

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

**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALARINDA
PORTAL VEN AKIM FORMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. CEMİLE YOLAL
UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ. DR. MÜRVET YÜKSEL

KAHRAMANMARAŞ - 2010

ÖNSÖZ

Asistanlık dönemim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan, her konuda desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez hocam sayın Doç. Dr. Mürvet YÜKSEL'e, birlikte çalıştığım ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım sayın Yrd. Doç. Dr. Gülen DEMİRPOLAT'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Nazan OKUR'a,

Yoğun çalışma tempomuz sırasında aynı ortamı paylaştığım asistan arkadaşlarım Dr. Tuba BALAKAN, Dr. Tuncay UĞUR'a, Dr. Uğur DAL'a, Dr. Nuri ÖZCAN'a,

Gösterdikleri özverili çalışmalarından dolayı tüm teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca beni destekleyen ve sevgisini esirgemeyen aileme,

Her zaman beni destekleyen ve yanımda olan sevgili eşim Dr. Umut YOLAL'a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

DR.CEMİLE YOLAL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğer morfolojik ve segmenter anatomi	2
2.2. Karaciğer vasküler anatomi	5
2.3. Karaciğer histolojisi	6
2.4. Karaciğerin ultrasonografik incelemesi ve normal Doppler US bulguları	7
2.5. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	13
2.5.1. Tanım.....	13
2.5.2. Epidemiyoloji.....	13
2.5.3. Klinik ve Laboratuvar Bulgular.....	15
2.5.4. Histoloji	16
2.5.5. Patogenez	16
2.5.6. Tanı	17
2.5.7. Klinik Seyir ve Prognoz.....	18
2.5.8. Tedavi	18
2.6. Yağlı Karaciğer Hastalığında Ultrasonografi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ.....	35
7. KAYNAKLAR	36

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
2.1.1. Karaciğerin anatomik segmentleri ve nomenklatur karşılaştırılması	4
4.1. Hasta ve kontrol grubunda AST, ALT, VPI, Vmax, Vmin, MFV değerleri	26
4.2. Yağlı karaciğerin sonografik derecelendirilmesi ile AST, ALT, VPI, Vmax, Vmin, MFV değerleri.	29

FİGÜRLER

Figür	Sayfa
1. Karaciğerin yağ infiltrasyon dereceleri ile VPI karşılaştırılması	29
2. Karaciğerin yağ infiltrasyon dereceleri ile Vmax, Vmin karşılaştırılması	30
3. Karaciğerin yağ infiltrasyon dereceleri ile MFV karşılaştırılması	30
4. Karaciğerin yağ infiltrasyon dereceleri ile AST, ALT karşılaştırılması	31

KISALTMALAR

US	:	Ultrason
HU	:	Hounsfield ünite
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
BMI	:	Body mass indeks
VPI	:	Portal ven pulsatilite indeksi
Vmax	:	Portal v ende en yüksek hız
Vmin	:	Portal vende en düşük hız
MFV	:	Portal vende gerçek akım hızı
NAYKH	:	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	:	Nonalkolik steatohepatit
VKİ	:	Vena Kava İnfierior
SMA	:	Süperior mezenterik arter
AST	:	Aspartat aminotransferaz
ALT	:	Alanin aminotransferaz
GGT	:	Gamaglutamil transpeptidaz
TNF-α	:	Tümör nekrozis faktör- α
TGF-β	:	Transforme edici büyüme faktör- β
DM	:	Diyabetes mellitus
İV	:	İntravenöz
COX-2	:	Siklooksijenaz-2
PPAR-γ	:	Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör-gamma

ÖZET

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALARINDA PORTAL VEN AKIM FORMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Nonalkolik karaciğer yağlanması son yıllarda önemi gittikçe artmakta ve toplumda sık olarak rastlanmaktadır. Genellikle iyi bir seyir gösteren karaciğer yağlanması progresyon göstererek karaciğerde fibrozis ve siroza yol açabilmektedir. US karaciğer yağlanmasını tesbit etmede en yaygın ve spesifik tanı metodudur. Doppler US portal ven akımlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi için önemli bilgiler veren noninvaziv bir teşhis yöntemidir. Önceki çalışmalar karaciğer sirozu, portal ven trombozu, Budd-Chiari sendromu ve vasküler malformasyonlu hastalarda portal ven akım formlarının değiştiğini göstermiştir. Ayrıca son zamanlarda yağlı karaciğerli hastalarda portal ven hızı ve pulsatilite indeksi ilişkisini gösteren makaleler de yayımlanmıştır. Bu çalışmada amacımız; karaciğerdeki yağ infiltrasyonunun portal ven hemodinamizmi üzerine olan etkilerini Doppler US ile araştırmak ve hepatosteatozun derecesi ile portal ven akım formları arasında korelasyon olup olmadığını saptamaktır.

Yöntem ve gereçler: KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında US yapılan ve değişik derecede karaciğer yağlanması tesbit edilen 60 hasta ve 23 sağlıklı bireyler çalışmamıza dahil edilmiştir. Tüm hasta ve kontrol grubundaki kişilerde Toshiba SSA 770 A Aplio 80 cihazı ile supin ya da 50-60° sol lateral pozisyonda karaciğer parenkimi taranmıştır. Önce B mod US kullanılarak yağ infiltrasyonunun şiddeti kontrol (grade 0), düşük (grade 1), orta (grade 2), şiddetli (grade 3) olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra olguların Doppler US ve Spektral US'de portal vende; en yüksek hız (Vmax); en düşük hız (Vmin); gerçek akım hızı (MFV), ven pulsatilite indeksi (VPI) değerleri elde edilmiştir.

Bulgular: Karaciğerinde farklı derecelerde yağlanma tespit edilen olgular ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında Doppler US'de portal venin Vmax, Vmin, VPI ve MFV değerlerinde önemli farklılıklar tesbit edildi ($p < 0.001$). Portal venin Vmax, Vmin, VPI ve MFV değerleri çalışma grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük bulundu. Yağlı

karaciğerin ultrasonografik derecelendirilmesi ile portal venin Vmax, Vmin, VPI ve MFV değerleri arasında önemli negatif bağlantılar elde edildi.

Sonuç: Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında yağlanma dereceleri ile korele olarak portal venin Vmax, Vmin, MFV, VPI değerlerinde belirgin olarak düşük bulunmuştur. Yağlı karaciğerli hastalarda portal ven akım formlarındaki bu değişim karaciğerdeki yağ infiltrasyonuna bağlı olarak vasküler kompliyansın azalmasının sonucudur.

Anahtar kelimeler: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, portal ven Doppler US, portal ven pulsatilite indeksi.

ABSTRACT
EVALUATION OF PORTAL VEIN FLOW FORMS IN PATIENTS WITH
NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Introduction and Objective:

Nonalcoholic fatty liver is increasing in importance in recent years and is frequently seen in the community. Eventhough it indicates a good prognosis, hepatosteatos can lead to liver fibrosis and cirrhosis with progression. Ultrasonography is the most common and specific method to determined the fatty liver. Doppler US is used as a major diagnostic method in the non-invasive assessment of the hemodynamics of portal vein flow. Previous studies have shown that the flow of portal veins is altered in patients with liver cirrhosis, portal vein thrombosis, Budd-Chiari syndrome and vascular malformations. Also there are published articles in patients with fatty liver recently showing the relationship between fatty liver and portal vein velocity and pulsatility index. The aim of this study is to investigate the effect of fatty infiltration on Doppler US flow volume of the portal vein and current form and also to determine whether there is any correlation between portal vein flow forms with the degree of hepatostetosis or not.

Materials and Methods:

Sixty patients and twenty three healthy individuals who were examined with US in our Radiology Department with determined various degrees of fatty liver, was included in this study. Liver parenchym was screened in all subjects with Toshiba SSA 770 A Aplio 80 in supin or 50°-60°the left decubitus position. First the severity of fatty infiltration was determined by using B-mode US as the control (grade 0), low (grade 1), moderate (grade 2), severe (grade 3). And then in the Doppler and Spectral US, peak maximum (Vmax), peak minimum velocity (Vmin), mean flow velocity (MFV), and pulsatility index (VPI) value of portal vein were obtained in cases.

Results: Patients with different degrees of liver steatosis were compared with control group, and Vmax, Vmin, VPI and MFV values of the portal vein showed significant differences in Doppler ultrasonography in the study group. Vmax, Vmin, VPI and MFV values of portal vein were lower in the control group. The ultrasonographic grading of fatty liver negative correlation with Vmax, Vmin, VPI and MFV values of portal vein flow.

Conclusion: It is determined in our study that in the Vmax, Vmin, MFV and the VPI values of the portal vein were significantly lower in nonalcoholic fatty liver patients correlated with the grade of hepatosteatos and this was in accordance with the literature. The cause of this alteration may be the vascular compliance decreases in the liver due to fatty infiltration.

Key words: Nonalcoholic fatty liver disease, portal vein Doppler ultrasonography, portal vein pulsatility index.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aşırı alkol tüketimine bağlı olmayan karaciğer yağlanması, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olarak isimlendirilmektedir (1). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), özellikle son yirmi yılda önem kazanmıştır. NAYKH, basit yağlanmadan, fibrozis, karaciğer sirozu ve maligniteye ilerleyebildiğini gösteren literatürlerin yayımlanması ile önemi giderek artmıştır. NAYKH, günümüzde asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinin en sık sebebi ve en çok tanı alan karaciğer hastalığıdır.

Ultrasonografi (US), Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bir çok anatomik yapının olduğu gibi karaciğerin de görüntülenmesinde sık kullanılan tanı yöntemidir. US, diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha kolay uygulanabilir, noninvaziv ve ucuz olması nedeniyle, görüntüleme yöntemleri arasında ilk sırada yer almaktadır.

US karaciğer yağlanmasını tesbit etmede en yaygın ve spesifik tanı metodudur. Doppler sonografi portal ven akımlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi için önemli bilgiler veren noninvaziv bir teşhis yöntemidir. Önceki çalışmalar karaciğer sirozu, portal ven trombozu, Budd-Chiari sendromu ve vasküler malformasyonlu hastalarda portal ven akım formlarının değiştiğini göstermiştir. Ayrıca son zamanlarda yağlı karaciğerli hastalarda portal ven hızı ve pulsatilite indeksi ilişkisini gösteren makaleler de yayımlanmıştır (5,6).

Bu çalışmada amacımız; karaciğerdeki yağ infiltrasyonunun portal ven hemodinamizmi üzerine olan etkilerini Doppler US ile araştırmak ve hepatosteatozun derecesi ile portal ven akım formları arasında korelasyon olup olmadığını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER MORFOLOJİK VE SEGMENTER ANATOMİ

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 (7).

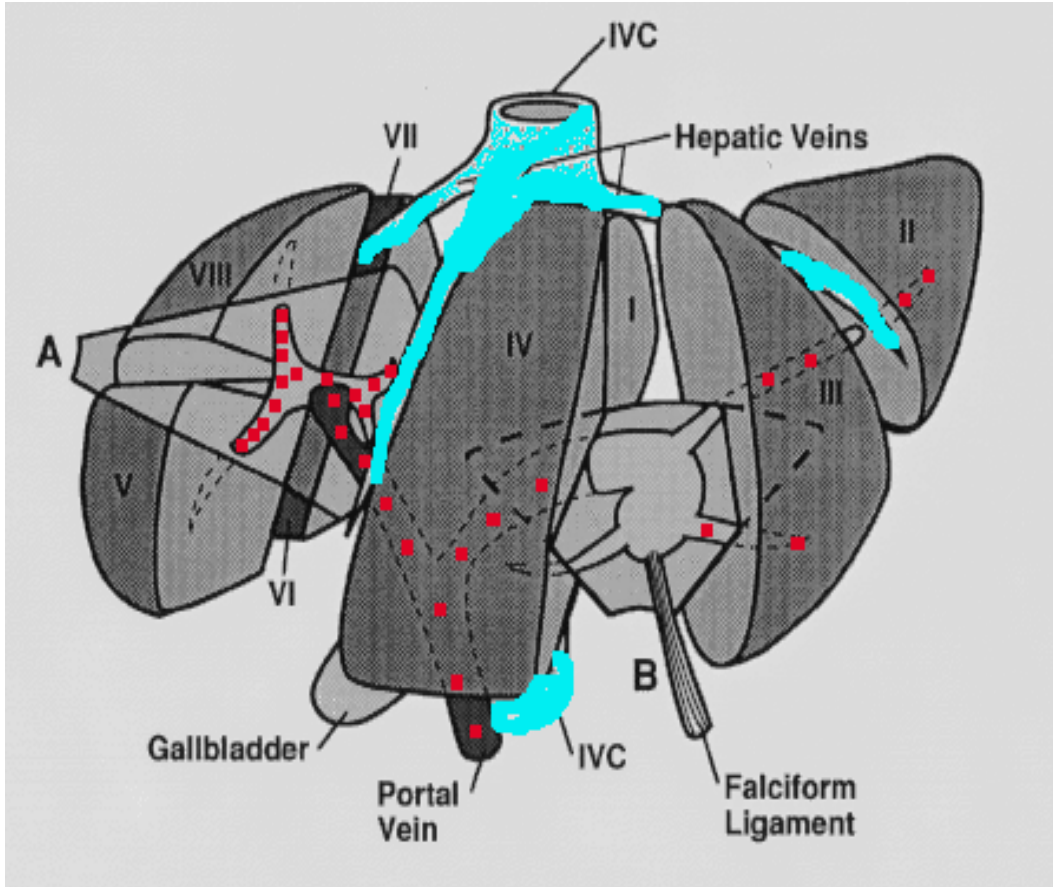
Karaciğer fonksiyonel olarak, sağ, sol ve kaudat loblar olmak üzere toplam üç lobdan oluşmaktadır. Karaciğer, safra kesesi yatağı ile VKİ arasında yer alan ana lobar fissür ile, sağ ve sol loblara bölünmektedir. İntersegmenter fissürler ile, sağ lob anterior ve posterior segmentlerine, sol lob ise lateral ve medial segmentlerine ayrılmaktadır. Kaudat lob ise, arkasında VKİ ve önünde ligamentum venozum olacak şekilde, karaciğerin arkasında yerleşmektedir (7,8,9).

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 segmentlerin içinde yerleşmektedir (8,9).

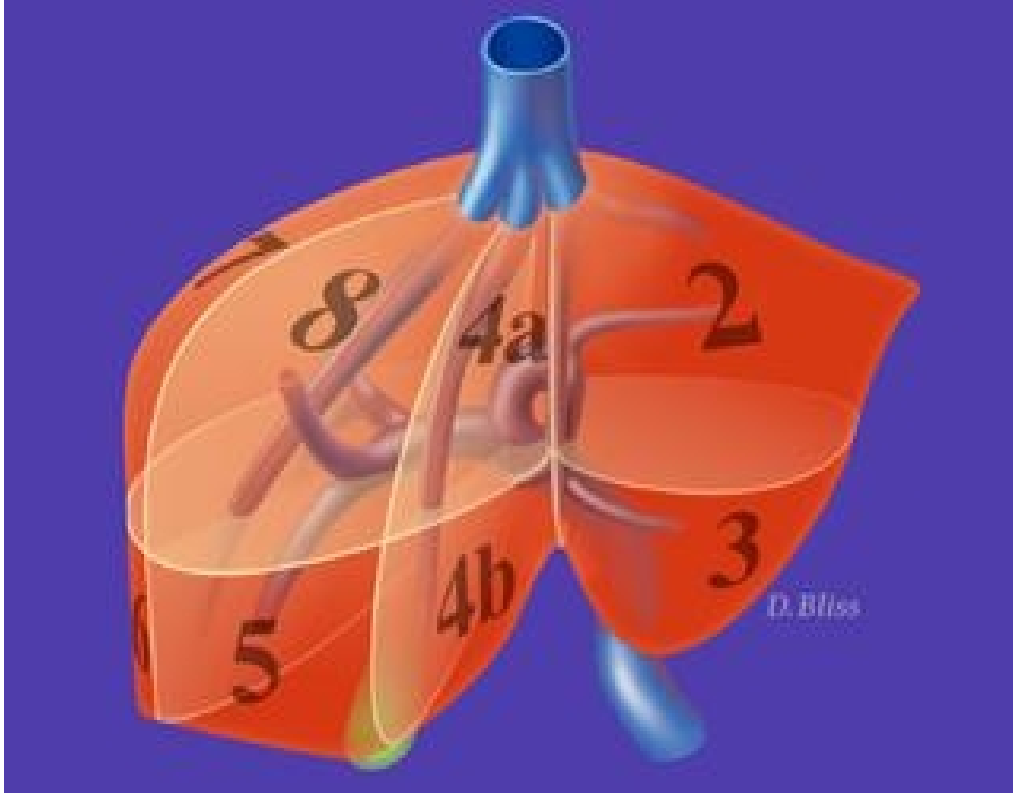
Goldsmith ve Woodburne 1957'de karaciğerin segmental anatomisini hepatic venlerin dağılımını baz alarak önermişlerdir. Goldsmith ve Woodburne'nin şekillendirmesi ile, orta hepatic ven, karaciğeri sağ ve sol loba böler. Sağ lob, sağ hepatic venle anterior ve posterior segmentlere bölünür. Sol lob, sol 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. Couinaud sınıflandırılmasında, orta hepatic ven, karaciğeri sağ ve sol olarak böler. Her biri sağ ve sol hepatic venler ile medial ve lateral segmentlere bölünür. 4 segment vardır (Sağ lateral, sağ medial, sol medial, sol lateral). Her biri sağ ve sol portal ven dalları doğrultusunda çizilen hayali transvers hat ile anterior ve posterior segmentlerine ayrılır.

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 (10) (Resim1,2).



RESİM 1: Couinaud'e göre karaciğerin segmentleri



RESİM 2: Bismuth'a göre karaciğer segmentleri

Karaciğere ventral yüzünden bakıldığında kaudat lob segment 1'i oluştururken, diğer segmentler saatin tersi istikamette segment 2'den 8'e kadar isimlendirilmektedir.

TABLO 2.1.1: Karaciğerin anatomik segmentleri ve nomenklatür karşılaştırılması

Anatomik subsegmentleri	Nomenklatür		
	<u>Couinaud</u>	<u>Bismuth</u>	<u>Goldsmith and Woodburne</u>
Kaudat lob	I	I	Kaudat 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
Sağ anterior inferior subsegment	V	V	Sağ anterior segment
Sağ anterior superior subsegment	VIII	VIII	Sağ anterior segment
Sağ posterior inferior subsegment	VI	VI	Sağ posteriorsegment
Sağ posterior superior subsegment	VII	VII	Sağ posterior segment

2.2. KARACİĞER VASKÜLER ANATOMİ

Karaciğer kan akımı portal ven, hepatik arter ve hepatik ven tarafından düzenlenir. Karaciğer, portal ven ve hepatik arterin ikisinden birden çift kan alır.

Portal ven, intestinal ve dalaktan gelen az oksijenlenmiş (%80) venöz kanı taşımaya rağmen, hepatositlerin oksijen ihtiyacının yarısını karşılar. Bu çift kanlanma, hepatik infarktın düşük insidansını açıklar (11).

Portal ven, süperior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin pankreas başının arkasında birleşmesinden meydana gelir. Duodenumun arkasından yukarı doğru ilerleyerek ligamentum hepatoduodenalenin içine girer. Vena porta, porta hepatisten karaciğere girdikten sonra sağ ve sol dalları vermek üzere ikiye ayrılır. Portal venin uzunluğu 10-12cm.'dir. Süperior mezenterik ven, sağ kolon, ince bağırsaklar ve çekumdan, inferior mezenterik ven, sol kolon ve rektumdan gelen kanı taşır.(12) Bireylerin %38'inde inferior mezenterik ven , splenik vene boşalır. Alternatif olarak, inferior mezenterik ven, splenik ven ve süperior mezenterik ven birleşim yerinde (%32) veya süperior mezenterik vende (%25) sonlanır (13).

Portal ven karaciğere gelen kanın %70-75'ini taşır. Süperior mezenterik ve splenik venin birleşmesi ile oluşur. Hepatoduodenal ligament içerisinde, safra yolları ve hepatik arterin posteriorunda ilerleyerek, portal hepatiste sağ ve sol olmak üzere iki ana dala ayrılır. Sağ portal venin hemen başlangıç kesiminden çıkan dallar porta hepatisi ve kaudat lobu sular. Sağ portal ven sağ lob içerisinde ilerlerken önce anterior ve posterior dallara ayrılır. Daha sonrada bu dallar inferior ve süperior dallara ayrılır. Sol portal venin başlangıç kesiminden çıkan dallar lateral segmenti sularken; umbilikal segmentinden çıkan asendan ve desendan dallar subsegment 4'ü sular (14).

Kaudat lob hepatik arter ile portal venin sağ ve sol ana dalları proksimalinden çıkan dallar ile kanlanmakta olup, venöz drenajı direk olarak vena kava inferioradır (18).

Hepatik arter, abdominal aortadaki çölyak trunkustan köken alır. Çölyak trunkus, ana hepatik arter, sol gastrik arter ve splenik arter dallarını verir. Ana hepatik arter, proper hepatik arter ve gastroduodenal arter dallarına ayrılır (12). Proper hepatik arter, portal venin önünde ve safra kanalının solunda yukarıya doğru ilerler. Porta hepatisten sonra sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılır. Hepatik arter anatomisinin birçok varyasyonu vardır (15,16). Sağ hepatik arterin parsiyel ya da tamamıyla süperior mezenterik arter (SMA)'den ayrılması, hepatik arterin tamamının SMA'dan çıkması, sol hepatik arterin parsiyel veya total olarak sol

gastrik arterden orijin alması ve orta hepatik arterin sol hepatik arterden çıkması normal varyasyonlar arasındadır (17).

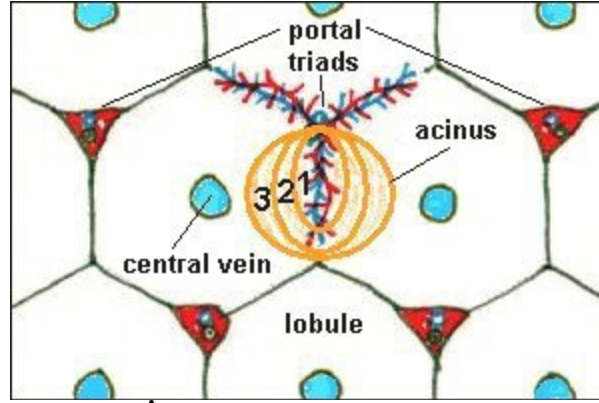
Karaciğer parankimi içinde sinüzoidler yoluyla perfüze olan kan akımı, terminal hepatik venüller içine girmekte ve daha sonra hepatik venleri oluşturmaktadır (11). İnsanların büyük bir kısmında hepatik venler crow's foot konfigürasyonu şeklinde vena kava inferior (VKİ)'a doğru yönelirler. Yaklaşık 1cm uzakta sağ atriuma açılırlar. Hepatik venlerde kapak yoktur (16). Üç ana hepatik ven vardır. Sağ hepatik ven, sağ hepatik lobun ön ve arka segmentleri arasında koronal düzlemde uzanır. Orta hepatik ven, sağ ve sol hepatik lobların arasında uzanır ve özellikle karaciğerin sagittal ve parasagittal imajlarında izlenir. Sol hepatik ven sol lobun medial ve lateral segmentleri arasında seyreder. Bireylerin %96'sında orta ve sol hepatik venler VKİ'a girmeden önce birleşerek ortak bir gövde oluştururlar. Kaudat lobun direkt olarak VKİ'a kendi drenajı vardır. Sol hepatik ven sıklıkla dupliktedir ve hepatik ven anatomisinde birkaç farklı varyasyon bulunmaktadır (13). Sağda anterior ve posterior segmentleri birbirinden ayıran sağ hepatik ven subsegment 5, 6, 7'yi drene ederken; sağ ve sol lobları ayıran orta hepatik ven subsegment 4 ve 8'i drene eder. Sol hepatik ven subsegment 2 ve 3'ü drene etmektedir (14,18,19,20).

2.3 KARACİĞER HİSTOLOJİSİ

Karaciğer dokusu, hepatik santral kanal ve portal traktın tünellerinin ikisinin hakimiyetinden oluşur. İki sistemin terminal tünelleri birbirlerine asla dokunmazlar ve 0.5mm.'lik mesafelerle birbirlerinden ayrılırlar. Tünellerin iki sistemi, mümkün olan en uzak şekilde diğere dikey gelecek planlar şeklinde uzanırlar. Sinüzoidler, normalde santral venle bağlantılı hatlara dikey bağlantı sağlayacak şekilde, irregüler olarak dağılırlar. Portal venlerin terminal dalları, sinüzoidlerin içindeki kanı boşaltır. Akım direkt olarak, portal venin basıncının hepatik venden yüksek olması ile sağlanır. Santral hepatik kanal, hepatik ven dallarını içerir. Bunlar, karaciğer hücrelerini çevreleyen alanla sınırlanır. Portal triad (Portal trakt, Glisson kapsülü), portal ven dalları, hepatik arteriol ve safra kanalı ile birkaç yuvarlak hücre ve az miktarda destek dokudan oluşur. Bunlar karaciğer hücrelerini çevreleyen alanla sınırlıdır.

Karaciğer fonksiyonel olarak bölündüğünde, geleneksel ünite; santral hepatik ven ve onları çevreleyen karaciğer hücrelerinden oluşur. Rappaport tarafından tanımlanan fonksiyonel asinide; portal ven terminal dalları, hepatik arter ve safra kanalından oluşan portal triad merkezdedir (Zone 1). Komşu asinilerin terminal hepatik venleri ile dikey şekildedirler.

Asinilerin periferinde sirküler alan (terminal hepatik venlere komşu alan) (Zon 3) viral, toksik ya da anoksi hasarlarından daha fazla etkilenir. Köprüleşme nekrozu bu alanda lokalizedir. Her bir asiner zondaki karaciğer hücrelerinin rejenerasyonunda yardım, hasarın asiner lokalizasyonda olmasına bağlıdır. (Resim 3)



RESİM 3: Fonksiyonel asini

Karaciğer hücreleri (hepatositler), karaciğerin %60'ını oluşturur. Bunlar poligonaldır ve yaklaşık olarak 30 mikrometre çapındadır. Karaciğer hücrelerinin yaşamı hayvansal deneylerde 150 gündür. Hepatositlerin üç yüzeyi vardır. Birinci yüzey; sinüzoid ve disse aralığı ile, ikinci yüzey; kanalikuluslar ve üçüncü yüzey; komşu hepatosit yüzeyi ile örtülüdür. Sinüzoidlerin duvarları endotel içerir ve retikuloendotelyal sistemin fagositik hücreleridir. Düz hücre komponentleri Kupffer hücresi olarak bilinir. Disse aralığı; hepatositler ve sinüzoidal hat hücreleri arasında uzanan destek dokudur (21).

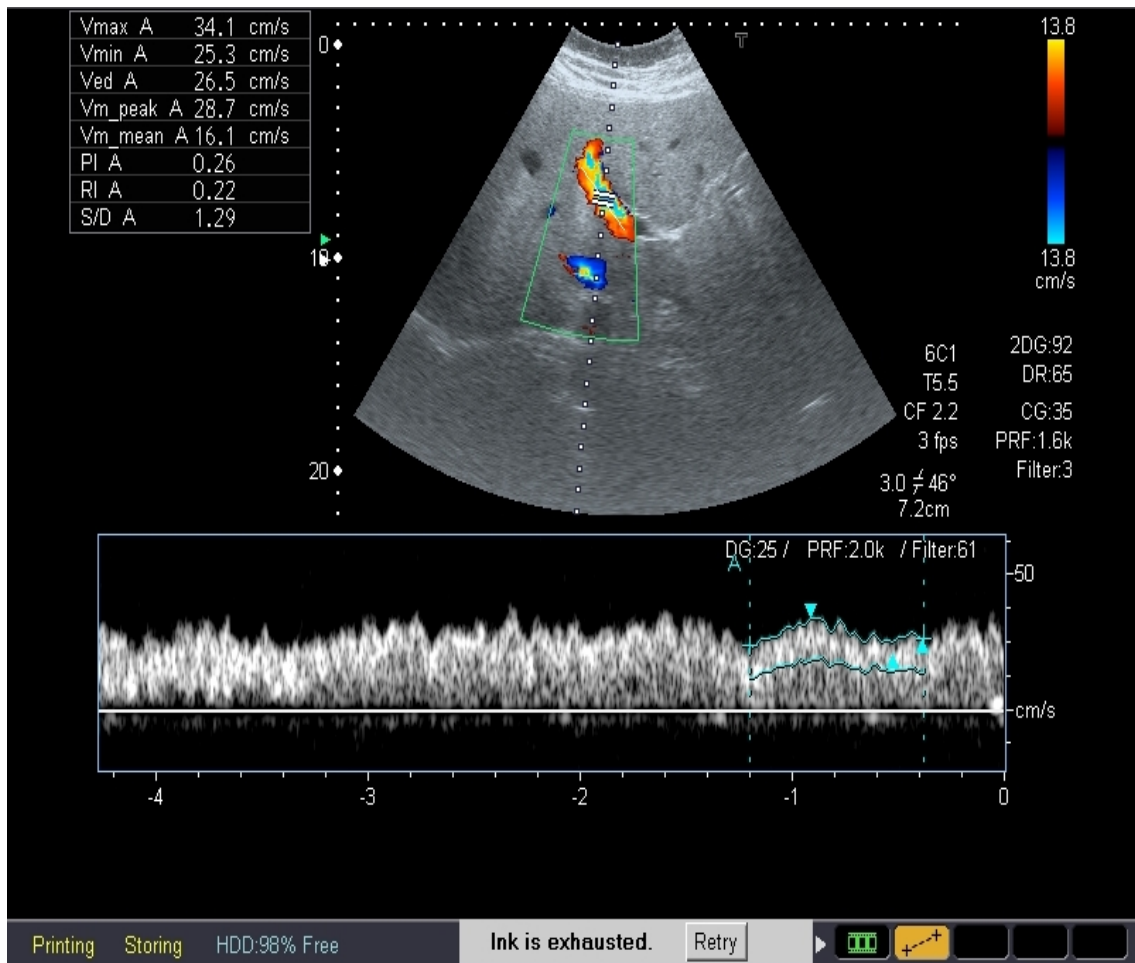
2.4 KARACİĞERİN ULTRASONOGRAFİK İNCELEMESİ VE NORMAL DOPPLER US BULGULARI

US ucuz, güvenli, kullanımı kolay, taşınabilir, tekrarlanabilir ve noninvaziv bir tanı yöntemi olmasından dolayı karaciğerin incelenmesinde ilk seçilmesi gereken modalitedir (22).

Karaciğerin üst sınırı yaklaşık olarak midklavikular hatta 5. interkostal seviyesine ulaşır. Aşağı sınırı, kostal marjinin hafif aşağısına kadar uzanır. Karaciğer boyutunu US yöntemi ile doğru bir şekilde ölçülmesi güçtür. Çünkü, görünen alan sınırlıdır. Gosink, karaciğer uzunluğunu midhepatik hattan ölçmeyi önermiştir. Hepatomegali varlığında, hastaların %75'inde karaciğer uzunluğu 15.5 cm.'den daha fazladır. Niederau ve arkadaşları, karaciğerin orta hat ve midklavikular hatta longitudinal ve antero-posterior çaplarını ölçtüler ve bu

değerleri yaş, cinsiyet, ağırlık, uzunluk ve vücut yüzey alanları ile karşılaştırdılar (23,24,25). Ağırlık ve vücut yüzey alanı ile organ boyutunun arttığını ve yaş ile azaldığını buldular. Bu çalışmada, karaciğerin midklavikular hatta ortalama longitudinal çapının $10.5 \pm 1.5\text{cm}$ ve midklavikular hatta anteroposterior çapı $8.1 \pm 1.9\text{cm}$ olduğu görüldü. Hastaların çoğunda, karaciğer uzunluğunun ölçülmesi karaciğer boyutunun ölçümü için yeterlidir. Normal karaciğer, homojen, iyi sınırlı, ekojenite içerir. Normal renal korteks ile karşılaştırıldığında izoekoik ya da minimal hiperekoik bulunurlar. Karaciğer dalak ile karşılaştırıldığında hipoekoiktir (11).

Karaciğer hemodinamisini ortaya koymak için portal ven, hepatic arter ve hepatic venlerde ölçümler yapılır. İnceleme sekiz saatlik açlık sonrası, subkostal veya interkostal yolla, supin veya sol dekübitis pozisyonunda yapılır. Normal kişilerde portal venöz sistemdeki kan akımı karaciğere doğrudur (hepatopedal) ve hafif dalgalanmalar gösteren, devamlı akım deseni görülmektedir (Resim 4).



RESİM 4: Ana portal ven akım formu

Portal hipertansiyonda hepatopedal akım deseni genellikle varlığını korumaktadır (25). Bazen diastol sonu akımlarda kayıp, arteriyelize veya çift yönlü (bifazik) akım desenleri ortaya çıkabilir (25,26). Portal basınç arttıkça portal ven akımı tersine (hepatofugal akım) dönebilir. Beraberinde splenik vende de akımın tersine dönüşü görülebilir. Bu durum değişken bir bulgudur, çünkü; bu damarlarda akım yönü kollateral gelişiminden etkilenir. Örneğin, splenorenal kollateraller birincil yol durumundaysa portal vendeki akım tersine dönebilir. Eğer, büyük bir umbilikal kollateral ven birincil yol işlevi görüyorsa umbilikal ven sol portal sistemden kaynaklığından splenik ve portal vendeki akım yönü normal kalacaktır (13).

Normal kişilerde sakin solunumda, inferior vena kavanın anteriorundan geçtiği düzeyde yapılacak ölçümde portal ven çapı 13mm.'yi geçmez . Solunum ve hasta pozisyonu portal ven ve diğer venlerin çapını büyük oranda etkiler. Ölçüm, supin pozisyonda ve sakin solunumda yapılmalıdır (13).

Portal ven çapının 13mm.'yi aşması yüksek özgülük (%100), fakat düşük duyarlılıkla (% 45-50) portal hipertansiyonu gösterir (27). Sağlıklı kişilerde süperior mezenterik ven çapı ve splenik ven çapı inspirasyonda %50-100 artmakta, ekspirasyonda ise azalmaktadır. Portal hipertansiyonda ise bu değişiklikler azalır veya kaybolur. Derin inspirasyonda portal ven çapında %20'den daha az bir artış %81 sensitivite ve %100 spesifite ile portal hipertansiyonu işaret eder (28).

Ortalama portal ven akım hızı 15-18cm/sn.'dir (29). Ancak normal değer aralığı geniştir. Normal portal ven akım oranları aynı şahısta farklılıklar gösterebilir. Tokluk ve inspiryum sırasında artar(33). Egzersiz sonrası ya da sağ yan ve oturur pozisyonda iken azalır (30). Normal kişilere göre sirotik karaciğerlerde portal ven ortalama akım hızları az veya çok oranda azalmaktadır (31). Portal hipertansiyonda oluşan bazı kollaterallere göre portal ven akım hızları değişebilir. Paraumbilikal kollaterallerin varlığında bu hızlarda artma, splenorenal kollateral varlığında hızlarda azalma görülebilir (32).

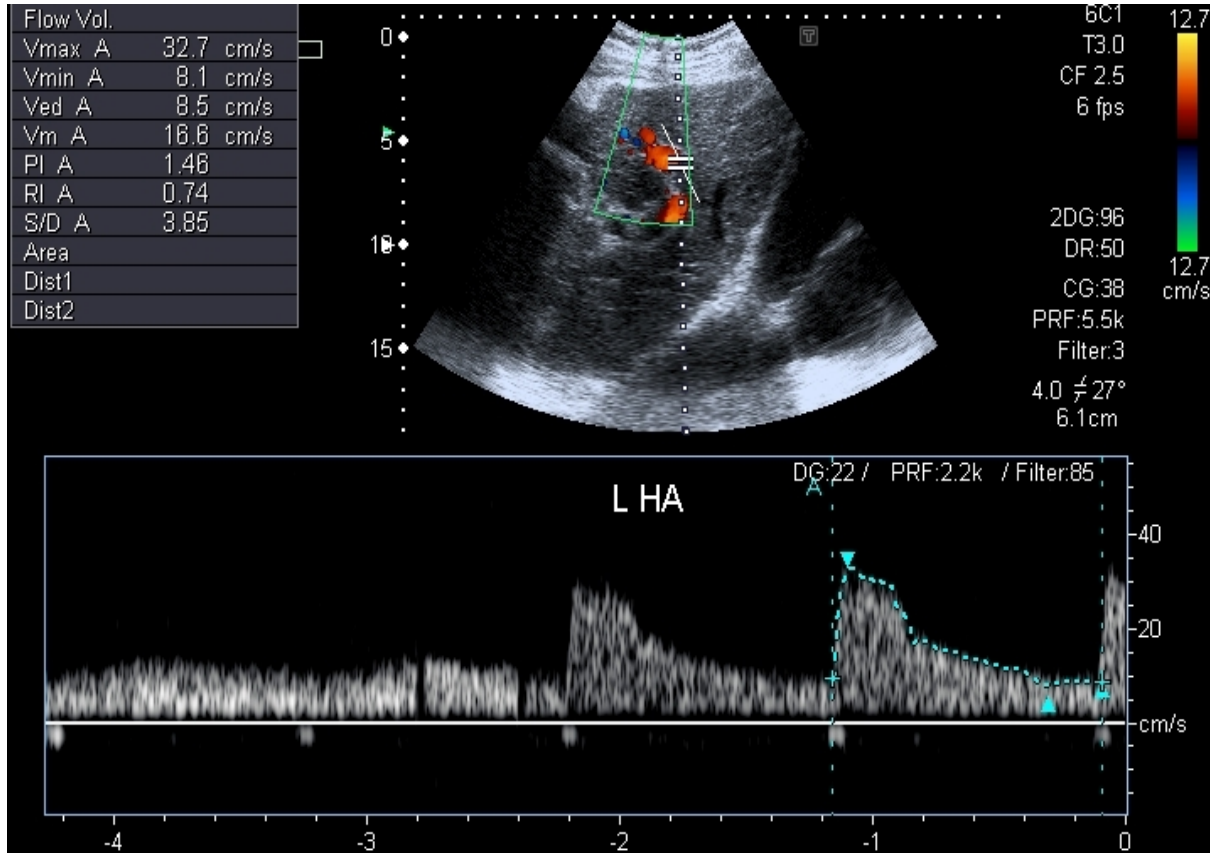
Portal ven spektral incelemesinde, hastanın solunumuna bağlı hafif fazite görülebilir. İlimli derecede periyodisite hepatik arteryel sistol esnasında kanın akımına ya da sağ kalp yoluyla hepatik venden retrograt pulsasyonun iletimine bağlıdır (34). Portal ven akımında periyodisite normal popülasyonda %7 ile %64 oranında değişik derecelerde izlenebilir (35,36). Portal vendeki dalgalanmaları değerlendirebilmek için portal vendeki en düşük hızın, portal venin en yüksek hızına oranıyla elde edilen portal ven pulsatilite (PVP) skoru elde

edilmiştir. Wachsberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sirotik olgularda portal ven pulsatilite skoru 0.67 'nin altında bulunmuştur (36).

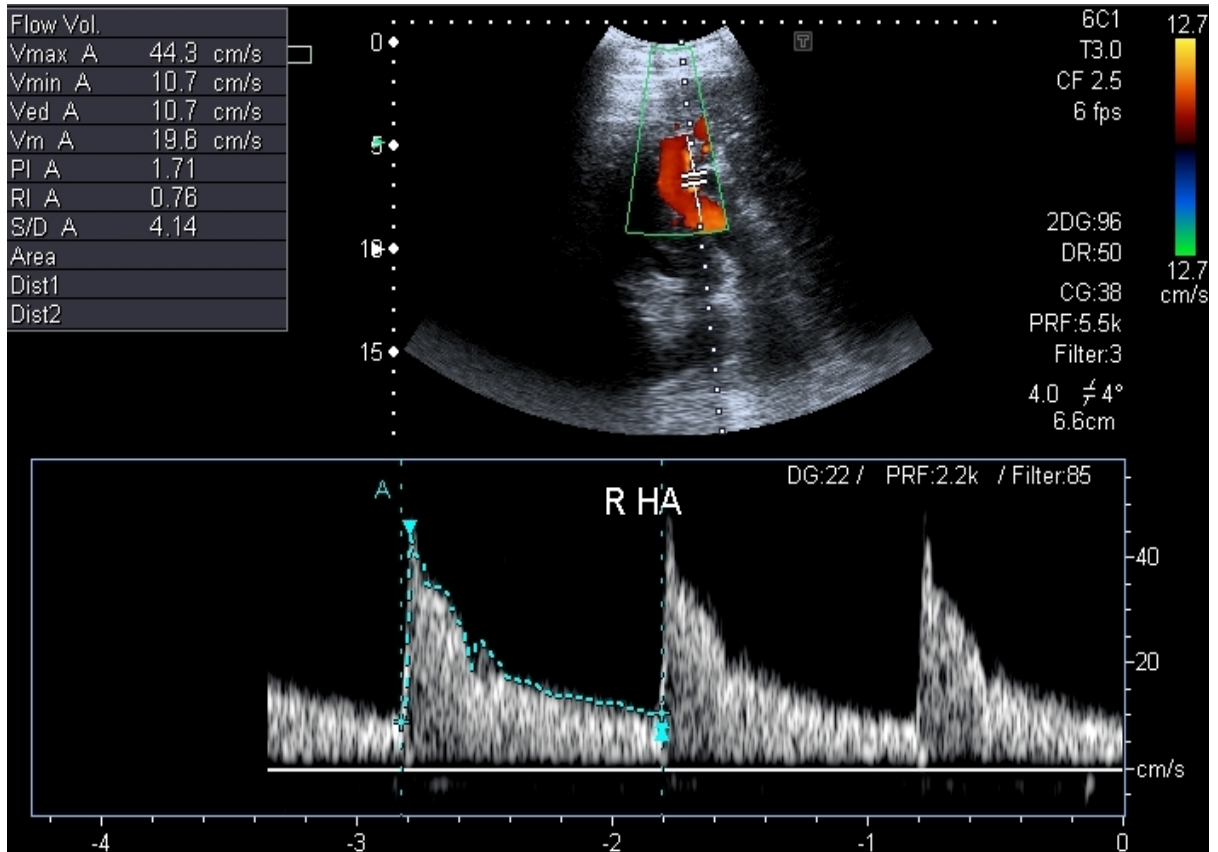
Portal hipertansiyonun teşhisine yardımcı olarak konjesyon indexi kullanılabilir. Konjesyon indexi, portal ven alanının (cm²), ana portal ven hızına (cm/sn) bölünmesi ile elde edilir. Portal hipertansiyonla ilişkili portal ven dilatasyon miktarı ve akım hızının azalması olan iki fizyolojik değişikliği yansıtır. Normal kişilerde bu oran 0.07'den daha azdır (37). Portal ven debisi, portal ven ortalama akım hızı ile damarın kesitsel alanının çarpılması sonucu elde edilir. Portal venin kesitsel alanı damarın çapının ölçülmesi ile elde edilir. Portal ven debi ölçümleri normal kişiler ile portal hipertansiyonlu hastalarda birbirinden farklıdır. Portal hipertansiyonda portal ven debisinde azalma izlenir. Ancak normal kişilerde ve portal hipertansiyonlu hastalarda debi ölçümleri örtüşebilir (26,31). Moriyasu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kişilerde portal ven debisi 889±284 ml/dk olarak belirtilmiştir (29).

Normal kişilerde hepatik arter akım desenlerinden elde edilen RI değerleri 0.50 ile 0.70 arasındadır (26). Sistol esnasında hız yaklaşık 25-40 cm/sn, diastol esnasında yaklaşık 10-15 cm/sn arasındadır. Hepatik arter diastolik hızı normalde portal ven hızından hafif düşük ya da eşittir. Sistolik akselerasyon zamanı, canlı ve 0.07 sn 'den azdır (16).

Sağlıklı kişilerde, beslenmeyi takiben portal venöz akım artar, süperior mezenterik arter RI değerlerinde azalma, hepatik arter RI değerlerinde artış izlenmektedir. Beslenme sonrası hepatik arter RI değerlerindeki artışın yokluğu, anormal karaciğer fonksiyonunu işareti olabilir (38). Joynt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (33). Hepatik fibrozisin derecesine bağlı olarak beslenme sonrası hepatik arter RI değerlerinde cevap azalır. Sirozu, kronik hepatitten ayırt etmede faydalı bir parametredir (39). Hepatik arterde yüksek RI, son dönem karaciğer hastalığı olan kişilerde görülür. Bununla birlikte hastaların çoğunda hepatik arter akımı normal kalır (40) (Resim 5-6).

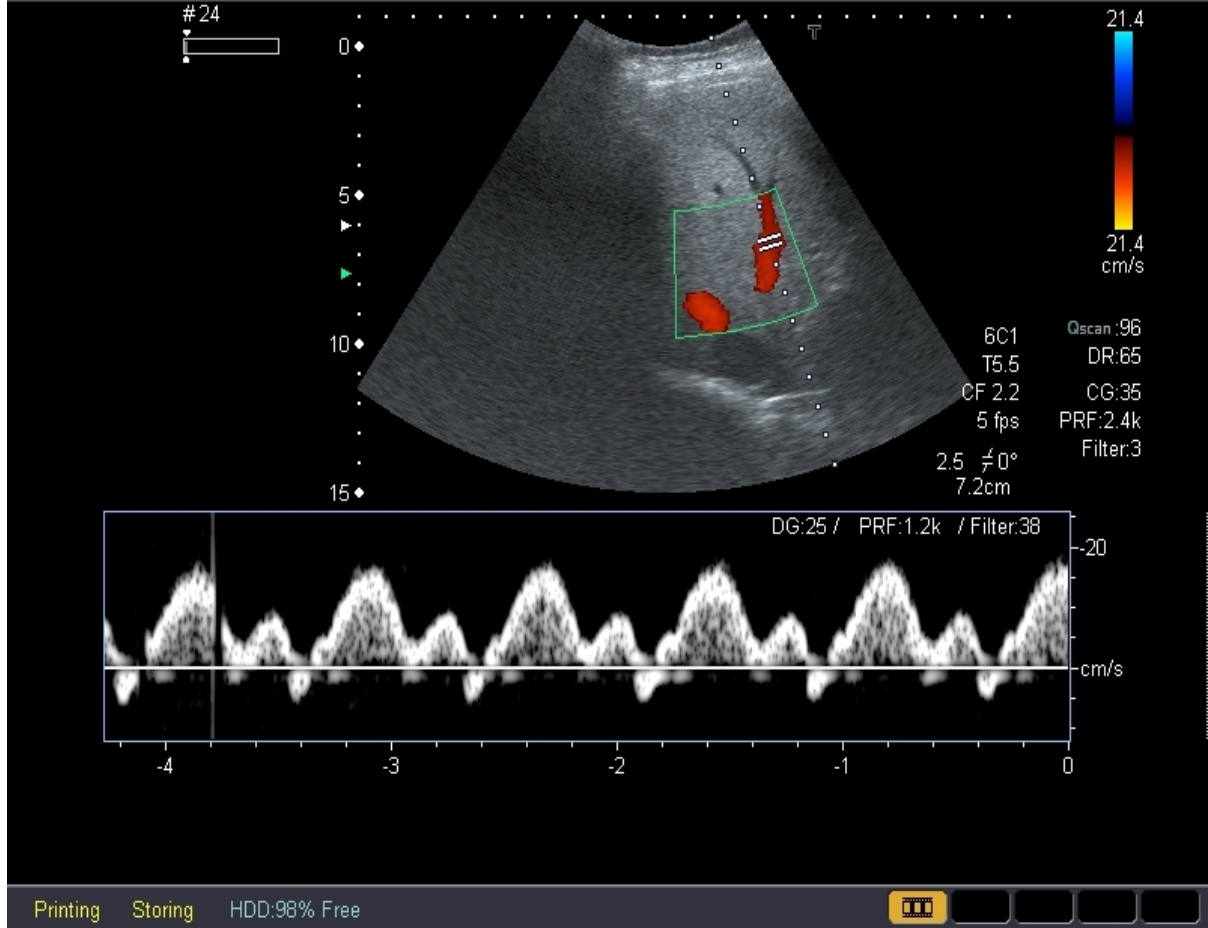


RESİM 5: Sol hepatik arter RI ve PI değerleri



RESİM 6: Sağ hepatik arter RI ve PI değerleri

Normal hepatik venlerde karaciğerden uzaklaşan (hepatofugal) karakterde ve trifazik özellikte akım deseni izlenir. Sağ atriumun kuvvetli pulsatil özelliği nedeniyle trifazik akım oluşur. Sağ kalp kontraksiyonunda geri dönen, sağ atrial dolum esnasında ileri doğru oluşan akımlar izlenir (60) (Resim7).



RESİM 7: Sol hepatik ven akım formu

Hepatik ven sistolik maximum hızın, diastolik maximum hıza oranı 1.0 ile 2.8 (ortalama 1.4) arasındadır. İnspirasyon sırasında sistolik-diastolik oran azalır, fakat daima 0.6'dan büyüktür. Ekspirasyon esnasında artar. Valsalva manevrasında dalga formunun pulsatilitesi azalır (34). Kompanse siroz gelişmiş hastalarda, doppler dalga formu anormaldir. İki anormal patern görülebilir. Reversibl akım kaybıyla birlikte fazik salınımın amplitüdünün düşmesi (bifazik) ve düzleşmiş akım paterni (monofazik). Dietrich ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada kronik hepatit C hastalarında hepatik ven dalga formları %47 trifazik, %17 bifazik ve %36

monofazik olarak izlenmiştir. Hepatik ven kan akım değişiklikleri karaciğer hastalığının şiddeti ile anlamlı şekilde korelasyon gösterir. Hepatik vendeki değişikliklerin patofizyolojisi net değildir (42). Colli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iyi kompanse karaciğer hastalarında hepatik ven dalga formunda düzleşme siroz varlığını gösterir (43). Düz hepatik ven dalga formu ile sirozun ileri evreleri ve kötü prognoz ilişkilendirilmiştir. Hepatik vende monofazik dalga formunun geniş ve kanama eğiliminde olan özefagus varislerinin tespitinde belirleyici olabileceği düşünülmektedir (44).

2.5. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.5.1. Tanım

NAYKH, son dönem karaciğer yetmezliğine ilerleme potansiyeli olan ve giderek daha fazla dikkat çekmeye başlayan bir klinik durumdur. Alkol kullanım öyküsü (kadınlarda >20 gr/gün, erkeklerde >30 gr/gün), ilaç veya belirlenebilen başka bir belirgin neden olmayan kişilerde, histolojik olarak alkolik hepatitten ayırt edilemeyen bulguların olması ile karakterizedir (46). Nonalkolik Laënnec's hastalığı, diyabetik hepatit, alkol benzeri karaciğer hastalığı gibi isimlerde verilmiş olmakla beraber, NAYKH bugün tercih edilen terimdir ve basit steatozdan, steatohepatit, ilerlemiş fibroz ve siroza kadar uzanan geniş bir spektrumu yansıtır. NAYKH, kronik karaciğer hastalığının önemli bir sebebi olarak gösterilmesinin yanında, alkol, toksinler, hepatotrofik virüsler gibi nedenlerle olan karaciğer hasarını da artırması açısından önemlidir (45).

2.5.2. Epidemiyoloji

NAYKH'nin farklı ülkelerde genel popülasyonun % 10-24'ünde görüldüğü bildirilmiştir (45). Nonalkolik steatohepatit (NASH) prevalansı genel popülasyonda tam olarak belirlenememiştir. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda % 1,2-9 olarak bildirilmiştir (46). Çocukların genel olarak % 2,6'sında, obez çocukların ise % 22,5-52,8'inde bildirilmiş olmakla beraber, en sık olarak 50-60 yaşlarda ve % 65-83 oranında kadınlarda gözlenir (45,46). Fakat erkeklerde ve postmenapozal dönemdeki kadınlarda daha sık görüldüğüne dair yayınlarda mevcuttur (48).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı için risk faktörleri arasında tip 2 diyabetes mellitus (DM), ailede tip 2 DM öyküsü, insülin direnci, obezite (Beden-kitle indeksi > 30), santral obezite (Bel/kalça oranı; kadınlarda >0,85, erkeklerde >0,90, bel çevresi kadınlarda >85cm, erkeklerde >97cm), hipertrigliseridemi, düşük HDL, yaşın 45'ten büyük olması, obezite cerrahisi, açlık, kaşeksi, eşlik eden medikal hastalıklar nedeniyle hızlı kilo kaybı, kolelitiazis,

artmış tümör nekrosis faktör- α (TNF- α) düzeyi ve ince barsakta bakteriyel aşırı çoğalma ile beraber olan jejunal divertikülozis sayılabilir (41). Yağlı karaciğer hastalığı ile seyreden diğer durumlar; total parenteral nütrisyon, geniş ince barsak rezeksiyonu, biliopankreatik diversiyon, Weber-Christian hastalığı, parsiyel lipodistrofi, abetalipoproteinemi, galaktozemi, glikojen depo hastalıkları, Wilson hastalığı, sistemik karnitin eksikliği ve inflamatuvar barsak hastalığıdır.

İlaçlardan amiodaron, tamoksifen, perheksilin maleat, glukokortikoid, kumadin, hidralazin, bleomisin, tetrasiklin, L-asparajinaz, metotreksat ve sentetik östrojenlerle tedaviye yağlı karaciğer hastalığı eşlik edebilir (46,49). Antimon, baryum tuzları ve fosfor gibi toksik ajanlara maruz kalmakta karaciğer yağlanması ile sonuçlanabilir (49).

Görüntüleme yöntemi, otopsi ve biyopsi temelli çalışmalarda, obez ve/veya alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği olan hastaların % 57,5-74'ünde hepatik steatoz saptanmıştır (41,50,51,59). NASH bu hastaların % 20'sinde bulunur ve prevalansı tip 2 DM ile 2- 3 kat artar (41,50). NAYKH prevalansı, obezlerde (BKİ>30) 4,6 kat artar (45,50,52). Beden-kitle indeksi dikkate alınmaksızın, tip 2 DM varlığı, NAYKH risk ve ağırlığını anlamlı oranda artırır (45,59). Normal beden-kitle indeksi olan hastalarda bile trunkal obezite, NAYKH için risk faktörü olarak görülmektedir. Hiperlipidemi de sık rastlanılan bir anormallik olup, US ile yapılan bir çalışmada hiperlipidemisi, özellikle hipertrigliseridemisi olan hastaların yaklaşık yarısında NAYKH saptanmıştır (45).

NAYKH olan bireyler klasik olarak, hafif yüksek transaminaz düzeylerine sahiptir. Spesifik bir neden saptanmamış, hafif transaminaz yüksekliği olan hasta gruplarında karaciğer biyopsisi ile yapılan çalışmalarda, bu hastaların % 30-40'ında hepatosteatoz, % 15-30'unda da değişen derecelere fibrozis ile beraber steatohepatit saptanmıştır (47,48,53). Obez, diyabetik ve hiperlipidemisi olan hastalarda bu oranların daha yüksek olduğu bilinmektedir. Fakat hepatosteatozlu hastaların bir kısmının normal enzim düzeylerine sahip olduğu ve yine steatozun diğer bazı karaciğer hastalıklarına eşlik ettiği düşünülürse NAYKH prevalansının daha yüksek olması beklenir. Hepatosteatoz, eşlik ettiği hastalıkların kliniğini ağırlaştırması açısından da önemlidir. Örneğin, hepatosteatoz ve steatohepatit, Hepatit C ile infekte hastalarda siroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörleri olarak bildirilmiştir (41,54).

2.5.3. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

NAYKH olanların çok büyük kısmı asemptomatiktir. Bazı hastalar yorgunluk, kırgınlık ve sağ üst kadranda ağrı veya dolgunluk hissiyle başvururlar. Bacon ve arkadaşlarının bir çalışmasında, bu şikayetler ile başvuran hastaların üçte birinde histolojik olarak steatohepatit saptanmıştır (55). Birçok hastada hepatomegali tek fizik muayene bulgusudur. Çocuklarda akantozis nigrikans gözlenebilir. Kronik karaciğer hastalığı bulguları ve trombositopeni, ilerlemiş hastalıkla beraber siroz olduğunu düşündürür.

Kriptojenik sirozlu hastaların büyük kısmı, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarla benzer klinik ve demografik özelliklere sahiptir ve bu da etiyolojide nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının olduğunu düşündürür (45). Obezite veya tip 2 DM ilişkili steatohepatitli hastaların aksine, bazı ilaçlara bağlı steatozda hepatik yetmezlik gelişebilir. Nükleozit analogları, antimitotik ilaçlar ve tetrasiklin ile tedavi sonrasında fulminan hepatik yetmezlik bildirilmiştir.

Tirozinemi gibi bazı metabolik hastalıklarda steatozdan siroza gidiş hızlı olur ve hastalar hepatosellüler karsinom dahil olmak üzere karaciğer ilişkili komplikasyonlardan kaybedilir (49).

NAYKH, genellikle, asemptomatik veya diğer hastalıkları nedeniyle tetkik edilen kişilerde anormal karaciğer enzim düzeylerinin saptanması ile tanıda düşünülür. Alkol öyküsü yoktur. Viral, otoimmün markırlar ve kronik hepatitin konjenital nedenleri açısından yapılan testler negatiftir. Serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde artış, karaciğer yağlanması olan hastalarda baskın laboratuvar bulgusudur (49,55). Genellikle AST, ALT veya her ikisi hafif-orta derecede artmıştır. Bu enzimlerin serum düzeyi hepatik inflamasyon veya fibrozisin histolojik ağırlığını tahmin etmekte kullanılamaz. AST/ALT oranı genellikle 1'den azdır. Siroz geliştiğinde bu oran artmaya başlar (49). Nonalkolik karaciğer yağlanması olanlarda alkalen fosfotaz ve gamaglutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerinde yükseklik olabilir. GGT artışının, insülin direncinin duyarlı bir belirteci olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle GGT artışı, NAYKH için erken biyokimyasal bulgular arasında yer alır (56). NAYKH olanlarda anormal lipid profili (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi) ve yüksek glikoz düzeyi de sık olup, vakaların % 25 ile % 75'inde bildirilmiştir (57,94). Angulo ve arkadaşları serisinde, NAYKH olan hastalarda, ileri yaş, obezite, DM ve serum AST/ALT oranının 1'den büyük olması histolojik olarak ileri fibrozis ile ilişkili bulunmuştur (57). Fransa'da yapılan diğer bir çalışmada benzer sonuçlar bulunmuş olmakla beraber, risk faktörü olarak hipertrigliseridemi ön planda gösterilmiştir (58). Bu risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu, klinisyenleri biyopsi yapılacak hastaları seçmeleri konusunda yönlendirebilir.

2.5.4. Histoloji

NAYKH'nin histolojik bulguları alkole bağı karaciğer hastalığında görülenlerle benzerdir. Karaciğer biyopsisi bulguları steatoz (yağlı karaciğer), steatohepatit (yağlı karaciğere ek olarak fokal nekrozun eşlik edebildiği parankim inflamasyonu) ve siroz dahil olmak üzere değişen derecelerde fibrozisdir (49).

Alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi, NAYKH'de de yağlanma makroveziküler ve genellikle yaygındır. Fakat baskın olarak mikroveziküler veya zone 3 (perivenüler) steatozda bildirilmektedir. Nonalkolik steatohepatitte, akut veya kronik inflamatuvar hücrelerle lobüler inflamasyon, balon dejenerasyon, Mallory cisimcikleri ve fibrozis bulunur (47,49,98). Hücreyel yanıt baskın olarak nötrofilik, lenfositik veya miks olabilir. Mallory cisimciklerinin varlığı değişkendir (% 9-90). Genellikle zone 3'te bulunurlar.

NASH'de değişen ağırlıkta perisinüzoidal, sentrilobüler veya septal fibroz bulunabilir (47). 673 karaciğer biyopsisi bulguları ışığında, hastaların % 66'sında hafif-orta, % 20'sinde ciddi fibroz, % 14'ünde oturmuş siroz olduğu bildirilmiştir (45).

2.5.5. Patogenez

NAYKH'nin patogenezi net değildir. Bazı hastalarda sadece steatoz, diğerlerinde steatohepatit ve progresif fibroz gelişmesinin nedenleri bilinmemekle beraber, vücut yağ dağılımı veya antioksidan sistemlerdeki farklılıklarla beraber genetik yatkınlık suçlanmaktadır. En fazla destek bulan teori, insülin direncinin hepatik steatoz ve belki de steatohepatite yol açan kilit mekanizma olduğudur. Bazı yazarlar, oksidatif hasarın, steatohepatitin nekroinflamatuvar bileşeninin ortaya çıkmasında gerekli olduğunu savunur (45).

Hepatik steatoz, trigliseridlerin karaciğerde aşırı oranda birikmesi ile ortaya çıkar. Bu durum serbest yağ asitlerinin yağ dokudan salınımının artması, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) azalmış sentezi veya sekresyonu sonucu karaciğerde birikmesi veya β -oksidasyonun azalması sonucu oluşur. Trigliseridlerin ana kaynağı yağ dokuda depo edilen ve karaciğerde *de novo* sentez ile yapılan yağ asitleridir (61). Temel metabolik bozukluğun, hepatik lipid metabolizmasının alım, sentez, yıkım ve salınım basamaklarında insülin direncinin neden olduğu değişiklikler olduğu öne sürülmektedir (45). İnsülin direncinin moleküler patogenezi multifaktöriyel gibi görünme olup, insülin etkisinin engellenmesinde rol oynayan birçok moleküler hedef belirlenmiştir. İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve lipoliz ile hepatositlerde yağ birikimine neden olur. Yağ asitlerinin hepatositlere yüksek oranda girişiyle, mitokondrial β -oksidasyonu doyumluğa ulaşır. Sonuç olarak, yağ asitleri hepatositlerde birikir. Yağ asitleri, mikrozomal lipoksijenaz P450 2E1 ve 4A'nın substratı ve

indükleyicisidirler. Sitokrom P450 2E1 düzeyi, steatohepatitli hastaların karaciğerlerinde değişmez bir şekilde yüksektir ve hepatosit membranlarının lipid peroksidasyonunu indükleyebilen serbest oksijen radikallerinin yapımına neden olur. Hiperinsülinemi, glikolizi artırarak hepatositlerde yağ asidi sentezini artırır ve apolipoprotein B-100'ün karaciğerde yapımını azaltıp, trigliseridlerin hepatositlerde birikmesine neden olur (62).

Artmış intrahepatik yağ asidi düzeyleri, steatozdan steatohepatit ve siroza ilerlemeden büyük oranda sorumlu olan oksidatif stres için kaynak teşkil eder. Mitokondriya, reaktif oksijen radikallerinin ana hücresel kaynağıdır. Reaktif oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonunu tetikleyerek hücre ölümü, Mallory cisim yapımı, kollojen sentezi ve doku inflamasyonuna neden olurlar.

Reaktif oksijen radikalleri, ayrıca, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), transforme edici büyüme faktör- β (TGF- β) ve interlökin-8 gibi sitokinlerin yapımını indükler. TNF- α ve TGF- β , kaspaz aktivasyonu ve hepatosit ölümüne neden olur. TGF- β , kollojen sentezini ve doku transglutaminaz aktivasyonu ile de mallory hiyalen yapımını uyandır. Bu hepatik fibroenez leptin bağımlıdır (73). Leptin ayrıca kronik steatohepatit ve diğer karaciğer hasarlarına yanıt olarak, karaciğer rejenerasyonunda rol alır. Leptin, NASH patogenezinde, hepatositlerde yağ depolanmasını ve steatohepatite hepatik yanıtı düzenleyerek rol oynar (41). Hayvan modellerinin aksine, leptin düzeyleri obez kişilerde artar ve reseptör düzeyinde direnç söz konusudur (46). Mitokondrial reaktif oksijen radikalleri hepatik antioksidanları azaltarak daha fazla radikal birikmesine olanak sağlar. Mitokondrial reaktif oksijen radikalleri, hepatositlerde Fas ligand ekspresyonuna neden olur. Bir hepatositteki Fas ligand daha sonra diğer bir hepatosit üzerindeki Fas ile etkileşerek fraksiyonel ölüme yol açar (45).

2.5.6. Tanı

NAYKH tanısı genellikle asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği, karaciğer yağlanması radyolojik bulguları veya açıklanamamış hepatomegalisi olan hastalarda düşünülür. Tanı için alkol kullanımının olmaması gerekir. Erkeklerde 30 gr/gün, kadınlarda 20 gr/gün alkol kullanımı alkolik karaciğer hastalığının ortaya çıkması için yeterli olur. NAYKH tanısı için viral, metabolik, otoimmün ve herediter faktörler ile ilaç veya toksin kullanımı dışlanmalıdır (45). Klinik tanı ve karaciğer testleri histolojik evre ile direk ilişkili değildir. Noninvazif görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans hepatik steatozu saptayabilir ve tanısal test olarak kullanılabilirler. Fakat bu metodların hiçbiri hastalığın evresi hakkında güvenilir bilgi veremez. Klinik şüpheyi desteklemek ve histolojik evreleme yapabilmek için altın standart olan yöntem karaciğer

biyopsisidir (49). Histolojik evreleme, NAYKH hakkında önemli prognostik bilgiler sağlar, takip ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi konusunda klinisyeni yönlendirir.

2.5.7. Klinik Seyir ve Prognoz

NAYKH'nın seyri tam olarak belirlenememiş olmakla beraber, histolojik hasar ile yakından ilişkili gibi görünmektedir. Beş seride, ortalama 3,5 ile 11 yıl süreyle takip edilen 257 hastanın 54'üne karaciğer biyopsisi yapılmış. Bu hastaların % 28'i progresyon göstermiş, % 59'unda herhangi bir değişiklik olmamışken, % 13'ünde düzelme izlenmiştir (45).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı spektrumunda, karaciğer biyopsisinde sadece steatozu olanların prognozu en iyi iken, steatohepatit veya daha ileri fibrozu olanlarda prognoz en kötüdür (45,58,63,64,65). NAYKH'nın birçok hastada nispeten selim bir seyri olurken, bazılarında hastalık siroz ve komplikasyonlarına ilerleme gösterebilir Kriptojenik kabul edilen sirozların çoğunda altta yatan hastalığın nonalkolik karaciğer hastalığı olduğuna dair yayınların sayısı artmaktadır (45).

2.5.8. Tedavi

NAYKH'nın tedavisi, hastalıkla ilişkili risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya modifiye edilmesidir. En önemli tedavi yaklaşımı, kilo kaybı, hiperlipidemi ve hipergliseminin tedavisi ve toksik olan ilaçların bırakılmasıdır (49). % 10'dan fazla kilo kaybının biyokimyasal ve histolojik parametrelerde düzelme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). Hızlı kilo kaybının, hastalığın seyrini hızlandırdığı ortaya atılmıştır (66). Seçilmiş hastalarda, ursodeoksikolik asit, metronidazol, aminoasit preparatları, glutamin, glukagon ve lipid düşürücü ilaçlarla yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar saptanmış olmakla beraber, bu tedavilerin etkinliği kesinlik kazanmamıştır (49). Leptin ve insülin dengesindeki bozuklukların deneysel hayvanlarda karaciğer yağlanmasına yol açması, leptin ve insülin direncini azaltan metformin ve thiazolinedion gibi farmakolojik ajanların tedavideki etkinliğinin araştırılmasına neden olmuştur. Marchesini ve ark. metformin alan hastaların aminotransferaz düzeylerinde düzelme bildirmiştir (67,68,69). Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör-gamma (PPAR- γ) agonisti olan rosiglitazon, aminotransferaz düzeyleri ve histolojik bulgularda gerileme, pioglitazon da insülin duyarlılığında artma, metabolik ve sitokin ilişkili sistemik inflamasyon parametrelerinde düzelme, aminotransferaz düzeyleri ve histolojik bulgularda gerileme ile ilişkili bulunmuştur (70,71). Leptin konusunda dikkat

edilmesi gereken nokta hepatik fibrogenesisini uyardığıdır (49,63). Proinflamatuvar sitokinlerin deneysel alkolik karaciğer hastalığındaki yeri ve inflamasyonun NAYKH progresyonunda önemli bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar, bu yolağın inhibisyonunu gündeme getirmiştir.

Olası yollar arasında, intestinal dekontaminasyon, antiondotoksin antikorlar ve sikloksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ile makrofaj aktivasyonunun kısıtlanması ve inflamatuvar mediatörlerin nötralizasyonu yer alır. Fakat bu ajanların NAYKH gibi kronik bir hastalıkta kullanımları kısıtlıdır (49).

Antioksidanlar, potansiyel olarak hücreleri lipid peroksidasyonunun reaktif ürünleri ve serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasardan korurlar. Steatohepatitli, obez, pediatrik hasta grubunda yapılan bir çalışmada, E vitamininin, kilodan bağımsız olarak aminotransferaz düzeylerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (72). Oksidanlar, mitokondrial disfonksiyona ve nükleer DNA'ya zarar vermek yoluyla, DNA tamir enzimlerinin aktivasyonuna neden olurlar. Sonuçta enerji açığı artar. Bu enzimlerin inhibisyonu veya alternatif enerji kaynaklarının sağlanması NAYKH olan hastalarda faydalı olabilir (40).

2.6. YAĞLI KARACİĞER HASTALARINDA ULTRASONOGRAFI

Yağlı karaciğerde ultrasonografide parlak eko paterni görülebildiği gibi eko paterni normalde olabilir. Siroz veya fibrozdan yansıma ekolarını ayırt etmek güçtür (74,75,76). Karaciğer biyopsisi olmaksızın yağlı karaciğerin siroz, fibrozis ya da hepatitten ayrımı yapılmaz (3, 66,77).

Karaciğerdeki yağlı değişiklik yüksek doğrulukla saptanabilmesine karşın, şu an kullanılan yöntemlerin hiçbiri steatoz ile steatohepatiti birbirinden ayıramamaktadır. Yine karaciğerdeki diffüz fibrozis hiperekoik patern verdiği için, US ile yağlı karaciğerden ayrımı yapılamamaktadır. Karaciğer biyopsisi hala steatohepatit tanısında tek güvenilir metottur (78).

Karaciğer yağlanması ile US'de parenkim ekojenitesi artmakta fakat BT'deki Hounsfield Unit (HU) değeri gibi bir eko amplitüd değeri bulunmadığı için objektif bir değerlendirme mümkün olmamaktadır. Diffüz karaciğer yağlanmasında kullanılan üç kriter vardır; diffüz hiperekoik parankim, vasküler duvar ekojenitelerinin ve safra kesesi duvar ekojenitesinin net seçilememesi, karaciğer posterior segmentlerinin net vizualize edilememesi (4).

Karaciğer ile böbrek arasındaki ekojenite ilişkisi sabit olmayıp, normal karaciğerin parankim eko düzeyi, sağ böbrek parankim eko düzeyinden yüksek olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada 83 normal şahsın 59'unda karaciğer eko düzeyi böbrekten daha yüksek, 24'ünde

ise böbrekle aynı bulunmuştur (79). Yağlı karaciğeri değerlendirmede ve evrelemede, karaciğer parankimi ile böbrek parankim ekosunu karşılaştırmak güvenilir bir yöntem değildir (79,81).

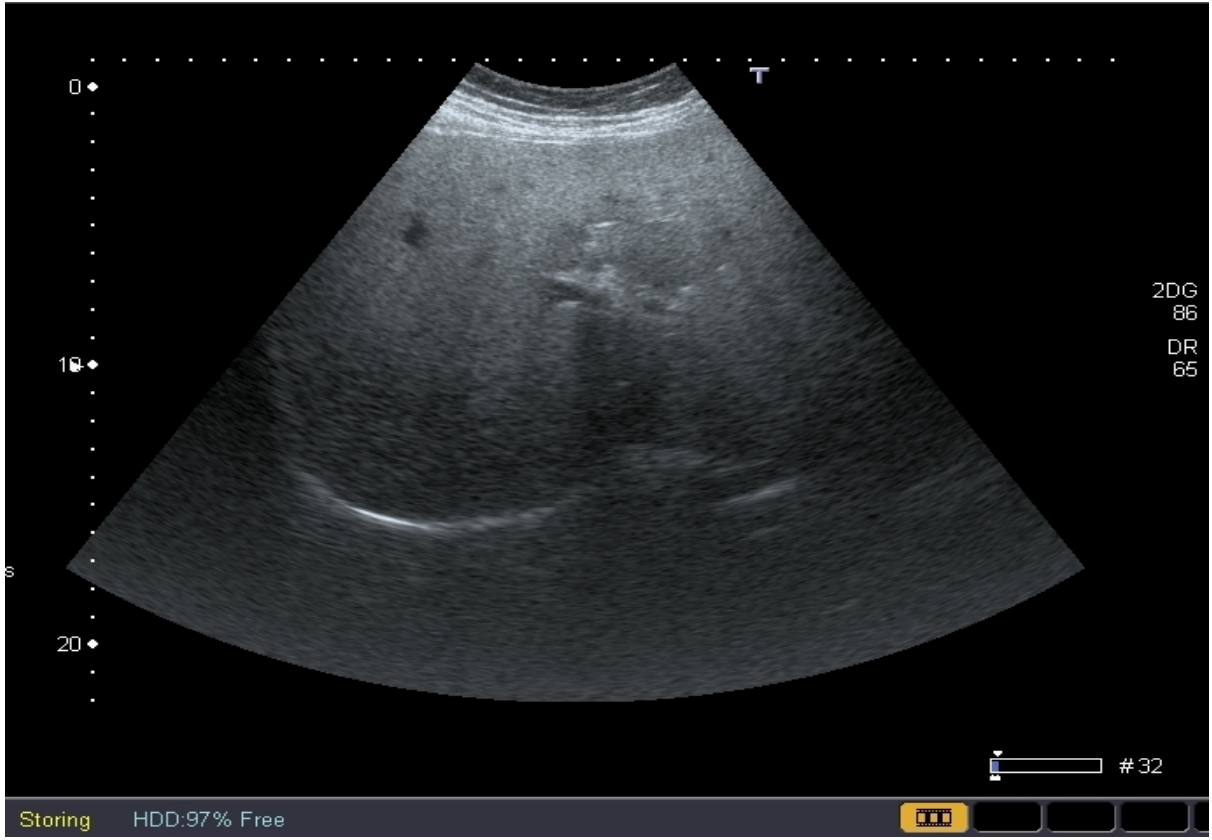
Yağlı karaciğer sonografisi, yağlanmanın derecesine, diffüz ya da fokal oluşuna göre değerlendirilir. Diffüz karaciğer yağlanması hafif, orta ve şiddetli diye üç dereceye ayrılır (80):

HAFİF YAĞLANMA (GRADE I YAĞLANMA): Karaciğer ekojenitesi diffüz olarak artmıştır; diyafram ve intrahepatik damarların duvar ekojenitesi normal olarak seçilir. (Resim8).



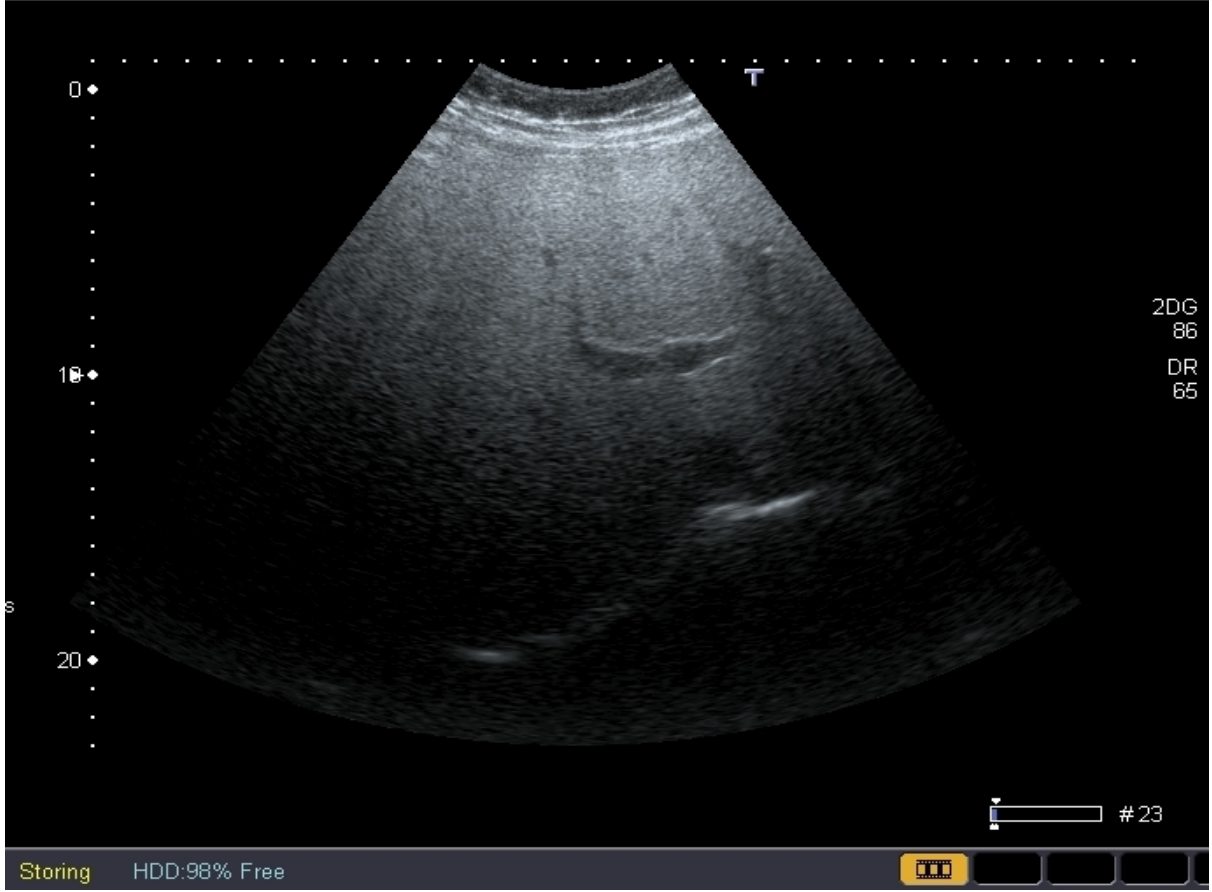
RESİM 8: Grade I Yağlanma

ORTA YAĞLANMA (GRADE II YAĞLANMA): Karaciğer ekojenitesi, intrahepatik damarların duvarını ve diyaframın ekojenitesini minimal silecek şekilde artmıştır (Resim9).



RESİM 9: Grade II yağlanma

ŞİDDETLİ YAĞLANMA (GRADE III YAĞLANMA): Karaciğer ekojenitesi belirgin şekilde artmıştır. Karaciğer posterior segmentleri net değerlendirilemez, intrahepatik damar duvarları ve diyafram kısmen ya da tamamen seçilemez (Resim10).



RESİM 10: Grade III yağlanma

Fokal karaciğer yağlanması ve yağlanmadan korunmuş alan neoplastik tutulumu taklit edebilir (80). Fokal karaciğer yağlanması, normal karaciğer parankiminde artmış ekojenitede alanlar olarak izlenir. Yağlanmadan korunmuş alanlar ise yağlı karaciğer parankiminde hipoekoik alanlar olarak izlenir. Fokal yağlı değişikliklerin özellikleri;

- Fokal karaciğer yağlanması ve yağlanmadan korunmuş alanın her ikisi de sıklıkla karaciğer sol lob medial segment periportal alanı ilgilendirir.
- Yağlanmadan korunmuş alan sıklıkla safra kesesi komşuluğunda ve karaciğer kenarı boyunca görülür.
- Kitle etkisi görülmez ve kural olarak hepatik venlerde displasman olmaz.
- Fokal yağlanma alanları sıklıkla geometrik konturlara sahiptir.
- Yağlı infiltrasyon hızlı değişim gösterir ve 6 gün gibi kısa zamanda çözülebilir.
- BT kesitlerinde bu alanlara uyan bölgelerde düşük dansite izlenir.
- Kimyasal şift MRG tekniği fokal yağlanmada kullanılabilir.

US, BT ve MRG yağlı karaciğer değerlendirmesinde kullanılabilir. US bunlar arasında en sık kullanılanı ve en ucuz olanıdır. US, karaciğerdeki yağlı değişimi saptamada BT'ye göre daha duyarlı bir yöntemdir (82). Bununla birlikte yağlı değişim yamalı ya da fokal olduğunda BT ya da MRG, US'ye göre daha üstündür (4).

BT'de İV kontrast madde kullanıldığında karaciğer ve dalak attenüasyon değerleri değişir. Karaciğerdeki değişim, dalağa göre daha az olur. Dolayısıyla İV kontrast madde sonrası BT atenüasyon değerleri belirginleşir.

Kontrast madde sonrası atenüasyon değerlerindeki değişim göz önüne alınarak yağlı karaciğer tanısı %54 duyarlılık ve %95 özgüllük konabilir. Kontrastsız BT incelemede, karaciğer dansitesinin dalağa göre yüksek bulunması durumunda yağlı karaciğer tanısı rahatlıkla ekarte edilebilir (2)

3- GEREÇ VE YÖNTEMLER

Eylül 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji polikliniğine abdominal ultrason yaptırmak için başvuran alkol kullanım öyküsü bulunmayan, AST ve ALT değerleri yüksek 60 hasta çalışmamıza dahil edildi. 60 hastanın 45'i kadın, 15'i erkekti; yağlanma derecesine göre 20'si Grade I (16 kadın, 4 erkek), 20'si Grade II (14 kadın, 6 erkek), 20'si Grade III (15 kadın, 5 erkek) yağlı karaciğere sahipti. Olguların kalp hastalığı, kardiovasküler ilaç kullanımı, kronik ve akut karaciğer hastalığı, malignite, Hepatit C, B öyküsü, hamilelik, abdominal ve torasik cerrahi operasyon öyküsü dışlandı.

18'si kadın, 5'i erkek toplam 23 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak değerlendirildi. Kontrol grubundaki olguların hepatit markırları negatif ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardaydı.

Hasta ve kontrol grubundaki kişilere işlem anlatılıp, izinleri alındıktan sonra, çalışmaya dahil edildiler. Hasta ve kontrol grupları B mod US ve Doppler US ile prospektif olarak incelendi. İnceleme klinik değerlendirme ve laboratuvar sonuçları alındıktan sonra, en az 8 saatlik açlığı takiben gerçekleştirildi. Tüm hasta ve kontrol grubundaki kişilerde Toshiba SSA 770 A Aplio 80 cihazı ile supin ya da 50-60° sol lateral pozisyonda karaciğerin tüm segmentleri dikkatli bir şekilde tarandı.

Önce B mod US kullanılarak yağ infiltrasyonun şiddeti; Grade 0 (kontrol) normal karaciğer ekojenitesine sahip hastalar, Grade I (düşük) karaciğer ekojenitesinde minimal diffüz artış, diafragma ve intrahepatik vasküler duvar yapıları normal ekojenitede olan hastalar, Grade II (orta) karaciğer ekojenitesinde diffüz artış ile birlikte diyafragma ve intrahepatik vasküler yapıların duvar ekojenitesinin hafif seçilebildiği hastalar , Grade III (şiddetli) karaciğer sağ lob posterior segmentinin zorlukla seçilebildiği ve diafragmanın çok zayıf ya da hiç seçilemediği hastalar olarak değerlendirildi. Olgular yaklaşık 5-8 saniyelik hafif inspirasyon halinde iken ana portal venin bifurkasyon öncesi seviyesinden en az 5 saniye boyunca ölçümler yapıldı.

Doppler açısı portal venin uzun aksına paralel olacak şekilde ve 30°-60° arasında seçildi. Doppler US ve Spektral US'de; en yüksek hız (Vmax); en düşük hız (Vmin); gerçek akım hızı (MFV), ven pulsatilite indeksi (VPI) ölçümleri yapıldı. Doppler 'gate length' aralık mesafesi yaklaşık 3-5 mm olarak kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4-BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 60 kişilik hasta grubumuzun yaşları 18-68 arasındaydı ($37,12 \pm 11,624$). Kontrol grubu yaşları 21-70 arasında değişen ($33,13 \pm 11,112$) 23 sağlıklı bireylerden seçildi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş bakımından anlamlı fark yoktu.

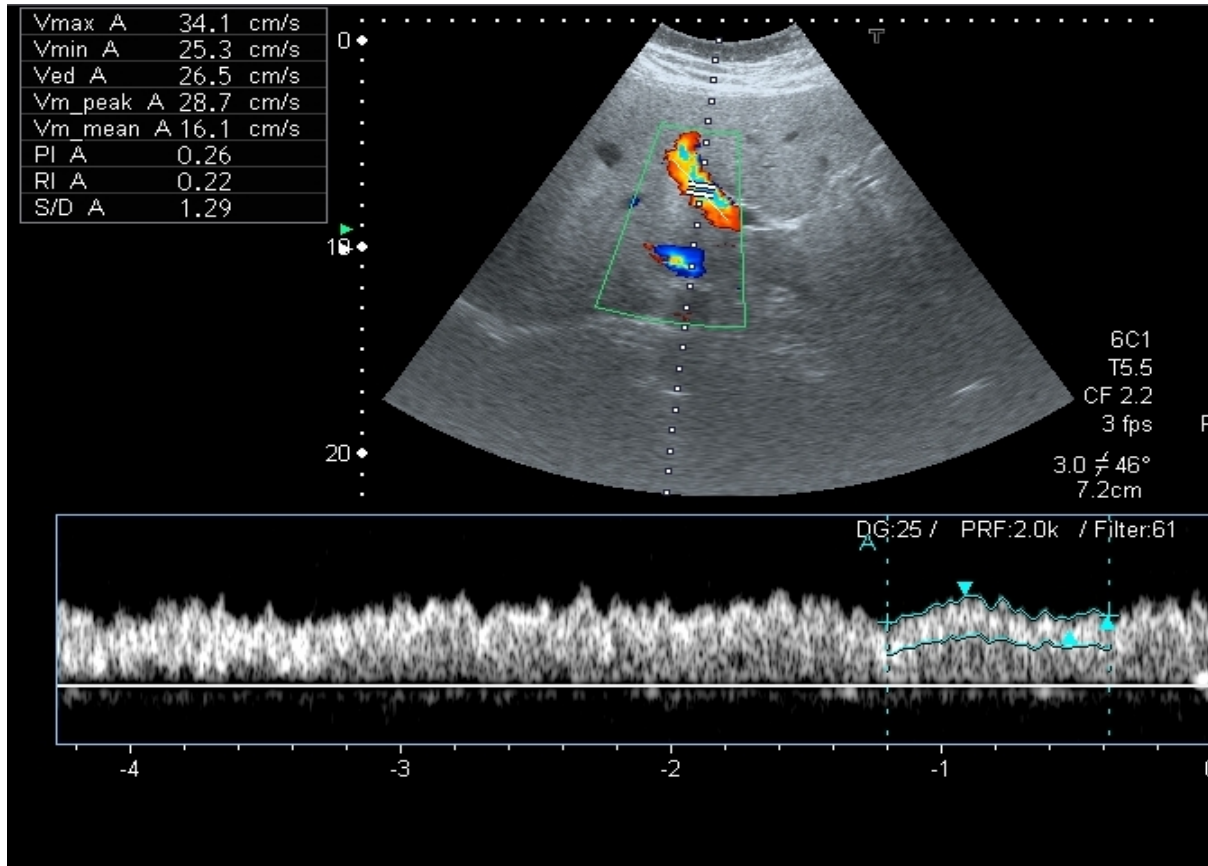
Hasta grubunun Grade I 16 kadın (26,7%), 4 erkek(17,4%), Grade II 14 kadın (23,3%), 6 erkek (26,1%), Grade III 15 kadın (25,0%), 5 erkek'ti (21,7%). Hasta ve kontrol grubunda AST, ALT, VPI, Vmax, Vmin, MFV değerleri önemli farklılıklar gösterdi(Tablo 4.1) ($p < 0,001$).

TABLO 4.1: Hasta ve kontrol grubunda AST, ALT, VPI, Vmax, Vmin, MFV değerleri

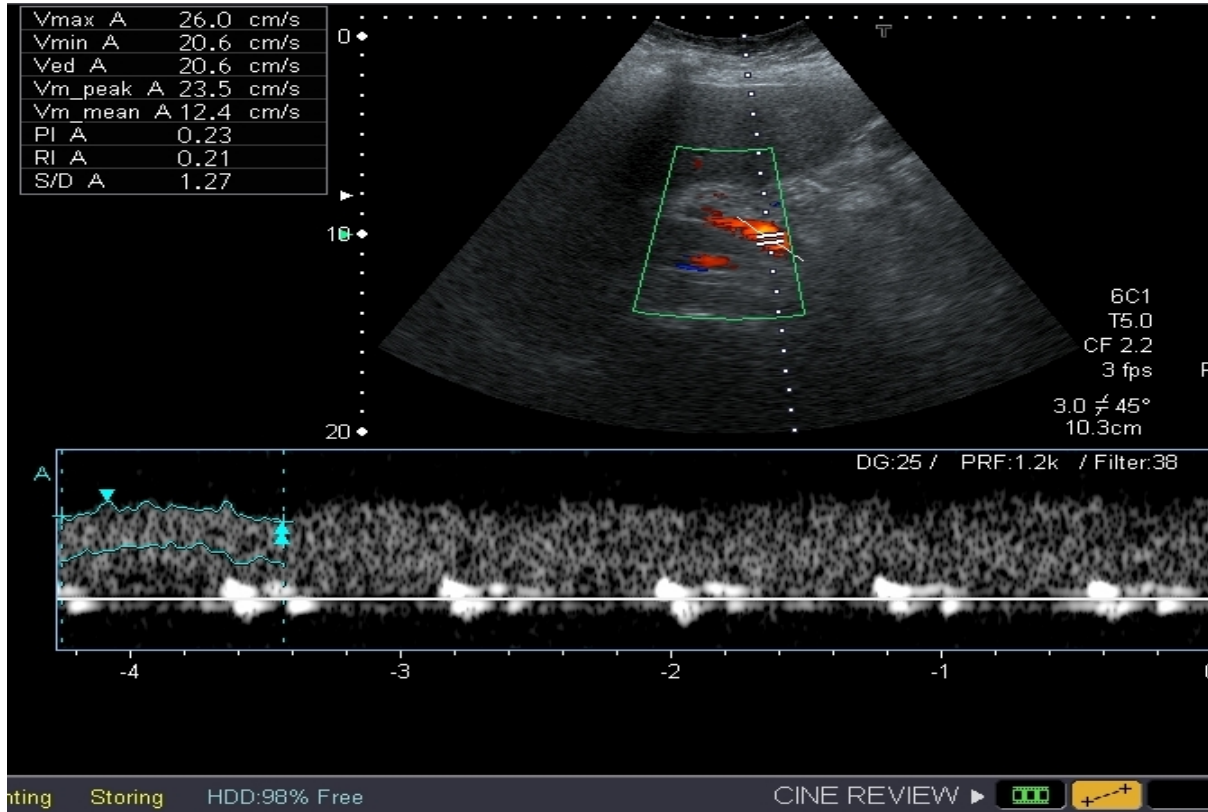
	Hasta grubu (n:60)	Kontrol grubu (n:23)	p*
Yaş	37,1± 11,62	33,1± 11,11	> 0.05
BMI (kg/m ²)	32,4± 6,53	25,1± 3,48	<0.001
AST (U/L)	32± 7,41	24± 8,55	<0.001
ALT (U/L)	69± 18,43	48± 18,43	<0.001
VPI	0,23± ,048	0,35± ,032	<0.001
Vmax (cm/sn)	28,5± 4,96	38,9± 3,63	<0.001
Vmin (cm/sn)	21,4± 3,19	25,3± 2,44	<0.001
MFV (cm/sn)	12,4± 1,85	15,8± 1,72	<0.001

* Mann-Whitney's U-test

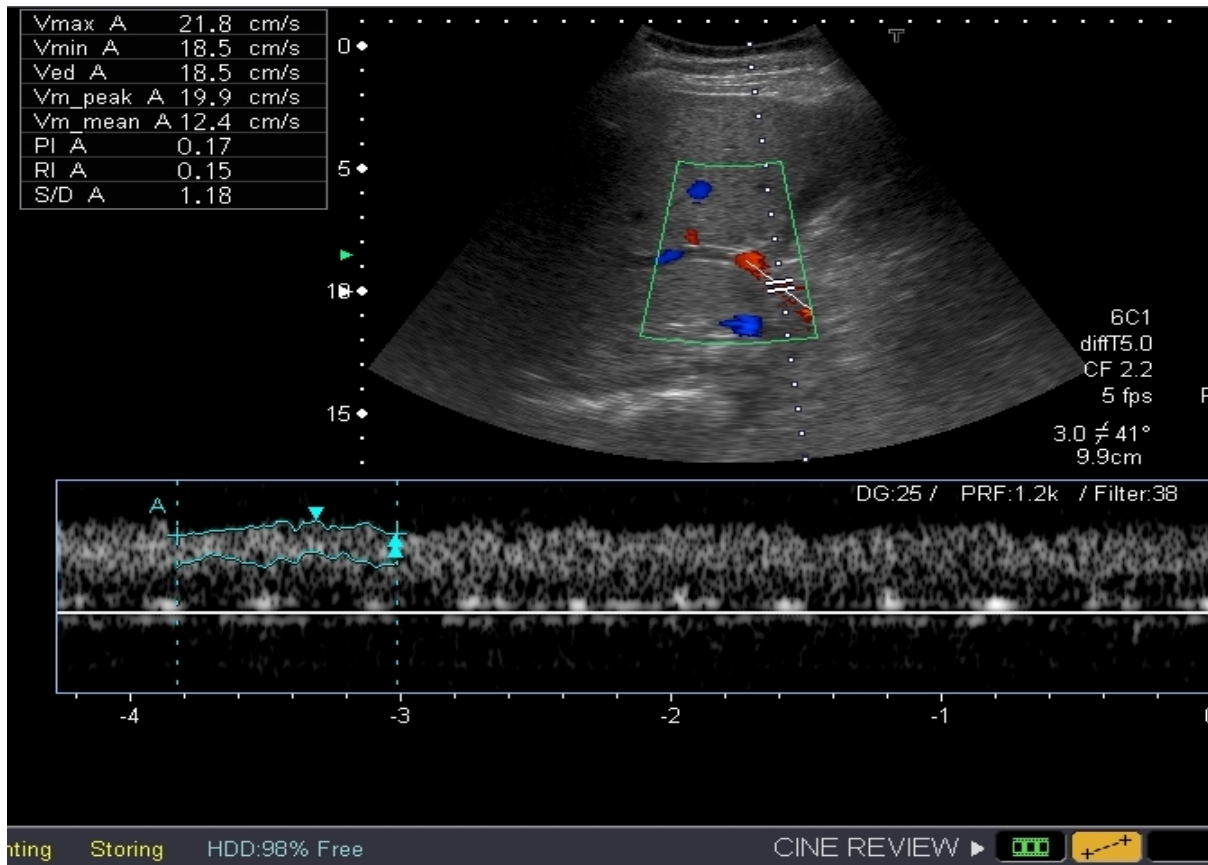
VPI, kontrol grubunda 0.35 ± 0.03 , Grade I'de 0.27 ± 0.02 , Grade II'de 0.23 ± 0.02 , Grade III'de 0.18 ± 0.03 olarak ölçüldü. VPI çalışma grubunda kontrol grubuna oranla düşük bulundu. MFV değerleri kontrol grubunda 15.86 ± 1.70 cm/sn, Grade I'de 14.03 ± 1.51 cm/sn, Grade II'de 12.67 ± 1.32 cm/sn ve Grade II'de 10.59 ± 0.61 cm/sn olarak ölçüldü (Resim 11,12,13).



RESİM 11: Grade I yağlı karaciğerde portal ven Vmax,Vmin, VPI, MFV değerleri



RESİM 12: Grade II yağlı karaciğerde portal ven Vmax,Vmin, VPI, MFV değerleri



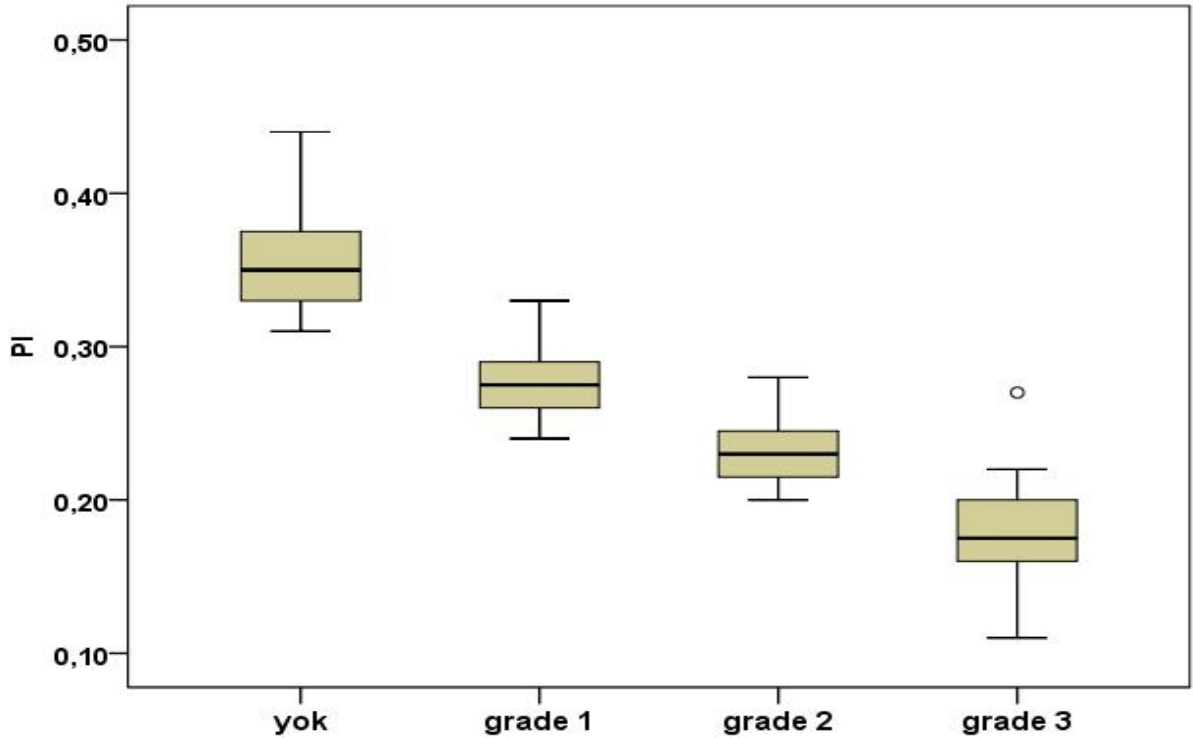
RESİM 13: Grade III yağlı karaciğerde portal ven Vmax,Vmin, VPI, MFV değerleri

İstatistiksel olarak yağlı karaciğerin sonografik derecelendirilmesi ile portal venin VPI (r:-0.911, p<0.001), MFV (r:-0.822, p<0.001), Vmax (r:-0.882, p<0.001), Vmin (r:-0.704, p<0.001) değerleri arasında önemli negatif bağlantılar elde edildi (Tablo 4.2) (Figür 1,2,3,4).

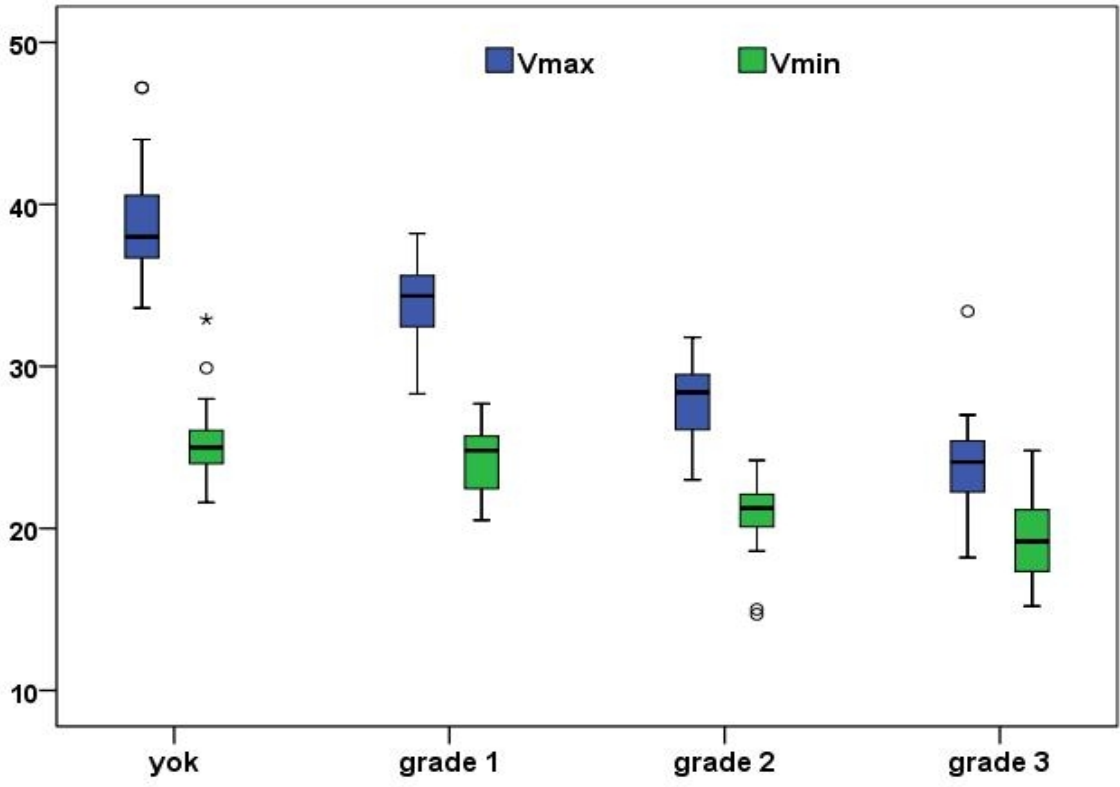
TABLO 4.2: Yağlı karaciğerin sonografik derecelendirilmesi ile AST, ALT, VPI, Vmax, Vmin, MFV değerleri.

	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	p*
Yaş	33,1± 11,11	32,3± 11,24	38,4± 10,53	40,6± 11,94	0.075
BMI	25,1± 3,48	27,1± 4,69	33,1± 4,11	37± 6,44	<0.001
AST	24± 8,55	27± 6,91	32± 6,33	36± 6,61	<0.001
ALT	48± 18,43	51± 13,10	71± 11,35	85± 12,12	<0.001
VPI	0,35± 0,03	0,27± ,024	0,23± ,023	0,18± ,033	<0.001
Vmax	38,9± 3,63	33,7± 2,88	27,8± 2,53	23,9± 3,27	<0.001
Vmin	25,3± 2,44	24,2± 2,20	20,8± 2,47	19,3± 2,71	<0.001
MFV	15,8± 1,72	14,0± 1,51	12,6± 1,32	10,5± 0 ,61	<0.001

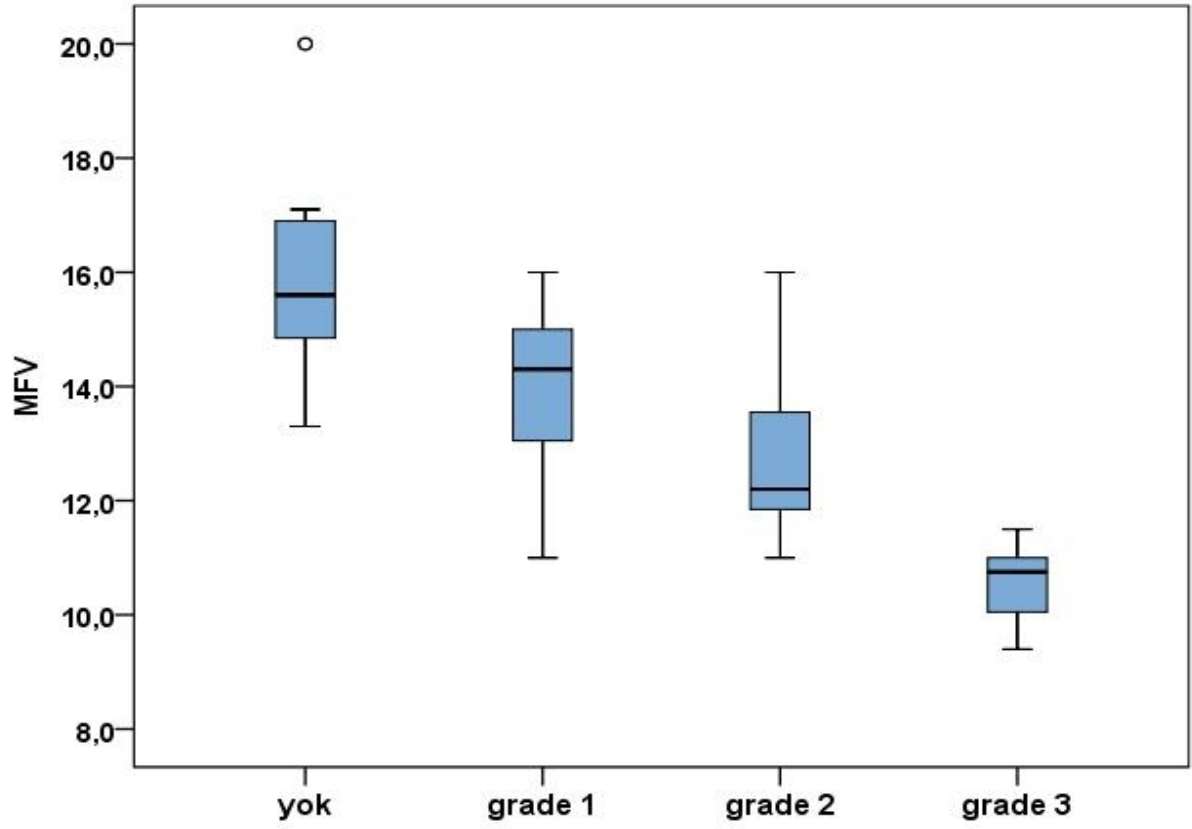
* Kruskal-Wallis test



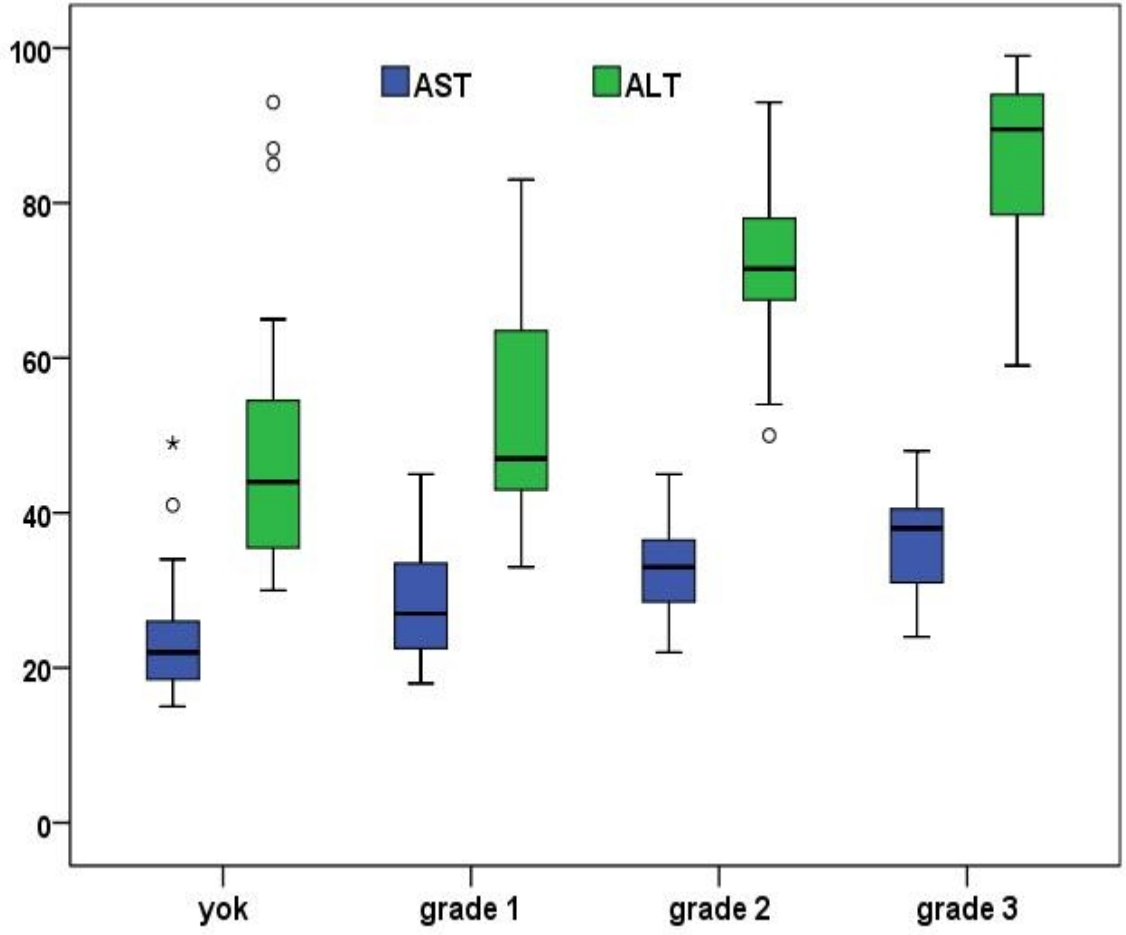
Figür 1: Karaciğerin yağ infiltrasyon dereceleri ile VPI karşılaştırılması



Figür 2: Karaciğerin yağ infiltrasyon dereceleri ile Vmax, Vmin karşılaştırılması



Figür 3: Karaciğerin yağ infiltrasyon dereceleri ile MFV karşılaştırılması



Figür 4: Karaciğerin yağ infiltrasyon dereceleri ile AST, ALT karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), en benign şekli basit steatozdan nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak isimlendirilen ara lezyon ve nihayetinde siroza kadar değişen bir hepatik patoloji spektrumunu kapsamaktadır. NAYK (steatoz) hepatositler içerisinde trigliserit birikimi ile karakterizedir. NASH, karaciğer hastalığının NAYK'den daha ilerlemiş bir şeklidir çünkü, NASH'te steatoza hepatosit hasarı ve inflamatuvar hücrelerin hepatik infiltrasyonu eşlik etmektedir. NASH ile ilişkili karaciğer hasarı sıklıkla karaciğer fibrozisini tetikler. Bu nedenle NAYK'den NASH'e ilerleme, sonunda siroz ve takiben karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalite gelişim riskini artırmaktadır (95).

Hastaların çoğu (%45-100) asemptomatiktir. Sağ üst kadran ağrısı, abdominal rahatsızlık hissi, sarılık, bulantı, kusma, hassas karaciğer ve halsizlik en yaygın yakınmalardır. Tipik olarak NAYKH hastaları diğer sebeplerden dolayı hekime müracaat ederler ve rastlantısal olarak anormal karaciğer fonksiyon testleri ve hepatomegali tespit edilir. Anormal KC fonksiyon testleri ve hepatomegali sırasıyla %12 ve %75 oranında görülür. Ultrasonografi yapılırsa hepatomegali prevalansı %95'e yükselebilir (92). Hasta grubumuzun hepsi asemptomatikti ve fizik muayenelerinde hepatomegali saptanmamıştı. Bir çoğunda ultrasonografi sırasında hepatomegali tesbit edildi.

Karaciğer fonksiyon testlerinde en sık karşılaşılan anormallik alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinde artmadır. Alkole bağlı hasardan farklı olarak NAYKH'li hastaların %65-90'ında AST/ALT değeri <1'dir. AST/ALT değeri >1 olduğunda ileri düzeyde bir NAYKH olgusu düşünülmelidir. Alkolik hepatitte ise bu oran genellikle 2'den fazladır(92). Hasta grubumuzun tamamında AST/ALT değerleri <1'dir.

Ultrasonografide hiperekoik görünüm ya da parlak karaciğer görülebilir (diffüz yağ infiltrasyonuna bağlı). BT ve MRG steatozu gösterebilir ancak inflamasyon ve fibrozisi tespit etmede duyarlı değildir. Ultrasonografi ve MRG ile hepatik yağ infiltrasyonunun değerlendirilmesi histopatolojik tanıları ile önemli ölçüde korele bulunmuştur (93). MRG hepatosteatoz tanısında doğru sonuçlar veren noninvaziv metod olmasına rağmen, karaciğerin vasküler hemodinamisi hakkında bilgi verememektedir. Diğer yandan doppler sonografi yağlanma derecesine ek olarak vasküler hemodinamik değişiklikleri de değerlendirebilmektedir. NASH'ın kesin tanısı her ne kadar patolojik olarak konulabilir olsa da, kronik karaciğer hasarına neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması ve US'de parlak karaciğerin görülmesi ile de klinik olarak konabilmektedir (92). Gri skala görüntülerde karaciğerin parenkim ekojenitesinin artışına bakılarak yağlanma derecesi hafif, orta ve şiddetli

olarak derecelendirilebilmektedir (2,75). Çalışmamızda hepatosteatozlu hastalar gri skala US görünümüne göre hafif (Grade I), orta (Grade II) ve şiddetli (Grade III) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Daha sonra ise Doppler US teknikleri kullanılarak portal ven akım formlarının değerlendirilmesi yapılmıştır.

Normal sağlıklı bireylerde portal ven akımı sürekli, hepatopedal tarzda bir forma sahiptir, solunum ve kardiyak döngü sırasında minimal varyasyonlar gösterebilir. Son zamanlardaki çalışmalar normal sağlıklı bireylerde portal ven akımının pulsatiliteye sahip olabildiğini göstermiştir (36,83). Gallix ve arkadaşları normal sağlıklı bireylerde VPI değerini 0.48 ± 0.31 cm/sn olarak göstermiştir. Çalışmamızda kontrol grubunda VPI $0,35 \pm 0,03$ cm/sn olarak bulunmuştur. Bu farklılık diğer çalışmanın sağlıklı bireyleri ile bizim kontrol grubumuzun BMI arasındaki değişiklikten kaynaklanabilmektedir.

Yaşın ilerlemesi ile portal ven çapında anlamlı değişiklik gözlenmezken, portal akım hızı ve debisinde progresif olarak 55 yaşından sonra azalma görülmüştür (65). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından benzer özellikler olması nedeniyle bu durumdan etkilenmemiştir.

Sağ atriyum basınç değişiklikleri, solunum döngüsü, batın içi basıncı, olguların duruş ve VKİ pulsasyonu VPI'yi etkileyen faktörlerden olduğu öne sürülmüştür. Portal ven akımı ve BMI arasında yağlı karaciğere sahip olan ve olmayan bireyler arasında ters bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (83). Şiddetli sağ kalp yetmezliği ve triküspit yetmezliği olan hastalarda portal ven kan akımında artış olduğu iyi bilinmektedir. Artmış sağ atriyum basıncı hepatic ven yoluyla portal ven ve sinüzoidlere yansımaktadır (34,35). Diğer yandan akım formlarının kilolu bireylerde, derin inspirasyon halinde ve oturur pozisyonda azaldığı tespit edilmiştir. Bu faktörler nedeniyle artmış intraabdominal basınç sonucu VPI' da azalma görülür (83). BMI karın içi basıncı ile pozitif ilişkilidir (84). Ayrıca, kronik karaciğer hastalığında VPI değerinin azaldığı bildirilmiştir (30). Çalışmamızda portal ven ölçümleri hafif inspirasyon halinde ve aynı pozisyonda (sol lateral deküpit) yapıldığı için solunumsal ve pozisyonel faktörlerden etkilenmemiştir.

Dietrich ve arkadaşları hepatit C'li hastalarda yağlanma derecesini histopatolojik olarak tanımladı ve portal venin Vmax, Vmin ve Vmax-Vmin değerlerini inceledi, hepatosteatozun artan dereceleri ile Vmax, Vmin ve Vmax-Vmin değerlerinin azaldığını buldu. Başka bir çalışmada Schneider ve arkadaşları hepatit C'li hastalarda portal ven akım formları ile hepatosteatozun dereceleri arasında ve portal venin MFV değeri ile yağ infiltrasyon dereceleri arasında negatif korelasyon olduğunu buldu. Kronik karaciğer hastalarında portal venin MFV değerinin azaldığı ve hatta ciddi fibrozisi olan vakalarda ters dönebildiği iyi bilinir (87).

Çalışmamızda sağlıklı bireylerin MFV değeri 15.86 ± 1.72 cm/sn olarak ölçülmüştür ve yağlı karaciğeri olan hastalarda anlamlı derecede giderek azalmıştır. Hayvan deneyleri yağ infiltrasyon derecesi ile total hepatik kan akımı veya mikrosirkülasyon arasında ters bir korelasyon olduğunu göstermiştir (88). Hepatosit volümündeki artış stoplazmada yağ depolanmasına bağlı olarak hepatik sinüzoidal boşluğun azalması sonucu oluşur. Hepatositlerin ekspansiyonu portal ven kan akımında azalmaya sebep olur (89).

Son zamanlarda bazı yayınlar karaciğer yağ infiltrasyonu ile portal ven akım hızlarında ve pulsatilitesinde ilişki olduğunu gösterilmiştir (90, 91). Bu yayınların VPI, Vmax, Vmin ve MFV değerleri ile bizim çalışmamızın değerleri benzer olarak, karaciğer yağlanması bulunan hastalarda yağlanma derecesi ile portal ven akım hızları ve pulsatile indeksinin negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Hepatosteatozda monofazik venöz akım nedeni parankimal ve vasküler kompliyansın azalması olarak gösterilmiştir. Ayrıca, yağ birikimi nedeniyle hepatositlerin volümünün artması, karaciğer kapsülünde sınırlı esnekliğe ve hepatik ven akım formlarında düzleşmeye neden olmaktadır (85,86). Hepatik venlerdeki değişiklikler, sağ atrium basıncında ve retrograd iletiminin azalmasına bağlı olarak portal ve sinüzoidlere yansımaktadır ve sonuç olarak venöz pulsatilitenin azalmasını sağlar. Bu gecikmiş geçiş, azalmış santral venöz basınçta ve/veya sağ kalp yetmezliği olan hastalarda belirgin olarak görülür.

Bizim çalışmamızda bir takım sınırlamalar vardı. Yağ infiltrasyonu karaciğer parankiminin gri skala görüntüleri temelinde saptandı ve etik sebeplerden dolayı tanıda karaciğer biyopsisi kullanılmadı. Sonografi noninvaziv bir modalitedir, basit yağlanmadan fibrozis ya da steatohepatit ayırımında yeterli değildir. Ayrıca, sadece yağlanma değil aynı zamanda kolanjit, fibrozis veya karaciğer ödemi de karaciğer parankiminde ekojenite artışına neden olabilir. Bu nedenle, hepatik yağ infiltrasyonlu hasta gruplarında homojenite sağlamak amacıyla çok sıkı dışlama kriterleri kullanıldı. Subkutan yağ dokunun kalınlığındaki ve/veya transduser ile diafragma arasındaki mesafenin farklılığı olgularda sonucu etkileyebileceği için, frekans, gain (kazanç), fokus ve doku harmonik görüntüleri gibi gri skala parametreleri optimize edildi.

Karaciğer biyopsisi semptomatik olan hastalarda 6 aydan daha uzun süren karaciğer enzim yüksekliği olan ve tanıda şüphe olan vakalarda yapılmalıdır. NASH tanısı koymak için hikaye ve laboratuvar değerlerinden faydalanmak zordur. Ancak karaciğer fonksiyon testleri ve hastalığın birlikte bulunduğu durumların değerlendirilmesi yol göstericidir(9).

6. SONUÇ

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında yağlanma dereceleri ile korele olarak portal venin Vmax, Vmin, MFV, VPI değerleri belirgin düşük bulunmuştur. Yağlı karaciğerli hastalarda portal ven akım formlarındaki bu değişim karaciğerdeki yağ infiltrasyonuna bağlı olarak hepatositlerin volümünün artması ve vasküler kompliyansın azalmasının sonucu olabilir.

Toplumda karaciğerin yağlı infiltrasyonuna yüksek oranda rastlanılmaktadır ve bu nedenden dolayı doppler US incelemeleri sırasında bu durumun akım üzerine etkileri olabileceği de göz önünde alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Adams LA and Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. 2005 Diabetes UK. Diabetic Medicine,22, 1129-1133
- 2- Joseph AGA, AL-Sam MG Comparison of Liver Histology with Ultrasonograph Assessing Diffuse Paranchymal Liver Disease. Clinical Radiology 1991; 43.26
- 3- Tükek S: Alkol ve Diabet Dışı Karaciğer Yağlanması, Klinik, Biyöşimik ve Histopatolojik inceleme. Uzmanlık tezi, İstanbul, 1995
- 4- Gore RM. Diffuse liver disease. In: Gore RM, Levine MS, Laufer I, eds. Textbook of gastrointestinal radiology. Philadephis: Saunders, 1994: 1968-2017.
- 5- Aube, C., Winkfield, B., Oberti, F., Vuillemin, E., Rousselet, M.C., Caron, C. Cales, P. (2004) New Doppler Ultrasound sing improve the non-invasive diagnosisof cirrhosis or severe liver fibrosis. Eur.J. Gastreterol Hepatol., 16, 743-751.
- 6- Dietrich, C. F., Lee, J.H., Gottaschalk, R., Hermann, G., Sarrazin, C., Caspary, W.F. and Zeuzem, S. (1998) Hepatic and portal vein flow pattern and correlationwith intrahepaticfat deposition and liver histology patients with chronic hepatitis C. AJR Am. J. Roentgenol., 171, 437-443.
- 7- Becker D. Liver physiology. In: Solbiati, L, Martegani A, Leen E, Correas JM, Burns PN, Becker D, editors. Contrast-enhanced ultrasound of liver disease. Milano: Springer- Verlag, 2003:27-36.
- 8- 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 liver transplantation. Berlin Heidelberg: Springer-Verlang, 2003: 11-25
- 9- Moore KL. The abdomen. In: Moore KL, editor. Clinically oriented anatomy. Baltimore: Williams and Wikins, 1992:127-242.
- 10-.Soyer P. Segmental anatomy of the liver : Utility of a nomenclature. Accepted Worldwide, AJR 1993; 161; 572-573
- 11- Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound Volume 1, Third edition St.Louis: Mosby 2005; 81-82; 1885-1894
- 12- Kuran O. Sistemantik Anatomi, Filiz Kitabevi 1983; 209-230; 345-46; 429-430
- 13- Zwiebel WJ, Pellerito JS. Vasküler Ultrasona Giriş, Editör. Doç. Dr. İsmail Mihmanlı. İstanbul Medikal Yayımcılık 1. Baskı 2006; 17-33; 518-522; 585-594

- 14- Mathias P, Micheal G. Computed Tomography of the Body. 1.ed. Studgard: Geog Thime Verlag Inc, 408-410, 1998.
- 15- Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases, *Annals of surgery* 1994; 200; 50-52
- 16- Allan PL, Dubbins PA, Pozniak MA, McDicken WN. *Clinical doppler ultrasound* second edition, Churchill Livingstone Elsevier 2006; 144-155
- 17- Killi R, Özbek S. *Abdomende Doppler Ultrasonografi*, İzmir Güven Kitabevi 2004; 4-5
- 18- Marks WM, FillyRA, Callen PW. Ultrasonic anatomy of the liver. *J Clin Ultrasound* 7:137-138, 1994.
- 19- Couinauc C. *Le Foie Etudes Anatomiques et Chirurgicales*. Paris:Masson et Cie 1957.
- 20- Yıldırım M. *Temel İnsan Anatomisi*. 1. baskı. İstanbul, Beta Basım, 1990.
- 21- Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*, Ninth edition, Blackwell Scientific Publications 1993; 6-8; 114-131; 134-173
- 22- Marn CS, Bree RL, Silver TM. Ultrasonography of liver: technique and focal and diffuse disease. *Radiol Clin North Am* 1991; 29: 1151-1170
- 23- Gosink BB, Leymaster CE. Ultrasonic determination of hepatomegaly. *J Clin Ultrasound* 1981; 9: 37-44
- 24- Niederau C, Sonnenberg A, Muller JE, Erckenbrecht JF, Scholten T, Fritsch WP. Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas and portal vein. *Radiology* 1983; 149: 537-540
- 25- Ralls PW. Color doppler sonography of the hepatic artery and portal venous system. *AJR* 1990; 155: 517-525
- 26- Vilgrain V. Ultrasound of diffuse liver disease and portal hypertension. *Eur Radiol* 2001; 11: 1563-1577
- 27- Bolondi L, Gondolfi L, Arienti V, Caletti GC, Carcioni E, Gosbarrini G and Labo G. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology* 1982; 142: 167-172
- 28- Bolondi L, Maziotti A, Arienti V, et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension and after portosystemic shunt operations. *Surgery* 1984; 95: 261-269
- 29- Moriyasu F, Ban N, Nishida O, et al. Clinical application of an ultrasonic duplex system in the quantitative measurement of portal blood flow. *J Clin Ultrasound* 1986; 14(8): 579-588
- 30- Ohnishi K, Saito M, Nakayama T, et al. Portal venous hemodynamics in chronic liver disease: Effects of posture change and exercise. *Radiology* 1985; 155: 757-761

- 31- Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S, Barbara L. Doppler flowmetry in portal hypertension J Gastroenterol Hepatol 1990; 5: 459-467
- 32- Ohnishi K, Saito M, Sato S, et al. Direction of splenic venous flow assessed by pulsed doppler flowmetry in patients with a large splenorenal shunt: relation to spontaneous hepatic encephalopathy. Gastroenterology 1985; 89: 180-185
- 33- Joynt LK, Platt JF, Rubin JM, et al. Hepatic artery resistance before and after standart meal in subjects with diseased and healthy livers. Radiology 1995; 196: 489-492
- 34- Abu-Yousef MM. Normal and respiratory variations of the hepatic and portal venous duplex doppler waveform with simultaneous electrocardiographic correlation. J Ultrasound Med 1992; 11: 263-268
- 35- Hosoki T, Arisawa J, Marikawa T, et al. Portal blood flow in congestive heart failure : pulsed duplex sonographic findings. Radiology 1990; 174:733-736
- 36- Wachsberg RH, Needleman L, Wilson DJ. Portal vein pulsatility in normal and cirrhotic adults without cardiac disease. J Clin Utrasound 1995; 23: 3-15
- 37- Moriyasu F, Nishida O, Ban N, et al. Congestion index of the portal vein. AJR Am J Roentgenol 1986; 146: 735-739
- 38- Lafortune M, Dauzat M, Pomier- Layrargues G, et al. Hepatic artery: effect of a meal in healty persons and transplant recipients. Radiology 1993; 187: 391- 394
- 39- Numata K, Tanaka K, Kiba T, Morita K, Saito S. Hepatic arterial resistance after mixed-meal ingestion in healthy subjects and patients with chronic liver disease. J Clin Ultrasound 1999; 27: 239-248
- 40- Kok T, Van der Jagt EJ, Haagsma EB, Bijleveld CM, Jansen PL, Boeve WJ. The value of doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension. Scand J Gastroenterol Suppl. 1999; 230: 82
- 41- Farrell GC. Nonalcoholic steatohepatitis :What is it, ad why is it important in the Asia-Pasific region?. J of Gastroenterology and Hepatology, 2003; 18:124-138.
- 42- Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S, Zironi G, Benzi G, Santi V, Barbara L. Liver cirrhosis: changes of doppler waveform of hepatic veins. Radiology 1991; 178: 513- 516
- 43- Colli A, Cocciolo M, Riva C, Martinez E, Prisco A, Pirola M, Bratina G. Abnormalities of doppler waveform of the hepatic veins in patients with chronic liver disease: correlation with histologic findings. AJR 1994; 162: 833-837
- 44- Gorka W, Al Mulla A, Al Sebayel M, Altrdif I, Gorka TS. Qualitative hepatic venous doppler sonography versus portal flowmetry in predicting the severity of oesophageal varices in hepatitis C cirrhosis. AJR 1997; 169: 511-515

- 45- Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*, 2002; 16: 1221-31
- 46- Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Non alcoholic fatty liver disease: An Agenda for clinical research. *Hepatology*, 2002; 35:746-752.
- 47- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126:137.
- 48- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2002; 122: 1649-1657.
- 49- 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.
- 50- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Non alcoholic fatty liver disease: Predictors of steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, 2001;121:91-100.
- 51- Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD. The utility of radiological imaging in non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2002; 57:23-33. 64
- 52-. Bellentani S, Saccoccio G Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristaninni G, Tribelli C. Prevalance of and risk factors for hepatic steatosis in northern _taly. *Ann _ntern Med*, 2000; 132: 112-7.
- 53- Skelly MM,James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatology*, 2001;35:195-199.
- 54- Ong J, Younossi ZM, Speer C, Olano A, Gramlich T, Boparai N. Chronic hepatitis C an superimposed non alcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001; 21:266-271.
- 55- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney JG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic Steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-1106.
- 56- Marchesini G, Brizi M, Morselli Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Associaton of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American Journal of Medicine*, 1999;107:450-455.
- 57- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 1999; 30:1356-62.
- 58- Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, Khalil L, Turpin G, Opolon P, Poynard T. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*, 2000;118:1117- 1123.

- 59- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*,1990; 12: 1106-10.
- 60- Grant EG. Doppler imaging of the liver. *Ultrasound Quarterly* 1992; 3: 117-154
- 61- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Baldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Investigation*, 2005; 115:1343.
- 62- Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, Gonzalez FJ, Robertson GR. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Clinical Investigation* , 2000;105:1067-75.
- 63- Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of non alcoholic fatty liver: a follow up study. *Hepatology*, 1995;22:1714-9.
- 64- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of non alcoholic steatohepatitis: a follow up study of forty two patients for up to 21 years. *Hepatology*, 1990;11:74-80.
- 65- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, Mc Cullough AJ. Non alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 1999; 116: 1413-1419.
- 66- Anderson T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *Journal of Hepatology*, 1991;12:224-229.
- 67- Lin HZ, Yang SQ, Kujhada F. Metformin reverses nonalcoholic faty liver disease in obese leptin deficient mice. *Nat Med*, 2000;6: 998-1003.
- 68- Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*, 1999;401: 73-76.
- 69- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasetti S, Zoli M, Mechionda N. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet*, 2001;358:893-894.
- 70- Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KB, Oliver B, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with PPAR gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*, 2003;38:1008-1017
- 71- Belfort B, Harrison SA, Brown K, Darland J, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 2006;12:2297-2307.
- 72- Lavine JE. Vitamin E treatment on nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*, 2000;

- 73- Leclercq IA, Farrell CG, Schriemer R, Robertson GR. Leptin essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *Journal of Hepatology*, 2002;37:206 -13.
- 74- Foster KJ, Dewbury KC, Griffith AH et al. The Accuracy of Ultrasound in the Detection of Fatty Infiltration of the Liver. *Br J. Radiology* 1980;53:440.
- 75- 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.
- 76- Selvais PL, Henrion J: Obesity: Danger for Hepatocytes? *Acta Clin Belg.*, 1992; 47:329-37.
- 77- Tominaga K, Kurata JH, Chen Yk, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kosano Y. Prevalence of Fatty Liver in Japanese Children and Relationship to Obesity. An Epidemiological Ultrasonographic Survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40:2002-2009.
- 78- Arun J. Sanyal. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease American Gastroenterological Association 2003; 123(53):1705-25.
- 79- Rumack Carol M, Wilson S, Charboneau W. *Diagnostic Ultrasound*. Chapter 4, 88-96; 2001.
- 80- Samarasinghe D, Tasman-Jones C: The Clinical Associations with Hepatic Steatosis: a Retrospective Study. *NZ Med J*, 1992;105: 57-8
- 81- Younossi ZM, Boparai N. Agreement in Pathologic Interpretation of Liver Biopsy Specimens in Posttransplant Hepatitis C Infection. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:143-145.
- 82- Nouguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The Relationship Between Serum Transaminase Activities and Fatty Liver in Children with Simple Obesity. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:621-625.
- 83- Gallix BP, Taourel P, Dauzat M, et al. Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:141.
- 84- Drye JC. Intraabdominal pressure in the human. *Surg Gynecol Obstet* 1948;87:72.
- 85- Oguzkurt L, Yildirim T, Torun D, et al. Hepatic vein Doppler waveform in patients with diffuse fatty infiltration of the liver. *Eur J Radiol* 2005;54: 253.
- 86- Karabulut N, Kazil S, Yagci B, et al. Doppler waveform of the hepatic veins in an obese population. *Eur Radiol* 2004;14:2268.
- 87- Chawla Y, Santa N, Dhiman RK, et al. Portal haemodynamics by duplex Doppler sonography in different grades of cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:354.
- 88- Seifalian AM, Piasecki C, Agarwal A, et al. The effect of graded steatosis on flow in the hepatic parenchymal microcirculation. *Transplantation* 1999;68:780

- 89- Akamatsu K, Nishinobu M, Ohuchi T, et al. Effect of chronic alcohol intake on rat liver microcirculation assessed by the multiple indicator dilution technique. *Alcohol Alcohol* 1993;(Suppl 1A):53.
- 90- Balcı, A., Karazincir, S., Sumbas, H., Oter, Y., Eğilmez, E., & İnandı, T. Effects of diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flow hemodynamics. *J. Clin. Ultrasound* (2008), 36, 134-140
- 91- Besir Erdogmus, Ali Tamer, Ramazan Buyukkaya, Burhan Yazici, Ayla Buyukkaya, Esin Korkut, Aytekin Alcelik and Ugur Korkmaz “Portal Vein Hemodynamics in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease”. *Tohoku J. Exp. Med.*, Vol. 215, 89-93 (2008) .
- 92-. Doç.Dr.M. Refik MAS, Dr. İlker TAŞÇI. Nonalkolik steatohepatitli hastaya yaklaşım. *GATA İç Hastalıkları AD. Dersler*. 2008; 271-278.
- 93- Fishbein M, Castro F, Cheruku S, et al. Hepatic MRI for fat quantitation Its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:619.
- 94-. Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, Mc Cullough AJ. Non alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 1999; 116:1413 -1419
- 95- Steve S., Choi ve Anna Mae Diehl. Hepatik trigliserit sentezi ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Current opinion in Lipidology*. 2008;3:179-185