

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında radyolojik ve patolojik özellikler

Dr. Mustafa CANKURTARAN¹, Dr. Serap ARSLAN²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara



Dr. Mustafa CANKURTARAN

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) hastalının büyük çoğunluğu (%45-100) asemptomatiktir (1). Genelde başka nedenlerle yapılan ultrasonografilerinde karaciğer yağlanması ya da kan tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (2) saptanması ile kliniklere başvurulur. Nonalkolik steatohepatitis ise histopatolojik bir tanıdır. Bugün için her iki hastalığın tanısında histopatoloji altın standart olsa da ilerleyen radyolojik tetkiklerin kullanımı ve güvenilirliği giderek artmaktadır. Ancak hiçbir radyolojik tetkik steatohepatit tanısında histopatolojik değerlendirmenin yerini alamamıştır.

A-NAYKH-RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

1-Ultrasonografi

Karaciğer yağlanması gösterilmesinde en uzun süredir ve en sık kullanılan radyolojik tetkik ultrasonografidir. Ultrasonografide karaciğer parankim ekojenitesinin arttığı, karaciğer parankim attenuasyonunun varlığı görülür (3). Ekojenite genelde NAYKH'ında diffüz olarak artmıştır. Bazen ultrasonografi ile diğer diffüz karaciğer parankim ekojenitesini arttıran sebepleri yağlı karaciğerden ayırtetmek mümkün olmayabilir. Karaciğer fibrozisi ve karaciğer steatozu sonografik olarak benzer bulgular verebilir (4). Bu yüzden görülen ekojenite paternine yağlı-fibrotik patternde denir. Ultrasonografinin en önemli avantajı kolay uygulanabilir, non invazif ve ucuz olması iken, tecrübeli kişilerce yapılmadığında sıklıkla yanlış sonuçlar vermektedir. Ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması derecelendirmeye çalışıldığında, sonuçların sensitivite ve spesifitesi düşük olduğundan üzerinde net olarak anlaşılması bir gradeleme (derecelendirme) sistemi yoktur (5).

USG ile diffüz karaciğer parankim hasarının değerlendirilmesi için yapılan testlerde USG'nin sensitivitesi kronik hepatitler, steatoz, siroz, tumor gibi patolojik tanımlarla mukayese edilmiş ve yağlanma için %55-80 sensitivite, %92 pozitif prediktif değer bulunmuştur (4). Yine aynı çalışmadaki testlerin sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Karaciğer hastalıklarında ultrasonografinin duyarlılığı

Histolojik Lezyon	USGpozitif prediktif değer%	USGnegatif prediktif değer%
Steatozis	92.5	40
Kronik persistan hepatit	86	30
Kronik aktif hepatit	96	14
Siroz	95	42
Tümör	94	74

USG'nin karaciğer yağlanması saptamak konusunda yeterli olduğu, ancak özellikle negatif prediktif değerlerin yüksek olmasının bir dezavantaj olduğu bilinmektedir (6). Normal bir USG'de karaciğerde yağlanma olabilir de, hastalarda gerçekte orta derecede ya da belirgin steatoz olduğunda USG'de karaciğerin belirgin parlak olarak görülmektedir ve USG'de görebilmek için karaciğerde en az %30'luk bir yağlanmanın olması gerektiği bildirilmiştir. Karaciğer fibrozisini saptamada ise histolojik sonuçlarla arasında %48-60 bir korelasyon gösterilmiştir. Hem karaciğer yağlanması hem de fibrozis ile USG'de yoğunluk, attenuasyon, ve ekojenite dağılımı ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (4). Yağlı karaciğerde USG'de, vasküler ekolarda detay kaybı, ekojenite, ve attenuasyon ile histolojik bulgularla korele sonuçlar vermiştir. Aslında hem steatoz hem de yağlanma USG'de benzer şekillerde değişiklikler yapmaktadır (7). Attenuasyonun belirginleşmesi eskiden fibrozis ve siroz için anlamlı kabul edilirken, çalışmalarda karaciğer yağlanması ile daha korele sonuçlar verildiği görülmüştür. USG'deki parlaklık artışı hem yağlanma, hem de fibrozisten kaynaklanıyor olabilir (8). Karaciğer histolojisindeki inflamasyon ile nekroz, hiçbir ultrasonografik veri ile korele sonuçlar vermemiştir. Bu sebepten dolayı USG, NAYKH ve NASH tanısında sıklıkla kullanılmasına rağmen, altın standart halen karaciğerin histopatolojik olarak değerlendirilmesidir.

2. Tomografi

BT ile karaciğer yağlanması değerlendirilirken karaciğer ve dalak densiteleri ölçülür. Aradaki farkın -10 Hounsfield ünitesinden fazla olması karaciğer yağlanması varlığını gösterir (9). Normal karaciğerde kontrastsız BT'de, karaciğerde biraz daha fazla attenuasyon görülür ve yağlı karaciğer varlığında bu durum tersine döner (10) Karaciğer yağlanması olmayan normal insanlarda karaciğer densitesi dalaktan çok az daha fazladır,

yağlanma ile hepatositlerde trigliseridlerin birikimi sonucu karaciğer densitesi azalır. Karaciğer yağlanma amaçlı, BT ile değerlendirirken kontrast öncesi ve kontrast sonrası görüntüler alınmalı ve karşılaştırılmalıdır. Kontrast maddenin verilme hızı, tipi, miktan tetkik sonuçlarını etkileyebileceğinden karaciğer yağlanması için merkezlerin standart bir BT protokolü olmalıdır. Karaciğer yağlanması değerlendirilirken BT'nin USG'ye klinik olarak ve de takip açısından maliyet analizleride düşünüldüğünde herhangi bir üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir (11).

Karaciğer hastalıklarında splenomegali genelde PHT'un bir sonucu olarak görülen bir bulgudur. Balonlaşmış hepatositlerin sinüzoidleri sıkıştırması yada terminal hepatik venüllerin kalınlaşması sunucunda genelde PHT oluşur. NASH'de PHT sık görülmezken 25%'e yakın hastada splenomegali görülmüştür. Tomografi ile NAYKH olan hastalarda hafif splenomegalinin görüldüğü ve bununda karaciğer yağlanması miktan ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (11). Hastaların BT'lerinde hiçbir kollateral damara rastlanmamasını, ölçülmediği halde PHT'un az miktarda olabileceğini iddia eden yayınlar vardır (12). BT ile karaciğer ve dalak yoğunlukları ölçülür ve karaciğer/dalak oranının karaciğer yağlanması ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (13). Dalak volümünü BT ile ölçümünün herhangi bir klinik önem taşımadığı bildirilmiştir ancak diğer splenomegali sebepleri araştırılırken yağlı karaciğerinde düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (14).

Karaciğer yağlanması değerlendirilirken interkostal adale yada paraspinal adale densiteside karaciğer densitesi ile mukayese edilebilir. Paravertabral adale densitesi ölçüldüğünde kasdaki attenuasyon ile karaciğer attenuasyon arasındaki farkın yağlanmayı gösterebileceği bildirilmiştir (10).

Tablo 2. Nonalkolik steatohepatitte karaciğer biyopsi bulguları.

Tanı için gerekli	Sıklıkla var, tanı için şart değil	Olabilir, ancak tanı için şart değil	Çok nadir, başka tanı düşündürür
*Steatoz; (makro ya da mikro)	Zon-3 perisinüzoidal fibrozis- yada terminal dönemde santral-portal köprüleşme fibrozisi	Zon-3 hepatositlerde Mallory cisimcikleri (tam oluşmamış, ubiQUITIN ve sitokeratin antikorları gerekebilir)	Mikrovezikülersteatoz (Ağırlıklı yada saf olması)
*Kaşıksık, hafif lobüler inflamasyon, polimorfonükleer lökositler, yer yer mononükleer hücreler	Zon-1 hepatositler glikojenize çekirdekçik	Prusyan marvisi ile granular ve hepatositler demir	Perivenüler fibrozis, sklerozan hiyalin nekroz
*Hepatositler balonlaşma, özellikle steatotik hücrelerin yanında ve zon-3 bölgesinde	Lipogranulomlar, genelde küçük ve lobüler, yağ kistleri		Portal inflamasyonun ağırlıklı olması, tek başına portal yada periportal fibrozis, epitheloid granulom
	Asidofil cisimcikler yada PAS+ küpfer hücreleri		Kolestaz, safra yolu lezyonu

3. Magnetik rezonans görüntüleme (MR)

Yağlı karaciğer hastalığı değerlendirilirken MR yada daha sofistike radyolojik yöntemlerle ilgili çalışmalar son yıllarda artmıştır. Burada amaç nonspesifik ve sensitivitesi düşük olan USG'nin hepatik fibrozis ve karaciğer hasarının boyutu hakkında bilgi vermemesi ve hastaların çoğu zaman tanı için biyopsiye ihtiyaç duymasının ortadan kaldırılmasıdır. Bir diğer yönü de NAYKH'ında bir kısım hastada görülen fokal yağlanma alanlarının bir tümörle ilişkisinin varlığının ortaya çıkarılmasıdır (15). Ancak şu ana kadar karaciğer hasarının boyutu ile korele sonuçlar veren bir radyolojik yöntem saptanamamıştır.

MR ayrıca hemokromatozis hastalarında eşlik eden bir steatozun varlığını araştırmak amacı ile de deneysel amaçlı kullanılmıştır. Demir, klasik tetkiklerde yağlanmanın görülmesini engelleyeceğinden bu hastalarda klinik olarak şart olmamakla birlikte MR-spektroskopi ile böyle bir yağlanmanın varlığı gösterilebilir.

4. Fokal karaciğer yağlanması ve yağlanmadan korunmuş alan

Fokal olarak yağlanmanın olmadığı alanlar radyolojik olarak önem taşırlar (16). Çünkü böyle bir yağlanma yada yağlanmanın belli bir alanda olmaması tümöral oluşum lehine ya da aleyhine olabilir. Portal ven akımının engelendiği alanlarda yağ dağılımı olmayacağından bu alanlarda karaciğer yağlanması görülmez (17). Bu şekilde yağlanmadan korunmuş alanların en sık olduğu

yer sol portal ven ve bazen aberran gastrik venlerle beslenen karaciğer sol lobunun medial segmentinin posterior yüzüdür.

Karaciğer yağlanmasını fokal olarak olmadığı alanlar tümör etrafında da görülebilir, burada da portal akımın azalması, tümör etrafındaki hepatik venüllerin sıkışması, arterioportal şant gelişimi gibi sebepler ortaya atılmıştır (18). Bu lezyonların ayırıcı tanısını zorlaştığı ve klinik olarak malignansi şüphesi olan vakalarda farklı MR teknikleri ile ayırım yapmak mümkün olabilir.

Fokal steatoz ise diğer kliniğe göre daha az görülür, genelde subkapsülerdir. Pseudokitle görünümü verir, biyopsilerde benign steatoz bulunur. Radyolojik olarak bazen ayırımı yapmak mümkün olmayabilir. Eğer kimyasal-shift-MR ile fokal hepatik lezyon içinden sinyal gelmiyorsa, bu kitle ya da tümör aleyhine değerlendirilir (19).

B. HİSTOPATOLOJİ

1. Patolojik tanımlar ve genel değerlendirme

NASH klinik ve histopatolojik bir tanıdır. Bugüne kadar biyopsi yapmadan klinik ve laboratuvar verileriyle hastalık tanısını koymak için gösterilen çabalara rağmen, karaciğer biyopsi tanısı olmadan NASH tanısı ve diğer karaciğer hastalıklarından ayırıcı tanı yapılamaz (20). Hastaların alkol kullanmadığının bilinmesi ve karaciğer biyopsisinde alkolik hepatit benzeri bulguların varlığı gereklidir. Biyopsiler değerlendirilirken, diğer karaciğer

Tablo 3. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında histopatolojik derecelendirme (grade)

	Steatoz	Lobüler İnflamasyon	Balon dejenerasyon	Portal inflamasyon
Grade-1 Hafif	Makroveziküler ağırlıklı, lobüllerin %33-66sında	Dağınık ve hafif akut inflamasyon	Nadir, zon3de	Yok yada hafif
Grade-2 Orta	Makro-mikroveziküler her şiddette	Polimorfomükleer hücreler perisellüler fibrozis, hafif kronik iltihabi reaksiyon	Belirgin ve zon3'de	Hafif-orta
Grade-3 Ağır	%>66,panasinar,ve kanşık	Dağınık akut ve kronik inflamasyon	Belirgin ve ağırlıklı olarak zon3'de	Hafif yada şiddetli

hastalıklarının ko-morbid hastalık olarak bulunabileceği unutulmamalıdır. Genel olarak patoloji laboratuvarlarında değerlendirilen karaciğer biyopsilerinin %2-7'sinde steatohepatitis bulguları olduğu bildirilmiştir (21)

NASH ilk olarak Ludwig tarafından alkol kullanmayan alkole bağlı karaciğer hastalığı benzeri patolojik bulguları olan insanlarda tanımlandığında primer(obesite ile ilişkili) ve sekonder olarak ikiye ayrılmıştı. Sonraki yıllarda da yağlı karaciğer hepatiti, idiopatik steatohepatit, steatofibrozis, pseudoalkolik karaciğer hastalığı gibi çoğu patolojik bulgulardan kaynaklanmış isimler verildi (20). Son olarak NAYKH ve onun Cleavealend grubu tarafından tanımlanan ve dört ana grubundan balon dejenerasyonu ve alkolik hepatit benzeri bulguları içeren hastalar NASH olarak tanımlandı (22). Buradaki patolojik sınıflama NASH tanısını koymada yetersiz kabul edildiği için son yıllarda tek tek patolojik bulgulardan yola çıkarak yeni bir patoloji sınıflaması yapılmaya çalışıldı.

Karaciğer biyopsileri NASH için değerlendirilirken paramkim yapısı, hepatosit anormallikleri, steatoz, inflamasyon, kollajen depolanması, demir boyası, PAS boyası ile incelenmelidir. İstenildiğinde ubiq-

uitin, sitokeratin7-18-19 içinde boyamalar yapılabilir. NASH'deki patolojik bulgular hastalığın etyopatogenezindeki çeşitliliğe benzerlik gösterir. Klasik denilebilecek bulguların yanı sıra, az görülen, spesifik olmayan bulgularda vardır. NASH'de görülen tüm karaciğer biyopsi bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir (22).

Karaciğer biyopsilerinin detaylı olarak değerlendirilmesi sonucunda NAYKH ve AKH arasında alkolik hepatit biyopsi bulguları gibi benzerlikler olsa da birçok farklı yönlerinin olduğunu göstermiştir. Hiçbir patoloji bulgusu steatohepatit için tek başına tanısal değildir, sıklıkla görülen hepatosellüler yağ(steato) ve inflamasyon(hepatitis) gibi bulgular da tanısal değildir ve diğer patoloji bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.

2. Steatoz patolojisi

NASH ile ilgili tüm patoloji serilerinde yer alan bir bulgudur, sıklıkla makrovezikülerdir ve çekirdeği periferde doğru iten hepatosit sitoplazmasındaki tek büyük vaküol şeklindedir ve hepatositler büyümüş görünürler. Özellikle şiddetli vakalarda hepatosit büyüklüğü ve çekirdek lokalizasyonunun korunmuş olduğu mikroveziküler steatozda tabloya eşlik eder. Mikroveziküler steatozun varlığı alkolik hepatitte

Tablo 4. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında histopatolojik evreleme (stage)

Evre	Zon-3 fibrozis	Portal fibrozis	Köprüleşme fibrozisi	siroz
1	Perisellüler, perisinüzoidal, fokal yada yaygın	yok	Yok	yok
2	1 ile aynı fokal-yaygın	Portal-periportal fibrozis	Yok	yok
3	Köprüleşen septa	Köprüleşen septa	Var	yok
4	+/-zon3 yada sadece septa	Portal traktlar septa içine girmiş	Aşın ve yaygın	var

de NASH'de de ağır ve progresif seyirli bir habercisidir (46-59). Bazı çalışmalarda yağ kistlerinin de görüldüğü bildirilmiştir (23). Karaciğer hasarının erken dönemlerinde steatoz asınar zon-3 bölgesinde yoğunlaşırken, karaciğer parankimi tamamen hasarlandığında steatotik hepatositler tüm parankimde görülebilir. Karaciğer hasarı siroza ilerlediğinde ise hiç steatoz görülmeyebilir. Ancak diyabetik hastalarda, çocuklarda ve amiodoron kullananlarda steatoz başlangıçtan itibaren yaygın olabilir ve alkolik hepatitteki gibi zon-1 hepatositlerde de görülebilir. NASH'de karaciğer yağlanması patolojiler tarafından sıklıkla, tutulan parankimin yüzdesine göre hafif-orta şiddette-ağır steatoz olarak değerlendirilmiştir (24).

3. İnflamasyon

NASH tanısında mutlak bir gereklilikte inflamasyonun varlığıdır. İnflamasyon genelde hafiftir, portalden daha çok lobüller özellikler gösterir (22). Çocuklarda ağırlıklı olarak portal inflamasyonda görülebilir. Lobüller infiltratları içerdikleri kronik inflamatuvar hücreler polimorfonükleer lökositler ile karakteristiktirler. Buradaki nötrofilik hücreler steatohepatitisi diğer akut ve kronik karaciğer hasarlarından ayırmak için karakteristiktirler. Yetişkin hastalarda her zaman görülmeyen portal infiltratları genelde hafif şiddettedir ve mononükleer hücreler içerirler.

Genel olarak kabul gören NASH'de ASH'e göre nekroinflamatuvar aktivitenin daha az şiddetli olduğudur (25). ASH'de akut portal inflamasyon ve düktüler proliferasyon daha fazla SMA sıklığının arttığı, ancak SMA pozitif sinüzoidal hücrelerin diğer kronik karaciğer hastalıklarından da görülebileceği bildirilmiştir. SMA aktivitesi ve hastalık şiddeti arasında da bir korelasyon görülmemiştir.

5. Fibrozis

Karaciğer hasarının başlangıcında zon-3 de perisinüzoidal alanda kollajen depolanmasının olması NASH için karakteristik sayılırken, bazı alanlarda ASH için karakteristik sayılan perisellüler tavuk tüyü şeklindeki fibroziste görülebilir (31). Bu iki fibrozis pattemi ASH ve NASH'i diğer nekroinflamatuvar aktivite ile seyreden hastalıklardan ayırmalarında önemli yer oynar. Progresif hasar sonucunda portal alanda da fibrozis gelişir, portal-portal ve sentral-portal köprüleşmeler ve siroz görülebilir. İleri karaciğer hastalığı varlığında

karakteristik perisinüzoidal fibrozis görülmeyebilir. AKH'ında görülen fibrobliteratif venöz lezyonlar NASH'de görülmez.

6. Patolojik derecelendirme ve evreleme sistemi

NASH tanısında patoloji altın standart olmasına rağmen, örneklerin değerlendirilmesindeki farklılıklar nedeni ile son yıllarda yapılan çalışmaların değerlendirilerek NASH patolojik tanısında karsinikliklere engel olmak için, kronik hepatitlerde olduğu gibi birçok derecelendirme ve evreleme yöntemi önerilmektedir (1). Kronik hepatitlerde kullanılan Knodel histolojik aktivite indeksi, Metavir analiz yöntemi, Schuer sistemi NASH hastalarını tanımlamada yetersiz kalacaktır (32). Steatoz (tipi, hangi zonda olduğu,lobülün ne kadarnı kapladığı), lobüller inflamasyon(lokalizasyonu, hücre tipi ve yoğunluğu), hepatosit hasarı (balon dejenerasyonu, mallory cisimciği,asidofilik cisimcik, PAS+ kupfer hücreleri) fibrozis (tipi, lokalizasyonu) gibi patolojik bulguların varlığı ve şiddeti ayrı ayrı skorlanarak hem tanıda hemde prognozda yardımcı olacak bir sıvı birikimi sonrası şişmiş granüler sitoplazmalı hepatositlerden oluşur (2). Özellikle zon-3'de balonlaşmış hepatositlerin birikimi görülür. Asidofilik dejenerasyon ise apoptotik hücre ölümü sonrası sinüzoidler içindeki küçük eozinofilik sitoplazma fragmanlarına denir.

Demir metabolizması ve NASH ilişkisi üzerinde etyopatogeneze de belirtildiği gibi tartışmalı görüşler vardır. Birçok çalışmada demir boyanma paterni hafif şiddette bulunmuş, ve hastaların %15-55 inde tespit edildiği bildirilmiştir (25). Karaciğer demiri ile steatoz derecesi arasında korelasyon olduğunu bildiren yayınlar vardır (30).

Son yıllarda hepatik yıldız hücre aktivasyonunu gösteren düz-kas-a-aktin antikorları ile (SMA) tarif edilmiştir (140). NASH hastalarında özellikle asınar alanda SMA sıklığının arttığı, ancak SMA pozitif sinüzoidal hücrelerin diğer kronik karaciğer hastalıklarından da görülebileceği bildirilmiştir. SMA aktivitesi ve hastalık şiddeti arasında da bir korelasyon görülememiştir.

7. Ko-morbid hastalıklar ve patoloji

Birçok karaciğer hastalığı NAYKH'ı ve NASH olan hastalarda görülebilir. Bunlardan özellikle HCV enfeksiyonu, Hemakromatozis ve AKH'ı ile birlikte çok bildirilmiştir (33,34). HCV'li hastaların %10'unda, Primer biliyer sirozlu hastaların %22'sinde, Hemakromatozisli hastaların %11'inde NAYKH'ı tespit edildiği bildirilmiştir. Bu oranlardan

da anlaşılacağı gibi ko-morbid hastalıklar olanlarda NASH patolojik tanısı daha da zorlaşmaktadır. Hastada iki tane karaciğer hastalığının olması progresyonu arttıracaktır. HCV'li hastalarda varolan steatozun derecesi ile fibrozis arasında pozitif korelasyon olduğunu bildiren yayınlar vardır (35). HCV kor antijeninin hayvan modellerinde steatoz yaptığı gösterilmiştir (36). HCV'li hastalarda %30-46 oranlarında steatoz görüldüğü, bunun HCV'ye mi yoksa primer NAYKH'na mı bağlı olduğu bilinmemektedir. Bu yüzden HCV enfeksiyonu antikor ve PCR yöntemleri ile mutlaka

ekarte edilmelidir. HBV enfeksiyonu olanlarda %12'sinde steatoz bildirilmiş ancak bunun HBV'den değil hasta özelliklerinden kaynaklandığı saptanmıştır (37).

Sonuç olarak bugünkü bilgilerimiz ışığında NAYKH tanısı ve takibinde karaciğer BT'sinin rutin tanı veya takipte yeri yoktur, USG yeterli bir radyolojik tetkiktir. Hastalık alt gruplarının belirlenmesinde, 6 aydan uzun süreli devam eden enzim yüksekliklerinde, tanı-tedavi-ve tedaviye cevabın belirlenmesinde histopatolojik inceleme altın standart olma özelliğinin korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Matteoni, C., Younossi M.Z., Gramlich T., ve ark. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-19.
2. Yngve, F.Y., Younossi, M.Z., Marchesini, G., McCullough, J.A. Clinical features and natural history of Nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars in Liver Dis* 2001; 21(1): 17-26.
3. Osawa, H. Ve Yasuoki, M. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo patterns. *J Clin Ultrasound*. 1996; 24: 25-29.
4. Sanford, N.L., Walsh, P., Matis, C., ve ark. Is hepatic ultrasonography a valid alternative tool to liver biopsy? *Dig Dis Sci* 1988; 33: 467-471.
5. Siegelman, E.S. ve Rosen, M. Imaging of hepatic steatosis. *Seminars in Liver Dis* 2001; 21(1): 71-80.
6. Foster, K.S., Dewbury, K.C., Griffith, A., wright, R. The accuracy of ultrasound in the detection of fatty infiltration of the liver. *British J Radiology* 1980; 53: 440-442.
7. Sanford, N., Walsh, P., Matis, C., Baddeley, H., Powell, L.W. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? *Gastroenterology* 1985; 89: 186-191.
8. Pamilio, M., Sotaniemi, E.A., Suramo I., ve ark. Evaluation of liver steatotic and fibrous content by computerised tomography and ultrasound. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 743-747.
9. Birnbaum, B., Shapiro, M., Langlotz, C., ve ark. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *AJR* 1998; 171: 659-664.
10. Panicek, D., Giess, C., Schwartz, L. Qualitative assessment of liver for fatty infiltration on contrast-enhanced : Is muscle a better standard of reference than spleen? *J Comp Assist Tomogr* 1997; 21(5): 699-704.
11. Tsushima, Y. ve Keigo, E. Spleen enlargement in patients with Nonalcoholic fatty liver. *Dig Dis Sci* 2000; 45(1): 196-200.
12. Yoshihara, H., Hijioka, T., Eguchi, H., ve ark. Hepatic microcirculatory disturbance in fatty liver as a cause of portal hypertension. *J Gastro Hepatol Suppl* 1989; 1: 279-281.
13. Ricci, C., Longo, R., Gioulis, E., ve ark. Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver. *J Hepatology* 1997; 27: 108-113.
14. Staron, R.B., Ford, E. Computed tomographic volumetric calculation reproducibility. *Invest Radiol* 1986; 21: 272-274.
15. Scott, W.W., Sanders R.C., Siegelman, S.S. Irregular fatty infiltration of liver: diagnostic eliminans. *AJR* 1980; 135: 67-71.
16. Lempman, J.C., Stomper, P.C., Kaplan, W.D., ve ark. Detection of hepatic metastasis in diffuse fatty infiltration by CT: The complementary role of imaging. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 602-605.
17. Arita, T., Matsugana, N., Honma, Y., ve ark. Focally spared areas of fatty liver caused by arterioportal shunt. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 360-362.
18. Itai, Y. Peritumoral sparing of fatty liver. *AJR* 2000; 174: 868-870.
19. Dao, T.H., Mathieu, D., Thu, N.T., ve ark. Value of MR imaging in evaluating focal fatty infiltration of the liver. *Radiographics* 1991; 11: 1003-1012.
20. Lonardo, A. Fatty liver and Nonalcoholic steatohepatitis. Where do we stand and where are we going? *Dig Dis* 1999; 17: 80-89.
21. Georgescu, D., Bancu, L., Sin, A., Bratu, A., Torok, I. Causes of nonalcoholic studies in a five year prospective study. *Falk Symposium 121 " Steatohepatitis" 2000* p-24.
22. Brunt, E.M. Nonalcoholic Steatohepatitis. Definition and Pathology. *Seminars in Liver Dis* 2001; 21(1): 3-16.
23. Ludwig, J., Viggiano, T.R., McGill, D.B., ve ark. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.
24. Brunt, E., Janney, C., Bisceglie, A.M., ve ark. Nonalcoholic steatohepatitis; a proposal for grading and staging the histopathologic lesions. *AJ Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474.
25. Pinto, H.C., Baptista, A., Camilo, M.E., ve ark. Nonalcoholic steatohepatitis: clinicopathologic comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalised patients. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 172-179.
26. Younossi, Z.M., Gramlich, T., Chang, Y. Nonalcoholic fatty liver disease; assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol* 1998; 11: 560-56.
27. Banner, B., Savas, L., Zivny, J., Kristina, T., Bonkovsky, H. Ubiquitin as a marker of cell injury in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 860-866.
28. Powell, E.E., Cooksley, G.E., Hanson, R., ve ark. The natural history of Nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1110.

-
29. Caldwell, S.h., Swerdlow, R.H., Khan, E.M., ve ark. Mitochondrial abnormalities in Nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 430-434.
 30. George, D.K., Goldwurm, S., MacDonald, G.A., ve ark. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311-318.
 31. MacSween, R.N.m. ve Burt, A.D. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Seminars Liver Dis* 1986; 6: 221-232.
 32. Ratziu, V., Giral, P., Charlotte, F., ve ark. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-1123.
 33. George, D.K., Powell, L.W., Losowsky, M.S. The haemochromatosis gene: a cofactor for chronic liver disease? *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 745-749.
 34. McFarlane, J.G. hepatitis C and alcoholic liver disease. *A J Gastroenterol* 1993; 88: 982-988.
 35. Hourigan, L.F., MacDonald, G.A., Purdie, D., ve ark. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215-1219.
 36. Moryia, K., Lee, C., Pound, D.C. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J. Gen Virol* 1997; 78: 1527-1531.
 37. Ditou, A.V., Motoi, O., Herlea, V., Hortapan, M. Histopathologic aspects of steatohepatitis. *Falk Symposium 121 "Steatohepatitis" 2000* p-19.