



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİ OLMAYAN RENAL TRANSPLANTLI
HASTALARDA NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER
HASTALIĞININ RENAL TRANSPLANTASYONLA
İLİŞKİSİ**

Dr. İlksen GÖNENÇ KOMUTAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Ekim 2024
İSTANBUL**



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİ OLMAYAN RENAL TRANSPLANTLI
HASTALARDA NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER
HASTALIĞININ RENAL TRANSPLANTASYONLA
İLİŞKİSİ**

Dr. İlksen GÖNENÇ KOMUTAN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tahsin KARAASLAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Ekim 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. İlksen GÖNENÇ KOMUTAN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "DİYABETİ OLMAYAN RENAL TRANSPLANTLI HASTALARDA NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ RENAL TRANSPLANTASYONLA İLİŞKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Tahsin KARAASLAN

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler

Prof.Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Feruze YILMAZ

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 31/10/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“DİYABETİ OLMAYAN RENAL TRANSPLANTLI HASTALARDA NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ RENAL TRANSPLANTASYONLA İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. İlksen GÖNENÇ KOMUTAN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ekim, 2024

Dr. İlksen GÖNENÇ KOMUTAN

İmza:

:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Tahsin KARAASLAN katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. İlksen GÖNENÇ KOMUTAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, insani ve hekimlik değerleriyle örnek edindiğim, bana hep yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Aytekin OĞUZ, Prof. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER, Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU, Prof. Dr. Banu MESÇİ ve Doç. Dr. Miraç VURAL KESKİNLER'e,

Tez yazım süreci ve asistanlık boyunca bana çok şey öğreten, yardım ve katkılarını benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Tahsin KARAASLAN'a,

Zorlu asistanlık sürecinde destek ve dostluklarını her daim yanımda hissettiğim değerli meslektaşlarım Dr. Cansu TÜFEK, Dr. Melike BEYİN, Dr. Miray KÖSTEN, Dr. Hatice Şeyma MARAŞLI, Dr. Batuhan GÜNEY ve Dr. Emre AKSU'ya

Asistanlık sürecinde yollarımızın kesiştiği tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Uzun yıllardır dostluklarını benden esirgemeyen, iyi ve kötü günlerimde sevgilerini her daim yanımda hissettiğim değerli dostlarım Gülçin BAYKAL CAN, Dr. Naz TAYYAR, Dr. Gizem ŞENGÜL TURAN, Dr. Esra KALINTAŞ ZİHNİ, Dr. Gül BATUM ve Dr. İlgar ZEYNALOV'a

Bana dahiliyeyi sevdiren, öğrencilik ve asistanlık sürecimde desteğini hiç esirgemeyen Uzm. Dr. Cem Armağan TURAN'a

Asistanlığımın ilk gününden itibaren her koşulda desteğini ve sevgisini her saniye yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Uğur KOMUTAN'a, hakkı ödenemeyecek olan, benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan kıymetli annem ve babam İlknur GÖNENÇ ve Oktay GÖNENÇ'e, kişiliğimi oluşturmamda en etkili karakter olan büyükbabam Atila GÖNENÇ'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlksen GÖNENÇ KOMUTAN

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Terminoloji, Epidemiyoloji ve Doğal Seyir	3
2.1.1.1. Terminoloji.....	3
2.1.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.1.3. Doğal seyir	6
2.1.2. Kronik böbrek hastalığı ve naykh ilişkisi	6
2.1.3. Tanı	7
2.1.3.1. Tanısal testler	8
2.1.3.2. Görüntüleme	9
2.2. RENAL TRANSPLANTASYON VE NAYKH	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. TANIMLAMALAR	11
3.2. ÖLÇÜMLER	11
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	13
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
KAYNAKÇA.....	40
EKLER	44
EK 1: Etik Kurul Onay Formu.....	44
EK 2: İntihal Raporu.....	47

KISALTMALAR

2D SWE	2 dimensional shear wave elastography
ACC/AHA	Americal College of Cardiology/ American Heart Association
ADAPT	Yaş, diyabet, PRO-C3, trombosit sayısı (age, presence of diabetes, PRO-C3, and platelet count)
AKO.....	Albumin kreatinin oranı
ALT.....	Alanin aminotransferaz
APRI	AST/Platelet oran indeksi
ASKVH.....	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
AST	Spartat aminotransferaz
BARD	BMI, AST, ALT, DM
cm.....	Santimetre
ELF	Geliştirilmiş karaciğer fibrozu/ enhanced liver fibrosis
FIB-4.....	Fibrosis 4 Index
FLI	Fatty Liver Index
HbA1c.....	Hemoglobin A1c
HCV	Hepatit C virüsü
HDL	High density lipoprotein
HOMA-IR.....	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
HSI.....	Hepatic Steatosis Index
HT	Hipertansiyon
IQR.....	Interquartile range (çeyrekler açıklığı)
KBH.....	Kronik böbrek hastalığı
kg/m2	kilogram/metrekare
LDL.....	Low density lipoprotein
MAFLD	Metabolic dysfunction associated fatty liver disease
MASLD	Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease
MetS.....	Metabolik sendrom
mg/dL.....	miligram/desilitre
MR	Manyetik rezonans
MRE.....	Manyetik rezonans elastografi
MR-PDF	Magnetic Resonance- Proton Density Fat Fraction
mTOR-İ.....	Mammalian target of rapamycin -inhibitörü

NASH.....	Non alkolik steatohepatit
NAYKH.....	Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NFS	NAFLD Fibrosis Score
ng/mL.....	nanogram/mililitre
NODAT	New Onset Diabetes After Transplantation
OGTT.....	Oral Glukoz Tolerans Testi
pSWE.....	Point shear-wave elastography
Renal tx	Renal transplant
RTA	Renal transplant alıcısı
SİPKO.....	Spot idrarda protein kreatinin oranı
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
T2DM.....	Tip 2 Diyabetes Mellitus
tGFH	Tahmini glomerular filtrasyon hızı
TNF- α	Tumor Necrosis Factor α
TURDEP.....	Turkish Diabetes Epidemiology
TyGI.....	Trigliserit Glukoz İndeksi
USG	Ultrasonografi
VAI	Visceral Adiposite Index
VCTE.....	Vibration-controlled transient elastography
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
WHO.....	World Health Organisation
YHK.....	Yağlı Karaciğer Hastalığı

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Karaciğer Yağlanması'nın Sekonder Nedenleri.	4
Tablo 2.2.	NAYKH ve NASH Hastalarında Metabolik Bozuklukların Sıklığı.	6
Tablo 4.1.	Hastaların Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması.	17
Tablo 4.2.	Hastaların Klinik Özelliklerinin Transplantasyona Göre Karşılaştırılması.	18
Tablo 4.3.	Renal Transplant Alıcılarında Kalsinörin İnhibitörü ve mTOR İnhibitörü Kullanımı.	18
Tablo 4.4.	USG ile Hepatosteatoz Varlığı ve Hepatosteatoz Derecesinin Karşılaştırılması.	20
Tablo 4.5.	Karaciğerde Yağlanmayı Gösteren Skorların Birbirleriyle İlişkisi.	21
Tablo 4.6.	Hastaların Karaciğerde Yağlanmayı Gösteren Skorlar Açısından Kıyaslanması.	21
Tablo 4.7.	Renal Transplant Alıcıları ve Kontrol Grubunun Kendi İçinde Hepatosteatozu Olanlarla Olmayanların Hepatosteatoz İndeksleri ile İlişkisi.	22
Tablo 4.8.	Hepatik Steatoz Index ile USG'de Hepatosteatoz Varlığı Arasındaki İlişkisi.	22
Tablo 4.9.	Metabolik Sendrom Parametreleri ile Hepatosteatoz Belirleyicileri Arasındaki İlişkisi.	23
Tablo 4.10.	Hepatosteatozu Öngören İndekslerin Kesim Değerlerine Göre Metabolik Sendrom Komponentlerinin Değerlendirilmesi.	24
Tablo 4.11.	Karaciğerde Fibrozisi Gösteren Skorların Birbirleriyle İlişkisi.	24
Tablo 4.12.	Renal Transplant Alıcısı Olan ve Olmayan Hastaların Karaciğerde Fibrozisi Gösteren Skorlar Açısından Kıyaslanması.	25
Tablo 4.13.	USG'de Hepatosteatoz Varlığı ile Fibrozis Skorları Arasındaki İlişkisi.	25
Tablo 4.14.	Renal Transplant Alıcıları ve Kontrol Grubunun Kendi İçinde Hepatosteatozu Olanlarla Olmayanların Fibrozis İndeksleri ile İlişkisi.	26
Tablo 4.15.	Metabolik Sendrom Parametreleri ile Hepatik Fibrozis Skorları İlişkisi.	26
Tablo 4.16.	Karaciğerde Yağlanmayı Belirleyen Faktörlerin Fibrozis Skorlarının Kesim Noktalarına Göre Değerlendirilmesi.	27
Tablo 4.17.	Hepatosteatoz Varlığı ile Böbrek Fonksiyon Testleri Arasındaki İlişki.	27
Tablo 4.18.	Böbrek Fonksiyon Testlerinin Hepatosteatozu Belirleyici Faktörlerle İlişkisi.	28

Tablo 4.19. Hastalardaki Böbrek Fonksiyon Testlerinin Karaciğer Fibrozis Skorları ile İlişkisi.	29
Tablo 4.20. Hastalarda Renal Transplantasyonun USG de Hepatosteatoz Varlığı ile İlişkisi.	29
Tablo 4.21. Hepatosteatozu Öngören İndekslerin Steroid Kullanımına Göre Değerlendirilmesi.	30
Tablo 4.22. Karaciğer Fibrozis Skorlarının Steroid Kullanımına Göre Değerlendirilmesi.	30
Tablo 4.23. Hepatosteatozu Öngören İndekslerin İmmünyüpresif İlaç Kullanımına Göre Değerlendirilmesi.	31
Tablo 4.24. Karaciğer Fibrozis Skorlarının, İmmünyüpresif İlaç Kullanımına Göre Değerlendirilmesi.	31
Tablo 4.25. Demir Parametrelerinin Transplantasyon Yapılan ve Yapılmayan Gruplar Arasındaki Dağılımı	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	MASLD (Metabolik hastalık ilişkili steatotik karaciğer hastalığı) Tanı Algoritması.	5
Şekil 4.1.	Hastaların Renal Transplant Alıcısı Olma Durumu.	14
Şekil 4.2.	Renal Transplantasyon Durumu ve Cinsiyet Dağılımı.	15
Şekil 4.3.	Gruplar Arası Vücut Kütle İndeksi Dağılımı.	16
Şekil 4.4.	Hastalarda Komorbidite Dağılımı.	16
Şekil 4.5.	Hastalarda Sigara Kullanımı.	17
Şekil 4.6.	Renal Transplant Alıcılarının CNI veya mTOR İnhibitörü Kullanımı.	19
Şekil 4.7.	Hastalarda Ultrasonografide Hepatosteatoz Görülme Dağılımı.	19
Şekil 4.8.	Hastalarda USG'de Hepatosteatoz Grade Dağılımı.	20

ÖZET

DİYABETİ OLMAYAN RENAL TRANSPLANTLI HASTALARDA NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ RENAL TRANSPLANTASYONLA İLİŞKİSİ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ya da yeni adlandırılması ile metabolik ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) alkol tüketimi ile ilişkisiz, karaciğerde anormal derecede yağ birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Bu çalışma, non-diyabetik renal transplant alıcıları (RTA) arasında NAYKH'nın sıklık ve şiddetinin kontrol grubundan farklı olup olmadığı ve yağlı karaciğer hastalığını (YKH) öngören indekslerin tanısal değerini ortaya koymak amacıyla planlandı.

Retrospektif ve tek merkezli olarak yapılan bu çalışmaya 18 yaş üstü, non-alkolik, non-diyabetik RTA ile alkol almayan sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu alındı. Çalışmaya 61'i RTA olan toplam 111 katılımcı dahil edildi. RTA hastaların yaş ortalaması (51,1±11,19 yıl), kontrol grubunun yaş ortalamasından (46,4±13 yıl) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,044). RTA'ların Vücut Kütle İndeksi (VKİ) ortalaması (26,1±5,2), kontrol grubu hastaların VKİ'nden (29,5±5,5) anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,001). YKH olan RTA'ların bel çevreleri, YKH olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,008). RTA'larında hipertansiyon sıklığı kontrol grubuna nazaran anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla %62,3; %18; p=0,001). RTA'ların spot idrarda protein/kreatinin oranı ortalaması (0,50 ± 0,86 g/g kreatinin), kontrol grubundan (0,09±0,17 g/g kreatinin) anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0,001). Transabdominal ultrasonografi ile değerlendirildiğinde RTA'larında YKH görülme oranı, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla %44,3; %88; p<0,001). Kontrol grubunda NAYKH'ı olanların FLI (fatty liver index), HSI (hepatic steatosis index), ve VAI (visceral adiposity index) indeksleri, YKH olmayanlarla kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek bulunurken (p<0,001), TyGI (triglyceride glucose index) ile anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05). RTA'larına bakıldığında sadece FLI ile YKH arasında anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen (p=0,028), diğer indekslerle

arasında bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Hepatosteatoz durumları dikkate alınmadan bakıldığında kontrol grubuna kıyasla RTA'larında FIB-4 (fibrosis-4) skoru, AST/ALT oranı ve NAFLD-fibrozis skorlarının anlamlı olarak daha yüksek oldukları görüldü ($p<0,05$). Ancak APRI skorunda iki grup arasında bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). YKH olan RTA'larında fibrozisi gösteren indekslerden sadece NAFLD-fibrozis skoruyla arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,031$). Buna karşın kontrol grubunda YKH olanlar ile olmayanlar arasında fibrozis skorlarında bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). YKH olan RTA'larında serum kreatinin değeri, YKH olmayan transplant alıcılarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek, buna karşın tGFH daha düşük olduğunu bulduk ($p=0,06$).

Transplant alıcılarında hem YKH, hem de hepatik fibrozis artmış sıklıkta bulunmaktadır. Özellikle RTA'larında mevcut bir yağlı karaciğerin, kronik böbrek hastalığı progresyonu için bir risk faktörü olduğu görüldü. YKH azımsanmayacak oranda obez olmayan hastalarda da görülmektedir. Nakilli hastalarda artmış bel çevresinin YKH ile ilişkili olduğunu bulduk. RTA'larında özellikle yağlı karaciğer olgularını taramak için FLI'ni ve hepatik fibrozisi taramak için de NAFLD-fibrozis skorunun kullanılabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Renal Transplant, Fatty-Liver Index, NAFLD-fibrozis Skoru, Kronik Böbrek Hastalığı Progresyonu.

ABSTRACT

ASSOCIATION OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH RENAL TRANSPLANTATION IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS WITHOUT DIABETES

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), or metabolically associated steatotic liver disease (MASLD), is a disease characterized by abnormal fat accumulation in the liver unrelated to alcohol consumption. This study was designed to determine whether the prevalence and severity of NAFLD among non-diabetic renal transplant recipients (RTRs) differed from the control group and to determine the diagnostic value of indices predicting fatty liver disease (FLD).

In this retrospective, single-center study, a control group consisting of non-alcoholic, non-diabetic RTRs over 18 years of age and healthy individuals who did not drink alcohol were included. A total of 111 participants, 61 of whom were RTRs, were included in the study. The mean age of RTR patients (51.1 ± 11.19 years) was significantly higher than the mean age of the control group (46.4 ± 13 years) ($p=0.044$). The mean Body Mass Index (BMI) of RTRs (26.1 ± 5.2) was significantly higher than that of the control group (29.5 ± 5.5) ($p=0.001$). The waist circumference of RTRs with FLD was significantly higher than those without FLD ($p=0.008$). The prevalence of hypertension was significantly higher in RTRs than in the control group (62.3% vs. 18%, respectively; $p=0.001$). The mean spot urine protein/creatinine ratio in RTRs (0.50 ± 0.86 g/g creatinine) was significantly higher than in the control group (0.09 ± 0.17 g/g creatinine) ($p < 0.001$). When evaluated by ultrasonography, the rate of NAFLD in RTRs was significantly lower than in the control group (44.3% and 88%, respectively; $p < 0.001$). In the control group, FLI (fatty liver index), HSI (hepatic steatosis index), and VAI (visceral adiposity index) indices were significantly higher in patients with NAFLD compared to those without NAFLD ($p < 0.001$), whereas no significant relationship was found with TyGI (triglyceride glucose index) ($p > 0.05$). When the RTRs were analyzed, only a significant correlation was found between FLI and FLD ($p=0.028$),

but no correlation was found with the other indices ($p>0.05$). Regardless of hepatosteatosis status, FIB-4 (fibrosis-4) score, AST/ALT ratio and NAFLD-fibrosis scores were significantly higher in RTRs compared to the control group ($p<0.05$). However, there was no difference in APRI score between the two groups ($p>0.05$). Among the indices indicating fibrosis in RTRs with FLD, only NAFLD-fibrosis score was significantly correlated with fibrosis ($p=0.031$). In contrast, there was no difference in fibrosis scores between those with and without FLD in the control group ($p>0.05$). We found that serum creatinine was significantly higher and tGFH was lower in RTRs with FLD compared to transplant recipients without FLD ($p=0.06$).

Both FLD and hepatic fibrosis are found with increased frequency in transplant recipients. Especially a fatty liver present in RTAs was found to be a risk factor for progression of CKD. FLD is also seen in a substantial proportion of non-obese patients. We found that increased waist circumference in transplant patients was associated with FLD. We concluded that FLI can be used to screen for fatty liver and NAFLD-fibrosis score can be used to screen for hepatic fibrosis in RTRs.

Keywords: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Renal Transplant, Fatty-Liver Index, NAFLD-fibrosis Score, Chronic Kidney Disease Progression.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ya da 2020'den itibaren yaygınlık kazanmaya başlayan yeni isimlendirmesiyle metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) alkol tüketimi ile ilişkisi olmayan, karaciğerde anormal derecede yağ birikimi ile karakterize olan yağlı karaciğer, steatohepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere kadar çeşitli formlarda karşımıza çıkabilen bir hastalıktır (1-4). 2023'ten itibaren ise hastalarda stigmatizasyonu engellemek için MASLD (Metabolic Dysfunction Assaociated Steatotic Liver Disease) kavramı kullanılması önerilmiştir (5).

NAYKH altta yatan patogeneze bağlı olarak primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir (6). Primer NAYKH insülin direnci ve metabolik sendromla (MetS) ilişkilidir. Zayıf kişilerde NAYKH sıklığı %16,5 iken, obezlerde bu oran %75'lere kadar artmaktadır (6). Sekonder NAYKH nedenleri arasında bağırsak rezeksiyon öyküsü, viral enfeksiyonlar, steroid ve total parenteral nütrisyon gibi bazı faktörler bulunmaktadır (5).

NAYKH'nın 2030 yılında siroz ve karaciğer transplantasyonunun bir numaralı sebebi olması öngörülmektedir (1). 2021'de yayınlanan NAYKH klinik rehberine göre ülkemizde her üç kişiden birinin NAYKH olduğu tahmin edilmektedir (1). NAYKH; obezite, insülin direnci, Tip 2 Diyabetes mellitus (T2DM), MetS, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi morbiditeler ile sıklıkla birlikte bulunur. NAYKH prevalansı, metabolik disfonksiyonu olanlarda genel toplumdaki daha yüksek orandadır (7-9). Obezitesi olanların %75 ila 80'inde, T2DM'li hastaların %56 ila 70'inde, MetS tanılı hastaların yaklaşık %70'inde ve dislipidemisi olanların %70'inde NAYKH saptanmıştır (3, 4, 10).

Türk Nefroloji Derneği 2022 yılı verilerine göre 2022 yılı sonu itibarıyla fonksiyonel greftle izlenmekte olan böbrek transplantasyonlu hasta sayısı %77,3'ü (n=5446) canlı vericiden yapılmış olan toplam 7045 hasta bulunmaktadır (11). Böbrek nakli sonrası gelişen diyabet (new-onset diabetes mellitus after transplanta sonrası ilk yılda görülme oranı %30'dur (12). NODAT, mikrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık kazandırmakta, greft sağkalımını azaltmakta ve mortaliteyi artırmaktadır. Var olan ya da

nakil sonrasında ortaya çıkan risk faktörleri ve kullanılan immünoşüpresifler NODAT oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (13). Mikolasevic ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada geçici elastografi bulgularına göre NAYKH sıklığı %57,5 olarak bildirilmiştir (14).

Ancak literatürde diyabeti olmayan böbrek nakilli hastalarda hepatosteatoz gelişme prevalansına dair veriye rastlanmamıştır. Bu nedenle renal nakil sonrası diyabeti olmayan hastalarda NAYKH'nın gelişme prevalansının ve bu durumun metabolik, farmakolojik ve biyokimyasal nedenlerini araştırmak amacıyla bu çalışmanın yapılması ihtiyacı ortaya çıkmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

NAYKH alkol kullanımı ile ilişkisiz gelişen karaciğer yağlanmasından hepatoselüler kansere kadar uzanan birçok metabolik tabloya yol açabilen bir hastalıktır. NAYKH, günümüzde batı toplumlarında ve ülkemizde yetişkin ve çocuklarda kronik karaciğer hastalığının en sık sebeplerinden biridir. Prevalansının dünya genelinde yaklaşık %25 olduğu ve zaman içerisinde giderek artacağı düşünülmektedir (15).

2.1.1. Terminoloji, Epidemiyoloji ve Doğal Seyir

2.1.1.1. Terminoloji

NAYKH tanısı için aşağıdaki kriterlerin bir arada bulunması gerekmektedir (1).

1. Karaciğerdeki yağlanmanın aşağıdaki yöntemlerden biriyle gösterilmesi:
 - a. Radyolojik olarak abdominal ultrasonografide (USG) herhangi bir derecede yağlanma görülmesi ya da diğer bir görüntüleme yönteminde belirlenen eşik değer üzerinde yağlanma saptanmış olması,
 - b. Karaciğer biyopsisinde histolojik olarak hepatositlerin %5'ten fazlasında yağlanma bulunması.
2. Belirlenen sınırların (kadınlarda günde 20 gr, erkeklerde 30 gr/gün) üzerinde alkol tüketimi olmaması.
3. Sekonder karaciğer yağlanmasına yol açabilecek nedenler veya eşlik edebilecek diğer kronik karaciğer hastalıkları bulunmamalıdır. Karaciğer yağlanmasının sekonder nedenleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Karaciğer Yağlanması'nın Sekonder Nedenleri.

HASTALIKLAR

- Alkole bağlı karaciğer hastalığı (ALD)
- Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu (genotip 3)
- Wilson Hastalığı
- Abetalipoproteinemi, hipobetalipoproteinemi
- Lipodistrofi
- Uzun süreli açlık
- Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği
- Kolesterol ester depo hastalığı

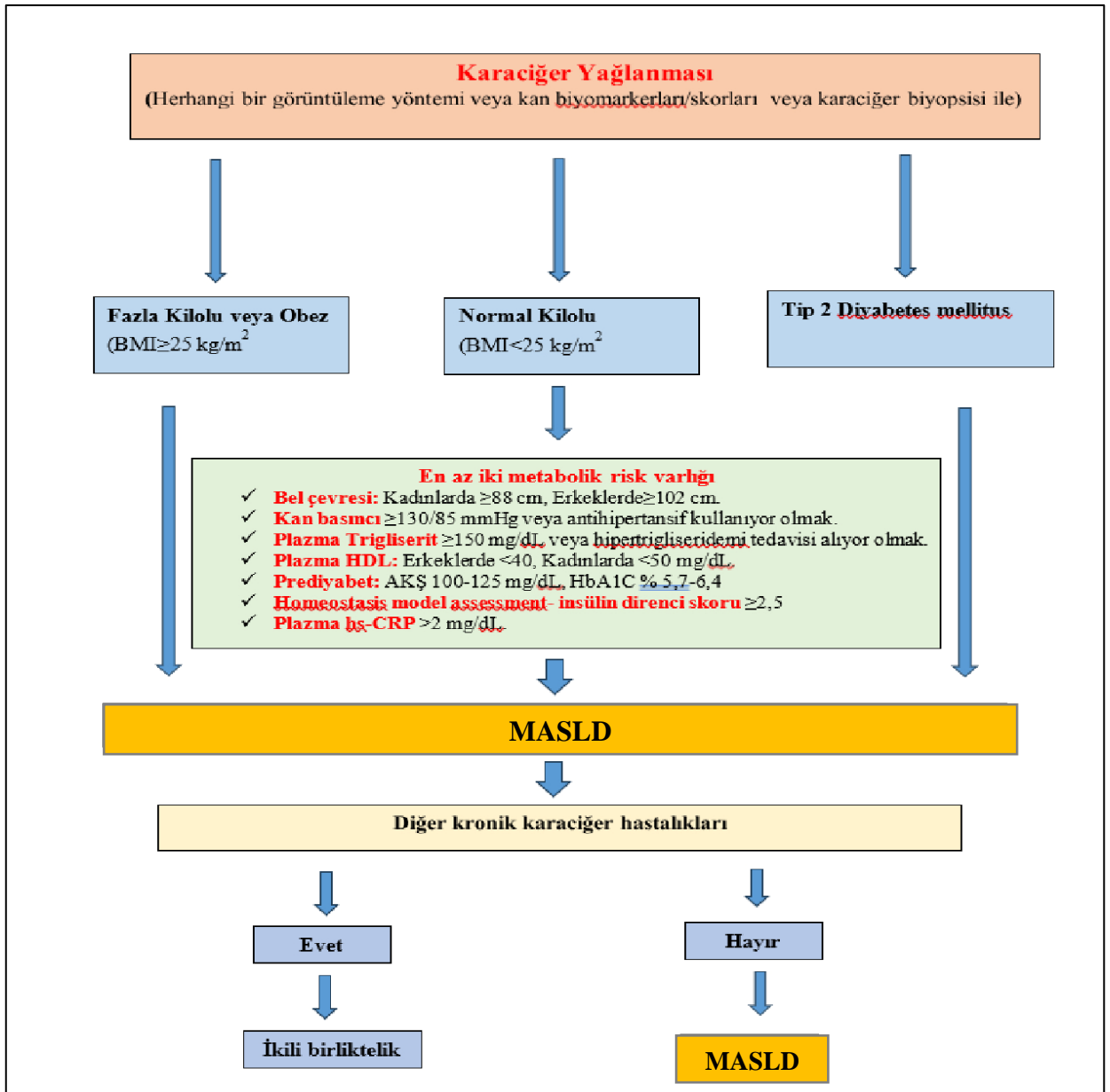
İLAÇLAR

- **Makroveziküler steatoz**
 - Amiodaron
 - Kortikosteroidler
 - Metotreksat
 - Kemoterapi ilaçları (Tamoksifen, 5-Floro urasil, İrinotekan, Sisplatin, L-Asparajinaz)
 - Total parenteral nütrisyon
- **Mikroveziküler steatoz**
 - Tetrasiklin (yüksek doz intravenöz uygulama)
 - Valproik asit
 - Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri
 - Kortikosteroidler
 - Kokain
 - Steatohepatit
 - Amiodaron
 - Metotreksat
 - Tamoksifen
 - İrinotekan

Non alkolik steatohepatit (NASH) tanısı histolojik bir tanı olup karaciğer biyopsisi ile konfirme edilen olgular dışında kullanılmamalıdır. İlk tanımlandığından beri NAYKH ve NASH şeklinde değerlendirilen bu hastalık yelpazesinin metabolik disfonksiyonla yakın ilişkisinin gösterilmesi ile NAYKH tanımının yeni bakış açısı ile ele alınması gerekliliği ortaya çıkmıştır. 2020 yılında 22 farklı ülkeden konu ile ilgilenen bir grup uzmanın görüş birliğiyle NAYKH isminin “Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (Metabolic Associated Fatty Liver Disease, MAFLD)” şeklinde değiştirilmesi önerilmiştir (16, 17). Haziran 2023’te Delphi Konsensus’unda ise NAYKH yerine “nonalkolik” ve “yağlı” tabirlerinin hastaları stigmatize etmesinin önüne geçilmesi için MASLD yani Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease) kavramı kullanılması önerildi (5). MASLD, NAYKH’ı kapsayan bir terim olup, MASLD’ta NAYKH’tan ayrılan nokta kardiyometabolik risk faktörlerinin daha etkili olmasıdır (18). MASLD tanımlamasının, metabolik disfonksiyonu daha iyi yansıttığı ve yağlı karaciğer hastalığının patogenezi daha iyi açıkladığı

düşünülmüştür. Bu tanıma göre; görüntüleme yöntemleri ve/veya karaciğer biyopsisi ile hepatositlerde anormal yağ birikimi (hepatosteatoz) saptanan hastalarda aşağıda yer alan kriterlerden en az birinin olması (şekil 2.1);

- Kilolu olmak ya da obezite,
- Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)
- Metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az ikisinin olmasıyla MASLD tanısı konulmaktadır (19).



Şekil 2.1. MASLD (Metabolik hastalık ilişkili steatotik karaciğer hastalığı) Tanı Algoritması.

2.1.1.2. Epidemiyoloji

NAFLD prevalansı coğrafik bölgelere ve etnisiteye göre değişiklik göstermektedir. Ortadoğu, Güney Amerika ve Asya en yüksek prevalansa (>%27) sahiptir (15). Yaşam tarzı (diyet, fiziksel aktivite, sosyoekonomik durum) ve çevresel faktörler hastalık sıklığını, ağırlığını ve gidişatını etkilemektedir. NASH tanısının histolojik tanıya dayanıyor olması NASH prevalansının doğru tahmin edilebilmesini güçleştirmektedir.

Tablo 2.2. NAYKH ve NASH Hastalarında Metabolik Bozuklukların Sıklığı.

	Dünya (%)		Türkiye (%)	
	NAYKH	NASH	NAYKH	NASH
Obezite	51	82	41	61
Dislipidemi	70	72	90	62
Metabolik sendrom	43	7	47	63
Hipertansiyon	39	68	29	37
Tip 2 Diyabetes Mellitus	23	44	22	34

NAYKH insidansının saptanmasına yönelik az sayıda çalışma mevcuttur. İnsidans tanıda kullanılan yöntemle ilişkili olarak değişiklik göstermektedir. NAYKH insidansı, USG bulgusu ve/veya karaciğer enzim yüksekliği olanlarda 20-86/1000 hasta-yılı iken magnetik rezonans (MR) görüntülemeler ile insidans 34/1000 hasta-yılı olarak hesaplanmıştır (8, 15). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2016 verilerine göre, ülkemiz %32 oran ile Avrupa'daki en yüksek obezite oranına sahip ülkedir (10). Türkiye'de erişkin toplumun MetS prevalansını ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan TURDEP (Turkish Diabetes Epidemiology) 1998 (TURDEP I) ve 2010 (TURDEP II) çalışmaları verilerine göre, 12 yıl içerisinde ülkemizde diyabet ve obezite oranı yükselişe geçmiştir (10, 20). Bu artış eğilimine paralel olarak NAYKH prevalansının %30'dan fazla olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde yapılan tarama çalışmalarında, NAYKH sıklığının %48 ila 60 arasında saptanması ülkemizin dünyada yüksek NAYKH prevalansına sahip ülkeler arasında olduğunu göstermektedir (15, 21).

2.1.1.3. Doğal seyir

NAYKH tanısı alan hastalar genel popülasyona kıyasla daha yüksek mortalite ve daha kısa sağkalım süresi ile karşı karşıyadır (22-26). Bu hastalardaki morbidite ve mortalite karaciğer hastalığından ve/veya eşlik eden metabolik hastalıklardan kaynaklanmaktadır. İlk sıradaki ölüm nedenleri kardiyovasküler hastalıklar iken, ikinci sırada karaciğer dışı

maligniteler gelir (24, 25). Hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere, karaciğerle ilgili mortalite nedenleri ise 3. sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerine göre, karaciğer hastalığına bağlı ölümler toplum genelinde 12. sırada yer alırken, NAYKH hastalarında ise 3. sıradadır (26). Karaciğer fibrozis düzeyi, NAYKH klinik seyrini ve karaciğerle ilgili mortaliteyi öngörebilen güvenilir kabul edilen bir bulgudur (27-31). Fibrozis düzeyinin kontrol biyopsileri ile değerlendirildiği olgu serilerinde, NAYKH ve NASH vakalarında fibrozisin ilerleme, gerileme veya stabil kalma şeklinde değişim gösterebildiği saptanmıştır. NASH olgularının %30 ila 40'ında ilerleme, %40 ila 50'sinde stabil kalma ve %10 ila 20'sinde gerileme görüleceği bildirilmiştir (32, 33). Fibrozis skorundaki +1 derece ilerlemenin; NASH'de yaklaşık 7 yıl, NAYKH'da ise yaklaşık 14 yılda olduğu bildirilmiştir (34). Kadın cinsiyet, ileri yaş (>50), obezite, ferritin yüksekliği, T2DM varlığı ve MetS NAYKH doğal seyri üzerinde negatif yönde etkili faktörler olarak tanımlanmaktadır (35, 36). Genetik faktörlerden özellikle PNPLA3 ve TM6SF2 gen polimorfizmi, fibrozis progresyonunda risk faktörü olarak görülmekle beraber klinik pratikte rutin olarak kullanılmamaktadır (37, 38). NAYKH hastaları genel popülasyona göre daha yüksek bir mortaliteye sahiptir. NAYKH'nın doğal seyrini belirleyen en önemli bulgu hepatik fibrozis düzeyidir. Herhangi bir zaman kesiti içerisindeki hastalık doğal seyrinde; ilerleme, durağan kalma veya gerileme olabilir. Risk faktörlerin varlığı fibrozisin ilerlemesini arttırmaktadır.

2.1.2. Kronik böbrek hastalığı ve NAYKH ilişkisi

NAYKH vakalarında kronik böbrek hastalığı (KBH) sıklığının arttığı bildirilmiştir (39-41). Bu ilişki diyabet, hipertansiyon vb. her iki hastalığın ortak risk faktörlerinden bağımsız olup, başlangıçta normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan kişilerde de NAFLD varlığının KBH prevalansını arttırdığı saptanmıştır (39). KBH prevalansının NASH vakalarında NAYKH olan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (42, 43). Obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik risk faktörleri, NAYKH ve de KBH'nın gelişimi ve ilerlemesinde önemli role sahip olduklarından iki hastalık arasında doğrudan nedensel bir ilişkinin ortaya konması zorlaşmaktadır. Yağlanmış ve inflame karaciğerden salınan sistemik mediyatörlerinin [ileri glikolizasyon son ürünleri, c-reaktif protein, reaktif oksijen radikalleri, proinflamatuvar, pro-fibrojenik ve anti-fibrinolitik moleküller (fetuin-A, fibroblast büyüme faktörü-21, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), transforme edici büyüme faktör- β ve plazminojen aktivatör inhibitör-1)] aracılık ettiği hasar mekanizmaları böbrek ve karaciğer hasarının gelişiminde rol oynamaktadır (39, 40, 44). Obezite ile ilişkili mekanizmalar [lipotoksisite, oksidatif stres, artmış proinflamatuvar

sitokin sentezi ve Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu] muhtemel patogenetik mekanizmalar olarak öne sürülmektedir (44). NAYKH tanısı olanlar, özellikle de steatohepatit varsa, KBH açısından taranmalıdır. Bu hastalarda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde birçok yöntem önerilse de tahmini glomerüler filtrasyon hızının (tGFH) ölçümü ve mikroalbüminüri tayini için spot idrar incelemesinde “albümin/kreatinin oranı”nın (AKO) değerlendirilmesi pratik, ucuz ve kullanışlı yöntemler olarak ön planda yer almaktadır.

2.1.3. Tanı

2.1.3.1. Tanısal testler

NAYKH vakalarında fibrozisin değerlendirilmesinde ilk sırada önerilen test FIB-4 (Fibrozis-4) skorudur. İleri evre fibrozis düşünülen durumlarda karaciğer biyopsisi önerilir. Düşük FIB-4 (<1.3) skorlu hastalarda fibrozis bulunma olasılığı oldukça düşüktür. Bunlar dışında NAYKH olan hastalarda fibrozisin saptanmasında APRI (AST/Platelet oran indeksi), BARD (BMI, AST, ALT, DM), NFS (NAFLD fibrozis skoru), ELF (Geliştirilmiş karaciğer fibrozu [(ELF) enhanced liver fibrosis), ADAPT (yaş, diyabet, PRO-C3, trombosit sayısı [age, presence of diabetes, PRO-C3, and platelet count]) Pro-C3, FIBC3 ve ABC3D skorlamalarından faydalanılabilir (1).

Hepatik steatoz indeksi ve fatty liver indeksi ise hepatosteatoz taramasında kullanılan non-invaziv tanısal yöntemlerdir. HSI hesaplamasında AST, ALT, vücut kütle indeksi, cinsiyet ve diyabet varlığı hesaplamaya katılmaktadır. HSI skorunun <30 olmasının %92,5 hassasiyet ile hastalık varlığını dışlarken ≥ 36 olmasının %92,4 özgüllük ile NAYKH tanısına işaret ettiği bildirilmiştir (41). Fatty Liver Index yani yağlı karaciğer hastalığı indeksi ise beden kütle indeksi, serum trigliserit, AST, ALT ve hiperglisemi varlığı ile formülize edilmiştir. İndeks skorunun <28 olmasının %94,9 duyarlılık ile NAYKH olasılığını dışlarken, >38 olmasının NAYKH hastalarını %96 özgüllük ile tanımladığı bildirilmiştir (42). Trigliserid/Glukoz İndeksi (TyGI) insülin direncinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Artmış TyG indeksi artmış hepatostatoz, diyabet riski ve kardiyovasküler riski ile ilişkilendirilmiştir (43). Ayrıca VAI'nin (visceral adiposity index) MetS ve insülin direnci ile ilişkisi bildirilmiş olsa da yapılmış bazı çalışmalarda NAFLD ile ilişkisi ortaya konamamıştır (44, 45). Eğer non-invaziv testlerin sonucu ileri evre fibrozisi düşündürüyor ise mutlaka diğer bir test ile doğrulanması önerilmektedir (1).

2.1.3.2. Görüntüleme

NAFLD tanısında görüntüleme yöntemleri olarak, abdominal USG, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. USG kolay erişilebilirliği ve radyasyon içermemesi sebebiyle sıklıkla ilk sırada tercih edilir. USG’de NAYKH, böbrek veya dalak ile karşılaştırıldığında karaciğer parankim ekojenitesinde diffüz artış olarak tanınır. USG ile NAYKH derecelendirilmesi aşağıdaki şekildedir (1).

Grade 1: Hafif diffüz ekojenite artışı,

Grade 2: Orta derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azalması,

Grade 3: İleri derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posteriyor kısmının görülememesi.

Ancak USG operatöre bağımlı subjektif bir tetkiktir, obez hastalarda kullanımı zordur ve %30’un altındaki histolojik yağlanmada duyarlılığının düşüktür. Karaciğer biyopsisiyle karşılaştırmalı çalışmalarda, USG’nin sensitivitesi %55-100 ve spesifitesi %26-100 gibi çok geniş aralıkta bildirilmiştir (31). Karaciğerde \geq %20-30 histolojik steatozun saptanmasında USG’nin ortalama sensitivitesi %85 ve ortalama spesifitesi %94 olarak saptanmıştır (46).

Ayrıca pSWE (point shear-wave elastography), 2D (2 boyutlu) SWE, Fibroscan® [Vibration-controlled transient elastography (VCTE)] gibi USG elastografi yöntemleri karaciğer fibrozisini saptamada oldukça yüksek performans göstermektedir (14, 47-49).

2021’de yayınlanan Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği NAYKH Klinik Rehberi’ne göre MR-PDF (Magnetic Resonance- Proton Density Fat Fraction) karaciğer yağlanması tanısı ve izleminde kullanılacak en güvenilir yöntemdir. Fibroscan ve MR elastografi karaciğerdeki fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılacak güvenilir yöntemlerdir. Ancak MR görüntüleme yöntemleri her yerde ulaşılabilir değildir (1).

2.2. RENAL TRANSPLANTASYON VE NAYKH

Metabolik sendrom komponentlerinin KBH oluşum riskleri arasında olduğu bilinen bir gerçektir. MetS’lu hastalarda proteinüri, azalmış böbrek fonksiyonu, glomeruler hiperfiltrasyon ve glomeruloskleroz gibi tablolar izlenebilir. Ayrıca artmış kardiyovasküler hastalık riski söz konusudur. Kardiyovasküler hastalıklar renal transplant hastalarında da önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerindedir (50). Arteryal hipertansiyon, obezite,

dislipidemi, NODAT gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin renal transplant alıcılarında genel popülasyona göre 50 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir (51, 52). Bazı olgu sunumlarında posttransplant dönemde de-novo NAYKH/ NAYK gelişen olgular bildirilmiştir. Bu vakalar karaciğer nakli vakaları olsa da dikkat çekicidir. Transplant sonrasında hastaların kilo alması, kullanılan immunsupresif tedaviler ve bazı kişisel faktörlerin devreye girmesi nedenler arasında düşünülmüştür. De-novo NAYKH/ NAYK gelişmesi nakil sonrası seyirde prognostik öneme sahiptir (53). Renal transplant alıcılarında yapılan bir çalışmada hastaların %57,5'inde USG Elastografide NAYKH ve karotis arterde intima media kalındığında artış saptanmış olup, posttransplant NAYKH ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış olarak değerlendirilmiştir (12). Bu bağlamda renal nakilli hastalarda MetS komponentleri ve immunsupresif tedavileri NAYKH'na yol açacağı düşünülmektedir (52).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif ve tek merkezli olarak tasarlanan çalışmamıza 01.05.2023 – 31.04.2024 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları ve Nefroloji polikliniklerine başvurmuş 18 yaş üstü hastalar dâhil edildi. Çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay tarihi: 18.07.2024 ve karar no: 733). Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyuldu.

Çalışmaya Alınma Kriterleri: Nefroloji polikliniğine başvuran, 18 yaşından büyük, canlıdan ya da kadaverik olarak elde edilmiş renal transplant alıcısı olması

Çalışmaya Alınmama Kriterleri: Klinik olarak Diyabetes Mellitus tanısı almış olması (HbA1c, OGTT, açlık glukozu veya random kan şekeri ölçümü ile), alkol kullanması, HBV, HCV, HIV gibi akut veya kronik enfeksiyonlar ile siroz, malignite, kalp hastalığı olan hastalar veya diyaliz hastaları, gebelik olması, tetrasiklin, antiepileptik ilaç ve nakilli olmayan hastalarda kortikosteroid kullanımı olan hariç tutuldu.

Çalışma Tasarımı: Retrospektif ve tek merkezli olarak dizayn edilen bu çalışma 01.05.2023-31.04.2024 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı polikliniklerine başvuran diyabetes mellitus tanısı olmayan hastaların demografik (yaş, cinsiyet) ve antropometrik (boy, kilo, bel çevresi) bilgileri, bilinen hastalıkları sorgulanıp kaydedildi. Hastaların kan ve idrar tetkikleri hastane otomasyon sisteminde ve hasta takip dosyalarındaki verilerden elde edilen bilgilere göre not edildi. Hastanın kan basıncı takipleri ortalaması, kullandığı ilaçları hasta dosyasından kaydedildi. Hepatosteatoz durumu açısından sistemde son 1 yıl içinde görülen abdomen ultrasonografi raporları taranarak kaydedildi.

3.1. TANIMLAMALAR

Hepatosteatoz: İnflamasyon ya da fibrozis olmaksızın hepatositlerde yağ birikimi (1).

Diyabetes Mellitus: Hiperglisemiyle sonuçlanan bir karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. İnsülin sekresyonunda bozulma ya da periferde insülin direnci ile şekillenir. Tip 2 diyabetes mellitusta genellikle insülin direnci ön plandadır. HbA1c $\geq 6.5\%$, açlık plazma glukozunun ≥ 126 gr/dL, 75 gram OGTT’de ikinci saatte bakılan plazma glukoz seviyelerinin ≥ 200 mg/dL veya herhangi bir zamanda bakılan glukoz değerinin ≥ 200 mg/dL kriterlerinden herhangi birinin bulunması ve hiperglisemi semptomlarına sahip olma durumunda diyabetes mellitus olarak kabul edildi (54).

Hipertansiyon: Tekrarlanan ofis ölçümlerinde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg görülmesi veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak kabul edildi (55).

Kronik Böbrek Hastalığı: KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (56).

Dislipidemi: Total Kolesterol değerinin > 240 mg/dL, LDL Kolesterol değerinin ≥ 190 mg/dL, ASKVH açısından çok yüksek riskliyse > 55 mg/dL, ASKVH açısından yüksek riskliyse > 70 mg/dL, HDL kolesterolün erkeklerde < 40 mg/dL ve kadınlarda < 50 mg/dL olması , trigliserid > 500 mg/dL üzerinde olması ya da dislipidemi tedavisi alıyor olması (57).

3.2. ÖLÇÜMLER

Biyokimyasal ölçümler: Glukoz, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin ve indirekt bilirubin, açlık insülin, HbA1C, ferritin, demir, total demir bağlama kapasitesi, ürik asit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol

Radyolojik ölçümler: Transabdominal ultrasonografi

Fibrozis-4 (FIB-4) skoru: Yaş (yıl) \times AST (U/L) / trombosit sayısı ($10^9/L$) $\times \sqrt{ALT}$ (U/L) formülüne göre hesaplanmıştır. < 1.30 olan değerlerin fibrozisi dışladığı, ≥ 2.67 olan değerlerin fibrozisi desteklediği kabul edildi (45).

NAFLD fibrozis skoru (NFS): $-1.675 + 0.037 \times \text{Yaş (yıl)} + 0.094 \times \text{BKİ (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{Tip 2 DM (evet = 1, hayır = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT oranı} - 0.013 \times \text{trombosit sayısı} (\times 10^9/L) - 0.66 \times \text{albumin (g/dL)}$ formülüne göre hesaplanmıştır. < -1.45 olan değerler düşük risk, > 0.675 olan değer yüksek risk olarak kabul edildi (58).

APRI: $(\text{AST [IU/L]}) / (\text{AST normalin üst sınırı [IU/L]}) / (\text{trombosit sayısı [} 10^9/L])$ formülüne göre hesaplanmıştır. Ciddi fibrozis ve siroz için > 1.0 olan değerler kabul edildi (45).

Hepatik steatoz indeksi (HSI): $8 \times \text{ALT/AST}$ oranı + BKİ (diyabeti varsa +2; kadın cinsiyet +2) formülüne göre hesaplandı. <30 olan değerlerin NAFLD'ı dışladığı, >36 olan değerlerin NAFLD'ı desteklediği kabul edildi (59).

Trigliserid Glukoz İndeksi (TyGI) : $\text{Ln} [\text{açlık serum trigliserid (mg/dL)} \times \text{açlık plazma glukoz (mg/dL)} / 2]$ formülüne göre hesaplandı (60).

Fatty Liver Index (FLI) : $\text{FLI} = e^{0.953 \times \log_e(\text{trigliserid}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{bel çevresi} - 15.745} / (1 + e^{0.953 \times \log_e(\text{trigliserid}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{bel çevresi} - 15.745}) \times 100.$ (61)

Visceral Adiposity Index (VAI) :

Erkeklerde $\text{VAI} = [\text{Bel çevresi} / 39.68 + (1.88 \times [\text{BMI}])] \times [(\text{TG}) / 1.03] \times (1.31 / \text{HDL});$

Kadınlarda $\text{VAI} = [\text{Bel çevresi} / 36.58 + (1.89 \times \text{BMI})] \times (\text{TG} / 0.81) \times (1.52 / \text{HDL}).$ (TG VE HDL mmol/l olarak değerlendirildi) (62).

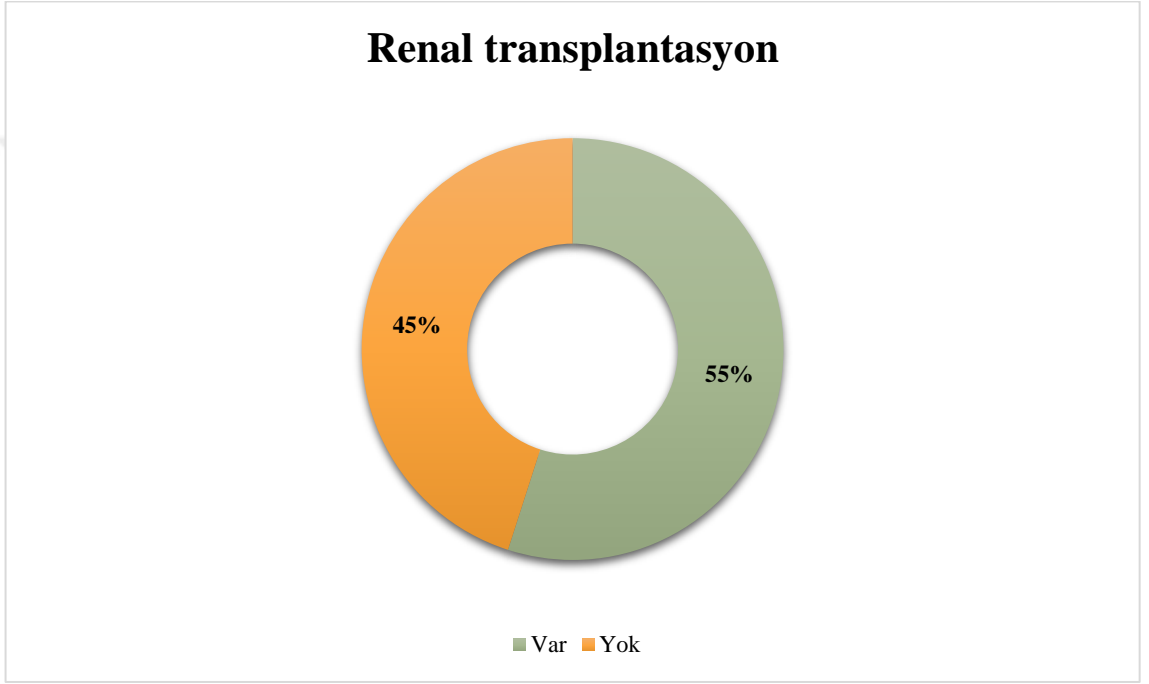
AST/ALT: $\geq 0,94$ kesit değeri olarak kabul edildi, artışı fibrozis ile ilişkili bulundu (45).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

SPSS version 29.0 software (IBM Corpn., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakılmıştır. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama \pm standart sapma ile normal dağılmayanlar medyan (25-75. persantil) olarak gösterilmiştir. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterilmiştir. Sürekli verilerde iki grup karşılaştırmaları veriler normal dağıldığında Student t testi, veriler normal dağılmadığında Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Normal dağılımı olan ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi olmayan ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İkiden fazla grupta istatistiksel açıdan anlamlı çıkan analizlerin post hoc test (Tukey, Dunn Testi) analizi yapılmıştır. Kategorik veriler, gözlem sayılarının yeterli olduğu durumda Pearson Ki-Kare testi ile , gözlem sayılarının yetersiz olduğu durumda Fisher'in Kesinlik testi ile karşılaştırılmıştır. İkiden fazla kategorilerde istatistiksel açıdan anlamlı çıkan analizlerin post hoc test (Bonferroni Testi) analizi yapılmıştır. Sürekli veriler arası ilişkiye, normal dağılım olmadığında ise Spearman korelasyon testi ile bakıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

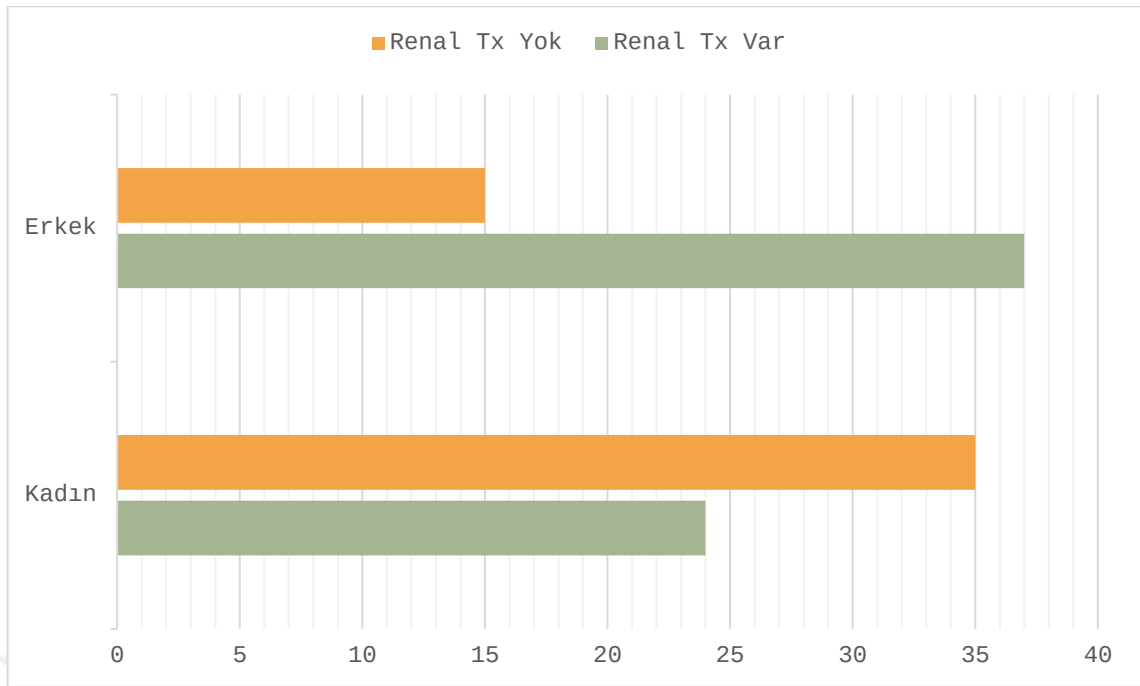
4. BULGULAR

Çalışmaya 61 (%55)'i renal transplant alıcısı olmak üzere 111 katılımcı dahil edildi (Şekil 1).



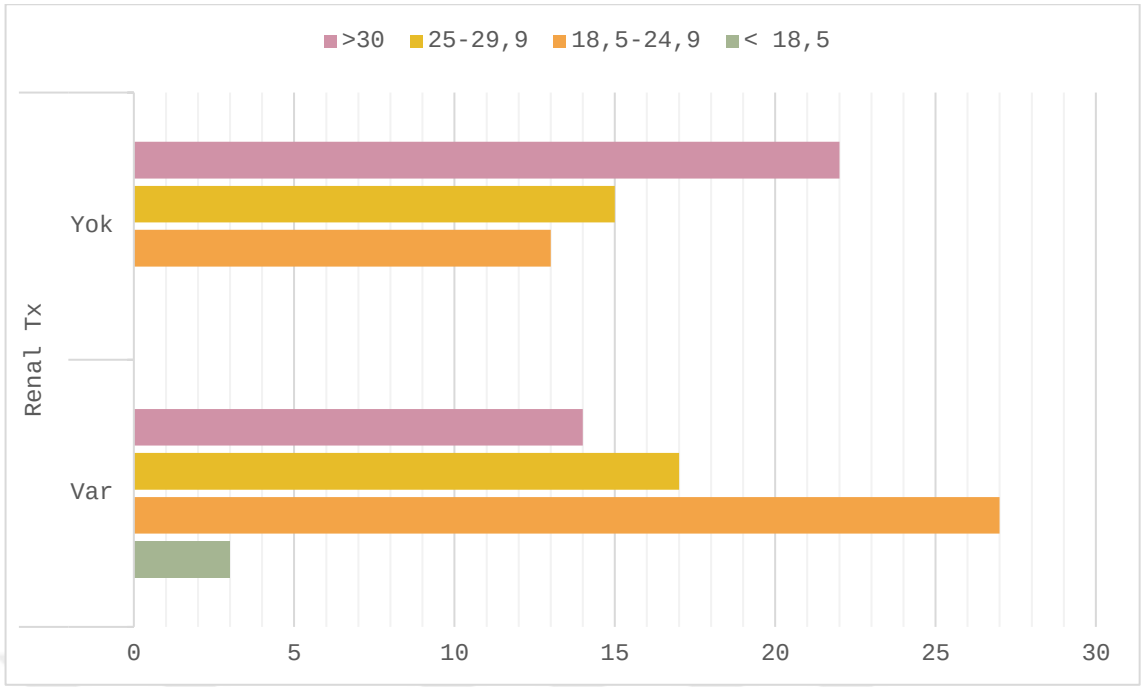
Şekil 4.1. Hastaların Renal Transplant Alıcısı Olma Durumu.

Renal transplant alıcısı hastaların yaş ortalaması $51,1 \pm 11,1$ yıl, kontrol grubun yaş ortalaması $46,4 \pm 13$ yıl olup, transplant alıcısı hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,044$). Transplant alıcısı hastalardaki erkek cinsiyet oranı %60,7 ($n=37$) olup, transplant yapılmayan hastalara göre daha yüksektir ($p=0,001$) (Şekil 4.2) (Tablo4. 1).



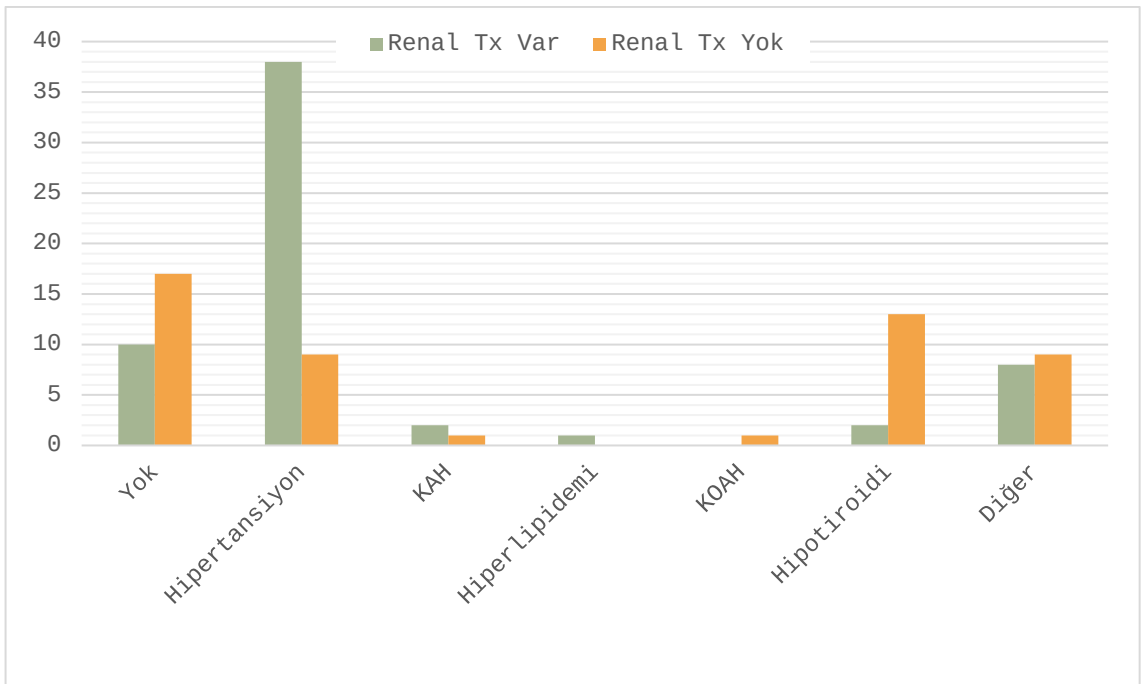
Şekil 4.2. Renal Transplantasyon Durumu ve Cinsiyet Dağılımı.

Transplant alıcısı hastaların boy ortalama değeri $165,4 \pm 10,5$ cm, kontrol grubundaki hastaların boy ortalama değeri $163,9 \pm 8,7$ cm olup, her iki grubun boy ortalamaları benzerdi ($p=0,426$). Transplant alıcısı gruptaki hastaların kilo ortalaması ($71,7 \pm 16,1$ kg), kontrol grubu hastaların kilo ortalamasından ($79,5 \pm 16,5$ kg) anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,014$). Transplant alıcısı hastaların Vücut Kütle İndeksi (VKİ) ortalaması $26,1 \pm 5,2$ iken, kontrol grubu hastalarda bu değer $29,5 \pm 5,5$ olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p=0,001$). Kontrol grubunda $VKİ>30$ olanların oranı %44 ($n=22$) iken, transplant alıcılarındaki bu oran %23 ($n=14$) bulunmuş olup, transplant alıcılarında $VKİ>30$ olanların oranı anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,029$). Transplant alıcısı hastalarda normal kiloya sahip olan hasta oranı (%44,2; $n=27$), kontrol grubundan (%26; $n=13$) anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,029$) (Şekil 4.3) (Tablo 4.1).



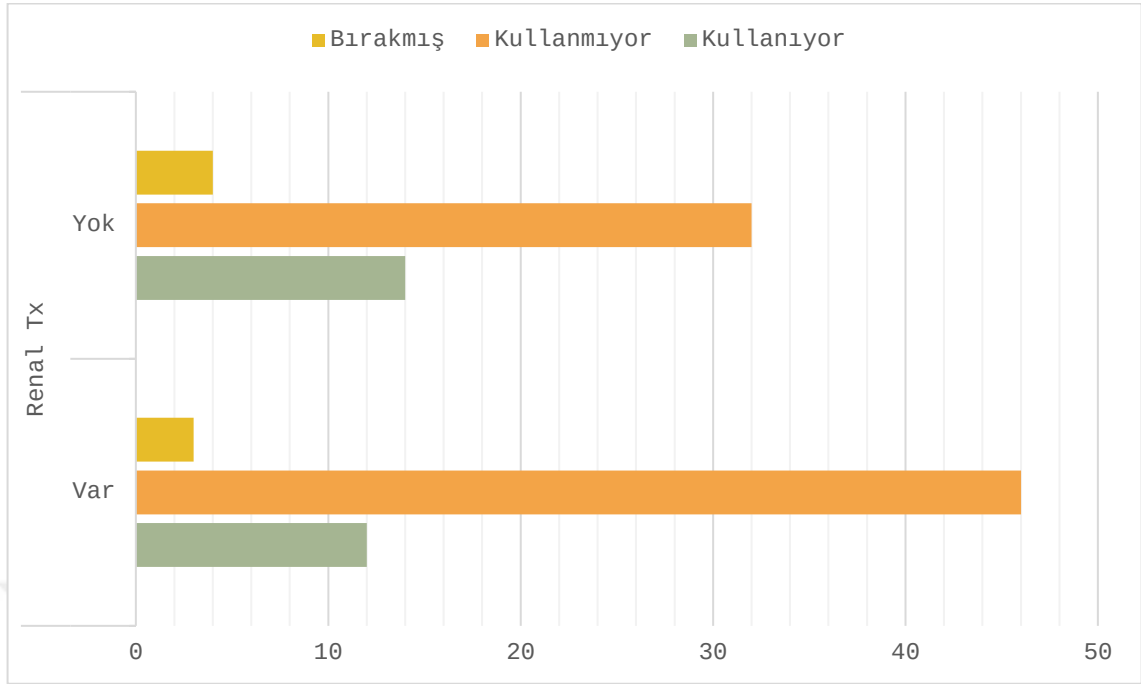
Şekil 4.3. Gruplar Arası Vücut Kütle İndeksi Dağılımı.

Transplant alıcılarının bel çevreleri ortalama değerleri ($94,1 \pm 13,5$ cm) ile kontrol grubunun bel çevrelerinin ortalama değerleri ($95,6 \pm 15,3$ cm) benzer bulundu ($p=0,574$). Transplant alıcısı hastalarda hipertansiyon sıklığı kontrol grubuna nazaran anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla %62,3; %18; $p=0,001$). Kontrol grubunda hipotiroidi sıklığı transplant alıcısı olan gruba nazaran daha fazla idi (sırası ile %26; %3,2; $p=0,001$) (Şekil 4.4) (Tablo 4.1).



Şekil 4.4. Hastalarda Komorbidite Dağılımı.

Sigara kullanma oranları her iki grupta benzerdir (p=0,412) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Hastalarda Sigara Kullanımı.

Tablo 4.1. Hastaların Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

Parametre	Özellik	Renal Transplant Alıcısı (n=61)	Kontrol Grubu (n=50)	p değeri
Yaş (yıl)		51,1 ± 11,1	46,4 ± 13	0,044^a
Cinsiyet	Kadın	24 (39,3)	35 (70)	0,001^b
	Erkek	37 (60,7)	15 (30)	
Boy (cm)		165,4 ± 10,5	163,9 ± 8,7	0,426 ^a
Kilo (kg)		71,7 ± 16,1	79,5 ± 16,5	0,014^a
VKİ (kg/m ²)		26,1 ± 5,2	29,5 ± 5,5	0,001^a
VKİ	<18,5	3 (4,9)	0	0,029^c
	18,5-24,9	27 (44,2)	13 (26)	
	25-29,9	17 (27,9)	15 (30)	
	≥ 30	14 (23)	22 (44)	
Bel Çevresi (cm)		94,1 ± 13,4	95,6 ± 15,3	0,574 ^a
Komorbidite	Yok	10 (16,4)	17 (34)	0,001^c
	Hipertansiyon	38 (62,3)	9 (18)	
	KAH	2 (3,3)	1 (2)	
	Hiperlipidemi	1 (1,6)	0	
	KOAH	0	1 (2)	
	Hipotiroidi	2 (3,3)	13 (26)	
	Diğer	8 (13,1)	9 (18)	
Sigara	Kullanıyor	12 (19,7)	14 (28)	0,412 ^c
	Kullanmıyor	46 (75,4)	32 (64)	
	Bırakmış	3 (4,9)	4 (8)	

VKİ: Vücut Kütle İndeksi, KAH; Koroner arter hastalığı, KOAH; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ^aStudent t Test ^bPearson Ki-kare Testi ^cFisher'in Kesinlik Testi

Çalışmaya katılanların sistolik, diastolik kan basıncı ve ortalama arteryel basınç ölçümleri nakil olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,058$; $p=0,148$; $p=0,069$). Renal transplantasyon alıcısı hastaların serum kreatinin ortalama değeri ($1,56 \pm 0,9$ mg/dL), kontrol grubu hastaların serum kreatinin ortalama değerlerinden ($0,77 \pm 0,18$ mg/dL) anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Transplant alıcısı hastaların tGFH ortalama değeri ($57,4 \pm 21,4$ ml/dk/1.73m²), kontrol grubunun ortalama tGFH değerinden ($99,2 \pm 18,2$ ml/dk/1.73 m²) anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Transplant alıcısı hastaların spot idrarda protein/kreatinin oranı (SİPKO) ortalama değeri ($0,50 \pm 0,86$ g/g kreatinin), kontrol grubun SİPKO'undan ($0,09 \pm 0,17$ g/g kreatinin) anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların Klinik Özelliklerinin Transplantasyona Göre Karşılaştırılması.

Özellik	Renal Transplantasyon Alıcısı (n=61)	Kontrol Grubu (n=50)	p ^a değeri
SKB (mmHg)	132,3 ± 21,3	124,6 ± 20,9	0,058
DKB (mmHg)	82 ± 14	78,6 ± 11,7	0,148
OAB (mmHg)	98,8 ± 14,8	93,8 ± 13,4	0,069
Kreatinin (mg/dL)	1,5 ± 0,9	0,77 ± 0,17	<0,001
tGFH (ml/dk/1.73 m²)	57,4 ± 21,4	99,2 ± 18	<0,001
SİPKO (g/g kreatinin)	0,50 ± 0,86	0,09 ± 0,17	<0,001

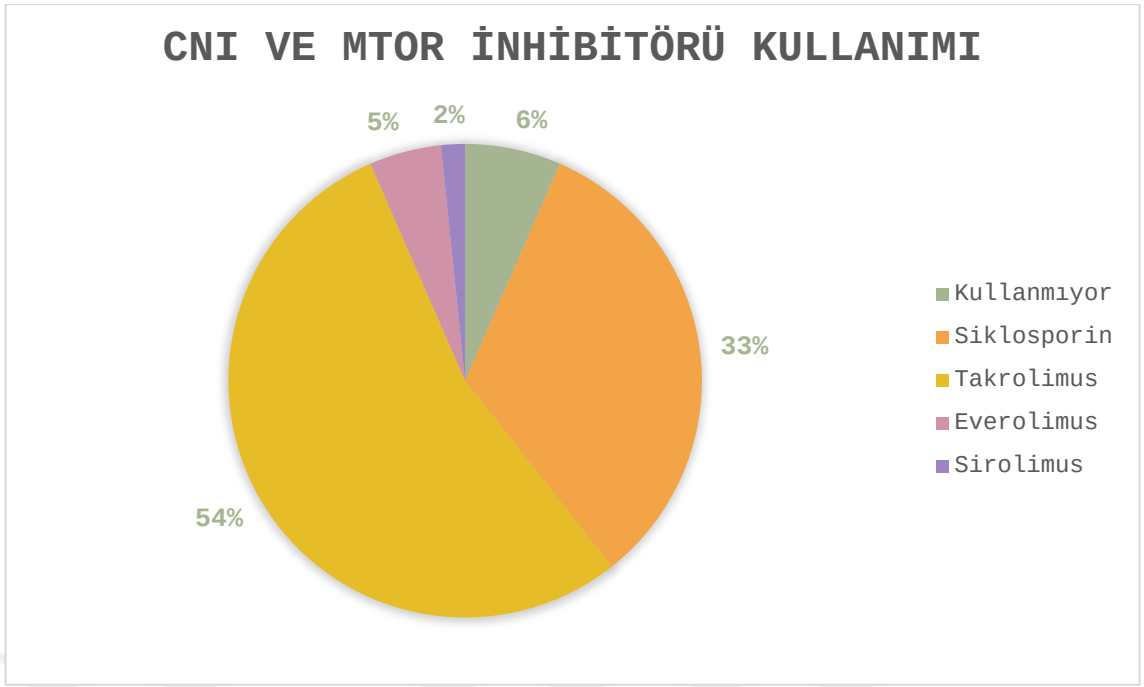
SKB: Sistolik Kan basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, OAB: Ortalama Arteryel Basınç, tGFH; tahmini Glomeruler Filtrasyon Hızı, SİPKO: Spot İdrarda Protein/Kreatinin Oranı, ^aStudent t Test

Renal transplantlı 61 hastanın 4 (%6,6)'ü kalsinörin inhibitörü (CNI) veya mTOR inhibitörü kullanmıyordu. Hastaların %32,8'i (n=20) siklosporin, %54,1'i (n=33) takrolimus, %4,9'u (n=3) everolimus, %1,6'sı (n=1) sirolimus kullanmaktaydı (Tablo 4.3) (Şekil 4.6).

Tablo 4.3. Renal Transplant Alıcılarında Kalsinörin İnhibitörü ve mTOR İnhibörü Kullanımı.

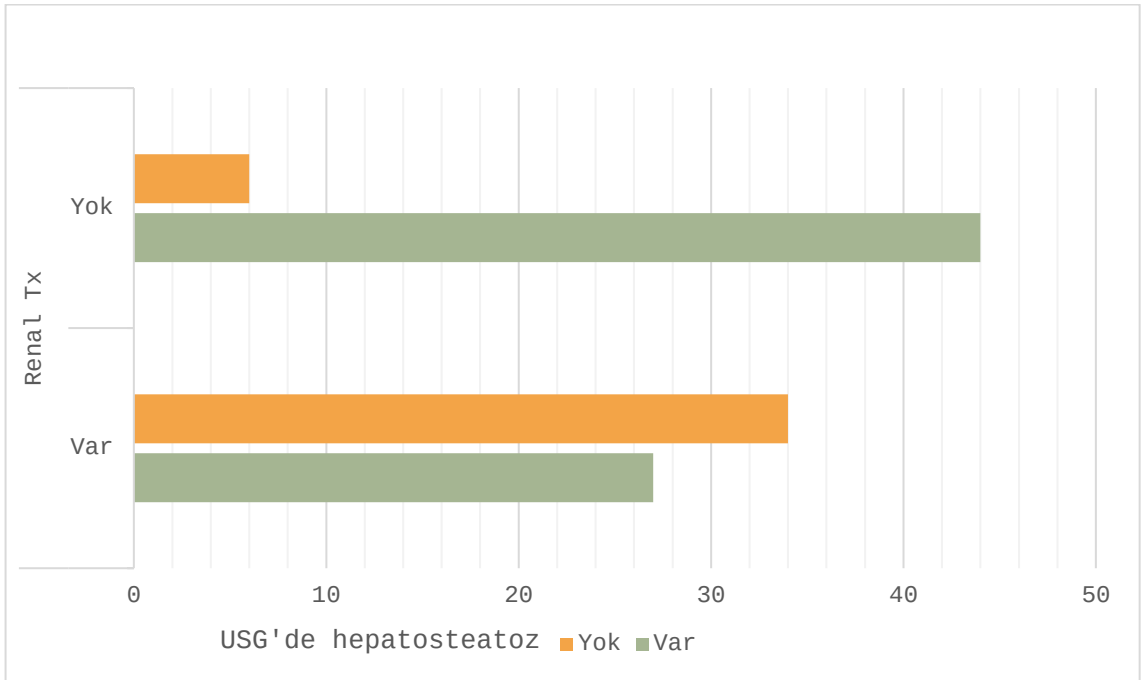
CNI veya mTOR İnhibitörü	n (%)
Kullanmıyor	4 (6,6)
Siklosporin	20 (32,8)
Takrolimus	33 (54,1)
Everolimus	3 (4,9)
Sirolimus	1 (1,6)

CNI; Kalsinörin inhibitörleri, mTOR; Mammalian Target of Rapamycin



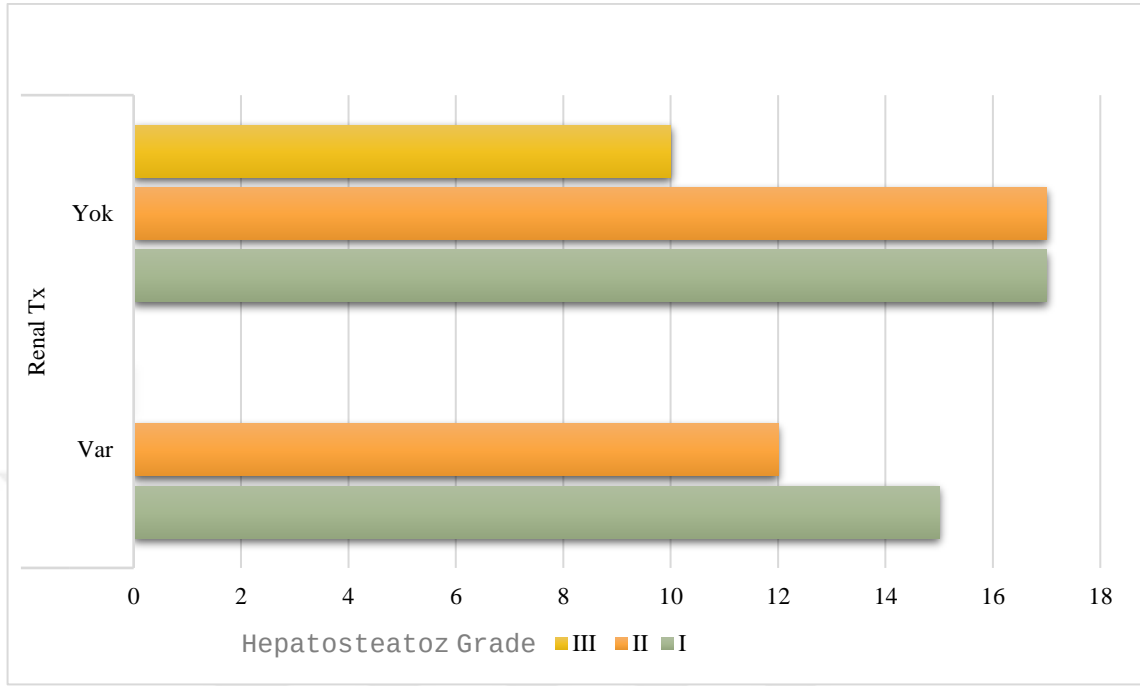
Şekil 4.6. Renal Transplant Alıcılarının CNI veya mTOR İnhibitörü Kullanımı.

Ultrasonografi ile değerlendirildiğinde renal transplant alıcılarında hepatosteatoz görülme oranı (n=27; %44,3), kontrol grubunda hepatostetaoz görülme oranından (n=44; %88) anlamlı olarak daha azdı (p<0,001) (Şekil 4.7) (Tablo 4.4).



Şekil 4.7. Hastalarda Ultrasonografide Hepatosteatoz Görülme Dağılımı.

Kontrol grubu hastalarda grade 3 hepatostezoz görülme oranı %22,8 (n=10) olup, transplant alıcısı hastalara göre bu oran anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,026) (Şekil 4.8) (Tablo 4.4).



Şekil 4.8. Hastalarda USG'de Hepatostezoz Grade Dağılımı.

Tablo 4.4. USG ile Hepatostezoz Varlığı ve Hepatostezoz Derecesinin Karşılaştırılması.

Özellik	Renal Transplant Alıcısı (n, %)	Kontrol Grubu (n, %)	p ^a değeri
Hepatostezoz			
Var	27 (44,3)	44 (88)	<0,001
Yok	34 (55,7)	6 (12)	
Hepatostezoz	(n=27)	(n=44)	
Grade			
I	15 (55,6)	17 (38,6)	
II	12 (44,4)	17 (38,6)	0,026
III	0	10 (22,8)	

^aPearson Ki-kare Testi

Karaciğerde yağlanmayı gösteren skorlar için, VAI ile Fatty Liver Index arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki vardı (p<0,001, r=0,641). VAI ile Hepatik Steatoz Index arasında pozitif yönde çok zayıf düzeyde ilişki varken (p=0,010, r=0,243), VAI ile Trigliserit/Glukoz Indexi arasında pozitif yönde yüksek düzeyde bir ilişki bulundu (p<0,001, r=0,849). Fatty Liver Index ile Hepatik Steatoz Index arasında pozitif yönde yüksek düzeyde ilişki (p<0,001, r=0,757), Fatty Liver Index ile Trigliserit/Glukoz Indexi arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki mevcuttu (p<0,001, r=0,534). Hepatik Steatoz Index ile Trigliserit/Glukoz Indexi arasında pozitif yönde çok zayıf düzeyde ilişki vardı (p<0,001, r=0,229) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Karaciğerde Yağlanmayı Gösteren Skorların Birbirleriyle İlişkisi.

Parametre	Karaciğerde Yağlanmayı Gösteren Skorlar			
		FLI	HSI	TyGI
VAI	r	0,641	0,243	0,849
	p	<0,001	0,010	<0,001
Fatty Liver Index	r		0,757	0,534
	p		<0,001	<0,001
Hepatik Steatoz Index	r			0,229
	p			<0,001

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Renal transplantasyon alıcılarında Hepatik Steatoz Index (HSI) ortalama değeri (34,2±6,5), kontrol grubu hastaların HSI ortalama değerinden (39,7±6,8) anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Renal transplant alıcılarında HSI≥ 30 olan hastaların oranı 46 (n=46; %75,4), kontrol grubu hastaların oranından (n=46, %92) anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,021). İki grup arasında Fatty Liver Index, Trigliserit/Glukoz Indexi ve VAI değerleri açısından bakıldığında aralarında anlamlı farkı yoktur (p>0,005) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların Karaciğerde Yağlanmayı Gösteren Skorlar Açısından Kıyaslanması.

Özellik	Renal Transplantasyon Alıcısı (n, %)	Kontrol Grubu (n, %)	p
FLI*	42,9 (19,9-74,5)	54,7 (22,7-87,3)	0,165 ^c
FLI	< 20	15 (24,6)	0,582 ^b
	20-60	25 (41)	
	> 60	21 (34,4)	
HSI	34,2±6,5	39,7 ± 6,8	< 0,001^a
HSI	< 30	15 (24,6)	0,021^b
	≥ 30	46 (75,4)	
TyGI	1,46 (1,03-2,09)	1,42 (0,96-1,99)	0,417 ^c
VAI	3,65 (2,18-6,05)	3,46 (1,83-5,39)	0,484 ^c

FLI; Fatty Liver Index, HSI; Hepatik Steatoz Index, TyGI; Trigliserit/Glukoz Indexi, *Medyan (25p-75p)
^aStudent t Test ^bPearson Ki-kare Testi ^cMann Whitney U Testi

Tablo 4.7. Renal Transplant Alıcıları ve Kontrol Grubunun Kendi İçinde Hepatosteatozu Olanlarla Olmayanların Hepatosteatoz İndeksleri ile İlişkisi.

	Renal Tx Alıcıları		p ^a	Kontrol		p ^a
	Steatoz var Medyan (IQR)	Steatoz yok Medyan (IQR)		Steatoz var Medyan (IQR)	Steatoz yok Medyan (IQR)	
FLI	58,89 (49,66)	28,14 (46,67)	0,029	55,62 (57,04)	9,03 (28,05)	0,01
HSI	34,47 (8,89)	32,54 (7,62)	0,186	40,17(10,02)	31,06 (9,43)	0,009
TyGI	1,56 (1,06)	1,45 (1,06)	0,684	1,49 (0,89)	0,86 (0,79)	0,064
VAI	4,46 (3,64)	3,41 (3,44)	0,206	3,88 (3,66)	1,63 (1,16)	0,01
	n (%)	n (%)				
FLI	<20	15 (24,6)	0,044	5 (11,4)	5 (83,3)	<0,001
	20-60	25 (41,0)		18 (40,9)	0 (0)	
	≥60	21 (34,4)		21 (47,7)	1 (16,7)	
HSI	< 30	15 (24,6)	0,326	1 (2,3)	3 (50)	<0,001
	≥ 30	46 (75,4)		43 (97,7)	3 (50)	

Medyan (25p-75p) ^aMann Whitney U , Tx; transplant, FLI; Fatty Liver Index, HSI; Hepatik Steatoz Index, TyGI; Trigliserit/Glukoz Indexi,

USG’de hepatostetozu olan hastaların Hepatik Steatoz Index (HSI) ortalama değeri (38,5 ± 6,6), hepatostetozu olmayan hastaların HSI’inden (33,4 ± 6,9) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,001). USG ile hepatostetozu olan hastalarda Hepatik Steatoz Index ‘i ≥ 30 olan hastaların oranı (%91,5; n=65), hepatostetozu olmayan hastaların oranından (%67,5; n=27) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,001) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hepatik Steatoz Index ile USG’de Hepatosteatoz Varlığı Arasındaki İlişkisi.

Özellik	USG Hepatosteatoz var	USG Hepatosteatoz yok	p
	n (%)	n (%)	
HSI	38,5 ± 6,6	33,4 ± 6,9	<0,001^a
HSI			
<30	6 (8,5)	13 (32,5)	
≥ 30	65 (91,5)	27 (67,5)	0,001^b

HSI; Hepatik Steatoz Index, ^aStudent t Test, ^bPearson Ki-kare Testi

Çalışmaya katılan hastaların HbA1c değeri ile Fatty Liver Index ve Hepatik Steatoz Index arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki varken, VAI ile arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki bulundu (p<0,05). Glukoz ile Fatty Liver Index ve Hepatik Steatoz Index arasında pozitif yönde zayıf ilişki varken, Trigliserit/Glukoz Indexi arasında negatif yönde çok zayıf ilişki bulunmuştur (p<0,05). HOMA-IR ile Fatty Liver Index, Hepatik Steatoz Index ve VAI arasında pozitif yönde zayıf ilişki vardır (p<0,01) (Tablo 4.9).

Hipertansiyon tanısı olan hastaların Fatty Liver Index medyan değeri (median: 64,1; IQR: 31,5-81,7), hipertansiyon tanısı olmayan gruptaki hastaların medyan değerinden (median: 34,6; IQR: 14,4-73,3) anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,023). Hipertansiyon

tanısı alan ve almayan hastalar arasında Hepatik Steatoz Index ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,447$). Hipertansiyon tanısı olan gruptaki hastaların Trigliserit/Glukoz Indexi (TyGI) medyan değeri (medyan:1,64; IQR:1,2-2,09), hipertansiyonu olmayan hastaların TyGI medyan değerinden (medyan:1,3; IQR:0,93-1,98) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,039$). Hipertansiyon tanısı alan hastalardaki VAI medyan değeri (medyan:4,3; IQR:3,1-6,3), hipertansiyon tanısı almayan gruptaki hastaların VAI medyan değerinden (medyan:3,1; IQR:2,6-5) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,008$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Metabolik Sendrom Parametreleri ile Hepatosteatoz Belirleyicileri Arasındaki İlişkisi.

Özellik		FLI	HSI	TyGI	VAI
HbA1c (%)	r	0,336	0,358	0,144	0,219
	p	<0,001	<0,001	0,133	0,021
Glukoz (mg/dL)	r	0,243	0,273	-0,192	0,073
	p	0,010	0,004	0,043	0,448
HOMA-IR	r	0,367	0,432	0,086	0,253
	p	<0,001	<0,001	0,378	0,008
Bel Çevresi (cm)	r	0,843	0,582	0,252	0,477
	p	<0,001	<0,001	0,008	<0,001
HT	Yok	34,6 (14,4-73,3)	37,1 ± 7,5	1,3 (0,93-1,98)	3,1 (1,6-5)
	Var	64,1 (31,5-81,7)	36 ± 6,5	1,64 (1,2-2,09)	4,3 (3,1-6,3)
	p	0,023^a	0,447 ^b	0,039^a	0,008^a

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki) ^bStudent t Test ^aMann Whitney U Testi, HT; Hipertansiyon, HOMA-IR; Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

Fatty Liver Index > 60 olan grubun serum glukoz ortalama değeri ($95,7 \pm 13,5$ mg/dL), FLI < 20 olan gruptaki serum glukoz ortalama değerinden ($87,3 \pm 9$ mg/dL) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,032$). Fatty Liver Index >60 olan grubun HOMA-IR medyan değeri, diğer iki grubun HOMA-IR medyan değerinden daha yüksek idi ($p<0,001$). FLI <20, 20-60, >60 olan grupların bel çevresi medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Hipertansiyon tanısı olan hastalarda FLI >60 olanların oranı (%53,2; $n=25$), hipertansiyon tanısı olmayan hastalardaki bu orandan (%28,1; $n=18$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hipertansiyon tanısı olmayan hastalardaki FLI < 20 olanların oranı %31,3 ($n=20$) iken, hipertansiyon tanısı olan hastalardaki oran %10,6 ($n=5$) olup daha yüksek bulunmuştur ($p=0,008$) (Tablo 4.10).

Hepatik Steatoz Index'i ≥ 30 olan hastaların serum glukoz medyan değeri (medyan:92, IQR:83-98) mg/dL, HSI <30 olan hastaların glukoz medyan değerinden (medyan: 85, IQR: 79-92) mg/dL'den anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,042$). Hepatik Steatoz Index'i ≥ 30 olan hastaların bel çevresi ortalama değeri ($97,1 \pm 13,9$ cm), HSI <30

olan hastalardaki bel çevresi ortalama değerinden ($83,5 \pm 9,8$ cm) anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hepatosteatozu Öngören İndekslerin Kesim Değerlerine Göre Metabolik Sendrom Komponentlerinin Değerlendirilmesi.

		HbA1c (%)	Glukoz (mg/dL)	HOMA-IR	Bel Çevresi (cm)	HT (n, %)	
						Yok	Var
FLI	<20	5,36 ± 0,3	87,3 ± 9	1,4 (1,1-2)	78 (67,5-85)	20 (31,3)	5 (10,6)
	20-60	5,46 ± 0,7	91,2 ± 13,8	1,8 (1,2-2)	94 (86-100)	26 (40,6)	17 (36,2)
	≥60	5,64 ± 0,3	95,7 ± 13,5	3,6 (1,8-5)	106 (102-112)	18 (28,1)	25 (53,2)
	p	0,082 ^a	0,032^a	<0,001^b	<0,001^b	0,008^c	
HSI	<30	5,31 ± 0,3	85 (79-92)	1,6 (1,1-2)	83,5 ± 9,8	11 (17,2)	8 (17)
	≥ 30	5,55 ± 0,5	92 (83-98)	2,2 (1,3-4)	97,1 ± 13,9	53 (82,8)	39 (83)
	p	0,071 ^d	0,042^e	0,017^e	<0,001^d	0,982 ^c	

HT; Hipertansiyon, FLI: Fatty Liver Index, HSI: Hepatik Steatoz Index, ^aOne Way ANOVA, ^bKruskal Wallis Testi, ^cPearson Ki-kare Testi, ^dStudent t Test, ^eMann Whitney U Testi.

Karaciğerde fibrozisi gösteren skorlar için, FIB 4 ile APRI arasında pozitif yönde orta düzeyde ($p < 0,001$, $r=0,581$), FIB 4 ile AST/ALT arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki ($p=0,010$, $r=0,370$), FIB 4 ile NAFLD skoru arasında pozitif yönde yüksek düzeyde ilişki vardı ($p < 0,001$, $r=0,731$). APRI ile NAFLD arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki mevcuttur ($p=0,001$, $r=0,315$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Karaciğerde Fibrozisi Gösteren Skorların Birbirleriyle İlişkisi.

Parametre	Karaciğerde Fibrozisi Gösteren Skorlar			
		APRI	AST/ALT	NFS
FIB 4	r	0,581	0,370	0,728
	p	<0,001	< 0,001	<0,001
APRI	r		-0,173	0,316
	p		0,070	0,001
AST/ALT	r			0,188
	p			0,048

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki), NFS: NAFLD fibrosis score

Renal transplant alıcılarında FIB 4 skoru medyan değeri 0,9 (0,68-1,18) iken, kontrol grubu hastaların medyan değeri ise 0,77 (0,47-0,98) olarak bulundu. Medyan değerleri arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,020$). Renal transplant alıcılarında FIB 4 $\geq 1,19$ oranı %24,6 ($n=15$), diğer grubun oranı %6 ($n=3$)'dan daha yüksektir ($p=0,008$). İki grup arasında APRI medyan değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,217$). AST/ALT medyan değeri renal transplant alıcısı grupta 1,14 (0,86-1,43), diğer gruptaki medyan değeri 0,92 (0,75-1,18)'den daha yüksektir ($p=0,005$). AST/ALT $>0,94$ olan hastaların oranı renal transplant alıcısı hasta grubunda %70,5 ($n=43$), kontrol grubu

hasta grubundaki oran olan %48 (n=24)'den daha yüksek bulunmuştur (p=0,016). NAFLD Fibrosis skoru medyan değeri renal transplant alıcısı grupta -1,84 (-3-(-1,02)), diğer grupta -2,94 (-3,46-(-1,95)) olarak bulunmuştur ve medyan değerleri arasındaki fark anlamlıdır (p=0,005) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Renal Transplant Alıcısı Olan ve Olmayan Hastaların Karaciğerde Fibrozisi Gösteren Skorlar Açısından Kıyaslanması.

Özellik	Renal Transplantasyon Alıcısı (n=61)	Kontrol Grubu (n=50)	p değeri
FIB 4	0,9 (0,68-1,18)	0,77 (0,47-0,98)	0,020^a
FIB 4	<1,19	46 (%75,4)	0,008^b
	≥1,19	15 (%24,6)	3 (%6)
APRI	0,16 (0,12-0,22)	0,18 (0,12-0,24)	0,217 ^a
AST/ALT	1,14 (0,86-1,43)	0,92 (0,75-1,18)	0,005^a
AST/ALT	<0,94	18 (%29,5)	0,016^b
	≥0,94	43 (%70,5)	24 (%48)
NFS	-1,84 [(-3,09)-(-1,02)]	-2,93 [(-3,47)-(-1,95)]	0,004^a

Medyan (25p-75p), ^aMann Whitney U Testi, ^bPearson Ki-kare Testi, NFS: NAFLD Fibrosis Score

USG'de hepatosteatozu olan hastaların FIB 4 skoru < 1,19 olanların oranı %90,1 (n=64) iken, USG'de hepatosteatoz olmayıp FIB 4 skoru < 1,19 olanların oranı olan %72,5 (n=29)'dan yüksektir (p=0,015). USG de hepatosteatoz olan ve olmayan hastalar arasında AST/ALT ve NAFLD skorları anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13ç USG'de Hepatosteatoz Varlığı ile Fibrozis Skorları Arasındaki İlişkisi.

Özellik	USG Hepatosteatoz var (n=71)	USG Hepatosteatoz yok (n=40)	p değeri
FIB 4	0,85 (0,67-1,01)	0,87 (0,58-1,24)	0,726 ^a
FIB 4	<1,19	64 (%90,1)	0,015^b
	≥1,19	7 (%9,9)	11 (%27,5)
AST/ALT	1 (0,8-1,35)	1,09 (0,85-1,34)	0,249 ^a
AST/ALT	<0,94	30 (%42,3)	0,453 ^b
	≥0,94	41 (%57,7)	26 (%65)
NFS	-2,22 [(-3,14)-(-1,35)]	-2,75 [(-3,49)-(-1,35)]	0,347 ^a

Medyan (25p-75p), ^aMann Whitney U Testi, ^bPearson Ki-kare Testi, NFS: NAFLD Fibrosis Score

Tablo 4.14. Renal Transplant Alıcıları ve Kontrol Grubunun Kendi İçinde Hepatosteatozu Olanlarla Olmayanların Fibrozis İndeksleri ile İlişkisi.

	Renal Tx Alıcıları		p ^a	Kontrol		p ^a
	Steatoz var Medyan (IQR)	Steatoz yok Medyan (IQR)		Steatoz var Medyan (IQR)	Steatoz yok Medyan (IQR)	
FIB-4	0,94 (0,34)	0,89 (0,78)	0,760	0,80 (0,53)	0,71 (0,37)	0,511
APRI	0,16 (0,08)	0,17 (0,11)	0,919	0,19 (0,11)	0,15 (0,14)	0,339
AST/ALT	1,2 (0,62)	1,09 (0,52)	0,299	0,92 (0,39)	1,19 (0,55)	0,143
NFS	-1,53 (1,52)	-2,06 (2,22)	0,031	-2,78 (1,42)	-3,32 (1,27)	0,257
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
FIB-4	<1,19	23 (85,2)	0,114	41 (93,2)	6 (100)	0,509
	≥1,19	4 (14,8)		3 (6,8)	0 (0)	
APRI	<0,702	26 (96,3)	0,258	44 (100)	6 (100)	
	≥0,702	1 (3,7)		0 (0)	0	
AST/ALT	<0,94	6 (22,2)	0,266	24 (54,5)	2 (33,3)	0,329
	≥0,94	21 (77,8)		20 (45,5)	4 (66,7)	

Medyan (25p-75p), ^aMann Whitney U

Hastaların HbA1c % değeri ile AST/ALT skoru arasında negatif yönde çok zayıf düzeyde, NAFLD skoru ile arasında pozitif yönde çok zayıf düzeyde bir ilişki vardı (p<0,005). Seum glukoz düzeyi ile NAFLD skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişki vardı (p<0,001). HOMA-IR ile FIB 4 arasında negatif yönde çok zayıf düzeyde, AST/ALT skoru arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir ilişki vardı (p<0,005). Bel çevresi ile NAFLD fibrosis skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişki vardı (p<0,001). Hipertansiyon tanısı alan ve olmayan hastalar arasında karaciğer fibrozis skorları açısından aralarında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Metabolik Sendrom Parametreleri ile Hepatik Fibrozis Skorları İlişkisi.

Özellik		FIB 4	APRI	AST/ALT	NFS
HbA1c %	r	0,103	-0,055	-0,239	0,276
	p	0,283	0,564	0,011	0,004
Glukoz (mg/dL)	r	0,141	0,080	-0,182	0,348
	p	0,139	0,403	0,056	<0,001
HOMA-IR	r	-0,212	0,028	-0,357	0,062
	p	0,028	0,774	<0,001	0,530
Bel Çevresi	r	0,023	-0,051	-0,184	0,297
	p	0,807	0,595	0,053	0,002
Hipertansiyon	Yok	0,84 (0,52-	0,18 (0,12-	1 (0,79-1,3)	-2,5(-3,4-(-
	Var	0,87 (0,7-1)	0,15 (0,13-	1,1 (0,85-	-1,9 (-3,1-(-1)
	p	0,168 ^a	0,264 ^a	0,144 ^a	0,050^a

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki), ^aMann Whitney U Testi, NFS: NAFLD Fibrosis score, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

AST/ALT oranı <0,94 olan hastaların HbA1C ortalama değeri $5,67 \pm 0,7$ iken, AST/ALT $\geq 0,94$ olan hastalardaki ortalama değeri ise $5,4 \pm 0,3$ 'tür ve ortalama değerleri arasındaki fark anlamlıdır ($p=0,010$). AST/ALT <0,94 olan hastaların serum Glukoz ortalama değeri ($95,2 \pm 13,9$), AST/ALT $\geq 0,94$ olan hastaların glukoz ortalama değerinden ($90 \pm 12,2$) anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,040$). AST/ALT <0,94 olan hastaların HOMA-IR medyan değeri [2,9 (1,7-4,7)], AST/ALT $\geq 0,94$ olan hastaların medyan değerinden [1,7 (1,2-2,8)] daha yüksek bulundu ($p=0,006$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Karaciğerde Yağlanmayı Belirleyen Faktörlerin Fibrozis Skorlarının Kesim Noktalarına Göre Değerlendirilmesi.

Parametre	HbA1c %	Glukoz (mg/dL)	HOMA-IR	Bel Çevresi (cm)	HT (n,%)		
					Yok	Var	
FIB 4	<1,19	$5,53 \pm 0,5$	91(82-97)	2 (1,3-3,9)	$94,8 \pm 14,9$	56(87,5)	37(78,7)
	$\geq 1,19$	$5,4 \pm 0,36$	95(84-104)	1,9 (1-3,8)	$94,5 \pm 10,5$	8 (12,5)	10(21,3)
	p	0,432 ^a	0,170 ^b	0,644 ^b	0,939 ^a		0,215 ^c
AST/ALT	<0,94	$5,67 \pm 0,7$	$95,2 \pm 13,9$	2,9 (1,7-,7)	$97 \pm 14,1$	29(45,3)	15(31,9)
	$\geq 0,94$	$5,4 \pm 0,3$	$90 \pm 12,2$	1,7 (1,2-,8)	$93,2 \pm 14,2$	35(54,7)	32(68,1)
	p	0,010^a	0,040^a	0,006^b	0,171 ^a		0,154 ^c

^aStudent t Test, ^bMann Whitney U Testi, ^cPearson Ki-kare Testi, HT; Hipertansiyon

Çalışmaya dahil edilen kişilerde USG'de tespit edilen hepatosteatoz varlığı ile böbrek fonksiyon testleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hepatosteatoz Varlığı ile Böbrek Fonksiyon Testleri Arasındaki İlişki.

Özellik	USG Hepatosteatoz var (n=71)	USG Hepatosteatoz yok (n=40)	p
tGFH* (mL/dk/1.73m ²)	79 ± 30	$71,3 \pm 26,3$	0,180 ^a
Kreatinin (mg/dL)	0,93 (0,7-1,28)	1,19 (0,79-1,38)	0,160 ^b
SİPKO (mg/g kreatinin)	0,07 (0,5-0,22)	0,09 (0,06-0,25)	0,186 ^b

*ml/dk/1,73 m², Medyan (25p-75p), ^aStudent t Test, ^bMann Whitney U Testi, SİPKO; Spot İdrarda Protein Kreatinin Oranı

Hastalarda Fatty Liver Index ile spot idrarda protein/kreatinin değeri arasında negatif yönde çok zayıf düzeyde ilişki mevcuttu ($p=0,040$). Fatty Liver Index ile tGFH ve kreatinin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,653$, $p=0,952$). Fatty Liver Index'in kategorik grupları ile böbrek fonksiyon testleriyle aralarında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,005$). Hepatik Steatoz Index ile tGFH arasında pozitif yönde çok

zayıf düzeyde bir ilişki, kreatinin ile arasında negatif yönde çok zayıf düzeyde bir ilişki mevcuttu (sırası ile, $p=0,013$; $p=0,016$). Hepatik Steatoz Index ile spot idrarda protein/kreatinin değeri arasında negatif yönde çok zayıf düzeyde bir ilişki mevcuttu ($p=0,004$). Hepatik Steatoz Indexin kategorik grupları ile böbrek fonksiyon testleriyle aralarında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Trigliserit/Glukoz Indexi ve VAI ile böbrek fonksiyon testleri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Böbrek Fonksiyon Testlerinin Hepatosteatozu Belirleyici Faktörlerle İlişkisi.

Özellik		tGFH (ml/dk/1.73 m ²)	Kreatinin (mg/dL)	Spot idrarda protein/kreatinin (g/g kreatinin)
FLI	r	0,043	0,006	-0,195
	p	0,653	0,952	0,040
FLI	<20	80,7 (54,5-106,5)	0,96 (0,69-1,31)	0,08 (0,06-0,29)
	20-60	67 (53-99)	1,17 (0,7-1,59)	0,07 (0,06-0,25)
	> 60	82,7 (55-99)	1 (0,79-1,26)	0,06 (0,05-0,22)
	p	0,777 ^a	0,790 ^a	0,616 ^a
HSI	r	0,235	-0,227	-0,272
	p	0,013	0,016	0,004
HSI	<30	63,2 (48,1-90)	1,21 (0,83-1,42)	0,09 (0,06-0,34)
	≥ 30	80,7 (55,2-101,5)	1 (0,72-1,32)	0,07 (0,05-0,22)
	p	0,183 ^b	0,140 ^b	0,273 ^b
TyGI	r	0,035	-0,014	0,036
	p	0,714	0,883	0,707
VAI	r	-0,011	0,091	-0,014
	p	0,907	0,344	0,888

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki) ^aKruskal Wallis Testi ^bMann Whinet U Testi

FIB 4 ile tGFH arasında negatif yönde zayıf düzeyde ilişki vardı ($p=0,001$). FIB 4 ile kreatinin arasında pozitif yönde çok zayıf düzeyde ilişki mevcuttu ($p=0,041$). FIB 4 $\geq 1,19$ olan hastaların tGFH medyan değeri [62,9 (37,7-83,1)], FIB 4 $<1,19$ olan hastaların medyan değerinden [62,9 (37,7-83,1)] daha yüksekti ($p=0,025$). AST/ALT oranı ile tGFH arasında negatif yönde çok zayıf düzeyde ilişki mevcuttu ($p=0,009$). NAFLD Fibrosis skoru ile tGFH arasında negatif yönde zayıf düzeyde ilişki, kreatinin ve spot idrarda protein/kreatinin değeri ile arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir ilişki vardı (sırası ile; $p<0,001$; $p=0,002$; $p=0,022$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Hastalardaki Böbrek Fonksiyon Testlerinin Karaciğer Fibrozis Skorları ile İlişkisi.

Özellik		tGFH (ml/dk/1.73 m ²)	Kreatinin (mg/dL)	Spot idrarda protein/kreatinin (g/g kreatinin)
FIB 4	r	-0,323	0,194	0,174
	p	0,001	0,041	0,067
FIB 4	<1,19	81,5 (56-103,2)	1 (0,71-1,33)	0,07 (0,05-0,23)
	≥ 1,19	62,9 (37,7-	1,19 (0,84-1,56)	0,11 (0,06-0,56)
	p	0,025^b	0,123 ^b	0,083 ^b
APRI	r	0,111	-0,046	-0,064
	p	0,246	0,631	0,504
AST/ALT	r	-0,247	0,153	0,178
	p	0,009	0,110	0,062
AST/ALT	< 0,94	82,7 ± 26,7	0,89 (0,72-1,23)	0,07 (0,05-0,24)
	≥ 0,94	72 ± 29,5	1 (0,75-1,42)	0,08 (0,05-0,24)
	p	0,055 ^a	0,166 ^b	0,179 ^b
NFS	r	-0,403	0,297	0,221
	p	<0,001	0,002	0,022

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki) ^aStudent t Test, ^bMann Whitney U Testi, NFS: NAFLD Fibrosis Score

Çalışmaya dahil edilen kişilerde USG de hepatosteatoz varlığı ile steroid ve CNI ve mTOR inhibitörü kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi (sırası ile; p=0,392; p=0,623) (Tablo 19). Transplant alıcılarında antiproliferatif tedavi (azatiyopürin, mikofenilat mofetil ve mikofenolat sodyum) ile USG’de hepatosteatoz saptanması arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,566, r=2,03). Aynı şekilde steroid kullanımı ile USG’de hepatosteatoz varlığı arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,245, r=1,35).

Tablo 4.20. Hastalarda Renal Transplantasyonun USG de Hepatosteatoz Varlığı ile İlişkisi.

Özellik		USG Hepatosteatoz	USG Hepatosteatoz	p ^a
Steroid	Kullanmıyor	4 (14,8)	2 (5,9)	0,392
	Kullanıyor	23 (85,2)	32 (94,1)	
CNI ve mTORi	Kullanmıyor	1 (3,7)	3 (8,8)	0,623
	Kullanıyor	26 (96,3)	31 (91,2)	

^aFisher’in Kesinlik Testi

Karaciğerde yağlanmayı belirleyen faktörlerin steroid kullanan ve kullanmayan hastalardaki değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (p>0,005) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Hepatosteatozu Öngören İndekslerin Steroid Kullanımına Göre Değerlendirilmesi.

Özellik	Steroid kullanımı yok	Steroid kullanımı var	p
FLI	25,4 (10,2-54,7)	45,1 (21,8-76,3)	0,289 ^a
FLI	<20	2 (33,3)	13 (23,6)
	20-60	3 (50)	22 (40)
	≥ 60	1 (16,7)	20 (36,4)
HSI	31,2 (28,2-34,2)	33,2 (30,1-39,1)	0,257 ^a
HSI	< 30	2 (33,3)	13 (23,6)
	≥ 30	4 (66,7)	42 (76,4)
TyGI	1,42 (0,97-1,69)	1,51 (1-2)	0,611 ^a
VAI	3,4 (2,6-4,6)	3,9 (2,1-6,2)	0,732 ^a

FLI; Fatty Liver Index, HSI; Hepatik Steatoz İndex, TyGI; Trigliserit/Glukoz İndexi, Medyan (25p-75p), ^aMann Whiney U Testi, ^bFisher'in Kesinlik Testi

Karaciğer fibrozis skorlarının steroid kullanan ve kullanmayan hastalardaki değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0,005$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Karaciğer Fibrozis Skorlarının Steroid Kullanımına Göre Değerlendirilmesi.

Kesim Değeri	Steroid kullanımı yok (n, %)	Steroid kullanımı var (n, %)	p
FIB 4	0,88 (0,64-0,99)	0,93 (0,68-1,22)	0,595
FIB 4	<1,19	6 (100)	40 (72,7)
	≥ 1,19	0	15 (27,3)
APRI	0,14 (0,09-0,15)	0,17 (0,12-0,24)	0,093
AST/ALT	1,54 (1,25-1,55)	1,1 (0,85-1,38)	0,082
AST/ALT	<0,94	0	18 (32,7)
	≥ 0,94	6 (100)	37 (67,3)
NFS	-2,34 [-3,28-(-1,12)]	-1,84 [-2,84-(-1)]	0,628

Medyan (25p-75p) ^aMann Whiney U Testi ^bFisher'in Kesinlik Testi, NFS: NAFLD Fibrosis Score

Karaciğerde yağlanmayı öngören indekslerle, CNI ve mTOR inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalardaki değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Hepatosteatozu Öngören İndekslerin İmmüsupresif İlaç Kullanımına Göre Değerlendirilmesi.

	CNI ve mTORi Kullanmıyor (n=4)	CNI ve mTORi Kullanıyor (n=57)	p
FLI	32 (13-70)	42,9 (21,3-74,5)	0,623 ^a
FLI			
<20	2 (50)	13 (22,8)	0,547 ^b
20-60	1 (25)	24 (42,1)	
> 60	1 (25)	20 (35,1)	
HSI	32,5 (30,9-37,9)	33,1 (29,3-38,8)	0,989 ^a
HSI			
<30	0	15 (26,3)	0,564 ^b
≥ 30	4 (100)	42 (73,7)	
TyGI	1,1 (0,69-1,89)	1,51 (1-2)	0,287 ^a
VAI	1,71 (1,35-5,32)	3,92 (2,42-6)	0,154 ^a

Medyan (25p-75p) ^aMann Whiney U Testi ^bFisher'in Kesinlik Testi

Karaciğer fibrozis skorlarıyla, CNI ve mTOR inhibitörü kullananlar ile kullanmayanlar arasında bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Karaciğer Fibrozis Skorlarının, İmmüsupresif İlaç Kullanımına Göre Değerlendirilmesi.

Özellik	CNI ve mTORi Kullanmıyor (n=4)	CNI ve mTORi Kullanıyor (n=57)	p
FIB 4	1,05 (0,72-1,07)	0,9 (0,68-1,15)	0,545 ^a
FIB 4			
<1,19	2 (50)	44 (77,2)	0,251 ^b
≥1,19	2 (50)	13 (22,8)	
APRI	0,17 (0,14-0,22)	0,16 (0,11-0,22)	0,684 ^a
AST/ALT	1,08 (1-2,9)	1,17 (0,85-1,43)	0,741 ^a
AST/ALT			
<0,94	0	18 (31,6)	0,310 ^b
≥0,94	4 (100)	39 (68,4)	
NFS	-2 (-3,23-1,63)	-1,84 (-3-(-1))	0,855 ^a

Medyan (25p-75p) ^aMann Whiney U Testi ^bFisher'in Kesinlik Testi , NFS:NAFLD Fibrosis Score

Tablo 4.25. Demir Parametrelerinin Transplantasyon Yapılan ve Yapılmayan Gruplar Arasındaki Dağılımı

	Renal Tx	N	Median	IQR	Min.	Max.	p
Ferritin (ng/mL)	Var	60	89,00	34,0-235,5	9	1922	0,028
	Yok	50	54,50	23,5-110,5	8	596	
Tr-SAT (%)	Var	61	23,00	17,0-32,0	6	54	0,322
	Yok	50	21,50	14,0-30,3	6	62	

Renal Tx; Böbrek nakli, IQR; Çeyrekler arası aralık, Tr-SAT; Transferrin saturasyonu

5. TARTIŞMA

Hepatosteatoz varlığını ve derecesini ultrasonografi ile değerlendirdiğimiz bu çalışmada non-diyabetik renal transplant alıcıları, sağlıklı bireylerden (non-diyabetik ve kronik böbrek hastalığı olmayan) oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Renal transplant alıcılarında hepatosteatoz görülme sıklığının (%44,3), kontrol grubuna göre (%88,0) anlamlı olarak daha az olduğunu tespit ettik ($p<0,001$). İlave olarak renal transplant alıcılarında grade 3 hepatosteatoz görülmezken, kontrol grubunda grade 3 hepatosteatoz sıklığının da daha fazla olduğunu bulduk ($p=0,026$). Renal transplant alıcılarında hepatosteatoz indekslerini değerlendirdiğimizde sadece FLI ile NAYKH arasında anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen ($p=0,028$), HSI, VAI ve TyGI ile NAYKH arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Buna karşın kontrol grubundaki hastalarda hepatosteatoz varlığı ile HSI, FLI ve VAI arasında anlamlı bir ilişki varken (sırası ile, $p=0,009$; $p=0,01$; $p=0,01$), sadece TyGI ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,065$). Transplant alıcılarında FLI kategorik olarak değerlendirildiğinde, NAYKH olanların %11,1'inde $FLI<20$, %40,7'sinde $FLI 20$ ila 60 arasında, %48,1'inde $FLI>60$ olarak bulunmuş olup, FLI'in kategorik değerleri ile NAYKH varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,044$). Benzer olarak sağlıklı kontrol grubunda $FLI<20$ iken vakaların %11,4'ünde, $FLI 20$ ila 60 arasında iken vakaların %40,9'ünde ve $FLI>60$ iken vakaların %47,7'sinde NAYKH tespit edilmiş olup, NAYKH ile kategorik FLI arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu ($p<0,001$). Hepatosteatoz indeksine kategorik olarak baktığımızda, NAYKH olan nakilli hastalar ile NAYKH olmayan nakilli hastalar arasında $HSI<30$ olanlar ile $HSI\geq 30$ olanlar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,326$). Sonuç olarak renal transplant alıcılarında hepatosteatoz sıklığı kontrol grubuna göre daha az sıklıkta olduğunu bulduk. Transplant alıcılarında, hepatostetozu öngören indekslerden sadece FLI ile NAYKH arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik.

Amernia ve arkadaşlarının transplant olmayan hastalarda yaptıkları çalışmada karaciğer fibrozisini en iyi gösteren belirtecin APRI ve FIB-4 skorları olduğunu belirtmişlerdir (45). Bizim çalışmada özellikle FIB-4 ile NAFLD Fibrozis skoru arasında pozitif yönde yüksek düzeyde ilişki varken, diğer fibrozis skorlarının birbiriyle zayıf ya da orta düzeyde ilişki tespit edildi ($p<0,001$). Hepatosteatoz durumları dikkate alınmadan

bakıldığında kontrol grubuna kıyasla transplant alıcılarında FIB-4 skoru, AST/ALT oranı ve NAFLD fibrozis skorlarının anlamlı olarak daha yüksek oldukları görüldü. Ancak APRI skorunda nakil ve kontrol grupları arasında bir fark olmadığı görüldü. Transplant alıcıları ile kontrol grupları ayrılarak değerlendirildiğinde NAYKH olan transplant hastalarında fibrozisi gösteren indekslerden sadece NAFLD fibrozis skoruyla arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,031$). Kontrol grubu kendi içinde ayrı olarak değerlendirildiğinde ise NAYKH olanlar ile olmayanlar arasında fibrozis skorlarında bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Renal transplant alıcıları ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında, transferrin satürasyonunun iki grupta benzer olmasına rağmen, transplant alıcılarında ferritinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Ferritin transplant; $228,3\pm352,4$; ferritin-kontrol $91,9\pm114,1$; $p=0,006$). Nakilli hastalarda inflamasyon markerları normal iken, ferritin yüksekliği kronik böbrek hastalarının parenteral yüksek dozda demir almaları ve/veya sık olarak eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Renal transplant alıcılarında hepatik fibrozis skoru olan NAFLD Fibrozis skorunu yüksek bulmamız artmış demir yüküne bağlı olabileceği düşünüldü. Nitekim daha evvel Wu ve arkadaşlarının bu konuda yapmış oldukları araştırmada hepatositlerde artmış demir yükünün HO-1 ekspresyonunu arttırarak karaciğer hasarlanması ve hepatik fibroze yol açtığı bildirilmiştir (46). Japonya'da yapılan bir çalışmada artmış ferritin non-alkolik steatohepatiti göstermede orta düzeyde performans sergilediği de bildirilmiştir (47).

Literatüre bakıldığında global olarak NAYKH'larının %40,8'inin obez olmayan kişilerden oluştuğu görüldü (48). Çalışmamızda renal transplant alıcılarında hepatosteatozu olanların BMI ($27,4\pm4,5$), hepatosteatozu olmayanlardan ($25,1\pm5,6$) sayısal olarak fazla olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p= 0,085$). Buna karşın kontrol grubunda hepatosteatozu olanların BMI ($30,3\pm5,1$), hepatosteatozu olmayanların BMI'inden ($24,0\pm6,3$) anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,008$). Renal transplant alıcıların toplam ortalama BMI değerleri ($26,1$), kontrol grubuna göre ($29,6$) anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). İlginç olarak NAYKH olan renal transplant hastalarımızın %70,4'ü ($n=19$) obez değildi. Bu açıdan bakıldığında bu çalışmada obez olmayan transplant alıcılarında görülen NAYKH oranının literatürde belirtilen %40.8'in çok üzerinde olduğu görüldü.

Bu çalışmada hem transplant alıcılarında, hem de kontrol grubunda NAYKH olanların bel çevresi, hepatosteatozu olmayanlara nazaran anlamlı olarak daha büyüktü (sırası ile $p=0,027$; $p=0,003$). Nitekim Jun-Hyuk Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada

bel çevresindeki artışın, abdominal obezite durumundan bağımsız olarak daha yüksek NAYKH riski ile ilişki olduğu bildirilmiştir (49).

Mikolasevic ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı 73 kişilik bir çalışmada, geçici elastografi kullanılarak yaptıkları taramada renal transplant alıcılarında hepatosteatoz sıklığını %57,5 olarak bulmuşlar (14). Yine aynı çalışmada steatoz şiddeti ile serum kreatinin arasında pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiş. Bu çalışmada transplant alıcılarında hepatosteatoz sıklığını %44.3 oranında görüldü. Benzer olarak biz de çalışmamızda NAYKH olan transplant alıcılarında serum kreatinin değerini ($1,68 \pm 0,6$ mg/dL), steatozu olmayan transplant alıcılarına ($1,40 \pm 1,1$ mg/dL) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek, buna karşın tGFH ($48,9 \pm 19,5$ mL/dk; $64,2 \pm 20,7$ mL/dk) anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulduk ($p=0,06$).

Daha evvel yapılmış çalışmalarda, NAYKH'nın erkeklerde daha yaygın olduğu ve bu nedenle, seks steroidlerinin NAYKH gelişiminde bir rolü olduğu öne sürülmüştür (50). Ancak bizim çalışmamızda hem transplant alıcılarında hemde kontrol grubunda NAYKH'nın dağılımı her iki cinsiyette benzer olup aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Transplant alıcılarını donörlerine göre değerlendirdiğimizde NAYKH görülme sıklıkları canlı ve kadavradan elde edilmiş grefte sahip hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Nakilli hastalarımızdan %9,8'i ($n=6$) steroid almamasına rağmen bunların %66,7'sinde ($n=4$) NAYKH bulundu. Tüm nakilli hastalar kendi içinde global olarak değerlendirildiğinde steroid alanlarla, almayanlar arasında NAYKH'nın bulunma sıklıkları benzerdi ($p>0,05$). Yetginoglu ve arkadaşlarının SLE'li hastalarda yapmış oldukları çalışmada lupuslu kadınlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yağlı karaciğer hastalığı açısından prevalanslarının benzer olduklarını ancak lupuslu kadınlarda hepatik fibrozisin fazla olduğu ve bunun kullanılan düşük doz steroid ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (51). Benzer olarak bizim çalışmamızda da hepatik fibrozis sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0,05$).

Literatürde posttransplant NAYKH gelişimini inceleyen çalışmalarda takrolimusun hiperglisemiye, siklosporin ve mTOR inhibitörlerinin ise dislipidemiye yatkınlık yarattığına dair birçok çalışma mevcuttur (52). Ancak takrolimus ve siklosporinle yapılan çalışmalarda karaciğer nakilli hastalarda yapılan çalışmalarda posttransplant NAYKH gelişimine sebebiyet verdiği gösterilememiştir (53). Mikofenilat mofetilin ise bu ilaçlara nazaran daha az metabolik yan etkiye yol açtığı da bilinmektedir (53). Bizim çalışmamızda da nakilli

hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde antiproliferatif tedavi, CNI ve mTOR inhibitör kullanımı ile NAYKH varlığı arasında bir ilişkili bulunmadı ($p>0,05$).

Transplant alıcıları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serum glukoz, HbA1C ve HOMA-IR değerleri açısından aralarında anlamlı bir fark yoktu. Ancak her iki grup kendi içinde hepatosteatozu olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirildiğinde durum farklıydı. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan transplant alıcılarının glukoz, HbA1C ve HOMA-IR değerleri, NAYKH olmayan transplant alıcılarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek idi (NAYKH olanların glukozu 94,9 mg/dL; HbA1C %5,6; HOMA-IR 3,2 iken, NAYKH olmayanlarda glukoz 88,1 mg/dL; HbA1C %5,3; HOMA-IR 2,1; her biri için $p<0,05$). Buna karşın sağlıklı kontrol grubunda, NAYKH olanlar ve olmayanlar arasında glukoz, HbA1C ve HOMA-IR değerleri açısından aralarında bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Bu durum hastaların kullanmış oldukları CNI ve steroid gibi glisemik disregülasyon yapan ilaç kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Nitekim literatüre bakıldığında nakil hastalarında, posttransplant diyabetes mellitus prevalansı %4 ila %30 arasında olduğu bildirilmiştir (63).

Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertansiyonun yaygınlığı 2017 ACC/AHA kılavuzları tarafından hipertansiyonun yeniden tanımlanmasından önce, yaklaşık %30 iken, yeni tanımlamadan (Hipertansiyon tanımı için $>120/80$ mmHg) sonra bu oran 2018 de %45.4 olarak bildirilmiştir (64, 65). Bizim çalışmamızda 2017 kılavuzundan önceki hipertansiyon tanımlaması ($\geq 140/90$ mmHg) kullanılmış olup sağlıklı kontrol grubunda hipertansiyon sıklığı %18 olarak tespit edilmiştir. Böbrek transplant alıcılarında literatürde bildirilen hipertansiyon sıklığı %70-90 iken, bizim çalışmamızda bu oranı %62,3 olarak bulundu (66).

Qianjia Sun ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir metaanalizde artan serum ürik asit düzeyleri ile NAYKH arasında pozitif yönde artan bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (67). Benzer olarak bizim çalışmamızda da hem NAYKH olan transplant alıcılarında hem de NAYKH olan sağlıklı kontrol grubunda, yağlı karaciğer hastalığı olmayanlara kıyasla serum ürik asitlerinin daha yüksek, buna karşın serum albumin düzeylerinin daha düşük oldukları görüldü (sırasıyla $p=0,048$, $p=0,022$).

Çalışmaya katılan tüm olguların ortalama serum transaminaz ve kolestaz enzimlerinin ortalama değerlerinin NAYKH ile ilişkisine bakıldığında sadece ALT'nin NAYKH olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,033$), diğer enzimler için gruplar arasında bir fark göstermediği tespit edildi ($p>0,05$). Wang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada serum ürik asit, ALT ve bel çevresinin her birinin NAYKH'nı

bağımsız olarak belirleyen risk faktörleri oldukları ve bunların primer sağlık hizmetlerinde tanı ve taramada kullanılabilecekleri bildirilmiştir (68).

Nakil sonrası özellikle azatiopurin ve steroid kaynaklı hipertrigliseridemi ve siklosporin kaynaklı hiperkolesterolemi geliştiği ve bunlara bağlı olarak nakil hastalarında aterosklerotik sürecin normal popülasyona nazaran daha fazla olduğu bildirilmiştir (69, 70). Buna karşın bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında transplant hastaların LDL-kolesterol değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p=0,042$), trigliserid, HDL ve total kolesterol açısından farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$). NAYKH olan transplant alıcıları ile yağlı karaciğeri olmayan transplant alıcıları arasında total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL-kolesterol değerleri arasında bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Ancak NAYKH olan sağlıklı kontrol grubunun trigliserit düzeyleri, NAYKH olmayan gruba nazaran daha yüksek idi ($p=0,027$). Transplant alıcılarının düzenli olarak takip ediliyor olması, diyetlerine daha dikkat etmeleri ve bazılarının lipit düşürücü tedavi alıyor olması NAYKH olan ve olmayan iki grup arasındaki lipit profili benzerliğinin nedeni olabilir.

NAYKH olmayan renal transplant alıcıları ile NAYKH olmayan sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında proteinüri açısından bir fark bulunmadı ($p=0,099$). Ancak NAYKH olan transplant alıcıları ile NAYKH olan sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, yağlı karaciğere sahip nakilli hastalarda proteinüri anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p<0,001$). Mantovani ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir meta-analizde NAYKH varlığının kronik böbrek hastalığı gelişmesi riskini 1,45 kat arttırdığı belirtilmiş (71). Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda proteinnüri açısından fark görülmemekle beraber nakil grubunda NAYKH varlığında özellikle proteinüri için artmış risk olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna vardık.

Literatüre bakıldığında Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde sigara içenlerde NAYKH'nın anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiş (72). Bu çalışmaya katılan hastalardan renal transplant alıcıları olanlarda sigara içenlerin oranı ($n=12$, %19,7), ile sağlıklı kontrol grubunda sigara içenlerin oranı ($n=14$, %28) arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Hem transplant alıcıları, hem de sağlıklı kontrol grubunda NAYKH olanlar ile olmayanlar arasında da sigara içimi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızın sınırlılıkları; hasta sayısının az olması, transplant alıcıları ile sağlıklı kontrol grubunun VKİ'lerinin eşit olmaması, hepatosteatoz ve/ veya karaciğer fibrozisini göstermek için geçici elastografi veya karaciğer biyopsisi gibi altın standart bir testin kullanılmamış olması, cinsiyetler arasında eşit dağılım olmaması sayılabilir. Çalışma

retrospektif olarak yapıldığından hasta dosyalarında ya da sistemde eksik verilerin olması, not alınan ölçümlerin poliklinikte optimal şartlarda yapılıp yapılmadığının bilinmemesi çalışmamızın sınırlılıklarındandır. Diğer bir sınırlılık hepatosteatozu göstermek için kullandığımız görüntüleme yöntemi olan ultrasonografinin özgüllük ve duyarlılığının VKİ arttıkça azalması, radyologlar arasında bireysel değerlendirme farklılığı ve hepatosteatoz varlığını hepatositlerde biriken yağ oranı ancak $>20\%$ olduğunda gösteriyor olması sayılabilir (73).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Metabolik sendromun karaciğerdeki tezahürü karaciğer yağlanmasıdır. Yağlı karaciğer hastalığının kronik böbrek hastalığı progresyonu için bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir. NAYKH günümüzde normal popülasyonda hızla artmakta ve hayatı tehdit eden önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Aynı tehdit renal transplant alıcıları için de geçerlidir. Bu hastalarda hızlı, kolay, ucuz ve non-invazif testlerle teşhis etmek günlük pratikte işimizi kolaylaştıracak ve çeşitli invazif girişimlerden kaynaklanabilecek komplikasyonlardan kaçınmış olacağız.

Bu çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi nefroloji ve dahiliye polikliniklerine başvuran 61'i renal nakilli olmak üzere 111 non-diyabetik, alkol kullanımı olmayan hasta dahil edildi. Herhangi bir yakınma ile dahiliye polikliniğine gelen, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, diyabet ve nakil öyküsü olmayan sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak kabul edildi.

Hastaların biyokimyasal tetkikleri ve transabdominal USG sonuçları değerlendirildi. Karaciğer yağlanmasını değerlendirmek için biyokimyasal parametreler ile hesaplanan HSI, FLI, VAI ve TyGI; fibrozisi değerlendirmek için FIB-4, APRI, NFS ve AST/ALT oranları kullanıldı. Bu çalışma ile non-diyabetik renal transplant alıcıları arasında NAYKH'nın sıklık ve şiddetinin kontrol grubundan farklı olup olmadığı ve yağlı karaciğer hastalığını öngören indekslerin tanısal değerini ortaya konulması amaçlandı.

Renal transplantlı hastaların VKİ kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olmasına rağmen, kontrol grubu kadar olmasa da önemli oranda NAYKH'na sahip oldukları görüldü. Renal transplant alıcılarında diğer indekslere göre karaciğer yağlanmasını göstermek için en anlamlı indeksin FLI, fibrozis içinse NAFLD-fibrozis score olduğu görüldü. Transplant alıcısı hastaların sistolik ve diastolik tansiyon ortalamaları da kontrol grubuna nazaran anlamlı yüksek bulundu. Ayrıca nakilli hastalarda YKH varlığının böbrek fonksiyonlarının daha kötü olması ile ilişkili olduğu görüldü. Özellikle transplant alıcılarında var olacak bir yağlı karaciğerin kronik böbrek hastalığı progresyonu için bir risk oluşturacağı kabul edildi. YKH olan nakilli hastaların bel çevrelerinin anlamlı olarak daha büyük olduğu tespit edildi. YKH olan nakilli hastaların HbA1C, HOMA-IR, ve ürik asit

düzeylei YKH olmayan nakilli hastalara nazaran anlamlı olarak daha yüksek, albumin düzeylei daha düşük bulundu. YKH olan ve olmayan transplant alıcıları arasında serum transaminazlar ve kolestaz enzimleii açısından bir fark yoktu.

Yağlı karaciğer hastalığı önemli oranda obez olmayan kişilerde de görülebilir. Bu nedenle normal kilolu hatta zayıf bireyleii bu bakış açısıyla değerlendirilmesi gerekir. Renal transplant alıcılarında özellikle yağlı karaciğer olgularını teşhis etmek için FLI'ni ve hepatik fibrozisi taramak için de NAFLD-fibrozis skorunun kullanılabileceği sonucuna vardık. Ancak bu konuda daha kesin söylemler için geçici elastografi veya karaciğer biyopsi sonuçları ile karşılaştırmalı olarak daha büyük hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. İdilman R, Karasu Z. ALKOL DIŞI YAĞLI KARACIĐER HASTALIĞI (NAFLD) KLİNİK REHBERİ. 2021. Available at: <https://www.tkad.org.tr/2021/07/naflid-klinik-rehberi-2021.pdf> (22.06.2024)
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, 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):328-57.
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
5. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-86.
6. Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia*. 2009;13(1):9-19.
7. Yilmaz Y, Yilmaz N, Ates F, Karakaya F, Gokcan H, Kaya E, et al. The prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study. *Hepatol Forum*. 2021;2(2):37-42.
8. Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol*. 2015;62(1):15-7.
9. Ural D, Kılıçkap M, Gökşülük H, Karaaslan D, Kayıkcıoğlu M, Özer N, et al. [Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(7):577-90.
10. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *Jama*. 2020;323(12):1175-83.
11. Ates K, Seyahi N, Kocyiđit I. Türkiye 2022 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. 2023.
12. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19(3):291-8.
13. Zhang K, Zheng S. The need for deepened molecular mechanism exploration in new onset diabetes after transplantation (NODAT). *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021;10(6):896-8.
14. Mikolasevic I, Racki S, Lukenda V, Milic S, Pavletic-Persic M, Orlic L. Nonalcoholic Fatty liver disease in renal transplant recipients proven by transient elastography. *Transplant Proc*. 2014;46(5):1347-52.
15. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
16. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9.
17. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1.
18. Yapali S, Cicek B. Fatty Liver Disease: Understanding the New Terminology and Clinical Management The Turkish Journal of CurrentGastroenterology. 2023;25(3):133-44.
19. Hong S, Sun L, Hao Y, Li P, Zhou Y, Liang X, et al. From NAFLD to MASLD: When metabolic comorbidity matters. *Ann Hepatol*. 2024;29(2):101281.
20. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
21. Kaya E, Yilmaz Y. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Turkey and in the World. *Türkiye Klinikleri*. 2019:1-7.

22. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008;49(4):608-12.
23. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, Hultcrantz R. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology.* 2010;51(2):595-602.
24. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut.* 2020;69(9):1691-705.
25. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *Bmj.* 2011;343:d6891.
26. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology.* 2016;150(8):1778-85.
27. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017;65(5):1557-65.
28. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology.* 2018;155(2):443-57.e17.
29. Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics. *Liver International.* 2020;40(S1):77-81.
30. Tovo CV, Villela-Nogueira CA, Leite NC, Panke CL, Port GZ, Fernandes S, et al. Transient hepatic elastography has the best performance to evaluate liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol.* 2019;18(3):445-9.
31. Mustapic S, Ziga S, Matic V, Bokun T, Radic B, Lucijanac M, et al. Ultrasound Grade of Liver Steatosis Is Independently Associated with the Risk of Metabolic Syndrome. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:8490242.
32. Reddy YK, Marella HK, Jiang Y, Ganguli S, Snell P, Podila PSB, et al. Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Study With Paired Liver Biopsies. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(3):245-54.
33. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology.* 2019;70(6):1913-27.
34. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, Ratziu V. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol.* 2013;59(3):550-6.
35. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sørensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut.* 2004;53(5):750-5.
36. Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(29):3782-6.
37. Dongiovanni P, Donati B, Fares R, Lombardi R, Mancina RM, Romeo S, Valenti L. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(41):6969-78.
38. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(29):6742-56.
39. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):638-52.
40. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(5):297-310.
41. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, et al. The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med.* 2011;50(10):1081-7.
42. Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism.* 2011;60(5):735-9.

43. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2166-71.
44. Kiapidou S, Liava C, Kalogirou M, Akriviadis E, Sinakos E. Chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: What the Hepatologist should know? *Ann Hepatol.* 2020;19(2):134-44.
45. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):453.
46. Wu A, Feng B, Yu J, Yan L, Che L, Zhuo Y, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates iron overload-induced liver injury and fibrosis by inhibiting ferroptosis. *Redox Biol.* 2021;46:102131.
47. Yoneda M, Nozaki Y, Endo H, Mawatari H, Iida H, Fujita K, et al. Serum ferritin is a clinical biomarker in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) independent of HFE gene mutation. *Dig Dis Sci.* 2010;55(3):808-14.
48. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):739-52.
49. Lee JH, Jeon S, Lee HS, Kwon YJ. Association between waist circumference trajectories and incident non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res Clin Pract.* 2023;17(5):398-404.
50. Mintziori G, Poulakos P, Tsametis C, Goulis DG. Hypogonadism and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017;42(2):145-50.
51. Yetginoglu O, Atas DB, Yilmaz Y, Velioglu A, Arikan H, Alibaz-Oner F, et al. Fibroscan detection of fatty liver and liver fibrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2022;31(6):723-9.
52. Losurdo G, Castellaneta A, Rendina M, Carparelli S, Leandro G, Di Leo A. Systematic review with meta-analysis: de novo non-alcoholic fatty liver disease in liver-transplanted patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(6):704-14.
53. Taneja S, Roy A, Duseja A. NASH after liver transplantation: impact of immunosuppression. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2023;13(5):835-40.
54. Magliano DJ, Boyko EJ, committee IDFDAtes. *IDF Diabetes Atlas. Idf diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation © International Diabetes Federation, 2021.; 2021. Available from: [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF Atlas 10th Edition 2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf) (20.06.2024)*
55. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.
56. Suleymanlar G. CHRONIC KIDNEY DISEASE AND FAILURE: DEFINITION, STAGES AND EPIDEMIOLOGY. 2007;38(3):1-7.
57. TEMD DİSLİPİDEMİ TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. 2021. (Available from : https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20211026164301-2021tbl_kilavuzb66456ad2f.pdf (20.06.2024)
58. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol.* 2013;19(8):1219-29.
59. Fennoun H, Mansouri SE, Tahiri M, Haraj NE, Aziz SE, Hadad F, et al. Interest of hepatic steatosis index (HSI) in screening for metabolic steatopathy in patients with type 2 diabetes. *Pan Afr Med J.* 2020;37:270.
60. Araújo SP, Juvanhol LL, Bressan J, Hermsdorff HHM. Triglyceride glucose index: A new biomarker in predicting cardiovascular risk. *Prev Med Rep.* 2022;29:101941.
61. Kaneva AM, Bojko ER. Fatty liver index (FLI): more than a marker of hepatic steatosis. *J Physiol Biochem.* 2024;80(1):11-26.
62. Okamura T, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Obora A, Kojima T, Fukui M. The visceral adiposity index is a predictor of incident nonalcoholic fatty liver disease: A population-based longitudinal study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(3):375-83.

63. Rudzki G, Knop-Chodyła K, Piasecka Z, Kochanowska-Mazurek A, Głaz A, Wesolek-Bielaska E, Woźniak M. Managing Post-Transplant Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation: Challenges and Advances in Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(8).
64. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
65. Ostchega Y, Fryar CD, Nwankwo T, Nguyen DT. Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2020(364):1-8.
66. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1071-81.
67. Sun Q, Zhang T, Manji L, Liu Y, Chang Q, Zhao Y, et al. Association Between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2023;15:683-93.
68. Wang M, Wang M, Zhang R, Zhang L, Ding Y, Tang Z, et al. A combined association of serum uric acid, alanine aminotransferase and waist circumference with non-alcoholic fatty liver disease: a community-based study. *PeerJ*. 2022;10:e13022.
69. D'Elia JA, Weinrauch LA. Hyperglycemia and Hyperlipidemia with Kidney or Liver Transplantation: A Review. *Biology (Basel)*. 2023;12(9).
70. Roy A, Kneteman N, Lilly L, Marotta P, Peltekian K, Scudamore C, Tchervenkov J. Tacrolimus as intervention in the treatment of hyperlipidemia after liver transplant. *Transplantation*. 2006;82(4):494-500.
71. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut*. 2022;71(1):156-62.
72. Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol*. 2023;79(2):287-95.
73. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):384-93.

EKLER

EK 1: Etik Kurul Onay Formu



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-10840098-202.3.02-4643
Konu : Etik Kurulu Kararı

01/08/2024

Sayın İksen Gönec

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz ‘Diyabeti Olmayan Renal Transplantlı Hastalarda Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Renal Transplantasyonla İlişkisi’ isimli başvurunuz Etik Kurulumuzca değerlendirilerek uygun görülmüş olup Etik Kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden B1CE280EX9 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No: 19, Kavacık Kavşağı, 34810 Beykoz, İstanbul
T: 444 85 44 F: 0212 531 75 55
E-Posta: bilgi@medipol.edu.tr İnternet Adresi: www.medipol.edu.tr
Kep Adresi: medipoluniversitesi@hs03.kep.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: Esra KAN
Tel: 5461 E-Posta: esra.kan@medipol.edu.tr



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabeti Olmayan Renal Transplantlı Hastalarda Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Renal Transplantasyonla İlişkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	İlksen Gönenç			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	As. Dr.			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 733	Tarih: 18.07.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden B1CE280EX9 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Prof. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Erman GEDİKLİ	Sağlık Yönetimi	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Biyostatistik/ Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden B1CE280EX9 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

**DİYABETİ OLMAYAN RENAL
TRANSPLANTLI HASTALARDA
NON-ALKOLİK YAĞLI
KARACİĞER HASTALIĞININ
RENAL TRANSPLANTASYONLA
İLİŞKİSİ**

Yazar İlksen GÖNENÇ KOMUTAN

Gönderim Tarihi: 14-Eki-2024 04:04PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2484954968

Dosya adı: ilksen_gönenç_turnitin.docx (685.32K)

Kelime sayısı: 7647

Karakter sayısı: 49495

DİYABETİ OLMAYAN RENAL TRANSPLANTLI HASTALARDA NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ RENAL TRANSPLANTASYONLA İLİŞKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 19 BENZERLİK ENDEKSİ	% 17 İNTERNET KAYNAKLARI	% 13 YAYINLAR	% 6 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	------------------------------------	-------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2
4	www.tkad.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
5	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	acikerisim.medipol.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	% 1
8	Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1