

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Radyoloji A.B.D.

**KARACİĞER ULTRASONDAN TÜRETİLMİŞ YAĞ FRAKSİYONUNUN DERİN
ABDOMİNAL PROB (DAX) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet Burak Kale

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gökhan Pekindil

Manisa-2024

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Radyoloji A.B.D.

KARACİĞER ULTRASONDAN TÜRETİLMİŞ YAĞ FRAKSİYONUNUN DERİN
ABDOMİNAL PROB (DAX) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet Burak Kale

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gökhan Pekindil

Manisa-2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışma sürecim boyunca bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteğini her zaman hissettiğim kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Gökhan Pekindil'e;

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışma fırsatı bulduğum için çok şanslı olduğum, örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Yüksel PABUŞÇU, Prof. Dr. Serdar TARHAN, Prof. Dr. İ. Şebnem ÖRGÜÇ, Prof. Dr. Mine ÖZKOL, Prof. Dr. Gülgün Yılmaz Ovalı, Prof. Dr. Cihan GÖKTAN, Prof. Dr. Cüneyt ÇALIŞIR, Dr. Öğretim Üyesi Fatma CAN, Dr. Öğretim Üyesi Mustafa FARAŞAT, Dr. Öğretim Üyesi Ş. Güliz YILMAZ ve çok erken kaybettığımız kıymetli hocamız Dr. Öğretim Üyesi Fatih DÜZGÜN'e,

Patoloji AD'nın değerli hocası Prof. Dr. Semin Ayhan'a

Gastroenteroloji bölümünden değerli Dr. Öğretim Üyesi Tahir Buran'a

Çok değerli Dr. Dilşah Oral'a,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tekniker, teknisyen, sekreter, raportör, hemşire ve personel çalışma arkadaşlarıma,

Beni bugüne kadar hep destekleyen, sevgilerini her daim hissettiren sevgili annem Nurcan KALE, babam Nevzat KALE, ablam Sümeyye BAYRAKDAR, eşi M. Enes BAYRAKDAR'a ve gelişleriyle dünyamızı güzelleştiren yeğenlerim biricik Asel ve minik kelebek Serra'ya tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğerin Embriyolojisi	3
2.2. Karaciğerin Anatomisi	3
2.3. Karaciğerin Fizyolojisi ve Histolojisi.....	6
2.4. Hepatosteatoz.....	7
2.4.1. Hepatosteatoz ve Güncel Terminoloji.....	7
2.4.2. Hepatosteatozun Etyopatogenezi ve Risk Faktörleri.....	15
2.4.3. Hepatosteatozun Epidemiyolojisi.....	17
2.4.4. Hepatosteatozda Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	17
2.4.5. Hepatosteatozun Seyri	18
2.4.6. Hepatosteatoz Tanısı.....	19
2.4.7. Steatohepatit ve Fibrozis Tanısı: Basit steatozu steatohepatit'ten ayırt etmek ve fibrozisi tespit etmek için kullanılan görüntüleme yöntemleri	49
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
3.1. Hasta Seçimi.....	56
3.2. Radyolojik Değerlendirme	56
3.2.1. Ultrasonografi Protokolü	56
3.2.2. MRG Protokolü	60
3.2.3. Dual Enerji BT Protokolü	61
3.3. Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Toplanması	62
3.4. Biyopsi ve Histopatolojik Değerlendirme	63
3.5. Verilerin Analizi ve İstatistik.....	63
IV. BULGULAR	65
V. TARTIŞMA.....	86
5.1. UDFF'nin Gözlemciler Arası Uyumunun Değerlendirilmesi	87
5.2. UDFF Değerleri ve Histolojik Steatozun Korelasyonu.....	88

5.3.	Hepatosteatozun Tespiti ve Tanısal Performansı	89
5.4.	UDFF ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri Arasındaki İlişkiler	93
5.5.	UDFF ve Diğer Parametreler Arasındaki İlişkiler	98
5.6.	UDFF, Point-SWE ve Auto p-SWE Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi	99
5.7.	Steatohepatit olgularında UDFF, pSWE ve auto-pSWE'nin değerlendirilmesi	101
5.8.	Sınırlılıklar	107
VI.	SONUÇ	108
VII.	ÖZET	110
VIII.	ABSTRACT	112
IX.	KAYNAKLAR	113

KISALTMALAR

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği)
AC	: Atenüation Coefficient
AI	: Yapay Zeka
ALD	: Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalığı (alcohol-associated 'alcohol-related' liver disease)
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
APRI	: AST-Platelet Ratio Index
ARFI	: Acoustic Radiation Force Impulse
AST	: Aspartat Transaminaz
AUC	: Area Under The Curve
AUROC	: Area Under the Receiver Operating Characteristics Curve (ROC eğrisi altında kalan alan)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BSC	: Backscatter Coefficient
CAP	: Controlled attenuation parameter
cT1	: corrected T1
DAX	: Deep Abdominal Transducer
DEBT	: Çift Enerjili (Dual Enerji) Bilgisayarlı Tomografi
DILI	: İlaç İlişkili Karaciğer Hastalığı (Drug-induced Liver Injury)
EASL	: European Association for the Study of the Liver (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği)
ELF	: Gelişmiş karaciğer fibrozis skoru
FAST	: FibroScan-aspartat transaminaz
FIB-4	: Fibrosis Index-4 (Fibrozis indeks 4)
GCKR	: Glucokinase Regulatory Protein
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HCV	: Hepatit C Virüs
HDL	: High density lipoprotein-yüksek dansiteli lipoprotein

HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance (İnsülin direncinin HOMA ile gösterilmesi)
HSD17B13	: hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 13
HU	: Hounsfield Unit
Hz	: Hertz
ICC	: Sınıf içi Korelasyon Katsayısı
MAFLD	: Metabolik Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı
MASH	: Metabolik Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Steatohepatit (metabolic-dysfunction associated steatohepatitis)
MASLD	: Metabolik Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)
MAST	: MRG aspartat transaminaz
MBOAT7	: membrane bound O-acyltransferase domain containing 7
MEFIB	: MRE FIB-4
MetALD	: Metabolik Fonksiyon Bozukluğu ve Alkolle İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (metabolic dysfunction and alcohol-associated steatotic liver disease)
MHz	: Megahertz
MRE	: Manyetik Rezonans Elastografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG PDFF	: Manyetik Rezonans Görüntüleme Proton Dansite Yağ Fraksiyonu
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
NAS	: NAYKH Aktivite Skoru
NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
NASH-CRN	: Non Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı
NAYKH	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NFS	: NAFLD Fibrozis Skoru
NPV	: Negatif Prediktif Değer
PACS	: Picture Archiving Communication Systems
PNPLA-3	: Patatin benzeri fosfolipaz-3
ppm	: parts per million
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
PRESS	: Point resolved Spectroscopy

pSWE	: point Shear Wave Elastografi
ROI	: Region of interest
RF	: Radyofrekans
SKH	: Steatotik karaciğer hastalığı (Steatotic Liver Disease)
STEAM	: Stimulated Echo Acquisition Mode
SWE	: Shear wave elastography
SWV	: Shear Wave Velocity (Kesme dalgası hızı)
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TE	: Transient Elastography (Geçici Elastografi)
TM6SF2	: Transmembran altı süperailesi üyesi 2
TSI	: Tissue Scatter Distribution Imaging
UDFF	: Ultrason Derived Fat Fraction
UGAP	: Ultrasound Guided Attenuation Parameter
USFF	: Ultrasound Fat Fraction
US-FLI	: Ultrasonographic Fatty Liver Indicator
USG	: Ultrasonografi
VAT	: Visseral yağ doku (visceral adipose tissue)
VKi	: Vücut Kitle İndeksi
VNC	: Virtual Non-Contrast
VTQ	: Virtual Touch Quantification
2D-SWE	: İki Boyutlu Shear Wave Elastografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğerin segmenter anatomisi.....	4
Şekil 2. Hepatosteatoz gruplandırılması	7
Şekil 3. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı spektrumu	8
Şekil 4. MAFLD tanısı	11
Şekil 5. Steatotik karaciğer hastalığı.....	12
Şekil 6. Steatotik karaciğer hastalarında tanısal yaklaşım	14
Şekil 7. MASLD risk faktörleri	15
Şekil 8. Farklı derecelerde atenüasyon.....	31
Şekil 9. Geri saçılım katsayısı.....	33
Şekil 10. Farklı çalışma prensibine sahip DEBT sistemleri şematik gösterimi	42
Şekil 11. Hepatik yağın MRS spektrumu: Proton dansite yağ fraksiyonu, (yağ piklerinin toplamı) / (yağ piklerinin toplamı + su piki) şeklinde hesaplanabilir.	48
Şekil 12. Ultrason elastografi teknikleri	50
Şekil 13. Histopatolojik steatoz evrelerine göre UDFF değerlerinin dağılımı	68
Şekil 14. Histopatolojik yağlanma yüzdesi ile UDFF ilişkisi.....	68
Şekil 15. UDFF'nin histopatolojik olarak S0 ile S1-2-3 steatoz olanları ayırmadaki performansını gösteren ROC eğrisi	69
Şekil 16. UDFF'nin histopatolojik olarak S0-1 ile S2-3 steatoz olanları ayırmadaki performansını gösteren ROC eğrisi	70
Şekil 17. UDFF'nin histopatolojik olarak S0-1-2 ile S3 steatoz olanları ayırmadaki performansını gösteren ROC eğrisi	71
Şekil 18. pSWE ile auto-pSWE değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi	77
Şekil 19. Histopatolojik tanıya göre hasta dağılımı	78
Şekil 20. Histolojik tanı gruplarına göre UDFF değerlerinin dağılımı	79
Şekil 21. Histolojik fibrozis evrelerine göre pSWE ve auto-PSWE değerlerinin dağılımı	82
Şekil 22. Fibrozis olanlar ($\geq F1$) ile fibrozis olmayanları (F0) ayırt eden pSWE ve auto-pSWE değerlerinin belirlenmesi.....	84
Şekil 23. DAX probun MASLD hastalarında kullanılması	109

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. NAYKH aktivite skoru (NAS).....	21
Tablo 2. NASH-CRN fibrozis evreleme sistemi.....	22
Tablo 3. MASLD hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlar.....	24
Tablo 4. Kantitatif ultrason sistemleri.....	37
Tablo 5. Genel tanıtıcı özelliklerin dağılımı	65
Tablo 6. 1. ve 2. gözlemci ölçüm değerlerinin uyumlarının incelenmesi	65
Tablo 7. B mod USG yağlanma derecesine göre UDFE değerlerinin karşılaştırılması	66
Tablo 8. Patolojik yağlanma derecesine göre UDFE değerlerinin karşılaştırılması ...	67
Tablo 9. Histopatolojik steatoz derecesine göre UDFE'nin tanısal performansı ve kesme değerleri	71
Tablo 10. Histopatolojik yağlanma yüzdesi ile UDFE, DEBT yağ fraksiyonu ve MR yağ fraksiyonu arasındaki ilişkilerin incelenmesi.....	73
Tablo 11. UDFE ile DEBT yağ fraksiyonu ve MR yağ fraksiyonu arasındaki ilişkilerin incelenmesi.....	74
Tablo 12. UDFE değerleri ile yaş, VKİ, umblikus düzeyi yağ doku kalınlığı, pSWE, auto-pSWE, diğer laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi	76
Tablo 13. Tanı sınıflarına göre UDFE, pSWE ve auto-pSWE karşılaştırılması	78
Tablo 14. Steatohepatit tanı grubunda UDFE değerleri ile pSWE ve auto-pSWE değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi.....	80
Tablo 15. NAS değerleri ile UDFE, pSWE ve auto-pSWE değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi	80
Tablo 16. Fibrozis evresine göre UDFE, pSWE, auto-pSWE ve FIB-4 skoru karşılaştırılması	81
Tablo 17. Fibrozis evresi ve FIB-4 skoru ile pSWE ve auto-pSWE ilişkilerinin incelenmesi.....	84
Tablo 18. Fibrozis olanlar ($\geq F1$) ile fibrozis olmayanları (F0) ayırt eden pSWE ve auto-pSWE düzeylerinin tanısal performansı ve kesme değerleri	85
Tablo 19. UDFE'nin gözlemciler arası uyumunun literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırılması	88

Tablo 20. UDFF ve histolojik steatozun korelasyonunun literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırılması	89
Tablo 21. Histolojik steatoz derecesine göre UDFF'nin EAA değerlerinin karşılaştırılması	90
Tablo 22. Histolojik steatoz derecesine göre UDFF'nin tanısal performansı ve kesme değerlerinin karşılaştırılması	92
Tablo 23. UDFF ve diğer görüntüleme yöntemleri arasındaki ilişkilerin literatürdeki çalışmalar ile değerlendirilmesi.....	97
Tablo 24. UDFF ve SWE arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi	99
Tablo 25. pSWE ve auto-pSWE arasındaki korelasyonun ve gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesi.....	100
Tablo 26. MASLD olgularında $\geq F1$ saptamada mevcut çalışmaların tanısal değerlendirmesi	103

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Hepatosteatozun ultrasonografik derecelendirmesi.....	27
Resim 2. Hepatorenal indeks hesaplanması	29
Resim 3. Ultrasondan türetilmiş yağ fraksiyonu (UDFF)	38
Resim 4. Hepatosteatozun kontrastsız BT görüntüsü.....	40
Resim 5. DEBT ile karaciğer yağ içeriğinin ölçümü.	44
Resim 6. Hepatosteatozda dual-eko in faz ve dış faz kimyasal çift imajlar.	47
Resim 7. Çalışmada kullanılan 1.0-5.7 mHz arasında değişebilen multihertz konveks abdominal prob ve konveks 1.0-3.5 mHz DAX prob	57
Resim 8. B mod USG'nin abdominal proba değerlendirilmesi	58
Resim 9. pSWE değerlerinin abdominal proba ölçülmesi ve rapor ekranı	59
Resim 10. auto-pSWE ve UDFF değerlerinin DAX proba ölçülmesi ve rapor ekranı	60
Resim 11. MRG iç (a) ve dış (b) faz görüntülerden sinyal intensite ölçümü	61
Resim 12. DEBT incelemede yağ fraksiyonun ölçülmesi.....	62
Resim 13. Histopatolojik steatoz derecesine göre hasta örnekleri.....	72
Resim 14. Hepatosteatoz saptanmayan olguda UDFF, DEBT ve iç-dış faz MRG inceleme örneği	74
Resim 15. Hepatosteatoz saptanan olguda UDFF, DEBT ve iç-dış faz MRG inceleme örneği.....	75
Resim 16. Fibrozis izlenmeyen ve fibrozis izlenen MASH olgu örnekleri.....	83

I. GİRİŞ

Steatotik karaciğer hastalığı (SLD), esas olarak metabolik işlev bozukluğu ile ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), alkole bağlı karaciğer hastalığı (ALD) ve artan alkol alımı ile MASLD dahil olmak üzere hepatik steatozun tüm nedenlerini kapsayan kapsamlı bir terimdir (1). Eskiden nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olarak bilinen MASLD, yetişkin nüfusun %30'undan fazlasını etkileyen dünya çapında yaygın bir kronik hepatik bozukluktur (1).

Hepatoselüler steatoz, SLD'nin temel klinik özelliğidir (2). Hepatosellüler steatozun varlığı MASLD tanısı için çok önemli bir kriterdir. Bu nedenle hepatosteatozun doğru bir şekilde ölçülmesi gerekmektedir. Hepatosteatozun şiddetini belirlemede hepatosteatoz miktarı ile birlikte en önemli parametreler; inflamasyonun derecesi (steatohepatit) ve fibrozisin miktarıdır (3). MASLD'nin hastalığın geri dönüşümlü evrede olduğu erken aşamada teşhisi oldukça önemlidir. Hepatosteatoz tanı ve takibinde faydalanan radyolojik modaliteler temelde hepatosteatoz varlığını tespit etmeyi amaçlamakta olup, en büyük dezavantajları, basit steatoz-steatohepatit ayrımını yapamamaları ve fibrozis derecesini ortaya koyamamalarıdır (4).

Karaciğer biyopsisi steatoz, inflamasyon ve fibrozisin evrenmesi için günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak karaciğer biyopsisi invaziv doğası gereği içerdiği komplikasyon riskleri, karaciğerin kısıtlı bir kısmını değerlendirebilmesi, gözlemciler arası değişkenlik, tarama ve takipte kullanılamaması gibi dezavantajlar içermektedir. Bu nedenle tanı, tarama ve takipte kullanılabilecek noninvaziv tanı yöntemlerinin önemi artmaktadır. İnvaziv olmayan alternatifler arasında; serum biyobelirteçleri, konvansiyonel ultrasonografi, kantitatif ultrasonografi yöntemleri, ultrason elastografi, manyetik rezonans elastografi ve manyetik rezonans tabanlı yağ kantifikasyon teknikleri yer almaktadır (5).

Kantitatif ultrasonografi tekniklerinden ultrasondan türetilmiş yağ fraksiyonunun (UDFF), karaciğerdeki yağlanmayı ölçmek için sabit ROI aracılığı ile hem atenuasyon hem de geri saçılım katsayısını kullanarak hepatosteatozu %0-100 arasında matematiksel bir formülle hesaplayan yeni non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir. Gelişmiş multi-D ışın oluşturma özelliği ile 55 cm derinliğe kadar görüntülemeyi mümkün kılan DAX (Deep Abdominal Transducer) prob son zamanlarda, özellikle şiddetli obeziteli hastalarda bile daha iyi görüntüleme derinliği ve derin yapıların görselleştirilmesi, gelişmiş elastografik doğruluk ve daha yüksek shear wave elastografi başarı oranları ile daha yüksek oranda tekrarlanabilirlik vaat eden bir teknik haline gelmiştir (6–8). Aynı anda 15 noktadan ölçüme izin veren 15 alt ROI'den oluşan 3x4 cm boyutlarında ROI kutusu ile UDFF ve elastografik ölçümleri (auto-pSWE) eş zamanlı gerçekleştirerek zaman kazanımı ile pratiklik sunan DAX proba ilgili çalışma sayısı oldukça azdır.

Bizim bu çalışma ile amacımız referans standart olarak karaciğer histopatolojisini kullanarak hepatosteatozun tespit edilmesinde ve derecelendirilmesinde UDFF'nin tanısal performansını değerlendirmek ve MASLD hastalarında steatohepatit tanısı ile fibrozis varlığını tespit etmede UDFF ve auto-pSWE değerlerinin etkinliğini araştırmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Embriyolojisi

Karaciğer, embriyolojik olarak ön bağırsak (foregut) endodermi ve mezoderm (septum transversum) kökenli gelişir. Embriyolojik hayatın 3. haftasında, primitif bağırsak epitelinde hepatopankreatik halka belirir. Hepatopankreatik halkanın epitel kalınlaşması şeklinde oluşan ventral taslağı lamina hepaticadır. Lamina hepaticanın ventral duvarı, karaciğer tomurcuğu olarak bilinen hepatik divertikulumu oluşturur. Hepatik divertikül, pars hepatica ve pars sistika olmak üzere iki kısma ayrılır. Pars hepatica, kranial bölümünde bulunur ve buradaki hücreler hepatositlere farklılaşarak karaciğer parankimini oluşturur. Pars sistika ise kaudal bölümünde yer alır ve buradan safra kesesi ve sistik kanal gelişir (9,10).

2.2. Karaciğerin Anatomisi

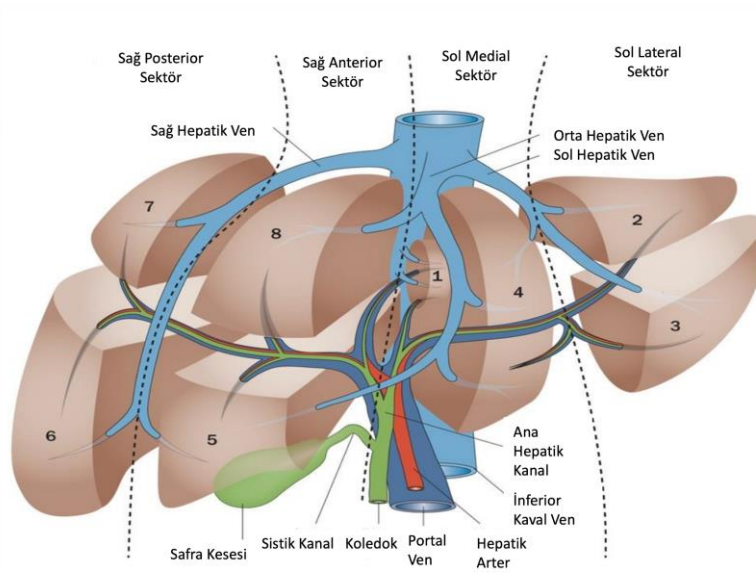
Batın sağ üst kadranda diyafragmanın altında kama şeklinde yerleşim gösteren karaciğer insan vücudunun en büyük parankimal organıdır. Sağ hipokondriyumun neredeyse tamamını, epigastriyumun büyük kısmını ve sol hipokondriyumun medial kısmını doldurur. Medial komşuluğunda mide ve özefagus, alt komşuluğunda ise, sağ böbrek, sağ böbreküstü bezi, transvers kolon ve duodenum yer alır.

Karaciğer “area nuda” olarak adlandırılan alan dışında tamamen peritonla kaplıdır ve destek görevi gören ince bir bağ dokusu olan glisson kapsülü ile çevrilidir. Karaciğer ortalama bir yetişkinde yaklaşık vücut ağırlığının %2-3'ünü oluşturur. Kraniokaudal uzunluğu kadınlarda ortalama 13,4 cm, erkeklerde ortalama 14,5 cm olup ultrasonografide midklavikular hatta <16 cm'dir (11).

Karaciğerin anatomisi morfolojik anatomi ve fonksiyonel anatomi olarak ikiye ayrılır. Karaciğer morfolojik olarak ele alındığında, falsiform ligament

tarafından sağ ve sol loblara ayrılmaktadır. Sağ lob sol lobtan yaklaşık 5-6 kat daha büyüktür.

Karaciğerin fonksiyonel anatomisi Fransız cerrah Couinaud tarafından tanımlanmış olup kendi vasküler ve biliyer drenajına sahip bağımsız fonksiyonel segmentlerden oluşan 8 segmente ayrılmıştır. Tanımlanan segmentler günümüzde cerrahi olarak ayrı ayrı rezeke edilebiliyor olduğu için hala güncelliğini ve geçerliliğini korumaktadır (12). Couinaud tarafından tanımlanan karaciğerin segmental anatomisinde majör hepatik venler ve portal ven baz alınmıştır. Karaciğer orta hepatik ven tarafından sağ ve sol loba ayrılmaktadır. Kaudat lob ise karaciğerin posteroinferiorunda, sağ ve sol lob arasında ayrı bir lob olarak izlenmekte ve segment 1 olarak adlandırılmaktadır. Sağ lob, sağ hepatik ven tarafından posterior ve anterior segmentlere; sol lob, sol hepatik ven tarafından medial ve lateral segmentlere ayrılmaktadır. Sağ ve sol ana portal venlere paralel çizilen hayali bir transvers hatla ise; kaudat lob ve sol lob medial segment dışındaki segmentler, subsegmentlere bölünmektedir. Couinaud sınıflamasına göre karaciğere ventral yüzden bakıldığında; kaudat lob haricindeki segmentler saat yönünde segment 2'den segment 8'e kadar isimlendirilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Karaciğerin segmenter anatomisi

Sırasıyla sol lobun ön ve arka segmentleri olarak bilinen 2. ve 3. segmentler topluca karaciğerin sol lateral segmentini oluşturur ve topografik sol lob olarak da bilinir. Segment 4, sol lobun medial segmentidir. Segment 2, 3 ve 4 topluca karaciğerin fonksiyonel sol lobunu oluşturur. Karaciğerin 5 fonksiyonel sağ lobu; segment 5, 6, 7, 8 olmak üzere ön ve arka segmentlerden oluşur. Segment 1 (kaudat lob) posteriorda yer alır (12,13).

Dual kan akımı alan tek parankimal organ olan karaciğerde kan akımının yaklaşık %75'ini portal ven yaklaşık %25'ini hepatik arter sağlamaktadır. Portal ven, dalaktan ve gastrointestinal sistemden gelen oksijenden fakir, besin açısından zengin venöz kanı; hepatik arter ise karaciğere oksijen bakımından zengin ve besin açısından fakir kanı taşır (14).

Portal ven, koledok ve hepatik arterin arkasında hepatoduodenal ligament içerisinde yerleşim gösterir. Portal vende kapak sistemi yoktur. Portal ven; süperior mezenterik ven, splenik ven, sağ ve sol gastrik ven ve pankreatikoduodenal venlerin birleşmesi ile oluşur. Porta hepatiste sağ ve sol ana dallara ayrılır. Sağ ana portal ven ise daha sonra segment 5 ve 8'i besleyen anterior ve segment 6 ve 7'yi besleyen posterior dallarına ayrılır. Sol ana portal ven, segment 2 ve 3'ü beslerken, inferior ve/veya superior dallar segment 4'ü besler. Kaudat lob ise hem sağ hem de sol ana portal venden gelen dallarla beslenebilir.

Hepatik arter propria, çölyak arterden orijin alan ana hepatik arterin, gastroduodenal dalını verdikten sonra porta hepatise giren segmentidir (15).

Venöz drenajı ise hepatik venler aracılığı ile olur. Sağ hepatik ven sağ lobu, orta hepatik ven sol lob medial segmenti, sol hepatik ven ise sol lob lateral segmenti drene eder. Genellikle sol ve orta hepatik ven birleşerek ortak bir trunkus oluşturarak vena kava inferiora açılır. Kaudat lobun ise inferior vena kavaya kendi venöz drenajı mevcuttur (16).

Karaciğere gelen lenfatik sıvının çoğu porta hepatiste safra kanalı, hepatik arter ve portal ven ile birlikte bulunan lenfatik kanallara drene olur. Bu

lenfatik kanallar hepatik arteri takip ederek retropiloric ve daha sonra çölyak lenf nodlarına dökülüp duktus torasikusa açılır (15).

Karaciğerin sağ lob biliyer drenajını gerçekleştiren sağ anterior ve posterior safra kanalı birleşerek, sağ ana safra kanalını meydana getirir. Sol lob segmentlerinden gelen dallar ise birleşerek sol ana safra kanalını oluşturur. Sağ ve sol ana safra kanallarının birleşimiyle ana safra kanalı oluşur. Ana safra kanalına sistik kanalın açılmasıyla, ana safra kanalı koledok olarak adlandırılır. Koledok hepatoduodenal ligament içerisinde yer alır ve ana pankreatik kanal ile birleşerek ve bazen de varyasyonel olarak birleşmeden duodenum 2. kıtaya açılır (17).

2.3. Karaciğerin Fizyolojisi ve Histolojisi

Karaciğer parankimi, karaciğerin fonksiyonel birimi olarak da bilinen hepatositleri içeren hepatik lobüllerden meydana gelir. Her lobül 3-6 portal alan içeren altıgen bir yapıya sahiptir.

Portal triadı, portal ven dalı (vena interlobularis), hepatik arter dalı, (arteria interlobularis) ve safra kanalı oluşturur. Ayrıca portal triadta lenfatikler ve destekleyici bağ dokusu bulunur (18).

Karaciğerde hepatositlere ek olarak kupffer hücreleri, hepatik stellat hücreleri (Ito hücreleri, yıldız hücreleri, yağ depolayan hücre), endotelial hücreler ve safra kanal hücreleri bulunur (19).

Karaciğer, insan vücudunda hem ekzokrin hem de endokrin bez görevi gören çok önemli metabolik işlevler yürüten bir organdır. Karaciğerin safranin oluşumu ve salgılanması, hem molekülünün konjuge edilmesi, bilirubin metabolizması, glikojenin depolanması, üre sentezi, kolesterol ve yağ metabolizması, pıhtılaşma faktörleri de dahil olmak üzere birçok plazma proteininin sentezi, demir ve bakır depolanması, endojen ve ekzojen toksinlerin detoksifikasyonu, bakteriyel patojenlerin kandan temizlenmesi, bazı steroid hormonlarının ve D vitamininin işlenmesi, bazı vitaminlerin depolanması gibi çok önemli fonksiyonları bulunmaktadır (20). Karaciğerin lipid metabolizmasında ise iki temel görevi vardır. İlki, intestinal yağ emilimi için

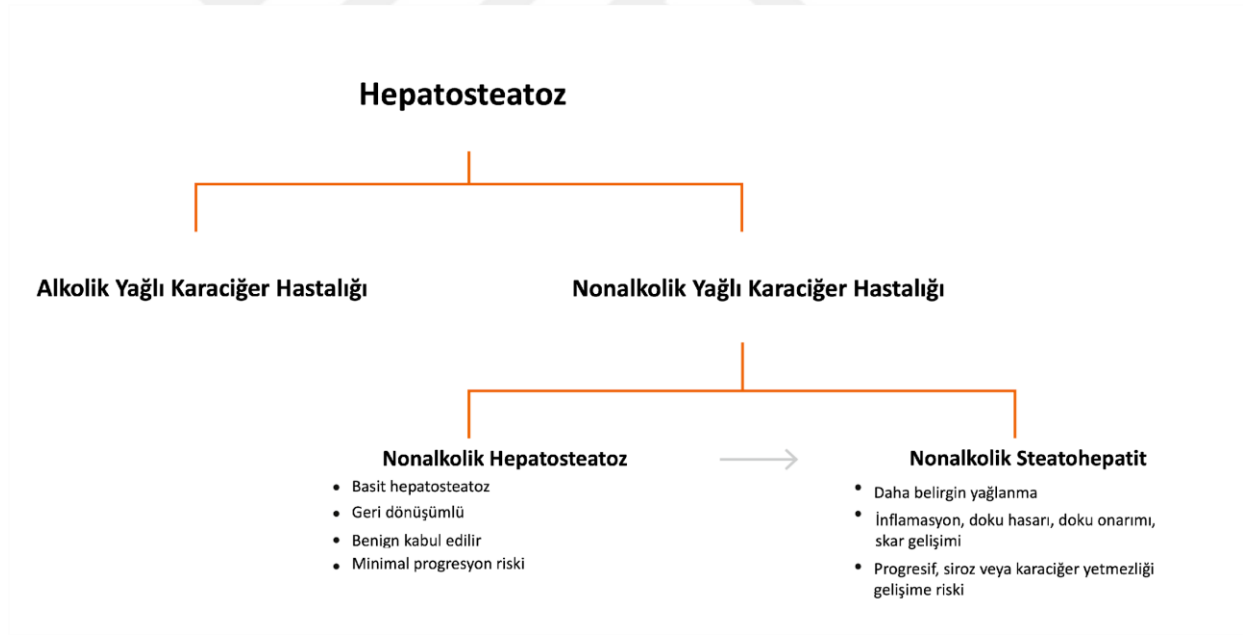
gerekli olan safranın üretilmesi ve sekrete edilmesidir. İkincisi plazma lipoproteinlerinin üretilmesi ve dolaşımdan temizlenmesidir.

2.4. Hepatosteatoz

2.4.1. Hepatosteatoz ve Güncel Terminoloji

Hepatosteatoz, lipidlerin karaciğerin kendi ağırlığının %5'inden fazlasını oluşturduğu ve hepatositlerin sitoplazmalarında trigliserit birikimiyle karakterize bir durumdur. Lipit alımı ve de novo lipogenez ile mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır.

Hepatosteatoz, alkole bağlı olan (%10-20) veya daha sık olarak karşılaşıldığı haliyle alkole bağlı olmayan (%80-90) hepatosteatoz olmak üzere iki grupta incelenebilir (Şekil 2).



Şekil 2. Hepatosteatoz gruplandırılması

NAYKH tıbbi açıdan önemli miktarda alkol tüketimi olmayan kişilerde (günlük erkeklerde 30 g/dl, kadınlarda 20 g/dl altında), altta yatan viral, metabolik veya toksik karaciğer hastalığının bulunmadığı olgularda gelişen hepatosteatozdur (21–23).

NAYKH, ilk olarak 1980 yılında Ludwing ve ark. tarafından tanımlanmıştır (24). Daha sonra bu terim nonalkolik hepatosteatoz ve nonalkolik steatohepatit (NASH) alt tiplerini kapsayacak şekilde basit steatozdan steatohepatite kadar olan histopatolojik spektrumu tanımlamak için kullanılmıştır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının iki alt tipi vardır:

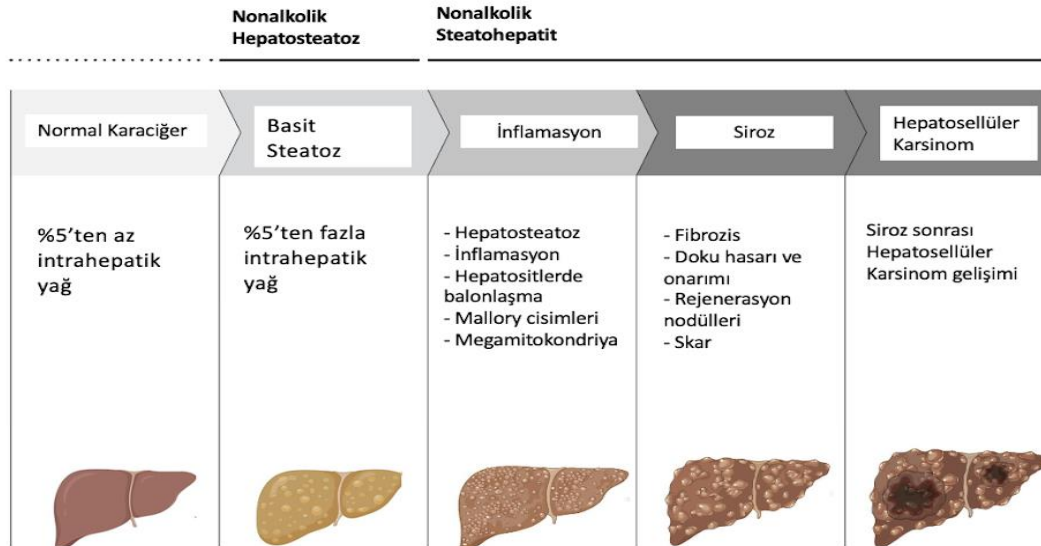
- **Nonalkolik Hepatosteatoz:**

İltihabi reaksiyon bulunmadan hepatosteatoz olmasıdır.

- **Nonalkolik Steatohepatit:**

Hepatosteatoz ile birlikte hepatositlerde balonlaşma, portal inflamasyon, Mallory-Denk cisimcikleri, apoptotik cisimler, berrak vakuollü nükleuslar, megamitokondriya gibi bulguların görüldüğü hastalıktır (25). NAYKH'nın yaklaşık %20'sinde steatohepatit gelişmektedir (26).

NAYKH, iyi seyirli klinik tabloya sebep olan basit yağlanmadan, fibrozis, siroz ve sonuçta hepatosellüler karsinoma kadar ilerleyebilen nonalkolik steatohepatite kadar geniş bir hastalık spektrumunu temsil eder (Şekil 3) (27).



Şekil 3. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı spektrumu

NAYKH tanısı dışlama kriterlerini benimser. Örneğin kronik viral hepatit, uzun süreli steatojenik ilaç kullanımı, tanımda belirlenen miktarın üstünde alkol kullanımı gibi parametrelerin dışlanması gerekir.

Ancak yapılan bazı çalışmalarda yağlı karaciğer varlığının diğer kronik karaciğer hastalıkları ile (viral, otoimmün, alkolik karaciğer hastalığı gibi) birliktelik gösterebileceği saptanmıştır. Ayrıca popülasyonun temel özellikleri, yaşam alışkanlıkları, etnik köken, mikrobiyota ve genetik yapısı itibarıyla NAYKH'nın klinik belirtileri, patolojik özellikleri ve klinik sonuçları heterojendir. Bu nedenle NAYKH tanı kriterleri hastalığın prognozunu etkileyebilir.

Bu hastalık grubunun metabolik disfonksiyonla yakın ilişkisinin gösterilmesi, heterojen patogenezinin olması, dışlayıcı tanı kriterlerini içermesi nedeniyle etyolojinin tanımlanmasındaki eksiklik, metabolik risk faktörlerinin ihmal edilmesi ve alkolik teriminin kullanılmasıyla açığa çıkan potansiyel damgalanma ile suçun hastanın üzerine atılması gibi terminolojideki yanlışlıklar nedeni ile son zamanlarda yeni kapsayıcı terminoloji arayışları açığa çıkmıştır.

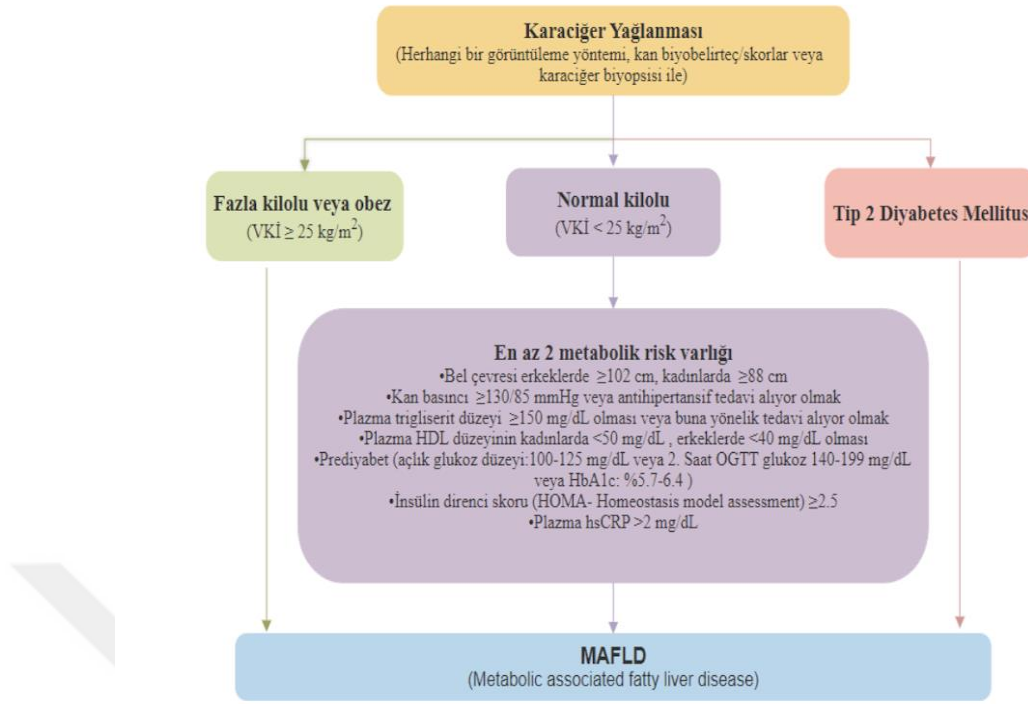
2020 yılında Eslam ve ark. tarafından NAYKH terimi yerine “Metabolik Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı” (metabolic dysfunction-associated fatty liver Disease-MAFLD) terimi önerilmiştir (28).

MAFLD terimi, metabolik hastalık ve yağlı karaciğer hastalığı ilişkisini daha iyi ortaya koyarak daha çok hastayı tek çatı altında toplamayı amaçlamıştır. MAFLD tanımının, hem kapsamlı ve basit hem de diğer karaciğer hastalıklarından bağımsız yeni bir tanım olarak metabolik bozuklukları daha iyi yansıttığı, kompleks etyolojiyi ve yağlı karaciğer hastalığının heterojen patogenezinin daha iyi açıkladığı düşünülmektedir.

Bu tanımlamaya göre MAFLD tanısı alkolik karaciğer hastalığı da dahil olmak üzere diğer karaciğer hastalıklarını dışlamaksızın;

- Aşırı kilo/obezite (Vücut Kitle İndeksi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- Tip 2 Diyabet
- En az 2 metabolik risk anormalliğinin varlığı
 - Bel çevresinin erkeklerde $\geq 102 \text{ cm}$, kadınlarda $\geq 88 \text{ cm}$ olması
 - Kan basıncının $\geq 135/85 \text{ mmHg}$ olması veya antihipertansif ilaç kullanımı
 - Plazma trigliseritlerinin $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1.70 \text{ mmol/L}$) olması veya lipit düşürücü ilaç kullanımı
 - Plazma HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein) kolesterol düzeyinin erkeklerde $<40 \text{ mg/dl}$ ($<1.0 \text{ mmol/L}$), kadınlarda $<50 \text{ mg/dl}$ ($<1.3 \text{ mmol/L}$) olması veya lipit düşürücü ilaç kullanımı
 - Pre-diyabet (açlık kan şekerinin $100\text{-}125 \text{ mg/dl}$ [$5.6\text{-}6.9 \text{ mmol/L}$], 2. Saat tokluk kan şekerinin $140\text{-}190 \text{ mg/dl}$ [$7.8\text{-}11.0 \text{ mmol/L}$] veya HbA1c $\%5.7\text{-}6.4$ mg/dl [$39\text{-}47 \text{ mmol/mol}$] olması)
 - İnsulin direnci skoru (HOMA-Homeostasis model assessment) ≥ 2.5
 - C-Reaktif protein düzeyinin (hsCRP-High sensitivity C reactive protein) $>2 \text{ mg/L}$ olması

ile birlikte; $>\%5$ hepatosteatozun kan biyobelirteçleri, görüntüleme teknikleri veya histopatolojik olarak gösterilmesiyle konulmaktadır (Şekil 4) (28).



Şekil 4. MAFLD tanısı

MAFLD tanı kriterleri alkol kullanımı ve/veya başka bir kronik karaciğer hastalığı ile beraber olan karaciğer yağlanmasını da içine alacak şekilde genişletilmiştir. Böylelikle "ikili kombine etyolojili hastalar" tanımı ortaya çıkmıştır. Alkol alımından veya kötüye kullanımından bağımsız olarak yeni MAFLD tanımı ile nedensel etkenler olarak 7 metabolik faktöre odaklanmanın hasta-hekim iletişimini ve ortak karar verme sürecini kolaylaştırabileceği, hastalık etiyojisi konusunda hastanın kafa karışıklığını azaltabileceği, hastanın tedavi sürecine uyumunu arttırabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi beklenmektedir (29).

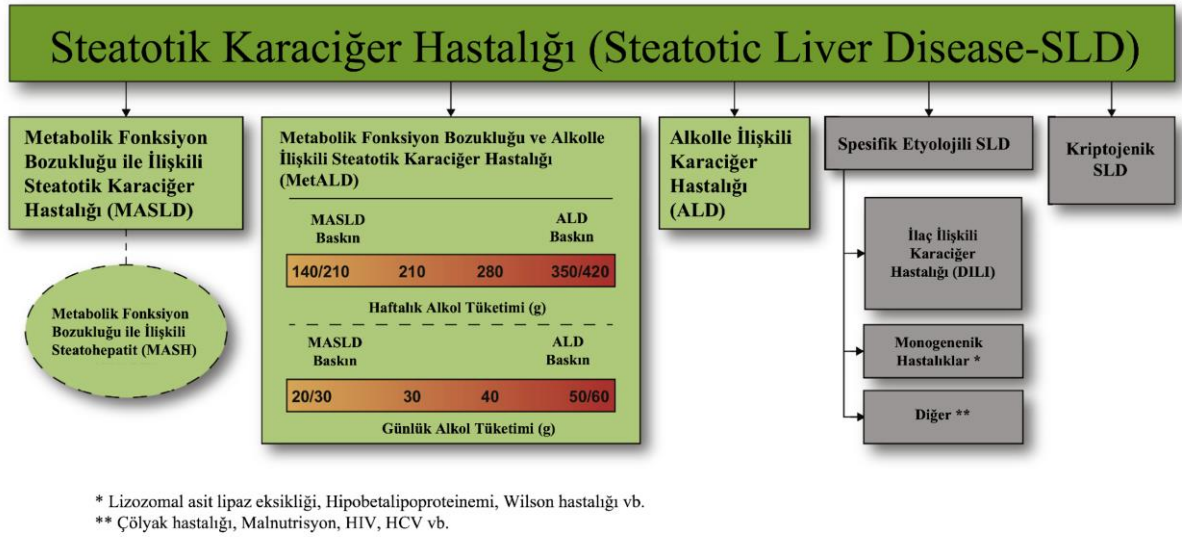
Ancak bu tanımlamanın yalnızca metabolik risk faktörlerine dayanması, alkol tüketimini dikkate almaması ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının ilerleyici formu olan nonalkolik steatohepatiti içermemesi nedeniyle yeni terminolojilere ihtiyaç duyulmuştur (30).

Bu gelişmeler sonucunda Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (American Association for the Study of Liver Diseases-AASLD) ve Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin (European Association for the

Study of the Liver-EASL) himayesinde, çok paydaşlı, uluslararası, hepatologlar, gastroenterologlar, endokrinologlar, hepatopatologlar, halk sağlığı ve metabolizma uzmanlarından oluşan akademik profesyonellerle birlikte isimlendirmede ve tanı kriterlerinde değişikliği içeren Delphi süreci başlatılmıştır.

Nisan 2022 ve Ocak 2023 tarihli toplantılar sonunda sağlanan fikir birliği ile yeni terminoloji ve tanımlamalar kabul edilmiştir.

Bu süreç sonucunda histopatolojik veya görüntüleme yöntemleri ile ortaya konmuş %5 ve daha fazla hepatosteatoz için “SKH-Steatotik Karaciğer Hastalığı” (Steatotic Liver Disease-SLD) çeşitli steatoz nedenlerini kapsayıcı, farklı etiyolojileri kategorize edici çerçeve bir terim olarak seçilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Steatotik karaciğer hastalığı

NAYKH yerine “metabolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili steatotik karaciğer hastalığı” (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-MASLD) terimi kullanılmıştır. Böylece potansiyel damgalayıcı “yağlı” ve dışlayıcı “alkolik olmayan” ifadelerin yerini etyolojik olarak daha doğru “metabolik fonksiyon bozukluğu” ve dışlayıcı olmayan “steatotik” ifadeleri almıştır. Ayrıca nonalkolik steatohepatit terimi, ayrı bir terim olarak ve önemi korunarak “metabolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili steatohepatit” (metabolic-

dysfunction associated steatohepatitis - MASH) olarak yeniden adlandırılmıştır (1).

En güncel tanımlamaya göre metabolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili steatotik karaciğer hastalığı tanısı için 2 temel kriter kullanılmaktadır.

- **Bir veya daha fazla kardiyometabolik risk faktörünün varlığı**

Kardiyometabolik Risk Faktörleri (Erişkinler için)

- Beden kitle endeksi VKİ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ veya bel çevresinin erkeklerde $\geq 94 \text{ cm}$, kadınlarda $\geq 80 \text{ cm}$ olması
- Açlık kan şekerinin $\geq 100 \text{ mg/dl}$ [5.6 mmol/L] veya 2. Saat tokluk kan şekerinin $\geq 140 \text{ mg/dl}$ [7.8 mmol/L] veya HbA1c $\geq \%5.7 \text{ mg/dl}$ [39 mmol/mol] veya tip 2 diyabet tanısı veya antidiyabetik tedavisi alıyor olmak
- Kan basıncının $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ olması veya antihipertansif ilaç kullanımı
- Plazma trigliseritlerinin $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1.70 \text{ mmol/L}$) olması veya lipit düşürücü ilaç kullanımı
- Plazma HDL kolesterol düzeyinin erkeklerde $\leq 40 \text{ mg/dl}$ ($\leq 1.0 \text{ mmol/L}$), kadınlarda $\leq 50 \text{ mg/dl}$ ($\leq 1.3 \text{ mmol/L}$) olması veya lipit düşürücü ilaç kullanımı

- **Klinik olarak önemli miktarda alkol alımının olmaması (günlük erkeklerde 30 g/dl, kadınlarda 20 g/dl altında)**

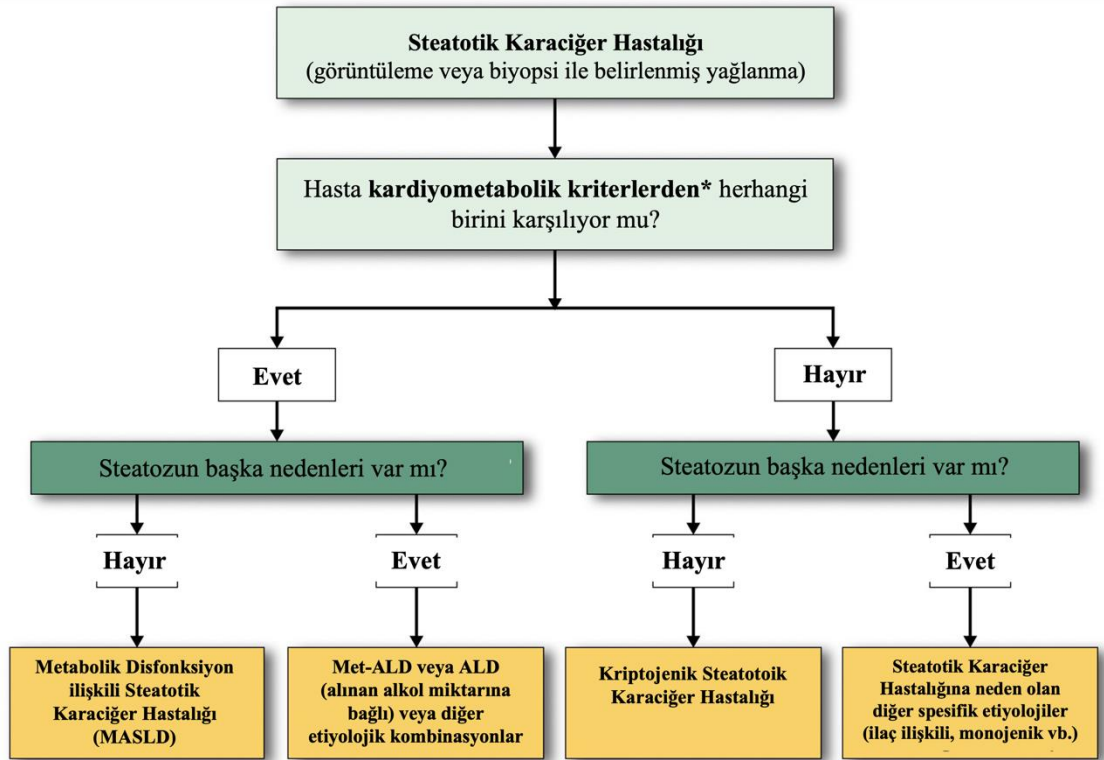
Ayrıca yeni konsensusta alkol kullanımının hastalığın doğal seyrini ve tedaviye yanıtını değiştirmesindeki rolü nedeniyle kadınlarda haftalık 140-350 gr (ortalama günlük 20-50 gr), erkeklerde haftalık 210-420 gr (ortalama günlük 30-60 gr) alkol tüketimi olan hastalar için metabolik fonksiyon bozukluğu ve alkolle ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (metabolic dysfunction and alcohol-associated steatotic liver disease-MetALD)” tanımlandı. Bu tanımlamanın içerisinde kavramsal olarak MASLD veya ALD’nin (alkolle ilişkili karaciğer hastalığı-alcohol-associated ‘alcohol-related’ liver disease) baskın olarak görülebildiği bir süreklilik vardır. Bu yeni kategori, metabolik disfonksiyon ile

alkolle ilişkili karaciğer hastalığının sinerjistik etkilerinin klinik olarak araştırılması ve yeni ilaç çalışmalarına alan açılması açısından önemlidir.

Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı metabolik risk faktörlerine sahip olmayan günlük 30-60 g/dl'den fazla tüketimi olan hastalar için kullanılmaktadır.

Steatotik karaciğer hastalığı için spesifik sebepleri bilinen olgular için ayrı bir kategori oluşturulmuştur. Örneğin; ilaç ilişkili karaciğer hastalığı (drug-induced liver injury-DILI, lizozomal asit lipaz eksikliği, hipobetalipoproteinemi, Wilson hastalığı, çölyak, malnutrisyon, HIV, HCV.)

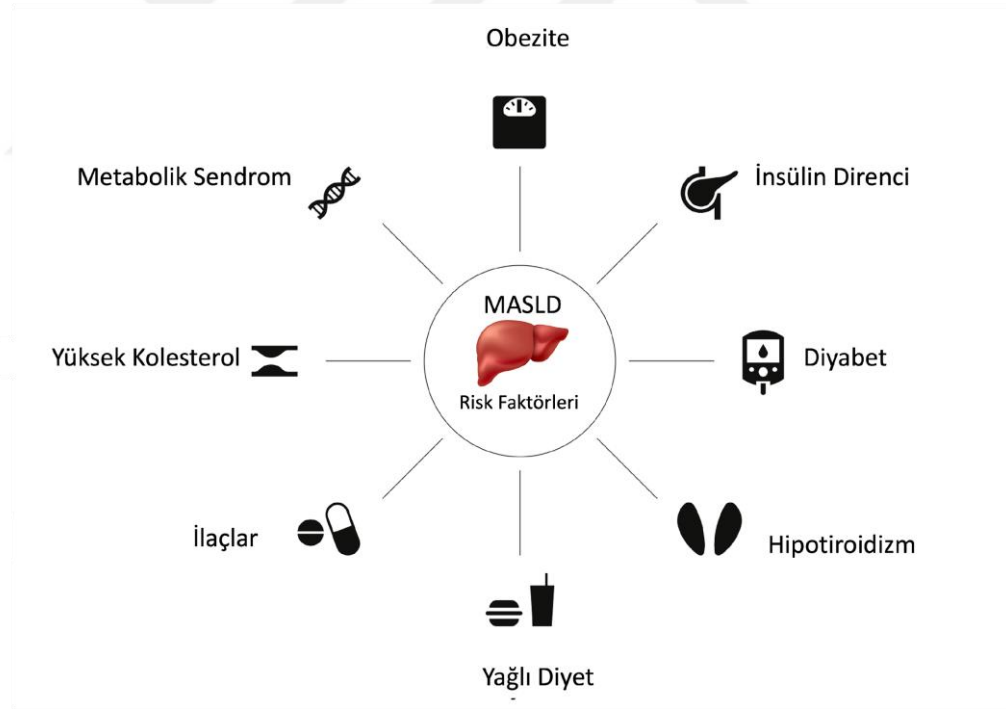
Tanımlanabilir bir nedeni olmayan olgular ise kriptojenik steatotik karaciğer hastalığı (cryptogenic steatotic liver disease) olarak gruplandırılmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Steatotik karaciğer hastalarında tanısal yaklaşım

2.4.2. Hepatosteatozun Etyopatogenezi ve Risk Faktörleri

MASLD'nin klinik sunumu ve hastalık seyrindeki heterojenlik; yaş, cinsiyet, hormonal durum, etnik köken, diyet, alkol alımı, sigara kullanımı, genetik yatkınlık, mikrobiyota ve metabolik durum gibi birçok faktörden etkilenir. MASLD ile ilişkili risk faktörleri; obezite, T2DM, hipertrigliseridemi ve metabolik sendrom olarak belirlenmiştir. Şüpheli risk faktörlerinde hipotiroidizm, hipopituitarizm, hipogonadizm, obstrüktif uyku apne hastalığı, polikistik over sendromu, total parenteral beslenme, aşırı fruktoz alımı ve hızlı kilo kaybı bulunmaktadır (Şekil 7). Farklı genlerdeki en az 5 yaygın varyant MASLD ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar; PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 ve HSD17B13 genleridir. Enflamatuvar, bağışıklık ve metabolizma ile ilgili, oksidatif stres, adipokin ve miyokin ile ilişkili genlerdeki polimorfizmler dahil olmak üzere birçok başka genle ilişkiler bildirmiştir (31).



Şekil 7. MASLD risk faktörleri

MASLD patogenezi halen net olarak açıklanamamakla birlikte gelişiminde, farklı patolojik yollar rol almaktadır. Day ve ark. tarafından öne sürülen 'çift vuru hipotezi' en çok kabul gören teoridir (32). Bu teoriye göre ilk

aşamada serbest yağ asitlerinin artışı, lipit atılma hızını aşar ve karaciğerde trigliserit birikimi meydana gelir (33). Ayrıca artmış insülin direnci varlığında insülin adipolizi baskılayamaz, iskelet kasına glukoz alımını azaltarak hiperglisemiye yol açar ve periferik lipoliz ile yağ dokusundan karaciğere serbest yağ asidi taşınmasında artışa neden olur. Buna ek olarak de novo lipogenez ile oluşturulan yağ asitlerinden sentezlenen triaçilgliseroldeki artışla birlikte karaciğer yağlanması gelişir. Önceki çalışmalar, MASLD hastalarında hepatik trigliserit birikiminin %60'ının dolaşımdaki serbest yağ asitlerinden, %25'inin de novo lipogenezden ve %15'inin diyetten kaynaklandığını göstermiştir.

İkinci vuru ise yağlanma nedeniyle hasara yatkın hale gelen karaciğer hücrelerinde, lipotoksik oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, endoplazmik retikulum stresi, lipid peroksidasyonu, tümör nekrozis faktör- α gibi inflamatuvar sitokinlerin etkisi ve adiponektin, leptin gibi hormonlar nedeniyle oluşmuş inflamasyondur (steatohepatit). Sonraki aşama ise hepatosellüler karsinom ve portal hipertansiyon gibi komplikasyonlara yol açabilen, inflamatuvar mediyatörler aracılığıyla stellat hücre aktivasyonu nedeniyle oluşmuş fibrozistir (34).

Tüm bunlarla beraber, 'çift vuru hipotezi' MASLD'de meydana gelen metabolik ve moleküler değişiklikleri açıklayamaması nedeniyle geçerliliğini yitirmiştir. Bu nedenle, genetik olarak yatkın denekler çoklu epigenetik faktöre maruz kaldıklarında, karaciğer hasarının ve MASLD gelişiminin devam edebileceğini belirten "çoklu vuruş" hipotezi önerilmiştir. Bu hipotez, MASLD patogenezinin ve ilerlemesinin çok karmaşık olduğunu ve insülin direnci, anormal hormonal sekresyon, obezite, diyet, genetik faktörler, immün aktivasyon ve daha yakın zamanda gösterildiği gibi, bağırsak disbiyozu gibi birçok faktörün uyumlu etkileşimini içerdiğini vurgulamaktadır (33), (35).

Ayrıca araştırmacılar, karaciğer fibrogenezi ve MASLD'nin yüksek sempatik aktivasyonla ilişkili olduğuna dair net kanıtlar bildirmişlerdir. Hem hayvan modellerinde hem de insanlarda, norepinefrin ve nöropeptid Y gibi

dolaşımdaki nörotransmitterlerde bir artışla belirtildiği gibi sempatoeksitasyonun, hepatik stellat hücrelerde hepatik stres ve fibrogenezi indüklediği tanımlanmıştır (36).

2.4.3. Hepatosteatozun Epidemiyolojisi

MASLD'nin genellikle asemptomatik olması, tarama standardizasyonunun olmaması ve kesin tanısının karaciğer biyopsisi ile konması nedeniyle genel popülasyonda gerçek sıklığı net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte yakın zamanda yapılan bir meta-analizde küresel prevalansının yaklaşık %32,4 olduğu tahmin edilmekte olup en yaygın karaciğer hastalığıdır. Neredeyse 3 kişiden birisi MASLD'den etkilenmektedir. Karaciğere bağlı morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (37), (38). 2030 yılında siroz ve karaciğer naklinin en sık sebebi olması beklenmektedir. Eşlik eden kardiyak ve onkolojik hastalıklarla birlikte değerlendirildiğinde bireylere, topluma ve sağlık sistemine önemli yükler oluşturmaktadır. MASLD'nin direkt olarak sağlık sistemleri üzerinde Birleşik Krallık, Fransa, Almanya ve İtalya'da yaklaşık toplam 35 milyar Euro, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise yaklaşık 100 milyar Dolar ekonomik yükünün olduğu belirtilmiştir (39). Görülme sıklığı Orta Doğu ve Güney Amerika kıtalarında en yüksekken Afrika kıtasında en azdır. Türkiye'de ise MASLD'nin görülme sıklığı Avrupa (%23) ve Asya (%27) kıtalarının genel görülme sıklığı ile benzerdir. Bununla birlikte klinik çalışmalarda batı tarzı beslenmenin yaygınlaşması, sedanter yaşam, obezite ve buna eşlik eden metabolik sendrom, T2DM gibi klinik durumların artışıyla MASLD prevalansının da arttığı belirtilmektedir. En yüksek prevalanslar 40-49 yaşlar arasında görülmekle birlikte çocuklarda ve ergenlerde saptanma sıklığı son dönemlerde giderek artmaktadır. MASLD'nin genel prevalansı erkeklerde (%39.7) kadınlara (%25.6) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (37), (40), (41).

2.4.4. Hepatosteatozda Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hepatosteatoz genellikle asemptomatik olmakla birlikte; halsizlik, batın sağ üst kadranda ağrı ve dolgunluk hissi gibi semptomlar izlenebilmektedir.

Fizik muayenede hepatomegali saptanabilir. Laboratuvar incelemede en sık serum AST ve ALT değerlerinde yükseklik saptanmaktadır. Bu yükseklik genellikle normal serum AST ve ALT değerlerinin üst limitinin 1-4 katı arasındadır. Fakat bu değerlerin hepatosteatoz hastalarında normal sınırlarda da olabileceği unutulmamalıdır. AST/ALT oranı genellikle 1'in altında olup 1'in üzerine çıktığı olgularda fibrozis ve siroz gelişme riski artmaktadır. Serum ALP ve GGT seviyeleri de bazı hastalarda yüksek bulunabilmektedir. Hepatosteatoza metabolik sendrom, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi klinik tablolar da eşlik ediyor ise bu antitelere ait laboratuvar değişiklikleri saptanabilir. Fibrozis, siroz ve portal hipertansiyon geliştiğinde hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi, trombositopeni, protrombin zamanında uzama görülebilir. İnflamasyon belirtici olarak serum ferritin seviyesinde yükselme izlenebilir (42,43). Yakın zamanda NASH Klinik Araştırma Ağı (NASH Clinical Research Network), 628 yetişkin NAYKH hastasını değerlendirdiği çalışmada ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kadınlarda >300 ng/mL ve erkeklerde 400 ng/mL serum ferritin seviyesinin bağımsız olarak ileri fibrozis ve yüksek non alkolik steatoz ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (44).

2.4.5. Hepatosteatozun Seyri

MASLD, hepatositlerde trigliseritlerin birikmesiyle iyi huylu steatoz olarak başlar ve bu, tersine çevrilmezse steatohepatite ilerler. Steatohepatit; lobüler inflamasyon, hepatosit balonlaşması, fibroz ve siroz ile karakterizedir.

Tek başına steatozun, steatohepatit ve fibrozise ilerlediği bilinmektedir, steatohepatitte ise fibrozis görülme ihtimali daha yüksektir (45). Ayrıca, herhangi bir fibrozisin, ciddi fibrozis yokluğunda (evre 3-4) bile, fibrozisin olmamasıyla karşılaştırıldığında, MASLD'de artan mortalite veya karaciğer transplantasyonu oranıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). Bu nedenle, ciddi fibrozis ve/veya steatohepatite ilerlemeden önce fibrozis ve steatozun erken teşhisi ve taranması MASLD'de prognostik açıdan önem arz etmektedir.

MASLD'nin çok yüksek prevalansına rağmen, bireylerin yalnızca %20'sinde, MASLD'nin hepatik nekroinflamasyon ve fibrozisin siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma doğru daha hızlı ilerlemesiyle birlikte aktif formu olan MASH gelişir (48). Steatohepatit ve steatotik karaciğer hastalarında hasar ilerleme, gerileme ve durağan kalma eğiliminde olabilir. Yapılan çalışmalarda steatohepatit olgularının %30 ile %40'ı arasında ilerleme, %40 ile %50 arasında durağan kalma ve %10 ile %20'sinde gerileme şeklinde seyredeceği bildirilmiştir (49,50).

MASLD'nin histolojik özellikleri arasında karaciğer fibrozisinin şiddeti, karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalite ile en güçlü korelasyona sahip olan özelliktir (47), (51). MASLD ve steatohepatit hastalarının her ikisinde de fibrozis gelişebilmesine rağmen fibrozis progresyonu, steatohepatit hastalarında daha hızlıdır. Bir meta analizde, steatohepatit hastalarında fibrozis, ortalama 7,1 yılda 1 evre ilerlerken, MASLD hastalarında, 14,3 yılda 1 evre ilerlemiştir (52). MASLD'li hastalarda karaciğerdeki fibrozis evresi arttıkça mortalite riski katlanarak artmaktadır (53).

Hepatosteatozun erken teşhisinin ve tedavisinin hastalığın ilerlemesini durduğu veya tersine çevirdiği bilinmektedir (54). Sağlıklı yaşam tarzı önerileri ile karaciğerdeki histopatolojik yağ birikiminin zamanla azaldığı gösterilmiştir.

MASLD hastalarında başlıca ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar, ekstrahepatik kanserler ve karaciğer ilişkili hastalıklar gelmektedir (55).

2.4.6. Hepatosteatoz Tanısı

MASLD'yi değerlendirmek için klinik olarak önemli olan temel özellikler hepatosteatoz varlığı ve derecesi ile eşlik eden steatohepatit ve karaciğer fibrozisidir.

Hepatik yağ içeriğinin doğru şekilde belirlenmesi oldukça önemlidir çünkü yağ miktarı karaciğer hasarında ve spektrumun ilerlemesinde önemli bir faktördür (56).

Hepatosteatozun şiddetini belirlemede en önemli 2 parametre; inflamasyonun derecesi ve fibrozisin miktarıdır (57). Steatohepatit hepatoselüler hasar ile karakterizedir. Steatohepatitin doğru ve erken teşhisi oldukça önemlidir. Çünkü fibrogenezin dinamik doğası göz önünde bulundurulduğunda; sinsi bir hastalık olan steatohepatitte karaciğer fibrozisin evresinin hangi aşamada olduğunun tespiti; hastaların siroz veya hepatoselüler kansere ilerlemesinin önüne geçilebilmesinde önemli bir faktördür. Hastalık aktivitesi ve karaciğer fibrozisinin derecesini bilmek, hastalığın ağırlığını ve prognozunu ön görmek için gereklidir. Steatohepatitin siroza daha sık ilerlemesi, karaciğer ile ilişkili hastalık ve kardiyovasküler hastalık riskini basit steatozdan çok daha fazla artırması nedeniyle, bu iki antitenin birbirinden ayrılmasına büyük ihtiyaç vardır.

MASLD'de biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik tanısal testler, tanının konulması, inflamasyon derecesinin saptanması, fibrozis evresinin belirlenmesi ve ayırıcı tanı yapılabilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

2.4.6.1. Histopatoloji

Günümüzde hepatosteatoz tanısında, hepatosteatozun miktarının belirlenmesinde, evrelendirilmesinde, etyolojisinin saptanmasında, inflamasyon ve fibrozis varlığının ve derecesinin gösterilmesinde altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir (58). 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 (59).

Biyopsi aracılığıyla yapılan histopatolojik örneklemenin radyolojik görüntülemelere ve laboratuvar testlerine en önemli üstünlüğü, basit steatoz-

steatohepatit ayrımını güvenilir bir şekilde yapabilmesi ve eşlik edebilecek fibrozis varlığını ortaya koyabilmesidir (60).

NAYKH aktivite skoru (NAS), karaciğer biyopsisinde steatoz (0-3), lobüler inflamasyon (0-3) ve hepatositer balonlaşma dejenerasyonu (0-2) skorlarının toplamıyla elde edilen toplam skoru 0 ile 8 arasında değişen yarı kantitatif bir hastalık aktivite ölçüsüdür (Tablo 1) (61).

Tablo 1. NAYKH aktivite skoru (NAS)

Derece	Yağlanma	Balonlaşma Dejenerasyonu	Lobüler İnflamasyon (x200 büyütme)
0	<%5	Yok	Yok
1	%5 – 33	Hafif (az sayıda, perisantral)	< 2 odak
2	%33 – 66	Belirgin (çok sayıda, dağınık)	2 – 4 odak
3	>%66		> 4 odak

Retrospektif bir çalışmada NAS'ın artmasının hastalık ilerlemesiyle yakından ilişkili olduğu ve skor arttıkça fibrozisin arttığı gösterilmiştir (62). Aktivite skoru 0 ile 2 arasında olan vakaların tanısının büyük ölçüde steatohepatit olmadığı kabul edilirken, 5 ve üzeri skor alan vakaların çoğu steatohepatit olarak teşhis edilmiştir. Aktivite skoru 3 ve 4 olan vakalar ise olası steatohepatit olarak gruplanmıştır (59).

Histopatolojik olarak fibrozis evrelemesinde, “Non Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2) (59). Histolojik skorlama sistemi evreleme için evre 0 (fibrozis yok)’dan evre 4’e kadardır.

Tablo 2. NASH-CRN fibrozis evreleme sistemi

Fibrozis Evre		Tanımlama
0		Yok
1	A	Perisantral sinüzoidal fibrozis, hafif (ancak, kollajen boyaları ile saptanabilen)
	B	Perisantral sinüzoidal fibrozis, belirgin (H&E boyalı kesitlerde fark edilebilen)
	C	Portal fibrozis ve/veya periportal fibrozis
2		Perisantral sinüzoidal fibrozis (+) portal/periportal fibrozis
3		Köprüleşme fibrozisi (santral-santral, santral-portal, portal-portal)
4		Siroz (inkomplet veya komplet)

Ancak karaciğer biyopsisinin MASLD tanısında etkinliğini kısıtlayan çeşitli faktörler vardır. Biyopsinin invaziv doğası, hastane yatışı gerektirmesi, yüksek maliyeti, biyopsi yerinde ağrı, sağ omuz ağrısı, bulantı, vazojenik hipotansiyon gibi sık görülebilen minör ve nadir olmakla birlikte (%1-3) hemoraji, subkapsüler hematoma, organ perforasyonu, pnömotoraks, enfeksiyon, peritonit, safra kaçağı gibi majör komplikasyon riskinin bulunması, hastalığın seyrinin takibinde ve tedavi yanıtının değerlendirilebilmesi için sık tekrarlanamaması, tarama amaçlı kullanılamaması gibi sorunları barındırmaktadır. Nadir olmakla birlikte (1/12.000) işleme bağlı mortalite görülebilmektedir (63). Ayrıca karaciğer biyopsisinin alındığı bölge, örnek hacmi, örnekleme sayısındaki farklılık ve patoloğun deneyimi değerlendirmeyi etkileyebilmektedir. Çeşitli çalışmalarda değerlendirmeyi yapan patoloğlar arasında uyumsuzluklar olabileceği saptanmıştır. Ratziu ve ark. yapmış olduğu çalışmada, karaciğerden biyopsi yapılan hastalarda biyopsi girişi esnasındaki açılarının farklı olmasının yağlanmanın tanısında ve derecelendirilmesinde farklılıklar oluşturabileceği gösterilmiştir (64). Başka bir çalışmada, MASLD tanısının karaciğer biyopsi materyalinin uzunluğu ve materyal sayısı ile alakalı olduğu ileri sürülmüştür (65). Karaciğer biyopsisi ile tüm karaciğerin yaklaşık sadece 1/50.000'i örneklediğinden örneğin tüm karaciğeri temsil etmesi ve karaciğerin tamamı ile ilgili bilgi vermesi mümkün olmamaktadır. Özellikle hepatosteatoz paterni heterojen olan olgularda biyopsinin doğruluğu azalmaktadır (66).

Hepatosteatozun son derece yüksek prevalansı göz önüne alındığında, karaciğer biyopsisinin steatohepatit için tarama veya takip açısından uygun olmayacağı düşünülmektedir. Günümüzde invaziv tekniklerin dezavantajlarının üstesinden gelebilmek adına MASLD'de steatohepatit ve hepatik fibrozu değerlendirmek ve ileri fibrozisi dışlamak için ilk triyaj aracı noninvaziv tanı yöntemleridir.

Noninvaziv tanı yöntemleri, rutin biyokimyasal parametrelere dayanan skorlama sistemleri ve görüntüleme yöntemlerini içermektedir (67).

2.4.6.2. Biyokimyasal Skorlama Sistemleri

Günümüzde basit steatoz-steatohepatit ve fibrozis ayrımını yapabilecek laboratuvar testi mevcut değildir. Steatohepatit tanısı koymak için validasyonu tamamlanmış bir test henüz bulunmamakla birlikte, serum sitokeratin-18 fragmanları ve aktive plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in MASLD ve MASH ayrımında kullanılabileceği ileri sürülmektedir (68,69).

Steatohepatiti basit steatozdan ayırt etmek için izole serum biyobelirteçlerin optimal olmayan tanısal performansı göz önüne alındığında, farklı parametreleri birleştiren çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir (Tablo 3). NAFLD fibrozis skoru (NFS), AST-Platelet Ratio Index (APRI), Gelişmiş karaciğer fibrozis skoru (ELF), FibroTest, FIB-4 indeksi, Forns indeksi gibi algoritmalar ile karaciğer fibrozisi erken evrede saptanabilir ve invaziv tanı yöntemlerine olan ihtiyaç en aza indirilebilir.

Tablo 3. MASLD hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlar

Test	Parametreler	AUROC
APRI (AST/Platelet oran indeksi)	AST, Trombosit	0.77
BARD	VKİ, AST, ALT, DM	0.76
FIB-4 Skoru	Yaş, AST, ALT, Trombosit	0.84
NFS (NAFLD Fibrozis Skoru)	Yaş, VKİ, DM, AST, ALT, Albümin, Trombosit	0.84

2.4.6.2.1. FIB-4 Skoru

Literatürde yaş, AST, ALT ve trombosit sayısını içeren formülle hesaplanan fibrozis-4 (FIB-4) skoru, steatohepatiti steatozdan ayırt etmek için en umut verici ve en basit puanlama sistemi olarak karşımıza çıkmaktadır (70). FIB-4 skoru, pratik hesaplanabilmesi, ucuz olması, 1. basamak hizmette dahi uygulanabilmesi nedeniyle kullanışlıdır. Shah ve ark. tarafından 541 MASLD hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, FIB-4 skorunun çeşitli serum belirteçleri arasında karaciğer fibrozisini tahmin etmede daha iyi tanısallığa sahip olduğu bulunmuştur (71). Xiao G. ve ark. yaptığı bir çalışmada ise FIB-4 skorunun karaciğer fibrozisini değerlendirmede kullanılan noninvaziv testler arasında ileri fibrozisi saptamada en iyi performansı sunduğu gösterilmiştir (72). 2021 yılında yayınlanan Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) çalıştay raporunda aile hekimleri, iç hastalıkları uzmanları ve endokrinoloji uzmanlarına yönelik fibrozis değerlendirme algoritmasında MASLD hastalarında fibrozis değerlendirmesi için ilk test olarak FIB-4 skorunun kullanılması ve FIB-4 skorunun ≥ 1.3 olması durumunda gastroenteroloji konsültasyonu ve fibrozis için ek elastografik değerlendirme önerilmektedir. İleri evre fibrozis öngörülen hastalarda ise karaciğer biyopsisi önerilmektedir.

FIB-4 Skoru: $(\text{yaş [yıl]} \times \text{AST [U/L]} / (\text{trombosit sayısı [10}^9 \text{/L]} \times \sqrt{\text{ALT [U/L]}})$ formülü ile hesaplanmaktadır (73).

Sterling ve ark. yaptığı çalışmada FIB-4 skoru <1.45 değeri için %70 duyarlılık ve %90 negatif prediktif değer; FIB-4 skoru >3.25 değeri için %97 özgüllük ve %65 pozitif prediktif değer olarak bulunmuştur (74).

İlerlemiş fibrozisin öngörülmesi için invaziv olmayan biyobelirteçler ve skorlamalar açısından birçok ilerleme kaydedilmiştir ancak steatohepatitin öngörülmesi konusunda yeterince çalışma yoktur.

2.4.6.3. Hepatosteatoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri

2.4.6.3.1. Ultrasonografi

2.4.6.3.1.1. Konvansiyonel Ultrasonografi

Hepatosteatoz tarama, tanı ve takibinde en sık başvurulanan radyolojik modalite düşük maliyeti, kolay ulaşılabilir olması, tekrarlanabilmesi, radyasyon içermemesi ve noninvaziv olması sebebiyle ultrasonografi (USG)'dir (75).

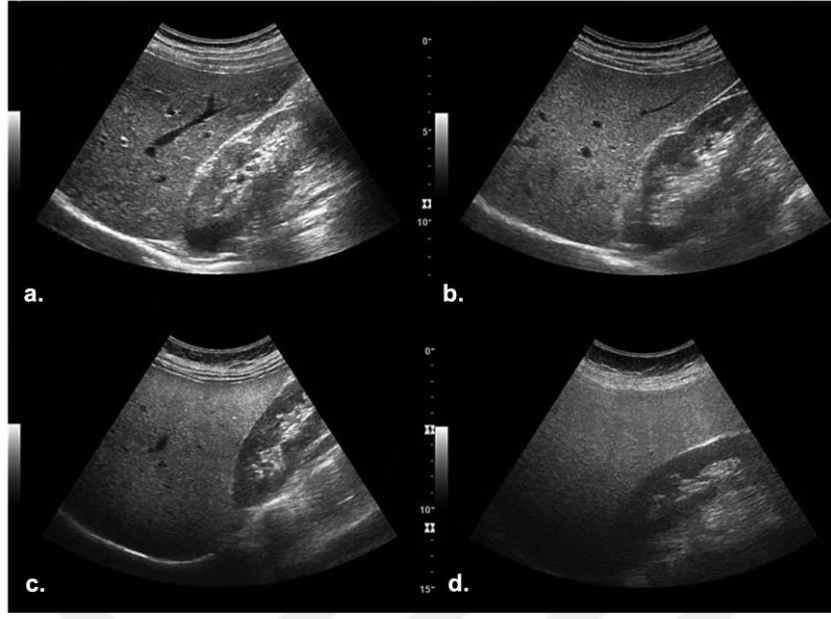
Ultrasonografi, enerji olarak yüksek frekanslı ses dalgalarını kullanan, sesin farklı ortamlardaki iletim özelliklerine dayanan, doku yüzeylerinden yansıyan sesin dönüş süresi ve amplitüdüne göre görüntü oluşturan bir radyolojik modalitedir. Sesi oluşturan birim zaman (s) içindeki titreşim sayısına frekans denir. Frekans birimi Hertz (Hz)'tir. Tıpta kullanılan ses frekansı 1-30 megahertz (MHz) arasındadır. Hepatobiliyer ultrasonografi, genellikle düşük frekanslı (2-6 MHz) konveks probalar ile yapılmaktadır.

Normalde USG'de karaciğer parankimi homojen ekopaterndedir ve normal böbrek korteksi ile dalak ekojenitesine göre izo veya hafif hiperekojendir. Hepatosteatozda, hücre içi yağ birikiminin ultrasonografik ses dalgalarını daha fazla yansıtması sebebiyle karaciğer parankiminde ekojenite artışı izlenir. Hepatosteatozda karaciğerin ultrasonografik bulguları yağlanma miktarına, yağlanmanın diffüz, fokal veya heterojen olmasına bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Steatoz karaciğerde sıklıkla diffüz-homojen olarak dağılır, ancak %10-15'i atipik, homojen olmayan coğrafik dağılım göstererek fokal, multifokal, subkapsüler ve perivaksüler paternde görülebilir. Hiperekojen alanlar fokal yağlanma alanlarıyken hipoekoik alanlar fokal yağlanmadan korunmuş alanlar olarak karşımıza çıkar. Bu alanlar genellikle segment 4 düzeyinde, safra kesesi komşuluğunda, portal ven anteriorunda ve falsiform ligaman etrafındadır. Bu dağılım vasküler varyasyonlarla ilişkilendirilmiştir (76).

Difüz hepatosteatoz ultrasonografik olarak 3 evreye ayrılır.

- **Grade 1:** Karaciğer ekojenitesinde böbrek korteksi ve dalağa kıyasla minimal artış izlenir. İntrahepatik portal ven dallarının ve safra kanallarının sınırları ile diyafragma net olarak seçilebilir.
- **Grade 2:** Karaciğer ekojenitesinde orta derecede artış izlenir. İntrahepatik portal ven dallarının ve safra kanallarının sınırları bulanıklaşır.
- **Grade 3:** Karaciğer ekojenitesinde belirgin derecede artış izlenir. Ses dalgalarının zayıf penetrasyonu nedeniyle intrahepatik portal ven dallarının ve safra kanallarının sınırları ile karaciğerin posterior kesimleri ve diyafragma ayırt edilemez (Resim 1) (77).



Resim 1. Hepatosteatozun ultrasonografik derecelendirmesi. **(a)** Normal karaciğer, **(b)** Grade 1 hepatosteatoz, **(c)** Grade 2 hepatosteatoz, **(d)** Grade 3 hepatosteatoz

Literatürde yapılan çalışmalarda USG'nin hafif hepatosteatozu saptamadaki performansı düşüktür ve %60,9-%65 arasında bildirilen duyarlılık gösterilmiştir. Ruben Hernaez ve ark. tarafından yapılan bir meta analizde ise orta ve şiddetli ($\geq$ %20-%30) hepatosteatozda histopatoloji ile kıyaslandığında ultrasonun genel duyarlılığının %84,8 özgüllüğünün %93,6 olduğu bildirilmiştir (78).

Konvansiyonel USG'de hepatosteatoz karaciğerin B mod görüntülerinin kalitatif özelliklerine dayanarak değerlendirir. Kalitatif özellikler arasında karaciğer parankim hiperekojenitesi, derin karaciğer dokusunda sinyal kaybı, kabalaşmış görüntü, damarların, safra yollarının ve diyaframın sınırlarının netlikle seçilememesi, artmış hepatorenal ekojenite ve fokal yağlanma ile yağlanmadan korunmuş alanlar yer alır (79). Konvansiyonel USG ile hepatosteatozun kantitatif değerlendirmesi yapılamamaktadır. Bu nedenle hepatosteatozun varlığının veya miktarının tespit edilmesinde gözlemciler arası ve gözlemci içi uyumsuzluklar bulunmakta olup yapan kişiye ve cihaza bağlı değişkenlikler izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda klasik sonografik

hepatosteatoz derecelendirmesi kullanıldığında, gözlemci içi uyum oranının %54-67 arasında, gözlemciler arası uyumun ise %47-63 arasında olduğu belirtilmiştir (80).

Ayrıca B mod ultrasonografi ile karaciğerde ekojenite artışı yapan diğer durumlarda hepatosteatoz tanısı zorlaşmaktadır. Eşlik eden kronik parankimal karaciğer hastalığı ve fibrozisin varlığı hepatik parankimal ekojeniteyi arttırabileceğinden, USG'nin hepatosteatozu tespit etmedeki tanısal performansını etkileyebilir. Bu nedenle USG'nin fibrozis ile yağlı karaciğer ayırımını yapmadaki etkinliği hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar ultrasonun fibrozis ile yağlanmayı birbirinden güvenilir bir şekilde ayıramayacağını göstermekteyken bazı çalışmalar en azından yüksek derecedeki fibrozisin posterior atenüasyon olmaksızın ekojeniteyi arttırmasının ayırım konusunda yardımcı olabileceğini öne sürmektedir (81). Beden kitle endeksi yüksek hastalarda ($>40 \text{ kg/m}^2$) sınırlılıklarının olmasına rağmen günümüzde USG hepatosteatozun tanısında ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir (75).

2.4.6.3.1.2. Semikantitatif Ultrasonografi

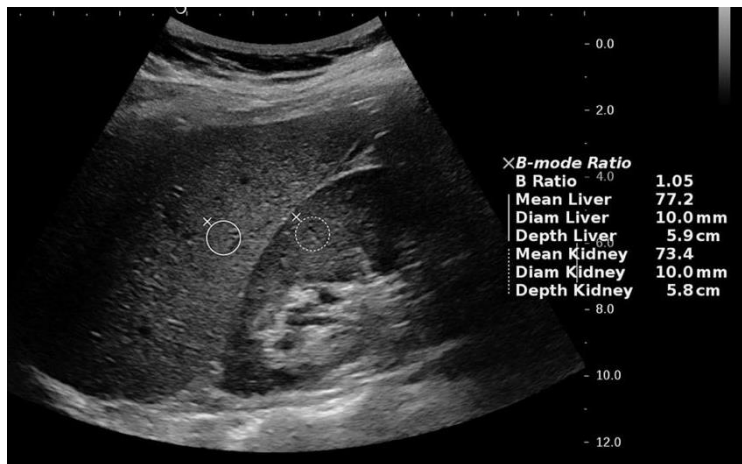
Kalitatif görsel temelli gri skala USG'nin tanımlanan kısıtlılıkları ve subjektifliği nedeniyle literatürde Hamaguchi skoru, US-FLI (Ultrasonographic Fatty Liver Indicator) skoru ve hepatorenal indeks gibi semikantitatif yöntemler önerilmiştir.

Hamaguchi skoru; hepatorenal ekojenite farklılığı, parlak karaciğer bulgusu, derin atenüasyon ve damar sınırlarında belirsizleşme olmak üzere 4 ultrasonografi bulgusuna dayanmaktadır. 94 hastada yapılan çalışmada biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldığında ≥ 2 skor alan hastalarda hepatosteatoz tanısında %91,7 duyarlılık ve %100 spesifite bildirilmiştir. Fakat bu yöntem geniş hasta serilerinde doğrulanmamıştır (82).

US FLI skorlaması; hepatorenal ekojenite farklılığı, posterior akustik atenüasyonda azalma, portal ve hepatik venlerin duvarlarının seçilmesinde zayıflık, safra kesesi duvarının görüntülenmesinde zorluk, diyaframın

seçilememesi ve fokal yağlanmadan korunmuş alanların varlığından oluşan 6 kritere dayanır. Yapılan çalışmalarda hepatosteatoz tanısı için toplam skorun en az 2 olması gerektiği gösterilmiş olup olmazsa olmaz temel kriter hepatorenal ekojenite farklılığı olarak belirtilmiştir. 4'ün altında toplam skorun ciddi yağlanmayı %94 negatif öngörü değeri ile dışladığı bildirilmiştir. Fakat bu skorlamanın geniş hasta gruplarında doğrulanması yapılmamıştır (83).

Hepatorenal indeks, karaciğer sağ lobuna ve böbrek korteksine yerleştirilen ROI'ler aracılığı ile bilgisayar destekli yazılım ve programlar kullanılarak karaciğerin böbreğe göre ekojenitesi histogram analizi ile ölçülür (Resim 2). Bu indeks hepatosteatoz derecesi ile iyi bir korelasyona sahiptir. Marshall ve ark. 1,28 veya daha yüksek bir hepatorenal indeksin, >%5 steatozu tanımlamak için %100 duyarlılığa ve %54 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (84). Shiralkar ve ark. PACS üzerindeki standart bir ROI aracını kullanarak doğrudan görüntülerden elde ettikleri ölçümlerle yaptıkları çalışmada 1,34 veya daha yüksek bir hepatorenal indeksin, >%5 steatozun belirlenmesinde %92 duyarlılığa ve %85 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (85). Literatür tarandığında 13 çalışmayı içeren bir meta analizde hepatorenal indeksin steatozda birleşik performansı, duyarlılık ortalama 78 ± 22 , özgüllük ortalama 91 ± 12 ve AUROC ortalama, $0,89 \pm 0,11$ bulunmuştur. Kesme değeri 1,17 ile 2,24 (ortalama, $1,5 \pm 0,4$) arasında saptanmıştır (86).



Resim 2. Hepatorenal indeks hesaplanması

Ancak hepatorenal indeks böbreğin kortikal ekojenitesini değiştiren hastalıklarda yanlış sonuçlar vermektedir. Eşlik eden büyük boyutlu ya da çok sayıda kistik veya solid kitle değerlendirmeyi kısıtlayabilmektedir. Ayrıca böbrek korteksine ve karaciğere aynı görüntüleme penceresinde ROI yerleştirmek her hastada mümkün olmamaktadır. Atrofik ve ektopik sağ böbrek olması durumlarında ve sağ nefrektomili olgularda bu yöntem kullanılamamaktadır (87).

2.4.6.3.1.3. Kantitatif Ultrasonografi

Hepatik steatozun miktarının belirlenmesinde geleneksel ultrasonun sınırlı kullanımı nedeniyle son zamanlarda karaciğer yağ içeriğini kantitatif olarak değerlendirebilen, temel akustik parametreleri ölçerek doku mikro yapısını tanımlamak için farklı yaklaşımlar kullanan yeni ultrasonografi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler, prob tarafından tespit edilen ve karaciğerdeki yağ içeriğini ölçmek için parametrelerin hesaplanmasına olanak tanıyan radyofrekans (RF) ekolarının analizine dayanır.

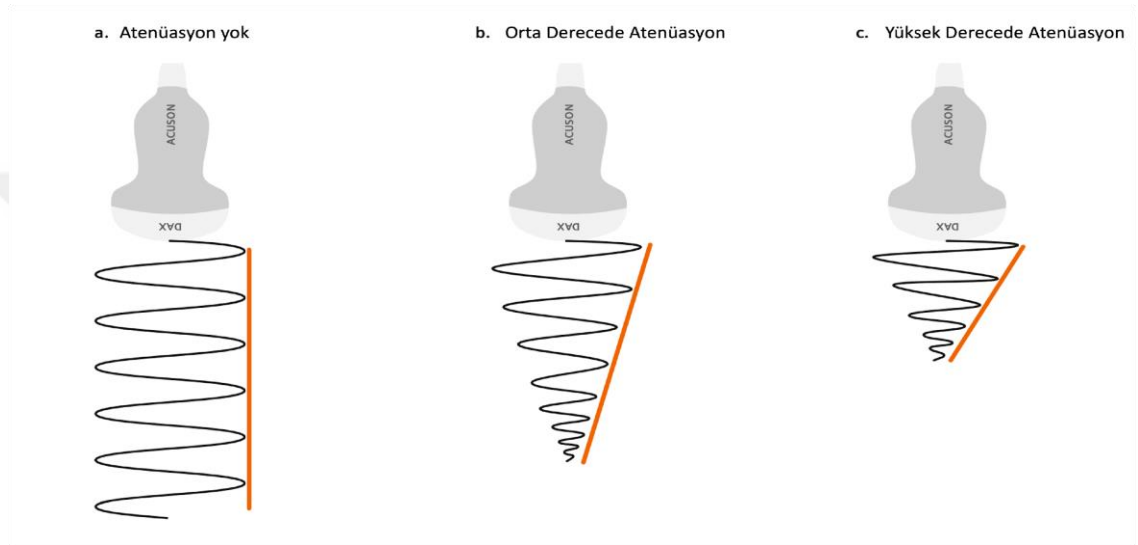
Bir ultrasonik dalga yumuşak doku boyunca yayıldığında, dalganın mekanik enerjisi ile dokular arasında bir etkileşim meydana gelir. Bu etkileşim ile enerji Emilimi, yansıması ve saçılması oluşur. Ultrason probuna doğru geri yayılan enerji, RF sinyali olarak adlandırılan ultrasonik eko sinyalini oluşturur. Bu RF sinyali, B mod US görüntüsünü üretmek için genellikle cihazın işlemesi sırasında kaybolan çok sayıda bilgi ve yapısal ayrıntı içerir. Kantitatif ultrasonografide geri saçılan bu ultrasonik RF sinyallerinin verileri aracılığı ile elde edilen atenüasyon katsayısı (AC), geri saçılım katsayısı (BSC) ve ses hızı parametreleri kullanılır.

2.4.6.3.1.3.1. Atenüasyon Katsayısı (AC)

Ultrason dalgalarının bir ortamda veya dokuda ne kadar hızla zayıfladığını veya azaldığını ölçen bir parametredir. Ultrason dalgaları dokudan geçerken, doku tarafından emilir, saçılır ve yansır. AC, bu enerji kaybının miktarını belirtir. Dokunun yoğunluğu, elastikiyeti ve dokunun içindeki yapısal özellikler gibi faktörlere ve frekansa bağlıdır. Zayıflama katsayısını

hesaplamak için ses alanı düzeltmesi; spektral kayma, spektral fark, logaritmik fark veya hibrit yöntemler gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. Genellikle dB/m veya dB/cm/MHz gibi birimlerle ifade edilir.

Yağ dokusu gibi daha az yoğun ve homojen dokular ve karaciğerdeki yağlanma gibi durumlar ultrason dalgalarını daha az emer ve saçar, bu nedenle daha yüksek AC değerlerine sahiptir (Şekil 8).

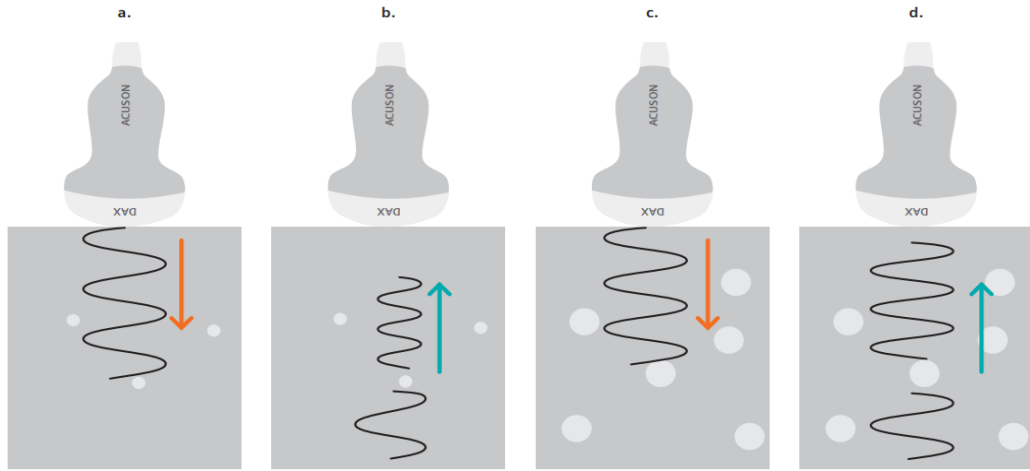


Şekil 8. Farklı derecelerde atenuasyon. Turuncu çizginin eğimi doku içindeki atenuasyon ile ilgilidir. Eğim miktarının artması daha büyük atenuasyon katsayısını gösterir. Suda görüntüleme yaparken neredeyse atenuasyon görülmezken **(a)**, orta ile yüksek dereceli atenuasyon değerleri **(b, c)** yumuşak dokularda (karaciğer, böbrek, yağ vb.) görülür.

Referans standart olarak karaciğer biyopsisi veya MRG-PDF (Manyetik Rezonans Görüntüleme Proton Dansite Yağ Fraksiyonu) kullanılan çalışmalar, hepatik steatozun değerlendirilmesi için USG sistemlerinde uygulanan AC algoritmalarının tanısal doğruluğunu değerlendirmiştir. Çoğu çalışma, 0,74 ile 0,97 arasında değişen AUROC ile iyi-mükemmel performans bildirmiştir (88).

2.4.6.3.1.3.2. Geri Saçılım Katsayısı (BSC)

Ultrason dalgaları, bir doku yüzeyine çarptığında bir kısmı geri yansır ve bu yansıma miktarı BSC ile belirlenir. Temelde B mod görüntülerin oluşturulmasında kullanılan bu yöntem, karaciğerin yağlanma düzeyini belirlemede ve karaciğer dokusunun heterojenitesini değerlendirmede kullanılabilir. Hücre boyutunun meydana gelen geri saçılma miktarı üzerinde doğrudan bir etkisi vardır. Lipid vakuelleri USG enerjisini saçarak yağlı karaciğerlerde daha yüksek bir geri saçılmaya yol açar. Hücre boyutu ne kadar büyük olursa, meydana gelen ses yansımalarının ve saçılmalarının derecesi de o kadar büyük olur (Şekil 9). B mod incelemede bu özellik steatotik karaciğerde geri saçılma derecesi yani ekojenitesi artmış parlak karaciğer görüntüsü olarak görülmektedir. Karaciğer ekojenitesi böbrek ekojenitesi ile karşılaştırdığında BSC kalitatif olarak kullanılmış olmaktadır. Algılanan BSC'ye dayalı bu görsel parlaklık değerlendirmesi, yarı-kantitatif hepatorenal indeks ölçümüne dönüştürülerek karaciğerin BSC'sini böbreğin BSC'si ile dolaylı olarak karşılaştırılır.



Şekil 9. Geri saçılım katsayısı. **(a)**, yayılan ses dalgası (turuncu ok) ile etkileşime giren küçük bir yağ partikülünü göstermektedir. Ses dalgası küçük yağ partikülü ile etkileşime girdiğinde, sadece küçük bir miktar yansıma ve/veya saçılma meydana gelir **(b)**. **(c)** ve **(d)**, aynı ses dalgası etkileşimini daha büyük bir yağ partikülü ile göstermektedir. Daha büyük partikül, ses dalgasının etkileşime girdiği daha geniş yüzey alanı nedeniyle daha fazla miktarda yansıma ve/veya saçılma üretir.

Hepatosteatozun değerlendirilmesi için AC ve BSC'nin doğruluğu literatürde gösterilmiştir. Lin ve ark. NAYKH olan ve olmayan 204 yetişkinden oluşan bir prospektif, kesitsel bir çalışma grubunda BSC'nin MRG-PDFF ($r = 0.80$) ile korele olduğunu göstermiştir. BSC, MRG-PDFF'yi referans olarak kullanarak NALFD'li hastaları tanımlamak için eğri altında 0,98'lik bir alan elde etmiştir (89). Paige ve ark. NAYKH olan 61 yetişkinden oluşan bir grupta histolojiyle doğrulanmış steatoz derecesini öngörmek için B mod USG, kantitatif USG ve MRI-PDFF'nin tanısal performansını karşılaştırmışlardır. B mod USG %51,7'lik bir derecelendirme doğruluğu elde ederken, AC, BSC ve MRG-PDFF sırasıyla %55,0, %68,3 ve %71,3'lük çapraz doğrulanmış derecelendirme doğruluğu elde etmiştir. Steatoz derecesi 1 ile ≥ 2 arasında ayırım yapmak için eğri altında kalan alanlar AC, BSC ve MRG-PDFF için sırasıyla 0,79, 0,85 ve 0,96 olarak bulunmuştur (90).

2.4.6.3.1.3.3. Ses Hızı Tahmini

Ultrasonografi sırasında karaciğer dokusunun akustik özelliklerini değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem temel olarak ultrason dalgalarının bir ortamda ilerleme hızı ile ilişkilidir ve karaciğer dokusunun ses hızını ölçerek yağlanma derecesini tahmin etmeye çalışır. Karaciğerdeki yağ oranının artması ses hızının azalmasına neden olur. Yapılan çalışmalarda bu değer MRG-PDFF ve biyopsi sonuçları ile yüksek oranda korele olduğu görülmüştür (91). Referans standart MRG-PDFF kullanılarak hepatosteatozu tespit etmek ve derecelendirmek için 100 hastayı içeren bir çalışmada ses hızı tahmini tekniğinin kesme noktası $\leq 1,537$ mm/ μ s alındığında herhangi bir derecedeki steatozu tespit etmede %80 duyarlılık ve %85,7 özgüllük göstermiştir. Kesme değeri olarak $\leq 1,511$ mm/ μ s'de S2 ve S3 steatoz %100 duyarlılık ve %96 özgüllükle teşhis edilmiştir (92). Fakat bu ön sonuçları doğrulamak için daha geniş hasta serilerinde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.6.3.1.3.4. Kontrollü Zayıflatma Parametresi (CAP)

Son zamanlarda geliştirilmiş başka bir ultrason temelli hepatosteatoz nicelleştirme aracı, transient elastografi (Fibroscan, Echosens, Paris, Fransa) ile elde edilen kontrollü zayıflatma parametresidir. Kontrollü zayıflatma parametresi hücresel yağ veziküllerinin ultrason dalgasını zayıflatma derecesini değerlendirir ve sonuçlar metre başına desibel (dB/m) olarak ifade edilir. 100 ile 400 dB/m arasında değişir. CAP, karaciğer sertlik ölçümü ile birlikte değerlendirilir ve bu ölçüm için de aynı RF verileri kullanılır. CAP değerleri, FibroScan sisteminin M ve XL probunda mevcuttur ve prob seçimi, ciltten karaciğer kapsülüne olan mesafeye (25 mm'ye kadar veya 25 mm'den fazla) göre yapılır (93). Fibroscan ile sertliği ölçülen karaciğer hacmi 3 cm³'tür, bu da karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüktedir. Dolayısıyla bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir. NAFLD/NASH'lı bir dizi hastada, referans standard olarak MRG-PDFF kullanılarak elde edilen yağlanma tanısı için optimal kesim değeri 288 dB/m olarak bulunmuştur (94).

Sasso ve arkadaşlarının karaciğer biyopsisi kullanılarak standart referans olarak hafif, orta ve şiddetli derecede yağlanmayı tespit etmek için eğri altında kalan alanların sırasıyla 0.91, 0.95 ve 0.89 olduğunu bildiren bir ön çalışmadan sonra, birçok çalışma CAP'ın karaciğer yağlanmasını kantitatif değerlendirmesinde umut verici doğruluğunu rapor etmiştir (95). Son zamanlarda yapılan 19 çalışmayı içeren bir meta analizde, AUROC; >S0 için 0.823, >S1 için 0.865 >S2 için 0.882 sınır değerlerde iyi tanısal performans sergilemiştir. S0, S1, S2'ye karşılık gelen optimal sınır değerler sırasıyla 248, 268, 280 dB/cm/MHz olarak bulunmuştur (96).

Çalışmalar, CAP değerlerinin steatozu olan ve olmayan hastaları ayırt etmede faydalı olabileceğini göstermiş olsa bile steatozun tespitine yönelik kesim noktası, karaciğer hastalığının nedenleri arasında ve yüksek VKİ gibi antropometrik ölçümlerde önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Ayrıca literatürde bireysel hasta verileriyle yakın zamanda yapılan bir meta analizde, NAYKH'li hastalarda karaciğer steatozunun derecelendirilmesinde CAP'ın yeterince doğru olmayabileceği gösterilmiştir. Karaciğer steatozunun ardışık dereceleri arasında CAP değerlerinin büyük oranda örtüşmesiyle karaciğer steatozunun miktarının belirlenmesine olanak tanır ancak bu özellik zaman içindeki değişiklikleri değerlendiren takip çalışmalarında kullanımını sınırlandırır (97).

CAP'ın diğer önemli bir kısıtlaması, muayene başarısızlığı olarak değerlendirilebilir. Son çalışmalara göre, CAP değeri elde etme başarısızlığı vakaların %6,2 ile %7,7'sinde görülmüştür ve daha büyük cilt ile karaciğer kapsül mesafesinin CAP değeri elde etmek için önemli bir etkileyici faktör olabileceği görülmüştür. MASLD'nin genellikle metabolik sendromun bir belirtisi olarak obezite ile ilişkilendirildiği göz önüne alındığında, obez hastalarda CAP değerlerini elde edememesi bu tekniğin önemli bir kısıtlamalarındandır.

Ayrıca CAP ölçüm için gri skala görüntüleri kullanmadığı için eş zamanlı karaciğer morfolojisini değerlendirmeye izin vermemektedir (98) ve CAP operatöre bağlı bir yöntemdir.

2.4.6.3.1.3.5. Kombine Kantitatif Yöntemler İçeren Ultrasonografi Teknikleri

Birden fazla nicel USG parametresini birleştiren yöntemlere baktığımızda piyasada bulunan USFF (Ultrasound Fat Fraction) olarak bilinen teknik, yapay zeka (AI) kullanarak zayıflama katsayısı (AC) ve doku saçılım dağılımı görüntülemeyi (TSI), BSC ile ilişkili olarak birleştirir. Hepatik steatozun (MRG-PDFF $\geq$ %5) tespiti için, USFF yönteminin 0,97'lik bir eğri altında kalan alanı bulunmuştur. Bu teknik hakkında şu anda büyük bir çalışma yayınlanmamıştır (99).

Yapay zeka kullanarak entegre geri saçılım katsayısı, sinyal-gürültü oranı ve US kılavuzluğunda zayıflama parametresini (UGAP) ilişkilendiren bir yöntem, steatozu (MRG-PDFF > %5 ile tanımlanan) tespit etmede iyi bir performans göstermiştir. Fakat bu çalışma, yalnızca steatoz tanısı koymak için bu tekniği değerlendirmiştir (100).

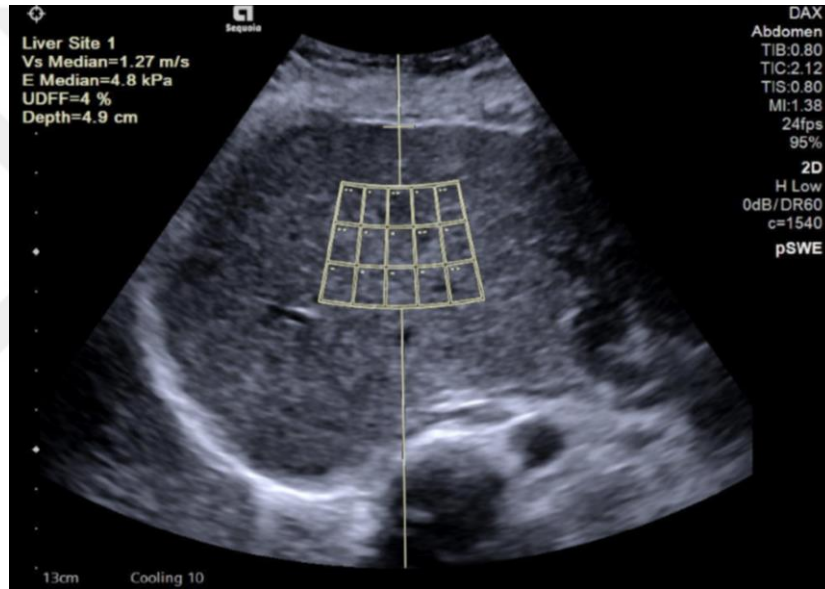
Referans standart olarak MRG-PDFF'yi kullanarak 1010 hastayı içeren bir kohortta UGAP'ın hepatosteatoz tanı ve derecelendirmesindeki etkinliğini değerlendiren bir çalışmada UGAP değerlerinin MRG-PDFF ile önemli ölçüde korelasyon (ICC = 0,768) gösterdiği ve Bland-Altman analizi iyi bir uyuma sahip olduğu gösterilmiştir. Steatoz derecesini ayırt etmek için AUROC'ler $S \geq 1$ (MRG-PDFF $\geq$ %5,2), $S \geq 2$ (MRG-PDFF $\geq$ %11,3) ve $S = 3$ (MRG-PDFF $\geq$ 17.1%) için sırasıyla 0.910, 0.912 ve 0.894 bulunmuştur (101) (Tablo 4).

Tablo 4. Kantitatif ultrason sistemleri. Karaciğer yağ içeriğinin tahmini için şu anda ticari olarak mevcut olan farklı üreticilere ait algoritmalar ve kullandıkları birimler (üreticiler alfabetik sıraya göre listelenmiştir).

Üretici	Kullanılan Algoritma	İsim	Ölçü Birimi
Canon (Japonya)	AC (Zayıflama Katsayısı)	ATI	dB/cm/Mhz
Echosens (Fransa)	AC	CAP	dB/m
Esaote (İtalya)	AC	QAI	dB/cm/Mhz
E-Scopics (Fransa)	AC	ATT	dB/m
	SoS (Ses Hızı)	SOS	m/s
	BSC (Geri Saçılım Katsayısı)	BSC	dB/cm-sr
Fujifilm (Japonya)	AC	iATT	dB/cm/Mhz
General Electric (ABD)	AC	UGAP	dB/cm/Mhz
Mindray (Çin)	AC	USAT	dB/cm/Mhz
Philips (Hollanda)	AC	ATI	dB/cm/Mhz
Samsung (Güney Kore)	AC	TAI	dB/cm/Mhz
	BSC ilişkili Parametre	TSI	-
	AC + BSC ilişkili Parametre	USFF	%
Siemens (Almanya)	AC + BSC	UDFF	%
SuperSonic Imagine (Fransa)	AC	ATT PLUS	dB/cm/Mhz
	SoS	Ssp PLUS	m/s

2.4.6.3.1.3.5.1. UDFF (Ultrasound Derived Fat Fraction)

Karaciğerdeki yağlanmayı ölçmek için birden fazla nicel USG parametresini kullanılan yeni non-invaziv kantitatif bir görüntüleme tekniğidir (Siemens Healthineers, Germany). UDFF sabit ROI aracılığı ile hem atenüasyon hem de geri saçılım katsaysını kullanarak hepatosteatozu %0-100 arasında matematiksel bir formülle hesaplar. Referans fantom verileri ultrason sistemine entegre edilmiştir ve ilgilenilen sabit edinim bölgesinde uygulanır. UDFF, hepatik steatozu %5'in üzerinde bir indeks değeri olarak sınıflandıran tek ultrason teknolojisidir (Resim 3).



Resim 3. Ultrasondan türetilmiş yağ fraksiyonu (UDFF)

Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında UDFF'nin steatozun tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüklerle tanısal performans gösterdiği görülmekte olup, MRG-PDFF ve biyopsi sonuçları ile yüksek korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca UDFF'nin yüksek gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumunun olduğu gösterilmiştir (102), (103), (104), (105), (106).

Pediyatrik popülasyonda yapılan bir çalışmada da UDFF ve MRG-PDFF arasında yüksek derecede uyum saptanmıştır (107).

Tavaglione ve ark. UDFF'yi CAP ve ultrason temelli Hamaguchi skoru ile kıyasladıkları bir çalışmada UDFF, CAP ($r = 0.73$; $p < 0.0001$) ve Hamaguchi skoru ($r = 0.79$; $p < 0.0001$) ile pozitif korelasyon göstermiştir. (108).

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığında UDFF, kontrollü zayıflama parametreleri (CAP) ve hepatorenal indeksin tanısal doğruluğunu MR PDFF ile karşılaştıran çalışmada, UDFF'nin, CAP ve hepatorenal indeksten daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır (109).

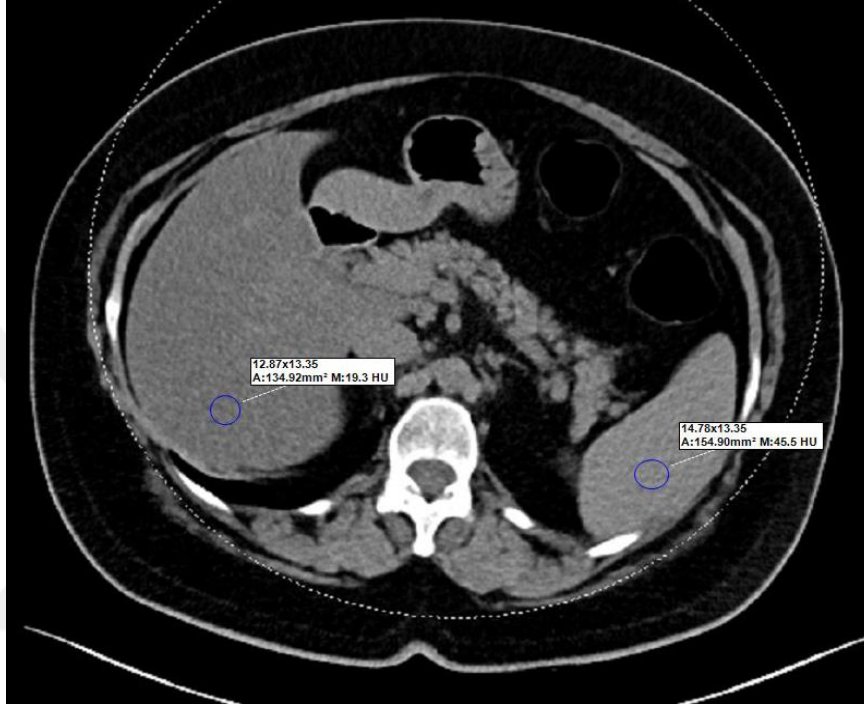
NAFLD hastalarında ultrason tabanlı yağ fraksiyonu incelemesinin platformlar arası tekrarlanabilirliğini değerlendirmek amacıyla UDFF ve USFF'yi karşılaştıran bir çalışmada UDFF ve USFF değerleri arasında orta derecede bir korelasyon izlenmiştir ($r = 0,748$) (110).

2.4.6.3.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, dokuların X-ışınına soğurma derecesine göre ayırt edilmelerini sağlayan kesitsel görüntüleme yöntemidir. Hepatik steatozun tipik BT bulgusu, karaciğer parankiminde X-ışını penetrasyonunun azalmasına bağlı atenüasyon değerinde düşmedir. Yağın atenuasyon değeri ortalama -100 HU olduğundan yağlı karaciğer parankimi normalden daha hipodens görülür. Kontrastsız BT'de normal karaciğer parankimi dalak, intrahepatik damarlar ve safra kanallarından biraz daha hiperdens olmakla birlikte, hepatosteatozda hepatik vasküler yapılar karaciğer parankimine göre daha yüksek dansiteli olarak izlenir.

Hepatosteatoz hem kontrastlı BT hem de kontrastsız BT incelemede değerlendirilebilir ancak dansite ölçümlerini kontrastsız görüntülemede yapmak daha doğrudur (111). Bu sayede; kontrast enjeksiyon yöntemleri, kontrast maddenin türü, dozu, hızı, tarama zamanındaki farklılıklar ve hasta hemodinamisinden kaynaklanan hatalar en aza indirilmiş olur (112). Yalnızca karaciğer dansitesinin ölçülmesi daha kolay bir yöntem olarak görülse de başka organların dansitesi ile karaciğer dansitesinin kıyaslanması incelemenin doğruluk oranını arttıracak ve cihazlar arası farkı kaldıracaktır. Dalak; dansitesinin sistemik hastalıklardan minimal etkilenmesi ve karaciğer ile aynı

kesitte incelenebilmesi sebebiyle, karşılaştırma organı olarak sıklıkla tercih edilmektedir. Kontrastsız BT incelemede hepatosteatoz tanısı ve derecelendirmesi için karaciğer parankiminden dansite ölçümü, karaciğer ile dalak dansitesi arasındaki fark ve dalak/karaciğer HU oranı gibi yöntemler tanımlanmıştır (113,114) (Resim 4).



Resim 4. Hepatosteatozun kontrastsız BT görüntüsü

Kontrastsız BT incelemesinde normal karaciğer parankiminin dansitesi yaklaşık 50-57 Hounsfield unit (HU) olup, dalak dansitesine göre yaklaşık 8-10 HU daha yüksektir (115). Hepatik steatoz (histopatolojide $\geq$ %5 steatoz) tanısı için, kontrastsız BT'nin sınırlı duyarlılığı %50 ve özgüllüğü %77 vardır. Daha yüksek dereceli steatoz (histopatolojide $\geq$ %30 steatoz) için sırasıyla %73 duyarlılık ve %91 özgüllük saptanmıştır (116). Yapılan çalışmalar kontrastsız incelemede karaciğer dansitesinin 48 HU altında oluşunun (117) karaciğer yağlanması varlığını gösterdiğini karaciğerin dalağa göre daha düşük dansiteye sahip oluşunun %88-95 duyarlılık, %90-99 özgüllük ile yağlı karaciğeri saptadığını göstermiştir (118), (119). Kodama ve ark. yapmış olduğu çalışmada karaciğer dansitesinin 40 HU olmasının histopatolojik olarak yaklaşık %30, 30 HU olmasının ise yaklaşık %50 steatoz ile uyumlu olduğu

göstermiştir (120). Karaciğer/dalak dansite oranının 0.8'in altında olması ya da iki organ arasındaki farkın 9 HU'dan fazla olması ise %30 üzeri yağlanmayı düşündürmektedir (121).

Kontrastlı incelemede bir prospektif çalışmada portal venöz fazda karaciğer ve dalak arasındaki dansite farkının 19 HU veya daha az olması, orta ve şiddetli hepatosteatozu teşhis etmede orta düzeyde duyarlılık ve yüksek spesifite göstermiştir (122).

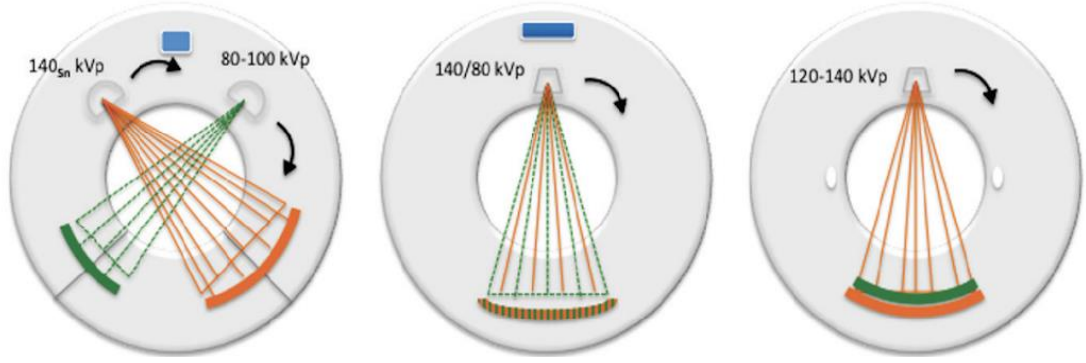
BT'nin en önemli dezavantajı oluşturduğu radyasyon maruziyetidir. Bu nedenle takip amaçlı ve çocuk hastalarda kullanımı tercih edilmemektedir. Ayrıca karaciğerde demir, bakır, glikojen gibi birikime neden olan infiltratif hastalıkların veya amiodaron gibi ilaçların parankim dansitesini artırarak yanlış sonuçlara neden olabilmesi incelemenin diğer bir dezavantajıdır (123), (114).

2.4.6.3.3. Çift Enerjili (Dual Enerji) Bilgisayarlı Tomografi (DEBT)

Çift Enerjili Bilgisayarlı Tomografi, iki farklı enerji seviyesindeki x-ışını spektrumunu kullanarak farklı enerji seviyelerindeki x-ışınlarının dokudaki atenüasyon farklarından faydalanan iki veri setinin elde edilmesini sağlayan böylece farklı materyalleri birbirinden ayırt etme olanağı veren bir BT yöntemidir. DEBT, farklı materyalleri temel bileşenlerine göre karakterize etme potansiyeline sahiptir. Ayrıca bu yöntem ile materyal ayrımının yanında maddenin tanımlanması, miktarının ve yoğunluğunun ölçümü gibi işlevleri de gerçekleştirmek mümkün olmaktadır (124).

İki ayrı foton spektrumu, tek bir X-ışını tüpünün voltajı değiştirilerek, farklı enerjilere duyarlı tabakalardan oluşan dedektörler kullanılarak ya da aynı anda farklı voltajda çalışan tüpler kullanılarak elde edilebilmektedir (Şekil 10)

(125).



Şekil 10. Farklı çalışma prensibine sahip DEBT sistemleri şematik gösterimi

DEBT için en çok kullanılan standart pik enerjiler tipik olarak maksimum kontrast farkı oluşturduğu ve en az görüntü çakışmasına neden olduğu için 80 ve 140 kVp'dedir. Aynı zamanda DEBT'de elde edilen HU değerleri mutlak değildir ve kullanılan kVp değerine göre farklılık gösterebilir. Protokoller, tarayıcının markasına, hasta özelliklerine (kilo, yaş vb.) veya söz konusu özel uygulamaya bağlı olarak değişebilmektedir.

Literatürde özellikle yeni nesil DEBT tarayıcılarıyla, konvansiyonel tek enerjili BT karşılaştırıldığında DEBT'nin eşit veya daha küçük radyasyon dozu içerdiği gösterilmiştir. Ayrıca DEBT, sanal kontrastsız görüntülerin oluşturulmasına izin verme kabiliyeti ile gerçek bir kontrastsız görüntü ihtiyacını ortadan kaldırabilir ve çok fazla incelemeler için radyasyon dozunu yaklaşık %30-35 civarında azaltabilir (126).

Temelleri 1976 yılına dayanan DEBT, klinik pratiğimize 2006 yılında girmiş olup günümüzde birçok alanda kullanılabilmektedir.

Toraks uygulamaları arasında pulmoner tromboemboli ve diğer göğüs hastalıkları olan hastalarda perfüzyon görüntüleme, ksenon ventilasyon-perfüzyon görüntüleme ve soliter pulmoner nodül karakterizasyonu yer alır.

Nöroradyolojik alanda; sanal kontrastsız görüntülerle parankimal hemoraji saptanabilirken boyun ve beyin anjiyografilerinde kemik ve kalsiyum görüntüden çıkarılabilmektedir.

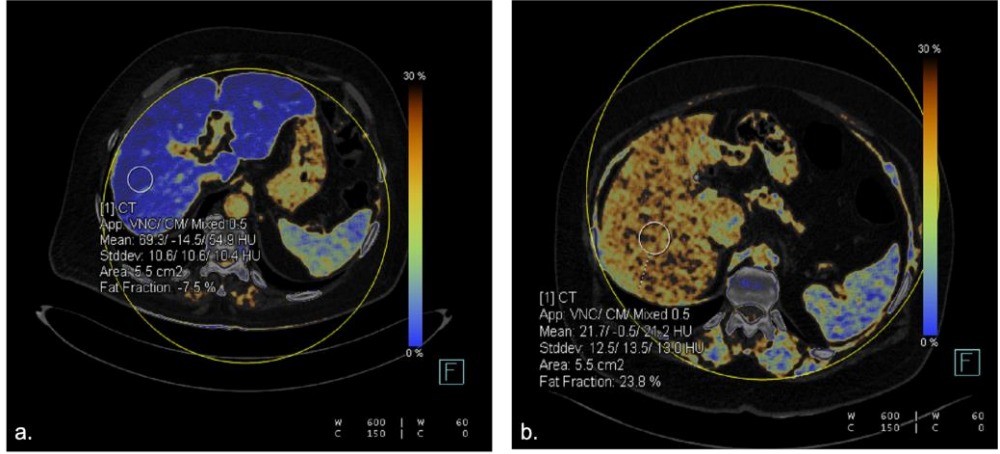
Kardiyak alanda; myokardial perfüzyon ve canlılık düzeyi ile kardiyak demir birikimi saptanabilmektedir.

Vasküler sistemin değerlendirilmesinde; arter duvarlarından kalsifik plakların hassas bir şekilde çıkartılması ile aterosklerotik damarların değerlendirilmesine yardımcı olur. Ayrıca kemiklerin çıkartılmasıyla aortik stent ve greftin daha doğru değerlendirilmesini sağlar.

Abdominal alanda; üriner sistem taş varlığı ve karakterizasyonu (ürik asit ve ürik asit olmayan taşlar) yapılmasında böbrek malignitelerinin ve kistlerinin değerlendirilmesinde, karaciğerde yağlanma, fibrozis ve demir birikiminin belirlenmesi ve derecelendirilmesinde kullanılabilir DEBT kolonoskopi ve DEBT kolanjiyografi yapılabilmesine olanak verir. Ayrıca hepatosellüler karsinom ve hipervasküler karaciğer metastazları ile pankreas kitlelerin tespitinde faydalıdır.

Kas-iskelet sisteminde gut ile psödogutun ayırt edilmesi ve metal artefaktların azaltılması amacıyla kullanılabilir (127).

Hepatosteatoz değerlendirmesinde cihaz üreticileri tarafından sağlanan yazılımda materyale özgü algoritmalar ilgili uygulamada açılarak yaklaşık 2 cm çapındaki ROI vasküler yapılardan kaçınılarak karaciğer parankimi üzerine yerleştirilir. ROI üzerinde ilgili materyalin konsantrasyonu tespit edilebilir. Genelde en az 3 ölçüm ve bu ölçümlerin ortalaması kullanılır. Ayrıca renk kodlu haritalar ile ilgili materyalin karaciğerdeki dağılımı hakkında fikir sahibi olunabilir (Resim 5).



Resim 5. DEBT ile karaciğer yağ içeriğinin ölçümü. **a.** Karaciğer dokusunun normal olduğu bir hastanın aksiyel sanal kontrastsız (VNC) görüntüsü karaciğer üzerine çizilmiş ROI ile yağ fraksiyonu %-7,5 ölçülmüş olup renkli kodlu yağ haritası karaciğer dokusunda yağlanma olmadığını göstermektedir. **b.** MASLD olan bir hastanın aksiyel VNC görüntüsü ROI ile yağ fraksiyonu %23,8 ölçülmüş olup renkli kodlu yağ haritası karaciğer dokusunda yağlanma olduğunu göstermektedir.

Hyodo ve ark. DEBT'nin biyopsi ile kanıtlanmış %5 ve üzeri hepatosteatoz tespitinde ROC analizde eğri altında kalan alanın 0.88 (%95 güven aralığı: 0.74-0.98) olduğunu rapor etmiştir (128). Kramer ve ark. yaptığı bir çalışmada, kontrastsız DEBT'nin hepatosteatozun kantitatif değerlendirilmesinde manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile orta düzeyde bir korelasyona sahip olduğunu göstermiştir (129). Konvansiyonel BT ile DEBT'yi kıyaslayan bir çalışmada DEBT ile saptanan %10'luk karaciğer yağlanma eşik değeri, kontrastsız BT kullanılarak 40 HU eşığının tahmini için %95 duyarlılığa ve %95 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır (130).

2.4.6.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG, vücutta bulunan protonların farklı salınım frekansına sahip olmaları temeline dayanarak manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir kesitsel görüntüleme yöntemidir. MR

görüntüleri oluşturulurken vücutta en çok bulunan yağ ve su protonlarından faydalanılır. Suyun özelliği, bol miktarda bulunması, yağın özelliği ise çok miktarda hidrojen (H^+) atomu, yani proton içermesidir. Bu iki maddenin doku içerisindeki dağılımı, sinyal yoğunluğunun ana belirleyicisidir. Karaciğerde yağ varlığı rutin olarak alınan T1-ağırlıklı MR görüntülerde intensite artışı olarak görülmektedir (131).

Hem MRG hem de MR-spektroskopideki kantitatif yağ ölçümü, lipitlere bağlı metilen gruplarıyla sudaki hidroksil gruplarının salınım frekans farklılığına bağlı gelişen kimyasal şift fenomenine dayanmaktadır. Kimyasal şift etkisi MRS'de direkt olarak ölçülebilirken, MRG ile indirekt olarak ölçülmektedir. Bu nedenle, hepatosteatozu saptamada en sensitif ve spesifik görüntüleme yöntemi MR bazlı yöntemlerdir (132).

Proton dansite yağ fraksiyonu (PDFF) karaciğer parankimindeki lipitlere bağlı protonların karaciğer parankimindeki tüm protonlara oranı olarak tanımlanmakta olup hem MRG hem de MRS'de hesaplanmaktadır.

Görüntüleme modalitelerinin tanısal etkinliğini karşılaştırmanın amaçlandığı bir meta analizde MRG ve MRS'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün USG ve BT'ye üstün olduğu ve hafif dereceli hepatosteatozda MRG ve MRS tetkiklerinin daha ayırt edici olduğu gösterilmiştir (133). MRG'nin en önemli avantajı iyonizan radyasyon içermemesidir. Ancak kolay ulaşılabilir olmaması, maliyetinin yüksek olması, MRS'nin deneyim gerektirmesi takip incelemelerde dezavantaj yaratmaktadır. Basit steatoz-steatohepatit ayrımını yapamaması ve fibrozis varlığını belirleyememesi, MR ve MRS'nin sınırlarını oluşturmaktadır.

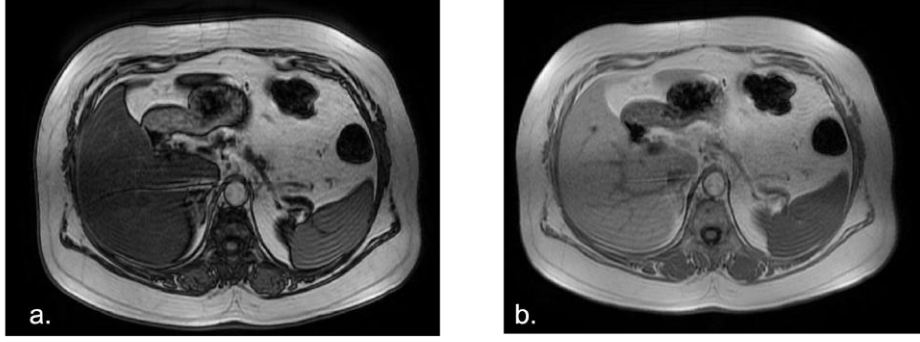
2.4.6.3.4.1. Kimyasal Şift MRG

Hepatik yağ miktarını MRG ile kantitatif olarak değerlendirmede; kimyasal şift görüntülemenin yanısıra, yağ baskılama ve yağ-spesifik eksitasyon yöntemleri de kullanılabilir. Ancak kolay uygulanabilirliği ve doğruluk oranının yüksek olması nedeniyle, klinik pratikte en sık kimyasal şift

MRG kullanılır. Kimyasal şift MRG’de, bir piksel içerisinde yağ ve sudan gelen sinyal intensitelerinin vektörleri toplanır. Farklı eko zamanlarında su ve yağ moleküllerinin sinyal yönlerinin farklı olması; iç faz görüntülerde su+yağ toplam sinyali, dış faz imajlarda ise su-yağ sinyali alınmasını sağlamaktadır. Bu sayede hepatosteatozun kalitatif ve kantitatif değerlendirmesi yapılabilmektedir. Dual-eko görüntülemeye, steatozun kantitatif değerlendirmesini yapabilmek için iç faz ve dış faz imajlar kullanılır (Resim 6).

Dış fazda mikroskobik yağ içeren dokular sinyal kaybı gösterirler. Dış fazda yağ dokusu ile çevrelenen organların (karaciğer, böbrek bağırsak, vb.) konturlarında düşük sinyalli bant tarzında artefakt (Hint mürekkebi artefaktı) görülür. Günümüzde gradiyent eko temelli dual eko-eko sekansı, abdomen görüntülemenin rutin sekansı olup, karaciğer yağlanması ve adrenal adenom tanılarında oldukça yardımcıdır. Bu sekans ile karaciğer yağlanmasının derecesi Dixon yöntemi ile ölçülebilir. Benzer yaklaşımla, demir ve melanin gibi, suya göre frekans farkı yüksek olan diğer maddelerin de organlardaki birikimi gösterilip kantitatif olarak ölçülebilir

Yapılan çalışmalarda yöntemin daha önceki referans görüntüleme yöntemi olan MRS ile ve tanıda altın standart olan karaciğer biyopsisi ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. MRS tekniğine nazaran daha kolay uygulanabilmesi yöntemin üstünlüklerinden olup, tüm karaciğerde istenilen bölgedeki yağ yüzdesi bilgisinin kısa sürede elde edilmesi bakımından da oldukça avantajlıdır.

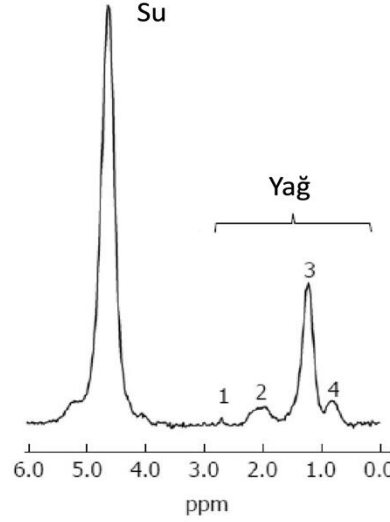


Resim 6. Hepatosteatozda dual-eko in faz ve dış faz kimyasal çift imajlar. **a.** Dış faz görüntülemeye, sudaki ve metilendeki (en büyük yağ komponenti) protonlar karşıt yönlere yönlendirilmiştir. Bu nedenle su ve yağdan gelen sinyaller birbirini sıfırlar. Karaciğer hipointens olarak görünür. **b.** İç faz görüntülemeye, sudaki ve metilendeki protonlar aynı yöne yönlendirilmiştir. Bu nedenle su ve yağdan gelen sinyaller toplanır. İç faz ve dış faz görüntülerden elde edilen sinyaller kullanılarak, sinyal yağ fraksiyonu ölçülebilir.

2.4.6.3.4.2. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)

MRS ile incelenen dokudaki organik bileşiklerin varlığı ve miktarı saptanabilmektedir. Bir referans bileşiğe ya da kullanılan atomun yüksek manyetik alanlı spektrometredeki santral Larmor frekansına oranla ppm (parts per million) cinsinden kayması (kimyasal shift) temeline dayanarak grafikler oluşturulur. Karaciğer parankiminde MRS spektrumunun büyük çoğunluğunu su ve lipitlere bağlı protonlar oluşturur. Su piki 4.7 ppm'de tek pik olarak izlenirken; yağ daha heterojen bir yapıda olduğundan farklı piklerde izlenir: dominant metilen piki (1.3 ppm), metil piki (0.9 ppm), alfa-olefinik ve alfa-karboksil piki (2.1 ppm) ve diasil piki (2.75 ppm) (Şekil 11).

Su pikine ve yağ piklerine ait alanlar 'spektral tracing' ile ölçülebilir. Proton dansite yağ fraksiyonu, (yağ piklerinin toplamı) / (yağ piklerinin toplamı + su piki) şeklinde hesaplanabilir.



Şekil 11. Hepatik yağın MRS spektrumu: Proton dansite yağ fraksiyonu, (yağ piklerinin toplamı) / (yağ piklerinin toplamı + su piki) şeklinde hesaplanabilir.

Karaciğer MRS'de manuel olarak yerleştirilen tek voksel spektroskopisi yöntemi ile veriler tek bir vokselde toplanmaktadır. Manyetik alan homojenitesi sağlanmalıdır. MRS spektrumunu oluşturmak için, STEAM (stimulated echo acquisition mode) veya PRESS (point-resolved spectroscopy) sekansları kullanılabilir. Su ve yağdan gelen sinyaller kullanıldığı için, yağ baskılama teknikleri kullanılmamalıdır.

MRS, hepatic steatozu değerlendirmede en doğru noninvaziv yöntem olarak yaygın olarak kabul edilmektedir (134).

Her merkezde bulunmaması, yüksek maliyeti, değerlendirmenin tecrübe gerektirmesi ve tüm karaciğer parankiminin değil sadece incelenen bölgenin değerlendirilebilmesi tetkikin dezavantajlarıdır.

2.4.7. Steatohepatit ve Fibrozis Tanısı: Basit steatozu steatohepatit'ten ayırt etmek ve fibrozisi tespit etmek için kullanılan görüntüleme yöntemleri

Hepatosteatoz tanı ve takibinde faydalanılan USG, BT, MRG gibi radyolojik modaliteler yağ varlığını tespit etmeyi amaçlamakta olup, en büyük dezavantajları, basit steatoz-steatohepatit ayrımını yapamamaları ve fibrozis derecesini ortaya koyamamalarıdır (4).

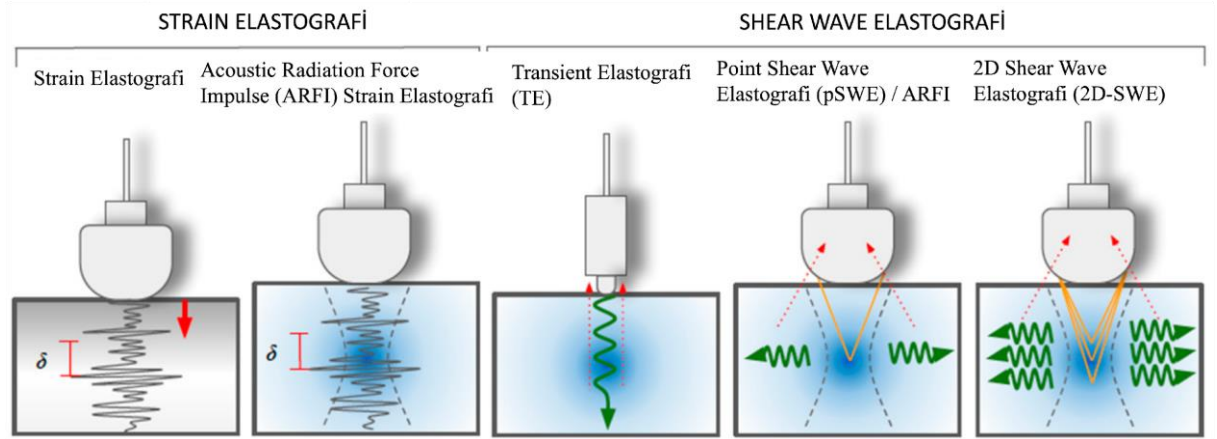
Hepatosteatoz değerlendirmesinde steatohepatit varlığını ve fibrozis derecesini ortaya koymak amacıyla, non invaziv görüntüleme yöntemleri olan US-elastografi ve MR-elastografi ile yapılan çalışmalar mevcuttur ve sonuçları umut vaad etmektedir.

2.4.7.1. Elastografi

Elastografi karaciğer fibrozisini ölçmeye yönelik görüntülemeye dayalı prosedürlerdir. Elastografi yöntemi; mekanik dalgalar uygulayarak ve görüntüleme kullanarak, dalgaların doku boyunca yayılma hızlarını ölçerek karaciğer sertliğini tahmin eder. Modalite seçenekleri arasında ultrason (transient elastografi [TE], akustik radyasyon kuvveti impulsu [ARFI], görüntüleme ile elde edilen iki boyutlu shear wave elastografi [2D-SWE] ve nokta (point) shear wave elastografi [pSWE]) ile MRG (manyetik rezonans elastografi [MRE]) bulunur.

2.4.7.1.1. Ultrason Elastografi

MASLD'ye eşlik eden fibrozisin değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olan ultrason elastografi; dokuların sertlik özelliklerine göre, üzerlerine uygulanan periyodik bası etkisine verdikleri esneyebilme yanıtını ve biyomekanik özelliklerini ölçebilen ultrason tabanlı bir görüntüleme yöntemidir (135) (Şekil 12).



Şekil 12. Ultrason elastografi teknikleri

Karaciğer sertliğini değerlendirmede, klinik uygulamada kullanılan iki temel ultrason tabanlı elastografi tekniği vardır.

2.4.7.1.1.1. SWE

Kesme dalgaları ya da uluslararası literatürde bilinen isimleri ile “shear waves” (SW) dalgaları: ultrason cihazı tarafından indüklenen akustik/mechanik darbelerin oluşturduğu doku içerisinde transvers düzlemde yayılan dalgaların hızı ölçülerek niceliksel bir esneklik/sertlik ölçümü sağlar. Karaciğer sertliği ölçümleri, SW dalgaları yayılma hızına ve SW dalgalarının içinden geçtiği malzemenin yoğunluğuna dayalıdır. Kesme dalgası hızı (shear wave velocity-SWV) karaciğer parankim sertliği ilişkilidir, bu dalgaların hızı doku sertliği ile doğru orantılıdır.

TE, pSWE ve 2D-SWE dahil olmak üzere SWE gerçekleştirmek için çeşitli yöntemler vardır. Yöntemler, kesme dalgasının nasıl oluşturulduğuna ve hangi ölçümlerin alındığına göre farklılık gösterir. Uygulanan güç mekanik (TE) olabileceği gibi, ARFI demeti ile de olabilir. TE’de kesme dalgaları, probdan karaciğer dokusuna düşük frekansta (50 Hz) ve genliklerde transduser kaynaklı titreşimler gönderilerek elde edilir. pSWE ve 2D-SWE, kesme dalgaları oluşturmak için ARFI kullanır. ARFI odaklanmış akustik radyasyon kuvveti "itme" darbelerini kullanır.

2.4.7.1.1.1. Transient (Geçici) Elastografi

Geçici elastografi (TE), MASLD ve MASH hastalarında fibrozisin derecesini tespit etmek için kullanılan ultrason bazlı bir görüntüleme tekniğidir (Fibroscan, Echosens, Paris, Fransa).

Geçici elastografi (TE) yönteminde probdaki ultrasonik transduser dokuya düşük amplitüdlü ve frekanslı (50 MHz) titreşimler göndererek bir darbe oluşturur, doku içinde bunun yayılımına dik yönde kesme dalgaları meydana getirilir. Bu metotta, karaciğer parankimine gönderilen titreşimin oluşturduğu dalga hızı (SWV) ölçülmektedir. Sonuçlar kilopascal (kPa) olarak verilir ve 2.5 ile 75 kPa arasında değişebilir.

Önemli fibrozis ($\geq F2$) ve siroz (F4) teşhisi için kesme değerleri, altta yatan hastalığa bağlı olarak değişmekle birlikte klinikte yaygın olarak kullanılan kesme değerleri, önemli fibrozis ($\geq F2$) için >7 kPa ve siroz (F4) için >11 ile 14 kPa'dır (136). Yapılan çalışmalarda genel olarak, $\geq F2$ teşhisi için, yaklaşık %70'lik bir duyarlılık ve %84' lük bir özgüllük bildirilmiştir. F4 teşhisi için duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %87 ve %91 olduğu tahmin edilmektedir (137). NAFLD'li hastalarda fibrozis ve siroz tanısı için geçici elastografinin doğruluğunu değerlendirmek için yapılan 246 hastada F3 veya daha yüksek ve F4 hastalığı için geçici elastografinin eğri altındaki alanları sırasıyla 0.93 ve 0.95 bulunmuştur. Karaciğer sertliği 7,9 kPa altında ise %97 negatif prediktif değer ile ileri fibrozis ekarte edilebilirken; sertlik 9,6 kPa'ın üzerinde ise %72 pozitif prediktif değer saptanmıştır (138). Fibroscan'ın kesme değerleri AUROC yaklaşık 0.90 iken; önemli oranda fibrozis ($\geq F2$) için 8.2 kPa, ileri evre fibrozis ($\geq F3$) için 9.7 kPa, siroz (F4) için 13.6 kPa'dan yüksektir (139).

TE, karaciğer fibrozisinin bitişik evrelerini birbirinden ayırmada zayıftır ve ultrason dedektörü tek boyutlu (1D) olduğundan eş zamanlı morfolojik gri skala görüntüleme kılavuzu sunamaz. Ayrıca bu yöntemle oluşturulan kesme dalgaları sıvı içerisinde iletilemediği için asitli hastalarda uygulanamamaktadır (140).

Fibroscan, TE için en yaygın kullanılan sistemdir. TE için S, M ve XL olmak üzere farklı ultrason frekanslarına sahip 3 tip ticari prob mevcuttur.

2.4.7.1.1.1.2. ARFI ile Kesme Dalgası Hızı Ölçümü

ARFI görüntüleme, ARFI dalgasına dik, yüzeye paralel yönde doku içerisinde oluşan “shear” dalgalarının hızı (SWV) ölçülüp kantitatif veri elde edilerek karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesine izin veren ultrason tabanlı bir tekniktir (141). ARFI tekniğinin (pSWE ve 2D-SWE) elastografisi, TE’nin aksine, geleneksel ultrasonu karaciğer sertlik ölçümleriyle birleştirilerek, ultrason cihazına entegre yazılım aracılığı ile gerçekleştirilir. Ek olarak asitli hastalarda kullanılabilir, obezite ve steatozdan TE’ye göre daha az etkilenir (142).

Fibrozis tanısı için en uygun kesme değerleri, çalışmalar ve satıcı sistemleri arasında farklılık göstermektedir. Kronik HCV tanılı hastaların olduğu bir çalışmada ARFI elastografisinin karaciğer fibrozisini teşhis etmek için en uygun SWV kesme değerleri; $\geq F2$ için 1.26 m/sn (duyarlılık % 72.9, özgüllük % 84.9), $\geq F3$ için 1.31 m/sn (duyarlılık % 89.3, özgüllük % 83.9), $\geq F4$ için 1.49 m/sn (duyarlılık % 95.2, özgüllük % 94)’dir. Ayrıca ARFI elastografisinin klinik olarak anlamlı fibrozisi ($\geq F2$) öngörmeye AUROC değeri 0.818, şiddetli fibrozisi ($\geq F3$) öngörmek için AUROC değeri 0.909, karaciğer sirozunu ($F4$) öngörmek için ise AUROC değeri 0.981 bulunmuştur (143).

2.4.7.1.1.1.2.1. Point Shear Wave Elastografi (pSWE)

pSWE, SWV ve B mod ultrason görüntülerini aynı anda görüntüler. Değerler SWV (m/sn) olarak ya da kPa’ya dönüştürülmüş olarak rapor edilir. pSWE’nin kronik HCV, kronik HBV, NASH ve alkolik karaciğer hastalığına bağlı hepatik fibrozisin teşhisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Diğer elastografi tekniklerine benzer şekilde, pSWE ile, karaciğer fibrozunun bitişik evrelerini birbirinden ayırmak güçtür. Kronik karaciğer hastalığı olan olguları içeren bir meta analizde kesme değerleri; $F \geq 2$ için 1.34 m/sn (duyarlılık %79 -

özgüllük %85), $F \geq 3$ için 1.55 m/sn (duyarlılık %86 - özgüllük %86), $F4$ için 1.80 m/sn (duyarlılık %92 - özgüllük %86) bulunmuştur (144).

2.4.7.1.1.2.2. İki Boyutlu Shear Wave Elastografi

2D-SWE, ARFI kullanılarak yapılan ultrason tabanlı başka bir tekniktir. Dedektör doğrusal bir diziden oluştuğu için 2D-SWE, hedef dokunun eş zamanlı gerçek zamanlı gri tonlamalı (renkli) görüntülemesini sunar. 2D-SWE, geleneksel morfolojik ultrason muayenesi yapan aynı tarayıcılara entegre edildiğinden, iki prosedür aynı oturuşta gerçekleştirilebilir. Yapılan bir metaanalizde önemli fibrozis ($F \geq 2$) için kronik hepatit C, kronik hepatit B ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda 2D-SWE'nin AUROC'leri, sırasıyla 0,86, 0,90 ve 0,85 ve siroz tanısı için 0,92, 0,95 ve 0,91 bulunmuştur. pSWE gibi, 2D-SWE de asitli hastalarda güvenle uygulanabilir (145).

2.4.7.1.1.2. Strain (Gerinim) Elastografi

Yarı niceliksel bir yöntem olup, dokuda deformasyon oluşturmak için, uygulayıcının prob aracılığı ile dokuya yansıttığı manuel kompresyonlar, internal fizyolojik hareketlerin (kardiyovasküler, respiratuar vb.) doğal pulsasyonları veya probdan yollanan güçlü bir ses dalgası “acoustic radiation force impulse” (ARFI) kullanılır. Uygulanan güce bağlı olarak, dokudaki yapısal bileşenlerin zaman içindeki yer değişiklikleri ölçülür. Daha az yer değiştiren dokular, diğerlerine göre daha sert ve deformasyona daha dirençlidir (146).

Ultrason tabanlı elastografinin kolay uygulanabilmesi, karaciğer parankimini biyopsiyle kıyaslandığında yaklaşık 100 kat daha fazla taraması, ağrısız olması, kısa sürmesi, komplikasyon içermemesi, tekrar edilebilirliğinin yüksek olması ve uygulayan kişiler arasında görüş farklılığının az olması yöntemin avantajlarını oluştururken; orta derece fibrozisi ayırt etmede duyarlılık ve özgüllüğünün tam bilinmemesi, obez hastalarda uygulanabilirliğinin zor olması, fibrozis ve steatozu tam olarak ayıramaması dezavantajlarını oluşturur.

2.4.7.1.2. MR Elastografi (MRE)

MR-elastografi, shear wave hız ölçümü yaparak, renk kodlu elastogramlar kullanarak karaciğer parankim sertliği hakkında niceliksel bilgi sağlayan faz kontrast tabanlı bir MRG tekniğidir. MRE nicel ve noninvaziv bir palpasyon yöntemi olarak düşünülebilir. Standart MR görüntüleme sistemlerine özel donanım ve yazılım eklenmesiyle kullanılabilir. MRE'nin karaciğerde fibrozisi saptama duyarlılığı %98, özgüllüğü %99 olarak bulunmuştur (147). NAYKH'ye sahip 58 hastayı MRE ile değerlendiren çalışmada yalnızca steatoza sahip olgular, steatohepatite sahip olgular ve fibrozisli olguların karaciğer sertlik değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmiş olup, steatohepatit ve fibrozis varlığı non-invazif olarak ortaya konulabilmektedir (148). Yağlanma tek başına karaciğer MRE'yi etkilememektedir. Ancak steatohepatit gelişirse fibrozis yoksa bile karaciğer MRE değerinde artış izlenir. Eşik değer 2.74 kPa olarak kabul edildiğinde basit steatozun, steatohepatitten ayırt edilmesinde MRE'nin duyarlılığı %94, özgüllüğü %73 ve doğruluk oranı %93 olarak belirtilmiştir (147).

2.4.7.2. Biyobelirteç Kombinasyonları

Farklı görüntüleme ve serolojik biyobelirteçler steatohepatitin farklı histolojik özellikleriyle ilişkilendirildiğinden, NASH tanısını, fibrozisi ve diğer histopatolojik sonuçları öngörmek için farklı biyobelirteçlerin kombinasyonları değerlendirilmiştir. FibroScan-aspartat transaminaz (FAST) ve MRG aspartat transaminaz (MAST) skorları, önemli ($F \geq 2$) karaciğer fibrozisini (AUROC; 0,73-0,77) ve NAFLD aktivite skoru ≥ 4 ve fibrozis evresi ≥ 2 olarak tanımlanan riskli steatohepatiti (AUROC; 0,69-0,72) tespit etmek için kullanılmıştır. Daha yeni bir skorelama sistemi olan MRE fibrosis-4'ün (MEFIB), önemli fibrozisin saptanmasında her iki kombine yöntemden de daha iyi performans gösterdiği gösterilmiştir (AUROC; 0,90) (149). Literatürde yapılan diğer çalışmalarda da NAS ≥ 4 ve fibrozis ($F \geq 2$) için FAST, MAST ve MEFIB'in yüksek tanı doğruluklarına sahip olan non invaziv kombine biyobelirteçler olduğu saptanmıştır (150), (151), (152). Bu biyobelirteçlerin, NASH tanısını koymak,

risk sınıflandırılmasını yapmak ve fibrozisi noninvaziv olarak tespit etmek için daha yaygın olarak kullanılabilir hale gelmesi beklenmektedir.

Çoklu serolojik panellerin kullanılması veya serolojik panellerin radyografik görüntüleme ile birleştirilmesi, hastanın fibrozisinin derecesini doğru bir şekilde değerlendirmede ve steatohepatiti tahmin etmek için kullanılabilir. Klinik pratikte genellikle serolojik test ve ultrason tabanlı elastografi bir arada kullanılmaktadır. MASLD'nin 3 ana bileşeni olan steatoz, inflamasyon ve fibrozis için görüntüleme tabanlı biyobelirteç arayışları devam etmektedir.



III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Radyoloji Kliniğinde 22.11.2023 ile 17.09.2024 tarihlerinde arasında yürütülmüştür. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (E-20478486-050.04.04-673510 sayılı etik kurul kararı) alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışmamıza girişimsel radyoloji polikliniğimize karaciğer parankim biyopsisi için yönlendirilen başta gastroenteroloji olmak üzere klinik branşlardan hepatostatoz, steatohepatit, kronik parankimal karaciğer hastalığı ön tanısı bulunan hastalar dahil edilmiştir. Prospektif bu çalışmada tüm hastalara, karaciğer parankim biyopsisi öncesi, çalışmanın sonografi protokolü konusunda eğitilen 5 yıllık radyoloji asistanı ve toplam 8 yıl radyoloji deneyimi olan radyoloji uzmanı tarafından birbirlerinin bulgularından habersiz çift kör bir şekilde ultrasonografi yapıldı.

18 yaş altı hastalar, karaciğer malignitesi olan hastalar, hemokromatozis ve amiloidoz gibi infiltratif patolojiye sahip hastalar ile ultrasonografiyi tolere edemeyecek nefes uyumu olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma popülasyonumuz toplam 121 hastadan oluşmaktadır.

3.2. Radyolojik Değerlendirme

3.2.1. Ultrasonografi Protokolü

Çalışmamıza dahil edilmiş olan 121 olgunun tümü biyopsi işlemi hemen öncesinde, kliniğimizde mevcut olan ultrasonografi cihazı (Siemens Acuson Sequoia, Germany) ile görüntülendi.

Görüntüleme öncesinde rutin olarak hastanın en az 4-6 saat aç olması, fazla efordan kaçınması ve işlemden önce yaklaşık 10-20 dakika boyunca dinlenmesi sağlandı. Hepatik sonoelastografide hasta sırtüstü yatırıldı ve sağ kolunu kaldırıp, elini başının altına alması istendi. İnceleme uygun interkostal

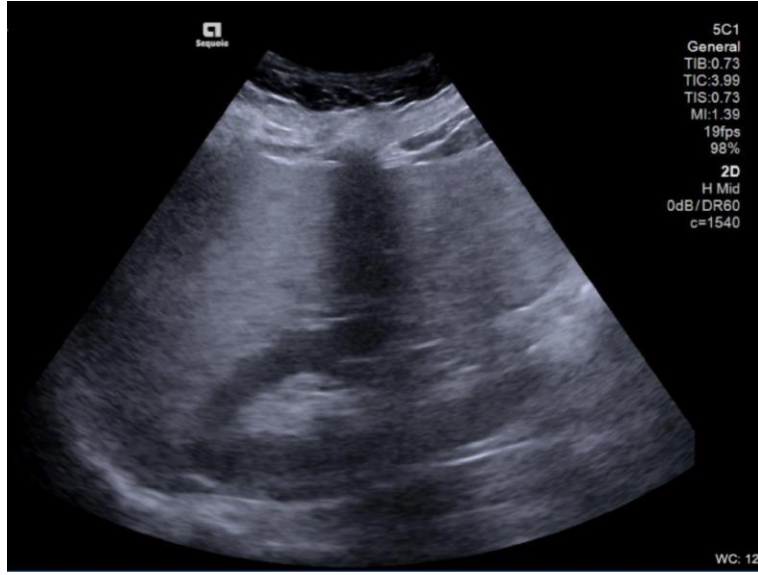
aralıktan, 1.0-5.7 mHz arasında değişebilen multihertz konveks abdominal prob ve konveks 1.0-3.5 mHz DAX prob ile yapıldı (Resim 7).



Resim 7. Çalışmada kullanılan 1.0-5.7 mHz arasında değişebilen multihertz konveks abdominal prob ve konveks 1.0-3.5 mHz DAX prob

3.2.1.1. Gri Skala USG Değerlendirmesi

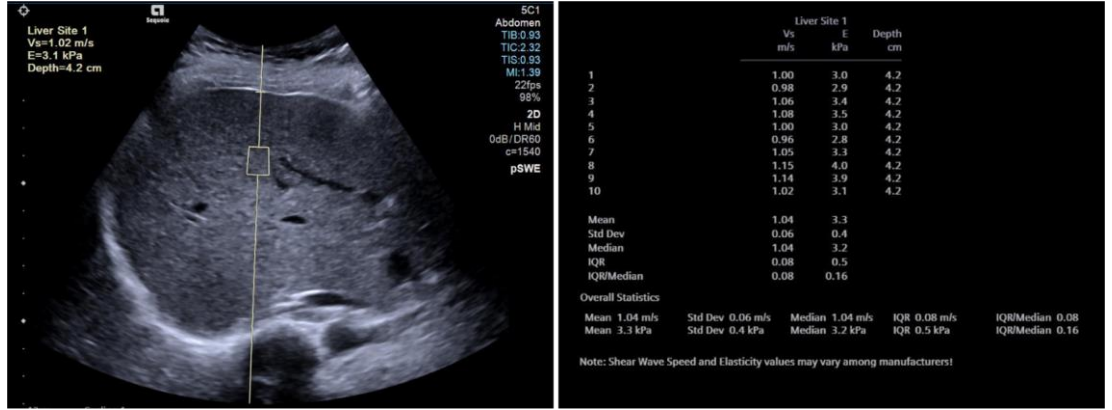
Gri skala USG incelemesi ve hepatosteatoz derecelendirmesi 1.0-5.7 mHz arasında değişebilen multihertz, konveks, 17 mm kalınlıkta abdominal prob kullanılarak yapıldı (Resim 8). Portal ven ve dallarının duvarlarının net olarak seçilebildiği; ancak böbrek korteksi veya dalağa kıyasla karaciğer parankiminde ekojenite artışının mevcudiyeti, grade 1 (hafif) steatoz olarak derecelendirildi. Ekojenite artışı ile birlikte, portal venlerin duvarının seçilememesi grade 2 (orta) steatoz olarak derecelendirildi. Karaciğerin posterior kesimlerinin ve diafragmanın, ses dalgalarının atenuasyonu nedeniyle değerlendirilememesi ise grade 3 (ileri derece) steatoz olarak derecelendirildi. Ayrıca sonografi sırasında umblikus düzeyinden cilt altı yağ doku kalınlığı ölçüldü.



Resim 8. B mod USG'nin abdominal proba değerlendirilmesi

3.2.1.2. pSWE Ölçümleri

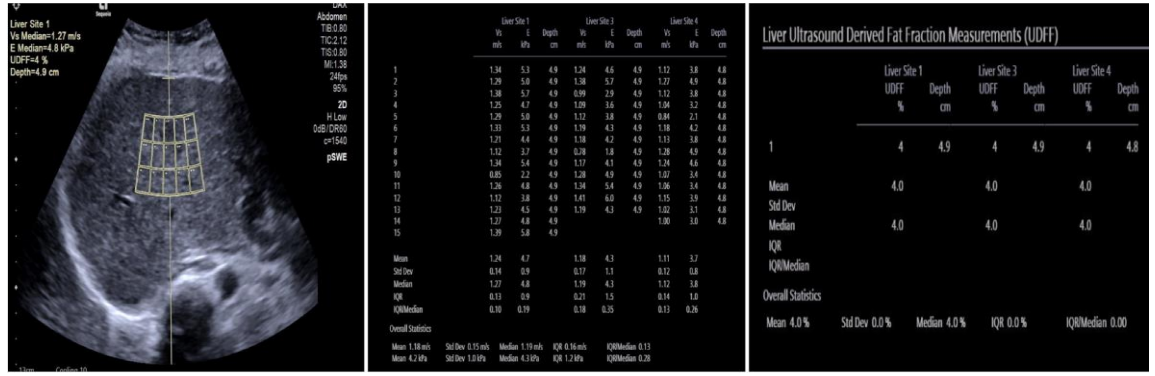
pSWE ölçümleri 1.0-5.7 mHz arasında değişebilen multihertz, konveks, 17 mm kalınlıkta abdominal prob kullanılarak yapıldı. Ölçüm ekspiryum sonuna doğru nefes tutturulup 2-4 saniye beklenerek gerçekleştirildi. Cihazın ilgili Virtual Touch Quantification (VTQ, Siemens Healthineers) düğmesine basılarak Glisson kapsülünün 2 cm altındaki derinliğe sağ loba parankim biyopsisinde hedeflenen alana kalsifikasyon ya da herhangi bir lezyon bulunmayan bölgeye 1 cm × 1,5 cm boyutlarında ROI kutusu yerleştirildi. Karaciğer kapsülü ile ROI kutusunun üst sınırı arasındaki mesafeyi tüm ölçümlerin her birinde 2 cm olarak koruyan ölçüm işaretçisindeki yatay çizgi Glisson kapsülüne yerleştirildi. Deriden ROI'nin merkezine olan mesafe 4-7 cm aralığında tutuldu. pSWE değerlerinin ortalaması, standart sapması, ortancası ("median", yani 50 persentil), "interquartile range" [IQR; dörtebirlikler dağılımı (75 persentil – 25 persentil)] değerleri ve "IQR / Median" oranı cihaza yüklenmiş olan yazılım tarafından otomatik olarak hesaplandı. Tüm sonuçlar rapor sayfasında listelendi. pSWE değerleri abdominal prob ile 10 farklı ölçüm şeklinde yapıldı (153) ve analiz için bu SWE değerlerinin ortalaması kullanıldı (Resim 9).



Resim 9. pSWE değerlerinin abdominal proba ölçülmesi ve rapor ekranı

3.2.1.3. auto-pSWE ve UDFR ölçümleri

auto-pSWE ve UDFR ölçümleri konveks 1.0-3.5 mHz gelişmiş multi-D ışın oluşturma özelliği ile 55 cm derinliğe kadar görüntülemeyi mümkün kılan 28 mm kalınlıktaki DAX prob kullanılarak yapıldı. Ölçüm ekspiryum sonuna doğru nefes tutturulup 2-4 saniye beklenerek gerçekleştirildi. Cihazın ilgili Virtual Touch Quantification (VTQ, Siemens Healthineers) düğmesine basılarak auto-pSWE ve UDFR modülleri etkinleştirildi. Bu sayede eş zamanlı olarak iki değer ölçüldü. Glisson kapsülünün 1.5 cm altındaki derinliğe sağ loba parankim biyopsisinde hedeflenen alana, damar, kalsifikasyon ya da herhangi bir lezyon bulunmayan bölgeye aynı anda 15 noktadan ölçüme izin veren 15 alt ROI'den oluşan 3x4 cm boyutlarında ROI kutusu yerleştirildi. Karaciğer kapsülü ile ROI kutusunun üst sınırı arasındaki mesafeyi tüm ölçümlerin her birinde 1.5 cm olarak koruyan ölçüm işaretçisindeki yatay çizgi Glisson kapsülüne yerleştirildi. Deriden ROI'nin merkezine olan mesafe 4-7 cm aralığında tutuldu. SWE ve UDFR değerlerinin ortalaması, standart sapması, ortancası ("median", yani 50 persentil) ve "interquartile range" [IQR; dörtebirlikler dağılımı (75 persentil – 25 persentil)] değerleri ve "IQR / Median" oranı cihaza yüklenmiş olan yazılım tarafından otomatik olarak hesaplandı. Tüm sonuçlar rapor sayfasında listelendi. auto-pSWE ve UDFR değerleri DAX prob ile 3 farklı ölçüm şeklinde yapıldı ve analiz için bu değerlerin ortalaması kullanıldı (Resim 10)



Resim 10. auto-pSWE ve UDFF değerlerinin DAX proba ölçülmesi ve rapor ekranı

SWE parametreleri, kesme dalgası yayılma hızını temsil eden kesme dalgası hızı (Shear wave velocity-SWV, m/s) ve doku sertliğinin nicel parametreleri olarak Young modülü (kPa) içerir.

Uluslararası kılavuzlara göre “kPa” ölçümleri için 0,30; “m/sn” biriminden ölçümler ve UDFF değerleri içinse 0,15 ve altındaki IQR oranı değerlerinin klinik kullanım için güvenilir olduğu kabul edildi (154).

Ultrasonografi işlemi sırasında ses iletimi için hastaya temas eden proba jel uygulanmaktadır. Başkaca bir cihaz, ölçek, anket veya araç gereç kullanılmamaktadır. Elde edilen tüm görüntüler PACS’a (Picture Archiving Communication Systems) gönderildi ve kayıt altına alındı.

Görüntüleme süresi hasta uyumuna bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık 5 dakika sürdü.

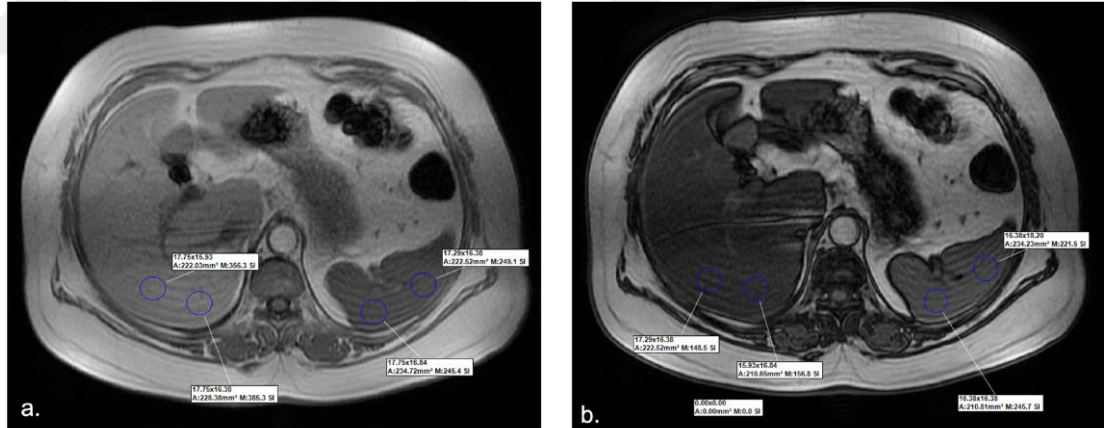
3.2.2. MRG Protokolü

Hastaların biyopsi işlemi öncesi 3 aylık dönemde kliniğimizde mevcut olan 1.5 Tesla MR cihazında (Signa HDx; General Electric, Milwaukee, WI, USA) gerçekleştirilmiş üst abdomen iç-dış faz sekansları içeren MR görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi (iç-dış faz sekans TR: 150 msn, TE: 2.1 ve 4.7 msn, FOV: 44 cm, kesit kalınlığı: 8 mm, NEX: 1 protokolünde). Yağlı karaciğer parankim dokusu, dış faz sekansda, iç faz sekansa göre homojen veya heterojen bir şekilde sinyal kaybına uğrar. Bu yöntem “dual eko (çift eko)” tekniği olarak adlandırılmaktadır. Karaciğerin iç ve dış faz sekanslarda sinyal

intensitesi ölçülerek, dalaktan ölçülen değerler paydayı oluşturacak şekilde formülize edilir ve “sinyal intensite kaybı yüzdesi” hesaplanır. Böylece “yağ fraksiyonu” değeri belirlenmiş olur.

İç ve dış faz sinyal intensite ölçümleri hareketli imleç yardımı ile ROI elde edildi. ROI çapı 2-2,5 cm olarak ayarlandı. ROI ile sinyal intensite ölçümleri kan damarlarının olmadığı, hareket artefaktlarının ve kısmi hacim etkilerinin olmadığı veya en az olduğu bölgeye konularak yapıldı. Yağ fraksiyonu karaciğerde sağ lobta 2 farklı bölgeden ve dalakta 2 farklı bölgeden yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak elde edilen sinyal intensite değerlerinden iki noktalı Dixon formülü kullanarak https://pcheng.org/calc/hepatic_fat_mri.html internet sitesi üzerinden hesaplandı (Resim 11) (155).

$$\text{Yağ Fraksiyonu} = \left[\left(\frac{\text{Karaciğer İç Faz} / \text{Dalak İç Faz}}{\text{Karaciğer Dış Faz} / \text{Dalak Dış Faz}} \right) - 1 \right] / \left[2 \times \left(\frac{\text{Karaciğer İç Faz} / \text{Dalak İç Faz}}{\text{Karaciğer Dış Faz} / \text{Dalak Dış Faz}} \right) + 1 \right] \times 100$$

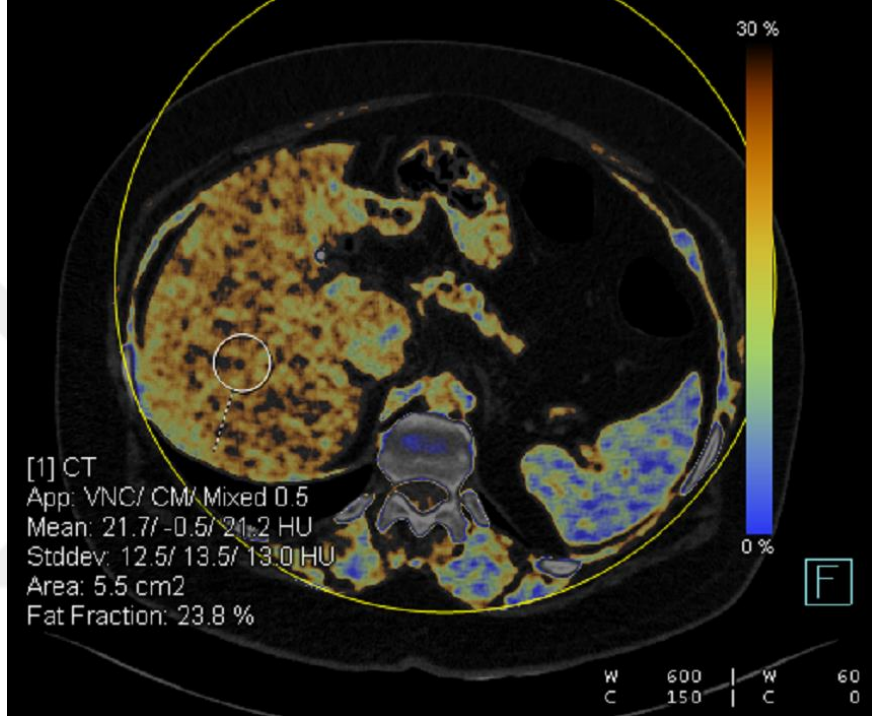


Resim 11. MRG iç (a) ve dış (b) faz görüntülerden sinyal intensite ölçümü

3.2.3. Dual Enerji BT Protokolü

Hastaların kliniğimizde mevcut olan Siemens Somatom Drive çift kaynaklı çift enerjili BT sistemi (Siemens Drive Dual Source; Siemens Healthineers, Forchheim, Almanya) kullanılarak biyopsi işlemi öncesi 3 aylık dönemde çekilmiş görüntülerine Syngo.via VB30 (Siemens Healthineers)

uygulanması kullanılarak postprocessing işlemi gerçekleştirildi. VNC ve iyot haritaları satıcı tarafından sağlanan Syngo.Via Dual Energy yazılımındaki “Liver VNC (Virtual non-contrast)” algoritması kullanılarak oluşturuldu. Fat Map algoritması ile renk haritaları oluşturuldu. Yaklaşık 5-6 cm² alana sahip ROI, karaciğer sağ loba hepatik vasküleriteden uzak noktalara yerleştirildi ve yağ fraksiyon değerleri kaydedildi (Resim 12).



Resim 12. DEBT incelemede yağ fraksiyonun ölçülmesi

3.3. Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Toplanması

Hastaların bilgilerine hastane yönetim bilgi sistemi üzerinden ulaşılmış olup; klinik özellikler, epidemiyolojik veriler ve fizik muayene ile ilişkili bilgilerin temininde servis, poliklinik, biyokimya ve patoloji raporları kullanıldı. Hastaların hastalığa özgü biyokimyasal parametrelerin belirlenmesinde karaciğer parankim biyopsisi öncesinde başvurduğu klinik ve hekim tarafından belirlenmiş plazma ve serum örneklerinden çalışılan; AST, ALT, platelet, ferritin, HDL, LDL, trigliserid, glukoz, HbA1c değerleri gibi biyokimyasal parametreler incelendi ve kaydedildi. Kilo ve boy bilgileri kayıt altına alındı.

Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının, boyun karesine bölünmesi (kg/m^2) ile hesaplandı.

FIB-4 skoru, $(\text{yaş [yıl]} \times \text{AST [U/L]}) / (\text{trombosit sayısı [10}^9 \text{/L]} \times \sqrt{\text{ALT [U/L]}})$ formülü kullanılarak <https://www.mdcalc.com> sitesi üzerinden ilgili boşluklara değerler girilerek otomatik hesaplandı.

3.4. Biyopsi ve Histopatolojik Değerlendirme

Biyopsi işlemi 18G biyopsi iğnesi kullanılarak karaciğer sağ lobtan UDFF ve elastografik ölçümlerin yapıldığı düzey hedeflenerek USG eşliğinde perkütan yolla gerçekleştirilmiştir. Alınan karaciğer parankim kalın iğne biyopsi materyalleri %10'luk tamponlu formalin içinde fikse edildikten sonra Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderilmiştir. Burada iğne biyopsi materyalleri rutin doku takip prosedürü uygulanarak parafine gömülmüştür. Hazırlanan parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında alınan kesitler, karaciğer dokusunun genel yapısını, yangısal veya neoplastik infiltrasyonu, hücresel değişiklikleri ve birikimleri değerlendirmek için temel boya olan Hematoksilen&Eozin ile boyandıktan sonra sırasıyla retikülin-demir-masson trikom-HBsAg uygulanarak deneyimli hepatopatolog tarafından uygun protokolde değerlendirilmiştir. 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 sınıflandırılmıştır. NAFLD aktivite skoru hesaplanmıştır. Fibrozis evrelemede, "Non Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı evreleme sistemi kullanılmıştır (59).

3.5. Verilerin Analizi ve İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan

ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) ve üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Risk faktörlerinin belirlenmesinde “Binary (ikili) Lojistik Regresyon yöntemi: Backward LR modeli” kullanılmıştır. Tanı ayırt etmede “ROC” eğrileri kullanılmıştır. Gözlemcilerin arası uyumun incelenmesinde “ICC: sınıf içi korelasyon katsayısı” kullanılmıştır.



IV. BULGULAR

Çalışmamıza 57'si (%47,1) erkek, 64'ü (%52,9) kadın olmak üzere toplam 121 hasta dahil edildi. Tüm hastaların yaş ortalamasının 48,19±14,43 (yıl) ve VKİ ortalamasının 28,06±6,03 (kg/m²) olduğu belirlenmiştir. En yaşlı hasta 80 yaşında, en genç hasta 19 yaşındaydı. Hastaların 43 tanesinde steatotik karaciğer hastalığı saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Genel tanıtıcı özelliklerin dağılımı

Değişken (N=121)	n	%
Cinsiyet		
Kadın	64	52,9
Erkek	57	47,1
Steatotik Karaciğer Hastalığı		
Yok	78	64,5
Var	43	35,5
Patolojik Yağlanma Grade		
0 (<%5)	78	64,5
1 (%5-33)	28	23,1
2 (%33-66)	9	7,4
3 (>%66)	6	5,0

Gözlemciler arası uyum, abdominal prob ile ölçülen pSWE ve DAX proba ölçülen auto-pSWE ile UDFE değerleri uyumu sınıf içi korelasyon kat sayısı kullanılarak, B mod USG uyumu Kappa kategorik uyum katsayısı kullanılarak değerlendirilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. 1. ve 2. gözlemci ölçüm değerlerinin uyumlarının incelenmesi

ICC* (N=121)	1 – 2. Gözlemci ölçüm uyumu
pSWE (kPa)	<i>r</i> 0,958
	<i>p</i> <0,001
auto-pSWE (kPa)	<i>r</i> 0,960
	<i>p</i> <0,001
UDFE (%)	<i>r</i> 0,974
	<i>p</i> <0,001

*Sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC)

ICC katsayıları incelendiğinde 1. ve 2. gözlemci pSWE (kPa), auto-pSWE (kPa) ve UDFE (%) değerleri arasında çok yüksek düzeyde uyumun olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, 1. ve 2. gözlemci B mod USG uyumlarının

incelenmesinde Kappa uyum katsayısı kullanılmıştır. İki gözlemcinin kategorik uyum Kappa değerinin 0,687 olduğu, önemli derecede uyumun olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$).

B mod USG sonuçlarına göre 64 hastada steatoz saptanmadı, 22 hastada Grade 1, 22 hastada Grade 2 ve 13 hastada Grade 3 steatoz saptandı. B mod USG kategorizasyonuna göre medyan UDFF değerleri belirlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. B mod USG yağlanma derecesine göre UDFF değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	n	UDFF değerleri		İstatistiksel analiz* Olasılık
		$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
B mod USG				
G0 ⁽⁰⁾	64	4,28±1,35	4,0 [2,0]	$\chi^2=85,734$ p<0,001 [0-1,2,3] [1-2,3] [2-3]
G1 ⁽¹⁾	22	8,04±3,59	8,0 [5,0]	
G2 ⁽²⁾	22	18,09±7,07	17,5 [8,0]	
G3 ⁽³⁾	13	24,23±6,08	23,0 [8,0]	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

B mod USG yağlanma derecesine göre UDFF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=85,734$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; G0 olanlar ile G1, G2 ve G3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. G1, G2 ve G3 olanların UDFF değerleri, G0 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, G1 olanlar ile G2 ve G3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. G2 ve G3 olanların UDFF değerleri, G1 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, G2 olanlar ile G3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. G3 olanların UDFF değerleri, G2 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Hastalar referans standart yöntem olarak steatozun histolojik derecesine göre 4 gruba ayrılarak değerlendirildiğinde 78 hastada steatoz saptanmadı (<%5), 28 hastada Grade 1 (%5-33), 9 hastada Grade 2 (%33-66) ve 6

hastada Grade 3 (>%66) steatoz saptandı. Histolojik yağlanma kategorizasyonuna göre medyan UDFF değerleri belirlenmiştir (Tablo 8).

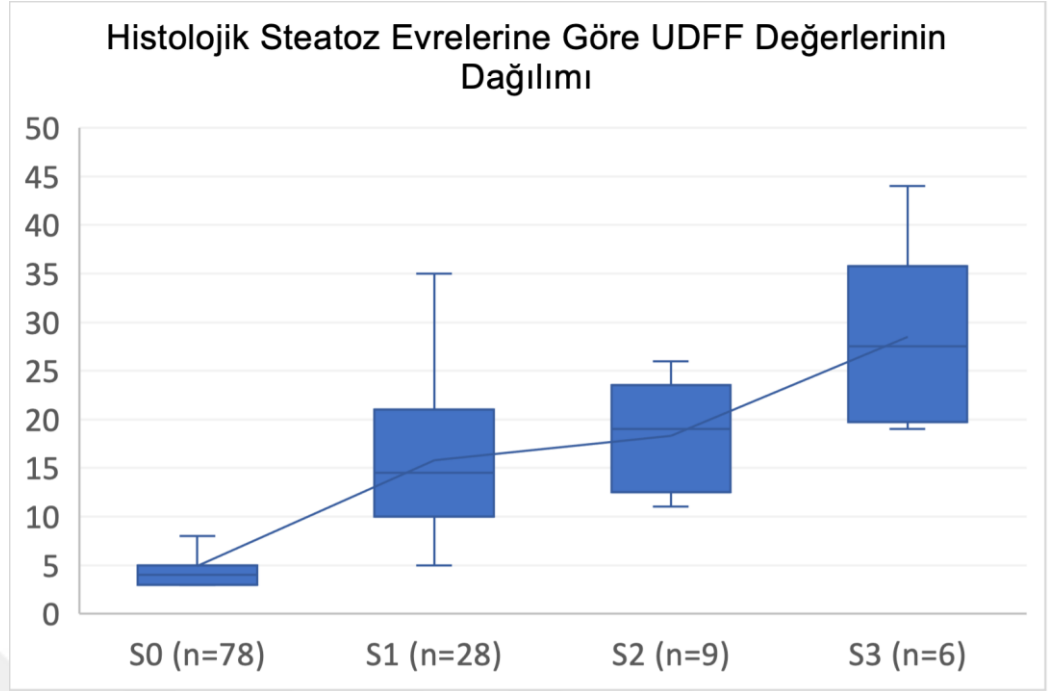
Tablo 8. Patolojik yağlanma derecesine göre UDFF değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	n	UDFF değerleri		İstatistiksel analiz* Olasılık
		$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Histopatolojik grade				
S0 ⁽⁰⁾	78	5,09±2,88	4,0 [2,0]	$\chi^2=72,495$ p<0,001 [0-1,2,3] [1-3]
S1 ⁽¹⁾	28	15,77±7,06	14,0 [11,0]	
S2 ⁽²⁾	9	18,33±5,56	19,0 [11,0]	
S3 ⁽³⁾	6	28,50±9,48	27,5 [16,0]	

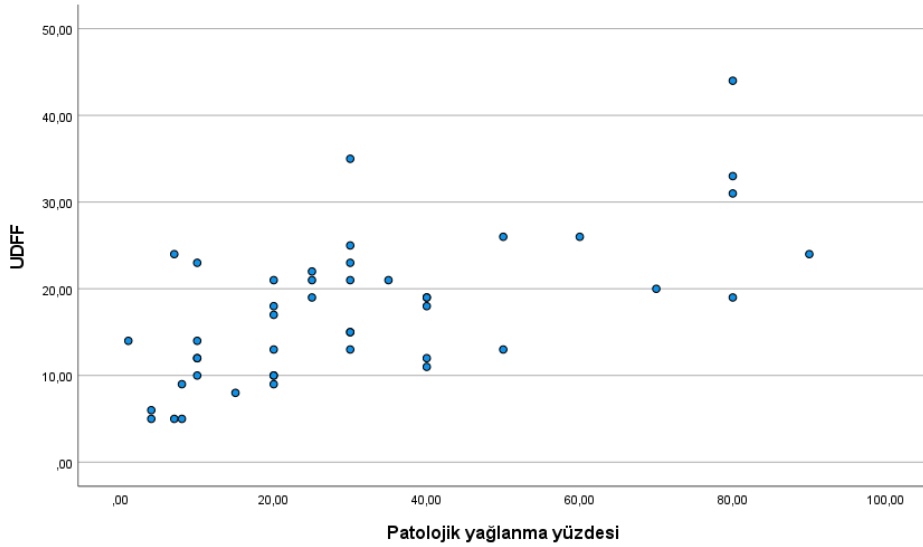
*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Histopatolojik yağlanma derecesine göre UDFF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=72,495$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; G0 olanlar ile G1, G2 ve G3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. G1, G2 ve G3 olanların UDFF değerleri, G0 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, G1 olanlar ile G3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. G3 olanların UDFF değerleri, G1 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Hastalar, steatozun histolojik derecesine göre dört gruba S0 ($n = 79$), S1 ($n = 28$), S2 ($n = 9$) ve S3 ($n = 6$) ayrılmıştır. Medyan UDFF ölçümleri sırasıyla 0, 1, 2 ve 3. dereceler için %4, %14, %19 ve %27,5 bulunmuştur. Medyan UDFF, artan steatoz derecesi ile kademeli artış göstermektedir (Şekil 13). Histopatolojik yağlanma yüzdesi ile UDFF arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,642$; $p<0,001$) (Şekil 14).



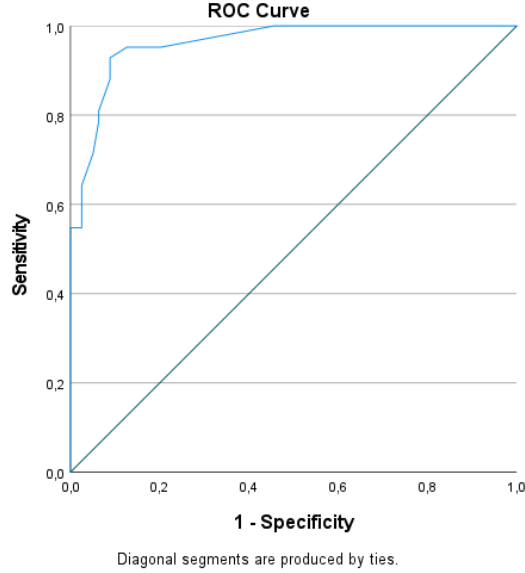
Şekil 13. Histopatolojik steatoz evrelerine göre UDFF değerlerinin dağılımı



Şekil 14. Histopatolojik yağlanma yüzdesi ile UDFF ilişkisi

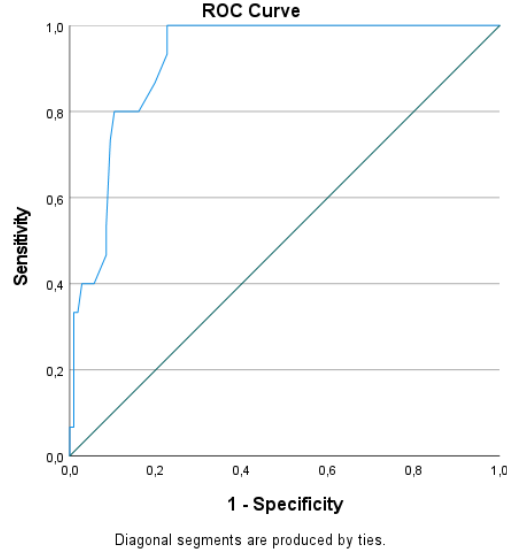
UDFF'nin histopatolojik olarak S0 ile S1-2-3 steatozu ayırmadaki performansı ROC eğrisi ile değerlendirildi (Şekil 15). EAA 0,961 idi ve %95 düzeyinde güven aralığı 0,931 ile 0,992 arasında idi ($p < 0,001$). Histopatolojik olarak steatoz saptanmayan (S0) ile S1-2-3 steatoz saptanan olguları ayırt

etmede kullanılacak olan optimal UDFF düzeyinin kesme değeri %92,9 duyarlılık ve %91,1 özgüllük ile $\geq$ %8,50 olarak tespit edilmiştir.



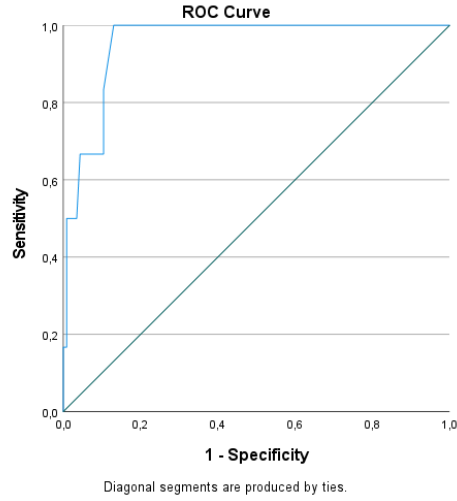
Şekil 15. UDFF'nin histopatolojik olarak S0 ile S1-2-3 steatoz olanları ayırmadaki performansını gösteren ROC eğrisi

UDFF'nin S0-1 ile S2-3 steatoz olanları ayırmadaki performansı ROC eğrisi ile değerlendirildi (Şekil 16). EAA 0,920 idi ve %95 düzeyinde güven aralığı 0,868 ile 0,972 arasında idi ($p < 0,001$). Histopatolojik olarak steatoz izlenmeyen (S0) ve S1 (<%33) steatoz olanlar ile S2-3 steatoz saptanan olguları ayırt etmede kullanılacak olan optimal UDFF düzeyinin kesme değeri %100,0 duyarlılık ve %77,4 özgüllük ile $\geq$ %10,50 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 16. UDFF'nin histopatolojik olarak S0-1 ile S2-3 steatoz olanları ayırmadaki performansını gösteren ROC eğrisi

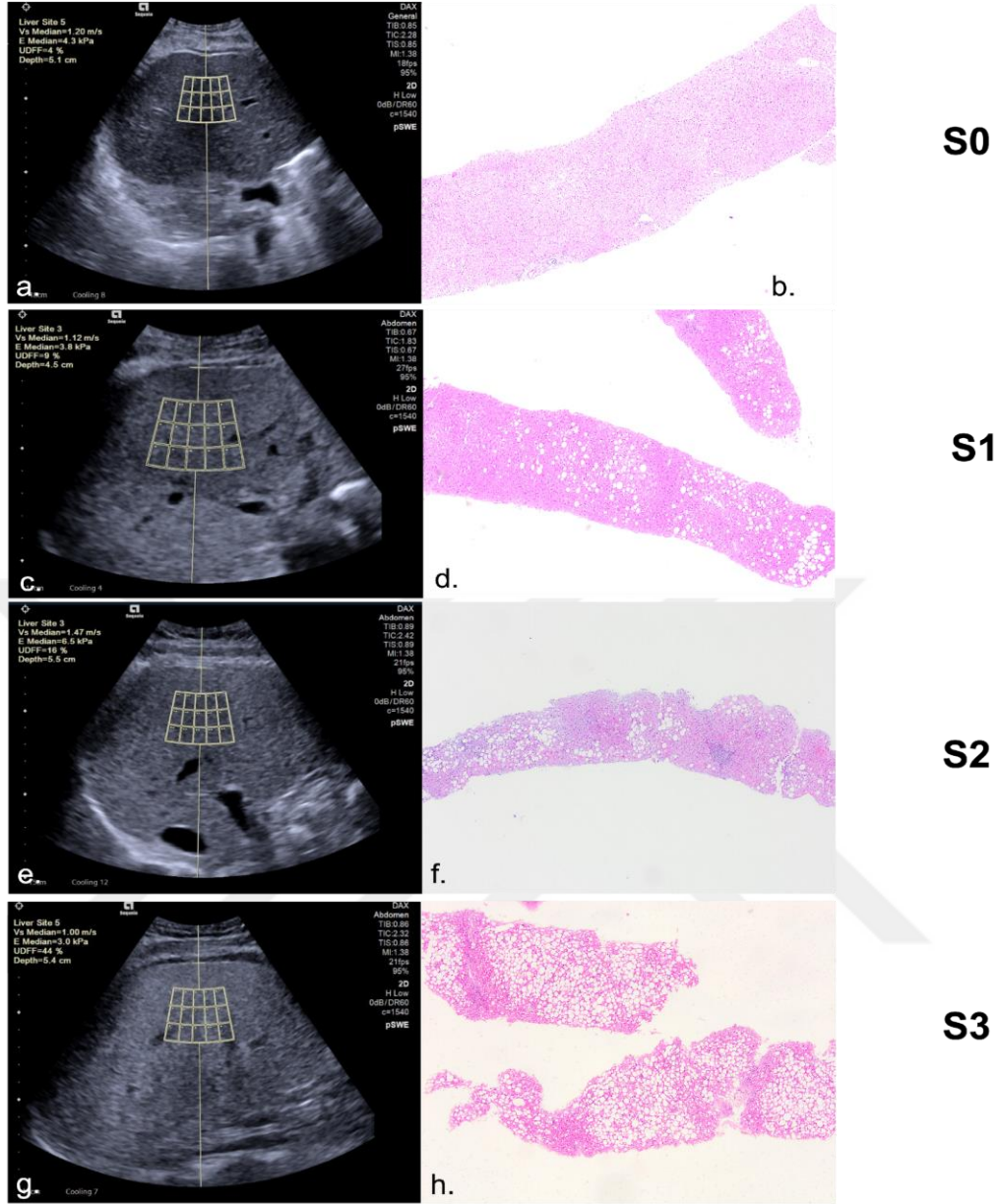
UDFF'nin S0-1-2 ile S3 steatoz olanları ayırmadaki performansı ROC eğrisi ile değerlendirildi (Şekil 17). EAA 0,954 idi ve %95 düzeyinde güven aralığı 0,907 ile 1,000 arasında idi ($p < 0,001$). Histopatolojik olarak steatoz izlenmeyen (S0), S1 (<%33) ve S2 (%33-66) steatoz olanlar ile S3 (>%66) steatoz saptanan olguları ayırt etmede kullanılacak olan optimal UDFF düzeyinin kesme değeri %100,0 duyarlılık ve %77,4 özgüllük ile $\geq$ %18,50 olarak tespit edilmiştir (Tablo 9). Kesme değerlerine göre olgu örnekleri sunulmuştur (Resim 13).



Şekil 17. UDFF'nin histopatolojik olarak S0-1-2 ile S3 steatoz olanları ayırmadaki performansını gösteren ROC eğrisi

Tablo 9. Histopatolojik steatoz derecesine göre UDFF'nin tanısal performansı ve kesme değerleri

Değişken	Alan	Standart Hata	Olasılık	AUC %95 G.A.		Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük
				Alt	Üst			
UDFF	0,961	0,016	<0,001	0,931	0,922	≥8,50	%92,9	%91,1
UDFF	0,920	0,026	<0,001	0,868	0,972	≥10,50	%100	%77,4
UDFF	0,954	0,024	<0,001	0,907	1,000	≥18,50	%100	%77,4



Resim 13. Histopatolojik steatoz derecesine göre hasta örnekleri. **(a)** DAX proba yapılan değerlendirmede UDF %4 bulundu, aynı hastanın histopatolojik değerlendirmesinde **(b)** (HE, 4x) yağlanma saptanmadı (S0). **(c)** DAX proba yapılan değerlendirmede UDF %9 bulundu, aynı hastanın histopatolojik değerlendirmesinde **(d)** (HE, 4x) %20 oranında yağlanma saptandı (S1). **(e)** DAX proba yapılan değerlendirmede UDF %16 bulundu, aynı hastanın histopatolojik değerlendirmesinde **(f)** (HE, 4x) %50 yağlanma saptandı (S2). **(g)** DAX proba yapılan değerlendirmede UDF %44 bulundu, aynı hastanın histopatolojik değerlendirmesinde **(h)** (HE, 4x) %80 yağlanma saptandı (S3).

31 hastanın DEBT incelemesi mevcuttu. Bu hastalardan 6 tanesinde histopatolojik olarak yağlanma saptanmadı. 14 hastada S1, 7 hastada S2, 4 hastada S3 yağlanma izlendi. Histopatolojik yağlanmayı ayırt etmede kullanılacak olan optimal DEBT yağ fraksiyon düzeyinin kesme değeri %85,0 duyarlılık ve %100,0 özgüllük ile $\geq 3,2$ olarak tespit edilmiştir (AUC=0,965; $p<0,001$). DEBT yağ fraksiyonu ile patolojik yağlanma yüzdesi arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,646$; $p<0,001$) (Tablo 10). DEBT yağ fraksiyonu ile UDFF arasında ise pozitif yönde, yüksek derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,786$; $p<0,001$) (Tablo 11).

35 hastanın iç-dış faz sekansları içeren MRG incelemesi mevcuttu. Bu hastalardan 10 tanesinde histopatolojik olarak yağlanma saptanmadı. 16 hastada S1, 6 hastada S2, 3 hastada S3 yağlanma izlendi. Histopatolojik yağlanmayı ayırt etmede kullanılacak olan optimal MR yağ fraksiyon düzeyinin kesme değeri %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile $\geq 6,50$ olarak tespit edilmiştir (AUC=1,000; $p<0,001$). MR yağ fraksiyonu ile patolojik yağlanma yüzdesi arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,618$; $p<0,001$) (Tablo 10). MR yağ fraksiyonu ile UDFF arasında ise pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,579$; $p<0,001$) (Tablo 11) (Resim 14) (Resim 15).

Tablo 10. Histopatolojik yağlanma yüzdesi ile UDFF, DEBT yağ fraksiyonu ve MR yağ fraksiyonu arasındaki ilişkilerin incelenmesi

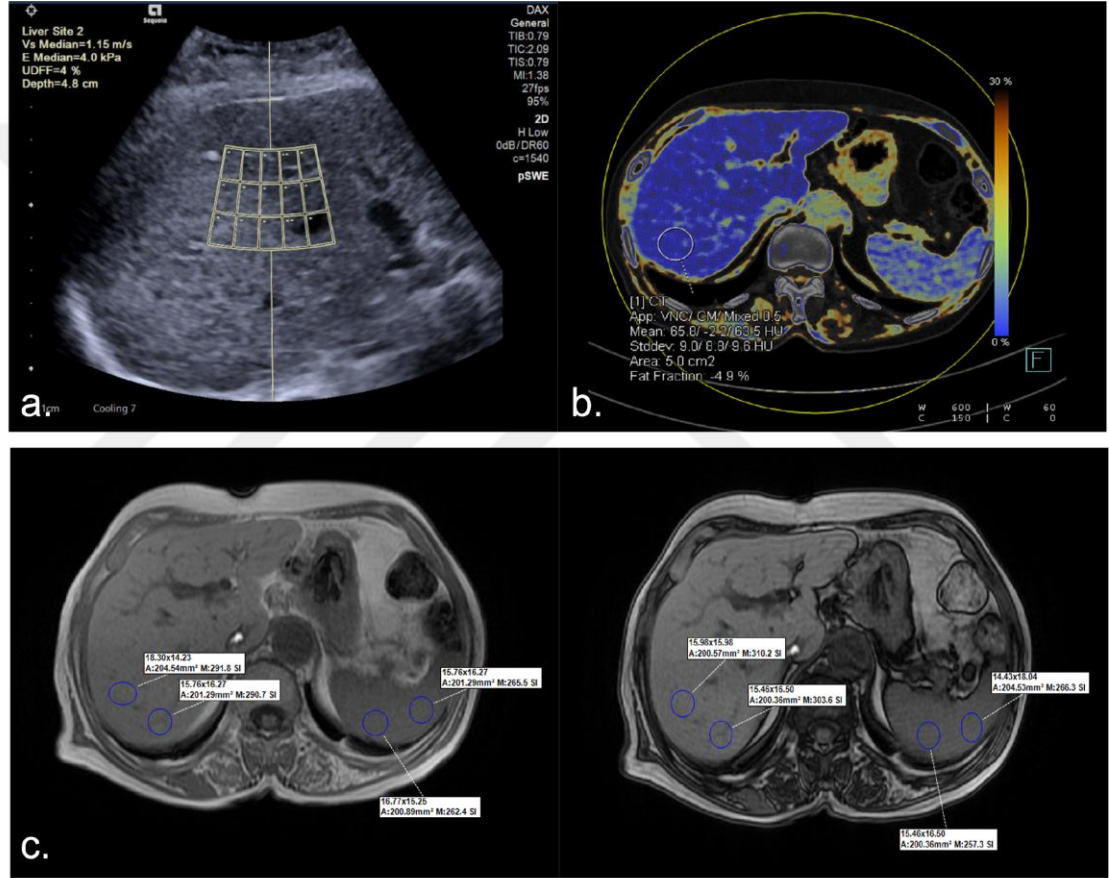
Korelasyon*		Histopatolojik yağlanma %'si
UDFF (n=121)	<i>r</i> <i>p</i>	0,642 <0,001
DEBT Yağ Fraksiyonu (n=31)	<i>r</i> <i>p</i>	0,646 <0,001
MR Yağ Fraksiyonu (n=35)	<i>r</i> <i>p</i>	0,618 <0,001

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

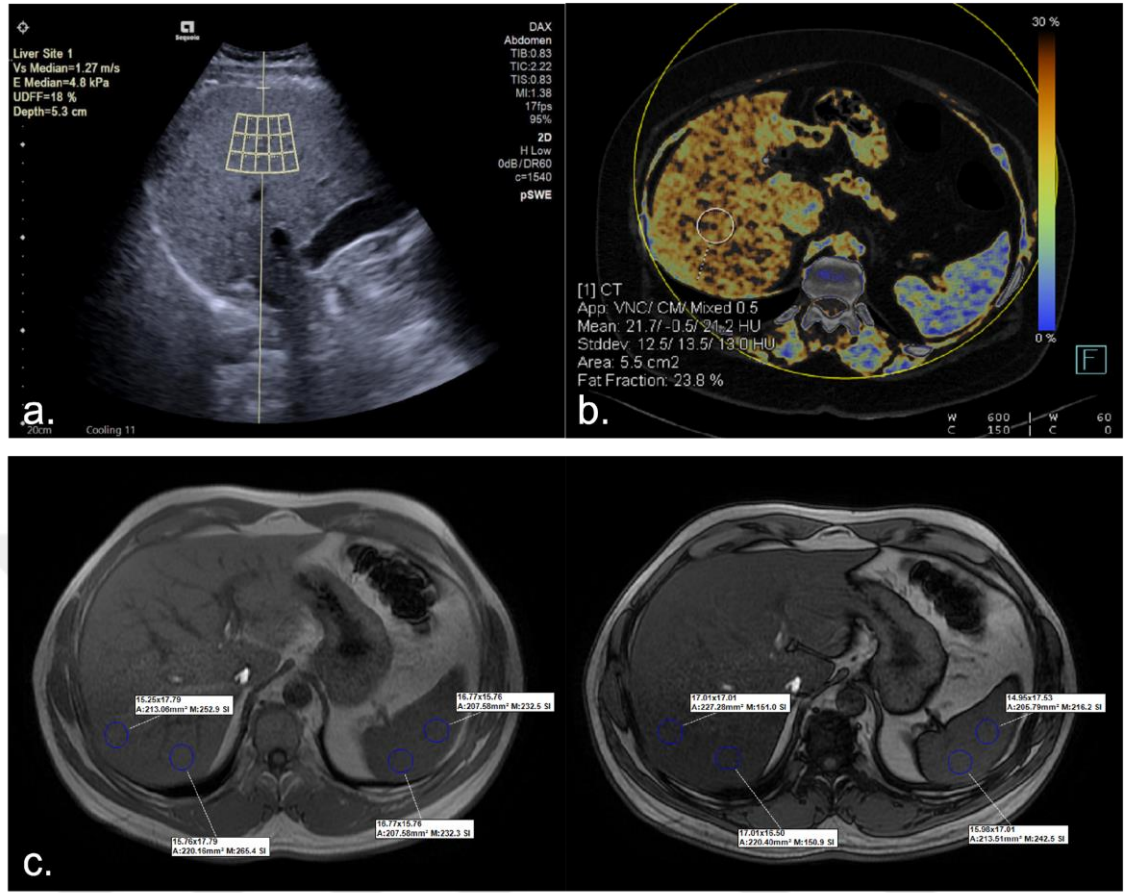
Tablo 11. UDFF ile DEBT yağ fraksiyonu ve MR yağ fraksiyonu arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon*		UDFF
DEBT Yağ Fraksiyonu (n=31)	<i>r</i> <i>p</i>	0,786 <0,001
MR Yağ Fraksiyonu (n=35)	<i>r</i> <i>p</i>	0,579 <0,001

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.



Resim 14. Hepatosteatoz saptanmayan olguda UDFF, DEBT ve iç-dış faz MRG inceleme örneği. 68 yaşında, VKİ skoru 21,8 kg/m² kadın hasta **(a)** DAX proba yapılan değerlendirmede UDFF %4 bulundu. **(b)** DEBT incelemede yağ fraksiyonu %-4,9 hesaplanmış olup yağlanma yok ile uyumlu bulundu. **(c)** MRG iç-dış faz incelemede karaciğer ve dalaktan ölçülen sinyal intensiteleri ile hesaplanan yağ fraksiyonu %-2,7 hesaplanmış olup yağlanma yok ile uyumlu bulundu. Histopatolojik değerlendirmede yağlanma saptanmadı.



Resim 15. Hepatosteatoz saptanan olguda UDF, DEBT ve iç-dış faz MRG inceleme örneği. 36 yaşında, VKİ skoru 28,3 kg/m² erkek hasta **(a)** DAX proba yapılan değerlendirilmede UDF %18 bulundu. **(b)** DEBT incelemede yağ fraksiyonu %23,8 bulundu. **(c)** MRG iç-dış faz incelemede karaciğer ve dalaktan ölçülen sinyal intensiteleri ile hesaplanan yağ fraksiyonu %20,7 ölçüldü. Histopatolojik değerlendirmede yağlanma %30 olarak saptandı.

UDFF değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). UDF değerleri ile VKİ arasında pozitif yönde, zayıf derecede ($r=0,459$; $p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. UDF değerleri ile umblikus düzeyi yağ doku kalınlığı pozitif yönde, orta derecede ($r=0,525$; $p=0,003$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. UDF değerleri ile ferritin değerleri arasında pozitif yönde, zayıf derecede ($r=0,379$; $p=0,025$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. UDF

değerleri ile glukoz değerleri arasında pozitif yönde, zayıf derecede ($r=0,322$; $p=0,026$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

UDFF değerleri ile, pSWE ($r=-0,333$) ve auto-pSWE ($r=-0,400$) arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).

UDFF değerleri ile, AST, ALT, trombosit, trigliserit, HDL, LDL, HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

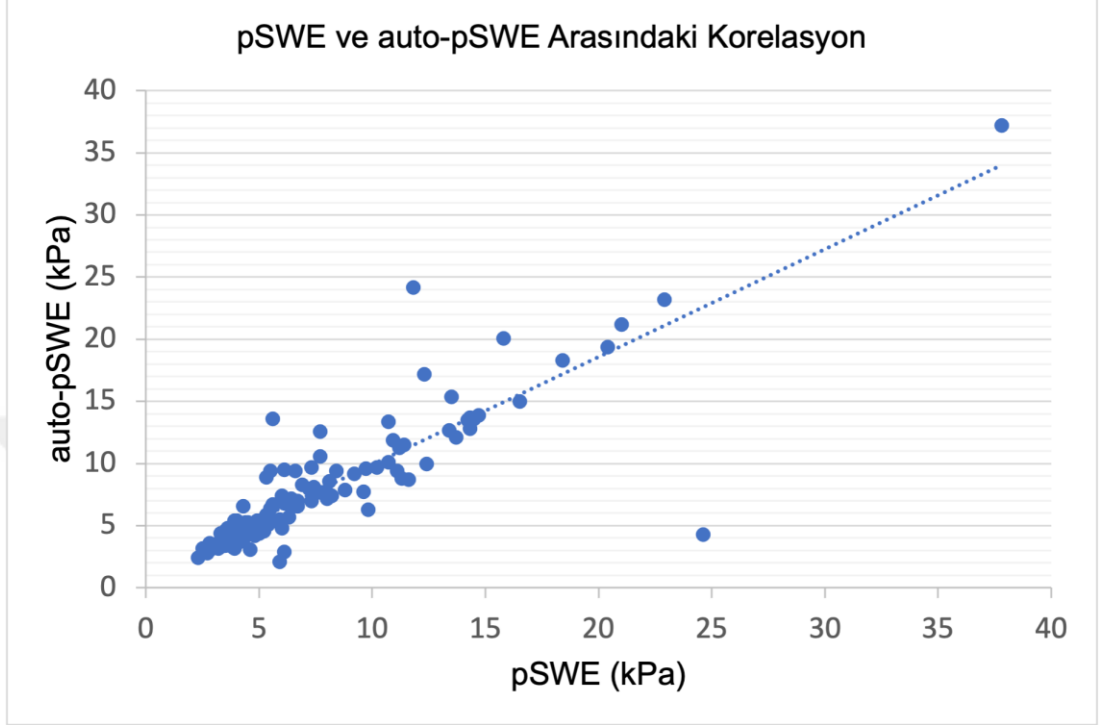
Tablo 12. UDFF değerleri ile yaş, VKİ, umblikus düzeyi yağ doku kalınlığı, pSWE, auto-pSWE, diğer laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon* (N=121)		UDFF değerleri
Yaş	<i>r</i>	0,074
	<i>p</i>	0,423
VKİ	<i>r</i>	0,459
	<i>p</i>	<0,001
Umblikus yağ kalınlığı	<i>r</i>	0,525
	<i>p</i>	0,003
pSWE (kPa)	<i>r</i>	-0,333
	<i>p</i>	<0,001
auto-pSWE (kPa)	<i>r</i>	-0,400
	<i>p</i>	<0,001
AST	<i>r</i>	0,217
	<i>p</i>	0,130
ALT	<i>r</i>	0,264
	<i>p</i>	0,064
Trombosit	<i>r</i>	0,092
	<i>p</i>	0,524
Ferritin	<i>r</i>	0,379
	<i>p</i>	0,025
Trigliserid	<i>r</i>	0,261
	<i>p</i>	0,143
HDL	<i>r</i>	-0,217
	<i>p</i>	0,225
LDL	<i>r</i>	0,131
	<i>p</i>	0,467
HbA1c	<i>r</i>	0,161
	<i>p</i>	0,464
Glukoz	<i>r</i>	0,322
	<i>p</i>	0,026

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

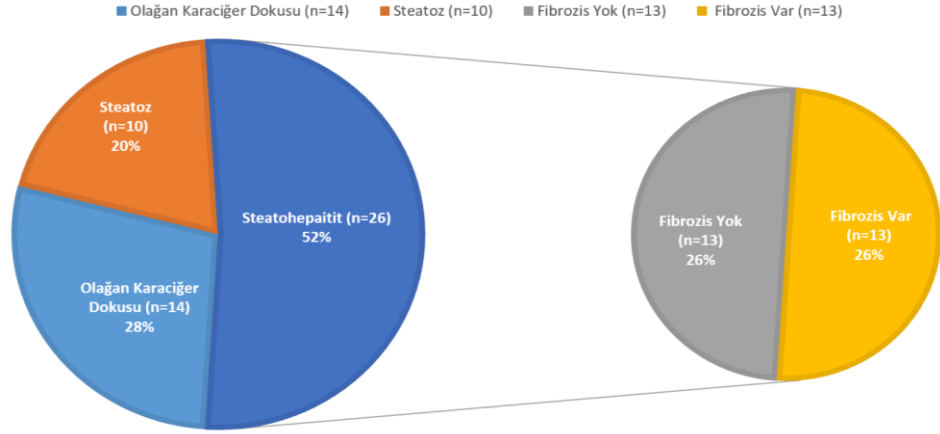
Abdominal proba elde edilen pSWE değerleri ile DAX prob ile elde edilen auto-pSWE değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde iki değer

arasında pozitif yönde, yüksek derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,877$; $p<0,001$) (Şekil 18).



Şekil 18. pSWE ile auto-pSWE değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Histopatolojik ve klinik sonuçlara göre 36 hastada MASLD tanısı bulunmaktaydı. MASLD tanılı 36 olgunun 10 tanesinde steatohepatitin izlenmediği basit steatoz mevcutken, 26 tanesinde MASH tanısı bulunmaktaydı. MASH tanısı alan 26 olgunun histopatolojik olarak 13 tanesinde fibrozis izlenmezken, 13 tanesinde fibrozis saptandı. Histopatolojik sonuçlara göre olağan histolojik sınırlarda karaciğer dokusu tanısı alan olgular kontrol grubu olarak kabul edilerek toplam bu 50 olguya ait veriler istatistiksel olarak ayrıca değerlendirilmiştir. (Şekil 19) (Tablo 13).



Şekil 19. Histopatolojik tanıya göre hasta dağılımı

Tablo 13. Tanı sınıflarına göre UDF, pSWE ve auto-pSWE karşılaştırılması

Tanı	Normal (n=14)		Steatoz (n=10)		Steatohepatit Fib (-) (n=13)		Steatohepatit Fib (+) (n=13)		İstatistiksel analiz* Olasılık
Değişken	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
pSWE	4,34±1,95	3,8 [2,1]	4,66±1,38	4,4 [1,4]	3,98±1,11	3,9 [1,6]	6,62±2,12	6,1 [2,6]	$\chi^2=14,264$ $p=0,003$ [1,3-4]
auto-pSWE	5,41±3,16	4,1 [2,2]	4,85±1,60	4,6 [1,3]	3,79±0,98	3,8 [1,3]	7,16±2,75	7,2 [3,0]	$\chi^2=11,783$ $p=0,008$ [3-4]
UDFF	6,44±3,92	5,0 [5,4]	17,20±10,63	13,5 [11,8]	23,15±6,42	21,0 [9,5]	17,84±5,82	19,0 [11,0]	$\chi^2=27,557$ $p<0,001$ [1-2,3,4]

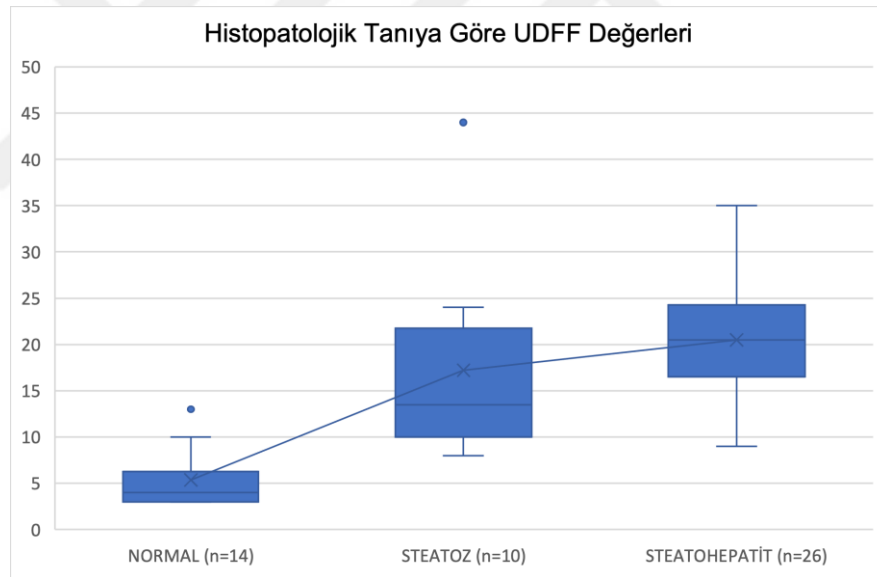
*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tanı sınıflarına göre pSWE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=14,264$; $p=0,003$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; normal ve steatohepatit tanısı olup fibrozis izlenmeyen olgular ile steatohepatit tanısı olup fibrozis saptanan olgular arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Fibrozisi olan olguların pSWE değerleri, normal ve steatohepatit tanısı olup fibrozis saptanmayan olgulara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tanılara göre DAX problemleri ölçülen auto-pSWE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=11,783$; $p=0,008$).

Anlamli farkin hangi gruptan kaynaklandiğini tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; steatohepatit tanısı olup fibrozis izlenmeyen olgular ile steatohepatit tanısı olup fibrozis saptanan olgular arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Fibrozisi olan olguların auto-pSWE değerleri, steatohepatit tanısı olup fibrozis saptanmayan olgulara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tanılara göre UDFF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=27,557$; $p<0,001$). Anlamli farkin hangi gruptan kaynaklandiğini tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; normal olanlar ile steatoz ve fibrozisin eşlik ettiği ve etmediği steatohepatit olgularının arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Steatoz ve steatohepatit olanların UDFF değerlerinin, normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 20).



Şekil 20. Histolojik tanı gruplarına göre UDFF değerlerinin dağılımı

Histopatolojik olarak steatohepatit saptanan olgularda UDFF değerleri ile pSWE ve auto-pSWE değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde steatohepatit tanı grubundakilerin UDFF değerleri ile pSWE ($r=-0,401$; $p=0,042$) zayıf derecede ve auto-pSWE arasında ($r=-0,651$; $p<0,001$) orta derecede, negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Steatohepatit tanı grubunda UDFF değerleri ile pSWE ve auto-pSWE değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon*	Steatohepatit (n=26)	
pSWE	<i>r</i>	-0,401
	<i>p</i>	0,042
auto-pSWE	<i>r</i>	-0,651
	<i>p</i>	<0,001

*Normal dağılıma sahip olan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson" korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

MASLD olgularında karaciğer biyopsisinde steatoz, lobüler inflamasyon ve hepatositer balonlaşma dejenerasyonunun değerlendirilmesiyle elde edilen NAYKH aktivite skoru (NAS) ile UDFF, pSWE ve auto-pSWE değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. DAX proba elde edilen auto-pSWE değerleri ile NAS arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,375$; $p=0,024$). UDFF ve pSWE değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. NAS değerleri ile UDFF, pSWE ve auto-pSWE değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon* (N=36)	NAS değerleri	
UDFF	<i>r</i>	-0,028
	<i>p</i>	0,873
pSWE	<i>r</i>	-0,079
	<i>p</i>	0,646
auto-pSWE	<i>r</i>	0,375
	<i>p</i>	0,024

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

MASLD olgularında karaciğer biyopsisinde fibrozis evrelemesinde, "Non Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı [Non-Alcoholic Steatohepatitis-Clinical Research Network (NASH-CRN)] evreleme sistemi kullanılarak olgular evre 0 (fibrozis yok)'dan evre 4'e kadar sınıflandırıldı. Fibrozis izlenen olgu sayısı az olduğu için evre 1 ve evre 2 fibrozisi olan olgular ile evre 3 ve evre 4 fibrozisi olan olgular gruplandırıldı. Evre 1'de perisinüzoidal veya periportal

fibrozis, evre 2'de perisinüzoidal ve portal/peripoortal fibrozis, evre 3'te köprüleşme fibrozisi ve evre 4'te siroz olarak bulunmaktadır (59). Olguların fibrozis evresine göre UDF, pSWE, auto-pSWE ve FIB-4 skoru arasındaki ilişkiler incelenmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Fibrozis evresine göre UDF, pSWE, auto-pSWE ve FIB-4 skoru karşılaştırılması

Fibrozis Evre Değişken	0 grade (n=37) ⁽¹⁾		1-2 grade (n=6) ⁽²⁾		3-4 grade (n=7) ⁽³⁾		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X}$ $\pm$ S.S.	Medyan [IQR]	$\bar{X}$ $\pm$ S.S.	Medyan [IQR]	$\bar{X}$ $\pm$ S.S.	Medyan [IQR]	
UDF	14,81 $\pm$ 10,35	13,0 [16,0]	16,83 $\pm$ 6,73	17,0 [13,3]	18,71 $\pm$ 5,31	19,0 [11,0]	$\chi^2=2,151$ $p=0,341$
pSWE	5,19 $\pm$ 3,95	4,1 [1,8]	6,05 $\pm$ 1,92	6,3 [2,5]	7,37 $\pm$ 2,06	7,7 [2,8]	$\chi^2=11,100$ p=0,004 [1-3]
auto-pSWE	4,74 $\pm$ 2,34	4,1 [1,9]	6,20 $\pm$ 1,62	6,9 [2,4]	7,98 $\pm$ 3,35	7,7 [6,2]	$\chi^2=9,297$ p=0,010 [1-3]
FIB-4 Skoru	1,11 $\pm$ 0,92	0,9 [0,7]	2,24 $\pm$ 1,18	1,9 [2,4]	2,71 $\pm$ 3,37	1,5 [1,9]	$\chi^2=8,661$ p=0,012 [1-2,3]

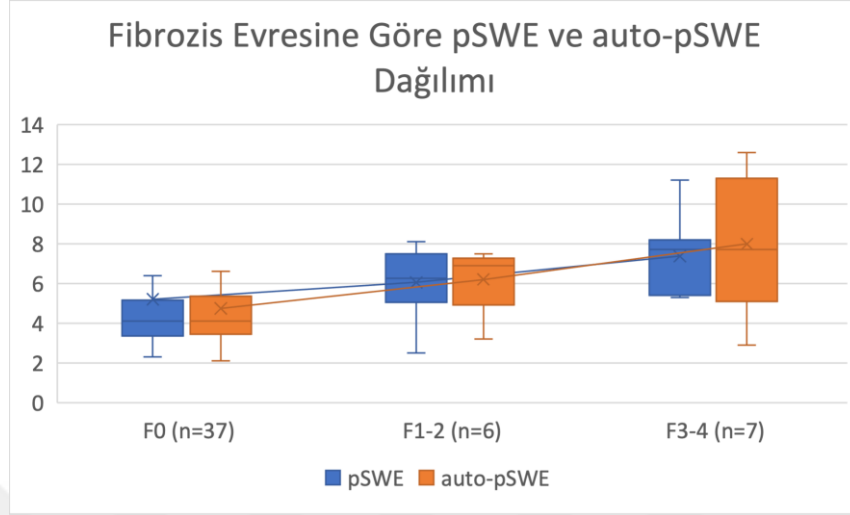
*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Fibrozis evrelerine göre UDF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Fibrozis evrelerine göre pSWE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=11,100$; $p=0,004$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; evre 0 olanlar ile evre 3-4 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Evre 3-4 fibrozis olanların pSWE değerlerinin, fibrozis olmayanlara (Evre 0) göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

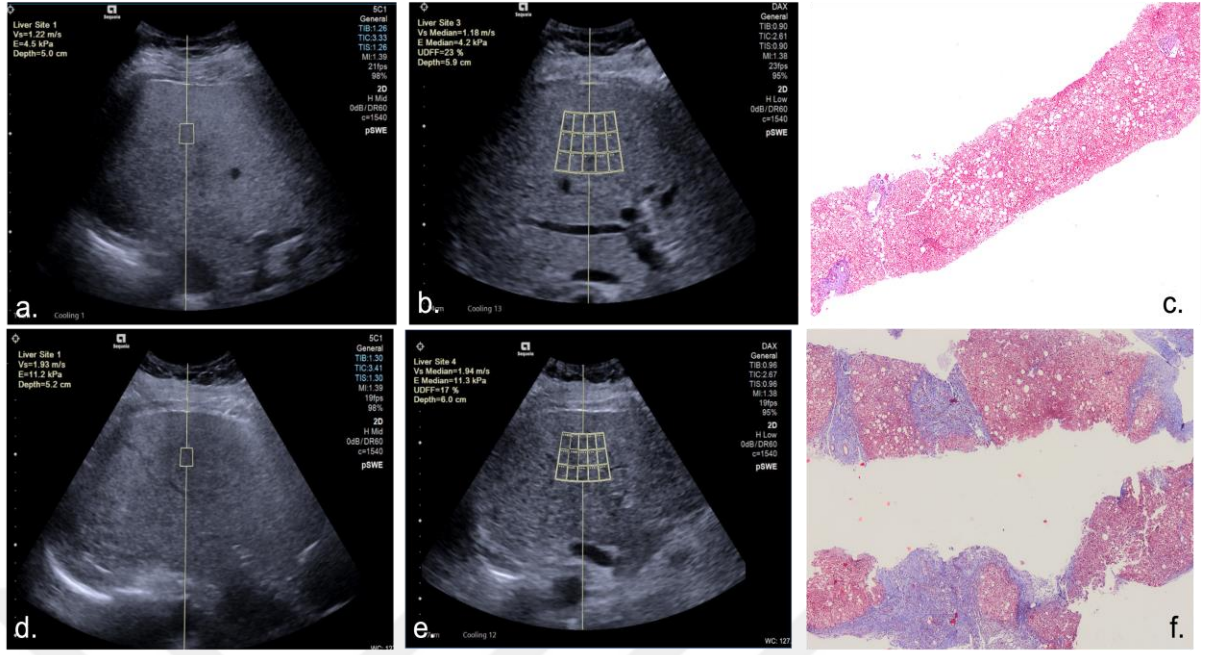
Fibrozis evrelerine göre auto-pSWE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=9,297$; $p=0,010$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; evre 0 olanlar ile evre 3-4 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Evre 3-4 fibrozis olanların auto-pSWE

değerlerinin, fibrozis olmayanlara (Evre 0) göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 21) (Resim 16).



Şekil 21. Histolojik fibrozis evrelerine göre pSWE ve auto-PSWE değerlerinin dağılımı

Fibrozis evrelerine göre FIB-4 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=8,661$; $p=0,012$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; evre 0 olanlar ile evre 1-2 ve evre 3-4 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Evre 1-2 fibrozis ve Evre 3-4 fibrozis olanların FIB-4 skorunun, fibrozis olmayanlara (Evre 0) göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.



Resim 16. Fibrozis izlenmeyen ve fibrozis izlenen MASH olgu örnekleri. 45 yaşında, FIB-4 skoru 0,71, kadın hasta **(a)** abdominal proba yapılan pSWE değerlendirilmesinde karaciğer parankim sertliği 4,5 kPa bulundu. **(b)** DAX proba yapılan değerlendirmede karaciğer parankim sertliği 4,2 kPa ve UDF %23 bulundu. Histopatolojik değerlendirmede steatohepatit tanısı alan olguda %20 oranında yağlanma bulunmaktaydı **(c)** (4x, Masson) Fibrozis saptanmadı. 62 yaşında, FIB-4 skoru 2,69 olan, kadın hasta **(d)** abdominal proba yapılan pSWE değerlendirilmesinde karaciğer parankim sertliği 11,2 kPa bulundu. **(e)** DAX proba yapılan değerlendirmede karaciğer parankim sertliği 11,3 kPa ve UDF %17 bulundu. Histopatolojik değerlendirmede steatohepatit tanısı alan olguda %20 oranında yağlanma bulunmaktaydı **(f)** (20x, Masson) Evre 4 fibrozis saptandı.

pSWE ve auto-pSWE ile fibrozis evresi ve FIB-4 skoru arasındaki ilişkilerin incelenmesinde fibrozis evresi ile pSWE arasında pozitif yönde, zayıf derecede ($r=0,483$; $p<0,001$) ve auto-pSWE arasında pozitif yönde, zayıf derecede ($r=0,448$; $p=0,001$) anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Fibrozis arttıkça pSWE ve auto-pSWE artacaktır.

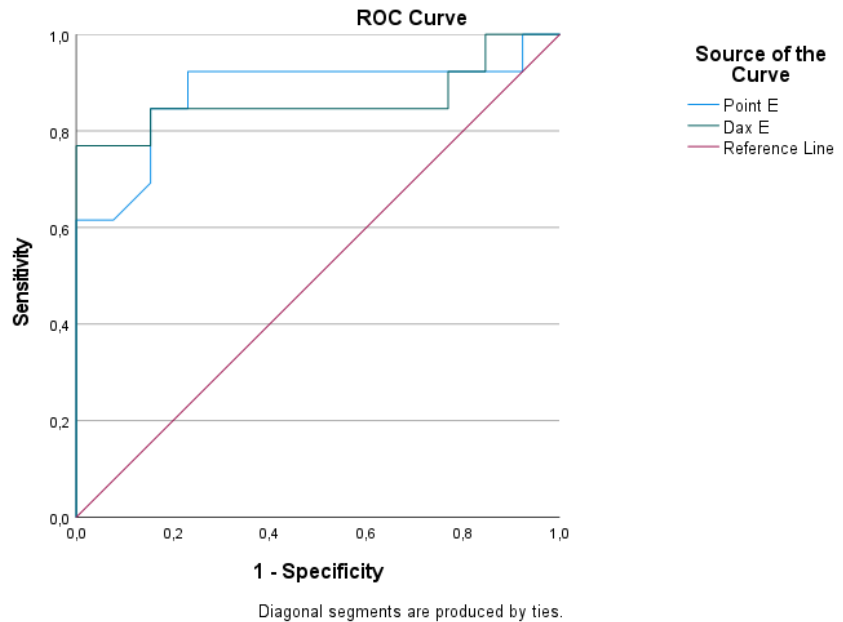
FIB-4 skoru ile ise auto-pSWE arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Fibrozis evresi ve FIB-4 skoru ile pSWE ve auto-pSWE ilişkilerinin incelenmesi

Korelasyon* (N=50)		Fibrozis Evresi	FIB-4 Skoru
pSWE	<i>r</i>	0,483	0,214
	<i>p</i>	<0,001	0,136
auto-pSWE	<i>r</i>	0,448	0,312
	<i>p</i>	0,001	0,027

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

MASLD olgularında fibrozis varlığını ($\geq F1$) tespit etmede pSWE ve auto-pSWE'nin tanısal performansları değerlendirilmiştir. Fibrozis olanlar ($\geq F1$) ile fibrozis olmayanları (F0) ayırt etmede kullanılacak olan optimal pSWE düzeyinin kesme değeri %84,6 duyarlılık ve %84,6 özgüllük ile $\geq 5,05$ kPa olarak tespit edilmiştir (AUC=0,879; $p<0,001$). Fibrozis olanlar ($\geq F1$) ile fibrozis olmayanları (F0) ayırt etmede kullanılacak olan auto-pSWE kesme değeri %84,6 duyarlılık ve %84,6 özgüllük ile $\geq 4,95$ kPa olarak tespit edilmiştir (AUC=0,864; $p<0,001$) (Şekil 22) (Tablo 18).



Şekil 22. Fibrozis olanlar ($\geq F1$) ile fibrozis olmayanları (F0) ayırt eden pSWE ve auto-pSWE değerlerinin belirlenmesi

Tablo 18. Fibrozis olanlar ($\geq F1$) ile fibrozis olmayanları (F0) ayırt eden pSWE ve auto-pSWE düzeylerinin tanısal performansı ve kesme değerleri

Değişken	Alan	Standart Hata	Olasılık	AUC %95 G.A.		Cut-off
				Alt	Üst	
pSWE	0,879	0,076	0,001	0,731	1,000	$\geq 5,05$
auto-pSWE	0,864	0,084	0,002	0,610	0,957	$\geq 4,95$

V. TARTIŞMA

Steatotik karaciğer hastalığı (SLD) hepatik steatozun tüm nedenlerini kapsayan kapsamlı bir terimdir (1). Hepatoselüler steatoz, SLD'nin temel klinik özelliğidir (2). Hepatosteatoz, lipidlerin karaciğerin kendi ağırlığının %5'inden fazlasını oluşturduğu ve hepatositlerin sitoplazmalarında trigliserit birikimiyle karakterize bir durumdur. Eskiden nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olarak bilinen metabolik işlev bozukluğu ile ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), yetişkin nüfusun %30'undan fazlasını etkileyen en yaygın karaciğer hastalığıdır (1). Karaciğere bağlı morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (37), (38). Batı tarzı beslenmenin yaygınlaşması, sedanter yaşam, obezite ve buna eşlik eden metabolik sendrom, T2DM gibi klinik durumların artışıyla MASLD prevalansının da arttığı belirtilmektedir (37), (40), (41).

MASLD iyi seyirli klinik tabloya sebep olan basit yağlanmadan, fibrozis, siroz ve sonuçta hepatosellüler karsinoma kadar ilerleyebilen steatohepatite kadar geniş bir hastalık spektrumunu kapsar.

Hepatik steatozun varlığı MASLD tanısı için çok önemli bir kriterdir. Bu nedenle hepatosteatozun doğru bir şekilde ölçülmesi gerekmektedir. Bu bağlamda, hepatik yağ içeriği MASLD'de karaciğer hasarı ve ilerlemesine erken dönemde katkıda bulunan, merkezi bir rol oynayan faktör olarak kabul edilmektedir (156). Nitekim, MASLD tedavisine yönelik birçok deneysel farmakolojik müdahale öncelikle hepatik steatoz miktarını azaltmayı amaçlamaktadır (157). Hepatosteatozun şiddetini belirlemede hepatosteatoz miktarı ile birlikte en önemli parametreler; inflamasyonun derecesi ve fibrozisin miktarıdır. Steatohepatit, hepatosit balonlaşması adı verilen hepatosit hasarı formu ile birlikte enflamasyonun varlığı ile steatozdan farklıdır ve MASLD'nin ilerleyici formunu ilerleyici olmayan formlardan ayırt etmek için yararlıdır (158). Klinik sonuçların fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle fibrozisin

tanımlanması ve kantifikasyonu; etkili risk sınıflandırması ve hastalık yönetimi için çok önemlidir (3).

Karaciğer biyopsisi steatoz, inflamasyon ve fibrozisin evrenmesi için günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak karaciğer biyopsisi invaziv doğası gereği içerdiği komplikasyon riskleri, karaciğerin kısıtlı bir kısmını değerlendirebilmesi, gözlemciler arası değişkenlik, tarama ve takipte kullanılamaması gibi dezavantajlar içermektedir. Bu nedenle tanı, tarama ve takipte kullanılabilecek noninvaziv tanı yöntemlerin önemi artmaktadır (5).

UDFF karaciğerdeki yağlanmayı ölçmek için sabit ROI aracılığı ile hem atenüasyon hem de geri saçılım katsayısını kullanarak hepatosteatozu % 0-100 arasında matematiksel bir formülle hesaplayan yeni non-invaziv kantitatif bir görüntüleme tekniğidir.

5.1. UDFF'nin Gözlemciler Arası Uyumunun Değerlendirilmesi

UDFF'nin gözlemciler arası uyumunu kıyaslayan çalışmalar değerlendirildiğinde; 176 olguyu içeren bir çalışmada UDFF ölçümünün gözlemciler arası uyumu ($ICC = 0,951$; $p < 0,001$) mükemmel bulunmuştur (106). Wang ve ark. yapmış olduğu 217 olguyu içeren kohortta rastgele seçilen 46 olguya 2 gözlemci tarafından UDFF ölçümleri yapılmış olup gözlemciler arası uyum ($ICC = 0,96$; $p < 0,001$) mükemmel bulunmuştur (109). Jeon ve ark. yaptığı çalışmada UDFF'nin gözlemciler arası ($ICC = 0,963$; $p < 0,001$) uyumu mükemmeldir (110). Gao ve ark. 21 hastayı içeren çalışmasında UDFF ölçümleri için gözlemciler arası uyum ($ICC = 0,96$; $p < 0,001$) mükemmel bulmuştur (159). Song ve ark. 105 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada gözlemciler arası uyum $ICC = 0,94$ ($p < 0,001$) saptanmıştır (160). Bizim çalışmamızda da tüm hastalara biyopsi öncesi 5 yıllık radyoloji asistanı ve toplam 8 yıl radyoloji deneyimi olan radyoloji uzmanı tarafından birbirlerinin bulgularından habersiz çift kör bir şekilde ultrasonografi yapıldı. UDFF'nin gözlemciler arası uyumu ($ICC = 0,974$; $p < 0,001$) literatürde bildirilen çalışmalara kıyasla yüksek bir değerle mükemmel bulunmuş olup bulgular literatür ile uyumludur (Tablo 19).

Tablo 19. UDFF'nin gözlemciler arası uyumunun literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırılması

Çalışma	Yöntem	Hasta Sayısı (n)	Gözlemciler Arası Uyum (ICC)
Qi ve ark.	Prospektif UDFF ve MRG-PDFF	176	0,951
Wang ve ark.	Prospektif UDFF, MRG-PDFF	46	0,96
Jeon ve ark.	Prospektif UDFF, USFF	41	0,963
Gao ve ark.	Prospektif UDFF, SWE	21	0,96
Song ve ark.	Prospektif UDFF, USG, HRI	105	0,94
Bizim Çalışmamız	Prospektif UDFF ve Biyopsi	121	0,974

Literatürde konvansiyonel sonografik hepatosteatoz derecelendirmesi kullanıldığında gözlemciler arası uyumun %47-63 arasında olduğu belirtilmiştir (80). Bizim çalışmamızda konvansiyonel B mod USG'nin gözlemciler arası uyumu Kappa uyum katsayısı kullanılarak değerlendirilmiş olup iki gözlemcinin kategorik uyum Kappa değerinin 0,687 olduğu, önemli derecede uyumun olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Kantitatif bir yöntem olan UDFF'de gözlemciler arası uyum kalitatif bir yöntem olan konvansiyonel B mod USG'nin gözlemciler arası uyumuna kıyasla belirgin yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak UDFF yetişkin karaciğerin değerlendirilmesinde iyi bir gözlemciler arası tekrarlanabilirliğe sahiptir.

5.2. UDFF Değerleri ve Histolojik Steatozun Korelasyonu

Labyed ve Milkowski tarafından 101 hasta üzerinde yapılan 90 hastanın histopatolojik sonuçlarının yer aldığı çalışmada, steatoz derecesi ile UDFF arasındaki Spearman korelasyon katsayısı $r = 0,71$ ($p<0.001$) bulunmuştur

(102). Nakamura ve ark. yakın zamanda yaptıkları heterojen etyolojili (MASLD, ALD, HBV, HCV, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz ve diğer) 73 hastayı içeren kohortta UDFF değerleri ve biyopsi sonuçlarını retrospektif olarak karşılaştırmış olup UDFF değerlerinin artan steatoz derecesi ile kademeli bir artış gösterdiğini ve histolojik yağ içeriği ile ($r = 0,7736$; $p < 0.001$) korelasyonunu göstermiştir. (105). Bizim çalışmamızda 121 hastayı içeren araştırma grubunda yaptığımız analizde de literatür ile uyumlu şekilde UDFF ve histopatolojik yağlanma derecesi arasında Spearman korelasyon katsayısı $r = 0,642$ ($p < 0.001$) bulunmuş olup UDFF ve histolojik yağlanma derecesi arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 20).

Tablo 20. UDFF ve histolojik steatozun korelasyonunun literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırılması

Çalışma	Yöntem	Hasta Sayısı	UDFF-Histolojik Steatoz Korelasyon
Labyed ve Milkowski	Prospektif	90	$r = 0,71$ ($p < 0.001$)
Nakamura ve ark.	Retrospektif	73	$r = 0,7736$ ($p < 0.001$)
Bizim Çalışmamız	Prospektif	121	$r = 0,642$ ($p < 0.001$)

5.3. Hepatosteatozun Tespiti ve Tanısal Performansı

UDFF'nin hepatosteatoz tanı ve evrelemesindeki etkinliğini karaciğer parankim biyopsisi ile histolojik değerlendirmeyi referans standart yöntem olarak kabul eden çalışmalar incelendiğinde; Labyed ve Milkowski'nin çalışmasında UDFF ve MRG-PDFF'nin histolojik steatoz dereceleri ile çiftli karşılaştırmalarda, her iki görüntüleme yöntemi de steatoz derece 0'a karşı 1'e ve steatoz derece 1'e karşı 2'ye kadar olan hastalarda önemli ölçüde farklı saptanmıştır ($p < 0.05$). Bununla birlikte, UDFF steatoz derece 2'de derece 3'e karşı fark göstermemiş olup sadece MRG-PDFF steatoz derece 2 ve derece 3 arasında önemli ölçüde farklı bulunmuştur (102). Bizim çalışmamızda da yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; G0 olanlar ile G1, G2 ve G3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. G1, G2 ve G3

olanların UDFF değerleri, G0 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde, G1 olanlar ile G3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. G3 olanların UDFF değerleri, G1 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu açıdan çalışmamız. Labyed ve Milkowski'nin çalışması ile benzer sonuçlar elde etmiştir.

Labyed ve Milkowski'nin çalışmasında histolojik steatoz derecesine göre UDFF'nin eğri altında kalan alanları $S \geq 1$, $S \geq 2$ ve $S = 3$ için sırasıyla 0,94, 0,88 ve 0,83 saptanmıştır (102). Nakamura ve ark. alışmasında $S \geq 1$, $S \geq 2$ ve $S = 3$ steatoz tanısı için UDFF'nin eğri altında kalan alanları sırasıyla 0,956, 0,926 ve 0,971 bulunmuştur (105). Bizim alışmamızda ise $S \geq 1$, $S \geq 2$ ve $S = 3$ steatoz derecesine göre UDFF'nin eğri altında kalan alanları sırasıyla 0,961, 0,920, 0,954 olarak bulunmuştur (Tablo 21). Değerlerimiz literatüre kıyasla daha yüksek olmakla birlikte güncel literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 21. Histolojik steatoz derecesine göre UDFF'nin EAA değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma	Yöntem	Hasta Sayısı (n)	UDFF-Histolojik Steatoz AUC		
			$S \geq 1$	$S \geq 2$	$S = 3$
Labyed ve Milkowski	Prospektif	Toplam=90 $S_0=6$, $S_1=39$, $S_2=33$, $S_3=12$	0,94	0,88	0,83
Nakamura ve ark.	Retrospektif	Toplam=73 $S_0=34$, $S_1=25$, $S_2=11$, $S_3=3$	0,956	0,926	0,971
Bizim alışmamız	Prospektif	Toplam=121 $S_0=79$, $S_1=27$, $S_2=9$, $S_3=6$	0,961	0,920	0,954

Labyed ve Milkowski'nin yaptıkları çalışmada histolojik steatoz derecesine göre UDFF'nin tanısal performansının değerlendirilmesinde S_0 'a karşı $S \geq 1$ tespitinde optimal UDFF düzeyinin kesme değeri %84 duyarlılık ve %100 özgüllük ile $\geq 8,1$, $S_1 \leq$ ile $S \geq 2$ tespitinde optimal UDFF düzeyinin

kesme değeri %77 duyarlılık ve %89 özgüllük ile $\geq 15,9$, $S_2 \leq$ ile $S = 3$ tespitinde optimal UDFF düzeyinin kesme değeri %83 duyarlılık ve %100 özgüllük ile $\geq 16,1$ olarak bulunmuştur (102). Nakamura ve ark. çalışmasında UDFF düzeyi için kesme değerleri sırasıyla %94,9 duyarlılık ve %82,4 özgüllük ile ≥ 6 , %78,6 duyarlılık ve %88,1 özgüllük ile ≥ 13 , %100 duyarlılık ve %94,3 özgüllük ile ≥ 20 olarak bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda histolojik olarak steatoz evrelerini ayırt etmede kullanılacak olan optimal UDFF düzeylerinin kesme değerleri sırasıyla %92,9 duyarlılık ve %91,1 özgüllük ile $\geq 8,5$, %100,0 duyarlılık ve %77,4 özgüllük ile $\geq 10,50$ ve %100,0 duyarlılık ve %77,4 özgüllük ile $\geq 18,50$ olarak tespit edilmiştir. Kesme düzeylerimizin değerlendirilmesinde $S \geq 1$ tespitinde Labyed ve Milkowski'nin çalışması ile benzer olduğu, $S=3$ olgularını ayırt etmek için saptanan kesme değerimizin Nakamura ve ark. yaptığı çalışma ile yakın değerlere sahip olduğu görülmüştür. Kesme değerleri arasındaki farklılıkların ise çalışmaya dahil edilen hasta sayılarıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Wang ve ark. (109) ile Qi ve ark. (106) referans yöntem olarak MRG-PDFF'yi kullanarak UDFF için kesme değerler belirlemişlerdir (Tablo 22).

Tablo 22. Histolojik steatoz derecesine göre UDFF'nin tanısal performansı ve kesme değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma	Altın Standart	Yöntem	Hasta Sayısı (n)	UDFF Tanısal Performans (Kesme Değeri)		
				S1	S2	S3
Labyed ve Milkowski	Biyopsi	Prospektif	Toplam=90 S0=6, S1=39, S2=33, S3=12	%8,1 (Se:%84, Sp:%100)	%15,9 (Se:%77, Sp:%89)	%16,1 (Se:%83, Sp:%100)
Nakamura ve ark.	Biyopsi	Retrospektif	Toplam=73 S0=34, S1=25, S2=11, S3=3	%6 (Se:%94,9, Sp:%82,4)	%13 (Se:%78,6 Sp:%88,1)	%20 (Se:%100 Sp:%94,3)
Bizim Çalışmamız	Biyopsi	Prospektif	Toplam=121 S0=79, S1=27, S2=9, S3=6	%8,5 (Se:%92,9, Sp:%91,1)	%10,5 (Se:%100, Sp:%77,4)	%18,5 (Se:%100, Sp:%77,4)
Wang ve ark.	MRG-PDFF	Prospektif	Toplam=217 S0=102 S1=74 S2=17 S3=24	%6 (Se:%97,39, Sp:%91,18)	%15 (Se:%100, Sp:%82,39)	%23 (Se:%87,5, Sp:%94,82)
Qi ve ark.	MRG-PDFF	Prospektif	Toplam=176 S0=27 S1=101 S2=12 S3=36	%5,5 (Se:%79,2, Sp:%81,5)	%15,5 (Se:%87,5, Sp:%90,6)	%17,5 (Se:%88,9, Sp:%90)

5.4. UDFF ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri Arasındaki İlişkiler

Literatürde UDFF'yi diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştıran çalışmalar mevcuttur.

56 aşırı kilolu/obez birey (yaş ≥ 16) üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada Dillman ve ark. UDFF'nin MRG-PDFF ile pozitif korelasyon gösterdiğini ($r = 0,82$; $p < 0,001$) bildirmiş ve iki yöntem arasında güçlü derecede bir uyum olduğunu doğrulamıştır. MRI-PDFF $\geq 5,5$ ile hepatik steatoz için UDFF eğri altında kalan alan 0,90 idi; UDFF'nin %5'lik kesme noktası için %94,1 duyarlılık ve %63,3 özgüllük saptanmıştır (103).

Tavaglione ve ark. UDFF'yi CAP ve ultrason temelli Hamaguchi skoru ile kıyasladıkları bir çalışmada UDFF, CAP ($r = 0.73$; $p < 0.0001$) ve Hamaguchi skoru ($r = 0.79$, $p < 0.0001$) ile pozitif korelasyon göstermiştir. UDFF'nin CAP (≥ 263 dB/m) ve ultrason tanısıyla belirlenen (Hamaguchi skoru ≥ 2) yağlanmayı tespit etmede eğri altında kalan alanları sırasıyla 0,89 ve 0,92 idi. CAP ile belirlenen yağlanma için UDFF'nin optimal kesme değeri %8,25 (duyarlılık %82, özgüllük %85) bulunmuştur. Hamaguchi skoru ≥ 2 olan yağlanma için UDFF'nin optimal kesme değeri ise %6,25 idi (108).

Pediyatrik popülasyonda UDFF ve MRG-PDFF arasındaki uyumu ve UDFF'nin referans standart olarak MRG-PDFF'ye kıyasla tanısal performansını değerlendirmek amacıyla yapılan, 10 tanesinde steatoz bulunan toplam 46 olguyu içeren çalışmada UDFF ve MRG-PDFF arasındaki mutlak uyum için sınıf içi korelasyon katsayısı 0,92 bulunmuştur. Steatoz için UDFF'nin eğri altında kalan alanı 0,95 saptanmış olup %6'lık UDFF kesme değeri %90 duyarlılığa ve %94 özgüllüğe sahiptir (107).

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığında UDFF, kontrollü zayıflama parametreleri (CAP) ve hepatorenal indeksin tanısal doğruluğunu MRG-PDFF ile karşılaştıran çalışmada, MRG-PDFF ile en güçlü korelasyonu UDFF'nin gösterdiği ($r = 0,91$), ayrıca farklı hepatik steatoz dereceleri arasındaki tanısal etkinliğin karşılaştırılmasında UDFF'nin, CAP ve hepatorenal indeksten daha iyi performans gösterdiği ($p < 0,05$) saptanmıştır. Aynı çalışmada UDFF'nin eğri altında kalan alanları $\geq S1$, $\geq S2$ ve $\geq S3$ için sırasıyla 0,99, 0,96 ve 0,97 bulunmuştur. UDFF için optimal kesme değerleri

ise S1 derecesi için ≥ 6 (duyarlılık %97,39, özgüllük %91,18); S2 derecesi için ≥ 15 (duyarlılık %100, özgüllük %82,39) ve S3 derecesi için ≥ 23 (duyarlılık %87,5, özgüllük %94,82) olarak belirlenmiştir (109).

Hepatosteatozun miktar tayini için UDFE ile MRG-PDFE'yi kıyaslamak amacıyla yapılan 176 olguyu içeren başka bir çalışmada UDFE, MRG-PDFE ile güçlü bir şekilde ($r = 0.831$; $p < 0.001$) pozitif korelasyon göstermiştir. Hepatik steatozu tespit etmek için UDFE'nin tanısal performansı referans standart olarak MRG-PDFE kullanılarak değerlendirilmiştir. Hafif hepatik steatozu tespit etmek için referans olarak MRI-PDFE $\geq 6,4$ alındığında, UDFE'nin optimal kesme değeri %5,5 (duyarlılık %79,2 özgüllük %81,5) ve EAA 0,851 bulunmuştur. Orta derecede hepatik steatozu tespit etmek için referans olarak MRG-PDFE $\geq 17,4$ alındığında, UDFE'nin optimal kesme değeri, 0,952, EAA ile %15,5 (duyarlılık %87,5 özgüllük %90,6) bulunmuştur. Şiddetli hepatik steatozu tespit etmek için referans olarak MRG-PDFE $\geq 22,1$ alındığında, UDFE'nin optimal kesme değeri %17,5 (duyarlılık %88,9 özgüllük %90) ve EAA 0,948 bulunmuştur (106).

NAFLD hastalarında ultrason tabanlı yağ fraksiyonu incelemesinin platformlar arası tekrarlanabilirliğini değerlendirmek amacıyla UDFE ve USFE'yi karşılaştıran bir çalışmada UDFE ve USFE değerleri orta derecede bir korelasyon göstermiştir ($r = 0,748$) (110).

Hepatosteatoz tespiti ve karaciğer yağ miktarının tayini için USG ve UDFE ile MRG-PDFE'yi karşılaştırmak amacıyla yapılan, 122 hastayı içeren bir çalışmada UDFE ve MRG-PDFE ölçümleri arasında anlamlı, pozitif ve güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur ($r = 0,808$; $p < 0,001$) MRG-PDFE referans standart alınarak hepatik steatoz tespiti için B mod USG ve UDFE'nin tanı değeri karşılaştırıldığında UDFE, steatozunun tespiti için hassasiyet, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk değerleri ile B-mod USG'den daha iyi performans göstermiştir. UDFE'nin eğri altında kalan alanı (0,747), B mod USG'nin eğri altında kalan alanına (0,579) kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (104).

Song ve ark. referans standart olarak konvansiyonel B mod USG ve hepatorenal indeksi kullanarak yaptığı çalışmada UDFE değerleri ve B mod USG dereceleri, ($r=0,702$; $p < 0.05$) pozitif korelasyon göstermiştir. UDFE ile

hepatorenal indeks değerleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. ($r^2=0,069$; $p<0.05$) (160).

Huang ve ark. yaptığı 41 hastayı içeren araştırma grubunda B mod USG'ye göre UDFF'yi değerlendirdikleri çalışmada B mod USG'ye göre hepatosteatoz olan ve olmayan katılımcılar arasında UDFF değerlerinde anlamlı bir fark saptamış ($p<0,001$) olup yağlı karaciğer derecesi arttıkça UDFF değerlerinin arttığı ($p<0,001$) bulunmuştur (161).

Bizim alışmamızda da B mode USG'ye göre UDFF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=85,734$; $p<0,001$). B mod USG'ye göre hepatosteatoz saptanmayan olguların ($n=64$) medyan UDFF değeri %4, G1 steatoz olan olguların ($n=22$) medyan UDFF değeri %8, G2 steatoz olan olguların ($n=22$) medyan UDFF değeri %17,5, G3 steatoz olan olguların ($n=13$) medyan UDFF değeri %23 bulunmuştur. G0, G1, G2 ve G3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup bulgularımız literatür ile uyumludur.

Biz alışmamızda UDFF'yi referans standart olarak histopatoloji ile kıyaslamanın yanında UDFF'nin Dual Enerji BT Fat Map yağ fraksiyonu ile korelasyonunu ve DEBT'nin tanısıl performansını da değerlendirdik. Literatür incelendiğinde UDFF'yi DEBT ile karşılaştıran çalışmaya rastlanmamış olup DEBT yağ fraksiyonu ile histopatolojik değerlendirmeyi ve MRS incelemeyi karşılaştıran çalışmalar mevcuttur.

Hyodo ve ark. 33 olguyu içeren kohortta DEBT'nin biyopsi ile kanıtlanmış %5 ve üzeri hepatosteatoz tespitinde %4,6'lık bir kesme değerinin %82 duyarlılığa, %100 özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir (EAA=0,88). Histolojik steatoz dereceleri 0, 1, 2 ve 3 için ortalama DEBT yağ fraksiyonu %2,2, %6,3, %13,8 ve %20,1 bulunmuştur. DEBT ile histolojik yağlanma arasında korelasyon saptanmıştır ($r = 0,79$) (128).

Kramer ve ark. 50 olguyu içeren bir araştırma grubunda yaptığı bir çalışmada, kontrastsız DEBT'nin hepatosteatozun kantitatif değerlendirilmesinde manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile orta düzeyde bir korelasyona sahip olduğunu göstermiştir ($r^2=0,423$) (129).

Hong ve ark. 33 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmada referans standart olarak MRG-PDFF ile düşük doz DEBT yağ fraksiyonunu

karşılaştırmışlardır. Düşük doz DEBT, MRG-PDFF ile güçlü bir korelasyon göstermiştir ($r = 0,756$). MRG-PDFF'nin %5 kesme değeri ile, hepatosteatozu teşhis etmek için en uygun DEBT yağ fraksiyonunu belirlemek için yapılan ROC analizinde %4,61'lik kesme değerinin %90 hassasiyet ve %100 özgüllük değerine sahip olduğunu belirlemişlerdir ($AUC=0,987$) (162).

Corrias ve ark. yaptıkları kemoterapi ile ilişkili karaciğer hasarı tanısı bulunan 39 hastada steatoz yönünden DEBT ve MRG-PDFF'yi kıyasladıkları çalışmada DEBT yağlanma yüzdesi ile MRG-PDFF değerleri arasında anlamlı farklılık saptamamış olup iki teknik arasında yüksek korelasyon ($r=0,84$) bulunmuştur (163).

Bizim çalışmamızda histopatolojik olarak bu 31 olgunun 6 tanesinde yağlanma saptanmadı. 14 tanesinde S1, 7 tanesinde S2 ve 4 tanesinde S3 yağlanma saptandı. DEBT yağ fraksiyonu ile histopatolojik yağlanma yüzdesi arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,642$; $p<0,001$). Patolojik yağlanmayı ayırt etmede kullanılacak olan optimal DEBT yağ fraksiyon düzeyinin kesme değeri %85,0 duyarlılık ve %100,0 özgüllük ile $\geq\%3,2$ olarak tespit edilmiştir ($AUC=0,965$; $p<0,001$). DEBT yağ fraksiyonu ile UDFE arasında ise pozitif yönde, yüksek derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,786$; $p<0,001$)

Literatürde daha önce yapılan bazı çalışmalarda iç-dış faz MRG'nin hepatosteatoz tespiti için kesme değerleri %5,9 (155) ve %5,1 (%95 duyarlılık ve %98 özgüllük) (164) saptanmış olup bizim çalışmamızda iç-dış faz MR yağ fraksiyon düzeyinin kesme değeri %100 özgüllük ve %100 duyarlılık ile $\geq\%6,50$ olarak tespit edilmiştir ($AUC=1,000$; $p<0,001$). MR yağ fraksiyonu ile patolojik yağlanma yüzdesi arasında pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,618$; $p<0,001$) MR yağ fraksiyonu ile UDFE arasında ise pozitif yönde, orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,579$; $p<0,001$) (Tablo 23)

Tablo 23. UDFF ve diğer görüntüleme yöntemleri arasındaki ilişkilerin literatürdeki çalışmalar ile değerlendirilmesi

Çalışma	Yöntem	Hasta sayısı	Korelasyon	Kesme Değeri
Dillman ve ark.	UDFF, MRG-PDFF, Prospektif	56	$r = 0,82$	%5 için (Se:%82, Sp:%85)
Tavaglione ve ark.	UDFF, CAP, Hamaguchi skoru Prospektif	302	CAP: $r = 0.73$ Hamaguchi skoru: $r = 0.79$	CAP için %8,25 (Se:%77, Sp:%89) Hamaguchi için %6,25 (Se:%84, Sp:%97)
Robertis ve ark.	UDFF, MRG-PDFF Prospektif	122	$r = 0,808$	Se:%71,1, Sp:%77,6
Zalcman ve ark.	UDFF, MRG-PDFF Prospektif	46 (Pediatrik olgu)	$r = 0,92$	%6 (Se:%90, Sp:%94)
Jeon ve ark.	UDFF, USFF Prospektif	41	$r = 0,748$	-
Song ve ark.	UDFF, B mod USG, Hepatorenal indeks Prospektif	105	B mod USG: $r = 0,702$ Hepatorenal indeks: $r = 0,069$	-
Qi ve ark.	UDFF, MRG-PDFF Prospektif	176	$r = 0.831$	Tablo 22'de verilmiştir.
Wang ve ark.	UDFF, MRG-PDFF Prospektif	217	$r = 0,91$	Tablo 22'de verilmiştir.
Bizim Çalışmamız	UDFF, DEBT, MRG iç-dış faz Retrospektif	DEBT: 31 MRG iç-dış faz:35	DEBT: $r = 0,786$ MRG iç-dış faz: $r = 0,579$	-

5.5. UDFF ve Diğer Parametreler Arasındaki İlişkiler

Labyed ve Milkowski'nin çalışmasında vücut kitle indeksinin UDFF değerlerini etkilemediği rapor edilmiştir (102).

Labyed ve Milkowski'nin çalışmasının aksine, Dillman ve ark. yaptığı 56 aşırı kilolu/obez birey (yaş ≥ 16) içeren kesitsel bir çalışmada UDFF ile VKİ ($r = 0,50$, $p < 0,001$) ve bel çevresi ($r = 0,59$; $p < 0,001$) arasında pozitif korelasyon izlenmiş olup yaş ile korelasyon saptanmamıştır (103).

Tavaglione ve ark. UDFF ile VKİ ($r = 0,22$; $p < 0,001$), bel çevresi ($r = 0,28$; $p < 0,001$), HOMA-IR ($r = 0,24$; $p < 0,001$), dolaşımdaki trigliseritler ($r = 0,24$; $p < 0,001$), ALT ($r = 0,34$; $p < 0,001$), AST ($r = 0,28$; $p < 0,001$) ve visseral yağ doku ($r = 0,38$; $p < 0,001$) ile düşük pozitif bir korelasyon göstermiştir (108).

46 olguyu içeren pediatrik bir popülasyonda yapılan bir çalışmada UDFF ile VKİ arasında orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0,55$; $p < 0,001$). UDFF değerleri ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (107).

Gao ve ark. yaptıkları 21 hastayı içeren çalışmada UDFF değerlerini VKİ ≥ 30 kg/m² olan hastalarda VKİ < 30 kg/m² olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır (159).

Bizim çalışmamızda UDFF değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p > 0,05$). UDFF değerleri ile VKİ arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,459$; $p < 0,001$). UDFF değerleri ile umblikus düzeyinden ölçülen cilt altı yağ doku kalınlığı ($r = 0,525$; $p < 0,05$), ferritin düzeyi ($r = 0,379$; $p < 0,05$) ve glukoz düzeyi ($r = 0,322$; $p < 0,05$) arasında sırasıyla orta, zayıf ve zayıf derecede, istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. AST, ALT, trombosit, trigliserid, HDL, LDL, HbA1c ile ilişki tespit edilmemiştir.

5.6. UDFF, pSWE ve auto-pSWE Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi

Nakamura ve ark. yapmış olduğu çalışmada aynı ROI içerisinde ölçülen UDFF ve shear wave elastografisi (m/s) arasında korelasyon saptanmamıştır. (105).

Zalcman ve ark. yapmış oldukları çalışmada steatoz derecelerine göre auto-pSWE değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (107).

Bizim çalışmamızda ise tanıdan bağımsız tüm olgulardaki UDFF değerleri ile pSWE ($r = -0,333$; $p < 0,001$) ve auto-pSWE ($r = -0,400$; $p < 0,001$) değerleri arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 24). Histopatolojik olarak steatohepatit saptanan olgularda ($n=26$) da UDFF değerleri ile pSWE ve auto-pSWE değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde steatohepatit tanı grubundakilerin UDFF değerleri ile pSWE ($r=-0,401$; $p=0,042$) zayıf derecede ve auto-pSWE arasında ($r=-0,651$; $p < 0,001$) orta derecede, negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Sonuçlarımız hepatosteatozda yağ içeriğinin artmasının SWE ile ölçülen karaciğer sertliğini azaltabileceği yönündeki deneysel fantom çalışma sonuçları ile tutarlıdır (165).

Tablo 24. UDFF ve SWE arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi

Çalışma	Yöntem	Hasta Sayısı	UDFF-SWE korelasyonu
Nakamura ve ark.	Retrospektif-Biyopsi	73	İlişki yok
Zalcman ve ark.	Prospektif-MRG PDFF	46	İlişki yok
Bizim Çalışmamız	Prospektif, Biyopsi	121	$r=-0,333$; $p < 0,001$ (pSWE) $r=-0,400$; $p < 0,001$ (auto-pSWE)
		26 (MASH)	$r=-0,401$; $p < 0,001$ (pSWE) $r=-0,651$; $p < 0,001$ (auto-pSWE)

Gao ve ark. yapmış olduğu 21 olguyu içeren çalışmada pSWE (m/sn) ile auto-pSWE (m/sn) arasında çok yüksek derecede pozitif korelasyon ($r = 0,87$, $p < 0,001$) saptanmıştır (159).

Bauer ve arkadaşları 119 MASLD hastasında pSWE ve auto-pSWE arasında ($r = 0,96$, $p < 0,001$) çok yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır (166).

Bizim çalışmamızda da güncel literatür ile uyumlu pSWE ile auto-pSWE değerleri arasında pozitif yönde, çok yüksek derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,877$, $p < 0,001$).

Gözlemciler arası uyumun değerlendirildiği çalışmalarda Gao ve ark. yapmış olduğu çalışmada pSWE (m/sn) değerlerinde ($ICC = 0,87$; $p < 0,001$) ve auto-pSWE (m/sn) değerlerinde ($ICC = 0,94$; $p < 0,001$) mükemmel düzeyde uyumun olduğu bulunmuştur (159).

Song ve ark. 105 hastayı içeren çalışmada iki farklı dönemde ölçülen auto-pSWE değerleri arasında sırasıyla 0,71 ve 0,84 ($p < 0,001$) gözlemciler arası uyum saptanmıştır (160).

Bizim çalışmamızda pSWE değerlerinde ($ICC = 0,958$; $p < 0,001$) ve auto-pSWE değerlerinde ($ICC = 0,960$; $p < 0,001$) mükemmel düzeyde gözlemciler arası uyumun olduğu literatür ile uyumlu şekilde saptanmıştır (Tablo 25). Sonuç olarak pSWE ve auto-pSWE yetişkin karaciğerin değerlendirilmesinde iyi bir tekrarlanabilirliğe sahiptir.

Tablo 25. pSWE ve auto-pSWE arasındaki korelasyonun ve gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesi

Çalışma	Hasta sayısı	pSWE (ICC)	auto-pSWE (ICC)	pSWE, auto-pSWE korelasyon
Gao ve ark.	21	0,87	0,94	0,87
Song ve ark.	105	-	0,71 ve 0,84	-
Bauer ve ark.	119	-	-	0,96
Bizim Çalışmamız	121	0,958	0,960	0,877

5.7. Steatohepatit olgularında UDF, pSWE ve auto-pSWE'nin değerlendirilmesi

MASLD olgularının değerlendirilmesinde steatoz, inflamasyon (steatohepatit) ve fibrozisin varlığının saptanması en önemli konudur. MASLD'li hastaların yaklaşık %20-25'inde steatohepatit gelişir ve bu da fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinoma giden süreci başlatır. Günümüzde bu parametrelerin belirlenmesi ve derecelendirilmesi için altın standart yöntem biyopsidir. NAYKH aktivite skoru (NAS), karaciğer biyopsisinde steatoz (0-3), lobüler inflamasyon (0-3) ve hepatositer balonlaşma dejenerasyonu (0-2) skorlarının toplamıyla elde edilen toplam skoru 0 ile 8 arasında değişen yarı kantitatif bir hastalık aktivite ölçüsüdür (61). Fibrozis evrelemesi ise evre 0 (fibrozis yok)'dan evre 4'e kadardır.

Fibrozis, karaciğere bağlı mortalite ve karaciğerle ilgili komplikasyonlar geliştirme olasılığının artmasıyla ilişkili en önemli histolojik özelliktir (46). Şu anda, MASLD'de fibrozisin invazif olmayan değerlendirmesi ultrason ve MRG elastografisine dayanmaktadır.

Elastografi tekniklerinin MASLD'de fibrozisi evrelemek için kullanımı, LITMUS konsorsiyumunun yakın tarihli bir meta-analizinde ele alınmıştır, bu meta-analize toplam 53 TE çalışması (11.701 hasta), 12 pSWE çalışması (1312 hasta) ve 4 2D-SWE çalışması (502 hasta) dahil edilmiştir ve tüm vakalarda karaciğer histolojisi referans standart olarak kullanılmıştır. Meta-analizde herhangi bir fibrozis derecesini ($\geq F1$) saptamadaki tanısal doğruluk 14 TE ($n = 1.064$), 6 MRE ($n = 391$) ve 4 pSWE ($n = 276$) çalışması tarafından değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara göre $\geq F1$ tanısı için TE'de kesme değeri 5,3-8,2 kPa (%78 duyarlılık ve %72 özgüllük, AUC=0,82) saptanmıştır. MRE için kesme değeri 2,5-3,14 kPa (%71 duyarlılık ve %85 özgüllük, AUC=0,87,) bulunmuştur. pSWE için kesme değeri 1,11-1,81 m/sn (%64 duyarlılık ve %76 özgüllük, AUC=0,77) saptanmıştır (167).

NAFLD hastalarında fibrozis evresini değerlendirmek için pSWE ve TE ile karaciğer biyopsisini karşılaştırmak amacıyla yapılan 50 hastayı içeren

çalışmada pSWE kullanılarak karşılık gelen medyan karaciğer sertliği ölçümü sırasıyla 4,2 kPa, 4,2 kPa, 5,1 kPa, 8,5 ve 15,1 kPa bulunmuştur. $\geq$ F1 fibrozisi tespit etmek için pSWE'nin optimal kesme değeri 4,23 kPa (%82,76 duyarlılık ve %57,14 özgüllük, AUC=0,717) bulunmuştur (168).

100 NAFLD hastasında pSWE'nin fibrozis tespitindeki performansını referans standart olarak histopatolojiyi kullanarak değerlendiren bir çalışmada F0, F1, F2, F3 ve F4 için medyan karaciğer sertliği ölçümü sırasıyla 6,0 kPa, 6,9 kPa, 8,5 kPa, 7,7 kPa ve 13,0 kPa idi. $\geq$ F1 fibrozisi tespit etmek için pSWE'nin optimal kesme değeri 6,22 kPa (%81,3 duyarlılık ve %66,7 özgüllük, AUC=0,79) bulunmuştur (169).

Bizim çalışmamızda medyan pSWE histopatolojik sonuçlara göre F0 için 4,1 kPa, F1-2 için 6,3, F3-4 için 7,7 kPa idi. auto-pSWE değerleri F0 için 4,1 kPa, F1-2 için 6,9 ve F3-4 için 7,7 kPa idi. Fibrozis evrelerine göre pSWE ve auto-pSWE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; evre 0 olanlar ile evre 3-4 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Evre 3-4 fibrozis olanların pSWE değerlerinin, fibrozis olmayanlara (Evre 0) göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Fibrozis evresi ile pSWE arasında pozitif yönde, zayıf derecede ($r=0,483$; $p<0,001$) ve auto-pSWE arasında pozitif yönde, zayıf derecede ($r=0,448$; $p=0,001$) anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Fibrozis arttıkça pSWE ve auto-pSWE artacaktır.

Literatürde 94 NAFLD hastası ile yapılan çalışmada ARFI ile ölçülen karaciğer sertliği ile histolojik fibrozis evresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon izlenmiştir ($r = 0,416$; $p<0,001$) (170). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer korelasyon dereceleri saptanmıştır.

Fibrozis olanlar ($\geq$ F1) ile fibrozis olmayanları (F0) ayırt etmede kullanılacak olan optimal pSWE düzeyinin kesme değeri %84,6 duyarlılık ve %84, özgüllük ile $\geq 5,05$ kPa olarak tespit edilmiştir (AUC=0,879; $p<0,001$). Bizim çalışmamızda da elde edilen pSWE değerlerinin literatür ile uyumlu şekilde MASLD hastalarında fibrozis varlığını ortaya koymakta başarılı bir

yöntem olduğu saptanmıştır. Fibrozis olanlar ($\geq F1$) ile fibrozis olmayanları ($F0$) ayırt etmede kullanılacak olan auto-pSWE kesme değeri %84,6 duyarlılık ve %84,6 özgüllük ile $\geq 4,95$ kPa olarak tespit edilmiştir (AUC=0,864; $p<0,001$) (Tablo 26).

Tablo 26. MASLD olgularında $\geq F1$ saptamada mevcut çalışmaların tanısal değerlendirmesi

Çalışma Adı		Hasta Sayısı	AUROC	Cut off	Se	Sp
LITMUS konsorsiyumu (Meta-analiz)	TE (14 Çalışma)	1064	0,82	5,3-8,2 kPa	%78	%72
	MRE (6 Çalışma)	391	0,87	2,5-3,14 kPa	%71	%85
	pSWE (4 Çalışma)	276	0,77	1,11-1,81 m/sn	%64	%76
Argalia ve ark.	pSWE	50	0,717	4,23 kPa	%82,76	%57,4
Leong ve ark.	pSWE	100	0,79	6,22 kPa	%81,3	%66,7
Bizim Çalışmamız	pSWE	50	0,879	5,05 kPa	%84,6	%84,6
	auto-pSWE	50	0,864	4,95 kPa	%84,6	%84,6

Literatürde MASLD hastalarında DAX prob ile aynı anda tek ROI içerisinde 15 farklı noktadan ölçülen auto-pSWE değerlerinin fibrozis saptanmasında etkinliğini değerlendiren; NAFLD olgularında referans standart olarak TE ile önemli fibrozisi ($\geq F2$) tanımlamak için pSWE ve DAX prob ile ölçülen auto-pSWE etkinliğini tespit etmek için yapılan bir çalışmada pSWE için %40 duyarlılık ve %100 özgüllük ile (AUC=0,71) auto-pSWE için %60 duyarlılık ve %96,2 özgüllük ile (AUC=0,75) kesme değeri $>5,2$ kPa bulunmuştur (171).

129 MASLD hastasında pSWE ve auto-pSWE'nin fibrozis tespitindeki performansını referans standart olarak histopatolojiyi kullanarak değerlendiren bir çalışmada $\geq F2$ fibrozisi ekarte etmek için pSWE'nin optimal kesme değeri $<2,3$ kPa (%88,9 duyarlılık ve %16 özgüllük, EAA=0,62) auto-pSWE'nin optimal kesme değeri <2 kPa (%88,4 duyarlılık ve %7,5 özgüllük, AUC=0,55) bulunmuştur. $\geq F2$ fibrozisi saptamak için ise pSWE'nin optimal kesme değeri

$\geq 6,1$ kPa (%28,9 duyarlılık ve %88 özgüllük, AUC=0,62) auto-pSWE'nin optimal kesme değeri $\geq 4,4$ kPa (%20,9 duyarlılık ve %88,7 özgüllük, AUC=0,55) bulunmuştur (166).

Nakamura ve ark. yapmış olduğu çalışmada UDFE ile fibrozis evresi arasında bir ilişki izlenmemiştir (105). Bizim çalışmamızda fibrozis evrelerine göre UDFE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu sonuç literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda fibrozis evrelerine göre FIB-4 skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; Evre 1-2 fibrozis ve Evre 3-4 fibrozis olanların FIB-4 skorunun, fibrozis olmayanlara (Evre 0) göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. FIB-4 skoru ile ise auto-pSWE arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,027$ $p<0,05$). pSWE ile ise anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde ise 94 NAFLD hastası ile yapılan çalışmada FIB-4 skoru ile ARFI arasında korelasyon saptanmıştır ($r = 0,445$, $p<0,001$) (170).

254 hastada yapılan bir çalışmada TE geçici elastografi sonuçları ile FIB-4 skoru arasında pozitif bir korelasyon ($r = 0,57$) bulunmuştur (172).

MASLD olgularında karaciğer biyopsisinde steatoz, lobüler inflamasyon ve hepatositer balonlaşma dejenerasyonunun değerlendirilmesiyle elde edilen NAYKH aktivite skoru (NAS) ile UDFE, pSWE ve auto-pSWE değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. DAX probu ile elde edilen auto-pSWE değerleri ile NAS arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,375$; $p=0,024$). UDFE ve pSWE değerleri ile NAS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Nakamura ve ark. yapmış olduğu çalışmada da UDFE ile aktivite derecelendirilmesi arasında ise bir ilişki izlenmemiştir (105).

Yüksek yağlı bir diyetle indüklenen alkolsüz yağlı karaciğer ile bir Bama minipigs modeli oluşturularak nonalkolik yağlı karaciğer tanısında zayıflama katsayısı (ATT) ve UDFE uygulamasını araştırmayı hedefleyen ve 3 tane

kontrol grubu ve yağlı karaciğere sahip 3 tane mini domuz üzerinde yapılan çalışmada, Spearman korelasyon analizinde, ATT değerinin ($r = 0,76, p < 0,001$) ve UDFE değerinin ($r = 0,80, p < 0,001$) NAS skoru ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, ROC analizinde, ATT'nin AUC'U 0,91, karşılık gelen optimal teşhis kesme değerinin 0,59 dB/cm/MHz (hassasiyet %88,5 ve özgüllük %86,4) olduğu saptanmıştır. UDFE'nin AUC'u 0,95 ve buna karşılık gelen optimal tanı kesme değerinin %5,5 (hassasiyet %80,0 ve özgüllük %96,4) olduğu bulunmuştur (173).

94 NAFLD hastası ile yapılan çalışmada steatoz derecesi ve NAS ile karaciğer elastografik ölçümleri ile ilişkisiz bulunmuştur (170).

Literatürde Oeda ve ark. TE ile 137 NAFLD hastasını içeren yapmış oldukları çalışmada NAS skoru ile CAP ve karaciğer elastografik değerleri (kPa) arasında korelasyon saptamamıştır (174). Oeda ve ark. bu çalışmada karaciğer elastografik değerleri (kPa) ile hepatosit balonlaşması arasında pozitif yönde zayıf korelasyon ($r = 0,326; p < 0,001$) saptamıştır (174). Bununla birlikte Garg ve ark. NAFLD'li morbid obez bir hastada TE değerleri ile balonlaşma arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını bildirmiştir (175).

291 NAFLD hastasını içeren bir çalışmada NAS ve steatoz derecesi ile ARFI elastografik değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (176).

İnflamasyon, steatoz ve fibrozisin değerlendirilmesinde ve NAFLD olduğundan şüphelenilen hastalarda steatohepatitin noninvaziv tanısında 2D-SWE kullanılarak elde edilen dispersiyon eğimi, zayıflama katsayısı ve kesme dalgası hızı ölçümlerinin tanısal performansını araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış alkolsüz yağlı karaciğer hastalığında, dispersiyon eğimi, zayıflama katsayısı ve kesme dalgası hızının sırasıyla lobüler inflamasyon, steatoz ve fibrozisin değerlendirilmesinde yararlı olduğu bulunmuştur. Dispersiyon eğimi, zayıflama katsayısı ve kesme dalgası hızını içeren bir lojistik regresyon modeli, alkolsüz steatohepatit tanısı için 0,81'lik bir AUC elde etmiştir (177). Kesme dalgalarının dağılım eğimi analizi, elastikiyetten farklı bir özellik olarak kabul edilen viskoziteyi ölçmek ve

nekroinflamasyonu tespit etmeye yardımcı olabilecek dolaylı bir yöntem olarak hizmet edebilir. Bu parametrenin doku karakterizasyonundaki potansiyelini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmakla birlikte dispersiyon eğimi, inflamasyon dereceleri arasında anlamlı farklılıklar göstermekte olup lobüler inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur (177), (178).

Steatoz, MASLD'nin bir başlatıcı faktörüdür ve aşama, karaciğerde yağ varlığını doğru bir şekilde göstermektir. Bizim de çalışmamızda gösterdiğimiz gibi UDFF kantitatif bir ultrasonografi tekniği ile bu konuda başarılıdır.

Karaciğer fibrozisi de çalışmamızda gösterdiğimiz gibi pSWE ve DAX proba ölçülen auto-pSWE ile non invaziv elastografik yöntemlerle başarılı bir şekilde tespit edilebilmektedir.

Karaciğer fibrozisinin gelişmesinde önemli rol oynayan inflamasyonun non invaziv değerlendirilmesi ise üzerinde en çok çalışılan alanlardan birisidir. Kesme dalgalarının dağılım özelliklerinin analizi, elastikiyetten farklı bir özellik olarak kabul edilen viskoziteyi ölçmek için dolaylı bir yöntem olarak kullanılabilir. NASH'in temel histopatolojik özelliklerinin düzeltilmiş T1 (cT1) değerini etkilediği gösterilmiştir ve cT1, balonlaşma, fibrozis, NAFLD aktivite skoru ve klinik sonuçların tahmini ile ilişkilendirilmiştir (179). Bizim çalışmamızda NAFLD aktivite skoru ile DAX proba ölçülen auto-pSWE arasında korelasyon saptanmış olup bu alanda daha geniş hasta serileri ile çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bununla birlikte, hepatik steatozun varlığının ve miktarının belirlenmesi ile eşlik eden inflamasyon ve fibrozisin tespit edilebilmesi için hassas görüntüleme tabanlı yöntemlerin geliştirilmesine devam edilmesi gerekmektedir. Çünkü invaziv karaciğer biyopsisinin aksine, görüntüleme tabanlı biyobelirteçler karaciğer parankimi hakkında bilgi edinmek, tarama yapmak, hastalığın ilerlemesini izlemek, takip ve tedaviyi yönlendirmek için periyodik olarak tekrarlanabilmektedir.

5.8. Sınırlılıklar

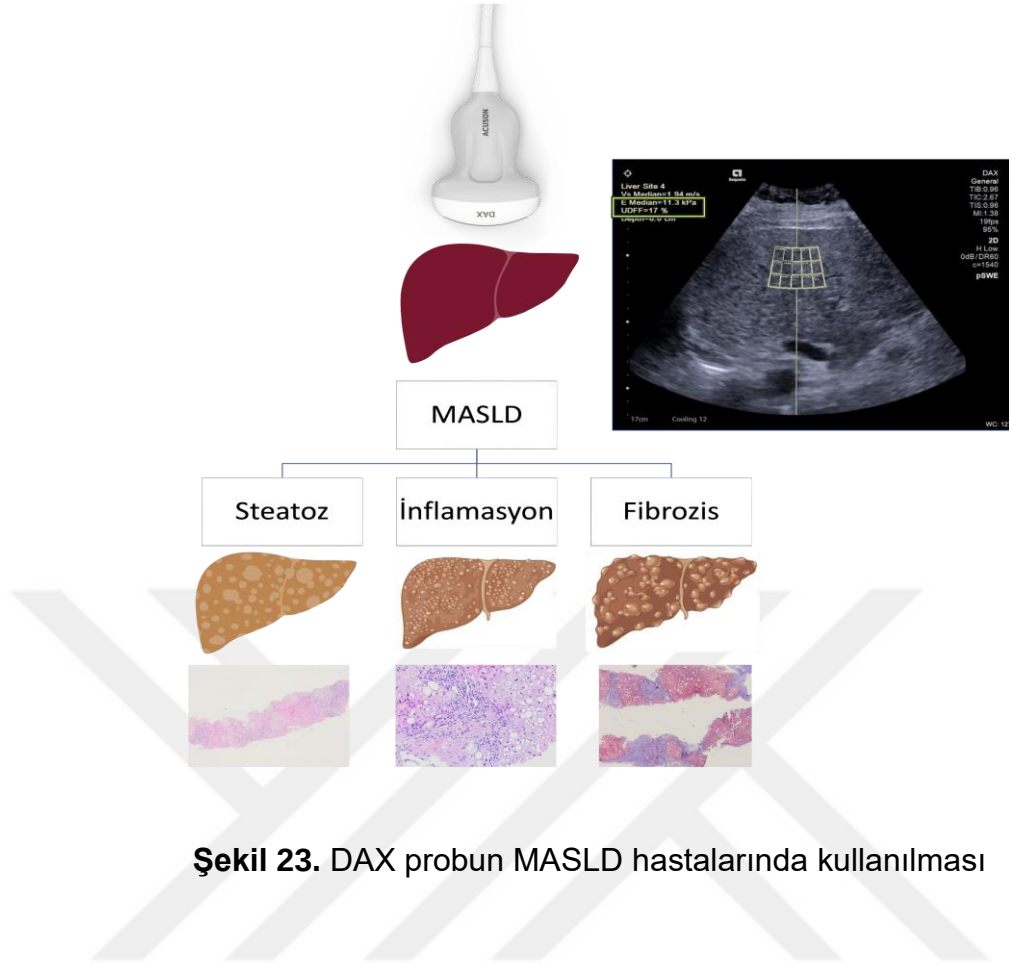
MASH hastalarında fibrozisi olan (13 hasta) az sayıda olgu olması nedeniyle her bir fibrozis evresi için kesme değeri hesaplanmamıştır. Çalışmamız tek merkezlidir.



VI. SONUÇ

UDFF'nin steatotik karaciğer hastalarındaki tanısal etkinliği histopatoloji sonuçları ile kıyaslanarak prospektif olarak değerlendirildi. UDFF, karaciğer parankimi hakkında biyopsiyle benzer bilgiler sağlayan, mükemmel gözlemciler arası uyuma sahip, noninvaziv ultrason tabanlı kantitatif görüntüleme biyobelirtecidir. Kesme değerleri konusunda çalışmalar devam etse de hepatosteatozun tanısında, miktarının belirlenmesinde ve evrelendirilmesinde kullanılabilir. UDFF, altın standart yöntem olan histopatoloji ve diğer görüntüleme yöntemleri (DEBT ve iç-dış faz MRG) ile önemli korelasyon göstermektedir. Abdominal proba ölçülen pSWE ve DAX proba ölçülen auto-pSWE değerleri mükemmel gözlemciler arası uyuma sahiptir ve aralarında çok yüksek düzeyde korelasyon izlenmektedir. MASLD hastalarında fibrozis varlığının değerlendirilemesinde pSWE ve auto-pSWE kullanılabilir. pSWE ve auto-pSWE değerleri fibrozis derecesi ile auto-pSWE NAFLD aktivite skoru (NAS) ile korelasyon göstermektedir.

Sonuçlarımız, VKİ yüksek veya obez hastalarda da kullanılabilen DAX prob kullanılarak aynı anda 15 farklı noktadan yapılan elastografik ölçümlerle birlikte eş zamanlı UDFF ölçümünün, MASLD hastalarının değerlendirilmesinde, hepatosteatozun varlığını ve derecesini göstermede, eşlik eden fibrozisi tespit etmede klinik rolünü desteklemektedir (Şekil 23).



Şekil 23. DAX probun MASLD hastalarında kullanılması

VII. ÖZET

Amaç: Referans standart olarak karaciğer histolojisini kullanarak hepatosteatozun tespit edilmesinde ve derecelendirilmesinde UDFE'nin tanısal performansını değerlendirmek ve MASLD hastalarında steatohepatit tanısı ile fibrozis varlığını tespit etmede pSWE, UDFE ve auto-pSWE değerlerinin etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Karaciğer parankim biyopsisi nedeniyle tarafımıza yönlendirilen hastalar biyopsi öncesi prospektif, abdominal ve DAX probu değerlendirildi. pSWE, UDFE ve auto-pSWE değerleri histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılarak tanısal açıdan incelendi. MASLD hastalarında NAS ve fibrozis ile pSWE, UDFE ve auto-pSWE arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Fibrozis için elastografik kesme değerleri belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 121 hasta dahil edildi. Hastaların 43 tanesinde steatotik karaciğer hastalığı saptanmıştır. pSWE (ICC=0,958), auto-pSWE (ICC=0,960), UDFE (ICC=0,974) mükemmel gözlemciler arası uyum göstermiştir. UDFE ile histolojik yağ içeriği arasında pozitif yönde, orta derecede korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0,642$; $p < 0,001$) $S \geq 1$ steatozu ayırt etmek için $\geq 8,5$ 'lik UDFE kesme değeri %92,9 duyarlılık ve %91,1 özgüllüğe sahiptir (AUC=0,961; $p < 0,001$). $S \geq 2$ ve $S = 3$ steatozu ayırt etmek için kesme değerleri sırasıyla $\geq 10,5$ ve $\geq 18,5$ bulunmuştur. UDFE yaş ile ilişkisi göstermezken VKİ ve cilt altı yağ doku kalınlığı ile pozitif yönde korelasyon göstermiştir. UDFE değerleri ile, pSWE ve auto-pSWE arasında negatif yönde ilişki tespit edilmiştir. pSWE ile auto-pSWE değerleri arasında yüksek dereceli korelasyon izlenmiştir. MASLD olgularındaki aktivite skoru (NAS) ile auto-pSWE değerleri arasında pozitif yönde, zayıf derecede ilişki tespit edilmiştir. Fibrozis varlığını ($\geq F1$) tespit etmede kullanılacak olan optimal pSWE ve auto-pSWE düzeyinin kesme değerleri sırasıyla $\geq 5,05$ ve $\geq 4,95$ olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: DAX probu ölçülen UDFE ve auto-pSWE hepatosteatozu tespit etmede, derecelendirmede ve fibrozisi öngörmede ultrason tabanlı kantitatif noninvaziv biyobelirteç olarak klinik açıdan umut verici bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Steatotik Karaciğer Hastalığı, DAX prob, UDFF, pSWE, auto-pSWE



VIII. ABSTRACT

Aim: To evaluate the diagnostic performance of UDFE in detecting and grading hepatosteatosis using liver histology as the reference standard and to investigate the effectiveness of pSWE, UDFE and auto-pSWE values in diagnosing steatohepatitis and detecting fibrosis in MASLD patients.

Materials and Methods: Patients referred to us for liver parenchymal biopsy were prospectively evaluated with abdominal and DAX probe before biopsy. pSWE, UDFE and auto-pSWE values were compared with histopathological findings and analyzed for their diagnostic performance. The relationship between NAS and fibrosis with pSWE, UDFE and auto-pSWE were evaluated in patients with MASLD. Elastographic cut-off values for fibrosis were determined.

Results: A total of 121 patients were included in the study. Steatotic liver Disease was detected in 43 patients. pSWE (ICC=0.958), auto-pSWE (ICC=0.960), UDFE (ICC=0.974) demonstrated excellent interobserver agreement. A positive, moderate correlation was observed between UDFE and histological fat content ($r=0,642$; $p<0,001$). A UDFE cut-off value of $\geq 8.5\%$ to differentiate $S\geq 1$ steatosis demonstrated 92.9% sensitivity and 91.1% specificity (AUC=0,961; $p<0,001$). The cut-off values for differentiating $S\geq 2$ and $S=3$ steatosis were $\geq 10.5\%$ and $\geq 18.5\%$, respectively. UDFE showed no correlation with age but demonstrated a positive correlation with BMI and subcutaneous adipose tissue thickness. UDFE values showed a negative correlation with both pSWE and auto-pSWE. Additionally, pSWE and auto-pSWE values were highly correlated. A positive but weak correlation was observed between activity score (NAS) and auto-pSWE values in MASLD cases. The optimal cut-off values for pSWE and auto-pSWE to determine the presence of fibrosis ($\geq F1$) were determined as $\geq 5,05$ and $\geq 4,95$, respectively.

Conclusion: : DAX probe-measured UDFE and auto-pSWE are clinically promising, ultrasound-based, quantitative, noninvasive biomarkers for detecting and grading hepatosteatosis and predicting fibrosis.

Keywords: Steatotic Liver Disease, DAX probe, UDFE, pSWE, auto-pSWE

IX. KAYNAKLAR

1. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol.* 2024 Jan;29(1):101133.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012 Jun 1;142(7):1592–609.
3. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol.* 2014 Mar 25;14(3):181–94.
4. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002 Sep;123(3):745–50.
5. Li Q, Dhyan M, Grajo JR, Sirlin C, Samir AE. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2018 Aug 27;10(8):530–42.
6. Bende F, Sirli R, Popescu A, Pascu A, Popa A, Foncea C, et al. Success Rates Of Liver Stiffness Measurements Using Point Shear-Wave Elastography And 2D Shear Wave Elastography Using Different Ultrasound Probes. Does A New Bariatric Probe Increase Liver Stiffness Measurements Success Rates In Obese? *Ultrasound Med Biol.* 2022;48:S33–4.
7. Heinitz S, Müller J, Jenderka KV, Schlögl H, Stumvoll M, Blüher M, et al. The application of high-performance ultrasound probes increases anatomic depiction in obese patients. *Sci Rep.* 2023 Sep 28;13(1):16297.
8. Maar M, Lee J, Tardi A, Zheng YY, Wong C, Gao J. Inter-transducer variability of ultrasound image quality in obese adults: Qualitative and quantitative comparisons. *Clin Imaging.* 2022 Dec;92:63–71.
9. Severn CB. A morphological study of the development of the human liver. I. Development of the hepatic diverticulum. *American Journal of Anatomy.* 1971;131(2):133–58.

10. Roskams T, Desmet V. Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. *Anatomical Record*. 2008;291(6):628–35.
11. Kromrey ML, Ittermann T, vWahsen C, Plodeck V, Seppelt D, Hoffmann RT, et al. Reference values of liver volume in Caucasian population and factors influencing liver size. *Eur J Radiol*. 2018 Sep;106:32–7.
12. Ellis H. *Anatomy of the liver*. Surgery (Oxford). 2011 Dec;29(12):589–92.
13. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. *Liver Anatomy*. Surgical Clinics of North America. 2010 Aug;90(4):643–53.
14. Gryspeerdt S, Van Hoe L, Marchal G, Baert AL. Evaluation of hepatic perfusion disorders with double-phase spiral CT. *RadioGraphics*. 1997 Mar;17(2):337–48.
15. Seco M, Donato P, Costa J, Bernardes A, Caseiro-Alves F. Review article vascular liver anatomy and main variants: what the radiologist must know. *J Belg Soc Radiol*. 2010 May 11;93(4):215.
16. Soyer P, Heath D, Bluemke DA, Choti MA, Kuhlman JE, Reichle R, et al. Three-Dimensional Helical CT of Intrahepatic Venous Structures: Comparison of Three Rendering Techniques. *J Comput Assist Tomogr*. 1996 Jan;20(1):122–7.
17. Mortelé KJ, Ros PR. Anatomic Variants of the Biliary Tree. *American Journal of Roentgenology*. 2001 Aug;177(2):389–94.
18. L. Mescher A. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 15 ed. Philadelphia: McGraw-Hill Education; 2018. 335-45. 15 ed. Philadelphia: McGraw-Hill Education; 2018. 335–45 p.
19. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and Development of the Liver. *Dev Cell*. 2010 Feb;18(2):175–89.
20. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Current Biology*. 2017 Nov;27(21):R1147–51.
21. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec 19;28(S4):64–70.
22. Sporea I, Popescu A, Dumitraşcu D, Brisc C, Nedelcu L, Trifan A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018 Dec;27(4):439–48.

23. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010 Aug;53(2):372–84.
24. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980 Jul;55(7):434–8.
25. Yeh MM, Brunt EM. Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Clin Pathol.* 2007 Nov 1;128(5):837–47.
26. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell.* 2021 May;184(10):2537–64.
27. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: Present and future. *Hepatology.* 2007 Aug;46(2):582–9.
28. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202–9.
29. Yilmaz Y, Byrne CD, Musso G. A single-letter change in an acronym: signals, reasons, promises, challenges, and steps ahead for moving from NAFLD to MAFLD. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr 3;15(4):345–52.
30. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology.* 2021 Mar 6;73(3):1194–8.
31. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 21;23(47):8263–76.
32. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology.* 1998 Apr;114(4):842–5.
33. Jasirwan, C. O. M., Lesmana, C. R. A., Hasan, I., Sulaiman, A. S., & Gani, R. A. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms. *Biosci Microbiota Food Health.* 2019;38(3):81–8.

34. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathology and Pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2010 Jan 1;5(1):145–71.
35. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1038–48.
36. Sigala B, McKee C, Soeda J, Pazienza V, Morgan M, Lin CI, et al. Sympathetic Nervous System Catecholamines and Neuropeptide Y Neurotransmitters Are Upregulated in Human NAFLD and Modulate the Fibrogenic Function of Hepatic Stellate Cells. *PLoS One*. 2013 Sep 3;8(9):e72928.
37. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep;7(9):851–61.
38. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65–90.
39. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016 Oct 21;64(5):1577–86.
40. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan 20;15(1):11–20.
41. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul 22;64(1):73–84.
42. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):792–8.

43. Mofrad P. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1286–92.
44. Kowdley K V., Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):77–85.
45. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol*. 2003 Sep;98(9):2042–7.
46. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):389-397.e10.
47. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1611-1625.e12.
48. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021 May;184(10):2537–64.
49. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratzliff V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology*. 2019 Dec 28;70(6):1913–27.
50. Reddy YK, Marella HK, Jiang Y, Ganguli S, Snell P, Podila PSB, et al. Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Study With Paired Liver Biopsies. *J Clin Exp Hepatol*. 2020 May;10(3):245–54.
51. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1611-1625.e12.

52. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Apr;13(4):643-654.e9.
53. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017 May 31;65(5):1557–65.
54. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018 Jul 2;24(7):908–22.
55. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367-378.e5.
56. Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, Mancina RM, Cespiati A, Petta S, et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med*. 2018 Apr 27;283(4):356–70.
57. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Mar 29;33(5):525–40.
58. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Sep 28;5(4):384-393.
59. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313–21.
60. Wieckowska A, Feldstein A. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Invasive versus Noninvasive. *Semin Liver Dis*. 2008 Nov 27;28(04):386–95.
61. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proposal for Grading and Staging The

Histological Lesions. American Journal of Gastroenterology. 1999 Sep;94(9):2467–74.

62. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et al. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Netw Open. 2019 Oct 4;2(10):e1912565.
63. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. New England Journal of Medicine. 2001 Feb 15;344(7):495–500.
64. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2005 Jun;128(7):1898–906.
65. Vuppalanchi R, Ünalp A, Van Natta ML, Cummings OW, Sandrasegaran KE, Hameed T, et al. Effects of Liver Biopsy Sample Length and Number of Readings on Sampling Variability in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2009 Apr;7(4):481–6.
66. Sporea I, Sirli R, Popescu A, Cornianu M, Manciu C, Focşa M. The quality of the fragment obtained by liver biopsy for staging chronic hepatitis. J Gastrointestin Liver Dis. 2007 Sep;16(3):263–6.
67. Karanjia RN, Crossey MME, Cox IJ, Fye HKS, Njie R, Goldin RD, et al. Hepatic steatosis and fibrosis: Non-invasive assessment. World J Gastroenterol. 2016;22(45):9880.
68. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med. 2011 Dec 2;43(8):617–49.
69. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, Terrault NA, Yates KP, Gill R, et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2017 Jan 12;65(1):65–77.
70. Papagianni M. Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2015;7(4):638.
71. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2009 Oct;7(10):1104–12.

72. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017 Nov 26;66(5):1486–501.
73. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):32–6.
74. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317–25.
75. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402.
76. Ferraioli G, Berzigotti A, Barr RG, Choi BI, Cui XW, Dong Y, et al. Quantification of Liver Fat Content with Ultrasound: A WFUMB Position Paper. *Ultrasound Med Biol*. 2021 Oct;47(10):2803–20.
77. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical Features and Natural History of Nonalcoholic Steatosis Syndromes. *Semin Liver Dis*. 2001;21(01):017–26.
78. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011 Sep 2;54(3):1082–90.
79. Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D, Carulli L, Losi L, Day CP, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver International*. 2012 Sep 22;32(8):1242–52.
80. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and Intraobserver Variability in the Sonographic Assessment of Fatty Liver. *American Journal of Roentgenology*. 2007 Dec;189(6):W320–3.
81. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Digestive and Liver Disease*. 2006 Jul;38(7):485–9.

82. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol.* 2007 Dec;102(12):2708–15.
83. Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D, Carulli L, Losi L, Day CP, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver International.* 2012 Sep 22;32(8):1242–52.
84. Marshall RH, Eissa M, Bluth EI, Gulotta PM, Davis NK. Hepatorenal Index as an Accurate, Simple, and Effective Tool in Screening for Steatosis. *American Journal of Roentgenology.* 2012 Nov;199(5):997–1002.
85. Shiralkar K, Johnson S, Bluth EI, Marshall RH, Dornelles A, Gulotta PM. Improved Method for Calculating Hepatic Steatosis Using the Hepatorenal Index. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2015 Jun;34(6):1051–9.
86. Wear KA, Han A, Rubin JM, Gao J, Lavarello R, Cloutier G, et al. US Backscatter for Liver Fat Quantification: An AIUM-RSNA QIBA Pulse-Echo Quantitative Ultrasound Initiative. *Radiology.* 2022 Dec;305(3):526–37.
87. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, et al. Diagnostic Value of a Computerized Hepatorenal Index for Sonographic Quantification of Liver Steatosis. *American Journal of Roentgenology.* 2009 Apr;192(4):909–14.
88. Ferraioli G, Barr RG, Berzigotti A, Sporea I, Wong VW, Reiberger T, et al. WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on Liver Ultrasound Elastography. *Ultrasound Med Biol.* 2024 May;
89. Lin SC, Heba E, Wolfson T, Ang B, Gamst A, Han A, et al. Noninvasive Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Quantification of Liver Fat Using a New Quantitative Ultrasound Technique. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2015 Jul;13(7):1337-1345.e6.
90. Paige JS, Bernstein GS, Heba E, Costa EAC, Fereirra M, Wolfson T, et al. A Pilot Comparative Study of Quantitative Ultrasound, Conventional Ultrasound, and MRI for Predicting Histology-Determined Steatosis Grade in

Adult Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *American Journal of Roentgenology*. 2017 May;208(5):W168–77.

91. Imbault M, Faccinnetto A, Osmanski BF, Tissier A, Deffieux T, Gennisson JL, et al. Robust sound speed estimation for ultrasound-based hepatic steatosis assessment. *Phys Med Biol*. 2017 May 7;62(9):3582–98.
92. Dioguardi Burgio M, Imbault M, Ronot M, Faccinnetto A, Van Beers BE, Rautou PE, et al. Ultrasonic Adaptive Sound Speed Estimation for the Diagnosis and Quantification of Hepatic Steatosis: A Pilot Study. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*. 2019 Dec 5;40(06):722–33.
93. Petroff D, Blank V, Newsome PN, Shalimar, Voican CS, Thiele M, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;6(3):185–98.
94. Caussy C, Alquiraish MH, Nguyen P, Hernandez C, Cepin S, Fortney LE, et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology*. 2018 Apr 19;67(4):1348–59.
95. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan®. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Feb;36(1):13–20.
96. Zeng KY, Bao WYG, Wang YH, Liao M, Yang J, Huang JY, et al. Non-invasive evaluation of liver steatosis with imaging modalities: New techniques and applications. *World J Gastroenterol*. 2023 May 7;29(17):2534–50.
97. Ferraioli G, Kumar V, Ozturk A, Nam K, de Korte CL, Barr RG. US Attenuation for Liver Fat Quantification: An AIUM-RSNA QIBA Pulse-Echo Quantitative Ultrasound Initiative. *Radiology*. 2022 Mar;302(3):495–506.
98. Kozłowska-Petriczko K, Wunsch E, Petriczko J, Syn WK, Milkiewicz P. Diagnostic Accuracy of Non-Imaging and Ultrasound-Based Assessment of Hepatic Steatosis Using Controlled Attenuation Parameter (CAP) as Reference. *J Clin Med*. 2021 Apr 4;10(7):1507.
99. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Yoon JH, Lee G. Two-dimensional Convolutional Neural Network Using Quantitative US for Noninvasive Assessment of Hepatic Steatosis in NAFLD. *Radiology*. 2023 Apr 1;307(1).

100. Kuroda H, Oguri T, Kamiyama N, Toyoda H, Yasuda S, Imajo K, et al. Multivariable Quantitative US Parameters for Assessing Hepatic Steatosis. *Radiology*. 2023 Oct;309(1):e230341.
101. Imajo K, Toyoda H, Yasuda S, Suzuki Y, Sugimoto K, Kuroda H, et al. Utility of Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Grading Steatosis With Reference to MRI-PDFF in a Large Cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Nov;20(11):2533-2541.e7.
102. Labyed Y, Milkowski A. Novel Method for Ultrasound-Derived Fat Fraction Using an Integrated Phantom. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020 Dec 11;39(12):2427–38.
103. Dillman JR, Thapaliya S, Tkach JA, Trout AT. Quantification of Hepatic Steatosis by Ultrasound: Prospective Comparison With MRI Proton Density Fat Fraction as Reference Standard. *American Journal of Roentgenology*. 2022 Nov;219(5):784–91.
104. De Robertis R, Spoto F, Autelitano D, Guagenti D, Olivieri A, Zanutto P, et al. Ultrasound-derived fat fraction for detection of hepatic steatosis and quantification of liver fat content. *Radiol Med*. 2023 Aug 12;128(10):1174–80.
105. Nakamura Y, Hirooka M, Koizumi Y, Yano R, Imai Y, Watanabe T, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound-derived fat fraction for the detection and quantification of hepatic steatosis in patients with liver biopsy. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2024 Jun 25;
106. Qi R, Lu L, He T, Zhang L, Lin Y, Bao L. Comparing ultrasound-derived fat fraction and MRI-PDFF for quantifying hepatic steatosis: a real-world prospective study. *Eur Radiol*. 2024 Oct 16;
107. Zalcman M, Barth RA, Rubesova E. Real-time ultrasound-derived fat fraction in pediatric population: feasibility validation with MR-PDFF. *Pediatr Radiol*. 2023 Sep 5;53(12):2466–75.
108. Tavaglione F, Flagiello V, Terracciani F, Gallo P, Capparelli E, Spiezia C, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis by ultrasound-derived fat fraction in individuals at high-risk for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024 Mar 10;40(3).

109. Wang P, Song D, Han J, Zhang J, Chen H, Gao R, et al. Comparing Three Ultrasound-Based Techniques for Diagnosing and Grading Hepatic Steatosis in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Acad Radiol*. 2024 Sep;
110. Jeon SK, Lee JM. Inter-platform reproducibility of ultrasound-based fat fraction for evaluating hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Insights Imaging*. 2024 Feb 14;15(1):46.
111. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Kim DH, Taylor AJ, Winter TC, Bruce RJ, et al. Hepatic Steatosis (Fatty Liver Disease) in Asymptomatic Adults Identified by Unenhanced Low-Dose CT. *American Journal of Roentgenology*. 2010 Mar;194(3):623–8.
112. Jacobs JE, Birnbaum BA, Shapiro MA, Langlotz CP, Slosman F, Rubesin SE, et al. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *American Journal of Roentgenology*. 1998 Sep;171(3):659–64.
113. Pickhardt PJ, Park SH, Hahn L, Lee SG, Bae KT, Yu ES. 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 May 4;22(5):1075–82.
114. Birnbaum BA, Hindman N, Lee J, Babb JS. Multi-Detector Row CT Attenuation Measurements: Assessment of Intra- and Interscanner Variability with an Anthropomorphic Body CT Phantom. *Radiology*. 2007 Jan;242(1):109–19.
115. Piekarski J, Goldberg HI, Royal SA, Axel L, Moss AA. Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology*. 1980 Dec;137(3):727–9.
116. Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol*. 2010 Apr;52(4):579–85.
117. Yajima Y, Narui T, Ishii M, Abe R, Ohtsuki M, Goto Y, et al. Computed tomography in the diagnosis of fatty liver: Total lipid content and computed tomography number. *Tohoku J Exp Med*. 1982;136(3):337–42.

118. Lee SW, Park SH, Kim KW, Choi EK, Shin YM, Kim PN, et al. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. *Radiology*. 2007 Aug;244(2):479–85.
119. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics*. 2006;26(6):1637–53.
120. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 May;188(5):1307–12.
121. Rogier J, Rouillet S, Cornélis F, Biais M, Quinart A, Revel P, et al. Noninvasive assessment of macrovesicular liver steatosis in cadaveric donors based on computed tomography liver-to-spleen attenuation ratio. *Liver Transpl*. 2015 May;21(5):690–5.
122. Kim DY, Park SH, Lee SS, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, et al. Contrast-enhanced computed tomography for the diagnosis of fatty liver: prospective study with same-day biopsy used as the reference standard. *Eur Radiol*. 2010 Feb 2;20(2):359–66.
123. Patrick D, White FE, Adams PC. Long-term amiodarone therapy: a cause of increased hepatic attenuation on CT. *Br J Radiol*. 1984 Jul;57(679):573–6.
124. Di Chiro G, Brooks RA, Kessler RM, Johnston GS, Jones AE, Herdt JR, et al. Tissue Signatures with Dual-Energy Computed Tomography. *Radiology*. 1979 May;131(2):521–3.
125. Lestra T, Mulé S, Millet I, Carsin-Vu A, Taourel P, Hoeffel C. Applications of dual energy computed tomography in abdominal imaging. *Diagn Interv Imaging*. 2016 Jun;97(6):593–603.
126. Johnson TRC, Krauß B, Sedlmair M, Grasruck M, Bruder H, Morhard D, et al. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *Eur Radiol*. 2007 May 9;17(6):1510–7.
127. Karcaaltincaba M, Aykut A. Dual-energy CT revisited by multidetector ct: review of principles and clinical applications. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2010;
128. Hyodo T, Yada N, Hori M, Maenishi O, Lamb P, Sasaki K, et al. Multimaterial Decomposition Algorithm for the Quantification of Liver Fat Content by Using

Fast-Kilovolt-Peak Switching Dual-Energy CT: Clinical Evaluation. *Radiology*. 2017 Apr;283(1):108–18.

129. Kramer H, Pickhardt PJ, Kliever MA, Hernando D, Chen GH, Zagzebski JA, et al. Accuracy of Liver Fat Quantification With Advanced CT, MRI, and Ultrasound Techniques: Prospective Comparison With MR Spectroscopy. *American Journal of Roentgenology*. 2017 Jan;208(1):92–100.
130. Xu JJ, Boesen MR, Hansen SL, Ulriksen PS, Holm S, Lönn L, et al. Assessment of Liver Fat: Dual-Energy CT versus Conventional CT with and without Contrast. *Diagnostics*. 2022 Mar 14;12(3):708.
131. Pilleul F, Chave G, Dumortier J, Scoazec JY, Valette PJ. Fatty infiltration of the liver. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005 Nov;29(11):1143–7.
132. Qayyum A, Goh JS, Kakar S, Yeh BM, Merriman RB, Coakley F V. Accuracy of Liver Fat Quantification at MR Imaging: Comparison of Out-of-Phase Gradient-Echo and Fat-saturated Fast Spin-Echo Techniques—Initial Experience. *Radiology*. 2005 Nov;237(2):507–11.
133. 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 Jan 31;21(1):87–97.
134. Tang A, Tan J, Sun M, Hamilton G, Bydder M, Wolfson T, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: MR Imaging of Liver Proton Density Fat Fraction to Assess Hepatic Steatosis. *Radiology*. 2013 May;267(2):422–31.
135. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A Quantitative Method for Imaging the Elasticity of Biological Tissues. *Ultrason Imaging*. 1991 Apr 2;13(2):111–34.
136. Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol*. 2012 Jan;56(1):55–62.
137. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-Based Transient Elastography for the Detection of Hepatic Fibrosis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007 Oct;5(10):1214–20.

138. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):454–62.
139. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1022–30.
140. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705–13.
141. D’Onofrio M. Acoustic radiation force impulse of the liver. *World J Gastroenterol*. 2013;19(30):4841.
142. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2012 Feb;19(2):e212-9.
143. Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, Miyata A, Ohara K, Ishizu Y, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in hepatitis C virus-infected patients with a sustained virological response. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Aug;44(4):346–55.
144. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013 Jun;34(3):238–53.
145. Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WC -W., Leung VY -F., Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology*. 2018 Jan 15;67(1):260–72.
146. Parker KJ, Dooley MM, Rubens DJ. Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective. *Phys Med Biol*. 2011 Jan 7;56(1):R1–29.

147. Glaser KJ, Manduca A, Ehman RL. Review of MR elastography applications and recent developments. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012 Oct 14;36(4):757–74.
148. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Using MR Elastography. *Radiology*. 2011 Jun;259(3):749–56.
149. Kim BK, Tamaki N, Imajo K, Yoneda M, Sutter N, Jung J, et al. Head-to-head comparison between MEFIB, MAST, and FAST for detecting stage 2 fibrosis or higher among patients with NAFLD. *J Hepatol*. 2022 Dec;77(6):1482–90.
150. Tamaki N, Imajo K, Sharpton S, Jung J, Kawamura N, Yoneda M, et al. Magnetic resonance elastography plus Fibrosis-4 versus FibroScan–aspartate aminotransferase in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Hepatology*. 2022 Mar 15;75(3):661–72.
151. Castera L, Garteiser P, Laouenan C, Vidal-Trécan T, Vallet-Pichard A, Manchon P, et al. Prospective head-to-head comparison of non-invasive scores for diagnosis of fibrotic MASH in patients with type 2 diabetes. *J Hepatol*. 2024 Aug;81(2):195–206.
152. Nouredin M, Harrison SA, Alkhouri N. MEFIB vs. MAST and FAST: Not a competition but useful tools. *J Hepatol*. 2024 Jan;80(1):e35–6.
153. Dietrich C, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*. 2017 Aug 13;38(04):e16–47.
154. Ferraioli G, Wong VWS, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Dec;44(12):2419–40.
155. Qayyum A, Nystrom M, Noworolski SM, Chu P, Mohanty A, Merriman R. MRI Steatosis Grading: Development and Initial Validation of a Color Mapping System. *American Journal of Roentgenology*. 2012 Mar;198(3):582–8.

156. Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, Mancina RM, Cespiati A, Petta S, et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med*. 2018 Apr 27;283(4):356–70.
157. Harrison SA, Loomba R, Dubourg J, Ratziu V, Nouredin M. Clinical Trial Landscape in NASH. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023 Jul;21(8):2001–14.
158. Lackner C, Gogg-Kamerer M, Zatloukal K, Stumptner C, Brunt EM, Denk H. Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: The value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):821–8.
159. Gao J, Wong C, Maar M, Park D. Reliability of performing ultrasound derived SWE and fat fraction in adult livers. *Clin Imaging*. 2021 Dec;80:424–9.
160. Song D, Wang P, Han J, Chen H, Gao R, Li L, et al. Reproducibility of ultrasound-derived fat fraction in measuring hepatic steatosis. *Insights Imaging*. 2024 Oct 22;15(1):254.
161. Huang YL, Cheng J, Wang Y, Xu XL, Wang SW, Wei L, et al. Hepatic steatosis using ultrasound-derived fat fraction: First technical and clinical evaluation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2024 Feb 22;86(1–2):51–61.
162. Hong SB, Lee NK, Kim S, Um K, Kim K, Kim IJ. Hepatic Fat Quantification with the Multi-Material Decomposition Algorithm by Using Low-Dose Non-Contrast Material-Enhanced Dual-Energy Computed Tomography in a Prospectively Enrolled Cohort. *Medicina (B Aires)*. 2022 Oct 15;58(10):1459.
163. Corrias G, Erta M, Sini M, Sardu C, Saba L, Mahmood U, et al. Comparison of Multimaterial Decomposition Fat Fraction with DECT and Proton Density Fat Fraction with IDEAL IQ MRI for Quantification of Liver Steatosis in a Population Exposed to Chemotherapy. *Dose-Response*. 2021 Apr 1;19(2).
164. Borra RJH, Salo S, Dean K, Lautamäki R, Nuutila P, Komu M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Rapid Evaluation of Liver Fat Content with In-Phase and Out-of-Phase MR Imaging. *Radiology*. 2009 Jan;250(1):130–6.
165. Poul SS, Parker KJ. Fat and fibrosis as confounding cofactors in viscoelastic measurements of the liver. *Phys Med Biol*. 2021 Feb 21;66(4):045024.
166. Bauer DJM, Nixdorf L, Dominik N, Schwarz M, Hofer BS, Hartl L, et al. The deep abdominal ultrasound transducer (DAX) increases the success rate and diagnostic accuracy of shear wave elastography for liver fibrosis assessment

- in patients with obesity—A prospective biopsy-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024 Jul;60(1):70–82.
167. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2021 Oct;75(4):770–85.
168. Argalia G, Ventura C, Tosi N, Campioni D, Tagliati C, Tufillaro M, et al. Comparison of point shear wave elastography and transient elastography in the evaluation of patients with NAFLD. *Radiol Med.* 2022 May 15;127(5):571–6.
169. Leong WL, Lai LL, Nik Mustapha NR, Vijayananthan A, Rahmat K, Mahadeva S, et al. Comparing point shear wave elastography (ElastPQ) and transient elastography for diagnosis of fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan 29;35(1):135–41.
170. Lee MS, Bae JM, Joo SK, Woo H, Lee DH, Jung YJ, et al. Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2017 Nov 27;12(11):e0188321.
171. Foncea C, Sporea I, Lupusoru R, Cotrau R, Bende F, Sirli R, et al. Liver Fibrosis and Steatosis Assessment Using Elastographic Techniques: A Comparison Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Alcoholic Liver Disease. *Ultrasound Med Biol.* 2022;48:S32.
172. Ozkan H, Ozercan AM. Vibration-controlled Transient Elastography in NAFLD: Review Study. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2022 Aug 10;12(S1):S41–5.
173. Chen H, Shen H, Han J, Wang P, Song D, Shen H, et al. Performance of ATT and UDFP in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver: An animal experiment. *Heliyon.* 2024 Apr;10(7):e27993.
174. Oeda S, Takahashi H, Imajo K, Seko Y, Ogawa Y, Moriguchi M, et al. Accuracy of liver stiffness measurement and controlled attenuation parameter using FibroScan® M/XL probes to diagnose liver fibrosis and

steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol.* 2020 Apr 25;55(4):428–40.

175. Garg H, Aggarwal S, Shalimar, Yadav R, Datta Gupta S, Agarwal L, et al. Utility of transient elastography (fibroscan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surgery for Obesity and Related Diseases.* 2018 Jan;14(1):81–91.
176. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology.* 2016 Jun 22;63(6):1817–27.
177. Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, Takeuchi H, Abe M, Yoshimasu Y, et al. The Role of Multiparametric US of the Liver for the Evaluation of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Radiology.* 2020 Sep;296(3):532–40.
178. Lee DH, Cho EJ, Bae JS, Lee JY, Yu SJ, Kim H, et al. Accuracy of Two-Dimensional Shear Wave Elastography and Attenuation Imaging for Evaluation of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2021 Apr;19(4):797-805.e7.
179. Andersson A, Kelly M, Imajo K, Nakajima A, Fallowfield JA, Hirschfield G, et al. Clinical Utility of Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Identifying Nonalcoholic Steatohepatitis Patients at High Risk of Progression: A Multicenter Pooled Data and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022 Nov;20(11):2451-2461.e3.