67–76.
  61. Idilman IS, Keskin O, Celik A, et al. A comparison of liver fat content as determined by magnetic resonance imaging-proton density fat fraction and MRS versus liver histology in non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Radiol.* 201510.1177/0284185115580488.
  62. 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.
  63. Tang A, Desai A, Hamilton G, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology.* 2015; 274:416–425.
  64. Heba ER, Desai A, Zand KA, et al. Accuracy and the effect of possible subject-based confounders of magnitude-based MRI for estimating hepatic proton density fat fraction in adults, using MR spectroscopy as reference. *J Magn Reson Imaging.* 2016; 43:398–406.
  65. Ligabue G, Besutti G, Scaglioni R, Stentarelli C, Guaraldi G. MR quantitative

- biomarkers of nonalcoholic fatty liver disease: technical evolutions and future trends. *Quant Imaging Med Surg*. 2013; 3:192–195.
66. Kang GH, Cruite I, Shiehorteza M, et al. Reproducibility of MRI-determined proton density fat fraction across two different MR scanner platforms. *J Magn Reson Imaging*. 2011; 34:928–934.
  67. Bannas P, Kramer H, Hernando D, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: validation in ex vivo human livers. *Hepatology*. 2015; 62:1444–1455.
  68. Tyagi A, Yeganeh O, Levin Y, et al. Intra- and inter-examination repeatability of magnetic resonance spectroscopy, magnitude-based MRI, and complex-based MRI for estimation of hepatic proton density fat fraction in overweight and obese children and adults. *Abdom Imaging*. 2015; 40:3070–3077.
  69. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology*. 2013; 58:1930–1940.
  70. Idilman IS, Keskin O, Elhan AH, Idilman R, Karcaaltincaba M. Impact of sequential proton density fat fraction for quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2014; 49:617–624.
  71. Rehm J, Wolfgram P, Hernando D, Eickhoff J, Allen D, Reeder S. Proton density fat-fraction is an accurate biomarker of hepatic steatosis in adolescent girls and young women. *Eur Radiol*. 2015; 25:2921–2930.
  72. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015; 61:1887–1895.
  73. Zand KA, Shah A, Heba E, et al. Accuracy of multiecho magnitude-based MRI (M-MRI) for estimation of hepatic proton density fat fraction (PDFF) in children. *J Magn Reson Imaging*. 2015; 42:1223–1232.
  74. Permutt Z, Le TA, Peterson MR, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease—MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36:22–29.
  75. Westphalen AC, Qayyum A, Yeh BM, et al. Liver fat: effect of hepatic iron deposition on evaluation with opposed-phase MR imaging. *Radiology*. 2007; 242:450–455.

76. Radmard AR, Poustchi H, Dadgostar M, et al. Liver enzyme levels and hepatic iron content in fatty liver: a noninvasive assessment in general population by T2\* mapping. *Acad Radiol*. 2015; 22:714–721.
77. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011; 53:448–457.
78. Beaton MD, Chakrabarti S, Levstik M, Speechley M, Marotta P, Adams P. Phase II clinical trial of phlebotomy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37:720–729.
79. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci*. 2014; 15:8591–8638.
80. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005; 105:855–861.
81. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005; 106:1460–1465.
82. Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, et al. R2\* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*. 2009; 113:4853–4855.
83. Garbowski MW, Carpenter JP, Smith G, et al. Biopsy-based calibration of T2\* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014; 16:40.
84. McCarville MB, Hillenbrand CM, Loeffler RB, et al. Comparison of whole liver and small region-of-interest measurements of MRI liver R2\* in children with iron overload. *Pediatr Radiol*. 2010; 40:1360–1367.
85. Liao J, Shieh-morteza M, Girard OM, Sirlin CB, Bydder M. Evaluation of MRI fat fraction in the liver and spine pre and post SPIO infusion. *Magn Reson Imaging*. 2013; 31:1012–1016.
86. 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.



87. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26–31.
88. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, et al. Validity of real timeultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study.*J Hepatol* 2009;51:1061–7.
89. B. Palmentieri, I. de Sio, V. LaMura et al., “The role of brightliver echo pattern on ultrasound B-mode examination in thediagnosis of liver steatosis,” *Digestive and Liver Disease*, vol.38, no. 7, pp. 485–489, 2006.
90. C. K. Ryan, L. A. Johnson, B. I. Germin, and A. Marcos,“One hundred consecutive hepatic biopsies in the workupof living donors for right lobe liver transplantation,
91. Hannah I. Awai, Kimberly P. Newton, Claude B. Sirlin, Cynthia Behling, and Jeffrey B. Schwimmer. Evidence and Recommendations for Imaging Liver Fat in Children, Based on Systematic Review.*Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:765–773.
92. Guajardo-Salinas GE, Hilmy A. Prevalence of nonalcoholicfatty liver disease (NAFLD) and utility of FIBROspect II detect liver fibrosis in morbidly obese Hispano-Americanpatients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2010; 20: 1647-1653
93. Perez NE, Siddiqui FA, Mutchnick MG, Dhar R, Tobi M, Ullah N, Saksouk FA, Wheeler DE, Ehrinpreis MN. Ultrasounddiagnosis of fatty liver in patients with chronic liverdisease: a retrospective observational study. *J Clin Gastroenterol*2007; 41: 624-629
94. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745–50.
95. Lee SS, Park SH, Kim HJ, et al. Non-invasive assessmentof hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracyof imaging examinations. *J Hepatol* 2010; 52: 579-585.
96. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserverand intraobserver variability in the sonographic assessmentof fatty liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 320–323.
97. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, et al. Ultrasonographicquantitative estimation of hepatic steatosis in children withNAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:190–195.

98. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14: 635-637.
99. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 1114-1122

