



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TANISINDA NON-İNVAZİV
FİBROZİS SKORLAMALARI, TRANSİENT ELASTOGRAFİ VERİLERİ VE
HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GİZEM ERGÜN YAĞIZ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2025

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TANISINDA NON-İNVAZİV
FİBROZİS SKORLAMALARI, TRANSİENT ELASTOGRAFİ VERİLERİ VE
HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GİZEM ERGÜN YAĞIZ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. HASAN YILMAZ

KÜ GOKAEK-2025/04/03

2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi birikimi, rehberliği ve desteğiyle yanımda olan, görüş ve önerileriyle bana ışık tutan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Hasan Yılmaz'a,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, mesleki gelişimime katkı sunan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Berrin Arslan'a ve tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen, deneyimlerinden faydalandığım yan dal asistanı kıdemli meslektaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan ve mesleki yolculuğumu paylaşmaktan mutluluk duyduğum sevgili eşkıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Manevi desteği ile güç bulduğum, her daim yanımda olan değerli eşim Ceyhun Yağız ve kıymetli ailesine,

Bugünlere gelmemde sonsuz emek sarf eden, her zaman en büyük destekçim ve şansım olan canım annem Günay Ergün ve babam Süleyman Ergün'e; biricik kardeşim Göksel Ergün'e

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi iletiyorum.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3. ETİYOLOJİ.....	5
2.4. PATOGENEZ	8
2.5. KLİNİK	11
2.6. TANI	12
2.6.1. LABORATUVAR.....	12
2.6.2. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	13
2.6.2.1. Ultrasonografi (USG).....	13
2.6.2.2. Transient Elastografi (FibroScan).....	14
2.6.3. NON-İNVAZİV SKORLAR	15
2.6.3.1. Fibrozis-4 İndeksi (FIB-4)	16
2.6.3.2. AST-Trombosit Oranı İndeksi (APRI)	17
2.6.3.3. NAFLD Fibrozis Skoru (NFS).....	17
2.6.3.4. FibroScan-AST (FAST) Skoru	18
2.6.4. BİYOPSİ.....	19
2.7. TEDAVİ.....	23
2.7.1. YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ.....	23
2.7.2. FARMAKOLOJİK TEDAVİ.....	24
2.7.3. BARİYATRİK CERRAHİ.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Etik Bilgi	29
3.2. Hasta Seçimi.....	29
3.3. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme	30
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ.....	53
7. ÖZET	55
8. ABSTRACT	56
9. KAYNAKÇA	57

KISALTMALAR

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases (Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği)
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APRI	: AST Platelet Ratio Index (AST Trombosit Oran İndeksi)
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUROC	: Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (ROC Eğrisi Altındaki Alan)
BMI / VKİ	: Body Mass Index / Vücut Kitle İndeksi
CAP	: Controlled Attenuation Parameter (Kontrollü Zayıflama Parametresi)
Ca	: Kalsiyum
CRN	: Clinical Research Network (Klinik Araştırma Ağı)
DM	: Diabetes Mellitus
Düz. Ca	: Düzeltilmiş Kalsiyum
EASL	: European Association for the Study of the Liver (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği)
ELF	: Enhanced Liver Fibrosis (Gelişmiş Karaciğer Fibrozu)
FAST	: FibroScan-AST Skoru
FDA	: Food and Drug Administration
FFA	: Serbest Yağ Asitleri
FIB-4	: Fibrozis-4 İndeksi
GA	: Güven Aralığı
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin A1c
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HIF-1	: Hypoxia-Inducible Factor-1 (Hipoksiye Duyarlı Faktör-1)
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
IFN- γ	: Interferon Gamma
IL-6	: Interlökin-6
INR	: International Normalized Ratio (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)
IRS	: İnsülin Reseptör Substratı
JNK1	: c-Jun N-terminal Kinaz 1
kPa	: Kilopaskal
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
LSM	: Liver Stiffness Measurement (Karaciğer Sertliği Ölçümü)
MAFLD	: Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı

Mg	: Magnezyum
NAFL	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer
NAFLD	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
NAS	: NAFLD Aktivite Skoru
NFS	: NAFLD Fibrozis Skoru
NPV	: Negative Predictive Value (Negatif Prediktif Değer)
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
P3NP	: Prokollajen III N-terminal peptid
PIVENS	: Pioglitazone, Vitamin E Or Neither for Nonalcoholic Steatohepatitis
PLT	: Platelet (Trombosit)
PNPLA3	: Patatin Benzeri Fosfolipaz Domain İçeren Protein 3
PPAR	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PPV	: Positive Predictive Value (Pozitif Prediktif Değer)
ROC	: Receiver Operating Characteristic
ROS	: Reaktif Oksijen Trevleri
SGLT-2	: Sodyum-Glukoz Kotransporter-2
SOCS	: Suppressor of Cytokine Signaling
SREBP-1c	: Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c
TE	: Transient Elastography
THR-β	: Tiroid Hormon Reseptr-Beta
TIMP-1	: Doku Metaloproteinaz İnhibitörü-1
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TPN	: Total Parenteral Nütrisyon
USG	: Ultrasonografi
VCTE	: Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein (ok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık rgt)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. NAFLD spektrumu ⁹	3
Tablo 2. NAFLD’da Etiyolojik Faktörler	5
Tablo 3. Sekonder steatoza yol açan ilaçlar ^{22,53}	12
Tablo 4. FibroScan’de LSM ve CAP değerlerine göre fibrozis ve steatoz sınıflaması ⁶⁹ ..	15
Tablo 5. Non-invaziv fibrozis skorum sistemleri ve içerdikleri parametreler ^{72,73}	16
Tablo 6. NASH Histomorfolojik bulguları ⁹¹	20
Tablo 7. NAFLD Aktivite Skoru (NAS) ⁹⁵	22
Tablo 8. NASH CRN Fibrozis Evrelemesi ⁹⁵	22
Tablo 9. Biyopsi kanıtlı F0-F2 ve F3-F4 hasta gruplarının karakteristikleri.....	33
Tablo 10. Biyopsi kanıtlı F0-F2 ve F3-F4 hasta gruplarının demografik özellikleri ve görüntüleme bulguları	35
Tablo 11. Biyopsi kanıtlı F0-F2 ve F3-F4 hasta gruplarında non-invaziv skorların eşik değerlerine göre analizi	36
Tablo 12. FibroScan’deki LSM değerine göre evrelemesi yapılan F0-F2 ve F3-F4 hasta gruplarının karakteristikleri	39
Tablo 13. FibroScan grubunda non-invaziv skorların eşik değerlerine göre analizi	40
Tablo 14. Biyopsi ve FibroScan’e göre fibrozis evrelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 15. Biyopsi steatoz derecesine göre CAP değerleri.....	42
Tablo 16. Non-invaziv fibrozis skorlamalarının ROC analizi sonuçları	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. NAFLD progresyonu	4
Şekil 2. İki vuruş hipotezi ³⁹	9
Şekil 3. Hepatik steatoz mekanizması ³⁹	10
Şekil 4. NASH Histopatolojik görüntüleri ^{92,93}	21
Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımı	32
Şekil 6. Biyopsi kanıtlı hasta grubunda fibrozis evrelemesine göre dağılım (n=102)	32
Şekil 7. FIB-4 indeksine göre fibrozis dağılımı	37
Şekil 8. NFS skoruna göre fibrozis dağılımı	37
Şekil 9. APRI skoruna göre fibrozis dağılımı	38
Şekil 10. FAST skoruna göre fibrozis dağılımı.....	38
Şekil 11. Biyopsi steatoz derecesine göre CAP değerleri	42
Şekil 12. Steatoz dereceleri ile CAP değeri arasında çift yönlü karşılaştırma	43
Şekil 13. FIB-4 indeksi için ROC eğrisi	44
Şekil 14. NAFLD Fibrozis Skoru (NFS) için ROC eğrisi.....	45
Şekil 15. APRI skoru için ROC eğrisi.....	45
Şekil 16. FibroScan-AST skoru için ROC eğrisi	46
Şekil 17. FibroScan ile ölçülen LSM (kPa) değeri için ROC analizi.....	46
Şekil 18. Non-invaziv fibrozis skorlamalarının ileri fibrozisi ayırt etmedeki tanısal performanslarına ait ROC eğrileri.	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), kronik karaciğer hastalıklarının en önde gelen sebeplerinden biri olup, küresel yaygınlığı giderek artmaktadır.¹ Dünya çapında yapılan bir meta-analizde, NAFLD'ın toplumdaki genel prevalansının %32,4 olduğu tahmin edilmektedir.² Non-alkolik steatohepatitin karaciğer naklinde en sık ikinci neden olduğu bilinmekle birlikte; en hızlı artan endikasyonudur.³

NAFLD tanımı ilk olarak 1986'da Schaffner tarafından ortaya konmuştur.⁴ Karaciğerde aşırı yağ birikimi ile karakterize olup, histopatolojik olarak hepatositlerin >%5'inde steatoz varlığı olarak tanımlanmaktadır. NAFLD; non-alkolik yağlı karaciğer (NAFL)'den, non-alkolik steatohepatit (NASH) ve NASH'e sekonder karaciğer sirozuna kadar giden hastalık spektrumunu kapsayan genel bir kavramdır.⁵

NAFLD tanısında hepatik steatozun varlığına ek olarak; alkol kullanımının belirli miktardan az olması (kadınlarda 20 gr/gün, erkeklerde 30 gr/gün) ve steatoza yol açabilecek sekonder nedenlerin (steatojenik ilaç kullanımı, diğer kronik karaciğer hastalıkları vs.) bulunmaması gerekmektedir. Tanı ve evrelemede altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Histopatolojik olarak steatoza; hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu ve lobüler inflamasyonun yanı sıra fibrozis eşlik edebilmektedir.

NAFLD'a eşlik eden hastalıklar ve risk faktörleri arasında başlıca obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci ve metabolik sendrom yer almaktadır. Günümüzde artan obezite salgını, sedanter yaşam tarzı, diyabet tanısında artış ve diğer faktörler göz önüne alındığında NAFLD'ın prevalansının artmaya devam edeceği öngörülmektedir. Bu durum HCC sıklığı, karaciğer transplantasyon ihtiyacı ve karaciğer ilişkili ölümlerin artışına yol açacak olup; gelecekte önemli bir sağlık sorunu teşkil edecektir.⁶

NAFLD görülme sıklığının gittikçe arttığı ve tanıda altın standart yöntemin biyopsi olduğu göz önünde bulundurulduğunda; biyopsinin invaziv, yüksek maliyetli ve riskli bir yöntem olması nedeniyle hastalık için yüksek risk taşıyan tüm popülasyonda rutin kullanımı pratikte uygulanabilir değildir.⁷ Bu sebeple NAFLD tanısında, yüksek risk taşıyan grupların belirlenmesinde ve/veya dışlanmasında non-invaziv yöntemlerin önemi belirgin şekilde artmıştır.

Non-invaziv yöntemler biyokimyasal ve radyolojik olarak gruplandırılabilir. Günümüzde FIB-4, NFS, APRI gibi biyokimyasal veriler ve antropometrik ölçümler kullanılarak oluşturulan formüller geliştirilmiştir. Radyolojik olarak ise kolay erişilebilirliği ve iyonizan radyasyon riski taşımaması sebebiyle USG ilk tercih edilen tanı yöntemidir. Yine ultrason tabanlı bir teknik olan FibroScan (vibrasyon kontrollü transient elastografi, VCTE) karaciğer sertliğinin tespiti ile fibrozisi değerlendiren ve eş zamanlı steatozu ölçen bir diğer non-invaziv yöntemidir.

Bu çalışmanın amacı; biyokimyasal parametrelere dayalı non-invaziv fibrozis skorlama sistemleri ile transient elastografi (FibroScan) verilerinin, histopatolojik bulgularla olan uyumunu değerlendirmek; bu yöntemlerin ileri fibrozisi saptamadaki tanısal doğruluğunu analiz etmek ve tanısal performanslarını birbirleriyle karşılaştırmalı olarak ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

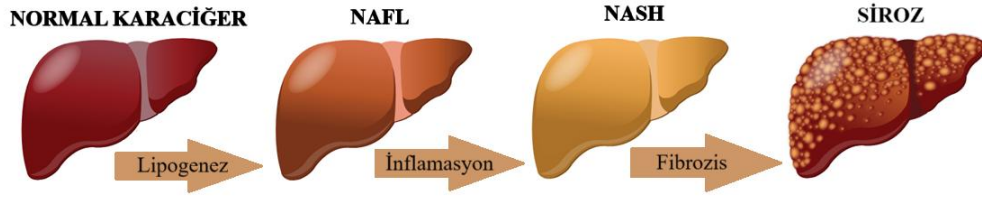
2.1. TANIM

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), tanım olarak ilk kez 1986'de Schaffner tarafından ortaya konulmuş olup; hepatositlerin %5'inden fazlasında steatoz varlığı ile karakterizedir. NAFLD tanısı için hepatik steatozun görüntüleme veya histolojik yöntemlerle ortaya konulması, steatoza yol açabilecek sekonder nedenlerin (viral hepatit, otoimmün hepatit, uzun dönem steatojenik ilaç kullanımı vs.) dışlanması ve anlamlı miktarda alkol kullanımının (erkeklerde >30 g/gün, kadınlarda >20 g/gün) olmaması gerekmektedir.^{4,8}

NAFLD; non-alkolik yağlı karaciğer (NAFL)'den, non-alkolik steatohepatit (NASH) ve NASH'e sekonder karaciğer sirozuna kadar giden geniş bir hastalık spektrumunu kapsamaktadır.⁵ (Tablo 1)

Tablo 1. NAFLD spektrumu ⁹

NAFLD (Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı)	Anlamlı alkol kullanımı olmayan bireylerde hepatositlerde yağ birikimiyle başlayan ve ilerleyen süreçte steatohepatit, fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinom gibi evrelere ulaşabilen geniş bir hastalık spektrumudur.
NAFL (Non-alkolik Yağlı Karaciğer)	Hepatosellüler hasar veya fibrozis olmaksızın hepatik steatoz varlığını tanımlar. Siroza ilerleme riski oldukça düşüktür.
NASH (Non-alkolik Steatohepatit)	Karaciğerde steatoza ek olarak hepatosit hasarı/balonlaşma ve inflamasyonun eşlik ettiği durumdur. Fibrozis görülebilir.
NASH Sirozu	Altta bilinen veya yeni saptanan steatohepatitin fibrozis ilerlemesi sonucunda siroz gelişmesidir.



Şekil 1. NAFLD progresyonu

2023 yılında yayımlanan Delphi konsensüs bildirisi ile NAFLD yerine yeni bir terminoloji olarak Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD) tanımı ortaya konmuştur. MAFLD, NAFLD tanısına ek olarak altta yatan en az bir kardiyometabolik risk faktörü varlığını da içermektedir.¹⁰

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

NAFLD'nin küresel yetişkin nüfusun yaklaşık dörtte birini etkilediği bilinmekte olup; dünyadaki dağılımı etnik köken, genetik varyant ve yaşam tarzı gibi değişkenlere bağlı olarak değişmektedir.¹¹ Dünya çapında yapılan bir meta-analizde, NAFLD'nin toplumdaki genel prevalansının %32,4 olduğu tahmin edilmektedir.

Son yıllarda yapılan bir meta-analize göre NAFLD prevalansının Asya'da %31,6 olduğu saptanmıştır. Asya ülkeleri arasında en yüksek prevalans İran'da (%40,8) iken; Tayvan (%36,1), Güney Kore (%34,6) ve Çin (%32,5) onu takip etmektedir. En düşük prevalansa ise %22,3 ile Japonya sahip olup, ülkedeki düşük obezite oranı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kuzey Amerika'daki prevalansın %47,8 olduğu bildirilmiş olup, bu sonuç Amerika Birleşik Devletleri'ndeki artan obezite salgınından kaynaklanmaktadır.²

Bir başka meta-analizde Güney Afrika'daki prevalansın %35,7 olduğu ortaya konmuştur.¹² Afrika'dan edinilen epidemiyolojik veriler ise oldukça kısıtlıdır.

Avrupa kıtasında ise prevalans %32,6 olarak bildirilmiş olup; Avrupa ülkeleri arasında Türkiye (%48,4) en yüksek prevalansa sahiptir. İtalya'da prevalans %38,2 iken; Almanya, Portekiz ve İspanya'da %25-27 aralığındadır.² Türkiye'de gerçekleştirilen çok merkezli bir retrospektif çalışmada prevalansın %45,5 olduğu ortaya konmuştur.¹³

NAFLD insidansı giderek artmakta olup, yapılan matematiksel modelleme çalışmalarına dayanarak dünya çapında NAFLD prevalansının 2040 yılına kadar %55,4'e ulaşması öngörülmektedir. 2020 yılından bu yana tahmini ortalama yıllık artış %2,16'dır.¹⁴

Elde edilen epidemiyolojik bulgular, NAFLD'nin küresel ölçekte artan bir halk sağlığı yükü oluşturacağını göstermektedir.

2.3. ETİYOLOJİ

NAFLD etiolojisinde ön planda obezite, diyabet, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi nedenler yer almakla birlikte yaş, cinsiyet, etnik köken, yaşam tarzı, genetik, nutrisyonel ve çevresel faktörler de rol oynamaktadır. (Tablo 2)

Tablo 2. NAFLD'da Etiyolojik Faktörler

Metabolik ve Genetik	Cerrahi girişimler	İlaçlar	Diğer
• Obezite • Diabetes Mellitus • Dislipidemi • Metabolik Sendrom • Hiperürisemi • Hipotiroidi • Abetalipoproteinemi • Galaktozemi • Tirozinemi • Homosistinüri • Wilson hastalığı • Glikojen depo hastalıkları • PNPLA3, TM6SF2 gen polimorfizmi	• Jejenoileal bypass • Biliyopankreatik diversiyon • Geniş ince barsak rezeksiyonu	• Amiodaron • Tamoksifen • Metotreksat • Warfarin • Glukokortikoid • Östrojen • Valproat • Salisilik asit	• Bakteriyel aşırı çoğalma • İnflamatuvar barsak hastalığı • Ciddi anemi • PKOS • Uyku Apne Sendromu • Açlık • Malnütrisyon • Total parenteral nütrisyon (TPN)

Artan yaş ile NAFLD prevalansı artmaktadır. Hastalar genellikle 5.-6. dekatlarda tanı alırlar.¹⁵ ABD’de yapılan çok merkezli bir çalışmada, tanı konulanların %50’sinden fazlasının 50-70 yaş aralığında olduğu ortaya konmuştur. Yine aynı çalışmada hastalığın erkeklerde kadınlara oranla daha sık görüldüğü; ancak kadınlarda post-menapozal dönemde görülme sıklığının arttığı rapor edilmiştir.¹⁶ NAFLD’da cinsiyet dağılımı ile ilgili net bir sonuca varılamamıştır. Tayland’da 34 709 kişi (27 073 kadın ve 7 636 erkek) üzerinde yapılan bir çalışmada hastalık prevalansı kadınlarda %22,9 iken erkeklerde %18,3 olarak saptanmıştır.¹⁷ Buna karşılık, ABD, Güneybatı Çin ve İspanya’da yapılan bir dizi çalışmada ise NAFLD’ın erkeklerde daha yaygın olduğu bildirilmiştir.^{18,19}

Daha önce belirtildiği gibi ırk ve etnik köken de NAFLD etiyojisinde yer alan faktörlerden biridir. Özellikle Hispanikler’de daha sık görülmekteyken, daha az sıklıkla Hispanik olmayan beyazlarda ve en düşük oranda Afrikalı Amerikalılar’da (%10) görülmektedir.²⁰

Obezite, NAFLD gelişiminde önemli bir risk faktörü olup; vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça hastalığın görülme sıklığı da artmaktadır.²¹ Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’ne göre aşırı kilolu VKİ >25 kg/m², obezite VKİ >30 kg/m², morbid obezite ise VKİ >40 kg/m² olarak tanımlanmaktadır. NAFLD genel popülasyonun yaklaşık %25’inde görülürken bu oran bariyatrik cerrahi geçiren obez bireylerde %90’ın üzerine çıkmaktadır.²¹ Günümüzde artan obezite oranları düşünüldüğünde, obezite ile birlikte NAFLD da giderek büyüyen bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaya devam edecektir.

Tip 2 Diabetes Mellitus da obezite gibi önemli risk faktörlerinden biridir. İnsülin direncinin hem Tip 2 DM hem de NAFLD patogeneğinde yer aldığı göz önünde bulundurulduğunda, diyabet tanılı hastalarda NAFLD görülme sıklığının daha yüksek olması (%30-%75 arasında) beklenen bir durumdur.²² Aynı zamanda NAFLD varlığı da diyabet gelişme riskini 2 ila 5 kat artırmaktadır.²³ Kore çalışmalarını içeren bir meta-analizde, NAFLD hastalarında diyabet görülme oranı %14,2 olarak tespit edilmiş olup, kontrol grubunda bu oran %5,2 olarak bulunmuştur.²⁴ Bir başka meta-analizde ise Tip 2 DM insidansında yaklaşık 2,2 katlık bir artış gözlemlenmiştir.²⁵

Bir diğer risk faktörü ise dislipidemidir. NAFLD hastalarında, NAFLD olmayan bireylere kıyasla plazma lipit anormallikleri görülme olasılığı iki kat daha fazladır.²⁵ Artan LDL ve trigliserid ile azalan HDL birlikte kardiyovasküler hastalık gelişimi için ortam

yaratırken, NAFLD'ın da kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırdığı bilinmektedir.²⁶ Cotrim ve ark.²⁷, Brezilya'da NAFLD tanılı hastaların %66,8'inde hiperlipidemi bulunduğunu bildirmiştir.

Metabolik sendrom da NAFLD etiyolojisinde yer alan en önemli risk faktörlerinden biridir. National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki 5 kriterden en az 3'ünün bulunması gerekmektedir.²⁸

1. Abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)
2. Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
3. Düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)
4. Hipertansiyon ($\geq 130/85$ mm Hg)
5. Hiperglisemi (Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl)

Amerika Birleşik Devletleri'nde metabolik sendromun artan yaygınlığının, NAFLD başta olmak üzere karaciğer hastalıklarının yükünü daha da artırması beklenmektedir.¹⁶ Yapılan bir meta-analizde NAFLD hastalarının %51'inde obezite, %23'ünde tip 2 DM , %69'unda hiperlipidemi, %42'sinde metabolik sendrom ve %39'unda hipertansiyon olduğu bildirilmiştir.²⁹

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) da NAFLD için bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur. OSAS'ın bir sonucu olan aralıklı hipoksi; lipolizi ve oksidatif artırarak HIF-1 aracılığıyla hepatik steatozu şiddetlendirmekte ve fibrogenezi tetiklemektedir.³⁰ NAFLD ile OSAS arasındaki bu ilişki göz önüne alındığında, özellikle obezite eşlik eden NAFLD'li hastalar OSAS açısından taranmalıdır.²²

Genetik faktörler de NAFLD gelişiminde rol oynamaktadır, bilinen bazı genetik polimorfizmler NAFLD riskinde bireyler arası varyasyonu açıklamaktadır. Yapılan geniş ölçekli kohort çalışmalarında PNPLA3 (Patatin benzeri fosfolipaz alanı içeren protein 3) ve TM6SF2 (transmembran 6 süperfamilya üyesi 2) polimorfizmlerinin NAFLD ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır.^{31,32}

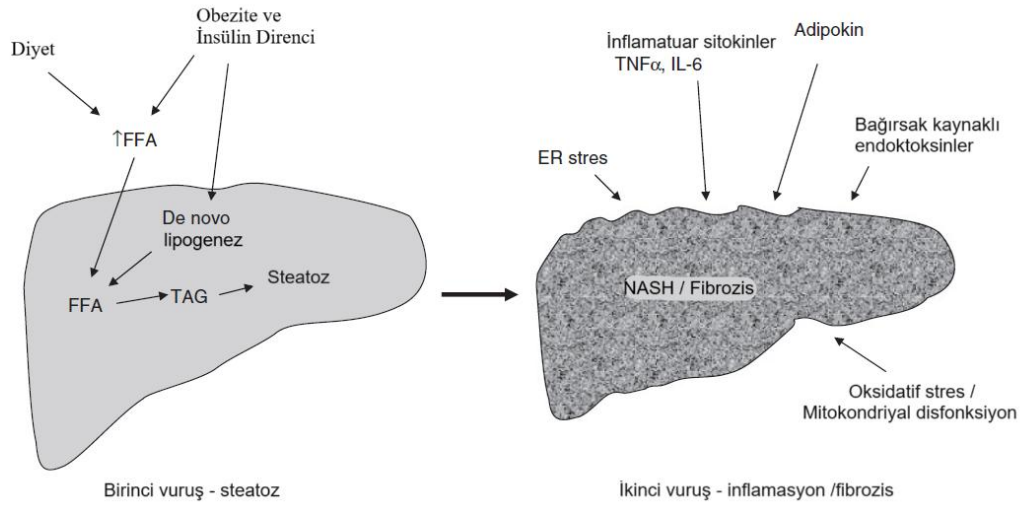
Etiyolojide metabolik ve genetik faktörlerin yanı sıra, nütrisyonel faktörler, beslenme alışkanlıkları ve çevresel etmenler de önemli bir rol oynamaktadır. 2014'te yapılan bir çalışmada, NAFLD hastalarının, market, restoran ve fast food zincirleri gibi geniş gıda seçeneklerinin bulunduğu bölgelerde yaşadığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu bireylerin sağlıksız beslenme alışkanlıklarına daha yatkın olduğu ve restoranlarda daha sık yemek yedikleri bildirilmiştir.³³ NAFLD tanılı hastaların beslenme paternlerini inceleyen diğer çalışmalarda ise; bu bireylerin düşük besin değerine sahip, yüksek sodyum ve yüksek yağ içeren diyetleri tercih ettiği saptanmıştır. Özellikle hayvansal yağ tüketiminin fazla, taze meyve alımının ise sınırlı kaldığı tespit edilmiştir.^{34,35} Ek olarak, karaciğer yağlanması olan bireylerde fiziksel aktivite düzeylerinin oldukça sınırlı olduğu ve sedanter yaşam tarzının belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir.³⁶

2.4. PATOGENEZ

Non alkolik steatohepatit (NASH) patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup, hastalığın gelişiminde rol alan mekanizmalar halen tartışmalıdır. Ancak, insülin direnci, hepatik steatoz, lipotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon, inflamatuvar yanıt, oksidatif stres ve bağırsak mikrobiyota değişiklikleri gibi birçok faktörün hastalığın progresyonuna katkıda bulunduğunu öne süren farklı patofizyolojik hipotezler mevcuttur.

İki vuruş hipotezi (Two-hit hypothesis)

NASH'in gelişimini açıklayan ilk patogenezi teorileri, 'iki vuruş hipotezi' üzerine kurulmuştur. Birinci vuruş, hepatik lipid birikimi ile steatoz oluşumunu içerirken, bu süreç karaciğerin ikinci vuruşa karşı duyarlılığını artırır. İkinci aşamada ise, inflamatuvar sitokinler ve adipokinler, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres gibi faktörler, karaciğer dokusunda inflamasyonun artmasına neden olarak steatohepatit ve fibrozis gelişimine yol açmaktadır.^{37,38}



Şekil 2. İki vuruş hipotezi³⁹

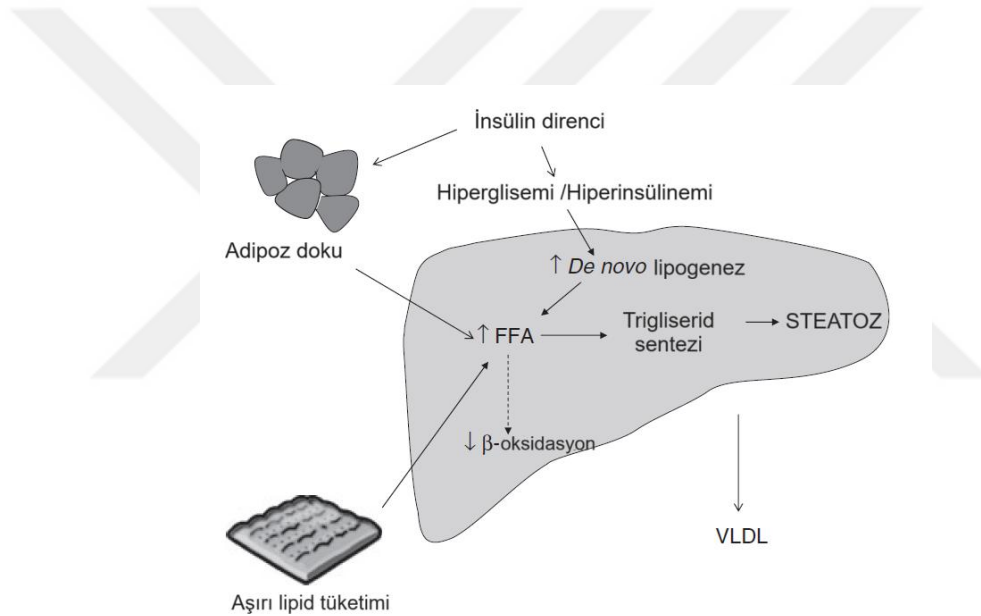
Lipit birikimi/steatoz

NAFLD, hepatositlerde trigliseridlerin aşırı birikimi ile tanımlanmakta olup, trigliseridlerin oluşumu, serbest yağ asitleri (FFA) ve gliserolün hepatik esterifikasyonu ile gerçekleşmektedir. FFA'nın ise üç ana kaynağı vardır; adipoz dokuda lipoliz yoluyla serbestleşen yağ asitleri, diyetle alınan lipitler ve hepatik de novo lipogenez (DNL). Karaciğere gelen FFA'lar; β -oksidasyon yoluyla enerji üretiminde kullanılabilir, yeniden esterifiye edilerek trigliserid formunda depolanabilir veya çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) aracılığıyla dolaşıma salınabilirler. Sonuç olarak hepatositlerde yağ birikimi, FFA sentezinde ve lipit alımındaki artış, β -oksidasyonun azalması ve lipitlerin dolaşıma verilmesindeki yetersizlik gibi mekanizmalar sonucu gelişmektedir.⁴⁰

İnsülin direnci

İnsülin, adipoz dokudaki lipolizi baskılayan temel hormonlardan biridir. Ancak NAFLD gibi insülin direnci varlığında bu mekanizma bozulur ve serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınımı artar. İnsülin direnciyle birlikte gelişen hiperinsülinemi, sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c (SREBP-1c) ekspresyonunu arttırarak de novo lipogenezini indükler ve aynı zamanda β -oksidasyon mekanizmasını da inhibe ederek hepatositlerde lipit birikimini arttırır.⁴⁰⁻⁴²

NAFLD patogeneğinde, insülin sinyal iletim mekanizmasını bozan çeşitli metabolik ve inflamatuvar faktörler insülin direncinin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu süreçte, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler, hepatositlerde insülin reseptör sinyallerini baskılayarak insülin duyarlılığını azaltırken, interferon-gama (IFN- γ) ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) gibi inflamasyon aracılı mediyatörler mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca, SOCS (sitokin sinyal baskılayıcıları) ve Jun N-terminal kinaz 1 (JNK1) aktivasyonu, hepatositlerde insülin reseptör substratlarının (IRS) fosforilasyonunu inhibe ederek sinyal iletimini engeller. Sonuç olarak, insülin direncinin gelişmesi, hepatik lipid birikimini artırarak steatozun ilerlemesine ve fibrozise zemin hazırlamaktadır.^{43,44}



Şekil 3. Hepatik steatoz mekanizması³⁹

İnflamasyon / steatohepatit

Adipokinler; Adipoz doku, enerji depolaması yanında aktif bir endokrin organ olup, adipokinler aracılığıyla vücut fonksiyonlarını düzenler. En bilinen adipokinler arasında leptin ve adiponektin bulunmaktadır. Leptin, obezite ve NAFLD hastalarında yüksek seviyelerde bulunan, enerji homeostazını ve bağışıklık sistemini düzenleyen ve inflamasyon sürecine katkıda bulunan bir hormondur.⁴⁵ NAFLD'de leptin direnci

görülmekte ve bu nedenle leptinin hastalığın patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir.

Buna karşın, adiponektin, vücut yağ içeriği ile ters orantılı olarak salınır, anti-inflamatuar etki göstererek insülin duyarlılığını artırır ve NAFLD'li hastalarda seviyeleri azalır. Ayrıca, TNF- α , IL-6, anjiyotensinojen ve resistin gibi diğer adipokinler, insülinin lipojenik etkisine ters çalışarak NAFLD'nin gelişiminde rol oynar.^{46,47}

Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon; Karaciğerde β -oksidasyon mitokondride gerçekleşir, ancak NAFLD'da artan serbest yağ asidi yükü nedeniyle β -oksidasyon baskılanabilir ve bu da reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına yol açar.^{48,49} Artan ROS oksidatif strese sebep olarak inflamatuvar süreçleri artırır ve mitokondriyal hasara yol açar.⁵⁰

Bakteriyel aşırı çoğalma; Bakteriyel aşırı çoğalma etanol üretimine ve bakteriyel lipopolisakkaritlerin salınımına yol açar, bu her iki durum da Kupffer hücrelerinde TNF- α üretimini aktive eder ve hepatik inflamasyona katkı sağlar.⁵¹

2.5. KLİNİK

Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik seyretmekte olup; bazı hastalarda karın ağrısı, dolgunluk hissi ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlar görülebilir.⁵² Tanı çoğunlukla bir başka nedenle hastane başvurusu olan bireylerde insidental olarak, görüntüleme veya laboratuvar bulgularında aminotransferazların yüksekliği ile konulur.

Anamnezde öncelikle metabolik komorbiditelerin ve alkol kullanımının sorgulanması gerekmektedir.²² Ayrıca sekonder steatoza yol açabilecek ilaç kullanım öyküsü oldukça önemlidir. (Tablo 3)

Tablo 3. Sekonder steatoza yol açan ilaçlar^{22,53}

İlaç	Steatoza yol açma mekanizması
<i>Kortikosteroidler</i>	Kilo artışı, glukoz intoleransı, mitokondriyal β -oksidasyon inhibisyonu, lipid peroksidasyon indüksiyonu, hepatik trigliserid sekresyonunun azalması
<i>Metotreksat</i>	Mitokondriyal elektron taşıma zincirinin inhibisyonu, Hering kanal hasarı
<i>Amiodaron</i>	De novo lipogenezde artış, β -oksidasyon inhibisyonu
<i>Tamoksifen</i>	De novo lipogenezde artış, β -oksidasyon inhibisyonu
<i>Valproik asit</i>	Kilo artışı, glukoz intoleransı, CPT-1* inhibisyonu
<i>İsoniazid</i>	Metabolizması sırasında serbest radikal oluşumu ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışıyla oksidatif stres indüksiyonu
<i>İrinotekan</i>	Mitokondriyal hasar

* CPT-1: Karnitin palmitoil transferaz 1, yağ asitlerinin β -oksidasyon öncesi mitokondriye taşınmasında rol oynayan enzim.

Fizik muayenede hastalığın erken evresinde belirgin bir bulgu genellikle yoktur, ancak abdominal obezite ve hepatomegali görülebilir. İnsülin direnci ilişkili akantozis nigrikans, dislipidemi ilişkili ksantelazma ve ksantom izlenebilir. İleri evre NASH ve sirozda ikter, ödem, asit, spider anjiom, palmar eritem, jinekomasti gibi bulgular gözlenebilir.⁵⁵

2.6. TANI

2.6.1. LABORATUVAR

NAFLD hastalarında plazma aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri yükselebilir, genellikle bu yükseklik 4 kattan fazla değildir ve ALT düzeyindeki artış daha belirgindir.⁵² Ancak hastaların üçte ikisinde değerler normal olup, transaminazların hastalık tanısında ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde güvenilir bir rolü yoktur. Karaciğer enzim yüksekliğinde ilk olarak alkol kullanımı, viral hepatit, otoimmün hepatit gibi diğer karaciğer hastalıkları dışlanmalıdır.⁵⁶

Hastalarda alkalen fosfataz (ALP) düzeyinde de artış görülebilir. NASH ve siroz gelişiminde bilirubin seviyelerinde artış, albümin düşüklüğü, trombosit sayısında azalma ve protrombin zamanında uzama olabilir. Ayrıca Kowdley ve ark.⁵⁷, bir inflamasyon belirteci olarak serum ferritin düzeyindeki artışın hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir.

2.6.2. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.6.2.1. Ultrasonografi (USG)

Tanıda kullanılan ilk basamak görüntüleme yöntemi, düşük maliyeti, iyonizan radyasyon içermemesi, kolay ulaşılabilir ve non-invaziv olması sebebiyle USG'dir. NAFLD'da karaciğer parankimi, renal korteks ve dalak parankimine kıyasla hiperekojen görünümündedir. Hepatik steatoz USG'de grade 1 (hafif), grade 2 (orta), grade 3 (ileri) olarak üç dereceye ayrılır.⁵⁸

Grade 1: Hafif ekojenite artışı, diyafragma ve portal venin seçilebilir düzeyde görülmesi

Grade 2: Belirgin hiperekojenite, diyafragma ve portal ven duvarlarının görünürlüğünün azalması

Grade 3: İleri derecede ekojenite artışı, portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posteriorunun görülememesi

USG klinik pratikte çok sık kullanılan bir yöntem olmasına rağmen, duyarlılığı ve özgüllüğü, özellikle hafif steatoz vakalarında sınırlı olup, %30'un altındaki yağlanmayı tespit etmede yetersiz kalabilmektedir.⁵⁹ Ayrıca operatör bağımlı sübjektif bir yöntem olması, obezite varlığında değerlendirme zorluğu gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır.

2.6.2.2. Transient Elastografi (FibroScan)

Transient elastografi (TE), karaciğer fibrozisini ve steatozu non-invaziv olarak değerlendirme imkanı sunan ultrason bazlı bir tekniktir. Non-invaziv olması, hızlı uygulanabilirliği, biyopsiye kıyasla daha az maliyetli olması, kolay tekrarlanabilirliği ve ağrısız olması sebebiyle tercih edilen bir yöntemdir. Düşük frekanslı titreşim dalgaları (50 Hz) yaratıp karaciğerde dalga yayılım hızını ölçerek karaciğer sertliğini kilopaskal (kPa) cinsinden değerlendirir. Dalga yayılma hızı, fibrotik dokuda daha hızlı olduğundan, karaciğer sertliği (fibrozisi) arttıkça kPa değerinde de artış gözlenir.⁶⁰ FibroScan probu ile karaciğerin yaklaşık 3 cm³'lük bir hacmi değerlendirilmekte olup, bu alan karaciğer biyopsisi ile alınan dokunun en az 100 kat büyüklüğündedir. Bu durum FibroScan'ın daha geniş bir alanı değerlendirmesi sebebiyle karaciğer parankimini daha iyi yansıttığını düşündürmektedir.⁶¹

FibroScan kullanılırken doğru ve güvenilir sonuç almak için birkaç faktöre dikkat edilmelidir. Öncelikle hasta ölçüm öncesi en az 3 saat aç kalmalı⁶², ölçüm sırasında supin pozisyonda ve sağ kol baş arkasında olacak şekilde pozisyonlandırılmalı⁶³ ve uygun prob (M prob veya obez hastalarda XL prob) seçilmelidir. Ölçüm sırasında prob, sağ median aksiller hatta, 9.-10. interkostal aralık hizasında konumlandırılmalı ve karaciğer kapsülüne dik olacak şekilde tutulmalıdır.⁶⁴ Sandrin ve ark.⁶⁰ tarafından yapılan çalışmaya göre geçerli dalga yayılım oranı (IQR/M) $\leq 30\%$ olmalı ve en az 10 başarılı ölçüm yapılmalıdır.

FibroScan karaciğer sertliğinin yanında CAP (Controlled Attenuation Parameter, Kontrollü Zayıflatma Parametresi) değerini kullanarak eş zamanlı steatozu da değerlendirebilmektedir. Hepatik steatoz varlığında dalga yayılma hızı etkilenmekte olup, CAP değeri doku içindeki ultrason sinyalinin zayıflamasını hesaplayarak steatoz derecesini desibel/metre (dB/m) cinsinden belirler.⁶⁵

Sonuç olarak FibroScan, NAFLD hastalarında fibrozis progresyonunun izlenmesinde önemli bir rol oynamakta ve invaziv biyopsi ihtiyacını azaltmaktadır. Fakat bu görüntüleme yönteminin de bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Batın içi sıvı varlığında dalgaların yayılımı değişeceğinden asitli hastalarda kullanımı güvenli değildir⁶⁶, aynı zamanda obez hastalarda ve ciddi inflamasyonu olan bireylerde (örn. akut viral hepatit) güvenilirliği düşebilir.⁶⁷ Siroz, portal hipertansiyon veya aşırı yağlanma nedeniyle yanlış

yüksek sonuçlar elde edilebilir.⁶⁸ Teknik başarısızlık ve operatör bağımlı olması da diğer önemli kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

FibroScan ile ölçülen LSM (Liver Stiffness Measurement, Karaciğer Sertliği Ölçümü) ve CAP değerleri, karaciğer fibrozisi ve steatozunun sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Ancak, literatürde farklı hasta popülasyonları, eşlik eden hastalıklar ve metodolojik değişkenlikler nedeniyle fibrozis (F0-F4) ve steatoz (S1-S3) derecelendirmeleri için farklı cut-off değerleri (eşik değer) bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalar, karaciğer biyopsisi ile korelasyon sağlayarak bu eşik değerleri belirlemeye çalışmış, ancak evrensel olarak kabul edilmiş tek bir standart oluşturulamamıştır. Bununla birlikte, çalışmalarda sıklıkla kullanılan belirli LSM ve CAP aralıkları izlenmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4. FibroScan’de LSM ve CAP değerlerine göre fibrozis ve steatoz sınıflaması ⁶⁹

Fibrozis evresi	LSM değeri	Steatoz derecesi	CAP değeri
F0- F1	2-7 kPa	S0	≤238 dB/m
F2	7-10 kPa	S1	238-260 dB/m
F3	10-14 kPa	S2	260-290 dB/m
F4	≥14 kPa	S3	>290 dB/m

2.6.3. NON-İNVAZİV SKORLAR

NAFLD tanısında ve derecelendirilmesinde altın standart karaciğer biyopsisi olsa da; invaziv olması, yüksek komplikasyon riski, yüksek maliyet ve sınırlı erişilebilirliği nedeniyle günümüzde klinik pratikte kullanımı seçili hasta gruplarıyla sınırlıdır.⁷⁰ Bu nedenle karaciğer biyopsisinin yerini alabilecek alternatif yöntemler olarak non-invaziv serum belirteçleri ve skorlama sistemleri daha fazla önem kazanmaktadır. FIB-4, APRI, NFS ve FAST vb. gibi skorlar, basit biyokimyasal parametreleri kullanarak fibrozis derecesini öngörmeyi amaçlamakta; geniş popülasyonlarda kullanımı ve tanısal doğruluklarının artırılması amacıyla sürekli olarak geliştirilmektedir.⁷¹ (Tablo 5)

Tablo 5. Non-invaziv fibrozis skorlama sistemleri ve içerdikleri parametreler ^{72,73}

Non-invaziv skorlamalar	Kullanılan parametreler
<i>FIB-4 (Fibrosis-4 Index)</i>	AST, ALT, trombosit, yaş
<i>APRI (AST-Platelet Ratio Index)</i>	AST, trombosit
<i>NFS (NAFLD Fibrosis Score)</i>	AST, ALT, trombosit, yaş, VKİ, albümin, hiperglisemi veya diyabet varlığı
<i>FAST (FibroScan-AST)</i>	AST, LSM, CAP
<i>BARD</i>	AST, ALT, VKİ, diyabet varlığı
<i>ELF (Enhanced Liver Fibrosis)</i>	P3NP*, hyaluronik asit, TIMP-1**
<i>FibroTest</i>	α 2-makroglobulin, apolipoprotein-1, total bilirubin, GGT, haptoglobulin, yaş, cinsiyet
<i>Hepamet</i>	AST, trombosit, albümin, HOMA-IR, yaş, cinsiyet

*P3NP: Prokollajen III N-terminal peptid

**TIMP-1: Doku Metaloproteinaz İnhibitörü-1

2.6.3.1. Fibrozis-4 İndeksi (FIB-4)

FIB-4 skoru, başlangıçta hepatit C virüsü (HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile koenfekte hastalarda karaciğer fibrozisini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir.⁷⁴ Skor; AST, ALT, yaş ve trombosit sayısı gibi kolay ulaşılabilir klinik parametrelerden oluşmaktadır. Shah ve ark.⁷⁵, 541 hastayı içeren bir kohort çalışmasında FIB-4'ün NAFLD'de kullanımını doğrulamış ve bu skoru diğer non-invaziv belirteçlerle (FibroTest, FibroScan, BARD, NFS, NASH skoru) karşılaştırmıştır. Çalışmada, FIB-4 skoru ileri fibrozisi belirlemede güçlü bir tanısal doğruluk sergilemiş ve AUROC değeri 0,802 (95% GA: 0,758–0,847) olarak hesaplanmıştır. FIB-4 $\geq 2,67$ eşik değeri, %80 pozitif prediktif değere; FIB-4 $\leq 1,30$ ise %90 negatif prediktif değere sahip bulunmuş ve ileri fibrozisin dışlanmasında güvenilir bir gösterge olarak öne çıkmıştır.

FIB-4, yalnızca ileri fibrozisi değil, aynı zamanda NAFLD'de hafif ve orta dereceli fibrozisin tahmin edilmesinde de başarılı bir performans göstermiştir. Yapılan çalışmalarda, çeşitli non-invaziv fibrozis belirteçleri karşılaştırıldığında FIB-4, evre 1 ve üzeri fibrozisin saptanmasında en yüksek AUROC değerine (0,821; %95 GA: 0,75–0,891) sahip bulunmuştur.⁷⁶

FIB-4 ve NAFLD Fibrozis Skoru (NFS), klinik pratikte ileri fibrozisin (F3-F4) tespitinde en yaygın kullanılan non-invaziv serum belirteçlerdir. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)⁷⁷, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD)⁷⁸ ve Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL)⁷⁹ tarafından yayınlanan kılavuzlara göre, bu skorlar ileri fibrozisin birinci basamak risk değerlendirmesinde önerilmektedir.

2.6.3.2. AST-Trombosit Oranı İndeksi (APRI)

APRI skoru, ilk olarak kronik hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda ileri fibrozisi tespit etmek amacıyla Wai ve ark.⁸⁰ tarafından geliştirilmiş ve geçerliliği doğrulanmış basit bir skorlama sistemidir. Rutin laboratuvar parametrelerinden AST, AST'nin üst referans sınırı ve trombosit sayısını temel alan APRI, diğer non-invaziv yöntemlere kıyasla hızlı, ekonomik ve kolay uygulanabilir bir alternatif olarak öne çıkmaktadır.

Biyopsi ile doğrulanmış 358 NAFLD hastasını içeren retrospektif bir kohort çalışmasında, APRI skorunun >1 olması, anlamlı fibrozis ($\geq F2$) için 4,2 olasılık oranına sahip bulunmuş olup, duyarlılığı %30, özgüllüğü ise %92,8 olarak hesaplanmıştır.⁸¹ Bununla birlikte ileri fibrozisi saptamada farklı skorlama panelleri ile karşılaştırıldığında, APRI'nin daha düşük tanısal performans gösterdiği ve AUROC değerlerinin 0,67 ile 0,78 arasında değiştiği gösterilmiştir.^{75,81} Bu nedenle, APRI'nin NAFLD hastalarında ileri fibrozisin tespitinde klinik kullanımı sınırlı kalmaktadır.

2.6.3.3. NAFLD Fibrozis Skoru (NFS)

NFS, FIB-4 skoru ile birlikte günümüzde ileri fibrozis tespitinde en çok kullanılan serum biyomarkerlarından bir diğeridir.⁷⁷⁻⁷⁹ Bu skor; yaş, VKİ, AST/ALT oranı, glukoz intoleransı veya diyabet varlığı, trombosit ve albümin parametrelerini içerir.

NFS, biyopsi ile NAFLD tanısı doğrulanan 733 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, bahsedilen parametreler kullanılarak lojistik regresyon analizi ile geliştirilmiştir. Çalışmada 480 hastanın verileri skorlama sisteminin oluşturulmasında, kalan 253 hasta ise validasyon aşamasında kullanılmıştır. İki optimal eşik değeri tanımlanmış olup; <-1,455 değeri ileri fibrozisi dışlamak için, >0,676 değeri ise ileri

fibrozisi göstermek için belirlenmiştir. Bu değerler kullanılarak yapılan analizlerde, skorun ileri fibrozisi ($\geq F3$) olan hastalar ile olmayan hastaları (F0-F2) ayırt etmede AUROC değeri 0,82 (%95 GA: 0,76-0,88) olarak bulunmuş olup yüksek tanısal doğruluk sergilemiştir.⁸²

NFS'nin çeşitli non-invaziv fibrozis skorlarıyla karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada; AUROC değeri 0,81 (%95 GA: 0,71–0,91) olarak hesaplanmış ve FIB-4, BARD ve AST/ALT oranına göre tanısal performans açısından üstünlüğü gösterilmiştir.⁸³ 3 064 hastayı içeren 13 çalışmanın meta-analizinde ise, ileri fibrozisi öngörmeye AUROC değeri 0,85 olarak saptanmıştır. Belirlenen eşik değerler doğrultusunda, NFS < -1,455, ileri fibrozisi dışlamada %90 duyarlılık ve %60 özgüllük gösterirken; NFS > 0,67 ileri fibrozisi tespit etmede %67 duyarlılık ve %97 özgüllüğe sahip bulunmuştur.⁸⁴

NFS, yaygın olarak kullanılan rutin biyokimyasal parametrelere dayalı ve yüksek tanısal doğruluk gösteren bir skora sistemi olsa da, hastaların %20-58'inin "gri bölge" içinde kalması⁸⁴, ek doğrulayıcı testlerin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

2.6.3.4. FibroScan-AST (FAST) Skoru

FAST skoru İngiltere'de çeşitli merkezlerde NAFLD nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastaların verilerine dayanarak geliştirilmiş; Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'dan yedi farklı klinik çalışmanın verileri ile doğrulanmıştır.⁸⁵ Skoru hesaplanmasında FibroScan ile ölçümü yapılan LSM ve CAP değerleri ile AST düzeyi kullanılmaktadır.

2023 yılında Ravaioli ve ark.⁸⁶ tarafından yapılan, 5 835 hastayı içeren 12 çalışmanın meta-analizinde, FAST skorunun fibrotik NASH tanısında AUROC değeri 0,79 olarak belirlenmiş; duyarlılığı ve özgüllüğü %89, pozitif prediktif değeri (PPV) %65, negatif prediktif değeri (NPV) ise %92 olarak hesaplanmıştır. Orijinal çalışmada⁸⁵ belirlenen $\leq 0,35$ ve $\geq 0,67$ eşik değerleri kullanıldığında, hastaların %33'lük bir kısmının gri bölgede kaldığı gösterilmiştir.

Diğer serum bazlı non-invaziv fibrozis belirteçleri ile kıyaslandığında, FAST skorunun FibroScan gibi özel bir cihaz gerektirmesi, bu nedenle daha yüksek maliyetli ve operatör bağımlı olması dezavantajlı gözükse de; ileri fibrozisin dışlanmasında güvenilir

bir non-invaziv tarama yöntemi olarak kullanılabilmekte ve gereksiz karaciğer biyopsilerini önleyerek hasta yönetiminde avantaj sağlamaktadır.

2.6.4. BİYOPSİ

NAFLD karaciğer parankiminde $\geq$ %5 oranında yağ birikimi ile karakterize olup, histolojik olarak basit steatoz (NAFL) ve progresif bir subtipi olan NASH olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. NAFL, hafif ve non-spesifik inflamasyon ile seyreden ancak hepatositlerde balonlaşma hasarının eşlik etmediği bir form iken; NASH lobüler inflamasyon, hepatositlerde balonlaşma ve fibrozis varlığı ile karakterizedir. Karaciğer biyopsisi NAFLD kesin tanısının konulması ve NAFL ile NASH ayrımının yapılmasını sağlayan altın standart yöntemdir. Bunun yanı sıra, fibrozis evrelendirmesi, hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için de önemli bir araçtır.^{78,87}

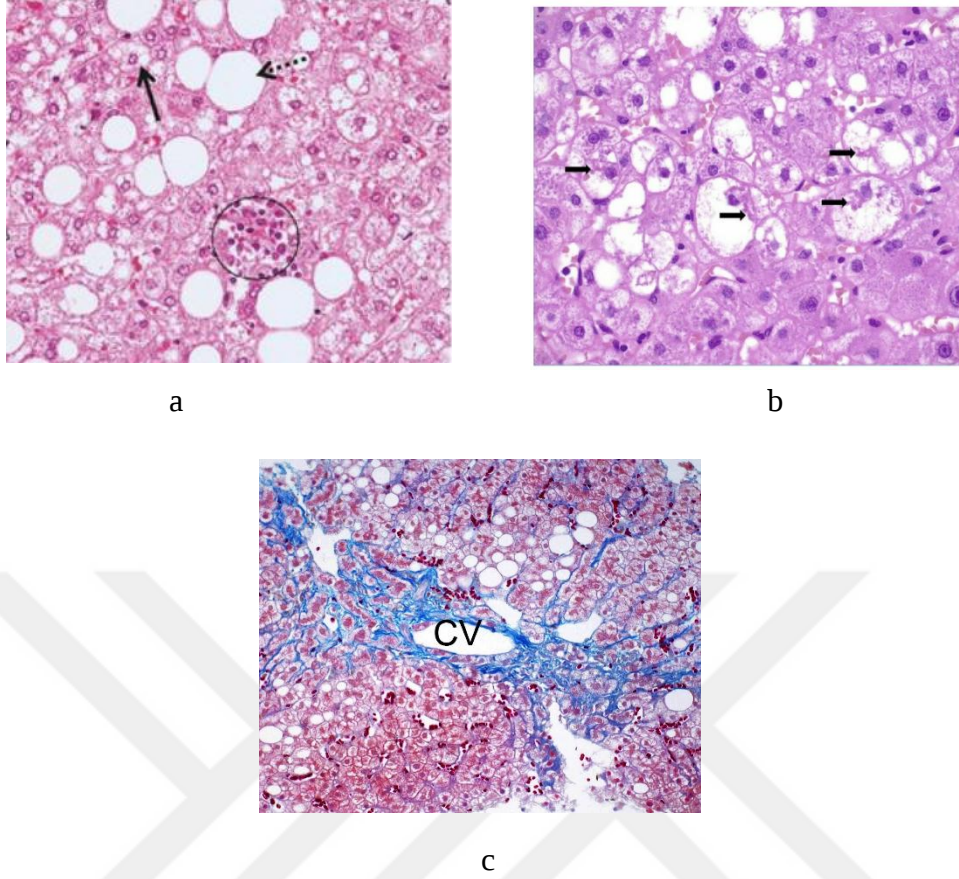
Biyopsi materyali genellikle ultrason eşliğinde perkütan yolla alınmakta olup, ideal bir histolojik değerlendirme için 16 gauge veya daha geniş çaplı iğneler tercih edilmelidir.⁸⁸ Yeterli bir örneklem için, en az 2 cm uzunluğunda ve $\geq$ 10 portal alan içeren doku alınması gerekir. Kesitler hematoksilin-eozin (H&E) ile boyanmalı, özellikle fibrozis değerlendirmesi için Masson trikrom veya Sirius red boyamaları kullanılmalıdır. Ayrıca, demir birikimi varlığının değerlendirilmesi için Perl's Prusya mavisi boyası uygulanabilir.⁸⁹

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), biyopsinin steatohepatit veya ileri fibrozis açısından yüksek risk taşıyan hastalara uygulanmasını önermektedir. Metabolik sendrom, artmış aminotransferaz düzeyleri ve 60 yaş üstü bireyler biyopsi için aday olan gruplar arasında yer almaktadır. Ayrıca, eşlik eden başka bir karaciğer hastalığının ekarte edilemediği durumlarda da biyopsi gereklidir.⁹⁰

Yine AASLD tarafından 2002 yılında düzenlenen NASH ile ilgili konferansın özet raporunda, NASH'in histopatolojik bulguları tanımlanmıştır. (Tablo 6) Steatoz, lobüler inflamasyon ve hepatoselüler balonlaşma NASH tanısı için gerekli bulgular olarak belirlenmiştir. Fibrozis, genellikle eşlik etmesine rağmen, NASH tanısı için zorunlu bir kriter olarak kabul edilmemektedir.⁹¹

Tablo 6. NASH Histomorfolojik bulguları ⁹¹

Bulgular	Morfolojik tanımlamalar
<i>Steatoz</i>	Makrosteatoz > mikrosteatoz, çoğunlukla zon 3'te belirgin
<i>Lobüler inflamasyon</i>	Polimorfonükleer lökositler ve mononükleer hücrelerin varlığı
<i>Hepatoselüler balonlaşma</i>	Artmış hepatosit boyutu, hiperkromatik ve büzüşmüş çekirdek, soluk eozinofilik sitoplazma, çoğunlukla zon 3'te belirgin
<i>Perisinüzoidal fibrozis</i>	Sıklıkla perisantral zon 3'te başlar
<i>Hepatoselüler glikojenize nükleuslar</i>	Çoğunlukla zon 1'de
<i>Mallory-Denk cisimcikleri</i>	Balonlaşmış hepatosit sitoplazmasında keratin birikimi
<i>Megamitokondriler</i>	Hepatosit sitoplazmasında yuvarlak/iğsi eozinofilik inklüzyonlar
<i>Lipogranülomlar</i>	Lobüllerde, değişken büyüklükte, genellikle mikrogranülom şeklinde



- a. Makroveziküler steatoz (noktalı ok), mikroveziküler steatoz (kalın ok), inflamatuvar hücre kümeleri (daire) (H&E)
- b. Balonlaşmış hepatositler ve içerisindeki Mallory-Denk cisimcikleri (ok) (H&E)
- c. Perisantral fibrozis (CV; santral ven) (Masson trikrom)

Şekil 4. NASH Histopatolojik görüntüleri ^{92,93}

Hastalığın histopatolojik olarak evrelendirme ve derecelendirilmesi için ilk olarak Brunt ve ark.⁹⁴ Brunt sistemini ortaya koymuştur. Ancak, bu sistem NAFLD'ın tüm alt gruplarını kapsamadığından NASH Klinik Araştırma Ağı (NASH CRN) tarafından NAFLD Aktivite Skoru (NAS) geliştirilmiştir. Günümüzde klinik uygulamada en sık tercih edilen evreleme sistemi budur. Bu sistem, steatoz, hepatosit balonlaşması ve lobüler inflamasyonu değerlendirerek hastalığın aktivitesini belirlemeye yardımcı olur.⁹⁵

Tablo 7. NAFLD Aktivite Skoru (NAS) ⁹⁵

Derece	Steatoz	Balonlaşma Dejenerasyonu	Lobüler İnflamasyon (x200)
0	<%5	Yok	Yok
1	%5- 33	Hafif	<2 odak
2	%33- 66	Belirgin	2- 4 odak
3	>%66		>4 odak

NAS = Steatoz + Balonlaşma dejenerasyonu + Lobüler inflamasyon derecesi.

NAS Skorunun değeri 0-8 arasındadır. NAS skoru ≥ 5 olan hastalarda NASH lehine tanı düşünülür.

Tablo 8. NASH CRN Fibrozis Evrelemesi ⁹⁵

Evre	Histolojik bulgu
1	1A Hafif perisinüzoidal fibrozis
	1B Belirgin perisinüzoidal fibrozis
	1C Portal ve/veya periportal fibrozis
2	Perisinüzoidal +Periportal fibrozis
3	Köprüleşme fibrozisi
4	Siroz

Karaciğer biyopsisi tanıda altın standart kabul edilmesine rağmen bazı önemli kısıtlılıklara sahiptir. İnvaziv bir işlem olması nedeniyle kanama, visseral organ yaralanmaları ve nadiren ölüm gibi komplikasyonlara yol açabilir.⁹⁶ Bunun yanı sıra, biyopsi karaciğerin sadece 1/50 000’lik bir kısmını değerlendirdiğinden, steatoz diffüz görölse bile steatohepatit ve fibrozisin heterojen dağılımı sebebiyle yanlış örnekleme ve sınıflandırmaya neden olabilir.⁹⁷

Son yıllarda, NAFLD’ın artan insidansı göz önünde bulundurulduğunda, karaciğer biyopsisinin tarama amaçlı veya birinci basamak tanı yöntemi olarak kullanılması pratik olmaktan çıkmaktadır. Bu nedenle, fibrozisin değerlendirilmesi için güvenilir, tekrarlanabilir, uygulaması kolay ve düşük maliyetli non-invaziv yöntemlere olan ilgi giderek artmaktadır.⁹⁸

2.7. TEDAVİ

NAFLD prevalansının giderek artması ve küresel bir sağlık sorunu teşkil etmesine rağmen, hastalığa spesifik ve etkinliği kanıtlanmış bir farmakolojik tedavi seçeneği henüz bulunmamaktadır. Günümüzde NAFLD için geliştirilen çok sayıda terapötik ajan mevcut olsa da, bunların büyük çoğunluğu henüz karaciğer hastalıklarının tedavisi için onay almamıştır.

2.7.1. YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

NAFLD’da ilk basamak tedavi, yaşam tarzı değişikliği, kilo kaybı ve fiziksel aktiviteyi içermektedir. Biyopsi ile doğrulanmış 293 NASH hastasını içeren prospektif bir çalışmada; Vilar-Gomez ve ark.⁹⁹, 12 ay boyunca önerilen yaşam tarzı değişikliklerine uyum sağlayan hastalarda hepatik steatoz ve inflamasyonun azaldığını göstermiştir. Çalışmada, kilo kaybının derecesi NASH’in şiddeti ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuş, $\geq$ %10 kilo kaybı elde eden hastaların tamamında NAS skorunda histolojik iyileşme ve %45’inde fibrozis regresyonu gözlenmiştir.

Genel olarak, NAFLD hastalarına vücut ağırlıklarının %7-10’unu kaybetmeleri önerilmektedir.⁷⁷ Ayrıca, alkol tüketiminden^{77,100} ve yüksek fruktoz içeren gıdalardan¹⁰¹ kaçınmaları tavsiye edilmektedir. Fiziksel aktivitenin yalnızca karaciğer yağlanmasını azaltmakla kalmayıp¹⁰²; kardiyovasküler hastalık, obezite ve tip 2 diyabet riskini de düşürdüğü gösterilmiştir.¹⁰³ Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)⁷⁷, haftada en az 150 dakika orta şiddette fiziksel aktivite (haftada üç ila beş gün) yapılmasını ve aerobik egzersizlerin direnç antrenmanlarıyla desteklenmesini önermektedir.

Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı diyetler ve kalori kısıtlaması içeren beslenme modelleri, karaciğer yağlanmasını ve inflamasyonu azaltmada etkili bulunmuştur. Fruktoz, işlenmiş gıdalar ve doymuş yağların tüketiminin azaltılması; lif ve zeytinyağı, omega-3 gibi sağlıklı yağların artırılması önerilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle omega-3 yağ asitlerinin karaciğer yağlanmasını azaltıcı etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur.^{104,105}

Huber ve ark.¹⁰⁶ tarafından yapılan 304 hastayı içeren analizde, biyopsi ile doğrulanmış lobüler inflamasyon, diyabet, yaş ve cinsiyetin; NAFLD hastalarında daha

düşük sağlıklı yaşam kalitesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Sonuç olarak diyet, kilo kaybı ve fiziksel aktiviteyi içeren bu yaşam tarzı değişiklikleri, NAFLD tedavisinin temelini oluşturmakta olup; hepatosteatozdan kronik karaciğer hastalığına kadar NAFLD'nin her aşamasında farmakolojik tedaviden önce mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁰⁷

2.7.2. FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Günümüzde NAFLD'a özgün, onaylanmış bir farmakolojik tedavi seçeneği henüz bulunmasa da; Tip 2 diyabet ve obezite gibi NAFLD ile sıkça ilişkilendirilen komorbiditelerin tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar, NAFLD bağlamında da incelenmiş olup, karaciğer enzimlerinde düşüş, hepatik steatozun azalması veya karaciğer histolojisinde iyileşme sağladığı ortaya konmuştur.¹⁰⁸ Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)⁷⁷ kılavuzuna göre, farmakolojik tedavi yalnızca ileri NASH (köprüleşme fibrozu ve siroz) vakalarında değil, aynı zamanda fibrozis progresyon riski yüksek olan erken evre NASH hastalarında da önerilmektedir. Bu yüksek risk grubu; 50 yaş üzeri bireyleri, diyabet veya metabolik sendromu olan hastaları ve ALT düzeyi yüksek bireyleri kapsamaktadır. Ayrıca, yüksek nekroinflamatuvar aktiviteye sahip aktif NASH hastalarında da farmakolojik tedavinin kullanımı önerilmektedir.¹⁰⁹

Metformin

Tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan metformin, insülin direncini azaltarak NASH hastalarında potansiyel fayda sağlayabileceği düşünülen bir ajan olarak değerlendirilmiştir. Metformin, adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolunu uyararak hepatik yağ birikimini ve glukoz üretimini inhibe ederken, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ekspresyonunu da azaltmaktadır.^{110,111} Ancak, mevcut çalışmalar metforminin karaciğer histolojisi üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.^{112,113}

Bununla birlikte, biyopsi ile doğrulanmış NASH veya ileri fibrozisi bulunan diyabetik hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir retrospektif analizde, ≥ 6 yıl boyunca metformin kullanımının genel mortaliteyi, karaciğer nakil ihtiyacını ve HCC riskini azalttığı bildirilmiştir.¹¹⁴ Kaplan ve ark.¹¹⁵ tarafından yayınlanan NAFLD ilişkili Child-

Pugh A sirozu bulunan 299 hastayı içeren bir diğer retrospektif çalışmada, diyabetin mortalite ve HCC gibi komplikasyonları artırdığı, metformin kullanımının ise sağkalımı uzattığı ve dekompanse siroz ile HCC gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir.

Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) Reseptör Agonistleri

GLP-1 reseptör agonistlerinin, NAFLD üzerinde potansiyel faydalar sağladığı ve bu konuda umut verici sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir. GLP-1 reseptör agonistleri, fizyolojik GLP-1'in etkilerini taklit ederek, insülin sekresyonunu uyarır, glukagon salınımını inhibe eder, gastrointestinal motiliteyi düzenler. Ayrıca, tokluk hissini artırarak besin alımını azaltır.¹¹⁶

Biyopsi kanıtlı 52 NASH hastasıyla yapılan bir faz 2 klinik çalışmada, Liraglutid (1,8 mg/gün, 48 hafta) subkütan enjeksiyonu uygulanan hastalarda, plasebo grubuna kıyasla daha fazla kilo kaybı ve NASH'te iyileşme sağlanmıştır. Ancak, ilacın geliştirilme süreci, sık görülen gastrointestinal yan etkiler (örneğin ishal, kabızlık ve iştah kaybı) nedeniyle duraklamıştır.¹¹⁷

Bir diğer GLP-1 analogu olan Semaglutid'in faz 2 klinik çalışmasında, 320 NASH hastası, 72 hafta boyunca günlük subkütan semaglutid (0,1 mg, 0,2 mg veya 0,4 mg) veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Tedavi gruplarında, hepatik fibrozisin kötüleşmediği ve NASH'te iyileşme gözlenen hastaların oranları sırasıyla %40, %36 ve %59 bulunmuş, plasebo grubunda ise bu oran %17 olarak saptanmıştır (P<0,001, semaglutid 0,4 mg vs. plasebo) Ancak, fibrozis iyileşmesi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Semaglutid 0,4 mg grubunda kilo kaybı ortalama %13, plasebo grubunda ise %1 olmuştur. Tedavi grubunda plasebo grubuna kıyasla daha sık mide bulantısı, kabızlık ve kusma rapor edilmiştir.¹¹⁸ Semaglutid'in NASH tedavisindeki etkinliğini araştıran daha büyük bir faz 3 klinik çalışması halihazırda devam etmektedir.

Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilmiş Reseptör Gama (PPAR-γ) Agonistleri

Bir PPAR-γ agonisti olan Pioglitazon, karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin direncini azaltmakta, ayrıca mitokondriyal oksidatif disfonksiyonu iyileştirerek karaciğerdeki yağ birikimini ve hepatoselüler hasarı azaltmaktadır.¹¹⁹

Pioglitazon (30 veya 45 mg/gün) ile tedavi edilen, diyabeti olan veya olmayan hastalarda yapılan dört farklı randomize kontrollü çalışmada, steatohepatitte histolojik

iyileşme gözlemlenmiş, bu hastalarda plasebo grubuna kıyasla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.¹²⁰⁻¹²³ Ancak, karaciğer fibrozisinde herhangi bir iyileşme kaydedilmemiştir. Diğer taraftan, birden fazla farmakolojik tedavi seçeneğinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde pioglitazon tedavisinin, plasebo grubu ile kıyaslandığında NASH ve fibrozis iyileşmesinde diğer tedavi seçeneklerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir.¹²⁴

Pioglitazon ayrıca, trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerini düşürürken, HDL-kolesterol düzeyini arttırmaktadır. Yaygın yan etkileri arasında kilo artışı, alt ekstremitte ödemi ve özellikle postmenopozal kadınlarda kırık riskinde artış yer almaktadır.¹²⁵ Bir Pan-PPAR agonisti olan Lanifibranor, şu anda faz III klinik çalışmasında araştırılmaktadır. Faz IIb çalışmasında ise, Lanifibranor'un karaciğer enzim düzeylerini, inflamasyon ve fibrozis belirteçlerini azalttığı gösterilmiştir.¹²⁶

Sodyum-Glukoz Kotransporter-2 (SGLT-2) İnhibitörleri

SGLT-2 inhibitörleri, SGLT-2 taşıyıcısını inhibe ederek idrarla glukoz atılımını artırmakta, böylece kan glukoz düzeyini düşürmekte ve diyabet hastalarında insülin direnci üzerinde olumlu etkiler göstermektedir.¹²⁷ Ayrıca bu ilaçlar %2-3 arasında kilo kaybı sağlamak ve kardiyorenal sistem üzerinde de koruyucu etkiler göstermektedir.¹²⁷

SGLT-2 inhibitörlerinin NAFLD/NASH tedavisindeki rolünü değerlendiren mevcut çalışmalar, nispeten küçük örneklem büyüklükleri ve histolojik sonuçların eksikliği nedeniyle sınırlıdır.²² Bu sınırlamalara rağmen, mevcut veriler SGLT-2 inhibitörlerinin hepatik steatozu iyileştirdiğini öne sürmektedir; ancak SGLT-2 inhibitörlerinin karaciğer histolojisi üzerindeki terapötik etkilerinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir.¹²⁸

Vitamin E

Bir antioksidan olan Vitamin E, NASH patogenezinde yer alan oksidatif stresi azaltarak hepatik inflamasyonu iyileştirmektedir.¹²⁹ Non-diyabetik ve non-alkolik hasta gruplarında Pioglitazon, Vitamin E ve plasebo tedavilerinin değerlendirildiği geniş ölçekli bir faz 3 klinik çalışma olan PIVENS çalışmasında; 96 hafta boyunca yüksek doz α - tokoferol (vitamin E'nin doğal formu) (800 IU/gün) uygulanan hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında karaciğer histolojisinde anlamlı iyileşme (NAS skorunda ≥ 2 puanlık

azalma) sağlandığı bildirilmiştir (%43 vs. %19, P=0,00). Ancak, karaciğer fibrozisi üzerinde belirgin bir iyileşme saptanmamıştır.¹³⁰

Her ne kadar Vitamin E'nin fibrozis üzerinde anlamlı bir iyileşme sağladığını gösteren çalışma bulunmasa da, ileri evre fibrozisi olan 236 NASH hastasının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, Vitamin E kullanımının daha düşük hepatik dekompanseasyon (%37 vs. %62, P=0,04) ve daha yüksek transplantasyonsuz sağkalım (%78 vs. %49, P<0,01) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹³¹

Bununla birlikte Vitamin E'nin uzun süreli ve yüksek dozda kullanımı, hemorajik inme ve prostat kanseri riskinin artması gibi güvenlik endişelerini de beraberinde getirmektedir. Mevcut çalışmalar, kanama ve hemorajik inme riskine dair bazı endişeleri gündeme getirirse de, bu bulguların doğrulanması için ileriye dönük araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, Vitamin E'nin prostat kanseri ile ilişkisine dair elde edilen veriler çelişkili olup, kesin bir sonuca varılamamıştır.^{132,133} Bu nedenle Vitamin E'nin uzun süreli kullanımı dikkatli klinik değerlendirme gerektirmektedir.

Resmetirom

Resmetirom, tiroid hormonu reseptör- β (THR- β) agonisti olup, Mart 2024'te ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından NAFLD tedavisi için onaylanmış ilk ilaçtır. THR- β , karaciğerde metabolik yolların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamakta olup, NAFLD hastalarında aktivitesinin azaldığı bilinmektedir.¹³⁴ Resmetirom, karaciğerde tiroid hormon reseptörlerini hedef alarak, metabolizmayı düzenlemekte ve kolesterol seviyelerinin kontrolüne katkı sağlamaktadır.¹³⁵

MAESTRO-NASH¹³⁵ faz 3 klinik çalışmasında, resmetirom ile tedavi edilen hastalarda iki birincil sonlanım noktası belirlenmiştir. Bunlardan ilki, fibroziste ilerleme olmaksızın steatohepatit iyileşmesi olup, resmetirom grubunda %26-%30 oranında iken, plasebo grubunda %10 olarak bildirilmiştir. İkinci birincil sonlanım noktası ise, steatohepatitte kötüleşme olmaksızın fibrozisin regresyonu olup, resmetirom grubunda %24-26 oranında sağlanırken, plasebo grubunda %14 olarak saptanmıştır.

Ayrıca 2024 yılında yayımlanan bir meta-analizde, Resmetirom'un iyi tolere edildiği ve NAFLD hastalarında hepatik yağ birikimini, karaciğer enzimlerini ve fibrozis

biyobelirteçlerini iyileştirdiği gösterilmiştir.¹³⁶ FDA onayını almasının ardından Resmetirom'un non-invaziv görüntüleme yöntemleriyle veya histolojik olarak doğrulanan karaciğer fibrozisi F2-F3 olan hastalarda kullanımı önerilmektedir.¹³⁷

2.7.3. BARIYATRİK CERRAHİ

Bariyatrik cerrahi, obezite yönetiminde etkili bir yöntem olup, NAFLD patogeneğinde önemli rol oynayan kilo kaybı ve insülin direncinin azalması gibi mekanizmalar aracılığıyla karaciğer sağlığına olumlu katkılar sağlamaktadır.¹³⁸

Almanya'da yapılan bir çalışmada, bariyatrik cerrahiden 5 yıl sonra hastaların %84'ünde NASH'in histopatolojik olarak iyileştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, başlangıçta köprüleşme fibrozisi bulunan hastaların %45,5'inin takip biyopsisinde fibrozisin tamamen ortadan kaybolduğu rapor edilmiştir.¹³⁹

Bununla birlikte, bariyatrik cerrahinin NAFLD üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalarda histolojik doğrulama yapılan hasta sayısının sınırlı olması ve uzun dönem verilerin kısıtlılığı nedeniyle, cerrahinin doğrudan NASH tedavisi olarak önerilip önerilemeyeceği konusunda kesin bir kanıya varmak için daha fazla ileriye dönük çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bariyatrik cerrahinin uzun dönem sonuçları ve potansiyel riskleri dikkate alındığında, NAFLD hastalarında cerrahi karar, hasta bazında ve multidisipliner bir yaklaşım ile değerlendirilmelidir.¹⁴⁰

NAFLD'nin patofizyolojisi karmaşık olup, diğer metabolik hastalıklarla olan etkileşimleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle, NAFLD tedavisi için farklı hedeflere yönelik tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Bu hedefler arasında bağırsak mikrobiyotası, oksidatif stres, insülin direnci, apoptoz, lipotoksisite, inflamasyon, safra asidi metabolizması ve karaciğer fibrozisi yer almaktadır. NAFLD'nin karmaşık yapısı ve klinik çalışmalarda ilaçlara karşı gözlemlenen bireysel tedavi yanıtları göz önünde bulundurulduğunda, kombinasyon tedavileri veya kişiye özel tedavi yaklaşımlarının gelecekte standart tedavi yöntemi olacağı düşünülmektedir.¹⁴¹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Bilgi

Bu araştırma Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve KÜ GOKAEK-2025/04/03 sayılı kararıyla onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak hazırlanmıştır ve herhangi bir kuruluş tarafından finanse edilmemiştir.

3.2. Hasta Seçimi

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi bilgi sistemi üzerinden hastane kayıtları incelenerek Ocak 2019 - Aralık 2024 tarihleri arasında çeşitli endikasyonlarla karaciğer biyopsisi yapılmış ve patolojisi NAFLD/NASH ile uyumlu sonuçlanmış hastalar ile Ocak 2021 - Aralık 2024 tarihleri arasında FibroScan cihazında NAFLD/NASH ön tanısı ile değerlendirme yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak belirlenen toplam 200 hasta çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş ve üzeri yetişkin hastalar
2. NAFLD/NASH ön tanısı ile FibroScan ve/veya karaciğer biyopsisi yapılmış hastalar

Dışlama kriterleri:

1. Malignite öyküsü (HCC dahil)
2. NAFLD/NASH dışında kronik karaciğer hastalığı (kronik viral hepatit, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, hematokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson) öyküsü
3. Kronik alkol kullanımı
4. Karaciğer transplantasyon öyküsü
5. Steatojenik ilaç kullanımı (metotreksat, amiodaron, tamoksifen, valproik asit vs.)
6. İTP tanısı

3.3. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti ve önemli laboratuvar parametreleri (AST, ALT, Hemogram, Lipit paneli, HbA1c, AKŞ, Albümin, Magnezyum (Mg), Kalsiyum (Ca)), boy, kilo, FibroScan verileri, abdomen USG ve karaciğer biyopsi bulguları hastane bilgi sistemi ve e-Nabız üzerinden kaydedildi. Laboratuvar verileri, hastaların FibroScan veya biyopsi uygulama tarihine en yakın sonuçlar esas alınarak değerlendirildi.

Elde edilen klinik ve laboratuvar verilerle, istatistiksel analizde kullanılacak dört farklı non-invaziv fibrozis skoru hesaplandı. Hesaplamada her bir skorlama sistemi için aşağıdaki formüller kullanıldı.

$$\text{FIB-4: } \text{yaş (yıl)} \times \text{AST} / \text{trombosit (x } 10^9/\text{L)} / \sqrt{\text{ALT}}$$

$$\text{NFS: } -1.675 + 0.037 \times \text{yaş (yıl)} + 0.094 \times \text{VKİ (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{diyabetes mellitus (evet=1, hayır=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT oranı} - 0.013 \times \text{trombosit (x } 10^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{albümin (g/dL)}$$

$$\text{APRI: } ((\text{AST} / \text{Normalin üst sınırı}) / (\text{trombosit} \times 10^9/\text{L})) \times 100$$

$$\text{FAST}^{142}: \frac{e^{-1.65+1.07 \times \ln(\text{LSM})+2.66 \times 10^{-8} \times \text{CAP}^3-63.3 \times \text{AST}^{-1}}}{1 + e^{-1.65+1.07 \times \ln(\text{LSM})+2.66 \times 10^{-8} \times \text{CAP}^3-63.3 \times \text{AST}^{-1}}}$$

AST'nin üst sınırı 40 IU/ml, diyabetes mellitus varlığı ise HbA1c $\geq$ %6,5 olarak kabul edildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı (kg)/ boyun metre cinsinden karesi (m²) olarak hesaplandı.

USG raporlarına göre hastalar, karaciğer yağlanma derecesine göre altı gruba ayrıldı: Normal karaciğer, grade 1, grade 1-2, grade 2, grade 2-3 ve grade 3 hepatosteatoz.

FibroScan cihazında en az 10 başarılı ölçüm yapılan hastaların LSM ve CAP ortalama değerleri esas alındı. Buna göre hastalar fibrozis açısından 2-7 kPa F0/F1, 7-10

kPa F2, 10-14 kPa F3, ≥ 14 kPa F4 olarak; steatoz açısından ise 238-260 dB/m S1, 260-290 dB/m S2, >290 dB/m S3 olarak sınıflandırıldı.

Karaciğer biyopsisinin histopatolojik değerlendirilmesi NASH CRN evreleme sistemine göre yapıldı. Patoloji raporlarından steatoz derecesi, balonlaşmış hepatosit sayısı, lobüler inflamasyon odak sayısı ve fibrozis evresi kaydedildi. Steatoz derecesi grade 0 ($<5\%$), grade 1 ($5-33\%$), grade 2 ($\geq 33-66\%$) ve grade 3 ($>66\%$) olarak derecelendirildi. Ayrıca NAFLD Aktivite Skoru (NAS) hesaplandı.⁹⁵ Hastalar fibrozis evresine göre F0, F1, F2, F3 ve F4 olarak sınıflandırıldı.

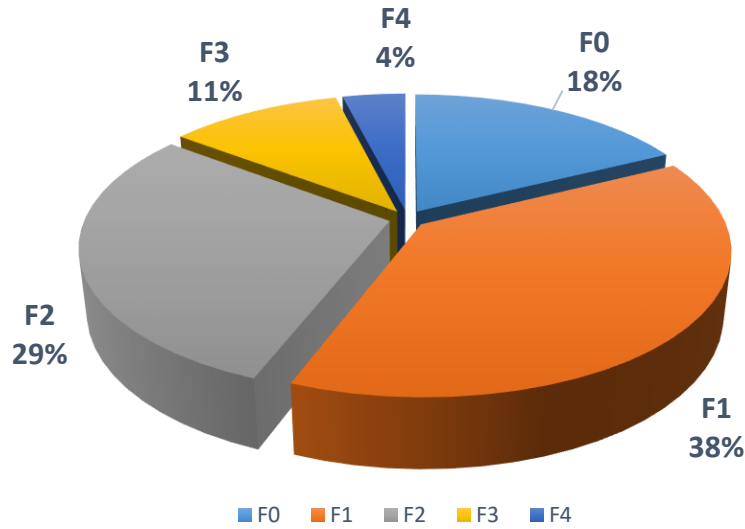
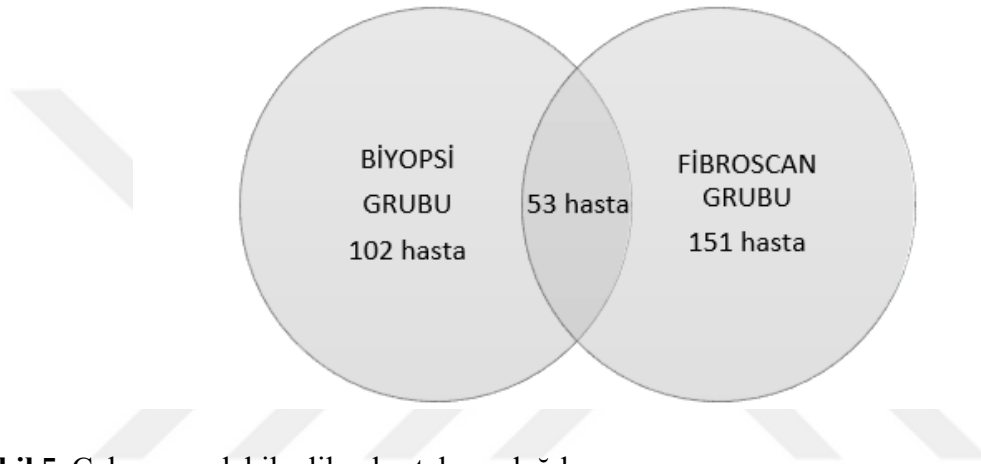
Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar literatürdeki veriler referans alınarak fibrozis evrelerine göre F0-F2 hafif fibrozis ve F3-F4 ileri fibrozis olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki non-invaziv skorlar, USG ve FibroScan verileri ile biyopsi bulguları istatistiksel olarak karşılaştırmalı analiz edildi.

3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve MedCalc 14 programları ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdeler) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) şeklinde verildi. Gruplar arasındaki farklılık bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalarda Dunn testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile belirlendi. Çok değişkenli analizlerde lojistik regresyon modeli kullanıldı. Eşik değeri (cutoff), eğri altındaki alan (AUC), sensitivite ve spesifite değerleri ROC analizi ile belirlendi. Hipotez testlerinde $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 102'si biyopsi ile doğrulanmış, toplam 200 NAFLD hastası dahil edildi. Toplamda 151 hastanın FibroScan verisi mevcuttu. (Şekil 5) Tüm hastaların 110'u (%55) kadın, 90'ı (%45) erkek olup yaş ortalamaları $55 \pm 10,76$ idi. Hastaların vücut kitle indeksi ortalaması $30,5 \pm 4,3$ olarak bulundu. Biyopsi kanıtlı hastalar histopatolojik bulgularına göre; biyopsi verisi olmayan 98 hasta ise FibroScan verileri esas alınarak fibrozis evrelerine göre F0-F2 hafif fibrozis ve F3-F4 ileri fibrozis olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Biyopsi ve FibroScan grubunda ayrı ayrı istatistiksel analiz yapıldı.



Biyopsi kanıtlı grupta hastaların histopatolojik evrelerine göre 18'inin (%18) F0, 39'unun (%38) F1, 30'unun (%29) F2, 11'inin (%11) F3 ve 4'ünün (%14) F4 olduğu görüldü. (Şekil 6)

Tablo 9. Biyopsi kanıtlı F0-F2 ve F3-F4 hasta gruplarının karakteristikleri

Parametre	F0 - F2 Hafif Fibrozis (n=87)	F3 - F4 İleri Fibrozis (n=15)	p değeri
Yaş (yıl) , ort ± SS	47,2 ± 12,0	52,3 ± 12,2	0,136 ^a
AST (U/L) , medyan (IQR)	42,5 (27,1-63,9)	92,86 (50,1-139,8)	0,006^b
ALT (U/L) , medyan (IQR)	51,2 (31,6-109)	97,10 (44,6-158,9)	0,411 ^b
PLT (×10³/μL) , medyan (IQR)	242 (213-278)	167 (133-201)	<0,001^b
Trigliserid (mg/dL) , medyan (IQR)	148 (98,2-201,2)	150,9 (111,6-204, 6)	0,646 ^b
LDL Kolesterol (mg/dL) , medyan (IQR)	119,7 (87-143,2)	120,1 (90,5-132,8)	0,979 ^b
HDL Kolesterol (mg/dL) , medyan (IQR)	46,8 (40,4-55,6)	42,3 (36,6-50,3)	0,178 ^b
Total Kolesterol (mg/dL) , medyan (IQR)	192,5 (158,6-221,3)	199,9 (163,9-225,3)	0,653 ^b
HbA1c (%) , medyan (IQR)	5,9 (5,4-6,8)	6,5 (5,7-7,5)	0,097 ^b
AKŞ (mg/dL) , medyan (IQR)	102,1 (88,9-117,9)	100,6 (91,3-126,9)	0,727 ^b
VKİ (kg/m²) , ort ± SS	31,8 ± 5,3	33,1 ± 4,4	0,359 ^a
Albümin (g/L) , ort ± SS	44,2 ± 3,4	41,6 ± 4,3	0,013^a
Magnezyum (mg/dL) , ort ± SS	2 ± 0,21	2 ± 0,22	0,902 ^a
Kalsiyum (mg/dL) , ort ± SS	9,53 ± 0,37	9,35 ± 0,32	0,074 ^a
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL) , ort ± SS	9,19 ± 0,36	9,11 ± 0,38	0,444 ^a
LSM (kPa) , medyan (IQR)	9,2 (5,9-11,8)	18,4 (11,4-23,4)	0,001^b
CAP (dB/m) , ort ± SS	286,4 ± 42,9	285,2 ± 53,2	0,939 ^a
Karaciğer boyutu (cm) , medyan (IQR)	17,7 (17-19,3)	19,6 (17,7-20,5)	0,062 ^b
NAS skoru , medyan (IQR)	3 (3-5)	4 (3-6)	0,066 ^b
FIB-4 , medyan (IQR)	1,15 (0,85-1,50)	2,85 (2,17-3,43)	<0,001^b
NFS , ort ± SS	-1,83 ± 1,14	0,19 ± 1,02	<0,001^a
APRI , medyan (IQR)	0,45 (0,27-0,67)	0,94 (0,71-1,73)	<0,001^b
FAST , medyan (IQR)	0,49 (0,25-0,63)	0,76 (0,5-0,79)	0,002^b

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelik)

^aBağımsız örneklem t-testi, ^bMann-Whitney U testi

Hastaların karakteristikleri hafif fibrozis ve ileri fibrozis grubunda karşılaştırmalı olarak Tablo 9’da verilmiştir.

Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde; AST düzeyi, F3-F4 grubunda F0-F2 grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı (92,86 vs. 42,5 U/L, $p=0,006$). ALT düzeyi de ileri fibrozis grubunda daha yüksek olmakla birlikte (97,1 vs. 51,2 U/L), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,411$).

HbA1c düzeyi, ileri fibrozis grubunda hafif fibrozis grubuna kıyasla daha yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (%6,5 vs. %5,9, $p=0,097$).

Antropometrik parametreler değerlendirildiğinde; VKİ ileri fibrozis grubunda daha yüksek görüldü. ($33,1 \pm 4,4$ vs. $31,8 \pm 5,3$ kg/m², $p=0,359$). Karaciğer boyutu, F3-F4 grubunda daha büyük saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (19,6 cm vs. 17,7 cm, $p=0,062$).

Bununla birlikte, trombosit sayısı ve albümin düzeyi ileri fibrozis grubunda daha düşük bulundu. Trombosit sayısı, F3-F4 grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı (167 vs. $242 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p<0,001$). Albümin düzeyi de F3-F4 grubunda daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak belirgin bir fark gösterdi ($41,6 \pm 4,3$ vs. $44,2 \pm 3,4$ g/dL, $p=0,013$).

Ayrıca ileri fibrozis grubunda LSM değeri ($p=0,001$), FIB-4 indeks ($p<0,001$), APRI ($p<0,001$), NFS ($p<0,001$), ve FAST ($p=0,002$) skorları anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 10. Biyopsi kanıtlı F0-F2 ve F3-F4 hasta gruplarının demografik özellikleri ve görüntüleme bulguları

Parametre	F0 - F2 Hafif Fibrozis (n=87)	F3 - F4 İleri Fibrozis (n=15)	p değeri*
Cinsiyet, n (%)			1,0
Kadın	47 (54)	8 (53,3)	
Erkek	40 (46)	7 (46,7)	
DM varlığı, n (%)			0,112
Yok	57 (65,5)	6 (40)	
Var	30 (34,5)	9 (60)	
USG'de hepatosteatoz, n (%)			0,688
Normal	3 (4,1)	0 (0)	
Grade 1	17 (23,3)	5 (33,3)	
Grade 2	34 (46,6)	8 (53,3)	
Grade 3	19 (26)	2 (13,3)	
Karaciğer boyutu, n (%)			0,374
Normal	24 (33,3)	3 (20)	
Artmış	48 (66,7)	12 (80)	

*Ki-kare testi

Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup, her iki grupta da kadın hastalar çoğunlukta gözlemlendi. Diyabetes mellitus (DM) varlığı değerlendirildiğinde; F0-F2 grubunun %65,5'i diyabetik değil iken, F3-F4 grubunun %60'ı diyabetik saptandı.

Ultrasonografik değerlendirmede hepatosteatoz dereceleri gruplar arasında benzer dağılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi, hastaların yarısına yakınında grade 2 hepatosteatoz mevcut idi. USG'de ölçülen karaciğer boyutuna göre, ileri fibrozis grubunda daha yüksek oranda hepatomegali izlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 10)

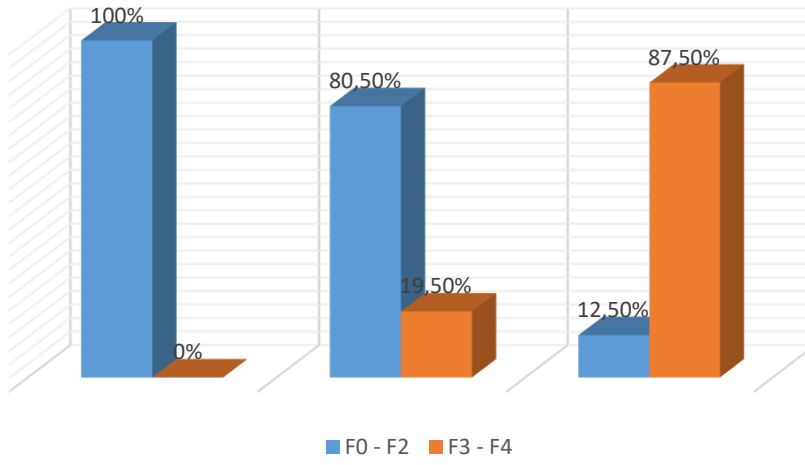
Tablo 11. Biyopsi kanıtlı F0-F2 ve F3-F4 hasta gruplarında non-invaziv skorların eşik değerlerine göre analizi

Parametre	F0 - F2 Hafif Fibrozis (n=87)	F3 - F4 İleri Fibrozis (n=15)	p değeri*
FIB-4, n (%)			<0,001
< 1,3	53 (60,9)	0 (0)	
1,3-2,67	33 (37,9)	8 (53,3)	
> 2,67	1 (1,1)	7 (46,7)	
NFS, n (%)			<0,001
< -1,45	54 (62,1)	0 (0)	
-1,45-0,67	33 (37,9)	8 (53,3)	
> 0,67	0 (0)	7 (46,7)	
APRI, n (%)			0,001
< 0,5	47 (54)	1 (6,7)	
0,5-1,5	34 (39)	9 (60)	
> 1,5	6 (6,9)	5 (33,3)	
FAST, n (%)			0,001
≤ 0,35	14 (33,3)	0 (0)	
0,35-0,67	22 (52,4)	3 (27,3)	
≥ 0,67	6 (14,3)	8 (72,7)	

*Ki-kare testi

Bunlarla birlikte, non-invaziv skrolama sistemleri literatürde tanımlanan optimal eşik değerlere^{75,80,82,85} göre üç grupta analiz edildiğinde, F0-F2 ve F3-F4 grupları arasında yine anlamlı sonuçlar gözlemlendi. (Fib 4, p<0,001; APRI, p=0,001; NFS, p<0,001; FAST, p=0,001) (Tablo 11)

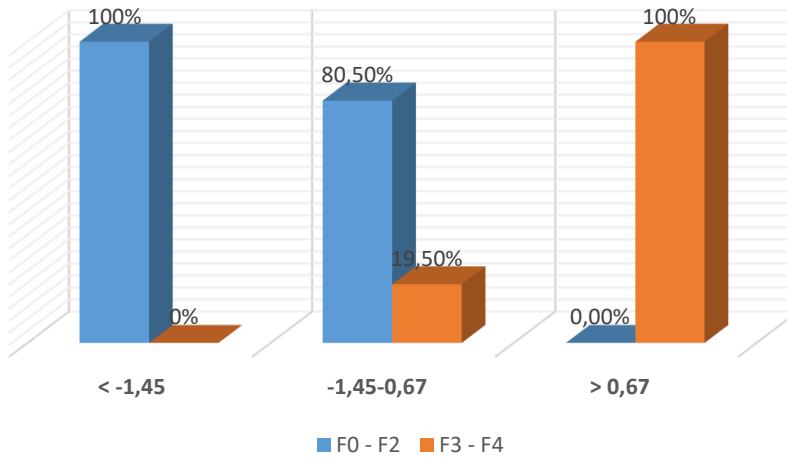
Fibrozis - 4 (FIB-4) İndeksi



Şekil 7. FIB-4 indeksine göre fibrozis dağılımı

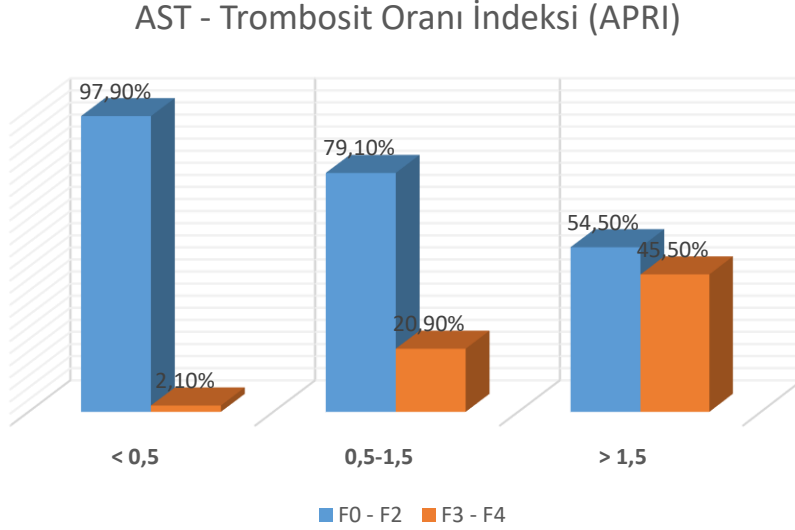
FIB-4 indeksi için $>2,67$ eşik değeri, ileri fibrozisi belirlemede oldukça ayırt edici olup; bu değerin üzerindeki hastaların %87,5 oranında F3-F4 evresinde olduğu görüldü. Buna karşın, FIB-4 $<1,3$ olan hastaların tamamı (%100) hafif fibrozis grubunda yer alırken, ileri fibrozis grubunda bu değere sahip hasta gözlenmedi. (Şekil 7)

NAFLD Fibrozis Skoru (NFS)



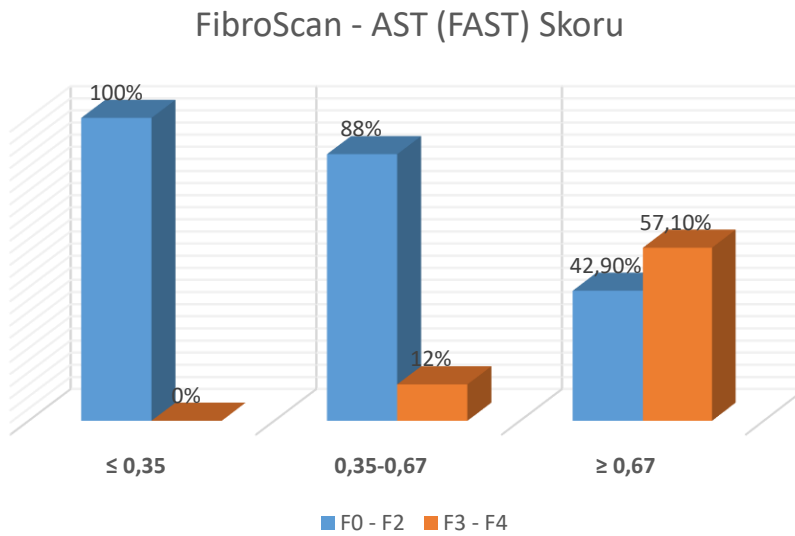
Şekil 8. NFS skoruna göre fibrozis dağılımı

NFS skoru açısından yapılan değerlendirmede; NFS<-1,45 olan hastaların tamamı hafif fibrozis grubunda bulunurken, NFS>0,67 olan hastaların tamamı ileri fibrozis grubunda yer aldı. -1,45 ile -0,67 aralığında ise ileri fibrozis oranı %19,5 olarak saptandı. (Şekil 8)



Şekil 9. APRI skoruna göre fibrozis dağılımı

APRI skoru için, <0,5 eşik değeri ileri fibrozisi dışlamada oldukça anlamlı olup; bu değere sahip hastaların %97,9’unda hafif fibrozis saptandı. APRI>1,5 düzeyinde ise hastaların %45,5’inde ileri fibrozis izlendi. (Şekil 9)



Şekil 10. FAST skoruna göre fibrozis dağılımı

FAST skoru değerlendirildiğinde, $\leq 0,35$ eşik değerine göre bu düzeyin altında değere sahip olan hastaların tamamının hafif fibrozis evresinde olduğu; $\geq 0,67$ eşik değerine göre ise hastaların %57,1'inde ileri fibrozis saptandığı görüldü. (Şekil 10)

Tablo 12. FibroScan'deki LSM değerine göre evrelemesi yapılan F0-F2 ve F3-F4 hasta gruplarının karakteristikleri

Parametre	F0 - F2 Hafif Fibrozis (n=50)	F3 - F4 İleri Fibrozis (n=48)	p değeri
Yaş (yıl), medyan (IQR)	63 (58-68)	65,5 (57,2-69)	0,330 ^b
AST (U/L), medyan (IQR)	21,8 (17,2-31,3)	31,5 (22,4-42,3)	0,001^b
ALT (U/L), medyan (IQR)	19,4 (12,7-27,6)	22,65 (16,9-42,3)	0,066 ^b
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$), medyan (IQR)	201 (188,2-240,5)	161,5 (119,2-204)	<0,001^b
Trigliserid (mg/dL), medyan (IQR)	107,7 (81,6-182,2)	92,5 (74-138)	0,195 ^b
LDL Kolesterol (mg/dL), medyan (IQR)	101,9 (77,2-134,3)	80,4 (56,3-108,2)	0,010 ^b
HDL Kolesterol (mg/dL), medyan (IQR)	51,9 (45,4-62,9)	47,4 (38,9-57,7)	0,093 ^b
Total Kolesterol (mg/dL), medyan (IQR)	179,9 (153,8-219,3)	154,6 (125,2-185,4)	0,002 ^b
HbA1c (%), medyan (IQR)	5,4 (5,1-6,1)	5,65 (5-6,9)	0,415 ^b
AKŞ (mg/dL), medyan (IQR)	94,3 (84,9-105,7)	100,5 (94,1-140,1)	0,012^b
VKİ (kg/m^2), medyan (IQR)	27 (24-31,5)	30,4 (25,7-33,4)	0,033^b
Albümin (g/L), medyan (IQR)	44,1 (41,7-45,3)	42,5 (39,4-44,2)	0,011^b
Magnezyum (mg/dL), ort $\pm$ SS	1,99 $\pm$ 0,24	1,91 $\pm$ 0,22	0,099 ^a
Kalsiyum (mg/dL), ort $\pm$ SS	9,28 $\pm$ 0,51	9,37 $\pm$ 0,5	0,381 ^a
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL), ort $\pm$ SS	9,0 $\pm$ 0,48	9,25 $\pm$ 0,36	0,005^a
LSM (kPa), medyan (IQR)	5,6 (4,1-6,9)	23,8 (17,9-33,9)	<0,001^b
CAP (dB/m), ort $\pm$ SS	255,7 $\pm$ 49,9	260 $\pm$ 50,9	0,642 ^a
Karaciğer boyutu (cm), medyan (IQR)	17,5 (16,8-19)	17,7 (16,5-18,3)	0,798 ^b
FIB-4, medyan (IQR)	1,52 (0,71-2,33)	2,68 (1,32-8,55)	<0,001^b
NFS, ort $\pm$ SS	-1,07 $\pm$ 1,12	0,33 $\pm$ 1,17	<0,001^a
APRI, medyan (IQR)	0,26 (0,21-0,38)	0,54 (0,34-0,78)	<0,001^b
FAST, medyan (IQR)	0,10 (0,04-0,23)	0,52 (0,37-0,71)	<0,001^b

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelik)

^aBağımsız örneklem t-testi, ^bMann-Whitney U testi

Biyopsi verisi bulunmayan 98 hasta FibroScan ile ölçülen LSM değerine göre 2-7 kPa F0/F1, 7-10 kPa F2, 10-14 kPa F3, ≥ 14 kPa F4 olacak şekilde evrelendi. Bu hastaların bulguları, hafif ve ileri fibrozis grupları arasında karşılaştırmalı olarak istatistiksel analiz edildi. (Tablo 12)

Yapılan analizlerde ileri fibrozis grubunda AST düzeyi, açlık kan şekeri, VKİ ve düzeltilmiş kalsiyum değerleri anlamlı oranda yüksek bulundu. Trombosit sayısı ve albümin düzeyi ise biyopsi kanıtlı grupta olduğu gibi bu grupta da anlamlı derecede düşük saptandı. ($p < 0,001$, $p = 0,011$)

Ayrıca biyopsi ile evrelendirilen hasta grubunda olduğu gibi, FibroScan ölçümleri ile fibrozis evrelemesi yapılan grupta da FIB-4 indeks ($p < 0,001$), APRI ($p < 0,001$), NFS ($p < 0,001$), ve FAST ($p < 0,001$) skorlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 13. FibroScan grubunda non-invaziv skorların eşik değerlerine göre analizi

Parametre	F0-F2 Hafif Fibrozis (n=50)	F3-F4 İleri Fibrozis (n=48)	p değeri*
FIB-4, n (%)			<0,001
< 1,3	6 (12)	0 (0)	
1,3-2,67	44 (88)	24 (50)	
> 2,67	0 (0)	24 (50)	
NFS, n (%)			<0,001
< -1,45	15 (30)	1 (2,1)	
-1,45-0,67	34 (68)	28 (58,3)	
> 0,67	1 (2)	19 (39,6)	
APRI, n (%)			<0,001
< 0,5	48 (96)	19 (39,6)	
0,5 – 1,5	2 (4)	24 (50)	
> 1,5	0 (0)	5 (10,4)	
FAST, n (%)			<0,001
$\leq 0,35$	43 (86)	10 (20,8)	
0,35-0,67	6 (12)	21 (43,8)	
$\geq 0,67$	1 (2)	17 (35,4)	

*Ki-kare testi

Biyopsi grubunda olduğu gibi, FibroScan ölçümlerine dayanarak fibrozis evrelemesi yapılan grupta da; non-invaziv skor sistemlerinin eşik değerlere göre yapılan analizlerinde, F0-F2 ve F3-F4 grupları arasında yine anlamlı sonuçlar tespit edildi (tüm skorlar için $p<0,001$). (Tablo 13)

FIB-4 indeksi için yüksek riskli kabul edilen $>2,67$ eşik değeri hafif fibrozis grubundaki hiçbir hastada gözlenmezken; düşük riskli kabul edilen $<1,3$ eşik değeri ise ileri fibrozis grubundaki hastalarda izlenmedi. İleri fibrozis grubundaki hastaların yarısının FIB-4 indeksi 1,3-2,67 aralığındayken; diğer yarısının ise FIB-4 indeksi $>2,67$ idi ($p<0,001$).

NFS açısından değerlendirildiğinde; hafif fibrozis grubundaki hastaların yalnızca %2'sinde NFS $>0,67$ izlendi. İleri fibrozis grubunda ise hastaların %39,6'sında NFS $>0,67$, %58,3'ünde NFS -1,45-0,67 izlenirken yalnızca %2,1'inde NFS $<-1,45$ olduğu görüldü ($p<0,001$).

APRI $<0,5$ eşik değeri, hafif fibrozis grubundaki hastaların %96'sında görülürken, ileri fibrozis grubunda bu oranın %39,6'ya düştüğü görüldü. Hafif fibrozis grubunda APRI $>1,5$ eşik değerinin üzerinde hasta izlenmedi ($p<0,001$).

FAST skoru için bilinen $\leq 0,35$ eşik değeri ileri fibrozis grubundaki hastaların %20,8'inde gözlenirken, hafif fibrozis grubundaki hastaların %86'sının FAST skoru 0,35'in altında idi. Hafif fibrozis grubunda yalnızca %2 hastanın FAST skoru $\geq 0,67$ olarak saptandı ($p<0,001$).

Tablo 14. Biyopsi ve FibroScan'e göre fibrozis evrelerinin karşılaştırılması

Biyopsi Fibrozis Evresi	FibroScan Fibrozis Evresi			
		F0 – F2	F3 – F4	Total
	F0 – F2	23	19	42
	F3 – F4	1	10	11
	Total	24	29	53

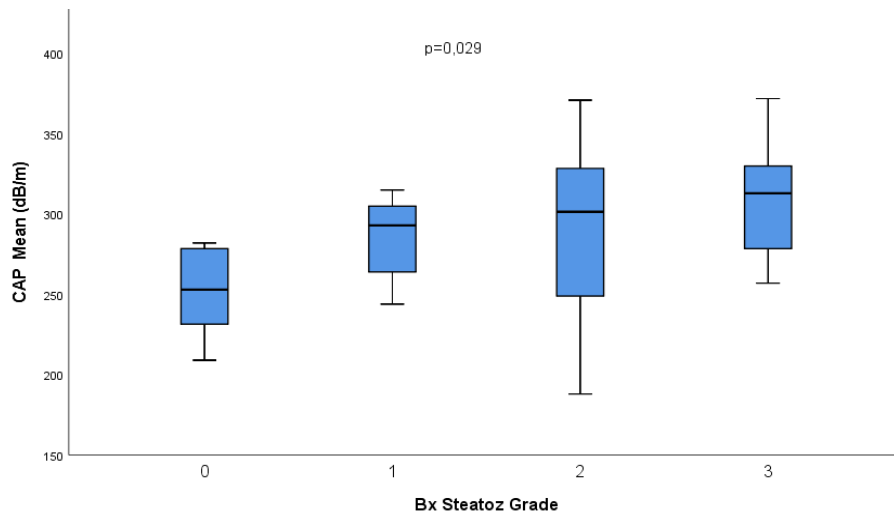
Çalışmamızda, klinik pratikte altın standart olarak kabul edilen biyopsi bulgularına dayalı histopatolojik fibrozis evrelemesi ile non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olan FibroScan cihazı ile ölçülen LSM değerlerine göre yapılan fibrozis evrelemesi karşılaştırıldı. (Tablo 14) Biyopsi ile F0-F2 olarak sınıflandırılan 42 hastanın 23'ü (%54,8) FibroScan sonuçlarına göre de aynı evrede yer alırken; F3-F4 olarak belirlenen 11 hastanın da 10'u (%90,9) FibroScan sonuçlarına göre F3-F4 grubunda yer aldı.

FibroScan ölçümlerine dayalı fibrozis evrelemesi esas alındığında ise; F0-F2 olarak değerlendirilen 24 hastanın 23'ü (%95,4) histopatolojik olarak da aynı evrede bulundu. Ancak FibroScan ile F3-F4 olarak evrelendirilen hastaların yalnızca %34,5'u histopatolojik olarak aynı evrede bulunurken; hastaların %65,5'i ise biyopsiye göre F0-F2 evresinde izlendi.

Tablo 15. Biyopsi steatoz derecesine göre CAP değerleri

Biyopsi steatoz derecesi	CAP (dB/m), medyan (IQR)
0	253 (230,7-280,3)
1	293 (259,5-306,5)
2	301,5 (248-330,2)
3	313 (278,2-332)

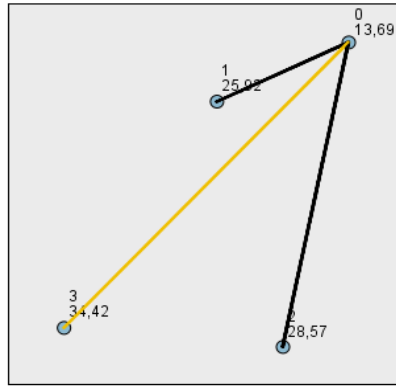
IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelerik)
p=0,029



Şekil 11. Biyopsi steatoz derecesine göre CAP değerleri

NAFLD tanısında karaciğer fibrozisinin yanı sıra steatozun değerlendirilmesi de önemli rol oynamaktadır. Bu amaçla çalışmamızda, fibrozis analizlerinin yanında steatoz ile ilgili değerlendirmelere de yer verildi. FibroScan ile ölçülen CAP (dB/m) değerleri ile histopatolojik steatoz dereceleri arasında yapılan istatistiksel analizler sonucunda, biyopsi bulgularına göre steatoz derecesi arttıkça, FibroScan'deki CAP değerlerinin de anlamlı oranda yükseldiği gözlemlendi ($p=0,029$). (Tablo 15) (Şekil 11)

Pairwise Comparisons of Bx Steatoz (grade) (0-3)



Each node shows the sample average rank of Bx Steatoz (grade) (0-3).

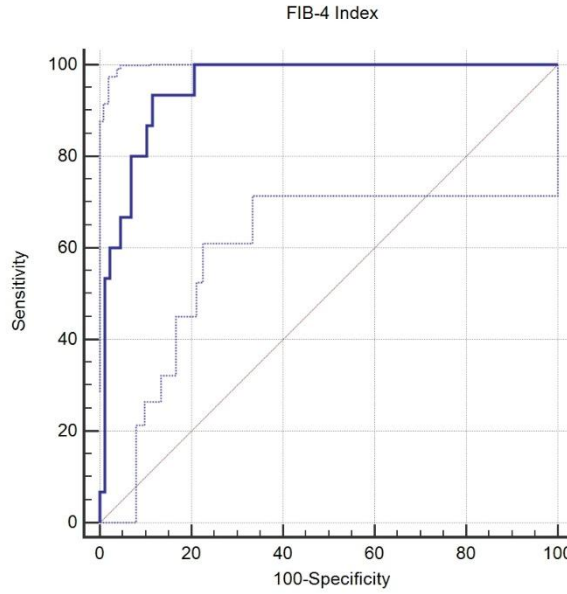
Sample 1-Sam...	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj. Sig.
0-1	-12,236	6,938	-1,764	,078	,467
0-2	-14,887	6,459	-2,305	,021	,127
0-3	-20,729	7,047	-2,941	,003	,020
1-2	-2,652	5,501	-,482	,630	1,000
1-3	-8,494	6,181	-1,374	,169	1,000
2-3	-5,842	5,638	-1,036	,300	1,000

Şekil 12. Steatoz dereceleri ile CAP değeri arasında çift yönlü karşılaştırma

CAP değerleri ile histopatolojik steatoz dereceleri (0-3) arasındaki istatistiksel farklar analiz edildiğinde, yalnızca 0. ve 3. derece steatoz arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0,020$) Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. (Şekil 12) FibroScan CAP ölçümlerinin özellikle ileri steatoz (grade 3) ile steatoz izlenmeyen (grade 0) hastaları ayırt etmede daha başarılı olduğu, ancak orta düzey steatoz (grade 1-2) için yeterli ayırt ediciliğe sahip olmadığı gözlemlendi.

ROC Analizi

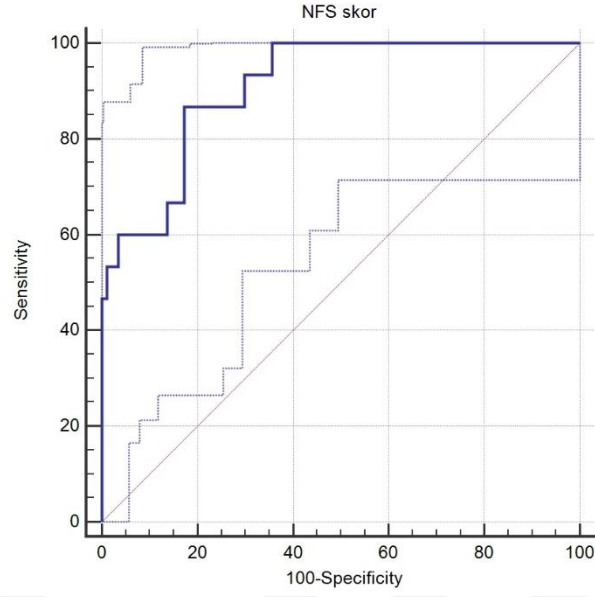
Beş farklı non-invaziv yöntemin (FIB-4, NFS, APRI, FAST, LSM), karaciğer biyopsisi ile doğrulanmış NAFLD hastalarında hafif ve ileri fibrozisi ayırt etme başarılarını karşılaştırmak amacıyla ROC eğrisi analizi yapıldı.



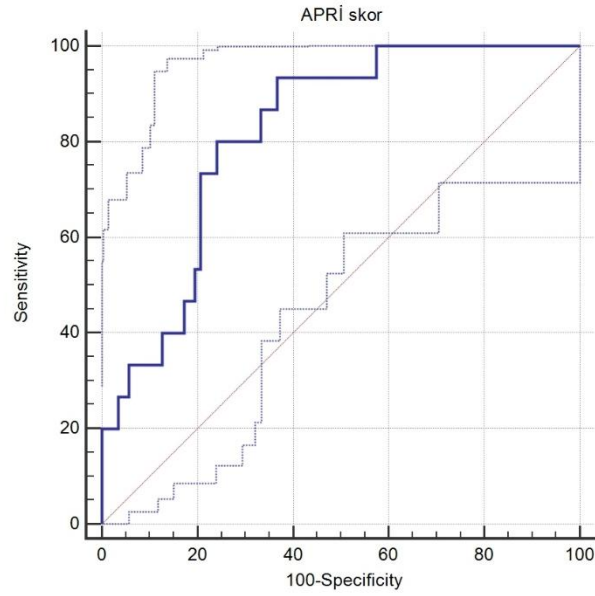
Şekil 13. FIB-4 indeksi için ROC eğrisi

Hafif ve ileri fibrozisi ayırt etmede FIB-4 indeksi için yapılan ROC analizinde AUROC (eğri altında kalan alan) 0,952 olarak hesaplandı. (%95 GA: 0,891-0,985; $p < 0,0001$) FIB-4 için belirlenen $>1,9183$ eşik değerinin, %93,33 sensitivite ve %88,51 spesifite ile ileri fibrozisi ayırt etmede güçlü bir performans sergilediği görüldü. (Şekil 13)

NFS için elde edilen AUROC değeri 0,920 olup (%95 GA: 0,836-0,957; $p < 0,0001$), bu skorun da ileri fibrozisi ayırt etmede güçlü bir performansa sahip olduğunu tespit edildi. $>0,8917$ eşik değeri esas alındığında, sensitivite %86,67 ve spesifite %82,76 olarak hesaplandı. (Şekil 14)

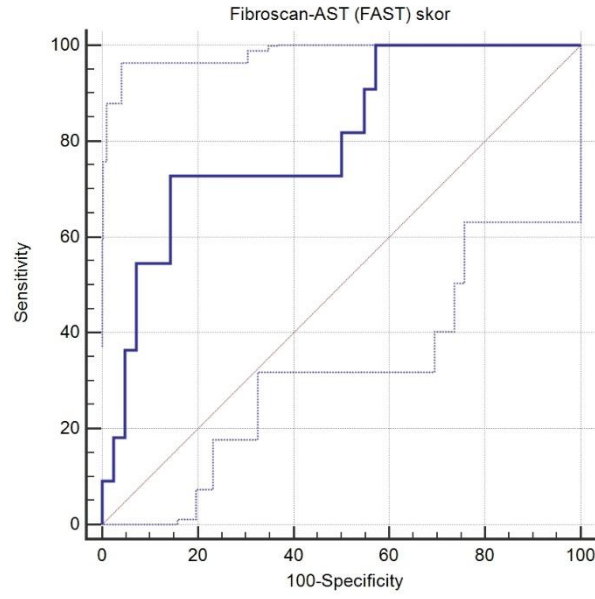


Şekil 14. NAFLD Fibrozis Skoru (NFS) için ROC eğrisi



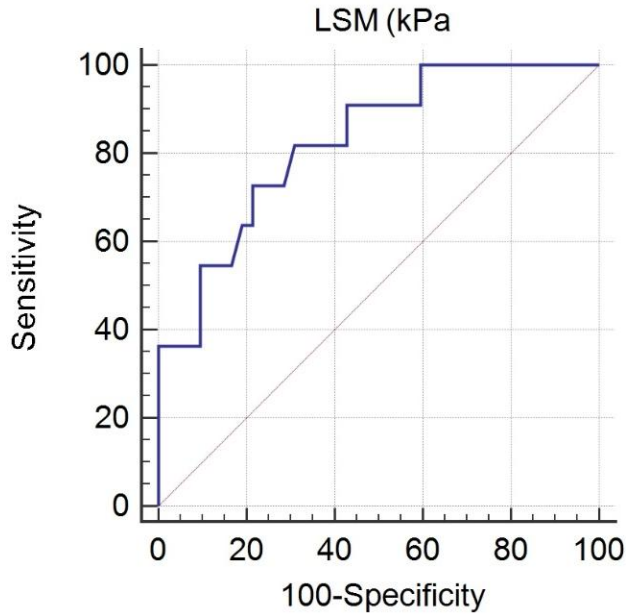
Şekil 15. APRI skoru için ROC eğrisi

APRI skoru için yapılan ROC analizinde, AUROC 0,818 olarak bulundu (%95 GA: 0,730-0,888; $p < 0,0001$). $> 0,5566$ eşik değeri kullanıldığında, APRI %99,33 gibi oldukça yüksek bir sensitiviteye sahipken, spesifitesi %63,22 olarak belirlendi. Bu bulgular, APRI'nin ileri fibrozisi dışlamada oldukça duyarlı bir test olduğunu, ancak özgüllüğünün nispeten daha düşük olduğunu gösterdi. (Şekil 15)



Şekil 16. FibroScan-AST skoru için ROC eğrisi

FAST skoru için yapılan analizde elde edilen AUROC değeri 0,803 olarak hesaplandı. (%95 GA: 0,671-0,900; $p=0,0001$) $>0,6509$ eşik değeri esas alındığında, sensitivite %72,73 ve spesifite %85,71 olarak saptandı. Bu sonuçlar göz önüne alındığında; FAST skorunun ileri fibrozisi dışlamada diğer skorlara göre daha az duyarlı olmasına karşın, ileri evre vakaları belirlemede daha özgül bir parametre olduğu tespit edildi. (Şekil 16)



Şekil 17. FibroScan ile ölçülen LSM (kPa) değeri için ROC analizi

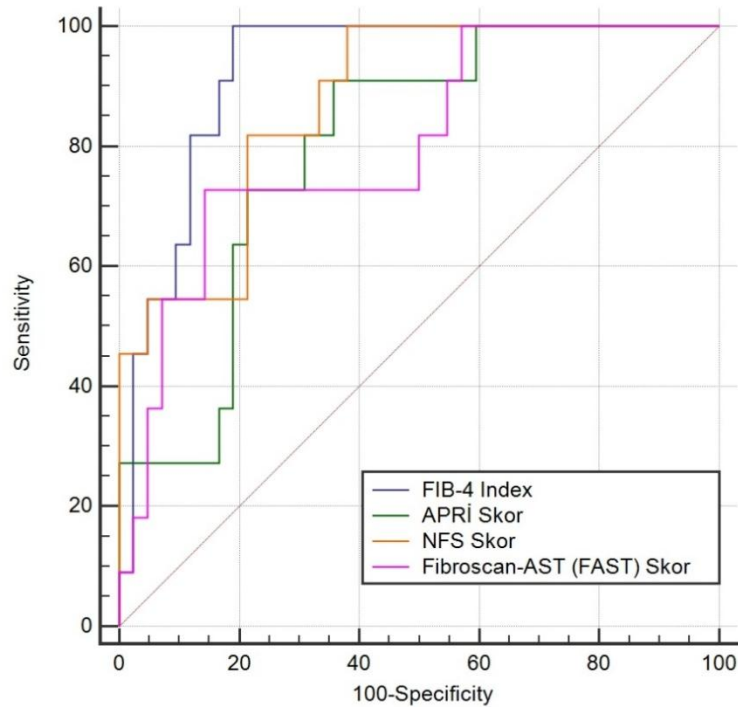
FibroScan ölçümleri sonucu hesaplanan LSM (kPa) değeri için yapılan ROC analizinde AUROC 0,827 olarak hesaplandı (%95 GA: 0,698-0,917; $p < 0,0001$). Eşik değeri olarak >12 kPa baz alındığında, sensitivite %72,73 ve spesifite %78,57 olarak bulundu. (Şekil 16)

Her bir non-invaziv fibrozis skorlama sistemi için AUROC ve eşik değerleri, sensitivite ve spesifite oranları ile ROC eğrileri Tablo 16 ve Şekil 18’de gösterilmiştir.

Tablo 16. Non-invaziv fibrozis skorlamalarının ROC analizi sonuçları

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUROC* (%95 güven aralığı)	Eşik değeri (cut-off)	p değeri
FIB-4	93,33	88,51	0,952 (0,891-0,985)	$>1,9183$	$<0,0001$
NFS	86,67	82,76	0,920 (0,836-0,957)	$>-0,8917$	$<0,0001$
APRI	99,33	63,22	0,818 (0,730-0,888)	$>0,5566$	$<0,0001$
FAST	72,73	85,71	0,803 (0,671-0,900)	$>0,6509$	0,0001
LSM (kPa)	72,73	78,57	0,827 (0,698-0,917)	>12	$<0,0001$

* Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (ROC Eğrisi Altındaki Alan)



Şekil 18. Non-invaziv fibrozis skorlamalarının ileri fibrozisi ayırt etmedeki tanısal performanslarına ait ROC eğrileri.

Yapılan ROC analizi sonuçlarına göre, ileri fibrozisin tanısında en yüksek tanısal performans FIB-4 ve NFS skorlarında gözlemlendi. FIB-4, 0,952 AUROC değeri ile en yüksek doğruluğa sahip olup, %93,33 sensitivite ve %88,51 spesifite değerleri ile en iyi tanısal performansı gösterdi. NFS, benzer şekilde yüksek bir AUROC değeri (0,920) ile ikinci en iyi skorlama sistemi olarak öne çıkarken; %86,67 sensitivite ve %82,76 spesifite değerleriyle güçlü bir doğruluk sergiledi.

APRI, en yüksek sensitiviteye sahip skor olup (%99,33), fibrozisi dışlamada oldukça başarılı bulundu; ancak düşük spesifitesi (%63,22) nedeniyle, yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği öngörüldü. Çalışmamızda FAST skoru (AUROC:0,803) orta düzey bir tanısal güce sahip olup, özellikle özgüllüğü (%85,71) ile ön plana çıktı. LSM ise AUROC 0,827, %72,73 sensitivite ve %78,57 spesifite değerleriyle, ileri fibrozisin belirlenmesinde klinik olarak anlamlı bir doğruluğa sahip olsa da, FIB-4 ve NFS kadar güçlü bir ayrım sağlamadı. Sonuç olarak çalışmamızda, FIB-4 en yüksek tanısal performansa sahip skor olarak belirlenirken, APRI en sensitif, FAST ise en spesifik test olarak öne çıktı. Ancak bu dört skorun tanısal etkinliğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark izlenmedi.

5. TARTIŞMA

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya genelinde artan prevalansı ve siroz ile hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle halk sağlığı açısından öncelikli değerlendirilmesi gereken bir hastalık haline gelmiştir. Karaciğer fibrozisinin hastalık seyrinde belirleyici rolü, fibrozisin erken tanısını kritik hale getirmektedir. Bu bağlamda, karaciğer biyopsisi fibrozis tanısında altın standart kabul edilmekle birlikte; invaziv yapısı, komplikasyon riski ve sınırlı örnekleme kapasitesi gibi nedenlerle non-invaziv yöntemlerin geliştirilmesine yönelik bilimsel çalışmalar son yıllarda ivme kazanmıştır. Bu çalışmanın amacı, non-invaziv fibrozis skrolama sistemleri ve transient elastografi ile elde edilen verilerin histopatolojik bulgularla uyumunu değerlendirerek, bu yöntemlerin fibrozisi saptamadaki tanısal performanslarını karşılaştırmalı olarak incelemektir.

Çalışmamıza dahil edilen 102 hastanın %55'i kadın, %45'i erkek olup yaş ortalaması $55 \pm 10,76$ yıl, VKİ ortalaması ise $30,5 \pm 4,3$ olarak bulunmuştur. Bu bulgular, obezite ile ilişkili NAFLD yaygınlığını desteklemekte ve hastaların demografik özellikleri açısından literatürdeki verilerle örtüşmektedir. Nitekim Park ve ark. tarafından bildirilen bir çalışmada da NAFLD tanılı hastaların yaş ortalaması 52 yıl, VKİ ortalaması ise $31,2 \text{ kg/m}^2$ olarak bildirilmiştir.²⁴

Çalışmamızda histopatolojik evrelemeye göre yapılan değerlendirmede, ileri fibrozis grubunda AST düzeyleri anlamlı olarak yüksek ($p=0,006$), trombosit ($p<0,001$) ve albümin ($p=0,013$) düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ayrıca bu grupta FIB-4, NFS, APRI, FAST skorları ve LSM değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (tümünde $p<0,001$). ALT düzeyinde ise istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Bu durum, literatürde ALT düzeyinin ileri fibrozisi ayırt etmede sınırlı duyarlılığa sahip olduğuna dair bulgularla uyumludur.¹⁴³

Suzuki ve ark.¹⁴⁴ tarafından yapılan bir çalışmada, ileri fibrozisi olan NAFLD hastalarında ortalama trombosit sayısının $(180 \pm 17) \times 10^3/\text{mm}^3$, hafif fibrozisi olan grupta ise $(247 \pm 10) \times 10^3/\text{mm}^3$ olduğu bildirilmiştir; bu bulgu, çalışmamızdaki verilerle uyumludur. Benzer şekilde, Yoneda ve ark.¹⁴⁵ da fibrozis evresi ilerledikçe trombosit sayısında lineer bir azalma olduğunu göstermiştir.

Albümin düzeyi açısından değerlendirildiğinde, Chen ve ark.¹⁴⁶ tarafından yapılan çalışmada F3–F4 evresindeki hastalarda serum albümin düzeylerinin ortalama 3,92 g/dL olduğu bildirilmiştir; bu bulgu, çalışmamızda ileri fibrozis grubunda saptanan düşüklüğü desteklemektedir. Benzer şekilde, Takahashi ve ark.¹⁴⁷, nın gerçekleştirdiği çalışmada, biyopsi ile doğrulanmış 1383 NAFLD hastasında, albümin düzeyi <3,5 g/dL olan bireylerde ölüm veya karaciğer nakli riskinin; albümin düzeyi >4,0 g/dL olanlara kıyasla 22,9 kat daha yüksek olduğu raporlanmıştır. Kawaguchi ve ark.¹⁴⁸ tarafından yürütülen çok merkezli retrospektif çalışmada ise, albümin düzeyindeki yıllık düşüşün, siroza bağlı ciddi komplikasyonların güçlü bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, çalışmamızda hem biyopsiyle doğrulanmış hem de FibroScan ile değerlendirilmiş ileri fibrozis gruplarında serum albümin düzeylerinin anlamlı şekilde düşük bulunması, NAFLD’de albüminin klinik önemini ve potansiyel prognostik değerini desteklemektedir. Bu bulgular, albüminin yalnızca hastalığın varlığını veya şiddetini yansıtan bir biyobelirteç değil; aynı zamanda NAFLD patogeneğinde aktif rol oynayabilecek bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Biyopsi ile evrelendirilmiş hastalarda non-invaziv skorlama sistemleri, literatürde tanımlanmış eşik değerlerine göre sınıflandırıldığında; FIB-4<1,3 olan hastaların tamamının hafif fibrozis grubunda olduğu, >2,67 olanların ise %87,5’inin ileri fibrozis grubunda yer aldığı gözlenmiştir. NFS<-1,45 olan hastaların tümü hafif fibrozis grubunda iken, >0,67 olanların tümü ileri fibrozis grubunda bulunmuştur. APRI skoru <0,5 olan hastaların %97,9’unda hafif fibrozis saptanırken, >1,5 olanlarda ileri fibrozis oranı %45,5 olmuştur. FAST≤0,35 olan hastaların tamamı hafif fibrozis grubundayken, ≥0,67 değerine sahip hastaların %57,1’inde ileri fibrozis bulunmuştur. Bu veriler, özellikle FIB-4 ve NFS’nin düşük eşik değerlerinde ileri fibrozisi dışlamada yüksek negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermektedir.

FibroScan verilerine göre fibrozis evrelemesi yapılan 98 hastada da benzer sonuçlar saptanmıştır. İleri fibrozis grubunda AST, AKŞ, VKİ ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri anlamlı olarak yüksek; PLT ve albümin düzeyleri ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu grupta da tüm non-invaziv skorlama sistemleri (FIB-4, NFS, APRI, FAST) ileri fibrozis ile anlamlı ilişkili göstermiştir (p<0,001). FIB-4>2,67 olan hastaların tamamı ileri fibrozis grubunda yer alırken; <1,3 olanların tamamı hafif fibrozis grubunda bulunmuştur. Benzer

şekilde, FAST $\geq 0,67$ eşik değeri ileri fibrozisli hastaların %35,4'ünde gözlenmiş, $\leq 0,35$ eşik değeri ise hastaların %86'sında hafif fibrozis ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda FibroScan ile evrelendirilen ileri fibrozis grubunda, düzeltilmiş kalsiyum düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunması dikkat çekicidir. Literatürde sınırlı sayıda klinik çalışmada bildirilen bu durum, NAFLD hastalarında metabolik dengenin bozulmasına bağlı olarak kalsiyum homeostazının etkilenebileceğini düşündürmektedir. Zhang ve ark.¹⁴⁹'ın deneysel modelinde, kalsiyum takviyesinin yüksek yağlı diyetle indüklenen hepatik steatozu azalttığı ve lipolizi teşvik ederek enerji metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir. Benzer şekilde, Chen ve ark.¹⁵⁰ tarafından yapılan bir derlemede, endoplazmik retikulum ve mitokondriyal kalsiyum sinyal yollarındaki bozulmaların NAFLD progresyonunda merkezi bir rol oynayabileceği vurgulanmıştır. Bu bağlamda, ileri fibrozis grubunda gözlenen yüksek düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri yalnızca bir biyobelirteç olmanın ötesinde, NAFLD patogeneğinde aktif rol oynayan bir patofizyolojik medyatör olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, bu ilişkinin nedenselliği ve klinik önemini aydınlatmak için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Dikkat çekici olarak, FibroScan temelli evrelemede ileri fibrozisli hastalarda düzeltilmiş kalsiyum düzeyi anlamlı derecede yüksekken, biyopsi temelli evrelemede bu fark anlamlı bulunmamakla birlikte daha düşük saptanmıştır. Bu durum hem kalsiyum artışı hem de düşüklüğünün farklı patofizyolojik mekanizmalarla hastalık sürecine katkı sunabileceğini düşündürmekte; kalsiyum homeostazının NAFLD'nin yalnızca bir sonucu değil, aynı zamanda seyrini etkileyen bir unsur olabileceğini ortaya koymaktadır.

Biyopsi ve FibroScan karşılaştırıldığında; biyopsi ile F3-F4 tanısı konulan hastaların %90,9'u FibroScan tarafından doğru şekilde sınıflandırılmıştır. Ancak FibroScan ile F3-F4 olarak değerlendirilen hastaların yalnızca %34,5'i biyopsi ile doğrulanmıştır. Bu durum, FibroScan'ın ileri fibrozisi dışlamada etkili bir araç olduğunu; ancak tek başına tanı koymada kullanımının sınırlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, NAFLD tanısı almış biyopsi kanıtlı 102 hastada beş farklı non-invaziv skorlama sisteminin (FIB-4, NFS, APRI, FAST ve FibroScan LSM değeri) ileri fibrozisi öngörme performansı ROC analizi ile değerlendirilmiştir. FIB-4 skoru, AUROC değeri 0,952 ile en yüksek tanısal doğruluğa sahip olup %93,3 sensitivite ve %88,5

spesifite sunmuştur. NFS skoru da benzer şekilde yüksek bir doğruluk sunmuş, AUROC değeri 0,920, sensitivite %86,7 ve spesifite %82,8 olarak hesaplanmıştır. APRI skoru ise oldukça yüksek duyarlılık göstermiş (sensitivite %99,3), ancak özgüllüğü %63,2 ile sınırlı kalmıştır; AUROC değeri ise 0,818 bulunmuştur. FAST skorunda %72,7 sensitivite ve %85,7 spesifite ile AUROC değeri 0,803 saptanmış olup, özellikle özgüllük açısından kayda değer bir performans sergilemiştir. FibroScan ile ölçülen LSM değeri ise AUROC değeri 0,827 ile orta düzeyde bir tanısal doğruluk ortaya koymuş, %72,7 sensitivite ve %78,6 spesifite değerleriyle ileri fibrozisi belirlemede anlamlı bulunmuştur. Bununla birlikte, hafif ve ileri fibrozisi ayırt etmede bu beş parametre arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu bulgular, literatürdeki çok merkezli çalışmalarla büyük ölçüde örtüşmektedir. Chen ve ark.¹⁵¹, biyopsi ile doğrulanmış 121 NAFLD hastasında FIB-4 için AUROC değerini 0,895, NFS için 0,882 bildirmiştir. Tan ve Zhang¹⁵² tarafından FAST skoru için bildirilen AUROC değeri 0,739 olup, bu bulgu çalışmamızdaki FAST skoru AUROC değeri 0,803 ile benzerlik göstermektedir. Priego-Parra ve ark.¹⁵³ APRI için AUROC değeri 0,79, sensitivite %94,6, spesifite %62,3 olarak raporlamış, bu da çalışmamızdaki APRI performansına oldukça yakındır. Park ve ark.¹⁵⁴ LSM için AUROC değerini 0,82 civarında bulmuş, bu da çalışmamızda elde edilen 0,827'lik değerle benzer bir tanısal doğruluk göstermiştir.

Ek olarak, çalışmamızda karaciğer fibrozisinin yanı sıra steatozun non-invaziv değerlendirilmesine de yer verilmiş; CAP değerleri ile biyopside izlenen steatoz dereceleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, ileri steatoz (grade 3) ile steatoz izlenmeyen (grade 0) hastalar arasında anlamlı bir fark olduğunu ($p=0,020$), diğer dereceler arasında ise anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Bu bulgular, özellikle CAP'ın ileri steatozu ayırt etmede daha duyarlı olduğunu, ancak düşük-orta dereceli steatozun ayırımında hem CAP hem de USG gibi non-invaziv yöntemlerin sınırlı kaldığını göstermektedir. USG yaygın olarak kullanılan, düşük maliyetli ve erişilebilir bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte; steatoz derecesini nicel olarak ölçememesi ve gözlemciye bağımlı sonuçlar vermesi nedeniyle hafif steatozu saptamada yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle, özellikle klinik karar süreçlerinde USG bulgularının biyokimyasal veya elastografik yöntemlerle desteklenmesi önerilmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, NAFLD tanısı almış bireylerde ileri evre fibrozisin non-invaziv yöntemlerle değerlendirilmesine yönelik olarak FIB-4, NFS, APRI, FAST ve FibroScan LSM parametrelerinin tanısal doğruluklarının karşılaştırmalı analizini sunmaktadır. Elde edilen bulgular, FIB-4 ve NFS skorlarının ileri fibrozisi dışlamada en yüksek tanısal doğruluk ve negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermektedir. APRI skoru yüksek duyarlılığı ile ileri fibrozisi dışlamak için etkili bir araç olarak öne çıkarken, FAST skoru özgüllük açısından güçlü bir tanı desteği olarak öne çıkmıştır. FibroScan ile ölçülen LSM değeri ise ileri fibrozisi dışlamada anlamlı bir doğruluk ortaya koymakla birlikte, biyopsi bulgularıyla tam uyum göstermemiştir. Ayrıca, CAP değeri ileri steatozun belirlenmesinde etkili olmuş ancak hafif ve orta dereceli steatoz ayırımında yetersiz kalmıştır. Bu durum, steatozun derecelendirilmesinde tek başına CAP kullanımının sınırlılıklarını ortaya koymakta ve çoklu yöntemlerle desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Bu bulgular, klinik pratikte hasta yönetimi açısından çeşitli kazanımlar sunmaktadır. Özellikle FIB-4 ve NFS gibi kolay hesaplanabilen, yaygın erişilebilir ve düşük maliyetli testlerin ilk basamak tarama aracı olarak kullanılması; gereksiz karaciğer biyopsilerini azaltarak hem hasta konforunu artıracak hem de sağlık sistemine maliyet etkin bir katkı sağlayacaktır. APRI, FAST ve LSM gibi yöntemlerin uygun eşik değerlerle birlikte değerlendirilmesi, ileri fibrozisi hem dışlamak hem de doğrulamak açısından dengeleyici bir strateji sunabilir.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri, karaciğer biyopsisi ile histopatolojik olarak doğrulanmış hasta grubunda çok sayıda non-invaziv parametrenin eş zamanlı olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Hem biyokimyasal hem elastografik yöntemlerin dahil edilmesiyle kapsamlı ve bütüncül bir analiz sunulmuştur. Bununla birlikte, çalışmanın tek merkezde yürütülmüş olması, bazı alt gruplarda örneklem büyüklüğünün kısıtlı kalması ve biyopsi ile non-invaziv testlerin uygulanma zamanlamalarının farklılık gösterebilmesi sonuçların genellenebilirliği açısından bazı sınırlılıklar doğurmaktadır.

Özellikle ileri fibrozis grubunda düzeltilmiş kalsiyum düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek bulunması, NAFLD patogenezinde kalsiyum homeostazının potansiyel rolünü gündeme getirmiştir. Ancak bu ilişkinin nedensel olup olmadığını ortaya koymak

amacıyla, daha büyük örneklem gruplarıyla tasarlanmış prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Gelecekteki araştırmaların, farklı yaş grupları, etnik dağılımlar ve eşlik eden metabolik hastalıklar gibi değişkenleri içerecek şekilde çok merkezli ve prospektif olarak planlanması, non-invaziv skorlama sistemlerinin geçerliliğini daha sağlam temellere oturtacaktır. Ayrıca, sadece fibrozis değil; eş zamanlı olarak steatoz ve inflamasyon düzeylerini de değerlendirebilecek kombine tanı yaklaşımlarının geliştirilmesi, NAFLD yönetiminde daha bütüncül ve etkili bir strateji sunacaktır.



7. ÖZET

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı tanısında non-invaziv fibrozis skorlamaları, transient elastografi verileri ve histopatolojik bulguların uyumunun değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), obezite ve metabolik sendrom prevalansındaki artışa paralel olarak tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Tanıda altın standart yöntem karaciğer biyopsisi olsa da; invaziv yapısı, komplikasyon riski ve maliyeti nedeniyle, non-invaziv yöntemlerin önemi giderek artmaktadır. Bu çalışmada, FIB-4, APRI, NFS, FAST skoru ve transient elastografi (FibroScan) verilerinin histopatolojik bulgularla uyumu ve ileri fibrozisi öngörmedeki tanısal performansları karşılaştırmalı olarak analiz edildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 102'si biyopsi ile doğrulanmış toplam 200 NAFLD hastası dahil edildi. Her hastada FIB-4, APRI, NFS, FAST skorları hesaplandı. 102 hasta biyopsi bulgularına, 98 hasta ise FibroScan verilerine göre F0-F2 (hafif fibrozis) ve F3-F4 (ileri fibrozis) olarak gruplandırıldı. Skorların ve parametrelerin tanısal performansları AUROC analizleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: İleri fibrozis grubunda değerlendirilen tüm skorlar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$ ve $p=0,001$). Özellikle FIB-4 ve NFS, sırasıyla 0,952 ve 0,920 AUROC değerleri ile en yüksek tanısal doğruluğu sergiledi. APRI skoru en yüksek duyarlılığı sağlarken, FAST skoru ileri fibrozisi öngörmede yüksek özgüllüğe sahipti. FibroScan ile ölçülen LSM değeri histopatolojik evreyle uyumluydu ve ileri fibrozisi ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı bulundu. FibroScan CAP değeri ise histopatolojik steatoz derecesi ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi ($p=0,029$).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız, biyokimyasal parametreler ve elastografi temelli ölçümlerden elde edilen non-invaziv skorlama sistemlerinin, NAFLD'de ileri fibrozisin öngörülmesinde birbirine yakın ve yüksek tanısal performans sunduğunu; yüksek riskli bireylerin belirlenmesinde biyopsiye alternatif olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), karaciğer fibrozisi, non-invaziv tanı, elastografi, karaciğer biyopsisi

8. ABSTRACT

Evaluation of the concordance between non-invasive fibrosis scores, transient elastography data, and histopathological findings in the diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Introduction and Aim: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a significant global public health issue in parallel with the increasing prevalence of obesity and metabolic syndrome. Although liver biopsy is considered as the gold standard for diagnosis, the invasive nature, risk of complications, and cost have increased the need for non-invasive methods. This study aimed to evaluate the diagnostic performance of FIB-4, APRI, NFS, FAST scores, and transient elastography (FibroScan) findings in predicting advanced fibrosis and their concordance with histopathological results.

Materials and Methods: A total of 200 NAFLD patients were included, 102 of whom were biopsy-proven. FIB-4, APRI, NFS, and FAST scores were calculated for each patient. Based on biopsy results in 102 patients and FibroScan data in 98 patients, patients were grouped as F0-F2 (mild fibrosis) and F3-F4 (advanced fibrosis). The diagnostic performance of each score and parameter was compared using AUROC analysis.

Results: All scores were significantly higher in the advanced fibrosis group ($p < 0.001$ and $p = 0.001$). FIB-4 and NFS exhibited the highest diagnostic accuracy with AUROC values of 0.952 and 0.920, respectively. APRI showed the highest sensitivity, while FAST had a high specificity in predicting advanced fibrosis. Liver stiffness measurement (LSM) measured by FibroScan was concordant with histological staging and significantly distinguished advanced fibrosis. CAP values showed a positive correlation with histological steatosis grade ($p = 0.029$).

Discussion and Conclusion: Our study demonstrates that non-invasive scoring systems based on biochemical parameters and elastography-based measurements offer high diagnostic performance in predicting advanced fibrosis in NAFLD. These tools may be considered as viable alternatives to liver biopsy in identifying high-risk individuals.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), liver fibrosis, non-invasive diagnosis, elastography, liver biopsy

9. KAYNAKÇA

1. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(5):365-370. doi:10.1002/cld.1061
2. Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851-861. doi:10.1016/S2468-1253(22)00165-0
3. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(3):580-589.e5. doi:10.1016/j.cgh.2020.05.064
4. Hepatology TLG&. Redefining non-alcoholic fatty liver disease: what's in a name? *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(5):419. doi:10.1016/S2468-1253(20)30091-1
5. Han SK, Baik SK, Kim MY. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S5-S16. doi:10.3350/cmh.2022.0424
6. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851-1864. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.052
7. Concon MM, Gestic MA, Utrini MP, Chaim FDM, Chaim EA, Cazzo E. Should Routine Liver Biopsy Be Considered In Bariatric Surgical Practice? An Analysis Of The Limitations Of Non-Invasive Nafld Markers. *Arq Gastroenterol*. 2022;59:110-116. doi:https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202200001-19
8. Habibullah M, Jemmieh K, Ouda A, Haider MZ, Malki MI, Elzouki AN. Metabolic-associated fatty liver disease: a selective review of pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1291501. doi:10.3389/fmed.2024.1291501

9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328. doi:10.1002/hep.29367
10. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966. doi:10.1097/HEP.0000000000000520
11. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of Hepatology*. 2023;79(2):516-537. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.017
12. Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2809-2817.e28. doi:10.1016/j.cgh.2021.12.002
13. Yilmaz Y, Yilmaz N, Ates F, et al. The prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study. *Hepatol Forum*. 2021;2(2):37-42. doi:10.14744/hf.2021.2020.0033
14. Le MH, Yeo YH, Zou B, et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(4):841-850. doi:10.3350/cmh.2022.0239
15. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis*. 2001;21(1):17-26. doi:10.1055/s-2001-12926
16. Hamid O, Eltelbany A, Mohammed A, Alsabbagh Alchirazi K, Trakroo S, Asaad I. The epidemiology of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in the United States between 2010-2020: a population-based study. *Annals of Hepatology*. 2022;27(5):100727. doi:10.1016/j.aohep.2022.100727
17. Summart U, Thinkhamrop B, Chamadol N, Khuntikeo N, Songthamwat M, Kim CS. Gender differences in the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the

Northeast of Thailand: A population-based cross-sectional study. Published online October 20, 2017. doi:10.12688/f1000research.12417.2

18. Caballería L, Pera G, Auladell MA, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;22(1):24-32. doi:10.1097/MEG.0b013e32832fcd0
19. The Relationship of Waist Circumference and BMI to Visceral, Subcutaneous, and Total Body Fat: Sex and Race Differences - Camhi - 2011 - Obesity - Wiley Online Library. Accessed February 21, 2025. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2010.248>
20. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109
21. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of Hepatology*. 2019;70(3):531-544. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.033
22. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
23. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(5):936-944. doi:10.1111/jgh.13264
24. Park J, Lee EY, Li J, et al. NASH/Liver Fibrosis Prevalence and Incidence of Nonliver Comorbidities among People with NAFLD and Incidence of NAFLD by Metabolic Comorbidities: Lessons from South Korea. *Dig Dis*. 2021;39(6):634-645. doi:10.1159/000514953

25. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018;41(2):372-382. doi:10.2337/dc17-1902
26. Souza MR de A, Diniz M de FF de M, Medeiros-Filho JEM de, Araújo MST de. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol*. 2012;49:89-96. doi:https://doi.org/10.1590/S0004-28032012000100015
27. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CPMS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol*. 2011;10(1):33-37.
28. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486
29. Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, et al. The Relationship of Waist Circumference and BMI to Visceral, Subcutaneous, and Total Body Fat: Sex and Race Differences. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(2):402-408. doi:10.1038/oby.2010.248
30. Asfari MM, Niyazi F, Lopez R, Dasarathy S, McCullough AJ. The Association of Nonalcoholic Steatohepatitis and Obstructive Sleep Apnea. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(12):1380-1384. doi:10.1097/MEG.0000000000000973
31. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309. doi:10.1038/ncomms5309
32. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(4):1209-1217. doi:10.1002/hep.23622

33. Leslie T, Pawloski L, Kallman-Price J, et al. Survey of health status, nutrition and geography of food selection of chronic liver disease patients. *Ann Hepatol*. 2014;13(5):533-540.
34. Kim CH, Kallman JB, Bai C, et al. Nutritional assessments of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Surg*. 2010;20(2):154-160. doi:10.1007/s11695-008-9549-0
35. McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic Fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(3):401-409. doi:10.1016/j.jada.2011.10.007
36. Hallsworth K, Thoma C, Moore S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with higher levels of objectively measured sedentary behaviour and lower levels of physical activity than matched healthy controls. *Frontline Gastroenterol*. 2015;6(1):44-51. doi:10.1136/flgastro-2014-100432
37. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits.” *Gastroenterology*. 1998;114(4):842-845. doi:10.1016/s0016-5085(98)70599-2
38. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology*. 2006;130(1):207-210. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.017
39. Liu W, Baker RD, Bhatia T, Zhu L, Baker SS. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(10):1969-1987. doi:10.1007/s00018-016-2161-x
40. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest*. 2008;118(3):829-838. doi:10.1172/JCI34275
41. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23(2):201-229. doi:10.1210/edrv.23.2.0461

42. Stefan N, Kantartzis K, Häring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev*. 2008;29(7):939-960. doi:10.1210/er.2008-0009
43. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(2):85-96. doi:10.1038/nrm1837
44. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40 Suppl 1:S17-29. doi:10.1097/01.mcg.0000168645.86658.22
45. Huang XD, Fan Y, Zhang H, et al. Serum leptin and soluble leptin receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(18):2888-2893. doi:10.3748/wjg.14.2888
46. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(3):264-280. doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00510.x
47. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3498-3504. doi:10.1210/jc.2004-2240
48. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1183-1192. doi:10.1053/gast.2001.23256
49. Petta S, Muratore C, Craxì A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis*. 2009;41(9):615-625. doi:10.1016/j.dld.2009.01.004
50. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(5):663-678. doi:10.1053/bega.2002.0333
51. Solga SF, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol*. 2003;38(5):681-687. doi:10.1016/s0168-8278(03)00097-7

52. Güner Şİ, Üzüm AK, Niyazoğlu M. Nonalkolik Steatohepatit (NASH). *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol*. 2003;14(1):54-60.
53. Patel V, Sanyal AJ. Drug-Induced Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):533-vii. doi:10.1016/j.cld.2013.07.012
54. Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(6):1030-1036. doi:10.1111/bcp.12885
55. Gashgari AMN, Alhusainy KM, Alharbi FOE, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. Published online January 1, 2018. doi:10.12816/0042982
56. Acay A. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Medikal Tedavi. *KTD*. 2015;16(1):67-76. doi:10.18229/ktd.66765
57. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(1):77-85. doi:10.1002/hep.24706
58. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053-6062. doi:10.3748/wjg.v25.i40.6053
59. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic Accuracy and Reliability of Ultrasonography for the Detection of Fatty Liver: A Meta-Analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-1090. doi:10.1002/hep.24452
60. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2003;29(12):1705-1713. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001
61. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):48-54. doi:10.1002/hep.20506

62. Vuppalanchi R, Weber R, Russell S, et al. Is Fasting Necessary for Individuals With Nonalcoholic Fatty Liver Disease to Undergo Vibration-Controlled Transient Elastography? *Am J Gastroenterol*. 2019;114(6):995-997.
doi:10.14309/ajg.0000000000000116
63. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*. 2008;48(5):835-847.
doi:10.1016/j.jhep.2008.02.008
64. Wong GLH. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2013;1(1):19-26. doi:10.1093/gastro/got007
65. Sasso M, Tenger-Barna I, Ziol M, et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan(®): validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012;19(4):244-253. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01534.x
66. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(4):411-412.
doi:10.1097/00042737-200604000-00015
67. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008;47(2):380-384.
doi:10.1002/hep.22007
68. Wai JW, Fu C, Wong VWS. Confounding factors of non-invasive tests for nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2020;55(8):731-741.
doi:10.1007/s00535-020-01686-8
69. Understanding Your Liver Elastography (FibroScan®) Results | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Accessed March 6, 2025. <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/understanding-your-fibroscan-results>

70. Rinella ME, Lominadze Z, Loomba R, et al. Practice patterns in NAFLD and NASH: real life differs from published guidelines. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):4-12. doi:10.1177/1756283X15611581
71. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(2):95-106. doi:10.1038/ncpgasthep1025
72. Kaya E, Yilmaz Y. Chapter 9 - Noninvasive, serum-based evaluation of liver fibrosis in metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease. In: Nguyen M, Henry L, eds. *Metabolic Steatotic Liver Disease*. Academic Press; 2024:137-150. doi:10.1016/B978-0-323-99649-5.00012-1
73. Kosmalski M, Ziółkowska S, Czarny P, Szemraj J, Pietras T. The Coexistence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11:1375. doi:10.3390/jcm11051375
74. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-36. doi:10.1002/hep.21669
75. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104-1112. doi:10.1016/j.cgh.2009.05.033
76. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, Luketic VA, Puri P, Sanyal AJ. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2016;36(4):572-579. doi:10.1111/liv.13054
77. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1388-1402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004
78. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for

- the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357.
doi:10.1002/hep.29367
79. Eslam M, Sarin SK, Wong VWS, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2020;14(6):889-919.
doi:10.1007/s12072-020-10094-2
 80. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-526. doi:10.1053/jhep.2003.50346
 81. Adams LA, George J, Bugianesi E, et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;26(10):1536-1543. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06774.x
 82. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-854. doi:10.1002/hep.21496
 83. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1265-1269.
doi:10.1136/gut.2010.216077
 84. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43(8):617-649.
doi:10.3109/07853890.2010.518623
 85. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):362-373. doi:10.1016/S2468-1253(19)30383-8

86. Ravaioli F, Dajti E, Mantovani A, Newsome PN, Targher G, Colecchia A. Diagnostic accuracy of FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with fibrotic non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2023;72(7):1399-1409. doi:10.1136/gutjnl-2022-328689
87. Nalbantoglu Ilk, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9026-9037. doi:10.3748/wjg.v20.i27.9026
88. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-1044. doi:10.1002/hep.22742
89. Boyd A, Cain O, Chauhan A, Webb GJ. Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(1):40-47. doi:10.1136/flgastro-2018-101139
90. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020;323(12):1175-1183. doi:10.1001/jama.2020.2298
91. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-1219. doi:10.1053/jhep.2003.50193
92. Liang W, Menke A, Driessen A, et al. Establishment of a General NAFLD Scoring System for Rodent Models and Comparison to Human Liver Pathology. *PloS one*. 2014;9:e115922. doi:10.1371/journal.pone.0115922
93. Cataldo I, Sarcognato S, Sacchi D, et al. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Pathologica*. 2021;113:194-202. doi:10.32074/1591-951X-242
94. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-2474. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x

95. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-1321. doi:10.1002/hep.20701
96. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2(2):165-173. doi:10.1016/s0168-8278(86)80075-7
97. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1898-1906. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.084
98. Cheah M, Mccullough A, Goh G boon-bee. Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017;5:261-271. doi:10.14218/JCTH.2017.00009
99. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-378.e5; quiz e14-15. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.005
100. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TAR, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1972-1978. doi:10.1002/hep.23527
101. Howard BV, Wylie-Rosett J. Sugar and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Committee on Nutrition of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;106(4):523-527. doi:10.1161/01.cir.0000019552.77778.04
102. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(8):772-781. doi:10.1111/apt.12038

103. Wahid A, Manek N, Nichols M, et al. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e002495. doi:10.1161/JAHA.115.002495
104. Riazi K, Raman M, Taylor L, Swain MG, Shaheen AA. Dietary Patterns and Components in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): What Key Messages Can Health Care Providers Offer? *Nutrients*. 2019;11(12):2878. doi:10.3390/nu11122878
105. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829-846. doi:10.1016/j.jhep.2017.05.016
106. Huber Y, Schulz A, Schmidtman I, et al. Prevalence and Risk Factors of Advanced Liver Fibrosis in a Population-Based Study in Germany. *Hepatol Commun*. 2022;6(6):1457-1466. doi:10.1002/hep4.1899
107. Acay A. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında güncel medikal tedavi. *Current medical treatment in NAFLD*. Published online 2015. Accessed March 12, 2025. <https://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/handle/11630/3915>
108. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28(5):528-562. doi:10.1016/j.eprac.2022.03.010
109. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L, American Association for the Study of Liver Diseases, United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*. 2015;61(4):1392-1405. doi:10.1002/hep.27678

110. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med*. 2000;6(9):998-1003. doi:10.1038/79697
111. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108(8):1167-1174. doi:10.1172/JCI13505
112. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(5):537-544. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01888.x
113. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):1082-1090. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41583.x
114. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Desai AP, et al. Long-term metformin use may improve clinical outcomes in diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(3):317-328. doi:10.1111/apt.15331
115. Kaplan DE, Serper M, John BV, et al. Effects of Metformin Exposure on Survival in a Large National Cohort of Patients With Diabetes and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2148-2160.e14. doi:10.1016/j.cgh.2020.08.026
116. Kreymann B, Ghatei MA, Williams G, Bloom SR. GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 7-36: A PHYSIOLOGICAL INCRETIN IN MAN. *The Lancet*. 1987;330(8571):1300-1304. doi:10.1016/S0140-6736(87)91194-9
117. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016;387(10019):679-690. doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
118. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-1124. doi:10.1056/NEJMoa2028395

119. Kalavalapalli S, Bril F, Koelmel JP, et al. Pioglitazone improves hepatic mitochondrial function in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;315(2):E163-E173.doi:10.1152/ajpendo.00023.2018
120. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297-2307. doi:10.1056/NEJMoa060326
121. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1176-1184. doi:10.1053/j.gastro.2008.06.047
122. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-1685. doi:10.1056/NEJMoa0907929
123. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-315. doi:10.7326/M15-1774
124. Majzoub AM, Nayfeh T, Barnard A, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of pharmacologic therapies for fibrosis improvement and resolution of NASH. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(7):880-889. doi:10.1111/apt.16583
125. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):133-143. doi:10.1177/1479164118825376
126. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1547-1558. doi:10.1056/NEJMoa2036205
127. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress,

- inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 2013;715(1-3):246-255. doi:10.1016/j.ejphar.2013.05.014
128. Cusi K. Time to Include Nonalcoholic Steatohepatitis in the Management of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(2):275-279. doi:10.2337/dci19-0064
 129. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2485-2490. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.08699.x
 130. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemporary Clinical Trials.* 2009;30(1):88-96. doi:10.1016/j.cct.2008.09.003
 131. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology.* 2020;71(2):495-509. doi:10.1002/hep.30368
 132. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(18):1871-1880. doi:10.1001/jama.2012.14641
 133. Neuhouser ML, Barnett MJ, Kristal AR, et al. Dietary Supplement Use and Prostate Cancer Risk in the Carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(8):2202-2206. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0013
 134. Sinha RA, Bruinstroop E, Singh BK, Yen PM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypercholesterolemia: Roles of Thyroid Hormones, Metabolites, and Agonists. *Thyroid.* 2019;29(9):1173-1191. doi:10.1089/thy.2018.0664
 135. Harrison SA, Taub R, Neff GW, et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(11):2919-2928. doi:10.1038/s41591-023-02603-1

136. Dutta D, Kamrul-Hasan ABM, Mondal E, Nagendra L, Joshi A, Bhattacharya S. Role of Resmetirom, a Liver-Directed, Thyroid Hormone Receptor Beta-Selective Agonist, in Managing Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2024;30(7):631-638. doi:10.1016/j.eprac.2024.04.016
137. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology.* 2025;81(1):312-320. doi:10.1097/HEP.0000000000001112
138. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures – 2019 Update: Cosponsored By American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society For Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists *. *Endocrine Practice.* 2019;25:1-75. doi:10.4158/GL-2019-0406
139. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1290-1301.e5. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.006
140. Yin X, Guo X, Liu Z, Wang J. Advances in the Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2844. doi:10.3390/ijms24032844
141. Kang SH, Lee HW, Yoo JJ, et al. KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(3):363-401. doi:10.3350/cmh.2021.0178
142. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2020;5(4):362-373. doi:10.1016/S2468-1253(19)30383-8

143. Staufer K, Halilbasic E, Spindelboeck W, et al. Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8):1113-1123. doi:10.1177/2050640619865133
144. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2005;25(4):779-786. doi:10.1111/j.1478-3231.2005.01064.x
145. Yoneda M, Fujii H, Sumida Y, et al. Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2011;46(11):1300-1306. doi:10.1007/s00535-011-0436-4
146. Chen M, Guo C, Ouyang K, Liu N. Diagnostic role of the fibrosis-4 index and nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score as a noninvasive tool for liver fibrosis scoring. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(43):e40214. doi:10.1097/MD.00000000000040214
147. Takahashi H, Kawanaka M, Fujii H, et al. Association of Serum Albumin Levels and Long-Term Prognosis in Patients with Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2023;15(9):2014. doi:10.3390/nu15092014
148. Kawaguchi K, Sakai Y, Terashima T, et al. Decline in serum albumin concentration is a predictor of serious events in nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine*. 2021;100(31):e26835. doi:10.1097/MD.00000000000026835
149. Zhang Z, Liu S, Qi Y, et al. Calcium supplementation relieves high-fat diet-induced liver steatosis by reducing energy metabolism and promoting lipolysis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2021;94:108645. doi:10.1016/j.jnutbio.2021.108645
150. Chen X, Zhang L, Zheng L, Tuo B. Role of Ca²⁺ channels in non-alcoholic fatty liver disease and their implications for therapeutic strategies (Review). *Int J Mol Med*. 2022;50(3):113. doi:10.3892/ijmm.2022.5169

151. Chen M, Guo C, Ouyang K, Liu N. Diagnostic role of the fibrosis-4 index and nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score as a noninvasive tool for liver fibrosis scoring. *Medicine*. 2024;103(43):e40214. doi:10.1097/MD.00000000000040214
152. Tan Y, Zhang X. Diagnostic accuracy of FibroScan-AST (FAST) score, non-alcoholic fatty liver fibrosis score (NFS), FibroScan, and liver fibrosis index (FIB-4) for identifying fibrotic non-alcoholic steatohepatitis in patients with chronic hepatitis B with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Ann Med*. 2024;56(1):2420858. doi:10.1080/07853890.2024.2420858
153. Priego-Parra BA, Triana-Romero A, Bernal-Reyes R, et al. Comparative evaluation of APRI, FIB-4, HFS, and NFS: Scoring tools for liver fibrosis in a Mexican population with MASLD. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2024;89(4):498-505. doi:10.1016/j.rgm xen.2024.09.002
154. Park H, Yoon EL, Ito T, et al. Diagnostic Performance of the Fibrosis-4 Index and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score in Lean Adults With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2329568. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.29568