



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

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALARINDA
LABORATUVAR VE ULTRASONOGRAFİNİN
KORELASYONU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ABDULSAMET ÜLGEN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. HACI TANER BULUT**

ADYAMAN- 2025

ONAY SAYFASI

PROF.DR. HACI TANER BULUT danışmanlığında ABDULSAMET ÜLGEN tarafından yapılan “Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalarında Laboratuvar ve Ultrasonografinin Korelasyonu” adlı tez çalışması tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından RADYOLOJİ ANABİLİM DALINDA Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Gün/ay/yıl

Prof. Dr.
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez danışmanlığımı üstlenen Prof.Dr. Hacı Taner Bulut’a,

Uzmanlık eğitimi süresince eğitimimde desteklerini eksik etmeyen ve Adıyaman Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında görevli Doç.Dr. Mahmut Çoraplı, Prof.Dr. Mehmet Şirik, Doç.Dr. Ali Haydar Baykan, Dr. Öğr. Üyesi Ela Kaplan, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Burak Aydemir, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Özdemir’e

İzmir Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniğinde girişimsel radyoloji eğitimimde emeği geçen Prof.Dr. Ümit Belet, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Ergin Çapar, Dr. Öğr. Üyesi Özkan Alataş, Dr. Egemen Öztürk’e,

Asistanlık eğitiminde bizlere destek olan doktor arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimi süresince desteklerini yanımda hissettiğim sekreter, teknisyen arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aile bireylerine,

Uzmanlık eğitimi sürecinde kişisel gelişimimde ve eğitimimde yanımda yer alan, fedakârlık gösteren dostlarıma teşekkür ederim.

Dr. Abdulsamet ÜLGEN
Adıyaman, 2025

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyolojik Dönemde Karaciğerin Gelişimi	3
2.2. Karaciğer Histolojisi	4
2.3. Karaciğerin Yapısal Anatomisi	5
2.3.1. Karaciğer Lobları	6
2.3.2. Karaciğer Segmental Anatomisi	6
2.3.3. Karaciğerin Ligamanları	7
2.3.4. Karaciğer Vasküler Anatomisi	8
2.4. Hepatosteatoza Genel Bakış	9
2.4.1. Lipid Akışının Düzenlenmesi ve Patolojik Bozukluklar	9
2.4.2. Hücre Stres Yanıtları ve İltihaplanma Süreçleri	9
2.4.3. NAYKH ve MAFLD	10
2.4.4. Alkolik Karaciğer Hastalığı (ALD)	11
2.5. Hepatosteatoz'da Tanı ve Yöntemler	12
2.5.1. Ultrasonografi	13
2.5.1.1. B-Mod	13
2.5.1.2. Doppler İnceleme	15
2.5.1.3. Hepatorenal İndeks	15
2.5.1.4. Hamaguchi Skoru	16

2.5.1.5. Ultrason Yağlı Karaciğer İndeksi (US-FLI)	16
2.5.1.6. Ultrason Atenüasyon Teknikleri	16
2.5.1.7. Karaciğer Tekstür İndeksi (LTİ).....	18
2.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve İleri Teknikleri	18
2.5.3. Biyopsi	19
2.5.4. Hepatosteatozun Değerlendirilmesinde Laboratuvar	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Çalışma Grubu ve Şekli	21
3.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi	21
3.3. Çalışmada Kullanılan Parametreler	22
3.3.1. B-Mod, HRİ, USAT, LTİ	22
3.3.2. Antropometrik Ölçümler ve Laboratuvar Değerleri	26
3.4. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	38
7. KAYNAKÇA	39
EK 1: Etik Kurul Onay Formu	49

KISALTMALAR

NAYKH:	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
MAFLD:	Metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı
ALD:	Alkole bağlı karaciğer hastalığı
MRI-PDFF:	Manyetik rezonans görüntüleme proton yoğunluklu yağ fraksiyonu
BT:	Bilgisayarlı tomografi
QUS:	Kantitatif ultrason
AASLD:	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği
CAP:	Kontrollü zayıflama parametresini
FLI:	Yağlı karaciğer indeksi
HSİ:	Hepatik steatoz indeksi
USAT:	Ultrason Atenüasyon
LTİ:	Karaciğer Tekstür İndeksi
HRI:	Hepato-Renal indeks
BSC:	Geri saçılma katsayısı
AC:	Zayıflama katsayısı
B-Mod:	Brightness Mode
ROI:	Region of Interest
NASH:	Non-alkolik steatohepatit
US-FLI:	Ultrason yağlı karaciğer indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1	Hepatik embriyolojinin şematik çizimleri.....	4
Şekil 2	Portal triad ve zonlar.....	5
Şekil 3	Karaciğer segmental anatomisi.....	7
Şekil 4	Karaciğerin ligamentleri.....	8
Şekil 5	Alkolik karaciğerin evreleri	12
Şekil 6	Ultrason atenüasyon ve geri saçılma.....	17
Şekil 7	B-mod hepatosteatoz grade.....	23
Şekil 8	Hepatorenal indeks hesaplanması.....	24
Şekil 9	Ultrason atenüasyon hesaplanması.....	25
Şekil 10	Hareket Stabilite İndeksi (M-STB).....	25
Şekil 11	Karaciğer tekstür indeksinin (LTİ) hesaplanması.....	26
Şekil 12	Karaciğer yağlanma durumu için değişkenlere ait roc eğrileri grafiği.....	32

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Hepatosteatozda kullanılan yöntemlerin avantajları ve dezavantajları	13
Tablo 2 Bazı markalarda ultrason atenüasyon özellikleri.....	17
Tablo 3 Hepatosteatozun histopatolojik derecesi	19
Tablo 4 B mod düzeylerine göre demografik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler.....	28
Tablo 5 B Mod düzeylerine göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	29
Tablo 6 Karaciğer yağlanması olma durumu ile ilişkili bulunan değişkenler için kesme değerlerinin incelenmesi.....	31

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız, hepatostatoz derecelendirmesinde kullanılan kalitatif ve kantitatif sonografik verileri laboratuvar tabanlı veriler ile korelasyonunu değerlendirip hepatosteatoz düzeylerini göstermedeki rollerini incelemektir.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniğinde Ağustos 2023 ile Ağustos 2024 tarihleri arasında ultrason yapılan hepatosteatoz tanılı hastaların elde olunan sonografik veriler retrospektif olarak incelenmiştir. 354 katılımcıya B-mod, USAT, HRİ, LTİ bir operatör tarafından uygulanmıştır. Ayrıca her katılımcının sonografi yapılan günde venöz kan tetkikinden elde edilen laboratuvar verileri incelenip ALT/AST oranı, FLİ ve HSi indeksleri hesaplanmıştır. Bu çalışmada, B Mod düzeylerine göre belirlenen sonografik ve laboratuvar veriler arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygun olmayan veriler için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar, Bonferroni düzeltmeli Z testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında; beklenen gözlem değerlerinin tamamının 5'ten büyük olması durumunda Ki-kare testi kullanılmıştır. Beklenen gözlem değerlerinden herhangi birinin 5'ten küçük olması durumunda Fisher'in Kesin Testi uygulanmıştır. Karaciğer yağlanması ile ilişkili değişkenlerin kesme değerleri, ROC analizi ile belirlenmiştir

Bulgular: B Mod düzeyi arttıkça erkek oranı, BMI ve Tip 2 diyabet sıklığı anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.001$). AST, ALT, AST/ALT, GGT, trigliserit ve karaciğer büyüklüğü değerleri, B Mod düzeyi arttıkça belirgin şekilde yükselmiştir ($p<0.001$). B Mod düzeyi ile HSi, FLİ, HRİ, USAT ve LTİ skorları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.001$). ROC analizinde en güçlü tanısallık belirteçler USAT (≥ 0.56 , AUC=0.986, %94.5 duyarlılık, %98 özgüllük), FLİ (≥ 57.46 , AUC=0.913, %75.6 duyarlılık, %89 özgüllük) ve LTİ (≥ 2.19 , AUC=0.918, %87.8 duyarlılık, %85 özgüllük) olarak belirlenmiştir. USAT, FLİ ve LTİ karaciğer yağlanmasını belirlemede en güçlü korelasyon gösteren parametrelerdir.

Sonuç: Sonografik verilerden USAT, LTİ laboratuvar tabanlı FLİ arasında yüksek korelasyon izlenmesi nedeniyle hepatosteatozu değerlendirme etkin olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. USAT, LTİ, FLİ non-invaziv olması nedeniyle ilerleyen yıllarda MR-PDFF ve biyopsi gibi hepatosteatozda kullanılan altın standart tanı yöntemlerine güçlü bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızın bir operatör tarafından yapılması ve sınırlı hasta popülasyonu nedeniyle çok operatörlü ve daha geniş popülasyonlar ile birlikte yapılan çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Anahtar kelimeler: hepatosteatoz, ultrason atenuasyon, LTİ, FLİ, HSi, ALT/AST

SUMMARY

Objective: The aim of this study is to evaluate the correlation between qualitative, quantitative sonographic data and laboratory-based parameters used in hepatosteatosi grading, thereby assessing their role in determining the severity of hepatosteatosi.

Materials and Methods: In this retrospective study, sonographic data of patients diagnosed with hepatosteatosi who underwent ultrasound examinations at the Radiology Department of Adiyaman University Training and Research Hospital between August 2023 and August 2024 were analyzed. A total of 354 participants underwent B-mode ultrasound, USAT (Ultrasound Attenuation Technology), HRI (Hepatorenal Index), and LTI (Liver Texture Index) measurements performed by a single operator. Additionally, laboratory parameters obtained from venous blood samples collected on the same day as the ultrasound examination were analyzed, and the ALT/AST ratio, FLI (Fatty Liver Index), and HSI (Hepatic Steatosis Index) were calculated. In this study, the correlation between sonographic and laboratory parameters was assessed according to B-mode ultrasound grading. The Kruskal-Wallis H test was used for non-normally distributed variables, and multiple comparisons were conducted using the Bonferroni-corrected Z test. Categorical variables were analyzed using the Chi-square test, and in cases where expected values were below 5, Fisher's Exact Test was applied. Cut-off values for variables associated with liver steatosis were determined using ROC analysis.

Results: As B-mode ultrasound grading increased, the proportion of males, BMI, and the prevalence of Type 2 diabetes significantly increased ($p<0.001$). AST, ALT, AST/ALT ratio, GGT, triglycerides, and liver size also showed significant increases with higher B-mode grades ($p<0.001$). A significant correlation was found between B-mode grading and HSI, FLI, HRI, USAT and LTI scores ($p<0.001$). According to ROC analysis, the strongest diagnostic markers were USAT, FLI and LTI. USAT demonstrated the highest diagnostic accuracy, making it a reliable non-invasive tool for grading hepatosteatosi. FLI was identified as an effective marker based on biochemical parameters. LTI was shown to be a strong ultrasonographic index for evaluating hepatic parenchymal changes.

Conclusion: The strong correlation observed between USAT, LTI, and the laboratory-based FLI suggests that these parameters can be effectively utilized in hepatosteatosi evaluation. Due to their non-invasive nature, USAT, LTI, and FLI represent promising alternatives to gold-standard diagnostic methods such as MR-PDFF and liver biopsy in the coming years. However, since this study was conducted by a single operator and involved a limited patient population, further multicenter studies with larger cohorts and multiple operators are required to validate these findings.

Keywords: Hepatosteatosi, ultrasound attenuation, LTI, FLI, HSI, ALT/AST

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer yağlanması, son yıllarda önemi artan bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok kronik karaciğer hastalığının da temel histopatolojik sorun olarak tanımlanmaktadır. Hepatik steatoz, karaciğer hücrelerinde anormal lipid birikimi sonucu ortaya çıkar ve hepatositlerin %5 veya daha fazlasında bu birikimin gözlenmesiyle teşhis edilir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), batıdaki ülkelerde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenlerinden biridir. NAYKH hepatositlerde lipid birikimi ile karakterize edilen kronik bir karaciğer hastalığıdır. Günümüzde ise NAYKH dünya genelinde en yaygın karaciğer hastalığıdır ve yetişkinler arasında %32 prevalansa sahiptir. Erkeklerde (%40) kadınlara (%26) oranla daha sık görülmektedir (1,2).

Tıbbi terminolojiye göre NAYKH, ilk kez 1980 yılında tanımlanmıştır. NAYKH'nin dünya çapında yüksek yaygınlığı nedeniyle ve günümüzde en yaygın karaciğer hastalığı olarak kabul edilmesi sebebiyle, yağlı karaciğere sahip hastaların tespiti ve sınıflandırılması için uygun tanı yöntemlerine duyulan ihtiyaç son derece önemlidir (3).

Metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD), alkole bağlı karaciğer hastalığı (ALD), kronik hepatit C, hepatit B gibi durumlar, karaciğerde trigliserid birikimiyle karakterize edilmektedir. Son konsensüs kılavuzları, NAYKH yerine, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatozlu karaciğer hastalığı (MASLD) teriminin tercih edilen isimlendirme olarak kullanılmasını önermektedir (4–6).

Karaciğer steatozunun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler arasında karaciğer biyopsisi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve ultrasonografi (US) gibi görüntüleme teknikleri öne çıkmaktadır. Dünya Tıp ve Biyoloji Ultrason Federasyonu'na göre, hepatik steatozun tanısında karaciğer biyopsisi ve manyetik rezonans görüntüleme proton yoğunluklu yağ fraksiyonu (MRI-PDFF) olmak üzere iki yöntem referans standart olarak kabul edilmektedir (7).

Karaciğer biyopsisi, hepatik steatozun teşhisinde ve evrelemesinde altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, invaziv doğası, yüksek maliyeti ve komplikasyon gibi riskleri nedeniyle klinik uygulamalarda sınırlı bir kullanıma sahiptir. Diğer yandan, MRI-PDFF son derece doğru, non-invaziv ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. MRI-PDFF, trigliseritlerdeki hareketli protonlardan gelen sinyalin toplam hareketli proton türlerinden gelen toplam sinyale oranı olarak yüzde cinsinden hesaplar. Histolojiyi standart olarak kullanarak, yağ fraksiyonunun %5 üzerindeki bir kesme değeri hepatik steatoz tanısı için önerilmiştir. MRI-PDFF, histolojik olarak kanıtlanmış steatoz dereceleri ile iyi bir korelasyon gösterir ve karaciğer yağ içeriğinin niceliklendirilmesinde diğer non-invaziv tekniklere göre üstün kabul edilir. Bu nedenle, alanındaki birçok uzman tarafından hastalığın histolojik, patofizyolojik ve metabolik özelliklerini yakalayan en iyi non-invaziv araç olarak kabul edilmektedir. Yüksek tanısal performans, rağmen yüksek maliyeti, sınırlı erişilebilirliği, zaman alması ve klostrofobi nedeniyle özellikle yaygın klinik uygulamalarda, bu tekniklerin kullanımı açısından ciddi kısıtlamalar yaratmaktadır (8,9).

Bilgisayarlı tomografinin (BT) hepatik steatozu tespit etme kapasitesinin sınırlı olması ve radyasyona maruziyeti nedeniyle NAYKH'nin tanısı için uygun olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak değerlendirilmektedir (10).

Ultrasonda geleneksel B-mod gradeleme sistemi uzun bir süredir hepatik steatozun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntem olmuştur. Ancak, yıllar içinde gözlemciler arası yüksek değişkenlik, hafif steatozun tespitinde düşük duyarlılık ve karaciğer fibrozisi olan hastalarda daha düşük doğruluk gibi zayıf yönleri ortaya çıkmıştır. Bütün bunlara rağmen, ultrason karaciğer steatozunun değerlendirilmesinde günümüzde kullanılan en yaygın görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. Gerçek zamanlı değerlendirme imkânı, taşınabilir yapısı, non-invaziv olması ve düşük maliyeti gibi avantajları günlük kullanımda kolay erişilebilir bir teknik olarak US öne çıkmaktadır (11).

Son yıllarda, karaciğer steatozunun değerlendirilmesinde kantitatif ultrason (QUS) teknikleri açısından kayda değer ilerleme sağlamıştır. Bu teknikler, karaciğer dokusunun akustik özelliklerini, tektürünü değerlendirerek daha objektif ve tekrarlanabilir sonuçlar sunmaktadır. Ultrason atenüasyon, geri saçılma katsayıları gibi özellikleri ölçen yeni nesil ultrason yöntemleri, karaciğer steatozunun derecelendirilmesinde ve doğru tanısında önemli yer tutmaktadır. Bu yöntemler, karaciğer steatozunu doğru bir şekilde değerlendirmek için invaziv olmayan, maliyet etkin ve güvenilir bir görüntüleme imkânı sunmuştur. Bu yöntemlerden bazıları detaylı bir şekilde teste tabi tutulmuş ve çok iyi performans sonuçları raporlanmışken, diğerleri halen değerlendirme aşamasındadır (12,13).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği'nin (AASLD) 2023 yönergeleri, hepatik steatozun ölçümünde birincil araç olarak kontrollü atenüasyon parametresini (CAP) önermektedir. Ayrıca, daha geniş erişilebilirliği, güvenliği ve ucuz olması nedeniyle hepatik steatoz değerlendirmesi için B-mod ultrasonografi veya ultrason atenüasyon yöntemleri önerilmektedir (14).

Gelişmiş ülkelerde genel pratisyenler arasında günlük kullanım için en uygun ve en az efor sarfedilen yöntemler arasında biyokimyasal skorlar da yer almaktadır. Bunlar arasında yağlı karaciğer indeksi (FLI) ve hepatik steatoz indeksi (HSI) öne çıkmaktadır. FLI ve HSI, hepatik steatozun varlığı konusunda karaciğer biyopsisine karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar izlenmiştir. Yapılan çalışmalar, bahsedilen skorların klinik pratikte NAYKH hastalarının risk sınıflandırmasında kullanılabileceğini, ancak fibrozis değişikliklerini tahmin etmede sınırlı bir performansa sahip olduğunu göstermektedir (15,16).

Bu çalışmanın amacı yeni nesil ultrason cihazlarından biriyle yapılan kantitatif-kalitatif sonografik steatoz verilerini laboratuvar tabanlı skorlamalar ile korelasyonunu değerlendirmektir. B-mod ultrasonun yanı sıra, kantitatif ve kalitatif ölçümlerin birbirleriyle olan ilişkisi incelenecektir. Bu kapsamda, ultrasonun steatozun farklı aşamalarını doğru bir şekilde değerlendirmedeki etkinliği ele alınacak ve laboratuvar verileriyle korelasyonu araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

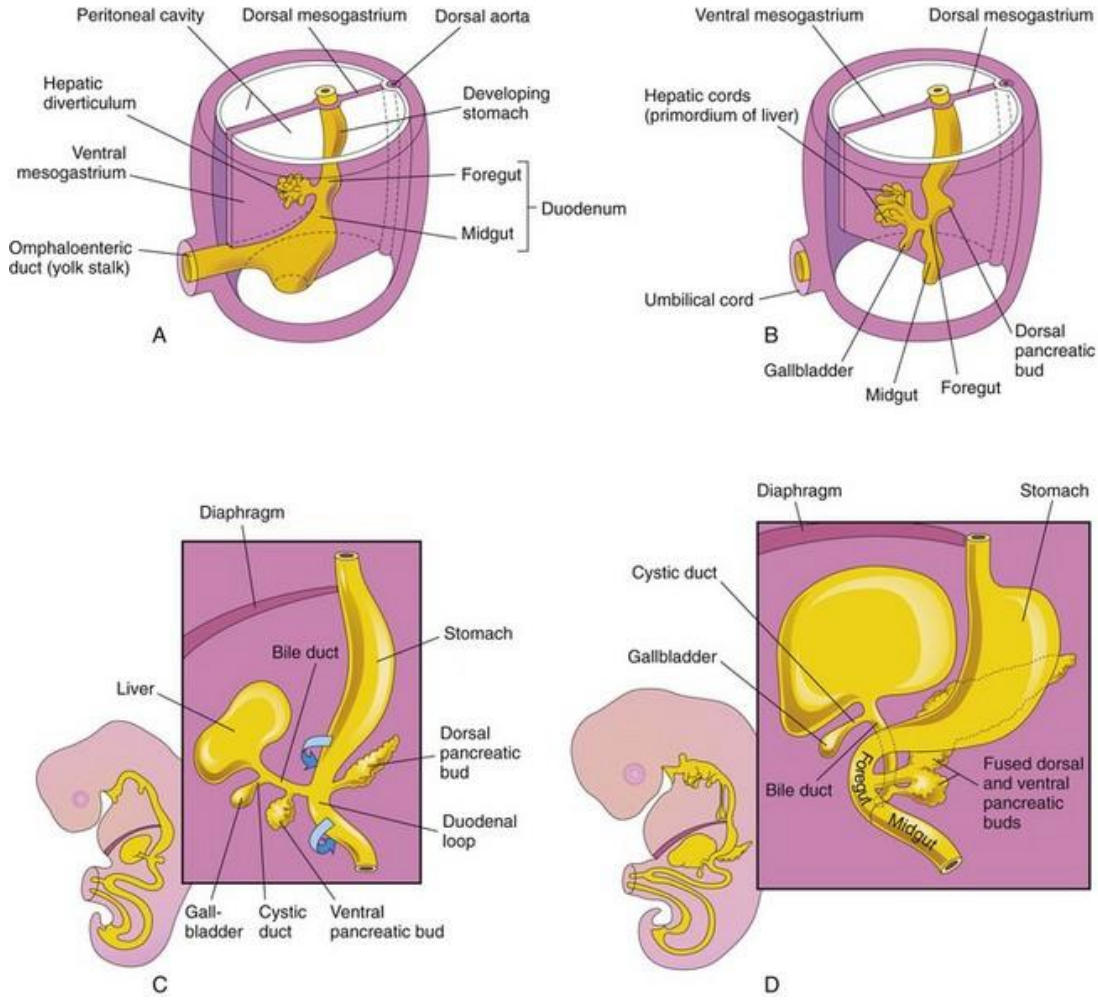
2.1. EMBRİYOLOJİK DÖNEMDE KARACİĞERİN GELİŞİMİ

Embriyolojik gelişimin gastrulasyon evresinde germinatif endoderm tabakası oluşur. Germinatif membran daha sonra ilkel bağırsağı oluşturur. İlkel bağırsak üç bölümden oluşur; ön bağırsak (foregut), arka bağırsak (hindgut) ve orta bağırsak (midgut). Karaciğer primordiumu, üçüncü haftanın ortasında ventral ön bağırsak epitelyumunda bulunan bir cep olan karaciğer divertikülünden gelişimine başlar. Divertikülün ön kısmı karaciğeri ve intrahepatik safra yollarını oluşturur. Divertikülün posterior kesimi safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarını oluşturur. Hepatoblastlar, epitelyal tabakadan ayrılarak çevredeki septum transversum mezenşim dokusuna yayılan hepatik endoderm kökenli hücrelerdir ve bu süreçte karaciğer tomurcuğunun oluşumunu başlatırlar. Hepatoblastlar septum transversuma yayılmaya devam ederken, karaciğer divertikülü ile ön bağırsak (duodenum) arasındaki bağlantı daralır ve bu kanal safra kanalı olarak bilinir. Safra kesesi ve duktus sistikus, bu kanalın ventral çıkıntısından oluşur. Gelişim sırasında karaciğer sinüzoidleri, epitelyal karaciğer kordlarının vitellin ve umbilikal venlerle bağlantı kurmasıyla oluşur. Fibroblastlar, kupffer hücreleri, hematopoetik hücreler ve karaciğer stellat hücreleri, septum transversum mezenşiminden gelişir. Hepatoblastlar, hem hepatositlere hem de safra epitelyal hücrelerine farklılaşabilir. Portal vene en yakın olan hepatoblast bölümü, intrahepatik safra kanalının lümenini döşeyecek olan safra epital hücrelerine dönüşür (17).

Karaciğer hücrelerinin transvers septuma doğru yayılması nedeniyle karaciğer batın boşluğuna doğru çıkıntı yapar. Karaciğer ile ön bağırsak ve karaciğer ile anterior karın duvarı arasında bulunan septum transversumun mezenşim dokusu, omentum minus ve ligamentum falciformeyi oluşturur. Bunların tamamı "ventral mezogastrium" olarak adlandırılır (18).

Karaciğerin yüzeyine yakın olan mezoderm, karaciğerin üst kısmı dışında, visseral periton olarak gelişir. Karaciğerin bu üst kısmı, daha sonra diyaframın merkez tendonunu oluşturacak olan septum transversum ile bağlantılıdır. Diyaframın gelişmekte olan kısmına komşu olan bu karaciğer bölgesi, periton ile kaplanmamış "bare area" (çıplak alan) olarak adlandırılır (19).

Karaciğer embriyolojik gelişimin 10. haftasına gelindiğinde, vücut ağırlığının %10'unu oluşturur. Karaciğer, fetal dönemde kemik iliği görevi devralana kadar, karaciğer hücreleri ile vasküler yapılar arasında bulunan çoğalan bir hücre grubu aracılığıyla lökositler ve eritrositler üreterek hematopoeze katılır. Gelişimin 7. ayında kemik iliğinin hematopoez sürecine katılmasıyla, karaciğerin hematopoetik işlevi azalır ve karaciğer total vücut ağırlığının yaklaşık %5'ine kadar düşer.



Şekil 1. Hepatik embriyolojinin şematik çizimleri. A, 4 haftalık embriyo. B ve C, 5 haftalık embriyo. D, 6. haftada embriyo (20).

2.2. KARACİĞER HİSTOLOJİSİ

Karaciğerin fonksiyonel birimi oluşturan temel komponenti lobüldür. Hücresel düzeyde, karaciğer parankimi altıgen lobüller halinde düzenlenmiştir. Her lobülün çevresinde hepatik arter, portal ven ve safra kanalının dalları portal triadı oluşturur. Karaciğer, parankimal ve non-parankimal olarak sınıflandırılabiliriz beş ayrı türde özelleşmiş hücreden oluşur (21).

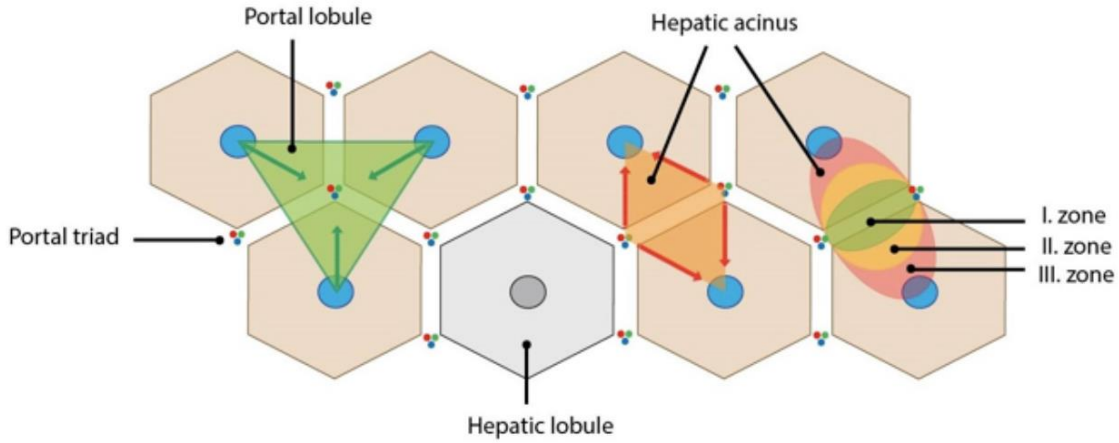
Lobüller, portal triaddan merkezi bir vene doğru drene olan ince duvarlı sinüzoidal kapillerler içerir. Her sinüzoidal kapiller, portal kanın komşu hepatositlerle bağlantısını sağlayan özelleşmiş fenestre endotel hücreleriyle kaplıdır. Hepatositler, karaciğerin kütlesinin büyük bir kısmını oluşturur ve sinüzoidal kapillerlerin etrafında hücre kordları halinde dizilmişlerdir (22).

Lobülün temeli, apikal ve bazolateral membranları fizyolojik olarak farklı olan hepatosit gruplarında oluşur. Fonksiyon ve perfüzyon özelliklerine göre, hepatositler 3 farklı bölgeye ayrılır;

Bölge I, oksijenize kan ve besinlere komşuluğu nedeniyle en iyi perfüzyona sahip olan bölge olarak kabul edilir. Yüksek perfüzyonu sebebiyle, bölge I beta-oksidasyon, amino asit katabolizması, safra ve kolesterol sentezi, glukoneogenez gibi oksidatif süreçlerin metabolizmasında büyük bir rol oynar.

Bölge II, hepatositlerin perisentral zonu olarak tanımlanır. Bölge I ve bölge III arasında yer alır.

Bölge III, portal triad'dan en uzak mesafede olduğu için en düşük perfüzyona sahiptir. İlaçların detoksifikasyonu, biyolojik transformasyonu, glutamin sentezi, lipogenez, ketogenez, glikojen sentezinde rol oynar.



Şekil 2. Portal triad ve zonlar (23)

Sinüzoidal lümen ile çevredeki hepatositler ile bazolateral membran arasında mevcut olan boşluğa Disse boşluğu denir. Bu boşluk, hepatositlerin bazolateral membranından kapiller ile iletişim kuran mikroviluslarla döşelidir ve bu durum hepatositin vasküler yapılardan gelen kana ulaşmasını sağlar. Disse boşluğu, hepatositler ve dolayısıyla lobül için bir iskelet sağlayan kollajenler, proteoglikanlar ve proteinlerden oluşan bir ekstraselüler matriks içerir. Disse boşluğunda gerçekleşen iskelet yapısı, hepatositlerin gerçek bir bazal membran içermemesi nedeniyle önem arz etmektedir. Disse boşluğu bunlara ek olarak kupffer hücreleri (makrofajlar) ve ito hücrelerini (yıldız hücreler) içerir. Kupffer hücreleri, dolaşımdan gereksiz veya patolojik materyalleri filtrelemek için burada bulunur. Ito hücreleri ise A vitamini gibi yağları depolar. Uygun koşullarda, miyofibroblast olarak da işlev görebilirler ve karaciğerin rejenerasyonuna yardımcı olabilirler (24,25).

Safra akışı, komşu hepatositlerin apikal membranları tarafından oluşturulan safra kanalikülleri ile kolaylaştırılır. Hepatosit gruplarının üç boyutlu yapısı dolayısıyla kanaliküller bir kafes benzeri ağ veya 'tavuk tel deseni' oluşturur, bu da akış yüzey alanını artırmaya yardımcı olur. Safra ve kanın birbirine zıt yönlerde akar. Karaciğer safra üretir, kanallardaki safra karaciğeri terk ederken, çift kan kaynağı karaciğere perfüze etmek için girer. Kan, lobül merkezinde bulunan hepatik ven dalına, lobülün sinüzoidal lümenleri aracılığıyla boşalır (26).

2.3. KARACİĞERİN YAPISAL ANATOMİSİ

Karaciğer insan vücudundaki en büyük solid organ olup, vücut ağırlığının yaklaşık %2-%3'ü kadarını oluşturmakla birlikte yetişkin bireylerde yaklaşık 1500 gram ağırlığındadır. Karaciğer, abdominal bölge sağ üst kadranda bulunur ve orta hattı geçerek sol hipokondriuma kadar uzanır (46).

Karaciğerin anatomik anlayışı yüzyıllar boyunca büyük ölçüde değişmiştir. Tarihsel olarak, karaciğer parankiminin en temel segmentasyonu, karaciğer topografyasına dayanarak yapılmış ve sağ ile sol karaciğer loblarının anatomik olarak falciform ligamentte bölündüğü düşüncesini ortaya çıkarmıştır. 1897'de Sir James Cantlie, bir hastanın otopsisinde atrofik sağ lob gözlemleyerek bu yapıyı değiştirmiştir. Hepatik anatomi ve fizyoloji bilgisi, karaciğer patolojisini yönetmek için bir ön koşuldur.

Cantlie, atrofi hattının falciform ligamentin yanında, safra kesesinin fundusundan karaciğeri yukarıdan terk eden IVC'ye uzanan bir çizgi boyunca yer aldığını belirterek önemli bir gözlemde bulunmuştur; bu çizgi günümüzde Cantlie hattı olarak bilinir (28,29).

2.3.1. KARACİĞER LOBLARI

Sağ lob, karaciğer loblarından en büyük olanıdır. Karaciğerin toplam kütesinin yaklaşık üçte ikisini oluşturur. Sağ lob, safra kesesi fossasından vena kava inferiora kadar uzanan ana lobar fissürün sağında bulunur. Karaciğer sağ lobu, sağ intersegmental fissür tarafından ön ve arka segmentlere ayrılır (30,31).

Sol lob, ana lobar fissürün solunda yer alır ve sol intersegmental fissür baz alınarak medial ve lateral segmentlere ayrılır. Medialdeki segment, üst ve alt kısımlar olarak bilinen segment III ve IV olarak ikiye bölünmüştür. Falciform ligamentin solunda bulunan lateral segment ise segment II ve III'ten oluşur (30,31).

Kaudat lob, karaciğerin arka yüzeyinde bulunan küçük ve belirgin bir lobdur. Posteriorunda vena kava inferiora, anteriorunda ise ligamentum venosum fissürü bulunur. Kaudat lob, sağ ve sol ana portal ven dallarından kan alması ve bağımsız olarak vena kava inferiora drenajı olan hepatik venleri olması bakımından diğer loblardan ayrılır. Karaciğerin kaudat lobu, karaciğerin her iki lobu arasında yer alan bağımsız bir segmenttir (32).

2.3.2. KARACİĞER SEGMENTAL ANATOMİSİ

Karaciğer, loblar olarak adlandırılan fonksiyonel birimlere bölünmüştür ve bu loblar daha sonra segmentlere ayrılır. Sağ lob, sol lobdan ana portal yarıktaki bulunan orta hepatik ven ile ayrılır, bu çizgi Cantlie hattı olarak da bilinir. Bu hat, safra kesesi fossa'sından vena kava inferior'a kadar uzanır (33).

Cantlie'den bu yana geçen sürede, hepatobiliyer sistemde ileri cerrahi uygulamaların gerçekleştirilmesine yardımcı olmak amacıyla hepatik anatominin daha ayrıntılı olarak sınıflandırıldığı birçok yayın yapılmıştır. Bu sınıflamalar, karaciğerin anatomik olarak cerrahi rezeksiyona izin verecek şekilde bölünmesi ve karaciğer cerrahları arasında iletişimi kolaylaştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu nedenle, önceki yazarların çalışmaları hepatik anatomiye anlamada önemli katkılar sağlamış olsa da, cerrahi topluluğun en çok benimsediği sistem Couinaud'un temel sistemidir ve bu sistem önemli değişikliklerle birlikte kabul edilmiştir (34).

Her segment, portal triadın ikincil bir dalı tarafından beslenir ve bu da onları bağımsız sektörler haline getirir. Bu bağımsızlık, cerrahi müdahaleler için kritiktir ve hasar görmüş karaciğer bölümlerinin geri kalan karaciğer segmentlerine zarar vermeden hassas bir şekilde çıkarılmasını sağlar (33,35).

Couinaud'un sınıflandırması, karaciğeri sekiz ayrı segmente ayırır. Bu segmentasyonlardan her biri, portal ven ve hepatik venlerin dallanma düzenine göre tanımlanır. Her segment, kendi vasküler girişine, çıkışına ve safra drenajına sahip bağımsız bir fonksiyonel birimdir. Segmentler şu şekildedir:

Segment I (Kaudat Lob): Bu segment, karaciğerin arka kısmında bulunur. Sağ ve sol portal venin dallarından kan alır ve kendi küçük hepatik venleriyle doğrudan vena kava inferiora(IVC) drene olur .

Segment II: Sol lateral bölümde yer alan üst segmenttir. Falciform ligamentin lateralinde yer alır ve sol portal ven tarafından beslenir.

Segment III: Sol lateral bölümün altta olan segmentidir. Segment II gibi falciform ligamentin lateralinde yer alır ancak daha alt kısımda bulunur.

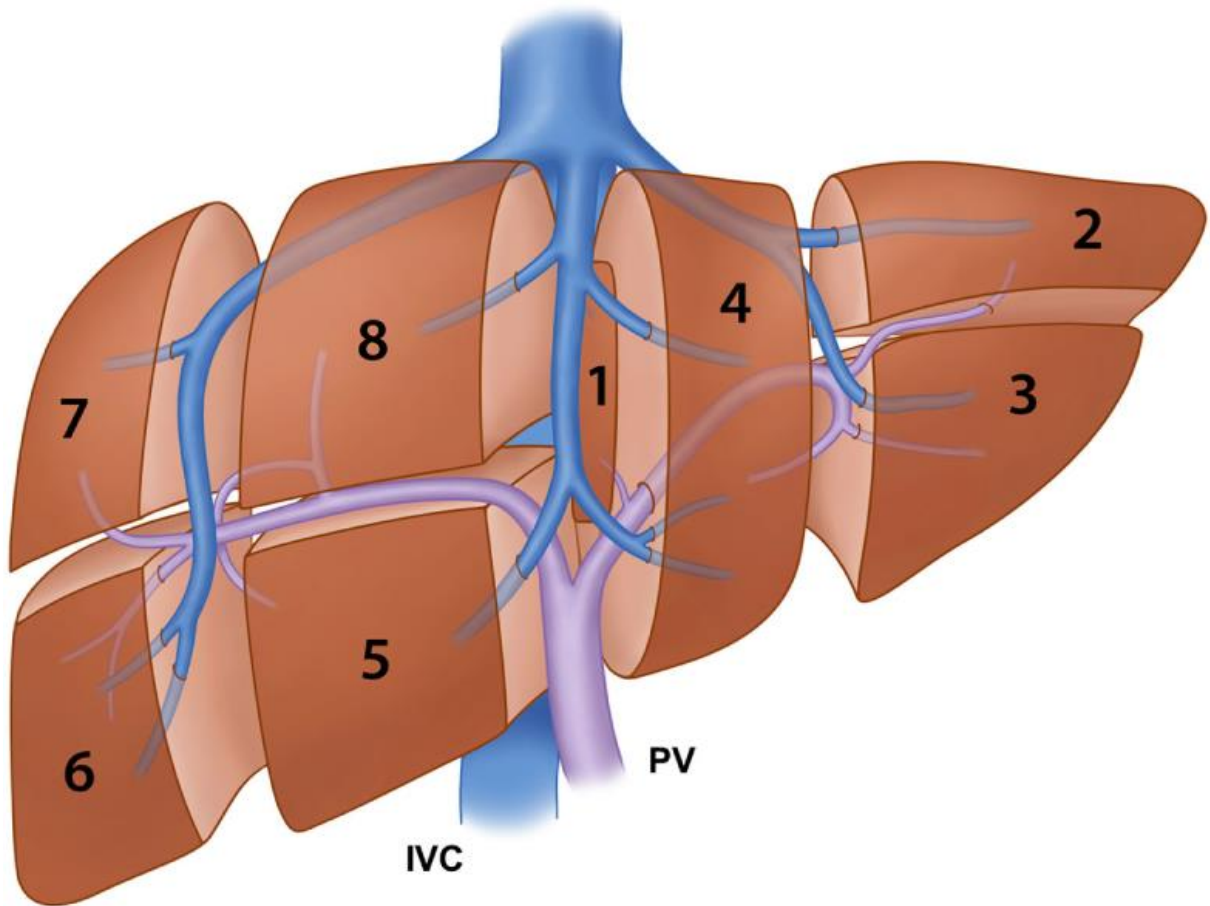
Segment IV: Sol karaciğerin medial segmentidir ve iki parçaya ayrılır: Segment IVa üst subsegment, Segment IVb ise alt subsegmenttir

Segment V: Sağ anterior bölümün alt segmentidir. Sağ portal ven düzleminin altında yer alır.

Segment VI: Sağ posterior bölümün alt segmentidir. Sağ portal ven düzleminin altında ve segment V'nin lateralinde bulunur.

Segment VII: Sağ posterior bölümün üst segmentidir. Sağ portal ven düzleminin üzerinde yer alır.

Segment VIII: Sağ anterior bölümün üst segmentidir. Sağ portal ven düzleminin üzerinde yer alır (30,33).



Şekil 3. Karaciğer segmental anatomisi (36)

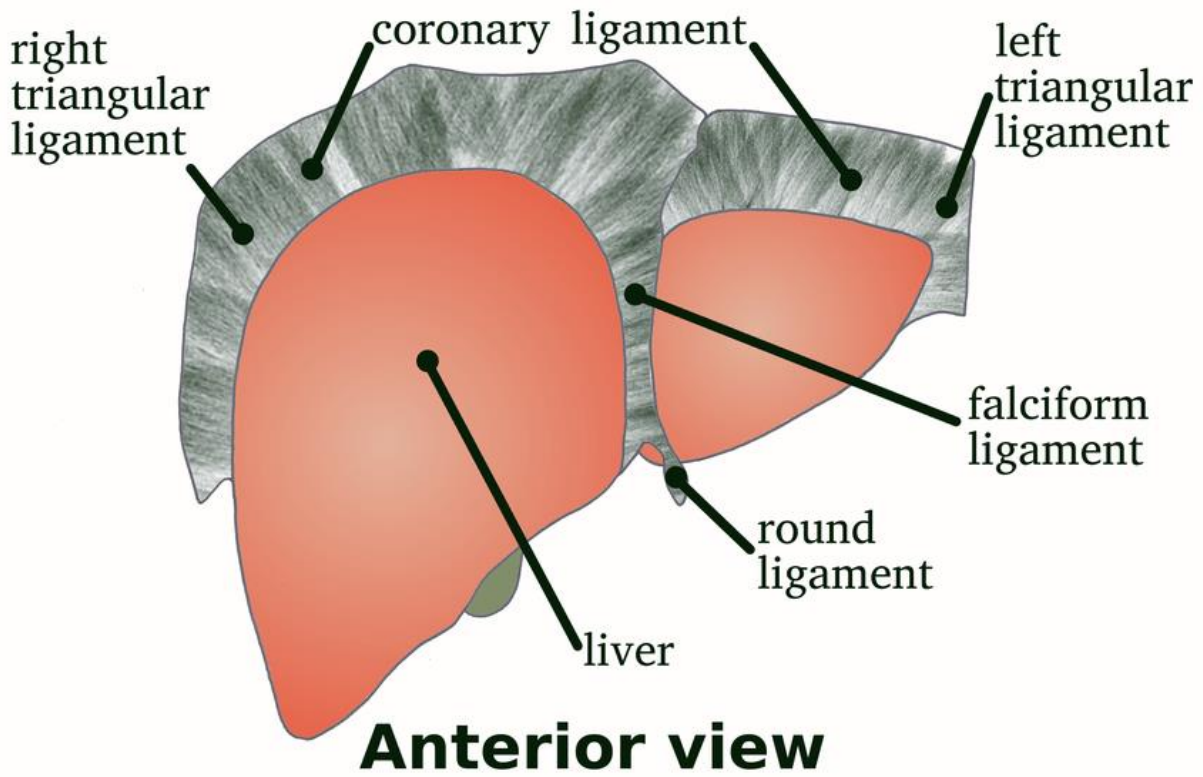
2.3.3. KARACİĞERİN LİGAMANLARI

Karaciğer, dördüncü haftada ön bağırsaktan bir divertikül olarak ortaya çıkar. Sonrasında ventral ve kraniyal olarak septum transversuma doğru büyür. Ventral mezenter, karaciğeri çevreleyerek onun fibröz kapsülünü ve mezenteriyal desteklerini (ligamentleri) oluşturur. Karaciğerin ön karın duvarına mezenter kökenli bağlantısı falsiform ligament adını alır (30).

Karaciğer, çevresindeki yapılarla peritoneal katlantılar tarafından oluşturulan ligamentler aracılığıyla desteklenir ve bağlanır. Bu ligamentler arasında falsiform ligament, koroner ligament,

triangular ligament, ligamentum teres ve ligamentum venosum bulunur. Bu ligamentler, karaciğeri sabitleme ve karın boşluğundaki pozisyonunu koruma açısından hayati bir rol oynar.

Falciform ligament, karaciğeri ön karın duvarına ve diyaframa bağlar. Karaciğeri sağ ve sol lob olmak üzere iki loba ayırır. Alt serbest kenarında ligamentum teresi içerir. Koroner ligament, karaciğeri diyaframa sabitleyen bir peritoneal refleksiyondur. Ön ve arka katmanlardan oluşur ve karaciğerin peritonsuz bir alanını çevreler. Bu katmanlar, lateralde birleşerek triangüler ligamentleri oluşturur. Sağ ve sol triangular ligamentler koroner ligamentin lateral kenarlarında oluşur. Sağ triangular ligament, karaciğeri sağda diyaframa bağlarken, sol triangular ligament sol lobun üst sınırında bulunur ve diyaframa bağlanır. Ligamentum teres ya da diğer adıyla round ligament, doğumdan sonra kapanan fetal umbilikal venin kalıntısıdır. Falciform ligamentin serbest kenarında yer alır ve karaciğerin alt yüzeyine doğru devam eder. Ligamentum venosum, fetal dolaşımda sol portal ven dalını vena kava inferior ile bağlayan kapanmış ductus venosus'un kalıntısıdır. Karaciğer anatomisinde önemli bir işaret olarak kullanılır.



Şekil 4. Karaciğerin ligamentleri (37)

2.3.4 KARACİĞER VASKÜLAR ANATOMİSİ

Karaciğerin vaskülaritesi, metabolik ve detoksifikasyon işlevlerini destekleyen dual kanlanmasını sağlayarak önemli rol oynar. Hepatik arter, portal ve hepatik venlerin anatomisinin anlaşılması, karaciğer patolojilerinin teşhisi, tedavisi ve cerrahi planlama açısından önem taşır (33)

Portal ven, gastrointestinal sistemden karaciğere besin açısından zengin kan taşıyan ana damardır. Pankreas boyun kesiminin arkasında yer alan superior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle oluşur. Portal ven, hepatoduodenal ligament içinde portal triadın bir parçası olarak vena

kava inferior önünde yükselir. Portal ven karaciğere ulaştığında, sağ ve sol dallara ayrılır ve karaciğerin ilgili loblarını besler

Hepatik arter, çölyak trunkusundan köken alır ve karaciğere oksijen açısından zengin kan sağlar. Çölyak trunkusundan gastroduodenal arterin başlangıcına kadar uzanan ana hepatic artere ve gastroduodenal arterden porta hepatis'e kadar uzanan arteria hepatica propria'ya bölünür. Porta hepatis, hepatic arter sağ ve sol dallara ayrılır ve karaciğerin ilgili loblarını sular. Bu arteriyel beslenme, hepatositlere ve diğer karaciğer hücrelerine oksijen sağlamada kritik öneme sahiptir

Hepatik venler, karaciğerden deoksijenize kanı vena kava inferiora boşaltır. Bu venler, hepatic sinüzoidlerden kan toplayan karaciğer lobüllerinin merkezi venlerinin birleşmesiyle oluşur. Üç ana hepatic ven, sağ, orta ve sol hepatic venlerdir. Bu venler intersegmentaldır, yani karaciğer segmentleri arasında yer alır ve komşu segmentlerden kan drenajını sağlar

2.4. HEPATOSTEATOZA GENEL BAKIŞ

Hepatosteatoz, karaciğer hücrelerinde trigliserit birikimi ile karakterizedir. Bu, genellikle obezite, diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik disfonksiyonlarla ilişkili yaygın bir durumdur. Hepatosteatoz, basit steatozdan NASH'e kadar değişebilir ve bu durum ilerleyerek fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinomaya dönüşebilir. Hepatosteatozun tanısı ve düzeyinin değerlendirilmesi, uygun yönetim ve tedavi için kritik öneme sahiptir.

Genel olarak, hepatic steatoz yalnızca NASH ve ALD ile değil, aynı zamanda Hepatit C virüs enfeksiyonu veya Wilson hastalığı gibi diğer karaciğer hastalıklarına sahip hastalarda ya da doğrudan hepatic steatozla ilişkili olmayan diğer kronik karaciğer hastalıklarında da sekonder bir neden olarak görülebilir (38,39).

2.4.1. LİPİD AKIŞININ DÜZENLENMESİ VE PATOLOJİK BOZUKLUKLAR

Hepatic steatoz, karaciğerde trigliserit alınması ile sonrasında salgılanması veya metabolizması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Yağ asitlerinin dolaşımdan veya karaciğer içinde de novo sentez yoluyla karaciğere iletimi, karaciğerin bu yağı β -oksidasyon yoluyla metabolize etme veya çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) olarak salgılama kapasitesini aştığında yağ depolanır. Bu yolların ve bunların kombinasyonundaki herhangi bozukluk, karaciğerde steatoza neden olur.

Glukoz, karaciğerde çoğu amino asidin temel yapı taşı olarak pürivata, ardından asetil-koenzim A'ya (asetil-CoA) dönüştürülebilir. Asetil-CoA, doğrudan sitozolik yağ asidi sentezine katılır. Serbest yağ asitlerinin aşırı taşınmasına, β -oksidasyonun veya salgının bozulmasına yol açan süreçler hepatic steatoza, mitokondriyal reaktif oksijen radikallerinin artmasına ve lipid peroksidasyon ürünlerine neden olabilir. Hepatosteatozda izlenen yüksek ekojenite, yalnızca toplam lipid içeriğiyle değil, aynı zamanda yağ birikimlerinin histomorfolojik dağılımıyla daha güçlü bir şekilde ilişkilidir (40).

2.4.2. HÜCRE STRES YANITLARI VE İLTİHAPLANMA SÜREÇLERİ

Adipoz dokunun fazla enerjinin depolandığı bir alan olmanın yanı sıra adipositokinleri salgılayan endokrin organ olduğu kabul edilmektedir. Adipositokinlerin birçoğu insülin duyarlılığındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu görevle ilişkili adipositokinler arasında adiponektin, leptin, resistin ve TNF- α bulunmaktadır (41).

Açlık durumunda, adipositlerdeki trigliseritler hidrolize edilerek serbest yağ asitleri ortaya çıkar. Bu serbest yağ asitleri karaciğere taşınır ve mitokondriyal β -oksidasyon için substrat olarak kullanılabilir.

Yağ asitlerinin β -oksidasyonu, açlık sırasında karaciğerin ana enerji kaynağıdır. Ayrıca asetoasetat ve aseton gibi keton cisimlerinin prekürsörüdür.

Karaciğer β -oksidasyonu sürecinde patolojiler, parankimde mikroveziküler steatoza, non-mitokondrial oksidatif stres yanıtı nedeniyle oksidatif stresin artmasına yol açar. Reaktif oksijen radikalleri ve peroksidasyon ürünleri, sitotoksiteler, proinflamatuvar sitokinlerin salınımına, stellat hücrelerin aktivasyonuna ve sonuçta fibrozise neden olur (42,43).

Steatoz tek başına her zaman hepatoselüler hasara yol açmaz; bu durum, steatohepatitin inflamatuvar bileşeni için ek ikincil darbeleri içeren iki aşamalı bir modelin gerekli olduğunu göstermektedir. Steatohepatit gelişimi endotoksin maruziyeti, akut karaciğer hasarı, alkol, aşırı diyetle alınan çoklu doymamış yağ asitleri veya yaşlanma gibi ek faktörlere bağlıdır. Hepatositlerin redoks dengesini değiştirebilen tüm nedenlerin karaciğer inflamasyonu ve fibrojeniz aktivasyonu ile sonuçlanabileceğini öngörülmektedir. Reaktif oksijen radikalleri, hepatik stellat hücre aktive olmasına ve kolajen birikimine neden olabilir. Lipid peroksidasyon ürünleri, tip I prokollajen overekspresyonuna yol açan nükleer faktörlerin aktivasyonunu tetikleyebilir (44,45).

2.4.3. NAYKH ve MAFLD

NAYKH alkol tüketimi dışındaki nedenlere bağlı olarak karaciğerde yağ birikimi ile tanımlanır. NAYKH'nin tanısı, öncelikle karaciğerde yağlanmaya neden olabilecek alkol tüketiminin düşük olduğu (kadınlarda <20 g/gün, erkeklerde <30 g/gün) durumlarda konur. Ayrıca, kronik karaciğer hastalıklarının (viral hepatit gibi) olmaması gerekir. NAYKH, obezite, diyabet ve dolayısıyla metabolik sendrom ile ilişkilidir (46).

NAYKH, esas olarak alkol tüketimi olmaksızın meydana gelen makroveziküler steatoz ile karakterize bir karaciğer hastalıkları spektrumunu temsil eder. NAYKH steatozun iki evresini kapsayan genel bir terimdir. Hepatik histoloji, yalnızca izole hepatik steatoz ("ilk darbe") ile sınırlı olmaktan, hepatoselüler hasar ve inflamasyon ile birlikte görülen yağlı karaciğere ("ikinci darbe") kadar değişebilir ve bu durum fibrozisin gelişimi ile sonuçlanır. NASH ilerleyici bir hastalıktır ve hastalar fibrozis, siroz ve hatta hepatoselüler karsinom geliştirme riski taşırlar. NAYKH'li hastalarda anlamlı fibrozis gelişimi için steatoz derecesini bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (47,48).

Belirgin nekroinflamatuvar hasar olmaksızın basit steatoz, inflamasyon ve aktif hepatosit hasarıyla birlikte görülen NASH ile sonuçlanan süreçte hastaların %30'unda NASH geliştirme riski vardır (49,50).

MAFLD 2020 yılında önerilen bir terimdir ve metabolik disfonksiyonlarla ilişkili karaciğer yağlanmasını tanımlar. Metabolik sendrom, obezite, diyabet ve dislipidemi gibi yaygın metabolik bozukluklarla yakından ilişkilidir. Hastalığın klinik yelpazesi, non-alkolik yağlı karaciğer olarak bilinen izole steatozdan, inflamasyon, hepatoselüler hasara bağlı steatohepatit, ileri fibrozis ve siroz gibi ciddi patolojilere kadar uzanmaktadır. Modern yaşam tarzıyla edinilen alışkanlıkları, kalori alımındaki artış ve fiziksel aktivite azlığı, MAFLD'nin yaygınlaşmasına neden olmaktadır. Dünya genelinde yapılan çalışmalara göre, MAFLD'nin erişkin nüfusun yaklaşık %25'ini etkilediği ve obez bireylerde bu oranın %50'ye kadar çıktığı rapor edilmiştir. MAFLD hastalarında ileri evre fibrozis, karaciğerle ilişkili ölüm riskini artıran en önemli prognostik faktörlerden biridir. Bu nedenle, karaciğer steatozunun erken teşhisi, doğru değerlendirilmesi ve etkili bir şekilde yönetimi kritik bir öneme sahiptir (51–53).

Birçok ülkede NAYKH hastalarının hafif ya da orta derecede alkol tüketimi de olduğu göz önünde bulundurularak, yağlı karaciğer hastalığının terminolojisinin değiştirilmesi önerilmiştir. NAYKH için önerilen yeni terminoloji MAFLD olarak adlandırılmaya başlanmıştır (54,55).

NAYKH bir dışlama tanısı olmasına karşın MAFLD bir dahil etme tanısıdır. Karaciğer yağlanması nedenini açıklayacak başka bir faktör olmadığında NAYKH tanısı konur. MAFLD, karaciğer yağlanması olan bireylerde eşlik eden metabolik risk faktörlerini tanımlar. Karaciğer yağlanması metabolik nedenlere bağlı olduğunu kabul eder. NAYKH'de alkol tüketimi, tanıdan dışlanma kriteridir. MAFLD'de alkol tüketimi bir dışlama kriteri değildir. Yani, kişi metabolik sendrom ya da tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklara sahipse, hafif alkol tüketimi olsa bile MAFLD tanısı alabilir. (56)

2.4.4. ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI (ALD)

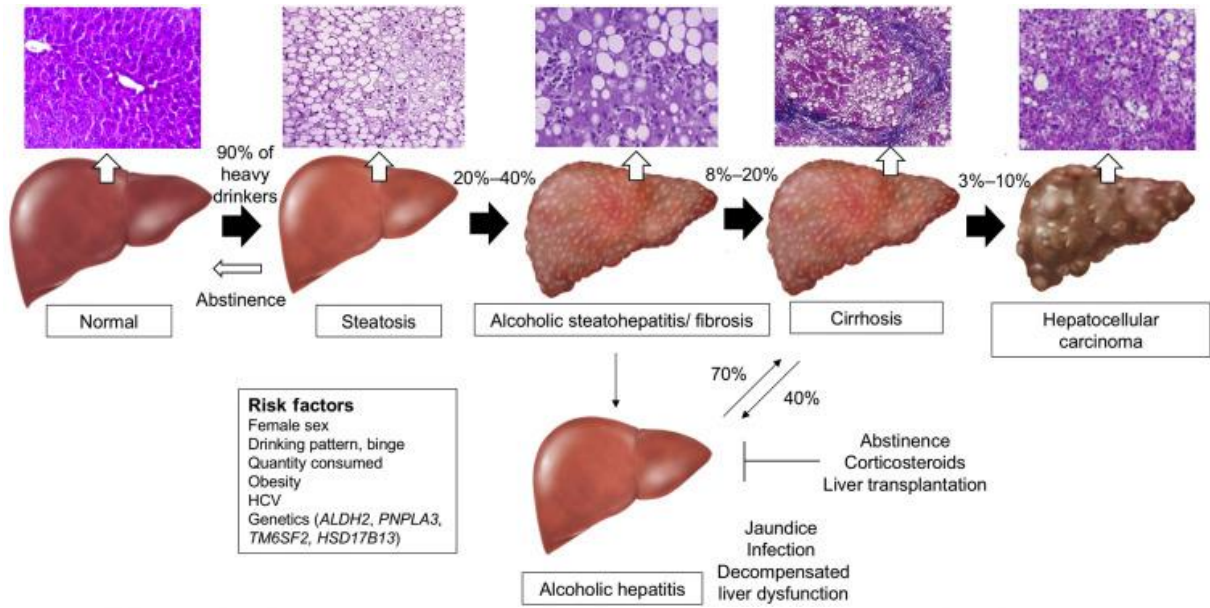
ALD, hepatosteatozla başlayıp, her zaman olmasa da alkolik hepatite ilerleyerek, alkol tüketimine sekonder karaciğer hasarının irreversibl şekli olan alkolik sirozla sonuçlanan süreçteki patolojileri kapsar.

ALD'nin histolojik açıdan üç aşaması vardır. Alkolik steatoz aşamasında karaciğer parankiminde lipidler birikir. Karaciğer hücrelerinin etrafında, özellikle venüllerin etrafında küçük yağ damlacıklarının birikmesini içerir ve portal yollara yaklaşır. Değişen hücre içi redoks potansiyeli hücre içi lipitlerin birikmesine yol açar. Yağlı karaciğer genellikle reversibl bir durum olarak kabul edilir. Alkolik hepatit aşamasında hücrelerin enflamasyonu gerçekleşir ve sonuç hasarın şiddetine bağlıdır. Son aşama siroz olarak adlandırılmakla birlikte bu aşamada fibrotik septalar karaciğerdeki rejeneratif nodülleri çevreler. Karaciğerde oluşan hasar geri döndürülemez olup, sirotik karaciğer ve portal hipertansiyon komplikasyonlarına yol açar (57).

Alkolün karaciğerde metabolizması başlıca iki enzim aracılığıyla gerçekleşir. Alkol dehidrogenaz alkolü asetaldehite dönüştürür ve aldehit dehidrogenaz asetaldehiti asetata dönüştürür. Alkolün metabolizması vücuttaki NAD'yi azaltarak NADH üretimini artırır. Metabolik dengenin NADH üretimine doğru kayması, yağ asitleriyle birleşip karaciğerde biriken trigliseritlere dönüşen gliserol fosfat oluşumuna yol açar. Alkol tüketimi nedeniyle lipit oksidasyonu durduğunda, yağlar karaciğerde birikir ve yağlı karaciğer hastalığına yol açar. Sürekli alkol tüketimi bağışıklık sistemini devreye sokar. Nötrofillerin yardımıyla interlökinler hepatositlere saldırır ve alkolik hepatit olarak bilinen hepatositlerin balansı dejenerasyonu meydana gelir. Devam eden karaciğer hasarı geri döndürülemez karaciğer hasarına, karaciğer sirozuna yol açar.

Kolajen birikimi tipik olarak terminal hepatik ven çevresinde (perivenüler fibroz) ve sinüzoidler boyunca meydana gelir ve alkolik sirozda tuhaf bir "tavuk teli" fibroz örüntüsüne yol açar. Karaciğer fibrozisinin en iyi şekilde değerlendirilmesi için masson trichrome veya sirius red gibi spesifik boyalarla değerlendirilmesi gerekir.

Alkolik karaciğer sürecindeki evreler mutlak ilerleyici değildir. Alkol alımının kesilmesi, tüm evrelerin gerilemesine neden olabilir. Yağlı karaciğer hastalığının ana nedeni aşırı alkol tüketimi olup, vakaların yalnızca %10'u metabolik disregülasyondan kaynaklanmaktadır (58)



Şekil 5. Alkolik karaciğer hastalığının evreleri (59).

2.5. HEPATOSTEATOZ'DA TANI VE YÖNTEMLER

NAYKH prevalansı büyük oranlara ulaşmış olup, dünya nüfusunun dörtte birini etkilediği tahmin edilmektedir. Karaciğer biyopsisi ve MRI-PDFF gibi referans teknikler, karaciğer steatozunun rutin olarak tespit edilmesi ve niceliklendirilmesi için pratik ve finansal açıdan sınırlamalara sahiptir. Bu nedenle, ucuz, geniş ölçüde uygulanabilir ve güvenilir invaziv olmayan tanı araçlarının geliştirilmesi yönünde giderek artan bir ihtiyaç doğmuştur. Hepatostetozu değerlendirmede günümüzde kullanılan yöntemler arasında avantaj ve dezavantajlar tabloda belirtilmiştir.

Görüntüleme Yöntemi	Avantajlar	Dezavantajlar
Ultrason	Gerçek zamanlı sonuç alma Güvenli Yaygın olarak kullanılabilir Düşük maliyet Niteliksel ve niceliksel ölçümler	Kalitatif ölçümlerde subjektif yorumlar Operatöre bağımlı olması Obezite, fibrozis gibi aşamaları ayırt edememe Hafif steatoz için sınırlı tanı imkanı
Bilgisayarlı Tomografi	Hızlı çekim süreleri Kolay uygulanabilme imkanı Basit analiz teknikleri Kantitatif değerlendirme	Dolaylı ölçüm Hafif steatoz için düşük ayırt edicilik Demir, glikojen birikimine bağlı olarak hatalı ölçümler Radyasyon Kontrastlı çekimlerde hepatosteatoz düzeyindeki değişme
MRI-PDFF	Doğrudan ölçüm Yağ miktarını hassas şekilde ölçer Yüksek duyarlılık ve özgüllük Karaciğer depo hastalıklarını ayırt edebilir. Hızlı çekim	Sınırlı erişim Kloströfobi Nefes tutma sorunları nedeniyle artefaktlar İmplant cihazlar nedeniyle çekim yapılamaması

Tablo 1 : Hepatosteatozda kullanılan yöntemlerin avantajları ve dezavantajları

2.5.1. ULTRASONOGRAFİ

Sonografi karaciğer parankimini değerlendirmek için günümüzde primer görüntüleme yöntemi olarak kullanılır. İnvaziv olmayan yapısı, hasta konforu, erişilebilirliği, hasta yönetiminin kolay olması ve gerçek zamanlı görüntüler sağlayabilme yeteneği vardır. Karaciğerin parankimal dokusunun homojen karakterde olması nedeniyle, kitleler, yaygın karaciğer hastalıkları ve vasküler değişiklikler gibi çeşitli anormalliklerin tespit edilmesi kolaylaşır. Karaciğer parankiminin sonografik değerlendirilmesi, karaciğerin boyutunu, şeklini, ekotekstürünü, atenüasyonu ve kan akışını değerlendirmek için gri tonlamalı görüntüleme, kantitatif ölçümler ve doppler ultrasonunu içerir (60).

2.5.1.1. B-MOD

B-Mod (Brightness Mode) ultrason görüntüleme, dokuların akustik özelliklerindeki değişimlere duyarlıdır. Anormallikler yalnızca önemli yapıların şekil ve hareketlerinin tanınmasına değil, aynı

zamanda dokusunda yer alan yapılardaki ince değişikliklere dayanarak teşhis edilir. Yağlı karaciğer hastalığının teşhisinde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi B-mod ultrason görüntüleme tekniği olmakla birlikte karaciğer parankiminin sonografik değerlendirilmesinde önemli bir araç olmaya devam etmektedir. Yapılan meta-analiz araştırmaları sonucunda, B-mod ultrasonun herhangi bir nedenle hepatik steatoz tespitinde %84,8 duyarlılık ve %93,6 özgüllük ile 0,93 AUROC değerine sahip olduğunu göstermiştir. Hepatik steatoz %20'yi aştığında duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %100 ve %90'a çıkmıştır (61–64).

B-mod ultrason, iyonize radyasyona maruz kalmayı engelleyen, yaygın olarak bulunan, ucuz, non-invaziv bir yöntem gibi özellikleri nedeniyle Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL), Avrupa Obezite Çalışmaları Derneği (EASO) tarafından NAYKH'li yetişkinlerin tanı ve takibinde tercih edilen yöntem olarak onaylanmıştır (65).

B-Modunda vücuda yüksek frekanslı ses dalgaları gönderilir ve bu dalgalar iç yapılar tarafından transdüserine geri yansıtılır. Bu yankıların geri dönme süresini ise derinliklerini belirler. Transdüser, geri dönen yankıları elektrik sinyallerine dönüştürür ve bu sinyaller ekranda bir görüntü oluşturacak şekilde işlenir. Görüntüdeki her pikselin parlaklığı, yankının gücüyle orantılıdır ve bu da karaciğerin iç yapısının ayrıntılı bir temsiliyi sağlar. Parlak karaciğer yankı deseni, steatoz için önemli bir belirteçtir ve histolojik bulgularla yüksek derecede korelasyon gösterir. Hepatosellüler yağ içeriği ve biyokimyasal disfonksiyonla ilişkilidir. Genel olarak, hepatosteatoz şiddeti arttıkça karaciğer ekojenitesi de artar. B-Modu ultrason üzerindeki parlak karaciğer yankı deseninin, özellikle posterior attenuasyon ve skip alanları gibi diğer ultrason özellikleriyle birleştirildiğinde, karaciğer steatozunun teşhisinde yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğunu gösterilmiştir (66,67).

Steatoz için temel bulgu, karaciğer parankiminin sağ böbrek korteksi ile karşılaştırıldığında artan ekojenitesidir, çünkü hücre içi yağ vakuollerinin birikimi ultrason ışığını yansıtır. Gri tonlamalı ultrason kullanılarak steatoz tespitinde duyarlılık, yüksek dereceli steatozlar için mükemmel, hafif steatozlar için ise zayıf olarak değişmektedir. Dikkate alınan temel parametreler arasında karaciğer parlaklığı, vasküler yapıların görünürlüğü ve diyaframın netliği yer alır. Karaciğerin ekojenitesi böbrek korteksi ile karşılaştırılır ve bu gözlemlere dayanarak hepatosteatoz farklı derecelere ayrılır: (68)

Derece 0 (Hepatosteatoz yok): Karaciğer ekojenitesi tabii olmak birlikte ve normal bir renal korteks ile benzerdir. İntrahepatik vasküler yapılar, portal ven duvarı ve diyafram net karakterde görülebilir.

Derece I (Hafif Steatoz): Karaciğer ekojenitesinde hafif düzeyde artış vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarlarının görünürlüğü hala nispeten nettir.

Derece II (Orta Steatoz): Karaciğer ekojenitesinde orta dereceli bir artış vardır ve diyafram, intrahepatik damarların görünürlüğünde belirgin bir azalma meydana gelir.

Derece III (Şiddetli Steatoz): Karaciğer oldukça hiperkojen görünümündedir. Şiddetli yağ infiltrasyonu nedeniyle diyafram ve intrahepatik damarlar ya çok zayıf ya da hiç görülemez.

Ultrasonik dalgaların artan zayıflaması, karaciğer damarlarının, diyaframın, sağ karaciğer lobunun posterior kısmının ve safra kesesi duvarının zayıf görünmeye başlar. Fokal yağdan korunmuş alan, bitişik damarlara veya safra dallarına kitle etkisi göstermeyen, non-steatotik karaciğer parankimin bir bölgesini temsil eder ve genellikle safra kesesi yatağında; falsiform ligamentin yakınında veya periportal, perivenüler ve subkapsüler bölgelerde bulunur. Bu korunan alanların açıklaması, hepatositlere yağlı substratların farklı girişine yol açan kan akışındaki değişikliklerdir. HS'nin altı farklı paterni tanımlanmış olup bunlar difüz, coğrafi, fokal, subkapsüler, multifokal ve perivasküler patern

olarak sınıflandırılmıştır. Fokal yağ infiltrasyonunu karaciğer parankiminde hiperekojen olarak görülür. Bu iyi huylu durumları diğer fokal karaciğer lezyonlarından ayırt etmek için bazen kontrastlı ultrason uygulanması gerekebilir. Hem yağdan korunmuş alan hem de fokal yağlanma alanı, diğer fokal lezyonlardan farklı olarak komşu vasküler yapıların sıkıştırılmaz veya doğrultusunda değişikliğe yol açmazlar (69).

Ultrasonun yaygın kullanımı ile birlikte avantajlı olduğu durumların yanında bazı dezavantajlar da mevcuttur. B-modu ultrasonun doğruluğu, operatörün deneyimine ve tekniğine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Farklı gözlemciler ultrason görüntülerini farklı yorumlayabilir, bu da tutarlılığı etkileyebilir. B-modu ultrason, orta ve şiddetli steatoz için etkili olsa da hafif steatozun tespitinde duyarlılığı daha düşük olabilmektedir. Karaciğerin anteriorunda lokalize barsak gazları karaciğer parankiminin değerlendirmesini kısıtlayabilmektedir.

2.5.1.2. DOPPLER İNCELEME

Steatozlu karaciğerlerin doppler özellikleri değerlendirildiğinde, birçok yazar, hastaların önemli bir kısmında hepatik venlerde monofazik akım gösterildiğini ve bunun, karaciğer sirozundan daha spesifik bir şekilde HS'nin karakterizasyonunda kullanılabileceğini belirtmiştir. Yapılan çalışmalarda yağlı karaciğerin şiddeti arttıkça monofazik ve bifazik dalga formlarının artan oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Hipotezler arasında yağ infiltrasyonu nedeniyle şişen hepatositlerin karaciğer kapsülünün elastikiyetini azaltarak hepatik venlere baskı yapması önce çıkmaktadır (70,71).

Hepatosteatoz şiddetine bağlı olarak portal ven pulsasyonunda da anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Steatoz şiddeti ile portal ven pulsasyon indeksi arasında negatif bir korelasyon bulunmuş ve bunun, yağ infiltrasyonunun portal ven duvarına verdiği hasardan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Ayrıca, HS şiddeti ile ilişkili olarak splenik vende tepe sistolik hızda bir azalma gibi hemodinamik bozukluklar da görülmektedir (70).

Renkli doppler ultrason, fokal yağlanma alanları ve fokal yağdan korunmuş alanların değerlendirilmesinde de kullanılmıştır. Bu, genellikle bu bölgelerde meydana gelen anormal venöz drenajdan kaynaklanır (72).

Hemodinamik değişikliklerin birçoğunun, tamamen farklı etiyojolojiye sahip hastalarda, örneğin viral hepatit gibi, yağ infiltrasyonu olmadan da fibrozis birikimi sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle, Doppler bulguları, B-mod görüntüleme özelliklerine dayanarak hepatosteatoz varlığını destekleyici olabilir, ancak yalnızca hepatosteatoza özgü değildir ve bu şekilde kullanılmaması önerilmektedir (73).

2.5.1.3. HEPATORENAL İNDEKS

Hepatorenal İndeks (HRI), karaciğerin ekojenitesini böbrek korteksi ile karşılaştırarak hepatik steatozu kantitatif olarak değerlendiren ultrason temelli bir parametredir. Non-invaziv doğası ve karaciğer yağ infiltrasyonunun derecesini değerlendirebilmektedir. HRI, karaciğer parankimi ve böbrek korteksine aynı derinlikte ilgi alanları (ROI) yerleştirilerek hesaplanır. Bu bölgelerin ekojenitesi ölçülür ve karaciğer ile böbrek ekojenitesi oranı belirlenir. Daha yüksek bir HRI, daha yüksek derecede hepatik steatoz olduğunu gösterir. HRI'nin non-invaziv olması, karaciğer parankim hastalığı olan hastaların uzun süreli düzenli takipleri için uygun hale getirmektedir (74,75).

Hepatorenal indeks, hepatik steatozun değerlendirilmesi için değerli bir sonografik parametredir. Bazı araştırmalarda izlenen yüksek özgülüğü ve histolojik steatoz dereceleri ile olan anlamlı korelasyonu, HRI'yi karaciğer yağ içeriğinin non-invaziv değerlendirilmesinde önemli bir araç haline getirmektedir. Teknolojinin yeniliklerle birlikte, otomatik ve derin öğrenmeye dayalı sistemlerin entegrasyonu, HRI'nin doğruluğunu ve klinik uygulamalarını daha da artırabilmektedir (76).

HRI'nin ileri karaciğer fibrozisi olan hastalarda hepatosteatozu tahmin etmekte uygun olduğu gösterilmiştir. Fibrozis veya steatohepatit derecesinden etkilenmediği belirtilmektedir. Ayrıca, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek korteksinin fibrozise sekonder artmış ekojeniteye sahip olabileceği için HRI kullanımı önerilmemektedir (77,78).

2.5.1.4. HAMAGUCHİ SKORU

Hamaguchi ve ark hepatosteatoz değerlendirmesini geliştirmek için 2007 yılında dört ultrason bulgusuna dayanan bir skor tanıttı. Bu dört sonografik bulgu hepatik ve sağ böbrek parankiması arasındaki ekojenite, karaciğer parlaklığı, derin zayıflama ve damar duvarındaki belirsizleşmedir. Hamaguchi'ye göre, hepatosteatoz 2 puanla tanımlanır ve orta-şiddetli steatoz 4 puanla belirtilir (79).

2.5.1.5. ULTRASON YAĞLI KARACİĞER İNDEKSİ (US-FLI):

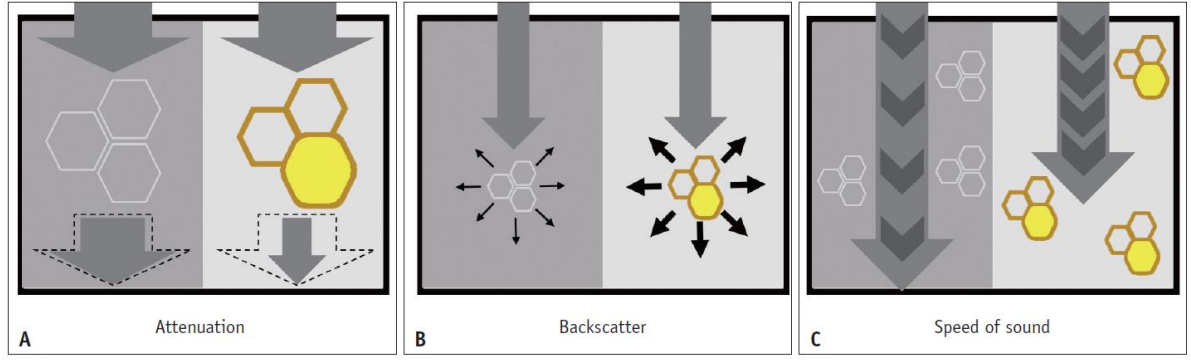
US-FLI, ultrason dalgasının zayıflaması, karaciğer ve böbrekler arasındaki ekojenite farkını, damarların, diyaframın ve safra kesesi duvarının görünürlüğü gibi parametrelere dayalıdır ve fokal yağdan korunmuş alan varlığını içerir. US-FLI skoru ≥ 2 olduğunda NAYKH doğrulanmış kabul edilir (80).

2.5.1.6. ULTRASON ATENÜASYON TEKNİKLERİ

Hepatik steatozun kantitatif değerlendirilmesi için bir dizi ileri ultrason tekniği geliştirilmiştir. Bu yöntemler, karaciğerdeki histolojik ve biyokimyasal değişikliklerle iyi korelasyon gösteren, objektif ve tekrarlanabilir ölçümler sağlar (81–87).

Kantitatif yöntemlerin amacı, karaciğer dokusunun fiziksel özellikleri (hepatositlerdeki yağ veziküllerinin farklı empedans özellikleri vardır) ile doku tarafından saçılan alınan ultrason (US) sinyalleri arasında bir bağlantı kurmaktır. Bu US sinyalleri daha sonra, frekansa bağlı zayıflama ve geri saçılma özelliklerini tahmin etmek için analiz edilir. Zayıflama katsayısı (AC), karaciğerden geçen ultrason enerjisinin kaybını ölçerken, geri saçılma katsayısı (BSC) dokudan geri dönen US enerjisini ölçer (88–91).

Geri Saçılma Katsayısı (BSC), ultrason muayenesi sırasında dokudan yansıyan ultrason enerjisinin nicel bir ölçüsüdür ve geleneksel ultrasonda dokunun ekojenitesi veya "parlaklığı" ile ilişkilidir. Yağlı karaciğerde ekojenite arttıkça, BSC'nin de hepatik yağ infiltrasyonu ile arttığı bilinmektedir. Son çalışmalar, BSC'nin karaciğer biyopsisiyle değerlendirilen hepatik steatoz derecesiyle iyi bir korelasyon gösterdiğini rapor etmiştir. Benzer şekilde, MRI-PDFF ile yapılan değerlendirmelerde de yüksek korelasyon bildirilmiştir. Ayrıca, BSC'nin hepatik steatoz için iyi bir tanısal performansa sahip olduğu belirtilmiştir. BSC'nin klinik uygulamalara geçişi için daha fazla çalışma ve doğrulama ihtiyacını göstermektedir (92–94).



Şekil 6. Ultrason atenüasyon ve geri saçılma (95)

Atenüasyon, bir ultrason dalgası dokudan geçerken meydana gelen enerji kaybını ifade eder ve bu durum doku özelliklerine ve ultrason frekansına bağlıdır. Karaciğer yağ infiltrasyonu arttıkça ultrason zayıflaması artar ve bu durum, geleneksel ultrason sırasında karaciğer damarlarını ve diyaframı gizler. Atenüasyon, ses dalgasının iletimindeki enerji kaybının nicel bir ölçüsüdür (96,97).

Karaciğer steatozunun AC kullanılarak değerlendirilmesi için iki temel yaklaşım bulunmaktadır:

1. Kontrollü Zayıflama Parametresi (CAP): A-mod ultrason kullanılarak transient elastografi cihazıyla elde edilir.
2. B-mod ultrason rehberliğinde zayıflama görüntüleme.

Cihaz	Atenüasyon Özelliği
Mindray, Shenzhen, China	USAT (Ultrasound Attenuation Technology)
FibroTouch-F, Wuxi Hisky Medical Technologies, China	UAP (Ultrasound Attenuation Parameter)
Fujifilm (formerly Hitachi), Tokyo, Japan	ATT (Attenuation Measurement Function)
Echosens, Paris, France	CAP (Controlled Attenuation Parameter)
Samsung Medison, Seoul, Korea	TAI (Tissue Attenuation Imaging)
GE Healthcare, Wauwatosa, WI, USA	UGAP (Ultrasound-Guided Attenuation Parameter)
Aixplorer US system, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France	Att.PLUS (Attenuation Plane-Wave Ultrasound)
Canon Medical Systems, Otawara, Japan	ATI (Attenuation Imaging)
Siemens Healthineers, Erlangen, Germany	AC (Attenuation Coefficient)
Koninklijke Philips N.V., Amsterdam	LFQ (Liver Fat Quantification)

Tablo 2. Bazı markalarda ultrason atenüasyon özellikleri

CAP, karaciğer steatozunun niceliklendirilmesi için en çok çalışılan QUS tekniklerinden biridir. CAP, ultrason dalgalarının karaciğerden geçerken zayıflamasını ölçer. FibroScan gibi transient elastografi cihazları kullanılarak gerçekleştirilir. CAP değerleri 100 ila 400 dB/m arasında değişir ve daha yüksek değerler, karaciğerde daha fazla yağ birikimini gösterir. Çalışmalar, CAP'in hepatik steatozun farklı derecelerini tespit etmede etkili olduğunu ve diğer non-invaziv indeksler ve karaciğer biyopsi sonuçları ile iyi bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (98,99).

Kantitatif ultrason (QUS) teknikleri, geri saçılma katsayısı ve zarf istatistikleri gibi yöntemler, karaciğer dokularından yansıyan ultrason dalgalarının saçılmasını ölçer. Bu yöntemler, ayrıntılı doku karakterizasyonu sunar ve karaciğer steatozunun ve fibrozisinin değerlendirilmesinde yüksek tanısal performans sergilemiştir (100).

2.5.1.7. Karaciğer Tekstür İndeksi (LTİ)

Mindray ultrason cihazlarında LTİ, B-mod ultrason görüntüleri üzerinde karaciğerin ekojenitesini ve parankimal dokudaki düzensizlikleri analiz eden gelişmiş bir algoritma ile hesaplanmaktadır. Bu işlem sırasında karaciğer dokusunun homojenliği ve yoğunluğu analiz edilir. Ultrason dalgalarının karaciğer dokusundaki yayılımı, saçılımı ve geri yansıması ölçülerek, dokunun mikroyapısal özellikleri belirlenir. Daha yüksek LTİ değerleri, genellikle daha fazla yağ birikimi ve doku düzensizliği ile ilişkilidir. Düşük LTİ değerleri ise sağlıklı karaciğer dokusunu veya minimal steatozu gösterir.

NAYKH ve steatozun derecelendirilmesinde yardımcı bir parametredir. Fibrozis ve inflamasyonun erken evrede tespit edilmesine olanak sağlayabilir. Geleneksel B-mod ultrasonun operatör bağımlılığına kıyasla daha objektif ve kantitatif bir ölçüm sunar. Diğer ultrasonik parametrelerle (USAT, HRİ) birlikte kullanıldığında tanısal doğruluğu artırabilir. Yüksek LTİ değerleri steatozun ve inflamasyonun göstergesi olabilir. Düşük veya normal LTİ değerleri normal karaciğer dokusunu veya minimal steatozu işaret edebilir. LTİ'nin tek başına tanı koymada yeterli olmayabileceği ve diğer görüntüleme yöntemleriyle desteklenmesi gerekmektedir.

2.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve İleri Teknikleri

NAYKH teşhisi, görüntüleme çalışmaları kullanılarak altın standart (histoloji) ile karşılaştırıldığında iyi bir doğrulukla mümkündür. MRI, NAYKH'yi değerlendirmede son derece doğru ve tekrarlanabilir bir tanısal performansa sahiptir ve bu nedenle birçok klinik çalışmada invaziv olmayan bir referans yöntem olarak kullanılmıştır. MR proton yoğunluklu yağ fraksiyonu (MRI-PDFF), hepatik steatoz değerlendirmesi için en doğru invaziv olmayan araç olup gold standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ancak MRI-PDFF pahalı, zaman alıcı ve daha az erişilebilir olup yaygın klinik uygulamaya sahip değildir. Bu nedenle, karaciğer hastalığının değerlendirilmesinde en sık kullanılan birincil görüntüleme yöntemi ultrasondur (101,102).

Hepatik steatozun azaltılması, belirli diyet veya terapötik müdahaleler uygulanarak sağlanabilir ve bu, MRI-PDFF aracılığıyla izlenebilir. Bu anlamda, ultrason tabanlı niceliksel yöntemler kullanılarak steatozun azalmasının izlenmesi, terapötik başarının iyi bir göstergesi olabilir; ancak bu, klinik sonuçlarla ilişkili olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca, steatoz azalmalarının izlenmesi, NAYKH için yeni ilaçların klinik denemelerinde önemli bir son nokta olabilir. Hepatik steatoz ve karaciğer fibrozisinin miktarını belirlemek için güvenilir, invaziv olmayan yöntemler arzu edilen tanı araçları olacaktır (103).

2.5.3-Biyopsi

Histolojik analiz için karaciğer biyopsisi, geleneksel olarak hepatik steatozun teşhisi ve derecelendirilmesi için altın standart olmuştur. Kanama riskleri, yüksek maliyet ve düşük erişilebilirlik nedeniyle genellikle yüksek riskli vakalar için veya klinik çalışmalara dahil etme kriteri olarak ayrılmıştır. Ayrıca, karaciğer biyopsisi örnekleme değişkenliği nedeniyle hatalı sonuçlar verebilir (104,105).

Yaygın histolojik sınıflandırma, steatozu etkilenen hepatositlerin yüzdesine göre dört dereceye ayırır: derece 0 (<5%), derece 1 (%5–33), derece 2 (%33–66) ve derece 3 (> %66).

Steatoz Derecesi	Yağlı Transformasyona Uğramış Hepatositler (%)
0 Normal Karaciğer	<5%
1 Hafif	5–33%
2 Orta	33–66%
3 Şiddetli	>66%

Tablo 3. Hepatosteatozun histopatolojik derecesi

Ciddi komplikasyon potansiyeli göz önünde bulundurularak, çeşitli tanısal yaklaşımlar NAYKH'yi erken dönemde tespit etmeyi ve siroza ve karaciğerle ilgili komplikasyonlara ilerleme yolunu değiştirmeyi amaçlamaktadır (106).

2.5.4. HEPATOSTEATOZUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE LABORATUAR

Hepatosteatozun laboratuvar değerlendirilmesi, genellikle karaciğer fonksiyon testleri, kan glukoz düzeyleri ve lipid profili gibi biyokimyasal testleri içerir. Ayrıca, hepatosteatozun tespiti ve derecelendirilmesi için invaziv olmayan biyomarkerler de kullanılmaktadır. Bu biyomarkerler arasında alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) gibi karaciğer enzimleri ile vücut kitle indeksi (BMI) ve diyabetin varlığı gibi klinik parametreler yer alır. Hastalığın teşhisini kolaylaştırmak amacıyla, uzmanlar tıbbi pratiğe bir dizi kan biyomarker ve non-invaziv algoritmalar sunmuşlardır. Günümüzde yağlı karaciğer indeksi (FLİ) ve hepatik steatoz indeksi (HSİ), epidemiyolojik çalışmalarda hepatik steatozu teşhis etmek veya ileri klinik ve paraklinik inceleme için potansiyel hastaları belirlemek amacıyla doğrulanmıştır (107).

Hepatik Steatoz İndeksi (HSİ), kolay erişilebilir klinik ve laboratuvar verilerini kullanarak NAYKH tespit etmek için geliştirilmiş invaziv olmayan bir tarama aracıdır. İndeks şu formül ile hesaplanır:

$$HSİ = 8 \times (ALT / AST) + BMI + (\text{eğer hasta kadın ise } 2 \text{ puan}) + (\text{eğer hasta diyabet var ise } 2 \text{ puan})$$

HSİ değeri 30'un altındaysa NAYKH genellikle dışlanır, 36 veya üzerindeyse NAYKH varlığı güçlü bir şekilde belirtilir. HSİ, farklı popülasyonlarda doğrulanmış ve güçlü tanısal performans göstermiştir. İleri görüntüleme yöntemlerinin uygulanmasının zor olduğu durumlarda NAYKH için etkili bir tarama aracı olduğunu göstermektedir. İleri fibroz veya steatohepatit varlığı, HSİ'nin doğruluğunu etkileyebilir ve karaciğerde yağ birikiminin şiddetini belirlemede güvenilirliğini azaltabilir (108,109)

Yağlı Karaciğer İndeksi (FLİ), basit ve invaziv olmayan ölçümler kullanarak hepatik steatoz riski altındaki bireyleri tanımlamak için geliştirilmiş bir tahmin aracıdır. FLİ, 2006 yılında Bedogni ve

arkadaşları tarafından genel popülasyonda yağlı karaciğeri tahmin etmek için kullanışlı ve doğru bir gösterge olarak tanıtılmıştır. FLİ formülü şu şekilde hesaplanır: (110)

$$FLI = \frac{e^{0.953 \times \log(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745}}{1 + e^{0.953 \times \log(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745}} \times 100$$

FLİ, hepatik steatozu tahmin etmek ve NAYKH taramasına yardımcı olmak için geliştirilmiş, invazif olmayan bir araçtır. Vücut kitle indeksi (BMI), bel çevresi, trigliseritler ve gamma-glutamil transferaz (GGT) rutin klinik parametreleri bir formülde birleştirir.

FLİ skoru 0 ile 100 arasında değişir. 30'un altındaki bir skor yağlı karaciğeri dışlarken, 60 ve üzerindeki bir skor hepatik steatoz tanısını doğrular. FLİ, ilk olarak İtalyan kohortlarında türetilmiş ve doğrulanmıştır. Skoru <30 olan kişilerde steatoz etkili bir şekilde dışlanabilirken, ≥60 skoru hepatik steatozun varlığını iyi bir duyarlılık ve özgüllükle göstermiştir. FLİ, ultrasonografi gibi daha pahalı görüntüleme yöntemlerinin uygulanmasının mümkün olmadığı birincil bakım ortamlarında geniş ölçekli tarama için pratik ve ucuz bir seçenektir (111).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu ve Şekli

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji A.B.D. polikliniklerine 01/08/2023 ile 01/08/2024 yılları arasında gelen, hepatosteatoz ön tanılı, 18-86 yaş arasında bulunan olgular değerlendirilmiştir. Çalışmamız retrospektif olup araştırma yapmak için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 17/09/2024 tarih ve 2024/7-8 sayılı izin alınmıştır.

3.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

576 hastanın verileri incelendi. 212 hastanın laboratuvar verilerinden herhangi biri (ALT, AST, GGT, Trigliserit) olmaması nedeniyle değerlendirme dışında bırakıldı. Değerlendirmeye alınmayan diğer hastalar ise karaciğer nakli (1 kişi), kronik hepatit b (3 kişi), kronik böbrek yetmezliği veya sağ böbrek olmaması (6 kişi) olmak üzere toplamda 10 hastadır. Geriye kalan 354 hasta değerlendirmeye alındı.

Adıyaman Üniversitesi Radyoloji A.B.D başvuran normal abdominal US sonucu olan hastalar ise kontrol grubu olarak alınmıştır. Tetkikleri eksik olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır (Akış diagramı).

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Olguların araştırmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaş ve üzeri erkek veya kadın hastalar,
2. B-mod US ile karaciğer steatozu tespit edilen hastalar.

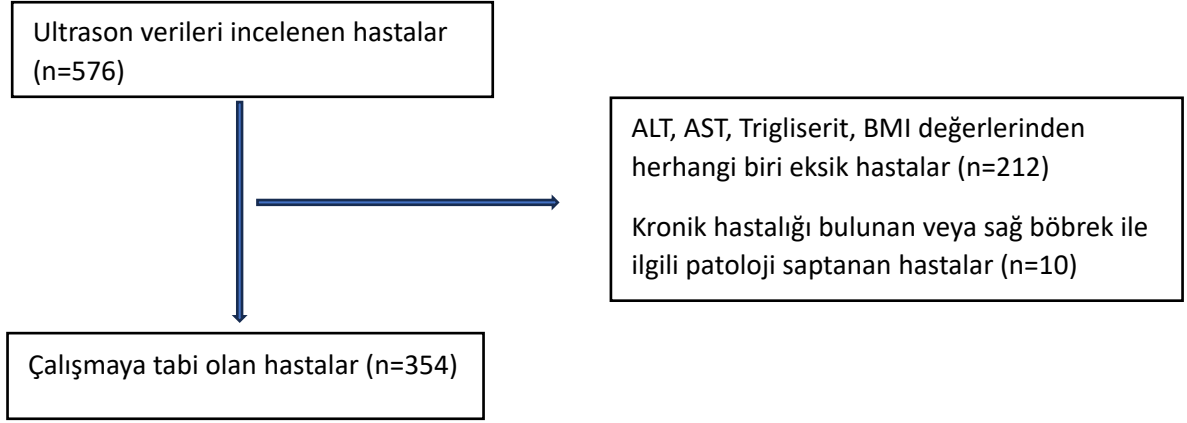
3. 18 yaşın üzerindeki hastaları ve vaka kayıtlarında boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT), trigliseritler ile abdominal ultrasonografi bulunan hastaları içermektedir.

4. Herhangi bir sistemik hastalığı olmamak

Olguların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Laboratuvar testlerinden herhangi biri veya abdominal ultrasonografi sonuçları bulunmayan hastaları, siroz bulguları veya bilinen karaciğer hastalığı olan hastaları, steatoz gelişimine yol açan ilaçlar (amiodaron, tetrasiklinler, metotreksat, valproik asit, tamoksifen, revers transkriptaz inhibitörleri, östrojenler ve kortikosteroidler) kullanan hastaları ve son 6 ay içinde >10 kg kilo kaybı yaşayan hastaları kapsamaktaydı.

2. Postpartum dönemde olan hastalar,
3. Gebe olanlar,
4. Sistemik ve kronik hastalığı olanlar,
5. Hepatit markerleri pozitif olanlar



3.3. Çalışmada Kullanılan Parametreler

3.3.1. B-mod, HRI, USAT, LTİ

Tüm B-mod, USAT, LTİ incelemeleri, abdominal US görüntülemeye 4 yıllık deneyime sahip bir radyolog tarafından, Mindray marka Resona R9 model cihazda konveks transdüser kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalara 8 saat açlık süresi sonrası inceleme gerçekleştirilmiştir. Hasta supin pozisyonda ve sağ kolu başının üzerine uzatılarak interkostal kasların gerilmesi sağlanmıştır.

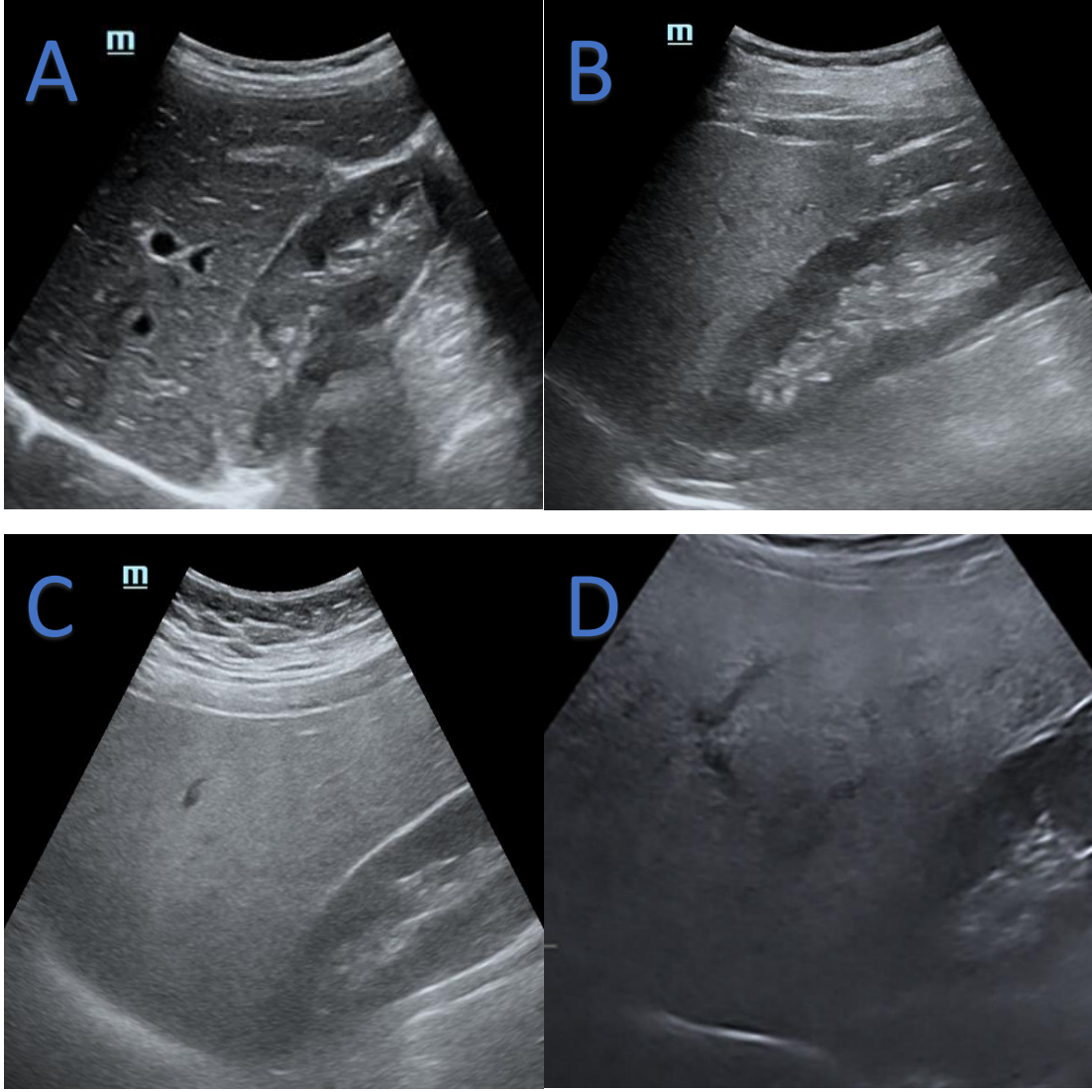
B-mod steatoz sınıflandırması şu şekilde derecelendirildi:

Derece 0 (0): Sağ karaciğer lobunun ekojenitesinin, sağ böbrek korteksi ile karşılaştırıldığında normal olması.

Derece 1 (I): Karaciğer parankiminde hafif, yaygın bir ince eko artışı; diyafram ve intrahepatik damar sınırlarının normal şekilde görülebilirliği.

Derece 2 (II): Karaciğer parankiminde orta düzeyde, yaygın ekojenite artışı; intrahepatik damarlar ve diyaframın görünürlüğünde bozulma.

Derece 3 (III): İnce eko artışında belirgin bir artış; intrahepatik damar sınırlarının, diyaframın ve karaciğerin arka sağ lobunun kötü veya hiç görünmemesi. Bu dört sonografik dereceye ilişkin örnekler Şekil 7'de gösterilmiştir.

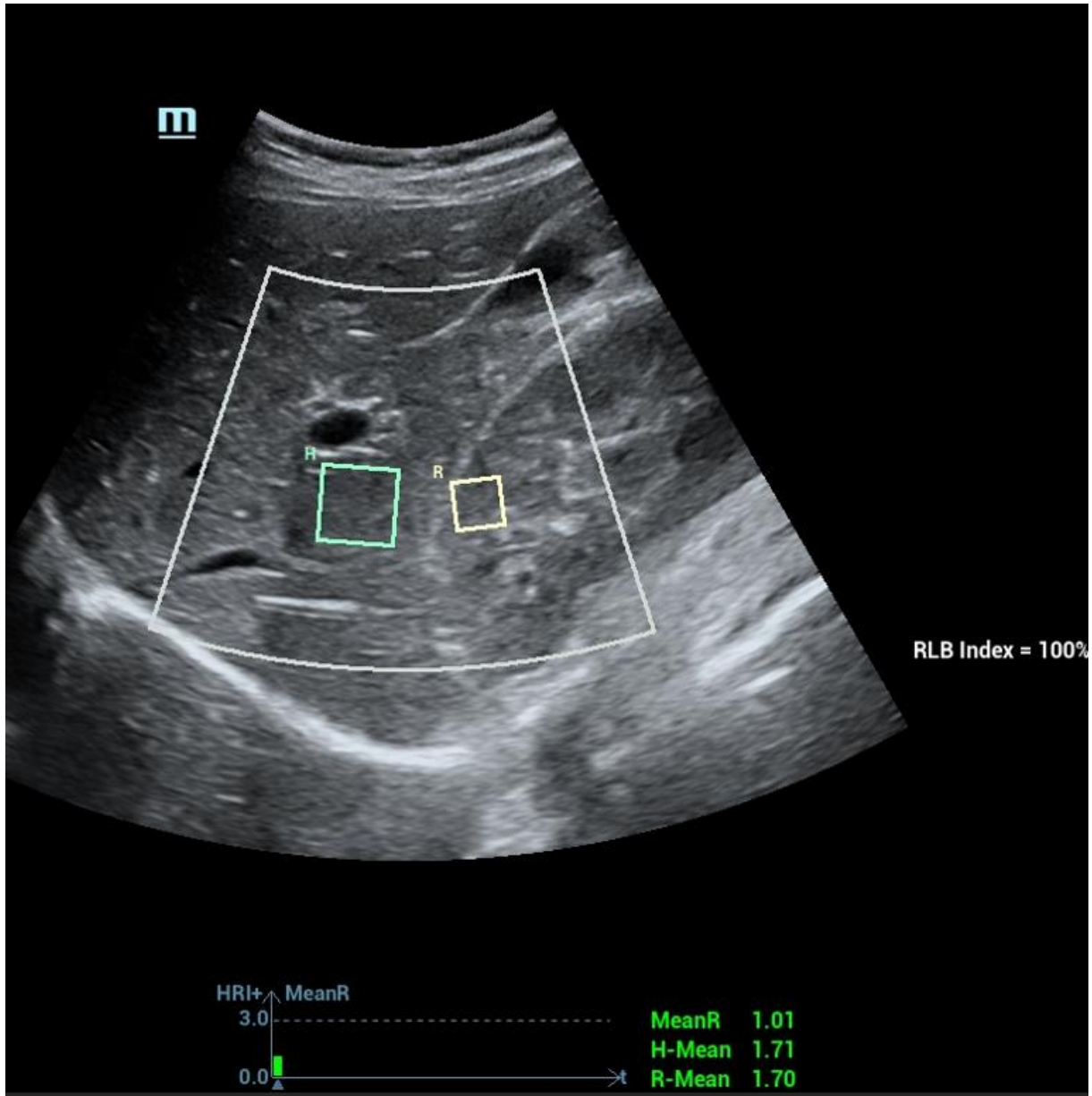


Şekil 7. B-mod hepatosteatoz grade. A grade 0 normal karaciğer. B grade 1 hepatosteatoz. C Grade 2 hepatosteatoz. D Grade 3 hepatosteatoz.

B-mod görüntülerde karaciğer parankimi değerlendirildikten sonra HRİ modu aktive edildi. HRİ, Mindray marka Resona R9 model cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Vasküler yapılar veya artefaktlar içermeyen bir ilgi alanı (ROI), karaciğer parankiminde ve aynı derinlikte, yağ, büyük damarlar ve böbrek piramislerinin olmadığı sağ böbrek korteksinin parankiminde seçildi.

B-mod oranı ile HRİ'yi genel ultrason muayenesinin bir parçası olarak sağ interkostal alanda ölçtük. Katılımcılar sırtüstü yatarken sağ kollarını başlarının üzerine koydular ve normal nefes alıyorlardı. Sağ karaciğer lobu ve sağ böbreği aynı planda görselleştiren beş görüntü elde ettik. En iyi kalite ölçümlerini elde etmek için her iki ROI'yi de aynı derinlikte konumlandırmaya çalıştık; artefaktlardan, büyük kanallardan, damarlardan, kitlelerden veya kistlerden kaçındık. B-mod oranı cihaz tarafından doğrudan hesaplandı

ROI'nin ortalama parlaklık değeri otomatik olarak belirlendi ve HRİ şu formül kullanılarak hesaplandı: Karaciğerin ortalama parlaklık değeri/ böbreki korteksinin ortalama parlaklık değeri cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı.

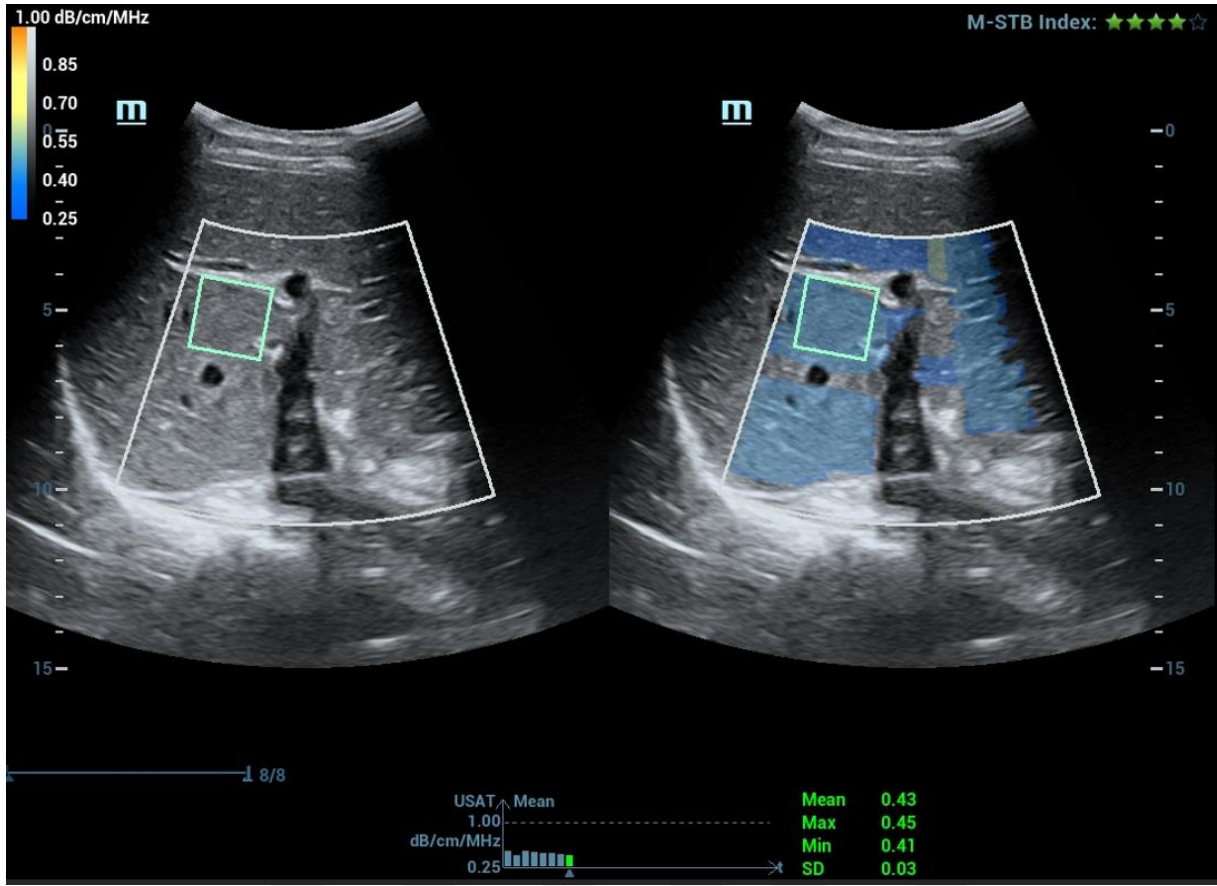


Şekil 8. Hepatorenal indeks hesaplanması

B-mod görüntülerde karaciğer parankimi değerlendirildikten sonra USAT modu aktive edildi.

USAT ölçümü yapılırken cihaz tarafından iki ROI sağlandı; daha büyük ve sabit olan, ölçüm doğruluğunu artırmak için mümkün olduğunca fazla karaciğer parankimasını örnekleyen renk kodlu görüntüleme bölgesidir. Daha küçük olan yeşil ROI, yerel ölçüm için kullanılan bölgedir ve senkronize görüntüleme ile ek bir işlem yapmadan görüntülenir.

Klinik uygulamada, hasta genellikle önerildiği gibi supin pozisyonda, sağ kolu başın yanına kaldırılarak kostalar arasındaki boşluk artırılıp ve segment 5/segment 6 karaciğer parankimi incelendi. Çoğu durumda, yeşil ROI'nin konumunun ayarlanmasına gerek yoktur. Büyük vasküler yapılar, kosta gölgeleri ve safra kesesi içeren bölgelerden kaçınıldı. Özellikle kalın yağ tabakasına sahip hastalarda, yeşil ROI'nin üst kenarının yağ tabakasının alt yüzeyinden en az 1-2 cm aşağı yerleştirilmiştir.



Şekil 9. Ultrason atenuasyonu hesaplanması

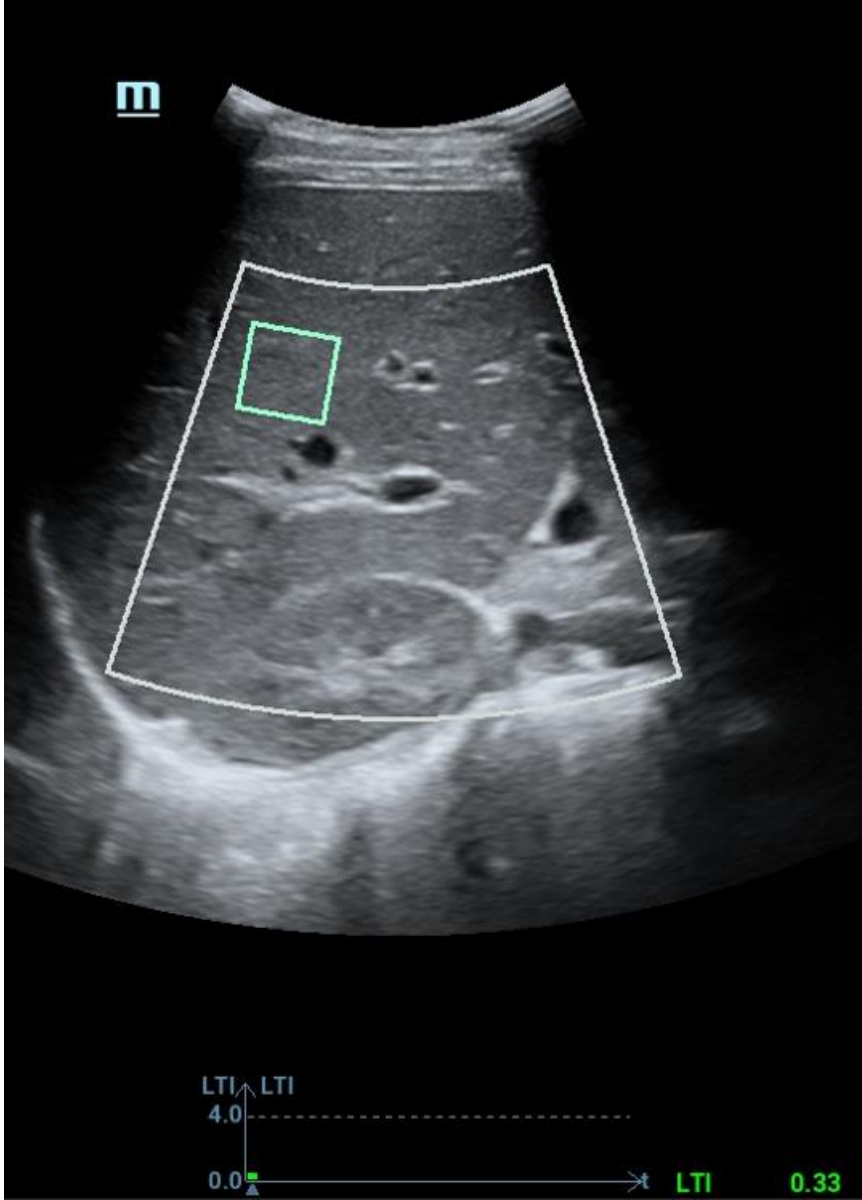
USAT incelemesi esnasında karaciğerin konumunun yüksek solunum hızından dolayı değişmesini önlemek için hastadan nefesini tutması istendi. USAT tarama sırasında hareket takibi için Mindray'e özgü Hareket Stabilitesi (M-STB) İndeksini 4 ve 5 yıldız olan görüntüler cihaz tarafından otomatik olarak seçildi. Yıldız sayısı arttıkça solunum hareketinde minimal değişiklik olduğundan dolayı ölçüm değerlerinin doğruluk oranı artmaktadır.



Şekil 10. Hareket Stabilitesi İndeksi (M-STB)

Çoklu kare ölçüm modu (Multi frame acquisition mode) olan cihazda 3 sn modu seçilerek en az 5 ölçüm cihaz tarafından otomatik olarak alınmaktadır. ROI pozisyonu onaylandıktan sonra, UPDATE (GÜNCELLE) düğmesine basılarak USAT ölçümü başlatıldı. Cihaz otomatik olarak ölçümleri yaparak eş zamanlı olarak görüntülemektedir. USAT, yerel ROI içindeki çeşitli uzamsal dağılım istatistiklerini sağlar. Ortalama (Mean) değeri cihaz tarafından AC değeri (dB/cm/MHz cinsinden) otomatik olarak hesaplandı.

USAT modu ile karaciğer parankimi değerlendirildikten sonra LTİ (karaciğer tekstür indeksi) modu aktive edildi. LTİ modundaki gibi hasta pozisyonu sağlandıktan sonra böbrek ve karaciğer üzerine ROI ler yerleştirildi. En az 5 görüntü alınacak şekilde update butonuna basıldı. Cihaz otomatik olarak oranı hesaplayıp ekranda sonucu gösterdi.



Şekil 11. Karaciğer tekstür indeksinin (LTİ) hesaplanması

3.3.2. Antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri

BMI (vücut kitle indeksi), ağırlık (kg)/boy (m²) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Bel çevresi, ölçüm bandı ile yatay bir düzlemde karın çevresine, iliak krest seviyesinde yerleştirilerek ölçüldü. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu ve ağırlığı, sonografik değerlendirme gününde kaydedilmiştir.

Tip 2 diyabet mellitus tanısı, Amerikan Diyabet Derneği kriterlerine göre açlık plazma glukoz düzeyinin ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), hemoglobin A1c düzeyinin $\geq 6,5$ olması temelinde konulmuştur.

Laboratuvar değerleri olarak ALT, AST, trigliserit, GGT inceleme tabi tutuldu. Ultrason yapılan gün ile aynı tarihte 8 saat açlık süresinden sonra verilen venöz kan sonuçları incelendi.

3.4. İstatistiksel Analiz

B Mod düzeylerine göre verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi (112) ile incelendi. B Mod düzeylerine göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar ise Bonferroni düzeltmeli Z testi ile incelendi. B Mod düzeylerine göre kategorik verilerin karşılaştırılmasında beklenen gözlem değerlerinin tamamının 5'ten büyük olması durumunda ki-kare testi, beklenen gözlem değerlerinden herhangi birinin 5'ten küçük olması durumunda ise Fisher testinden yararlanıldı (Howell, 2011). Çoklu karşılaştırmalar ise Bonferroni düzeltmeli Z testi ile incelendi. Karaciğer yağlanması olma durumu ile ilişkili bulunan tüm değişkenler için kesme değeri Roc analizi ile değerlendirildi (113). Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama, standart sapma ($Ort \pm SS$), ortanca, minimum ve maksimum (Ortanca (Min- Maks)) şeklinde, kategorik veriler için ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Tüm hesaplamalarda ve yorumlamalarda istatistik anlamlılık düzeyi " $p < 0.05$ " olarak dikkate alındı. Veriler IBM SPSS 27 programında ile değerlendirildi (IBM Corp. Released 2020).

4. BULGULAR

	B-Mod			
	0 (n=100)	1 (n=100)	2 (n=99)	3 (n=55)
Cinsiyet				
Kadın	50 (50)	51 (51)	44 (44.4)	15 (27.3)
Erkek	50 (50)	49 (49)	55 (55.6)	40 (72.7)
Yaş	32.41 ± 14.08	47.36 ± 14.78	47.4 ± 13.58	38.69 ± 14.25
BMI	25.07 ± 4.11	30.78 ± 4.83	31.91 ± 5.01	34.69 ± 6.72
Tip 2 DM				
Yok	98 (98)	78 (78)	59 (59.6)	37 (67.3)
Var	2 (2)	22 (22)	40 (40.4)	18 (32.7)

ort. ± SS, SS: Standart sapma, n (%)

Tablo 4. B mod düzeylerine göre demografik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler

Tablo 4’de çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özelliklerine ait tanımlayıcı bulgular sunulmuştur. Karaciğer yağlanması olmayan hastaların %50’si ve karaciğer yağlanması olan hastalarda B-mod düzeyi 1 olanların %49’u, B mod düzeyi 2 olanların %55.6’sı, B mod düzeyi 3 olanların ise %72.7’si erkeklerden oluşmaktadır. Hastaların yaş dağılımları incelendiğinde, karaciğer yağlanması olmayan hastaların yaş ortalaması 32.41 olarak bulunmuştur. Karaciğer yağlanması olan hastalar arasında ise yaş ortalamaları B-mod düzeyi 1 için 47.36, B-mod düzeyi 2 için 47.4 ve B mod düzeyi 3 için 38.69 olarak elde edildi. Karaciğer yağlanması olmayan hastaların Vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması 25.07 olarak tespit edilmiştir. Karaciğer yağlanması olan hastalar arasında ise vücut kitle indeksi (BMI) ortalamaları B-mod düzeyi 1 için 30.78, B-mod düzeyi 2 için 31.9 ve B-mod düzeyi 3 için 34.69 olarak bulundu. Karaciğer yağlanması bulunmayan hastaların %2’sinde tip 2 diyabet olduğu gözlemlenmiştir. Karaciğer yağlanması bulunan hastalarda, B-mod düzeyi 1 olanların %22’sinde, B-mod düzeyi 2 olanların %40.4’ünde ve B mod düzeyi 3 olanların ise %32.7’sinde tip 2 diyabet olduğu gözlemlenmiştir.

	B-Mod				Test ist.	p
	0 (n=100)	1 (n=100)	2 (n=99)	3 (n=55)		
Cinsiyet						
Kadın	50 (50)	51 (51)	44 (44.4)	15 (27.3)	9.447	0.024 _x
Erkek	50 (50) ^a	49 (49) ^a	55 (55.6) ^{ab}	40 (72.7) ^b		
Yaş	27 (18 - 86) ^a	48.5 (18 - 77) ^b	50 (16 - 79) ^b	37 (19 - 73) ^c	70.79 3	<0.00 1^h
BMI	24.84 (15.92 - 37.95) ^a	29.94 (22.02 - 47.75) ^b	31.25 (22.98 - 45.91) ^b	33.95 (24.54 - 70.29) ^c	130.3 85	<0.00 1^h
Tip 2 DM						
Yok	98 (98)	78 (78)	59 (59.6)	37 (67.3)	53.47	<0.00 1^f
Var	2 (2) ^a	22 (22) ^b	40 (40.4) ^c	18 (32.7) ^{bc}		
AST	20 (10 - 163) ^a	21 (6 - 225) ^a	28 (9 - 219) ^b	33 (14 - 226) ^b	48.00 2	<0.00 1^h
ALT	23 (4 - 373) ^a	28 (8 - 650) ^a	42 (7 - 226) ^b	60 (16 - 320) ^b	67.52 3	<0.00 1^h
ALT-AST	1.06 (0.22 - 2.61) ^a	1.32 (0.43 - 3.43) ^b	1.54 (0.19 - 3.38) ^b	1.81 (0.83 - 3.03) ^c	58.71 7	<0.00 1^h
GGT	20 (7 - 162) ^a	29 (11 - 289) ^b	36 (13 - 207) ^{bc}	44 (18 - 264) ^c	53.28 2	<0.00 1^h
Trigliserit	82.5 (24 - 232) ^a	125 (11 - 486) ^b	145 (14 - 858) ^{bc}	182 (52 - 521) ^c	84.96 4	<0.00 1^h
KC boyutu	145.5 (122 - 184) ^a	160 (130 - 205) ^b	170 (142 - 220) ^c	181 (150 - 200) ^d	157.1 05	<0.00 1^h
HSİ Total Skoru	34.46 (23.12 - 51.09) ^a	42.76 (29.57 - 57.92) ^b	44.3 (33 - 62.32) ^b	48.96 (39.11 - 93.98) ^c	134.1 21	<0.00 1^h
FLİ Skoru	19.54 (0.9 - 76.14) ^a	66.12 (1.3 - 99.43) ^b	78.32 (6.99 - 99.74) ^b	90.98 (32.34 - 99.98) ^c	172.7 27	<0.00 1^h
HRI	1.18 (0.98 - 1.99) ^a	1.31 (0.96 - 2.7) ^b	1.51 (1.01 - 2.68) ^c	1.53 (1.01 - 2.54) ^c	74.26 5	<0.00 1^h
USAT	0.47 (0.33 - 0.57) ^a	0.6 (0.37 - 0.77) ^b	0.75 (0.5 - 0.88) ^c	0.9 (0.79 - 1) ^d	313.4 3	<0.00 1^h
LTİ	1.47 (0.17 - 2.81) ^a	2.4 (0.6 - 3.6) ^b	2.67 (2 - 3.98) ^c	3.62 (2.39 - 3.96) ^d	220.7 8	<0.00 1^h

h: Kruskal Wallis H testi, x: Pearson ki-kare testi, f: Fisher'in kesin testi, a-d: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur. ortanca (min.-maks.), n (%)

Tablo 5. B Mod düzeylerine göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 4'de Çalışmaya dahil edilen hastaların B-mod karaciğer yağlanma düzeylerine göre demografik ve klinik özelliklerine ait karşılaştırma bulguları sunulmuştur.

Hastaların B-mod düzeylerine göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p=0.024$). Bu farklılık karaciğer yağlanması olmayan ve B mod yağlanma düzeyi 1 olan hastalar ile B-mod yağlanma düzeyi 3 olan hastaların oranları arasında gözlemlenmiştir. Hastaların B mod karaciğer yağlanma düzeylerine göre yaş ve BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.001$). Karaciğer yağlanması olmayan hastaların yaşları, diğer tüm gruplardan anlamlı olarak düşüktür, ancak 1. ve 2. düzey B-mod karaciğer yağlanması olan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmazken 3. düzey B mod karaciğer yağlanması olanlar ile 1. ve 2. düzey B-mod karaciğer yağlanması olanlar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Benzer şekilde arasında 1. ve 2. düzey B mod karaciğer yağlanması olan hastaların hastaların vücut kitle indeksi (BMI) değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, karaciğer yağlanması olmayan hastaların diğer tüm gruplardan anlamlı olarak düşüktür. Hastaların B-mod düzeylerine göre tip 2 diyabet durumu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0.001$). Tip 2 diyabet açısından karaciğer yağlanması olmayan hastalarda diyabet sıklığı daha düşük iken, karaciğer yağlanması olan hastalarda B-mod düzeyi 1,2 ve 3 olan hastalarda diyabet sıklığının arttığı görülmektedir.

B-mod düzeylerine göre hastaların AST, ALT ve AST-ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.001$). Karaciğer yağlanması olmayan hastaların AST ve ALT değerleri en düşük iken, karaciğer yağlanması olan hastalarda B-mod düzeyleri 1, 2 ve 3 olanların AST, ALT ve AST-ALT değerlerinin daha fazla olduğu görülmektedir. Hastaların B-mod düzeylerine göre GGT ve trigliserit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0.001$). Karaciğer yağlanması olmayan hastalar en düşük trigliserit ve GGT değerlerine sahipken, karaciğer yağlanması olan hastalarda B mod düzeyi 1, 2 ve 3 olan hastaların daha yüksek elde edilmiştir. Ancak B-mod düzeyi 2 ve 3 olan hastaların değerleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır. Hastaların B-mod düzeylerine göre karaciğer büyüklükleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0.001$). Bu farklılık karaciğer yağlanması olmayan ve karaciğer yağlanması olan tüm B-mod düzeyleri arasında gözlemlenmiştir. Karaciğer yağlanması olmayan hastaların karaciğer büyüklüğü daha küçük iken, karaciğer yağlanması olan hastaların karaciğer büyüklükleri daha fazladır. B-mod düzeylerine göre hastaların HSI ve FLİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.001$). Karaciğer yağlanması olmayan hastalar en düşük HSI toplam ve FLİ skorlarına sahipken, karaciğer

yağlanması olan hastalarda B mod düzeyleri 1, 2 ve 3 olan hastaların HSi toplam ve FLİ skorlarının daha fazla olduğu görülmektedir. Ancak B-mod düzeyi 1 ve 2 olan hastaların skorları arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmamıştır. B-mod düzeylerine göre hastaların HRİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0.001$). Karaciğer yağlanması olmayan hastalar en düşük HRİ değerine sahipken, karaciğer yağlanması olan hastalarda B-mod düzeyleri 1, 2 ve 3 olan hastaların HRİ değerleri daha yüksek elde edilmiştir. Ancak B-mod düzeyi 2 ve 3 olan hastaların HRİ değerleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır. Hastaların B-mod düzeylerine göre USAT ve LTİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0.001$). Bu farklılık karaciğer yağlanması olmayan ve karaciğer yağlanması olan tüm B mod düzeyleri arasında gözlemlenmiştir. B-mod düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan tüm farklılıklar, harflendirme yöntemi ile tablo 5’de sunulmuştur.

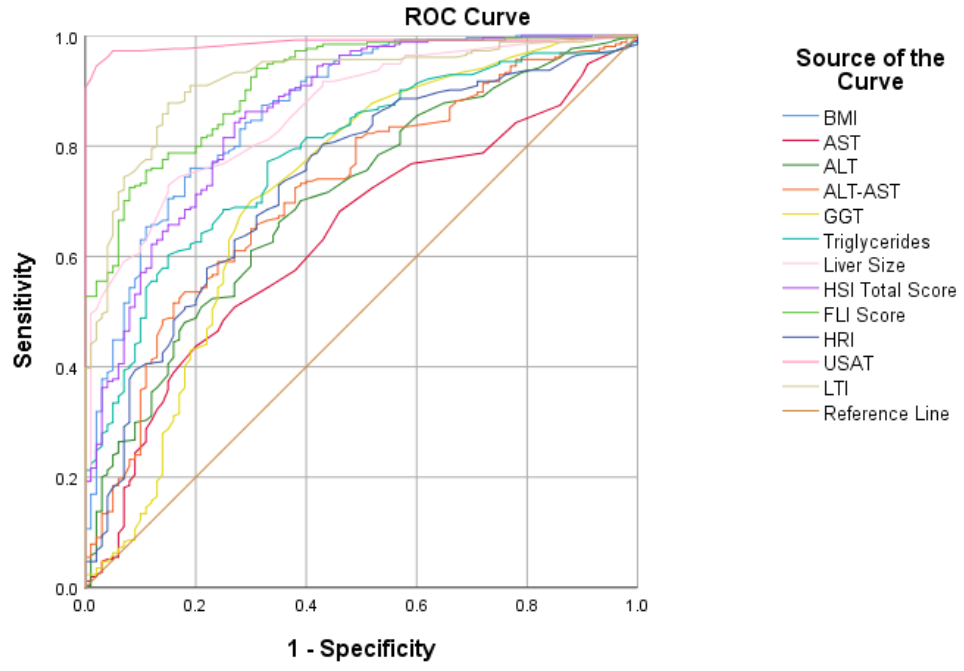
	AUC (%95 CI)	p	Kesme Değeri	Sensivite (%)	Spesivite (%)
BMI	0.867 (0.824 - 0.909)	<0.001	≥ 28.37	76.0	81.0
AST	0.633 (0.571 - 0.695)	<0.001	≥ 25	50.8	73.0
ALT	0.704 (0.645 - 0.763)	<0.001	≥ 28	66.1	65.0
ALT-AST	0.720 (0.662 - 0.778)	<0.001	≥ 1.5	53.5	82.0
GGT	0.720 (0.654 - 0.785)	<0.001	≥ 26	70.1	70.0
Trigliserit	0.786 (0.736 - 0.836)	<0.001	≥ 131	60.2	85.0
Karaciğer Boyutu	0.863 (0.824 - 0.902)	<0.001	≥ 159	72.8	85.0
HSİ Skoru	0.860 (0.816 - 0.904)	<0.001	≥ 38.56	86.2	71.0
FLİ Skoru	0.913 (0.883 - 0.944)	<0.001	≥ 57.46	75.6	89.0
HRİ	0.736 (0.678 - 0.793)	<0.001	≥ 1.27	72.8	65.0
USAT	0.986 (0.975 - 0.998)	<0.001	≥ 0.56	94.5	98.0
LTİ	0.918 (0.887 - 0.949)	<0.001	≥ 2.19	87.8	85.0

AUC: Eğri altında kalan alan (area under curve)

Tablo 6. Karaciğer yağlanması olma durumu ile ilişkili bulunan değişkenler için kesme değerlerinin incelenmesi

Tablo 6’te karaciğer yağlanması ile ilişkili değişkenlere ait ROC analizi sonuçları verilmiştir. Tüm değişkenlerin tanısıl yeterliliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). BMI (≥ 28.37 , AUC = 0.867), AST (≥ 25 , AUC = 0.633), ALT (≥ 28 , AUC = 0.704), AST/ALT oranı (≥ 1.5 , AUC = 0.720), GGT (≥ 26 , AUC = 0.720), trigliserit (≥ 131 , AUC = 0.786), karaciğer büyüklüğü (≥ 159 , AUC = 0.863), HSi skoru (≥ 38.56 , AUC = 0.860), FLİ skoru (≥ 57.46 , AUC = 0.913), HRİ (≥ 1.27 , AUC = 0.736), USAT (≥ 0.56 , AUC = 0.986) ve LTİ (≥ 2.19 , AUC = 0.918) değişkenlerinin AUC değerleri iyi düzeyde ayırt ediciliğe sahiptir.

Bulgulara bakıldığında FLİ skoru, USAT ve LTI'nin AUC değerleri 0.90'ın üzerinde olup, diğer değişkenlere kıyasla daha güçlü tanısal özellik göstermektedir (Hanley & McNeil, 1982).



Şekil 12. Karaciğer yağlanma durumu için değişkenlere ait roc eğirileri grafiği

5. TARTIŞMA

NAYKH, dünya genelinde en yaygın karaciğer hastalığı olup, ilerleyen evrelerde fibrozisle seyir gösteren kronik karaciğer hastalıkları, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Erken tanı ve hastalığın doğru sınıflandırılması, tedavi sürecinin yönetimi açısından önemlidir. Karaciğer biyopsisi ve MR hepatosteatozun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilse de invaziv olması, kanama diyatezleri, hasta konforunu olumsuz etkilemesi, tekrarlanabilirlik açısından sınırlamalar nedeniyle klinik pratikte yaygın olarak tercih edilmemektedir. Bunun yerine, laboratuvar, antropometrik ölçüm tabanlı tetkikler, invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri, özellikle sonografi teknikler, erişilebilirlikleri ve düşük maliyetleri sayesinde ön plana çıkmaktadır. Geleneksel B-mod ultrason, NAYKH tespitiinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, düşük duyarlılık, kronik karaciğer hastalıklarından etkilenme ve operatör bağımlılığı gibi sınırlamalara sahiptir. Ultrasonda değerlendirilen karaciğerin atenüasyon ve tekstür gibi özelliklerinden yola çıkarak kantitatif ölçüm yapan modern ultrason teknikleri ise steatozun derecelendirilmesinde umut vadetmekte olup, gerçek zamanlı sonuçlar vermesi nedeniyle klinik pratikte kullanım açısından yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyacın olduğunu göstermektedir (114).

Karaciğer steatozunun karaciğer boyutları üzerinde belirgin etkiler yarattığı, özellikle karaciğerin sağ lob ön-arka uzunluğunda (antero-posterior) belirgin bir artış gözlemlendiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda karaciğer boyutunun B-mod'a göre korelasyonunda hepatosteatozu belirlemede AUC değeri 0.863, kesme değeri ≥ 159 mm, duyarlılık %72,8 ve özgüllük %85,0 olarak hesaplanmıştır. Karaciğer boyutu NAYKH tanısında önemli bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular, literatürde yer alan ve karaciğer steatozunun organın morfolojik yapısını değiştirdiğini öne süren çalışmalarla örtüşmektedir. Ancak, fibrozisin steatoz ile birlikte görüldüğünde organ büyüklüğünü ve ağırlığını artırabileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bağlamda, karaciğer boyutunun NAYKH tanısındaki tanısıl gücü göz önüne alındığında, ileri görüntüleme yöntemleriyle desteklenmesi, özellikle erken evre steatoz tespiti için önemli bir katkı sağlayacaktır (115,116).

ALT ve AST düzeyleri NAYKH tanısında önemli ancak tek başına yeterli olmayan laboratuvar değerleridir. ALT seviyeleri NAYKH hastalarında yükselebilmektedir ancak bazı hastalarda normal sınırlarda kalabilmektedir. AST seviyeleri ise genellikle ileri evre NAYKH ve fibrozis durumlarında artış göstermektedir. Xuan ve arkadaşlarının (117) yaptığı çalışmada, ALT/AST oranının NAYKH riskini belirlemede önemli bir biyobelirteç olduğu ve oranın artmasıyla birlikte karaciğer yağlanması ve fibrozis seviyelerinin arttığı belirtilmiştir. Çalışmada ALT/AST oranının NAYKH riskini tahmin etmede ALT ve AST parametrelerinden daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ALT/AST oranının B-mod değerleri ile karşılaştırıldığında AUC değeri 0.720 olarak hesaplanmış ve hepatostozu göstermede önemli bir laboratuvar tabanlı oran olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda ALT/AST oranı, AST ve ALT ile karşılaştırıldığında %53,5 sensitivite %82,0 spesifite göstermekte olup sensitivite açısından anlamlı düzeyde fark izlenmese de hepatosteatozu saptamada daha spesifik olarak öne çıkmaktadır. ALT/AST oranının çalışma süresinin kısa olması, hasta konforunu bozmaması, tekrarlanabilirliğinin daha az maliyetli olması karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde etkili bir non-invaziv biyobelirteç olduğunu ve taramalarında kullanılabileceğini doğrulamaktadır. Erken evre steatozun değerlendirilmesi için diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanıldığında daha güçlü sonuçlar verebilir (118).

ALT/AST oranının sadece hepatosteatoz değil, aynı zamanda insülin direnci ve glukoz metabolizması bozuklukları ile güçlü bir ilişki içinde olduğu belirtilmektedir. Obez olmayan bireylerde bile insülin direnci ve diyabet gelişimi için bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Serum orosomuroid seviyeleri ile de anlamlı bir ilişki bulunmuş olup, bu akut faz proteininin NAYKH ve metabolik sendrom riskinin bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür. ALT/AST oranının hepatosteatozun ötesinde, insülin direnci ve metabolik bozuklukların erken tespitinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu belirtilmektedir (119).

BMI, NAYKH tanısında önemli bir antropometrik ölçümdür. Artan BMI nedeniyle hastalarda metabolik disfonksiyon ve karaciğerde lipid birikimi nedeniyle yüksek BMI değerlerinin karaciğer yağlanması riskini artırmaktadır. Çalışmamızda BMI'nin NAYKH tanısında önemli bir belirteç olduğu ve yüksek BMI değerlerinin karaciğer yağlanması riskini artırdığı belirlenmiştir. Çalışmamızda BMI'nin B-mod korelasyonunda AUC değeri 0.867, kesme değeri ≥ 28.37 , duyarlılık %76.0 ve özgüllük %81.0 olarak hesaplanmıştır. Fan ve arkadaşlarının (120) yaptığı çalışmada, BMI ile karaciğer yağlanması riski arasındaki doz-yanıt ilişkisi analiz edilmiştir. BMI'nin NAYKH riskini artırdığı ve bu ilişkinin doğrusal olmadığı belirlenmiştir. Çalışmada, BMI ≥ 24 olan bireylerde karaciğer yağlanma riskinin 2,06 kat arttığı, BMI ≥ 28.6 olan bireylerde ise bu riskin 6.09 katına çıktığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da BMI'nin kesme değeri $\geq 28,37$ olarak hesaplanmış olup, bu değer üzerinde NAYKH riskinin belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir.

Li-Wei Chen ve arkadaşlarının (121) yaptığı çalışmada GGT seviyelerinin, metabolik sendrom, hepatosteatoz ve fibrozis ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğu belirlenmiştir. GGT seviyelerindeki artış, C-reaktif protein düzeylerindeki artış, düşük adiponektin seviyeleri, diyabet ve kronik böbrek hastalığı ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir. Ayrıca, NAYKH hastalarında GGT seviyeleri yükseldikçe hepatik steatozun şiddetinin de arttığı ve NAYKH fibrozis skoru ile pozitif ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada, hastalar normal GGT, izole GGT yüksekliği, izole ALT yüksekliği ve hem GGT hem de ALT yüksekliği olan dört gruba ayrılmış ve GGT seviyeleri arttıkça metabolik sendrom gelişme riskinin de belirgin şekilde yükseldiği gözlemlenmiştir. GGT yüksekliği, NAYKH'li bireylerde yalnızca karaciğer yağlanması ile değil, aynı zamanda sistemik inflamasyon ve metabolik bozukluklarla da ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda GGT'nin karaciğer yağlanması ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğu belirlenmiştir. GGT'nin B-mod korelasyonunda AUC değeri 0.720, kesme değeri ≥ 26 , duyarlılık %70,1 ve özgüllük %70,0 olarak hesaplanmıştır. Bu nedenle, GGT'nin tek başına değil, ALT ile birlikte değerlendirilmesi, NAYKH'nin metabolik ve inflamatuvar etkilerini daha iyi anlamak için faydalı olabilir (122).

Trigliseritlerin NAYKH gelişiminde rol oynadığı, ancak hepatosit hasarının doğrudan nedeni olup olmadığı konusunda belirsizlikler mevcuttur. İnsülin direnci, hepatik trigliserit birikimini artırarak NAYKH'nin ilerlemesine katkıda bulunur, ancak steatozun ilerleyerek ciddi karaciğer hasarına neden olup olmadığı net değildir. Trigliseritlerin hepatosit hasarına neden olabileceği üç olası mekanizma üzerinde durulmuştur. Bunlar doğrudan toksik etki, lipotoksin üretimi yoluyla dolaylı etki ve trigliserit birikiminin hepatosit hasarına sekonder bir olay olabileceği düşünülmektedir. Trigliserit seviyelerinin yüksek olması her zaman hepatosit hasarına yol açmamaktadır. Bu nedenle trigliserit düşürücü tedavilerin NAYKH'nin ilerlemesini engelleyip engelleyemeyeceği henüz tam olarak belirlenememiştir. Çalışmamızda ise trigliserit seviyelerinin NAYKH tanısında önemli bir biyobelirteç olduğu belirlenmiştir. AUC değeri 0.786, kesme değeri ≥ 131 mg/dL, duyarlılık %60,2 ve özgüllük %85,0 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, trigliserit seviyelerinin karaciğer yağlanması ile korelasyon gösterdiğini ve özellikle yüksek özgüllüğe sahip olduğunu, yani yüksek trigliserit seviyelerinin NAYKH tanısında değerli bir gösterge olabileceğini ortaya koymaktadır. Trigliseritlerin NAYKH yönetimindeki rolü ve tedavi hedefi olarak kullanılıp kullanılamayacağı hala tartışmalıdır (123,124).

Fennoun ve arkadaşlarının (125) çalışmasında, HSI'nin NAYKH taramasında etkili bir gösterge olduğu ve AUC değerinin 0,79 olarak hesaplandığı belirtilmiştir. HSI'nin duyarlılığı %85,4, özgüllüğü %76,1 olarak belirlenmiştir. Bizim verilerimizde HSI'nin AUC değeri 0.860, kesme değeri ≥ 38.56 , duyarlılığı %86,2 ve özgüllüğü %71,0 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda HSI'nin NAYKH tanısında güvenilir bir belirteç olarak değerlendirilebileceği ve biyokimyasal belirteçlerle güçlü bir korelasyon gösterdiği görülmüştür. HSI'nin BMI ve bel çevresi gibi faktörlerle güçlü ilişki içinde olup ve NAYKH taramasında kolay hesaplanabilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, HSI'nin non-invaziv bir yöntem olması, kolay uygulanabilir ve geniş popülasyonlara uygulanabilir olması nedeniyle klinik kullanım için uygun bir araç olduğu görülmüştür. Ancak, özellikle ileri fibrozis vakalarında ve hafif steatoz olgularında doğruluğunun sınırlı olabileceği belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda hastalığın ilerleme sürecini daha iyi değerlendirebilmek için ultrason atenüasyon ve MRI-PDFF gibi ileri ve manyetik rezonans teknikleriyle birlikte kullanılması önerilmektedir. Bu doğrultuda, gelecekteki araştırmaların HSI'nin farklı hasta popülasyonlarında performansını incelemesi hepatosteatoz yönetiminde daha etkili sistemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunması beklenmektedir (109,126).

Bedogni ve arkadaşlarının (110) çalışmasında, FLI'nin NAYKH tanısında yüksek doğruluğa sahip olduğu ve AUC değerinin 0.84 olarak hesaplandığı belirtilmiştir. Çalışmada, FLI değeri ≥ 60 olan bireylerde NAYKH varlığının güçlü bir şekilde tahmin edilebildiği ve FLI'nin basit bir tarama aracı olarak klinik uygulamada faydalı olabileceği vurgulanmıştır. Fedchuk ve arkadaşlarının (126) çalışmasında, FLI'nin NAYKH tanısında AUC değerinin 0.83 olduğu belirtilmiş, ancak FLI'nin steatozun şiddetini belirleme konusunda sınırlamalar taşıdığı ifade edilmiştir. Çalışmaya göre, FLI'nin steatoz varlığını belirlemede başarılı olmasına rağmen, NAYKH 'nin ilerleyişini takip etmede yetersiz olabileceği belirtilmiştir. Kahl ve arkadaşlarının (111) çalışmasında, FLI'nin hepatik steatoz tanısındaki doğruluğu test edilmiş ve AUC değeri 0.72 olarak hesaplanmıştır. Çalışmada, FLI'nin NAYKH tespitinde etkili bir indeks olduğu ancak tam anlamıyla hepatik lipid içeriğini belirleyemediği ifade edilmiştir. Motamed ve arkadaşlarının (127) çalışmasında, FLI'nin AUC değeri 0.8656 olarak hesaplanmış ve kesme değeri erkeklerde 46.9, kadınlarda 53,8 olarak belirlenmiştir. Çalışmada, FLI'nin NAYKH tanısında güçlü bir belirteç olduğu, ancak bel çevresi gibi daha basit indekslerle benzer doğrulukta olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise FLI'nin NAYKH tanısında yüksek doğruluk sunduğu ve AUC değerinin 0.913 olarak hesaplandığı görülmüştür. FLI'nin duyarlılığı %75,6, özgüllüğü %89,0, kesme değeri $\geq 57,46$ olarak belirlenmiş ve bu bulgular FLI'nin NAYKH varlığını belirlemede etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamız, FLI'nin NAYKH'nin non-invaziv bir tarama aracı olarak güvenilir olduğunu ancak kesin tanı için kantitatif sonografik verilerle desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. FLI'nin hasta antropometrik ve biyokimyasal verilerine dayalı olarak hesaplanması, invaziv prosedür gerektirmeden geniş popülasyonlarda uygulanabilir olmasını sağlamaktadır.

Petzold ve arkadaşlarının (49) çalışmasında, HRI'nin karaciğer yağlanması derecelendirilmesi için kullanılabileceği ancak B-mod ultrason ile birlikte değerlendirildiğinde doğruluğun arttığı belirtilmiştir. Çalışmada, HRI'nin en iyi tanısal performansı 1.46 kesme değerinde gösterdiği ve AUROC değerinin 0.680 olduğu ifade edilmiştir. Johnson ve arkadaşlarının (128) çalışmasında, HRI'nin %5'ten fazla hepatik steatozu tespit etmede yüksek doğruluk sunduğu ve AUC değerinin 0,80 olarak hesaplandığı ifade edilmiştir. Çalışmada, HRI ≤ 1.17 'nin %95'ten fazla doğrulukla $\leq 5\%$ steatoz varlığını dışladığı, ≥ 1.4 değerinin ise $\geq 10\%$ steatozun güçlü bir göstergesi olduğu belirtilmiştir. Srigandan ve arkadaşlarının (129) çalışmasında, HRI'nin zayıf ila orta derecede tanısal güce sahip olduğu ve özellikle ileri steatoz vakalarında doğru sonuçlar verebildiği ancak hafif steatoz vakalarında duyarlılığının düşük olduğu belirtilmiştir. Çalışmada, HRI'nin ultrason atenüasyon yöntemiyle karşılaştırıldığında daha az hassas olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda HRI'nin NAYKH tanısında anlamlı sonuçlar veren sonografik belirteç olarak değerlendirilmiştir. B-mode korelasyonunda elde ettiğimiz verilerde AUC değerinin 0.736, duyarlılığın %72,8, özgüllüğün %65,0 olarak hesaplanması, literatürdeki çalışmalardan

elde edilen sonuçlarla uyumludur. Yapılan çalışmalarda HRI'nin MRS ve biyopsi ile güçlü korelasyon gösterdiğini ancak ileri fibrozis veya böbrek hastalıkları gibi durumlarda doğruluğunun azalabileceğini düşünülmektedir. Çalışmamızda fibrozisi gösteren biyopsi sonuçları incelemede için fibrozisi göstermedeki rolü hakkında bir çıkarımda bulunamamaktayız (130).

HRI'nin gerçek zamanlı olarak karaciğer parankim ekojenitesi ve normal böbrek ekojenitesi baz alınarak hesaplanması, invaziv prosedür gerektirmeden geniş popülasyonlarda uygulanabilir olmasını sağlamaktadır. Ancak, operatör bağımlı olması özellikle düşük steatoz seviyelerinde tanısal doğruluğunun düşük olabileceği ve MRI-PDFF gibi yöntemlerle desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (131,132).

B-Mod ultrason görüntülerine dayalı olarak hesaplanan HRI, bazı çalışmalarda hafif steatoz teşhisindeki farklı doğruluk sonuçları nedeniyle daha geniş meta analiz çalışmalarına gereksinim olduğunu göstermektedir (133–136).

HRI'nin NAYKH tanısındaki rolü tartışmaya açık olmakla birlikte hastaların böbrek fonksiyon testlerinin dikkate alınması önemlidir. Her ne kadar sonografide böbrek hasarı ekojenitede artışa yol açsa da böbrek parankiminde grade 0 ve 1 düzeyinde ekojeniteler arasında ayırım yapmak zor olabilir. Hastalığın ilerleme sürecini daha iyi değerlendirebilmek için USAT ve MRI-PDFF gibi ileri ultrasonik ve manyetik rezonans teknikleriyle birlikte kullanılması daha anlamlı olacaktır. Bu doğrultuda, gelecekteki araştırmaların HRI'nin farklı hasta popülasyonlarında performansını incelemesi ve NAYKH yönetiminde daha etkili operatör bağımlı olmayan objektif yöntemlerin geliştirilmesine katkıda bulunması beklenmektedir (128–130).

USAT Mindray marka cihazlarda ultrason atenüasyon özelliği temel alınarak hepatosteatoz düzeyini belirlememek üzere yapılan bir ölçüm değeridir. Çalışmamızda USAT'nin NAYKH tanısında B-mod korelasyon düzeylerine baktığımızda yüksek doğruluk sunduğu ve AUC değerinin 0.986 olarak hesaplandığı görülmüştür. Duyarlılığı %94,5, özgüllüğü %98,0 olan USAT, erken ve ileri steatoz tespitinde çalışmamızda en güvenilir bir veri olarak değerlendirilmiştir. USAT son yıllarda geliştirilen bir değerlendirme aracı olduğu için bu konuda literatürde yeterli veri yoktur. Bazı araştırmalar USAT'nin özellikle ileri steatoz vakalarında daha doğru sonuçlar sunduğunu ve MRI-PDFF ile kıyaslandığında güçlü bir alternatif sunduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamız, bu bulguları desteklemekte olup, USAT'nin ileri steatoz tespitinde en yüksek tanısal güce sahip yöntemlerden biri olduğunu doğrulamaktadır.(137)

USAT hasta pozisyonuna ve solunum fazına duyarlı olduğu ancak genel doğruluk açısından avantaj sunduğu belirtilmiştir . Çoklu ölçümler yapılarak hasta kaynaklı yanlış ölçümlerin minimize edilmesi daha objektif veriler sağlanmaktadır. Çalışmamızda hastalar supin pozisyonda değerlendirilmiş olup solunum fazitesi cihaz tarafından otomatik olarak değerlendirilip solunum kaynaklı hareketli görüntüler değerlendirme dışı bırakılmış olması verilerin doğruluğunu artırmaktadır (84).

LTİ, karaciğer parankimasındaki doku homojenliğini değerlendirerek, steatoz ve fibrozun varlığını belirlemeye yardımcı olan bir ölçüm yöntemidir. Jung ve arkadaşlarının (138) yaptığı çalışmada LTİ'nin karaciğer steatozunun ve inflamasyonunun değerlendirilmesinde önemli bir ultrason parametresi olduğu gösterilmiştir. Çalışmada LTİ'nin, karaciğer inflamasyonunu saptamada ve steatozun şiddetini belirlemede kullanılabileceği belirtilmiştir. Çalışmada, karaciğer dokusunun yapısal değişikliklerini tespit etmek için LTİ'nin USAT ve HRI ile birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir. LTİ'nin yüksek olması, karaciğerin ileri derecede yağlı veya inflamasyonlu olduğunu gösterebilir, ancak bu parametrenin tek başına fibrozis tanısında yeterli olmayabileceği ifade edilmiştir. LTİ değerleri 3.8'den büyük olduğunda, inflamatuvar süreçlerin ve steatozun belirgin olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda LTİ'nin karaciğer steatozunun derecelendirilmesinde etkili bir biyobelirteç olduğu belirlenmiştir. AUC değeri 0.918, kesme değeri ≥ 2.19 , duyarlılık %87,8 ve özgüllük %85,0 olarak

hesaplanmıştır. Bu yüksek tanısal performans, LTİ'nin NAYKH tespitinde güvenilir bir ultrason parametresi olduğunu göstermektedir.

Karaciğer tekstürünü değerlendirme özelliğiyle LTİ son yıllarda hepatosteatozu göstermede önemli bir gelişme olup bu konuda yapılan çalışmaların sayısının azlığı LTİ açısından daha büyük hasta gruplarıyla birlikte çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir. LTİ'nin karaciğer dokusunun yapısal özelliklerini değerlendirerek steatozun varlığını ve şiddetini belirlemekte başarılı olduğu ancak BMI, fibrozis ve hasta karakteristikleri gibi faktörlerden etkilenebileceğini düşünmekteyiz. LTİ'nin tek başına kullanıldığında bazı sınırlamalara sahip olabileceğini ancak USAT ve B-mod ultrason gibi diğer yöntemlerle birlikte değerlendirildiğinde tanısal doğruluğun önemli ölçüde artıracaklarını öngörmekteyiz.

LTİ'nin invaziv olmayan bir yöntem olması, kolay uygulanabilirliği ve düşük maliyetli olması nedeniyle klinik kullanım için uygun bir araç olduğu görülmüştür. Ancak, özellikle hafif steatoz vakalarında duyarlılığının düşük olabileceği ve ileri fibrozis vakalarında spesifikliğinin azalabileceği göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle karaciğerde fibrozis oranının kanıtlandığı biyopsi sonuçları ile birlikte geniş bir hasta grubu üzerinde çalışma yapılması gerekmektedir (139).

Araştırmamız retrospektif bir tasarıma sahip olup, bu türde çalışmaların getirdiği birtakım kısıtlamaları barındırmaktadır. Sadece tek bir marka ultrason cihazı kullanılmış ve sonografik değerlendirme incelemeleri aynı radyolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Aynı operatör tarafından aynı cihaz ile yapılan ölçümler, örnekleme ve objektiflik konusunda belirli hata payları içerebilir. Ayrıca, NAYKH için altın standart olarak kabul edilen karaciğer biyopsisi veya MR ile korelasyon yapılmamış olması, çalışmamızın negatif prediktif öngörüsünü değerlendirmemizi engellemiş ve önemli bir eksiklik olarak öne çıkmıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, iki veya daha fazla operatörün katılımıyla tekrarlanabilirlik analizi yapılması önerilmektedir. Çalışmamız tek merkezli olup, farklı popülasyonlarda nasıl sonuçlar vereceğine dair genel bir çıkarım yapmak mümkün değildir. Şiddetli fibrozis veya siroz vakaları değerlendirme dışı bırakıldığı için, kronik hastalıkların sonuçlara etkisini net bir şekilde belirlemek mümkün olmamıştır.

Örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olması, çalışmamızın genel geçerliliğini etkileyen faktörlerden biridir. Bu nedenle, bulgularımızın daha geniş hasta kohortlarıyla doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca, çalışma yalnızca Türkiye'deki hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş olup, farklı etnik gruplardan bireylerin dahil edilmediği göz önünde bulundurulmalıdır. NAYKH'nin farklı coğrafi ve etnik gruplardaki etkilerini daha iyi anlamak için uluslararası iş birliği ile geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda cilt altı yağlı doku kalınlığının sonografik verilere etkisi araştırılamamış olup, ileri araştırmaların bu konuyu ele alması gerekmektedir. Son olarak, ultrason teknolojisinin geliştirilerek geri saçılma katsayısı gibi ek sinyallerin dahil edilmesiyle, steatoz derecelerinin daha doğru sınıflandırılabilmesi düşünülmektedir. Bu nedenle, gelecekte daha kapsamlı ve ileri tekniklerin kullanıldığı çalışmalar yapılması önerilmektedir.

6.SONUÇ

Karaciğer yağlanması değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal ve radyolojik parametreler, tanısal doğruluk açısından önemli ipuçları sunmaktadır. Çalışmamızda incelenen parametrelerin non-invaziv olması, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması, düşük maliyetli ve hızlı uygulanabilir yöntemler olması nedeniyle birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerinde kullanıma uygun olduğu görülmektedir.

Biyokimyasal belirteçler açısından, ALT/AST oranının hepatosteatozun tanısında önemli bir belirteç olduğu görülmüştür. GGT ve trigliserit seviyelerinin de NAYKH ile güçlü bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Ancak, bu biyokimyasal parametrelerin tek başına kullanılmasının tanısal doğruluğu sınırlayabileceği ve daha yüksek güvenilirlik için diğer non-invaziv yöntemlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Karaciğer büyüklüğü ve trigliserit seviyeleri, karaciğer yağlanması ile güçlü bir ilişki göstermesi nedeniyle, rutin klinik değerlendirmelerde dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir.

Biyokimyasal ve antropometrik veriler ile hesaplanan FLİ ve HSI indekslerinin NAYKH'nin taranmasında etkili olabileceği gösterilmiş, indekslerin özellikle geniş popülasyonlarda kullanılabilecek non-invaziv ve kolay hesaplanabilir yöntemler olduğu belirlenmiştir. Çalışmamız, FLİ'nin HSI'ye kıyasla daha yüksek tanısal doğruluk sunduğunu, B-mod ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. İndekslerin yüksek korelasyon göstermesi, bu testlerin güvenilirliğini artırarak, hasta yönetiminde biyopsi gibi invaziv yöntemlere olan ihtiyacı azaltabilir.

BMI'nin NAYKH tanısında bir risk faktörü olduğu ve yüksek BMI seviyelerinin karaciğer yağlanma riskini belirgin şekilde artırdığı göstermektedir. BMI'nin NAYKH'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını ve hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, BMI'nin metabolik faktörlerden etkilenebileceği ve tanısal doğruluğunun bazı hasta gruplarında sınırlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Ultrason tabanlı görüntüleme yöntemleri arasında LTİ ve HRİ gibi parametrelerin de NAYKH'nin tanısında önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Çalışmamız, LTİ'nin karaciğer parankimasındaki yapısal değişiklikleri değerlendirmede etkili olduğunu ve steatozun şiddeti ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. HRİ'nin ise bazı hasta gruplarında tanısal gücünün sınırlı olabileceği ve özellikle ileri evre fibrozis vakalarında dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız NAYKH'nin tanısında ultrason tabanlı görüntüleme yöntemleri ve biyokimyasal belirteçlerin kombinasyonunun tanısal doğruluğu artırabileceğini göstermektedir. USAT, en yüksek doğruluk oranına sahip yöntem olarak öne çıkarken FLİ skoru ve LTİ gibi belirteçlerin yüksek tanısal doğruluğa sahip olması, bu yöntemlerin klinik kullanımda büyük potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Non-invaziv yöntemlerin yaygınlaşması, hastalığın erken teşhis edilmesini kolaylaştırarak klinik yönetimin daha etkili hale gelmesine katkı sağlayabilir. Ancak, bu yöntemlerin farklı etnik ve coğrafi popülasyonlarda daha geniş kapsamlı çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Özellikle ileri evre fibrozis ve siroz hastalarını da içeren çalışmaların yapılması, yöntemin güvenilirliğini ve klinik kullanımını daha iyi anlamak açısından önem arz etmektedir. Gelecekte yapılacak geniş ölçekli çalışmalar, bu belirteçlerin daha yaygın kullanımını sağlayarak, karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesinde non-invaziv yöntemlerin altın standart haline gelmesine katkı sağlayacaktır.

7.KAYNAKÇA

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, vd. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15(1):11-20.
2. Teng MLP, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJH, Lim WH, vd. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2023;29(suppl1):32-42.
3. Mikolašević I, Kanižaj TF, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease - a growing public health problem. *Croat Med J* 2021;62(1):1-3.
4. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, vd. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019;69(6):2672-2682.
5. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, vd. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41(6):1313-1321.
6. Rinella ME, Lazarus J V, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, vd. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023;79(6):1542-1556.
7. Ferraioli G, Berzigotti A, Barr RG, Choi BI, Cui XW, Dong Y, vd. Quantification of Liver Fat Content with Ultrasound: A WFUMB Position Paper. *Ultrasound Med Biol* 2021;47(10):2803-2820.
8. Ferraioli G, Maiocchi L, Raciti MV, Tinelli C, de Silvestri A, Nichetti M, vd. Detection of Liver Steatosis With a Novel Ultrasound-Based Technique: A Pilot Study Using MRI-Derived Proton Density Fat Fraction as the Gold Standard. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10(10). doi:10.14309/CTG.000000000000081.
9. Zhang Y, Fowler KJ, Hamilton G, Cui JY, Sy EZ, Balanay M, vd. Liver fat imaging-a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging. *Br J Radiol* 2018;91(1089). doi:10.1259/BJR.20170959.
10. Lee DH. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification. *Clin Mol Hepatol* 2017;23(4):290-301.
11. Dietrich CF, Shi L, Löwe A, Dong Y, Potthoff A, Sparchez Z, vd. Conventional ultrasound for diagnosis of hepatic steatosis is better than believed. *Z Gastroenterol* 2022;60(8):1235-1248.
12. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, vd. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017;66(5):1022-1030.
13. Tamaki N, Koizumi Y, Hirooka M, Yada N, Takada H, Nakashima O, vd. Novel quantitative assessment system of liver steatosis using a newly developed attenuation measurement method. *Hepatol Res* 2018;48(10):821-828.
14. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, vd. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77(5):1797-1835.

15. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, vd. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int* 2021;41(2):261-270.
16. Stern C, Castera L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. *Hepatol Int* 2017;11(1):70-78.
17. Of journal "Morphologia" E office. Langman's Medical Embryology. 14th Edition, 2018 Author: T.W. Sadler. *Morphologia* 2019;13(4):90-96.
18. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell* 2010;18(2):175-189.
19. Zhao R, Duncan SA. Embryonic development of the liver. *Hepatology* 2005;41(5):956-967.
20. Moore KL., Persaud TVN., Torchia MG. The developing human : clinically oriented embryology. 2020:503.
21. Si-Tayeb K, Noto FK, Nagaoka M, Li J, Battle MA, Duris C, vd. Highly efficient generation of human hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cells. *Hepatology* 2010;51(1):297-305.
22. Malarkey DE, Johnson K, Ryan L, Boorman G, Maronpot RR. New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicol Pathol* 2005;33(1):27-34.
23. Functions of Cells and Human Body • Multimedia textbook. Available at: <https://fbt.cz/en/>. Erişim Şubat 25, 2025.
24. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell* 2010;18(2):175-189.
25. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21(3):311-335.
26. Saxena R, Theise ND, Crawford JM. Microanatomy of the human liver-exploring the hidden interfaces. *Hepatology* 1999;30(6):1339-1346.
27. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver Anatomy. *Surgical Clinics of North America* 2010;90(4):643-653.
28. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982;6(1):3-9.
29. Van Gulik TM, Van Den Esschert JW. James Cantlie's early messages for hepatic surgeons: how the concept of pre-operative portal vein occlusion was defined. *HPB (Oxford)* 2010;12(2):81.
30. Susan Standring - Gray's Anatomy_ The Anatomical Basis of Clinical Practice-Elsevier (c2016)2.
31. Hertzberg, B. S., & Middleton, W. D. (2016). *Ultrasound The Requisites* (3rd ed.). Elsevier.
32. Heloury Y, Leborgne J, Rogez JM, Robert R, Barbin JY, Hureau J. The caudate lobe of the liver. *Surg Radiol Anat* 1988;10(1):83-91.
33. Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2009). *Clinically Oriented Anatomy* (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
34. Bismuth H. Revisiting liver anatomy and terminology of hepatectomies. *Ann Surg* 2013;257(3):383-386.

35. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg* 1999;16(6):459-467.
36. Orcutt ST, Kobayashi K, Sultenfuss M, Hailey BS, Sparks A, Satpathy B, vd. Portal Vein Embolization as an Oncosurgical Strategy Prior to Major Hepatic Resection: Anatomic, Surgical, and Technical Considerations. *Front Surg* 2016;3. doi:10.3389/FSURG.2016.00014/FULL.
37. Nikolaev S, Cotin S. Estimation of boundary conditions for patient-specific liver simulation during augmented surgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2020;15(7):1107-1115.
38. Stättermayer AF, Traussnigg S, Dienes HP, Aigner E, Stauber R, Lackner K, vd. Hepatic steatosis in Wilson disease--Role of copper and PNPLA3 mutations. *J Hepatol* 2015;63(1):156-163.
39. De Luca-Johnson J, Wangenstein KJ, Hanson J, Krawitt E, Wilcox R. Natural History of Patients Presenting with Autoimmune Hepatitis and Coincident Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016;61(9):2710-2720.
40. Thijssen JM. Ultrasonic speckle formation, analysis and processing applied to tissue characterization. *Pattern Recognit Lett* 2003;24(4-5):659-675.
41. Schäffler A, Schölmerich J, Büchler C. Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue--emerging role in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2(6):273-280.
42. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004;114(2):147-152.
43. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005;22(9):1129-1133.
44. Comar KM, Sterling RK. Review article: Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(2):207-215.
45. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two "Hits"? *Gastroenterology* 1998;114(4 1):842-845.
46. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, vd. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012;47(5):586-595.
47. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, vd. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2015;50(4):364-377.
48. Ajmera V, Park CC, Caussy C, Singh S, Hernandez C, Bettencourt R, vd. Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Associates With Progression of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018;155(2):307-310.e2.
49. Petzold G, Lasser J, Rühl J, Bremer SCB, Knoop RF, Ellenrieder V, vd. Diagnostic accuracy of B-Mode ultrasound and Hepatorenal Index for graduation of hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2020;15(5). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0231044.
50. Bertot LC, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2016;17(5). doi:10.3390/IJMS17050774.

51. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, vd. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73(1):202-209.
52. Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, Lee C, Kwon H, Chung GE. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. *Am J Gastroenterol* 2012;107(12):1852-1858.
53. Ajmera V, Loomba R. Imaging biomarkers of NAFLD, NASH, and fibrosis. *Mol Metab* 2021;50:101167.
54. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, vd. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73(1):202-209.
55. Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward More Accurate Nomenclature for Fatty Liver Diseases. *Gastroenterology* 2019;157(3):590-593.
56. Manka PP, Kaya E, Canbay A, Syn W-K. A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, and Efficacy of Anti-diabetic Drugs Used in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2021;66:3676-3688.
57. Patel R, Mueller M, Doerr C. Alcohol-Associated Liver Disease (Nursing). *StatPearls* 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568777/>. Erişim Şubat 15, 2025.
58. Abenavoli L, Beaugrand M. Transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2012;11(2):172-178.
59. Ohashi K, Pimienta M, Seki E. Alcoholic liver disease: A current molecular and clinical perspective. *Liver Res* 2018;2(4):161-172.
60. Rumack, C. M., Wilson, S. R., Charboneau, J. W., & Levine, D. (2016). *Ultrasound The Requisites* (3rd ed.). Elsevier.
61. Ferraioli G, Monteiro LBS. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol* 2019;25(40):6053-6062.
62. Zeng KY, Bao WYG, Wang YH, Liao M, Yang J, Huang JY, vd. Non-invasive evaluation of liver steatosis with imaging modalities: New techniques and applications. *World J Gastroenterol* 2023;29(17):2534-2550.
63. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, vd. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54(3):1082-1090.
64. Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2008;7(3):212-220.
65. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, vd. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64(6):1388-1402.

66. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, vd. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Digestive and Liver Disease* 2006;38(7):485-489.
67. Layer G, Zuna I, Lorenz A, Haberkorn U, Van Kaick G, R  th U, vd. Computerized ultrasound B-scan texture analysis of experimental fatty liver disease: influence of total lipid content and fat deposit distribution. *Ultrason Imaging* 1990;12(3):171-188.
68. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, vd. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis* 2006;38(7):485-489.
69. D  carie P-O, Lepanto L, Billiard J-S, Oliv   D, Murphy-Lavall  e J, Kauffmann C, vd. Fatty liver deposition and sparing: a pictorial review. *Insights Imaging* 2011;2(5):533-538.
70. Alizadeh A, Mansour-Ghanaei F, Roozdar A, Joukar F, Sepehrimanesh M, Hojati SA, vd. Laboratory Tests, Liver Vessels Color Doppler Sonography, and FibroScan Findings in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Observation Study. *J Clin Imaging Sci* 2018;8(1). doi:10.4103/JCIS.JCIS_93_17.
71. Mohammadinia AR, Bakhtavar K, Ebrahimi-Daryani N, Habibollahi P, Keramati MR, Fereshtehnejad SM, vd. Correlation of hepatic vein Doppler waveform and hepatic artery resistance index with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Ultrasound* 2010;38(7):346-352.
72. Liu LP, Dong BW, Yu XL, Zhang DK, Li X, Li H. Analysis of focal spared areas in fatty liver using color Doppler imaging and contrast-enhanced microvessel display sonography. *J Ultrasound Med* 2008;27(3):387-394.
73. Bozic D, Podrug K, Mikolasevic I, Grgurevic I. Ultrasound Methods for the Assessment of Liver Steatosis: A Critical Appraisal. *Diagnostics* 2022;12(10). doi:10.3390/diagnostics12102287.
74. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, vd. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(4):909-914.
75. D'Hondt A, Rubesova E, Xie H, Shamdasani V, Barth RA. Liver Fat Quantification by Ultrasound in Children: A Prospective Study. *AJR Am J Roentgenol* 2021;217(4):996-1006.
76. 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;199(5):997-1002.
77. Petzold G, Lasser J, R  hl J, Bremer SCB, Knoop RF, Ellenrieder V, vd. Diagnostic accuracy of B-Mode ultrasound and Hepatorenal Index for graduation of hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2020;15(5). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0231044.
78. Tan ZX, Mehta B, Kusel K, Seow J, Zelesco M, Abbott S, vd. Hepatic steatosis: Qualitative and quantitative sonographic assessment in comparison to histology. *Australas J Ultrasound Med* 2024;27(3). doi:10.1002/AJUM.12381.
79. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, vd. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2708-2715.

80. Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D, Carulli L, Losi L, Day CP, vd. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver Int* 2012;32(8):1242-1252.
81. Tada T, Iijima H, Kobayashi N, Yoshida M, Nishimura T, Kumada T, vd. Usefulness of Attenuation Imaging with an Ultrasound Scanner for the Evaluation of Hepatic Steatosis. *Ultrasound Med Biol* 2019;45(10):2679-2687.
82. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Yoon JH, Lee DH, Lee JY, vd. Prospective Evaluation of Hepatic Steatosis Using Ultrasound Attenuation Imaging in Patients with Chronic Liver Disease with Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction as the Reference Standard. *Ultrasound Med Biol* 2019;45(6):1407-1416.
83. Welman CJ, Saunders J, Zelesco M, Abbott S, Boardman G, Ayonrinde OT. Hepatic steatosis: Ultrasound assessment using attenuation imaging (ATI) with liver biopsy correlation. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2023;67(1):45-53.
84. Rocca A, Komici K, Brunese MC, Pacella G, Avella P, Di Benedetto C, vd. Quantitative ultrasound (QUS) in the evaluation of liver steatosis: data reliability in different respiratory phases and body positions. *Radiologia Medica* 2024;129(4):549-557.
85. Huang YL, Bian H, Zhu YL, Yan HM, Wang WP, Xia MF, vd. Quantitative Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Ultrasound Attenuation Imaging in a Biopsy-Proven Cohort. *Acad Radiol* 2023;30 Suppl 1:S155-S163.
86. Tan ZX, Mehta B, Kusel K, Seow J, Zelesco M, Abbott S, vd. Hepatic steatosis: Qualitative and quantitative sonographic assessment in comparison to histology. *Australas J Ultrasound Med* 2024;27(3):179-188.
87. Barr RG. Ultrasound of Diffuse Liver Disease Including Elastography. *Radiol Clin North Am* 2019;57(3):549-562.
88. Oelze ML, Mamou J. Review of Quantitative Ultrasound: Envelope Statistics and Backscatter Coefficient Imaging and Contributions to Diagnostic Ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2016;63(2):336-351.
89. Labyed Y, Milkowski A. Novel Method for Ultrasound-Derived Fat Fraction Using an Integrated Phantom. *J Ultrasound Med* 2020;39(12):2427-2438.
90. Kadah YM, Farag AA, Zurada JM, Badawi AM, Youssef ABM. Classification algorithms for quantitative tissue characterization of diffuse liver disease from ultrasound images. *IEEE Trans Med Imaging* 1996;15(4):466-478.
91. Lu ZF, Zagzebski JA, Lee FT. Ultrasound backscatter and attenuation in human liver with diffuse disease. *Ultrasound Med Biol* 1999;25(7):1047-1054.
92. Paige JS, Bernstein GS, Heba E, Costa EAC, Fereirra M, Wolfson T, vd. A Pilot Comparative Study of Quantitative Ultrasound, Conventional Ultrasound, and MRI for Predicting Histology-Determined Steatosis Grade in Adult Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(5):W168-W177.
93. Jeon SK, Lee JM, Joo I. Clinical Feasibility of Quantitative Ultrasound Imaging for Suspected Hepatic Steatosis: Intra- and Inter-examiner Reliability and Correlation with Controlled Attenuation Parameter. *Ultrasound Med Biol* 2021;47(3):438-445.

94. Mamou J, Oelze ML. Quantitative ultrasound in soft tissues. *Quantitative Ultrasound in Soft Tissues* 2013;1-444.
95. Park J, Lee JM, Lee G, Jeon SK, Joo I. Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using Advanced Imaging Techniques: Focusing on New Quantitative Ultrasound Techniques. *Korean J Radiol* 2022;23(1):13-29.
96. Paige JS, Bernstein GS, Heba E, Costa EAC, Fereirra M, Wolfson T, vd. A Pilot Comparative Study of Quantitative Ultrasound, Conventional Ultrasound, and MRI for Predicting Histology-Determined Steatosis Grade in Adult Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(5):W168-W177.
97. Ozturk A, Grajo JR, Gee MS, Benjamin A, Zubajlo RE, Thomenius KE, vd. Quantitative Hepatic Fat Quantification in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Using Ultrasound-Based Techniques: A Review of Literature and Their Diagnostic Performance. *Ultrasound Med Biol* 2018;44(12):2461-2475.
98. 2-Choi, B. I. (2019). Quantitative ultrasound imaging for fatty liver disease. *Ultrasound in & Biology*, 45(S1), S32-S33.
99. Zeng KY, Bao WYG, Wang YH, Liao M, Yang J, Huang JY, vd. Non-invasive evaluation of liver steatosis with imaging modalities: New techniques and applications. *World J Gastroenterol* 2023;29(17):2534-2550.
100. Zhou Z, Zhang Q, Wu W, Wu S, Tsui PH. Hepatic steatosis assessment using quantitative ultrasound parametric imaging based on backscatter envelope statistics. *Applied Sciences (Switzerland)* 2019;9(4). doi:10.3390/app9040661.
101. Lee DH. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification. *Clin Mol Hepatol* 2017;23(4):290-301.
102. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, vd. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75(3):659-689.
103. Bozic D, Podrug K, Mikolasevic I, Grgurevic I. Ultrasound Methods for the Assessment of Liver Steatosis: A Critical Appraisal. *Diagnostics* 2022;12(10):2287.
104. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, vd. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41(6):1313-1321.
105. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res* 2012;2012. doi:10.1155/2012/145754.
106. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, vd. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77(5):1797-1835.
107. Chen L Da, Huang JF, Chen QS, Lin GF, Zeng HX, Lin XF, vd. Validation of fatty liver index and hepatic steatosis index for screening of non-alcoholic fatty liver disease in adults with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2019;132(22):2670.

108. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, vd. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease* 2010;42(7):503-508.
109. Sviklāne L, Olmane E, Dzērve Z, Kupčs K, Pīrāgs V, Sokolovska J. Fatty liver index and hepatic steatosis index for prediction of non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* 2018;33(1):270-276.
110. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, vd. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6. doi:10.1186/1471-230X-6-33.
111. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, Livingstone R, Klüppelholz B, Keßel K, vd. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One* 2014;9(4). doi:10.1371/journal.pone.0094059.
112. Lilliefors HW. On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown. *J Am Stat Assoc* 1967;62(318):399-402.
113. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143(1):29-36.
114. MacHado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2016;150(8):1769-1777.
115. Simon G, Heckmann V, Tóth D, Pauka D, Petrus K, Molnár TF. The effect of hepatic steatosis and fibrosis on liver weight and dimensions. *Leg Med* 2020;47:101781.
116. Dorostghol M, Gharibvand MM, Hanafi MG, Motamedfar A. Comparison of size of the liver between patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy controls. *J Family Med Prim Care* 2024;13(2):425-430.
117. Xuan Y, Wu D, Zhang Q, Yu Z, Yu J, Zhou D. Elevated ALT/AST ratio as a marker for NAFLD risk and severity: insights from a cross-sectional analysis in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15. doi:10.3389/fendo.2024.1457598.
118. Rikhi R, Singh T, Modaresi Esfeh J. Work up of fatty liver by primary care physicians, review. *Annals of Medicine and Surgery* 2020;50:41-48.
119. Minato-Inokawa S, Tsuboi-Kaji A, Honda M, Takeuchi M, Kitaoka K, Kurata M, vd. Associations of alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase with insulin resistance and β -cell function in women. *Scientific Reports* 2023 13:1 2023;13(1):1-7.
120. Fan R, Wang J, Du J. Association between body mass index and fatty liver risk: A dose-response analysis. *Scientific Reports* 2018 8:1 2018;8(1):1-7.
121. Chen LW, Huang MS, Shyu YC, Chien RN. Gamma-glutamyl transpeptidase elevation is associated with metabolic syndrome, hepatic steatosis, and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A community-based cross-sectional study. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2021;37(9):819-827.
122. Xuan Y, He F, Liu Q, Dai D, Wu D, Shi Y, vd. Elevated GGT to HDL ratio as a marker for the risk of NAFLD and liver fibrosis. *Scientific Reports* 2024 15:1 2025;15(1):1-17.
123. Semova I, Biddinger SB. Triglycerides in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Guilty Until Proven Innocent. *Trends Pharmacol Sci* 2021;42(3):183-190.

124. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2013;48(4):434.
125. Fennoun H, Mansouri S El, Tahiri M, Haraj NE, Aziz S El, Hadad F, vd. Interest of hepatic steatosis index (HSI) in screening for metabolic steatopathy in patients with type 2 diabetes. *Pan Afr Med J* 2020;37:270.
126. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(10):1209-1222.
127. Motamed N, Sohrabi M, Ajdarkosh H, Hemmasi G, Maadi M, Sayeedian FS, vd. Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2016;22(10):3023-3030.
128. Johnson SI, Fort D, Shortt KJ, Therapondos G, Galliano GE, Nguyen T, vd. Ultrasound stratification of hepatic steatosis using hepatorenal index. *Diagnostics* 2021;11(8). doi:10.3390/diagnostics11081443.
129. Srigandan S, Zelesco M, Abbott S, Welman CJ. Correlation between hepatorenal index and attenuation imaging for assessing hepatic steatosis. *Australas J Ultrasound Med* 2022;25(3):107-115.
130. Pirmoazen AM, Khurana A, Kaffas A El, Kamaya A. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Theranostics* 2020;10(9):4277-4289.
131. Petzold G. Role of Ultrasound Methods for the Assessment of NAFLD. *J Clin Med* 2022;11(15). doi:10.3390/jcm11154581.
132. Van Tran B, Ujita K, Taketomi-Takahashi A, Hirasawa H, Suto T, Tsushima Y. Reliability of ultrasound hepatorenal index and magnetic resonance imaging proton density fat fraction techniques in the diagnosis of hepatic steatosis, with magnetic resonance spectroscopy as the reference standard. *PLoS One* 2021;16(8 August). doi:10.1371/journal.pone.0255768.
133. Wang JH, Hung CH, Kuo FY, Eng HL, Chen CH, Lee CM, vd. Ultrasonographic quantification of hepatic-renal echogenicity difference in hepatic steatosis diagnosis. *Dig Dis Sci* 2013;58(10):2993-3000.
134. Chauhan A, Sultan LR, Furth EE, Jones LP, Khungar V, Sehgal CM. Diagnostic accuracy of hepatorenal index in the detection and grading of hepatic steatosis. *J Clin Ultrasound* 2016;44(9):580-586.
135. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, vd. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(4):909-914.
136. de Almeida e Borges VF, Diniz ALD, Cotrim HP, Rocha HLOG, Andrade NB. Sonographic hepatorenal ratio: a noninvasive method to diagnose nonalcoholic steatosis. *J Clin Ultrasound* 2013;41(1):18-25.
137. Han A, Zhang YN, Boehringer AS, Montes V, Andre MP, Erdman JW, vd. Assessment of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease by using quantitative US. *Radiology* 2020;295(1):106-113.

138. Jung EM, Dong Y, Jung F. Current aspects of multimodal ultrasound liver diagnostics using contrast-enhanced ultrasonography (CEUS), fat evaluation, fibrosis assessment, and perfusion analysis - An update. *Clin Hemorheol Microcirc* 2023;83(2):181-193.
139. Jiang M, Zhang X, Wu X, Xu Z, Pan J, He H, vd. The diagnostic value of novel ultrasound attenuation analysis in detecting liver steatosis identified by the controlled attenuation parameter: a diagnostic accuracy study. *Ann Transl Med* 2023;11(2):38-38.





T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
17/09/2024	7	2024/7-8

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi, Mahmut ÇORAPLI'nın "Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında laboratuvar ve ultrasonografinin korelasyonu" adlı proje için hazırlanmış olan ve 04/09/2024 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(İmza)

Prof. Dr. Gülnur TARIHAN
Üye

(İmza)

Prof. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Muhittin ÖNDERCI
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. İsmail AĞIR
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. Serdar OLT
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Nezir YILMAZ
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Talip KARAÇOR
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Ayşe TAŞ
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Savaş SAĞMAK
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Tuba Koç ÖZKAN
Üye