



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

METABOLİK SENDROM TANISINDA KANTİTATİF ULTRASONUN KATKISI

Dr. Kendal ERİNCİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Aralık 2024
İSTANBUL**



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

METABOLİK SENDROM TANISINDA KANTİTATİF ULTRASONUN KATKISI

Dr. Kendal ERİNCİK

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Murat AŞIK**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Aralık 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Kendal ERİNCİK'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “METABOLİK SENDROM TANISINDA KANTİTATİF ULTRASONUN KATKISI” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Murat AŞIK

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler

.....

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi:/12/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“METABOLİK SENDROM TANISINDA KANTİTATİF ULTRASONUN KATKISI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Kendal ERİNCİK

- 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 içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık, 2024

Dr. Kendal ERİNCİK

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez kabulünden önce hiçbir yerde yayınlanmamıştır.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar yazar Dr. Kendal ERİNCİK ve tez danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Murat AŞIK ve Doç. Dr. Miraç Vural KESKİNLER'dir.
- Bu tez ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Kendal ERİNCİK

TEŞEKKÜR

Bu tezin her aşamasında bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Murat Aşık ve Doç. Dr. Miraç Vural Keskinler'e, ayrıca katkıda bulunan tüm değerli dahiliye hekimlerine gönülden teşekkür ederim.

Tüm bilgilerini cömertçe paylaşan, sevgilerini hep hissettiren, sabırla beni yetiştiren Prof. Dr. Gülnur Erdem'e, Doç. Dr. Begümhan Baysal'a, Doç. Dr. Başak Atalay'a, Doç. Dr. Nesrin Gündüz'e, Doç. Dr. Zeynep Nilüfer Tekin'e, Dr. Gülçin Bozbeyoğlu'na, Dr. Hatice Eraslan'a, Dr. Devrim Bahar Ekim'e, Dr. Hayri Abanonu'na, Dr. Esra Bayrak Tozan'a ve Dr. Tunahan Ayaz'a minnettarım.

En stresli, kanlı ve safralı anları benim için en keyifli, en değerli anlara dönüştüren; bir ömür boyu yapmayı dilediğim meslekte güven ve yetkinlik kazanmamı sağlayan Doç. Dr. Umut Perçem Orhan Söylemez'e, Dr. Araştırma Üyesi Murat Aşık'a ve Doç. Dr. Ali Fırat'a sonsuz teşekkür ederim.

Bana kendimi her zaman değerli hissettiren, gülümsemelerini gözlerinde hissettiğim, yıllarımın kahrkaha ile geçmesini sağlayan bütün asistan arkadaşlarıma;

Beni ben olduğum için koşulsuz seven canım ailemin fertleri annem Gültan Erincik, babam Ayhan Erincik ve kardeşim Jiyan Erincik'e;

Bizzat tezin veri girişinde çalıştırdığım için ve bunun haricinde hayatımı daha da güzelleştirdiği, ona anlam kattığı ve her zaman en yakın arkadaşım olduğu için güzel ve iyi kalpli sevgilim Sıla Yıldırım'a çok teşekkür ederim.

Hayatıma dokunan bütün güzel insanlara; iyi ki varsınız.

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. METABOLİK SENDROM.....	2
2.1.1. Metabolik sendrom nedir?	2
2.1.2. Metabolik sendromun ve obezitenin evrimsel süreci.....	2
2.1.2.1. Tutumlu genotip hipotezi.....	2
2.1.2.2. Sürüklenen genotip hipotezi	3
2.1.2.3. Etobur hipotezi	3
2.1.3. Patofizyoloji	5
2.1.4. MetS’ni prevalansı ve ekonomik yükü	5
2.1.5. Metabolik sendromun etkilediği sistemler.....	6
2.1.5.1. Böbrek	6
2.1.5.2. Kardiyovasküler sistem	6
2.1.5.3. Karaciğer	7
2.1.6. Metabolik sendromun tanı kriterleri	7
2.1.6.1. DSÖ (1998)	7
2.1.6.2. İnsülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu - EGIR (1999)	7
2.1.6.3. Ulusal Kolesterol Eğitim Grubu/Yetişkin Tedavi Paneli - NCEP ATP III (2001)	8
2.1.6.4. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği - AACE (2003)	8
2.1.6.5. Uluslararası Diyabet Vakfı - IDF (2005).....	8
2.1.6.6. Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) AHA/NHLBI (2005)	8
2.1.7. Metabolik sendromda radyolojinin yeri	9
2.1.7.1. Yarı kantitatif US skorelama sistemleri	9
2.1.7.2. Kantitatif US Yöntemleri.....	12

2.1.8. Karaciğer yağlanması'nın erken tespiti neden önemli?	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	14
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	14
3.3. ULTRASON YÖNTEMİ.....	15
3.4. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE ÖZGEÇMİŞ.....	15
3.5. KAN VE İDRAR TESTLERİ.....	16
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	16
3.6.1. Sürekli değişkenlerin kategorize edilmesi	16
4. BULGULAR.....	18
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR	18
4.2. KANTİTATİF YAĞ FRAKSİYONU BULGULARI:	18
4.3. KONVANSİYONEL GRİ SKALA US BULGULARI:.....	18
4.4. VÜCUT ÖLÇÜMLERİ VE YAĞ FRAKSİYONU İLE KORELASYON ANALİZLERİ:.....	20
4.5. KAN TESTLERİ, KAN TESTLERİNİN METS VE YAĞ FRAKSİYONU İLİŞKİLERİ, METS KRİTERLERİNİN YAĞ FRAKSİYONU İLE İLİŞKİLERİ	23
4.6. YAĞ FRAKSİYONUNUN METS TANISINDAKİ ROC VE AUROC ANALİZLERİ.....	28
4.7. METS, METS KRİTERLERİ VE KANTİTATİF YAĞ FRAKSİYONUN ANALİZİ:	29
4.8. LOJİSTİK REGRESYON.....	30
5. GÖRÜNTÜLER.....	31
6. TARTIŞMA.....	35
6.1. KONVANSİYONEL VE KANTİTATİF US	35
6.2. BÇ ve BKİ ÖLÇÜMLERİNİN METS ve KY'DEKİ YERLERİ	36
6.3. HİPERLİPİDEMİNİN METS ve KY'DEKİ YERİ	37
6.4. HBA1C'NİN METS ve KY'DEKİ YERİ.....	38
6.5. KANTİTATİF US'NİN METS TANISINDAKİ YERİ	38
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
KAYNAKÇA.....	41
EKLER	45
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU.....	45
EK 2: TEZ BAŞLIĞI DEĞİŞTİRME İZİN DİLEKÇESİ	47
EK 3: İNTİHAL RAPORU	48

KISALTMALAR

MetS.....	Metabolik Sendrom
HT	Hipertansiyon
İD	İnsülin direnci
T2DM.....	Tip 2 Diyabetes Mellitus
KVH.....	Kardiyovasküler Hastalıklar
TG	Trigliserid
VLDL.....	Çok düşük dansiteli lipoprotein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein:
LDL.....	Düşük dansiteli lipoprotein
NAFLD	Alkol ile ilişkili olmayan yağlı karaciğer hastalığı
MAFLD	Metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı
BKİ.....	Boy-Kilo İndeksi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
AACE.....	Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
AHA/NHLBI	Amerikan Kalp Derneği/Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
AKŞ	Açlık kan şekeri
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	Bilgisayarlı Tomografi
US	Ultrasonografi
NASH.....	Non-alkolik steatohepatit
HRİ.....	Hepatorenal İndeks
HU.....	Hounsfield unit
PDFF.....	Proton dansiteli yağ fraksiyonu
AK.....	Atenüasyon katsayısı
TAI.....	Doku atenüasyon görüntülemesi
GSK	Geri saçılma katsayısı
TSI	Doku saçılım görüntülemesi
OAD.....	Oral antidiyabetik

SGLT2	Sodyum-glukoz transport protein 2
DPP4	Dipeptidil peptidaz 4
GLP-1.....	Glukagon benzeri peptid-1
ALT.....	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
TK	Total kolesterol
TSH.....	Tiroid stimulan hormon
EGFR	Glomerüler filtrasyon oranı
BÇ	Bel çevresi



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Metabolik Sendrom Klinik Tanı Kriterleri (AHA/NHLBI)	8
Tablo 4.1.	Cinsiyete ve MetS tanısına göre hasta sayıları	18
Tablo 4.2.	Kantitatif US yöntemi ile belirlenen karaciğer yağ fraksiyon değerleri analizi	18
Tablo 4.3.	KC yağlanması tanısında kantitatif US değerlerinin konvansiyonel US yöntemi ile yapılan tanımlayıcı ve korelasyon analizi	19
Tablo 4.4.	KC yağlanmasının konvansiyonel derecelerine karşılık KC boyut ortalaması	20
Tablo 4.5.	Cinsiyete göre antropometrik ölçümler	20
Tablo 4.6.	Yağ fraksiyonu ve BKİ.....	21
Tablo 4.7.	Yağ fraksiyonunun antropometrik ve kan basıncı ölçümleri ile korelasyon analizi	22
Tablo 4.8.	Kan sonuçlarının tanımlayıcı analizleri.....	23
Tablo 4.9.	Yağ fraksiyonu ve kan testlerinin spearman korelasyonları.....	23
Tablo 4.10.	Yağ fraksiyonu, TAI ve TSI değerlerinin MetS tanısındaki ROC-AUC analizi	28
Tablo 4.11.	MetS tanısında kullanılan testler ve yağ fraksiyonunun hasta ve hasta olmayan popülasyondaki crosstab analizi	29
Tablo 4.12.	MetS tanısında kullanılan 5 kriter ve yüksek yağ fraksiyonunun duyarlılık ve özgüllük kıyaslaması	29
Tablo 4.13.	MetS tanısında kullanılan kriterler ve yağ fraksiyonunun lojistik regresyon analizleri.....	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1.	Konvansiyonel US yağlı karaciğer derecelendirmesi	19
Şekil 4.2.	Konvansiyonel karaciğer yağlanması derecelendirme sistemi ile kantitatif US korelasyonu	20
Şekil 4.3.	Yağ fraksiyonu gruplarına göre ortalama BKİ seviyeleri	21
Şekil 4.4.	Karşılanan MetS tanı kriteri sayısına göre ortalama BKİ seviyesi	22
Şekil 4.6.	Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama LDL kolesterol seviyeleri	24
Şekil 4.7.	Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama trigliserid seviyeleri	24
Şekil 4.8.	Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama HDL kolesterol seviyeleri(Cinsiyete göre)	25
Şekil 4.9.	Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama AKŞ seviyeleri	25
Şekil 4.10.	Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama ALT ve AST seviyeleri	26
Şekil 4.11.	Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama ALT/AST oranı	26
Şekil 4.12.	Karşılanan MetS tanı kriteri ile ortalama ALT/AST oranının grafiği	27
Şekil 4.13.	Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama HbA1c seviyeleri	27
Şekil 4.14.	Yağ fraksiyonunun MetS tanısındaki ROC analizi	28
Şekil 4.15.	Karşılanan MetS kriter sayısına göre ortalama yağ fraksiyonu	30
Şekil 5.1.	Konvansiyonel US ile hepatosteatozis derecelendirmesi (İllüstrasyon)	31
Şekil 5.2.	Grade 2 karaciğer yağlanması mevcut olguda EzHRI ölçümü	32
Şekil 5.3.	Grade 2 karaciğer yağlanması mevcut olguda TAI ölçümü	32
Şekil 5.4.	Grade 2 karaciğer yağlanması mevcut olguda TSI ölçümü	33
Şekil 5.5.	Grade 3 karaciğer yağlanması mevcut olguda TAI ölçümü	33
Şekil 5.6.	Grade 3 karaciğer yağlanması mevcut olguda TSI ölçümü	34
Şekil 5.7.	Grade 3 karaciğer yağlanması mevcut olguda konvansiyonel US. Diafram sınırları silinmiş. Yapılan kantitatif US’de %22 yağlanma oranı bulundu.	34

ÖZET

METABOLİK SENDROM TANISINDA KANTİTATİF ULTRASONUN KATKISI

Metabolik sendrom, dünya üzerinde özellikle yetişkin nüfusu etkileyen, önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Hastalığın tanısının konulması için yaygın olarak Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü'nün önerdiği bazı tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu beş kriterden en az üçünün karşılandığı durumlarda metabolik sendrom tanısı konulmaktadır.

Birçok sistemi etkileyebilen bu hastalığın karaciğer bulguları daha çok karaciğer yağlanması ile kendisini göstermektedir. Günümüzde karaciğer yağlanmasının kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Fakat invaziv, pahalı bir yöntem ve tekrarlanabilir olmadığından pratikte kullanılmamaktadır. Karaciğer yağlanmasının tespiti için bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri uzun zamandır kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografinin radyasyon içermesi, manyetik rezonans görüntülemenin ise pahalı ve vakit alan bir işlem olması rutin uygulamada bu yöntemleri dezavantajlı kılmaktadır. Pratikte bu yöntemler yerine ucuz ve güvenilir olması sebebi ile karaciğer yağlanmasının tanı ve takibinde ultrason yaygın olarak kullanılmaktadır. Konvansiyonel ultrasonografi ile yapılan karaciğer yağlanması sınıflaması ise kalitatif verilere dayandığı için MR ve BT gibi yöntemlere göre daha subjektiftir. Ayrıca yağlanmanın derecesi ile ilgili net bir değer elde edilememektedir. Yağlanmanın derecesi “0-1-2-3” gibi aralık değerler ile ölçülebilmektedir. Son yıllarda yaygınlaşmaya başlayan bir diğer ultrasonografi yöntemi ise doku atenüasyonu ve geri saçılmaya dayanarak elde edilen kantitatif ultrasonografi yöntemidir. Bu yöntem ile karaciğer yağlanması yüzdelik olarak ölçülebilmektedir. Ayrıca kullanıcıdan çok cihaz bağımlı bir yöntem olduğu için konvansiyonel ultrasonografiden daha objektif bir yöntem olarak kabul görmektedir. Çalışmamızda kantitatif ultrasonun bu avantajlarından yararlanıp

metabolik sendrom tanısında yardımcı bir yöntem olup olamayacağını araştırmayı amaçladık.

Çalışma prospektif bir kurguyla yürütülmüştür. Etik kurul onayının ardından hasta seçimi yapılmış, hastaların metabolik sendrom tanı kriterlerinde yer alan parametreler dökümanite edilmiş, ultrasonografi protokolü belirlenmiş ve karaciğer yağlanma dereceleri ölçülmüştür. Hastalar metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılayanlar ve karşılamayanlar olarak iki farklı gruba ayrılmış ve tüm parametreler SPSS programı ile istatistiksel analize tabii tutulup birbirlerine üstünlükleri açısından kıyaslanmıştır.

Çalışma kapsamında 275 hasta değerlendirildi. 103 hasta metabolik sendrom kriterlerini karşılamazken 172 hasta kriterleri karşılamaktaydı. Metabolik sendrom için yapılan eğri altında kalan alan analizinde yağ fraksiyonu eşik değeri %7.36 bulundu. Bu değerin üstü yüksek yağ fraksiyonu olarak kabul edildi. Metabolik sendrom hastalarının %76'sı bu grupta idi. Diğer 5 tanı kriteri ile kıyaslandığında yüksek yağ fraksiyonu pozitifliğinin metabolik sendrom tanısındaki duyarlılığı %75.6 ile bel çevresi, açlık kan şekeri ve yüksek kan basıncından sonra 4.sırada, özgülüğü de %70.9 ile trigliserid, HDL ve yüksek kan basıncından sonra 4. sırada tespit edildi.

Çalışmamızda karaciğer yağlanması için yapılan kantitatif ultrason yönteminin metabolik sendrom tanısında başarı ile rol oynayabileceği gösterilmiştir. Ancak günümüzde bu yöntemin metabolik sendromun tanı kriterlerinde yer alması bu uygulamaların mevcut olduğu ultrasonografik cihaz sayısının yeterli olmaması nedeniyle mümkün olmayabilir. Fakat ilerleyen yıllarda cihaz ve uygulama maliyetlerinin ucuzlaması ile birlikte bu yöntemin klinik pratikte yaygın olarak kullanılması beklenmektedir. Bu durumda herhangi bir sebeple yapılacak karaciğer ultrasonografi incelemelerinde bu yöntemin uygulanması klinisyene metabolik sendrom tanısı açısından yol gösterici nitelikte olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kantitatif Ultrason, Karaciğer Yağlanması, Metabolik Sendrom, Yağ Fraksiyonu.

ABSTRACT

THE CONTRIBUTION OF QUANTITATIVE ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS OF METABOLIC SYNDROME

Metabolic syndrome is a significant cause of mortality and morbidity worldwide, particularly affecting the adult population. The diagnosis of this condition commonly relies on specific criteria recommended by the American Heart Association (AHA) and the National Heart, Lung, and Blood Institute. A diagnosis of metabolic syndrome is made when at least three of these five criteria are met.

The hepatic manifestations of this disease, which can affect multiple systems, are primarily observed as liver steatosis. Currently, the definitive diagnosis of liver steatosis is made through histopathological examination. However, because this method is invasive, costly, and non-repeatable, it is not commonly used in clinical practice. Imaging techniques such as computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and ultrasonography (US) have long been utilized for the detection of liver steatosis. However, the use of CT, which involves radiation, and MRI, which is expensive and time-consuming, is less practical for routine applications. Instead, ultrasonography is widely used in practice due to its cost-effectiveness and reliability for diagnosing and monitoring liver steatosis. However, liver steatosis classification with conventional ultrasonography is based on qualitative data and is therefore more subjective compared to methods like MRI and CT. Furthermore, it does not provide a precise numerical value for the degree of steatosis; instead, the degree of steatosis is assessed using categorical scales such as “0-1-2-3.”

In recent years, a new ultrasonographic method based on tissue attenuation and backscatter, known as quantitative ultrasonography, has become increasingly common. This method allows for the quantification of liver steatosis as a percentage. Additionally, because it is less dependent on the operator and more dependent on the device, it is considered a more objective method compared to conventional ultrasonography. In our study, we aimed to

explore whether quantitative ultrasonography, with its advantages, could serve as a supplementary method in diagnosing metabolic syndrome.

The study was conducted prospectively. Following ethical committee approval, patient selection was carried out, the parameters included in the diagnostic criteria for metabolic syndrome were documented, an ultrasonography protocol was established, and the degrees of liver steatosis were measured. Patients were divided into two groups: those meeting and those not meeting the metabolic syndrome diagnostic criteria. All parameters were subjected to statistical analysis using the SPSS program to compare their effectiveness.

A total of 275 patients were evaluated in the study. While 103 patients did not meet the metabolic syndrome criteria, 172 did. In the area under the curve (AUC) analysis for metabolic syndrome, a liver fat fraction threshold of 7.36% was determined. Values above this threshold were considered indicative of high liver fat fraction. Among metabolic syndrome patients, 76% fell into this group. When compared with the other five diagnostic criteria, the sensitivity of high liver fat fraction positivity in diagnosing metabolic syndrome ranked fourth at 75.6%, following waist circumference, fasting blood glucose, and high blood pressure. Its specificity, at 70.9%, ranked fourth after triglycerides, HDL cholesterol, and high blood pressure.

Our study demonstrated that the quantitative ultrasound method for assessing liver steatosis could play a successful role in diagnosing metabolic syndrome. However, the inclusion of this method in current diagnostic criteria for metabolic syndrome may not be feasible due to the limited availability of ultrasonographic devices capable of performing this application. Nevertheless, as the cost of devices and applications decreases in the coming years, this method is expected to see widespread use in clinical practice. In this scenario, applying this method during routine liver ultrasonography examinations could provide clinicians with valuable guidance for diagnosing metabolic syndrome.

Keywords: Fat Fraction, Liver Steatosis, Metabolic Syndrome, Quantitative Ultrasonography.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya üzerindeki birçok bulaşıcı hastalığın elimine edilmesi ile birlikte metabolik sendrom (MetS) gibi hastalıklar gelişmiş ve az gelişmiş ülkelerde en önemli morbidite ve mortalite nedeni haline gelmiştir (1). Dünya genelinde yetişkin nüfusun tahmini %20-30 kadarını etkileyen MetS, hipertansiyon (HT), dislipidemi, obezite ve insulin direnci (İD) gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada görüldüğü bir hastalık kümesini ifade eder (2,3).

Hastalığın temel patogenezi aydınlatılamamış olsa da İD ve kronik düşük dereceli inflamasyona sebep olan genetik ve kazanılmış birçok faktör hastalığın mekanizmasında rol almaktadır (4). Bununla birlikte adipoz doku disfonksiyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve epigenetik değişikliklerin de hastalığın oluşmasına sebep oldukları düşünülmektedir (5–7).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

2.1.1. Metabolik sendrom nedir?

Dr. Reaven, daha sonra metabolik sendrom (MetS) olarak adlandırılacak olan 'sendrom X' kavramını ilk ortaya atan kişidir. Reaven, bu hastalığın merkezinde İD'nin yer aldığını ve bunun koroner kalp hastalığı ile tip 2 diyabetes mellitusun (T2DM) gelişiminde temel bir rol oynadığını öne sürmüştür (8). MetS, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve T2DM riskini önemli ölçüde artıran, birbiriyle ilişkili bir dizi risk faktöründen oluşan bir ortak küme olarak tanımlanır. Bu risk faktörleri arasında İD, obezite, dislipidemi ve HT bulunur. MetS, yaşam tarzı değişiklikleri ve artan obezite oranları nedeniyle büyüyen küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir (9).

2.1.2. Metabolik sendromun ve obezitenin evrimsel süreci

İnsan topluluklarının tarih boyunca yaşadığı çevrenin kendisini zorunlu kıldığı beslenme biçimini anlamak MetS'e ve obeziteye evrimsel perspektiften bakabilmemiz adına son derece önemlidir. MetS ve obezitenin atalarımızdan kalan genetik mirasını nasıl taşıdığımızı açıklayan genetikçiler ve evrimsel biyologlar arasında yaygın kabul görmüş birkaç farklı hipotez söz konusudur.

2.1.2.1. Tutumlu genotip hipotezi

Tutumlu genotip hipotezi, James V. Neel isimli genetikçi tarafından 1962 yılında ortaya atılmıştır. Bu hipotez, özellikle enerji depolamaya yönelik avantaj kazandıran bazı genetik özelliklerin uzun yıllar boyunca kıt kaynaklarla hayatta kalmak zorunda olan insanlarda avantaj sağladığını öne sürer. Bu genler sayesinde alınan enerji en verimli şekilde kullanılarak terazi enerji fazlası yönünde değişecek ve yağ depolama şansına erişilecektir. Tarım toplumuna geçişle birlikte, yiyecek üretimi iklim koşullarına bağlı hale geldi ve bu durum, insanların sık sık doğanın zorladığı ziyafet ve kıtlık döngüleriyle karşı karşıya kalmasına neden oldu. Bu döngülere daha iyi uyum sağlayan tutumlu genotipe sahip

insanlar, hayatta kalma ve üreme açısından diğerlerine göre avantaj elde etti ve bu genotiplerini modern insanlara kadar aktarabildiler (10, 11).

Ancak modern toplumlarda, bol miktarda yiyeceğe sürekli erişim sağlandığı için bu genetik özellikler dezavantaja dönüşmüştür. Bu genotip, günümüzde obezite, T2DM gibi metabolik hastalıkların gelişimine zemin hazırlamaktadır.

2.1.2.2. Sürüklenen genotip hipotezi

Sürüklenen genotip hipotezi ise, tutumlu genotip hipotezine alternatif olarak Jonathan C. K. Wells tarafından önerilmiştir. Bu hipotez, evrim sürecinde obeziteye yatkınlık sağlayan genlerin pozitif bir seçim baskısı altında kalmadığını, aksine bu genlerin evrimsel süreçte "genetik sürüklenme" adı verilen rastgele bir süreç sonucunda modern insan popülasyonlarında yaygın hale geldiğini öne sürer.

Bu hipotezin başka bir savunucu olan Speakman, yaklaşık 2 milyon yıl önce modern insanın atası olan *homo habilis* ve *homo erectus* 'un ateş ve taş aletleri kullanma, silah üretme ve organize sosyal yapılar içinde bir araya gelme yeteneğini kazandıklarından beri başka bir yırtıcı tarafından yok edilme tehlikesinin ortadan kalktığını ileri sürmüştür. Artık besin zincirinin en üstünde bulunan insan atası, hız, çeviklik, atletik beceri ve düşük kilolu olmak gibi kaçmak için elzem olan özelliklere sahip olmak zorunda değildir. Bunun sonucunda fazla enerjiyi depolamayı ve obeziteyi teşvik eden genlerin üstündeki seçim baskısı ortadan kalkacaktır. Bu sayede insan evriminin genetik yolculuğunda serbestçe dolaşabilecektir. Yani obeziteye yatkınlık sağlayan bu genler zararlı olmadıkları sürece, nesiller boyunca rastgele şekilde popülasyonda kalmış ve varyasyon yaratmıştır. Bu da bazı insanların obeziteye yatkın olmasına neden olmuştur, ancak bu yatkınlık evrimsel bir avantaj veya dezavantaj sağlamamıştır.

Bu teori, "yırtıcı baskısından kurtulma" teorisi olarak da adlandırılır ve John Speakman tarafından obezitenin genetik temeli için en güvenilir ve makul model olarak uzun süredir kabul edilen tasarruflu genotip hipotezine karşı ileri sürülmüştür.

2.1.2.3. Etobur hipotezi

Bahsetmeye değer başka bir hipotez ise etobur hipotezidir. Yaklaşık 2 milyon yıl öncesinde yaşanan bir buzul çağı insan atalarının yaşadığı çevrenin iklimini ve bunun doğal sonucu olarak bitki örtüsünü dramatik bir biçimde değiştirmiştir. Bu değişime kadar ağırlıklı olarak karbonhidrattan zengin meyvelerle beslenmeye adapte insan ataları artık yeni bir beslenme biçimine uyum sağlamak zorundadır. Çevresindeki gıda kaynaklarının içeriği

değişmiş, bol karbonhidratlı meyveler yerini karbonhidratça fakir ve protein açısından zengin av hayvanlarına bırakmıştır. Avlanma gereksinimi, ellerin alet kullanabilmesi için serbest kalmasını ve bu da iki ayak üzerinde hareket etmeyi zorunlu kılmıştır. Beslenme gereksinimi, bipedal hareket etmeyi sağlayan gen seçilimini artırdıkça bu yeni diyet tarzına adaptasyon hızlanacak, artık tükettiği besinlerde daha az karbonhidrat bulunan insan atasında hipoglisemiden korunmak adına insülin direnci geliştiren genler gelecek nesillere aktarılacaktır.

İklimin değişmesi ve bitki örtüsünün büyük ölçüde yok olması ile gerçekleşen kıtlık, homo sapiensi uzun bir süre karbonhidratça fakir ve protein açısından zengin ve üstüne üstlük daha az miktarda gıda kaynakları ile baş başa bırakır. Bu zorundalık hali, beyin gibi metabolik aktivitesinin devamlılığını kandaki az miktardaki glikoza borçlu olan hayati yapıların varlığını sürdürebilmesi için kas ve karaciğer gibi organların glikoza direnç geliştirmesini mecbur kılmıştır (12,13).

İnsan biyolojisinin kıtlığa ve glikozdan fakir beslenmeye adapte olmuş genetik yapısı yaklaşık 10000 sene önce başlayan tarım devrimi ile yeni bir sınava daha tabii tutulmaktadır. Karbonhidrattan zengin tahıl ürünlerinin beslenme biçiminin temelini oluşturduğu bir çevreye biyolojik olarak henüz hazır olmayan homo sapiensin metabolizması vücuda giren bu fazla karbonhidratı karaciğer ve kas içerisinde depolamakta zorluk çekmektedir. Bu durum İD, T2DM ve obezite gibi eşlik eden problemleri beraberinde getirmekte ve bu hastalıklara bağlı artan morbidite ve mortalite homo sapiensi yeniden karbonhidrattan zengin beslenmeye adapte olmaya zorlamaktadır.

Geleneksel tarıma ve dolayısı ile hiperglisemik diyete maruz kalan nesil sayısı bir toplumda ne kadar fazla ise bireylerin metabolizmalarının hiperglisemik diyete adaptasyonu da diğer toplumlara göre daha yüksek seviyededir. Bu durum, tarıma geçişin görece daha yeni olduğu Pima yerlileri veya tarımsal üretimin hiç olmadığı Avustralya aborjinleri gibi grupların modern-endüstriyel tarım sonrası artan kalori alımı sonucu obezite, hiperglisemi ve MetS gibi hastalıklara daha fazla maruz kalmalarını açıklıyor olabilir (12,13).

Özetle, tutumlu genotip hipotezi metabolik hastalıklara yatkınlığı, geçmişte enerji tasarrufu için avantaj sağlayan genlerin modern toplumda dezavantaja dönüşmesiyle açıklar. Sürüklenen genotip hipotezi bu yatkınlığın genetik sürüklenme yoluyla ortaya çıktığını savunur ve bu genlerin belirgin bir evrimsel avantaj sağlamadığı görüşündedir. Etobur hipotezi ise insan evriminde et ağırlıklı beslenmenin önemli bir rol oynadığını ve bunun metabolik adaptasyonlara yol açtığını vurgular. Bu üç hipotez, insan

metabolizmasının geçmiş çevresel koşullara nasıl uyum sağladığını ve modern sağlık sorunlarının kökenlerini açıklamaya çalışır.

2.1.3. Patofizyoloji

Hastalığın temel patogenezi aydınlatılamamış olsa da İD ve kronik düşük dereceli inflamasyona sebep olan genetik ve kazanılmış birçok faktör, hastalığın mekanizmasında rol almaktadır (4). Bununla birlikte adipoz doku disfonksiyonu, visseral obezite, mitokondriyal disfonksiyon ve epigenetik değişikliklerin de hastalığın oluşmasına katkı sağladıkları düşünülmektedir (5–7,14). Abdominal yağ anatomik olarak visseral (intraabdominal) ve subkütanöz yağ kompartmanları şeklinde ikiye ayrılır. Bu iki yağ grubu fonksiyonel olarak farklılık göstermektedirler. Visseral yağlı dokunun MetS sürecine diğerine göre daha fazla katkıda bulunduğundan bu iki yağlı dokunun miktarsal ayrımları önem kazanmıştır (15). Visseral adipöz dokunun adipositokinler adı verilen leptin, resistin, tümör nekroz faktörü α , interlökin-6 ve İD'yi indükleyen anjiyotensin II gibi çeşitli biyoaktif maddeleri salgılaması MetS için öncü bir adım olduğu düşünülmektedir (16). Bunun yanı sıra T2DM, HT ve aterosklerotik vasküler hastalıklara karşı önemli koruyucu etkiye sahip bir adipositokin olan adiponektin, visseral yağ birikimi olan bireylerde azalmaktadır. Bu durum MetS sürecine katkıda bulunabilir (17). Buna benzer fibroblast büyüme faktörü 21 gibi büyüme faktörleri visfatin, neprilizin gibi çok sayıda yeni tanınan adipositokinler ve adipöz dokudan salgılanan enzimler MetS'nin patogenezi konusundaki rolleri açısından araştırılmaya devam edilmektedir (18).

2.1.4. MetS'ni prevalansı ve ekonomik yükü

MetS, global popülasyonun %20-30'unu etkilemekte ve bu oran günden güne artmaktadır. (19,20) Bir araştırmada, 837 MetS hastası 8.28 (SD $\pm$ 1.35) yıllık bir süre boyunca takip edilmiştir. Bu süre zarfında, MetS ile ilişkili kanserler, KVVH ve obeziteye bağlı tıbbi durumlar, yıllık maliyetleri sırasıyla %175, %159 ve %140 oranında artırmıştır. Araştırmada, 16.429 ABD doları ile ölüm en maliyetli durum olarak belirlenirken, kanser 11.083 ABD doları ile en pahalı komplikasyon olmuştur. Serebrovasküler hastalıkların maliyeti 7.296 ABD doları, KVVH'nin maliyeti 6.955 ABD doları, akut metabolik komplikasyonların maliyeti ise 6.760 ABD doları olarak tespit edilmiştir. Bu rakamlar kişi başına düşen maliyetleri ifade etmektedir (21).

Başka bir çalışmada ise MetS hastalığı olanların olmayanlara göre yıllık sağlık maliyetlerinin 1.6 kat olduğu, eklenen her yeni komplikasyon ile bunun %24 oranında arttığı gözlemlenmiştir (22).

2.1.5. Metabolik sendromun etkilediği sistemler

2.1.5.1. Böbrek

MetS, İD, dislipidemi, HT ve obezite gibi faktörler aracılığıyla mikrovasküler hasar sonucu böbreklerde tahribata yol açar. Ayrıca renin-anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu, mikroalbuminüri, profibrotik faktörler ve podosit hasarı ile de direkt hasara yol açabilmektedir (23,24).

2.1.5.2. Kardiyovasküler sistem

MetS, aterojenik dislipidemi ve endotelial disfonksiyon ile ilişkili olup birçok kardiyovasküler sistem hastalıklarının etyolojisinde yer almaktadır (3). Yapılan meta-analiz çalışmalarında MetS'nin inme ve miyokard infarktüsüne bağlı mortaliteyi iki kat artırdığı gösterilmiştir (25). Karaciğerdeki yağlanmanın MetS'nin yalnızca bir sonucu değil aynı zamanda vasküler yapıları ateroskleroza götüren sürecin sebebi olabileceği tartışılmaktadır (26). Karaciğerde artmış trigilserid (TG) birikimi çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimini ve sonuç olarak subendotelial matrikste birikimini, sonuç olarak ateroskleroza tetikler (27). Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ise periferik dokulardan kolesterol kopardığı için ateroskleroza karşı koruyucudur. Yani artmış VLDL-düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve azalmış HDL ateroskleroz için risk faktörüdür. MetS'nin bir başka komponenti olan HT varlığında da artmış intravasküler basıncı dengelemek adına arteriyel duvarda kalınlaşma görülür (28). Kandaki artmış glikoz, kollajen içerisindeki proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonunu artırarak arteriyel duvar dokusunun mekanik özelliklerini değiştirir (29). Arteriyel duvardaki sertleşme, lümen içerisindeki basıncı yeterince süspanse edemediği için geriye yansıyarak merkezde daha yüksek bir basınca neden olur. Artan merkezi basınç, daha küçük arterlere iletilir. Bu da böbrek ve beyin gibi düşük dirençli vasküler yatağa sahip olan organlarda endoteliuma zarar verir. Artan lümen içi basınç sol ventrikülde yüklenmeye, koroner arterlerde perfüzyon azalmasına ve nihayetinde kalp yetmezliğine varan bir kaskadı başlatır.

2.1.5.3. Karaciğer

MetS'nin karaciğer manifestasyonu olan alkol ile ilişkili olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) iken son yıllarda tanım değişikliğine gidilerek metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) olarak kabul görmüştür (30). NAFLD teşhisi daha çok bir dışlama tanısı iken MAFLD tanısı karaciğer yağlanması ek olarak aşağıdaki 3 kriterden birinin varlığı ile dahil etme tanısıdır.

- 1) Boy-Kilo İndeksi (BKİ) temelinde fazla kilolu olmak.
- 2) T2DM tanılı olmak.
- 3) Zayıf veya normal kilolu olup metabolik düzensizlik göstermek (31).

MAFLD hastaları arasında T2DM ve MetS prevalansının sırasıyla %23 ve %41 olduğu tahmin edilmektedir (32).

2.1.6. Metabolik sendromun tanı kriterleri

Klinik pratikte MetS tanısı ve yönetimi amacı ile farklı organizasyonlar basit kriterler formüle etmiştir. Bunlardan ilki 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilmiştir (33). O zamandan beri Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP), Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği (AACE), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Amerikan Kalp Derneği/Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (AHA/NHLBI) gibi birçok uluslararası kuruluş ve uzman grup, MetS'yi tanımlamak için kullanılan tüm farklı parametreleri birleştirmeye çalışmıştır. Bu kriterlerdeki ana noktalar şunlardır:

2.1.6.1. DSÖ (1998)

Tanı için İD ve 2 risk faktörü (obezite, HT, yüksek trigliserid, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), mikroalbuminüri) gerekmekeydi. Bu grubun İD'yi major risk faktörü olarak öne sürmesi İD'nin MetS gelişiminde lokomotif neden olarak görülmesine ön ayak oldu. T2DM'li hastaları da tanıya dahil etti.

2.1.6.2. İnsülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu - EGIR (1999)

Tanı için yüksek plazma insülin seviyeleri ve iki ek faktör gerektiriyordu: abdominal obezite, HT, yüksek trigliserid veya düşük HDL, yüksek plazma glukoz. DSÖ sınıflamasından farklı olarak bu sınıflamada T2DM'li hastaları dışladı ve mikroalbuminüriyi kriterlerden çıkardı (34).

2.1.6.3. Ulusal Kolesterol Eğitim Grubu/Yetişkin Tedavi Paneli - NCEP ATP III (2001)

DSÖ ve EGIR kriterlerde var olan İD'nin gösterilmesini gerektirmedi. Tanı için beş faktörden üçünün varlığı yeterliydi: abdominal obezite, yüksek trigliserid, düşük HDL-C, yüksek tansiyon, yüksek açlık kan şekeri (AKŞ). Abdominal obezite önemli bir risk faktörü olarak kabul edildi. T2DM varlığında da tanıya izin verdi (35).

2.1.6.4. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği - AACE (2003)

ATP III kriterlerini değiştirerek tekrar İD'ye odaklandı. Bu yüzden olguda T2DM geliştiğinde MetS teriminin artık anlamı olmadığı varsayımı ile T2DM tekrar kriterler arasından çıkartıldı. Abdominal obezite yerini yüksek BKİ oranına bıraktı.

2.1.6.5. Uluslararası Diyabet Vakfı - IDF (2005)

ATP III tanımını yeniden düzenledi. Abdominal obeziteyi tanı için zorunlu kılarak farklı etnik kökene sahip insanlarda farklı eşik değerler belirledi.

2.1.6.6. Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) AHA/NHLBI (2005)

ATP III kriterlerini küçük değişiklikler dışında korudu. AKŞ eşikini 110 mg/dL'den 100 mg/dL'ye düşürdü (36).

Tüm bu tanımlar ve kriterler, İD ve MetS'nin farklı yönlerine vurgu yaparak zaman içinde gelişmiştir.

Tablo 2.1. Metabolik Sendrom Klinik Tanı Kriterleri (AHA/NHLBI)

AHA/NHLBI Metabolik Sendrom Klinik Tanı Kriterleri	
Kriterler	Değerler
Bel Çevresi (BÇ)	BÇ: Erkeklerde > 102 cm Kadınlarda > 88 cm
Trigliserid (TG)	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) ya da yüksek TG için ilaç tedavisi alması
HDL Kolesterol	Erkeklerde < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) Kadınlarda < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) ya da düşük HDL için ilaç tedavisi alması
Kan Basıncı	Sistolik ≥ 130 mm Hg ya da Diastolik ≥ 85 mm Hg ya da Antihipertansif ilaç tedavisi alması
Açlık Kan Şekeri(AKŞ)	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) ya da Yüksek AKŞ sebebi ile tedavi alması

2.1.7. Metabolik sendromda radyolojinin yeri

Her ne kadar MetS tanı kriterlerinde görüntüleme metodlarının yeri olmasa da MetS'e bağlı ya da eşlik eden patolojilerin tanı ve takibinde çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Örneğin arteriyel yaşlanmada hızlanma ve artmış arteriyel sertlik MetS'in temel vasküler prezentasyonu olup manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak nabız dalga hızı veya aortik distensibilite olarak ölçülebilir. Patofizyoloji kısmında bahsedildiği gibi fonksiyonel olarak farklı iki yağlı doku komponentinin ayrımları klinik olarak mümkün olmadığı için bu noktada bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG kullanılabilir.

MetS ile ilişkili ve radyolojik tanı ve takibe en elverişli olan hastalıklardan birisi MAFLD'dir. Günümüzde hepatosteatozisin kesin tanısı histopatolojik değerlendirme ile mümkün olmasına rağmen invaziv ve pahalı olması, tekrarlanabilir bir yöntem olmaması nedeniyle non-invaziv yöntemlere ihtiyaç doğmuştur. Ayrıca karaciğerin yaklaşık olarak sadece 1:50000'lik bir kısmı örneklediği için yüksek örnekleme değişkenliğine sahiptir. Bu da yanlış steatoz tahminine yol açabilir (37). MAFLD sonucu karaciğerdeki yağ oranını tespit etmek amacı ile MRG, konvansiyonel veya kantitatif ultrason (US) ve BT kullanılabilir. Aşağıda bu yöntemler detaylandırılacaktır.

2.1.7.1. Yarı kantitatif US skorlama sistemleri

Konvansiyonel B-Mod US

Karaciğer yağlanmasında en sık kullanılan yöntem konvansiyonel B-mod US'dir. Bu yöntem karaciğer ekojenitesini intrahepatik damarsal yapılar, diafram, sağ böbrek ve dalak ekojenitesinin karaciğer ile kıyaslanarak skorlaması yapılan subjektif bir yöntemdir. US'nin diğer görüntüleme yöntemlerine göre ucuz ve daha ulaşılabilir olmasından dolayı yaygın olarak kullanılan bu yöntemin dezavantajı ise fibrozis, inflamasyon ve yağlanma ayrımını yapamaması ve hafif-orta seviye steatozis ayrımında sensitivitesinin düşük olmasıdır (38).

B-mod US ile steatoz şu şekilde derecelendirilir:

Derece 0-Hepatosteatozis yok: Karaciğerin ekotekstürü normal olduğunda

Derece 1-Hafif hepatosteatozis: Diafram ve portal ven duvarının normal görünümü ile birlikte karaciğer ekojenitesinde hafif bir artış olduğunda

Derece 2-Orta hepatosteatozis: Karaciğer ekojenitesinde orta derecede bir artış ve portal ven duvarı ile diaframın görünümünde hafif bir silinme olduğunda

Derece 3-Şiddetli hepatosteatozis: Karaciğer ekojenitesinde belirgin bir artış ve portal ven duvarı, diyafram ve sağ karaciğer lobunun posterior kısmının kötü veya hiç görülmemesi durumunda (39).

Bu yöntemin ucuz ve kolay ulaşılabilir olmasının yanında interobserver ve intraobserver tutarsızlık göstermesi başta gelen dezavantajlarından biridir (40). Dasarathy ve arkadaşlarının karaciğer yağlanmasının derecesini sonografik ve histopatolojik olarak değerlendirdiği bir çalışmada hepatositlerde %20'den fazla yağlanma gösteren olgularda US'nin %90 sensitif olduğu fakat yağlanma oranı düştükçe sensitivitenin de düştüğü gözlenmiştir (41).

Ultrason tabanlı başka bir skorelama sistemi ise Hamaguchi skorelama sistemidir. Bu skorelama sistemi, ultrasonografide karaciğer parankiminin ekojenitesinin renal parankimle karşılaştırılması, karaciğerin derin bölgelerindeki sinyal zayıflaması, damar yapılarının sınırlarının tanımlanabilirliği gibi kriterlere dayanır. Bu parametreler puanlanarak toplam bir skor elde edilir ve bu skor, hastada karaciğer yağlanmasının derecesini belirlemekte yarı kantitatif bir metod olarak kullanılır (42)

Daha çok non-alkolik steatohepatit (NASH) ve NAFLD ayırımında kullanmak için geliştirilen Ultrason Fatty Liver Index, US tabanlı başka bir skorelama sistemidir. Bu indeks, karaciğer/böbrek kontrastı, US dalgalarının atenüasyonu, vasküler yapıların, diafragmanın ve safra kesesi sınırlarının belirsizleşmesi görüntülenmesinin zorlaşması ve yağdan korunmuş alanların varlığına dayanan bir skorelama sistemidir. Bu yöntem de Hamaguchi yöntemi gibi henüz geniş serilerde test edilmemiş bir metod olup hafif düzeyli hepatosteatozda duyarlılığı düşüktür (43-45)

Hepatorenal İndeks (HRI)

HRI, B-mod US kullanılarak, tek bir görüntüde, aynı derinlikteki karaciğer parankimi ve böbrek korteksinden yansıyan sinyal yoğunluklarının birbirlerine oranlanarak elde edilen yarı kantitatif bir metoddur. Bu tekniğin amacı görüntüleme ayarları ile değişebilen karaciğer ekojenitesini aynı şartlar altında elde edilen böbrek korteksi ile kıyaslayarak bir tür iç kontrol mekanizması oluşturmaktır. Yüksek HRI değerleri karaciğer yağlanmasına bağlı olarak karaciğerin ekojenitesinin arttığına işaret etmektedir. Bu yöntemin renal parankimal hastalık varlığında yanıltıcı sonuçlar verebileceği de akılda tutulmalıdır (46,47).

BT

Yağlı karaciğeri değerlendirmek adına uzun süredir kullanılan BT inceleme, dokuda yağ varlığında X ışını atenüasyonunda meydana gelen değişikliklerin Hounsfield birimi (HU) cinsinden kantitatif olarak ölçümü metoduna dayanmaktadır. Trigliseridlerin X ışını absorpsiyonu normal karaciğer parankimine göre daha azdır (48). Bu yüzden BT incelemede normal karaciğer parankimi dalağa göre hiperatenüe görünürken yağlanmanın arttığı bir durumda atenuasyon azalır. Kontrastsız BT incelemede yağlanmanın olmadığı karaciğer dokusunun HU değeri ortalama 64 iken yağlanma arttıkça bu değer azalmaktadır (49). İyotlu kontrast maddenin karaciğer atenüasyonunu yükseltmesinden dolayı karaciğer yağlanmasını tespit etmede kontrastsız BT, kontrastlı BT incelemeye göre daha üstündür (49).

MRG

En fazla kullanılan sekans faz içi ve faz dışı görüntülemeler arasındaki sinyal farklılığına dayanan kimyasal kayma görüntülemedir. Dixon metodu denilen bu yöntemle su ve yağ protonlarının kimyasal kayma farklarına dayanarak faz içi ve faz dışı görüntüleri elde edilmektedir. Elde edilen bu görüntüler arasındaki sinyal farkı hesaplanarak nicel bir değer elde edilir. Bu yöntemin histopatolojik korelasyonu yüksek olmasına rağmen (50), diffüz karaciğer hastalığındaki demir birikimi kaynaklı sinyal değişiklikleri yanlış sonuçlar doğurabilir. Ayrıca Dixon metodu, toplam vücut yağının %70'ini oluşturan beta-karboksil metileni vücuttaki tek trigliserid türü olarak kabul etmekte ve bütün ölçüm metodunu buna dayandırmaktadır. Fakat trigliseridlerin MR spektroskopide 6 farklı pik yaptığı bilinmektedir (51). Bu durum da yağ derecesini Dixon yöntemi ile olduğundan daha küçük gösterebilir.

Dixon yönteminin dezavantajlarını ortadan kaldıran bir başka MRG yöntemi de proton dansiteli yağ fraksiyonudur (PDFF). Bu yöntemin temeli yağ moleküllerinin proton komponentlerinin oranının ölçümüne dayanmakta ve sıklıkla kullanılmaktadır.

Karaciğerdeki az miktardaki yağlanmayı gösterebilmek adına daha iyi bir yöntem olan MR spektroskopi de daha çok klinik araştırmalarda tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Daha çok hidrojen atomu kullanılarak elde edilen bu teknik hepatosit içerisindeki trigliseridlerin açıl grubunu ölçerek sayısal değer verir (52). MR spektroskopinin tanısal performansı PDFF ile neredeyse aynıdır (53). Lakin karaciğer yağlanmasının sıklıkla heterojen olması ve buna karşın MRS'nin de genellikle tek bir vokseli değerlendirmesi tanısal zorluğu da beraberinde getirmektedir. Bu sebeple PDFF zamanla MRS'nin yerini almıştır.

2.1.7.2. Kantitatif US Yöntemleri

Tüm bu sebepler ışığında yağlı karaciğer değerlendirmesinde daha objektif ve kantitize edilebilen, aynı zamanda rutin klinik pratikte uygulanması kolay olan bir yöntem arayışı elzemdir.

Atenüasyon Katsayısı (AK)

US transdüserinde oluşturulan herhangi bir ses dalgası, dokulardan ilerlerken enerjisini kaybederek yolculuğuna devam eder. Bunun sebepleri ana başlıklar halinde 3'e ayrılır;

Absorbsiyon: Doku tarafından soğrulan enerji ısı enerjisine dönüşür

Refleksiyon: Dokuya çarpan ses dalgasının bir kısmı proba geri döner.

Saçılma: Dokuya çarpan ses dalgasının bir kısmı farklı yönlerde saçılır.

Kaybolan bu enerji miktarının derinlik birimi başına desibel cinsinden ölçümüne AK denir (dB/cm/Mhz). Dokunun türüne göre de atenüasyon derecesi değişir. Bir dokunun US dalgalarını soğurma derecesi ne kadar yüksekse dokuda ilerleyen ses dalgası o kadar çok amplitüdünü kaybeder. Örneğin kemik dokunun atenüasyonu yumuşak dokuya göre daha fazladır. Karaciğerde yağlanma derecesi ne kadar yüksekse AK de o kadar yükselecektir. Yapılan çalışmalarda yağlanmayı kantitatif olarak değerlendiren US metodları içerisinde en çok çalışılmış olan bu yöntemin operatör bağımlı olmasına rağmen yüksek intra ve interobserver tutarlılık seviyesine sahip olduğu belirtilmiştir (47). AK yöntemi umut veren bir yöntem olmasına rağmen geniş çaplı kabul görmüş bir uygulama rehberine sahip olmayışı şu anki dezavantajlarından birisidir.

Bu yöntem kullanılarak elde edilen görüntüleme tekniğine doku atenüasyon görüntülemesi (TAITM-tissue attenuation imaging) denilir.

Geri Saçılma Katsayısı (GSK)

US dalgaları dokuda ilerlerken organeller, protein kümeleri veya yağ vakuolleri gibi mikroskobik düzeyde birbirlerinden farklı boyutlarda yapılarla karşılaşılır. Bu yapılar bazen US dalga boyunda veya daha küçük ölçekte olabilir. Böyle bir durumda, gelen US enerjisi tüm yönlerde doğru saçılır. Bu saçılma sonucu dağılan enerjinin bir kısmı proba geri yansır ve buna geri saçılım denir. Ayrıca iki doku arasındaki akustik empedans farkı ne kadar fazlaysa bu geri saçılım da o kadar fazla olur. Saçılan bu sinyali kantitize ederek ölçen görüntüleme yöntemine doku saçılım görüntülemesi (TSITM-tissue scattering imaging) denir.

$$\text{Akustik Empedans} = Z = \rho \times c$$

$$\rho \text{ (Rho)} = \text{Doku Yoğunluğu} = \text{kg/m}^3$$

$$c = \text{Ses hızı} = \text{m/sn}$$

$$Z = \text{kg/m}^3 \times \text{m/sn} = \text{kg/m}^2\text{s}$$

Yağ ve su örneğini ele alalım. Doku yoğunluğu ve ses hızı değerleri bu iki maddede farklı olacağı için akustik empedansları da farklı olacaktır. Aradaki enerji farkının bir kısmı geri yansıtılır ve US cihazı tarafından algılanır. Karaciğerdeki yağ birikimi arttıkça geri saçılım katsayısında da değişimlere neden olur. Bu sayede karaciğer yağlanması hakkında daha detaylı fikir edinilebilir.

Ses Hızı

Ses hızı, ultrason dalgalarının bir dokudan ne kadar hızlı geçtiğini tanımlar. Bu değer, dokunun yoğunluğu ve komprese edilebilirliği ile ters orantılıdır. Bu sebeple ultrason dalgaları komprese edilebilirliği daha az olan dokularda daha hızlı ilerlerler.

2.1.8. Karaciğer yağlanmasının erken tespiti neden önemli?

MetS ile ilişkili olan MAFLD, dünya genelinde kronik karaciğer hastalığının en sık sebebidir. MAFLD'nın önüne geçmek siroz ve siroz ile ilişkili komplikasyonları önlemek adına son derece önemlidir. Günümüzde MAFLD için efektif bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Fakat potansiyel tedaviler için ilaç geliştirme çalışmaları sürdürülmektedir. Bu sebeple karaciğer yağlanmasını erken aşamalarda tespit edebilmemiz ilerleyen dönemlerde önem kazanacaktır. Ayrıca MAFLD ile ilişkili MetS hastalığına sahip hastaların erken tanı almaları ve henüz komplikasyonlar gelişmeden gereken önlemlerin alınması son derece önemlidir. Daha pahalı, uygulanması zor ya da subjektif olan yöntemlere göre kantitatif US karaciğer yağlanmasında gelecek vaadeden bir yöntemdir.

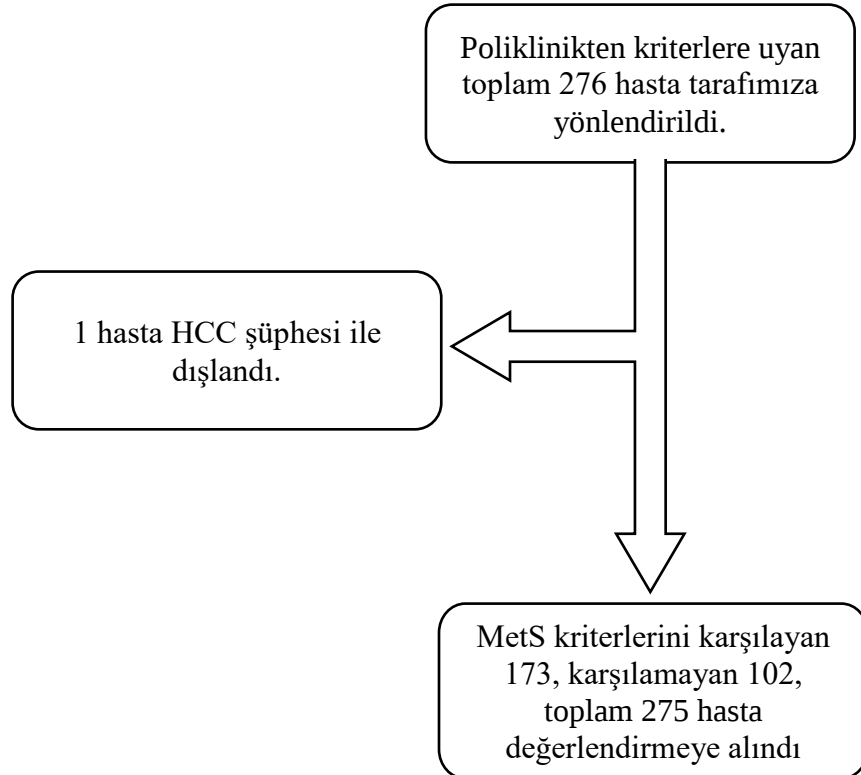
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma prospektif olarak yapılmış bir çalışmadır. Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi-Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.12.2023 tarihinde 2023/0915 karar numarası ile uygun görülüp etik kurul onayı (Ek-1) alınmıştır.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Metabolizma ve diyabet polikliniğine başvuran ve dışlama kriterlerine (18 yaş altında olanlar, tip 1 diyabet, viral hepatit, hepatoselüler kanser, metastatik karaciğer kanseri tanısı veya tanıları olan hastalar ve/veya günde 20 gramdan fazla alkol tüketimi olan hastalar) sahip olmayan 276 hasta tarafımıza yönlendirildi. MetS tanı kriterlerinden en az 3'ünü karşılayan 172, karşılamayan 103, toplamda 275 hastaya hepatobiliyer sistem US tetkiki planlandı.



3.3. ULTRASON YÖNTEMİ

6 saatlik açlık süresi sonrası hastalar hepatobiliyer US incelemesine alındı. Kullanılan US cihazı RS85 Prestige ultrasound system (Samsung Medison Co. Ltd., Hongcheon-gun, Korea) olup CA1-7A konveks prob kullanılmıştır.

Hastalar sol taraflarına 90 derece dönecek şekilde çevrilerek kolları başlarının üstüne alındı. Hastalar cilt-cilt altı yağlı doku kalınlığının veri kalitesini etkilememesi adına interkostal bakı ile değerlendirildi.

Hastaların karaciğer boyutları sağ böbreğin long aksını da görüntüleme alanında içerecek şekilde midklavikuler hatta görüntü elde edilerek ölçüldü. Operatörün biaslı davranmaması adına öncelikle konvansiyonel gri skala hepatosteatosis (derece 0-1-2-3) dereceleri belirlendi.

Karaciğer sağ lobundan, kapsülden en az 3 cm derinlikte olmak şartı ile 5'er adet TAI ve TSI görüntüleri elde edildi. Görüntüler elde edilirken ROI'nin kapsamında ana vasküler yapıların olmamasına dikkat edildi. Ölçüm yaptığımız ROI 3-5 mm² aralığındaydı.

3.4. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE ÖZGEÇMİŞ

US tetkikinin ardından hastalar 5 dk dinlendirilip kan basınçları ölçüldü. 130/85 üzeri tansiyon değerleri olan hastalar hipertansif olarak kabul edilerek verilere işlendi. Hastaların boy, kilo ve bel çevreleri ölçüldü. Bel çevresi ölçümünde karnın en geniş olduğu düzey seçildi. Hastaların sigara kullanımı sorgulandı. Sigara içme alışkanlığını bırakanlar da etkene maruz kalmış kabul edilerek hesaplamaya dahil edildi. Hastaların T2DM, HT, hiperlipidemi, hipotiroidi ve koroner arter hastalıkları ve bu hastalıklar için ilaç kullanıp kullanmadıkları sorgulandı. Hastaların kullandıkları ilaçlar oral anti-diyabetik (OAD), insülin, OAD ve insülin, metformin, sülfanilüre, sodyum-glukoz transport protein 2 (SGLT2) inhibitörleri, dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) inhibitörü, glitazon, alfa glukozidaz inhibitörleri, meglitinler, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri, statinler, fibratlar, antihipertansifler şeklinde sınıflandırıldı. Hasta beyaanatı eksik ya da yanlış olduğu düşünülenler için hastane sisteminden ve medulladan tekrar kontrol edildi. Uyumsuzluk söz konusu olduğu durumlarda sistem verileri dikkate alındı.

3.5. KAN VE İDRAR TESTLERİ

Hastaların sekiz saatlik açlık sonrası elde edilmiş glukoz, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol (TK), HbA1c sonuçları aktarıldı. Eğer varsa son bir ay içerisindeki tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4, folat, vitamin B12, 25-hidroksi D vitamini, glomerüler filtrasyon oranı (EGFR), idrar kreatinini, idrar proteinleri de not edildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 26.0 version 29.0.2.0 Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerde ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenlerde ise sıklık ve yüzde verildi. Dağılımların normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Kantitatif karaciğer yağ fraksiyonu normal dağılım koşulu sağlamadığı için spearman korelasyon testi, normal dağılım koşulunu sağlayanlarda ise pearson korelasyon testi kullanıldı.

3.6.1. Sürekli değişkenlerin kategorize edilmesi

MetS hastalığının tanı kriterleri sadece kantitatif verilere dayanmaz; hastaların bu parametreler için aldıkları medikal tedaviler de dikkate alınır. Örneğin, hasta yüksek trigliseride yönelik tedavi alıyor ise ve buna bağlı trigliserid miktarı MetS tanı kriterlerinde belirlenen eşik değerin (150 mg/dL) altında olsa bile bu kriterin "karşılandığı" kabul edilir. Bu nedenle, hastaların yalnızca kantitatif kan sonuçları üzerinden MetS kriterini karşılayıp karşılamadığını kabul etmek hatalı sonuçlara sebep olacaktı. Bu sorunun üstünden gelmek adına hastaların mevcut kan sonuçları (AKŞ, TG, HDL) ve hastaların aldıkları medikal tedaviler birlikte değerlendirilerek kantitatif ölçümler, "MetS tanı kriterlerini karşılayanlar veya karşılamayanlar" şeklinde kategorik değişkenlere dönüştürüldü.

Yüksek kan basıncı ise yine MetS tanı kriterlerinde belirlenmiş olan düzeylere göre "var ya da yok" şeklinde kategorik değişken olarak ele alındı.

BÇ ve HDL değerlerinin cinsiyete göre değişen eşik değerleri nedeniyle, bu parametrelerin kantitatif analizlerinin toplam popülasyonda yapılması hatalı sonuçlara yol açabilirdi. Bu sebeple, verilerin kategorize edilmesi gerekti. Kadınlarda 88 cm ve üzeri, erkeklerde ise 102 cm ve üzeri bel çevresine sahip hastalar "kriteri karşılıyor" olarak sınıflandırıldı.

Tüm bu kategorik değişkenler skorlanarak toplam popülasyon MetS hastası olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayrıldı.

Kullanılan ultrason cihazı (RS85 Prestige ultrasound system (Samsung Medison Co. Ltd., Hongcheon-gun, Korea), CA1-7A konveks prob) karaciğerde %3'ün altındaki yağlanma oranlarını “<3” şeklinde verdiği için bu hastaların veri girişleri “3” şeklinde yapıldı.

Yağ fraksiyonunun MetS hastalığının tanısındaki eşik değeri ROC analizi ile tespit edilerek duyarlılık, özgüllük ve eşik değeri elde edildi. P değeri 0.05'in altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmaya toplam 275 hasta dahil edildi. Hastaların 165(%60) tanesi kadındı. Hastaların yaş ortalaması 53.88 idi (yaş aralığı: 20-84).

Genel olarak, tüm örnekleme, %37.5'lik (103) bir oran MetS kriterlerini karşılamazken, %62.5'lik (172) bir oran bu kriterleri karşılamaktaydı. Kadınlardan 98 (%59.4), erkeklerden 74 katılımcı (%67.3) MetS kriterlerini karşılamaktaydı. Tablo 4.1.

Tablo 4.1. Cinsiyete ve MetS tanısına göre hasta sayıları

Cinsiyet	MetS Hastası Olmayanlar	MetS Hastası Olanlar	Toplam
Kadın	67(%40.6)	98(%59.4)	165
Erkek	36(%32.7)	74(%67.3)	110
Total	103(%37.5)	172(%62.5)	275

4.2. KANTİTATİF YAĞ FRAKSİYONU BULGULARI:

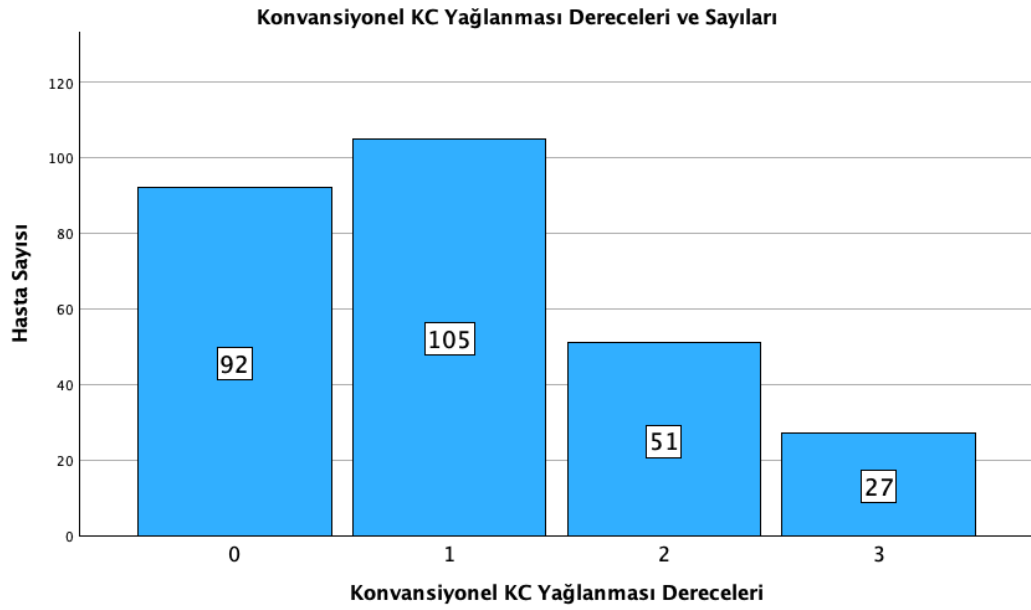
Kullanılan ultrason cihazı karaciğerde %3'ün altındaki yağlanma oranlarını <%3 şeklinde verdiği için bu hastaların veri girişleri ‘‘%3’’ şeklinde yapıldı.

Tablo 4.2. Kantitatif US yöntemi ile belirlenen karaciğer yağ fraksiyon değerleri analizi

İstatistik	Kantitatif US Yağ Fraksiyonu
Ortalama	10.2948
Standart Sapma	6.99665
Minimum	3.00
Maksimum	36.65

4.3. KONVANSİYONEL GRİ SKALA US BULGULARI:

Gri skala bulgularına göre 92(%33.5) hastada hepatosteatoz görülmezken, 105(%38.2) hastada derece 1, 51(%18.5) hastada derece 2, 27(%9.8) hastada ise derece 3 hepatosteatoz görüldü (Şekil 4.1).

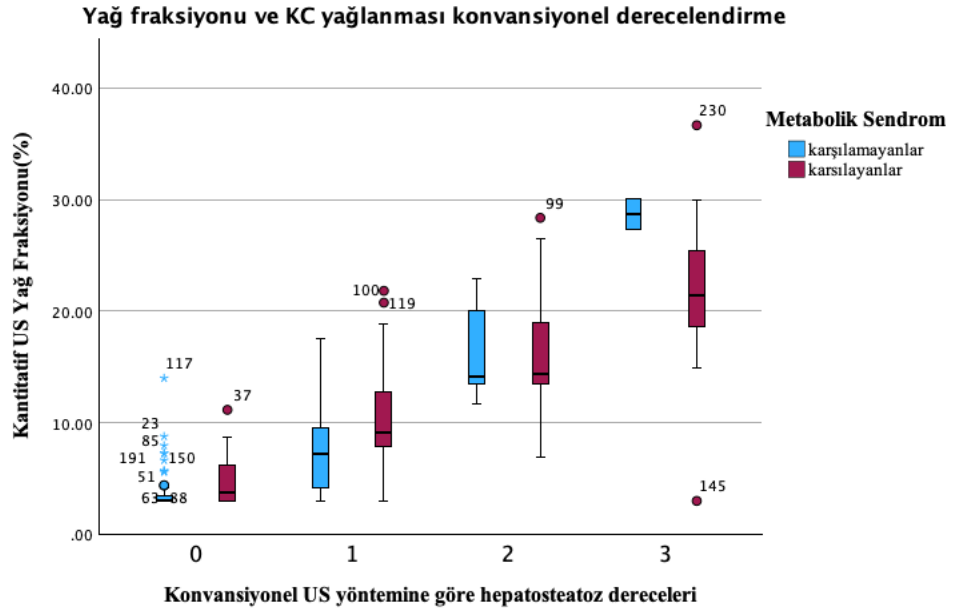


Şekil 4.1. Konvansiyonel US yağlı karaciğer derecelendirmesi

Tablo 4.3. KC yağlanması tanısında kantitatif US değerlerinin konvansiyonel US yöntemi ile yapılan tanımlayıcı ve korelasyon analizi

Kantitatif yağ fraksiyonu	Konvansiyonel hepatosteatozis dereceleri			
	0	1	2	3
Ortalama	4.1341	9.6695	16.0176	22.9081
Standart Sapma	2.05118	4.15845	4.73020	4.86117
Minimum	3.00	3.00	6.94	14.90
Maksimum	13.99	21.82	28.36	36.65
Spearman Korelasyon Katsayısı	0.848			
Sig.(2-tailed)	< .001			
N	275			

Kantitatif yağ fraksiyonu ve konvansiyonel ultrason derecelendirme arasında spearman korelasyonunda güçlü pozitif ilişki görüldü (Tablo 4.3). Derece arttıkça, kantitatif yağlanma oranı da belirgin şekilde artmaktaydı. Bununla birlikte standart sapmaların da arttığı görülmekte idi. (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Konvansiyonel karaciğer yağlanması derecelendirme sistemi ile kantitatif US korelasyonu

Tablo 4.4. KC yağlanmasının konvansiyonel derecelerine karşılık KC boyut ortalaması

Gri Skala Derecelendirme	N	Ortalama KC Boyutu	Standart Sapma
0	92	144.79	15.45
1	105	156.67	16.39
2	51	169.25	19.78
3	27	171.22	21.45
Toplam	275	156.46	19.85

4.4. VÜCUT ÖLÇÜMLERİ VE YAĞ FRAKSİYONU İLE KORELASYON ANALİZLERİ:

Tablo 4.5. Cinsiyete göre antropometrik ölçümler

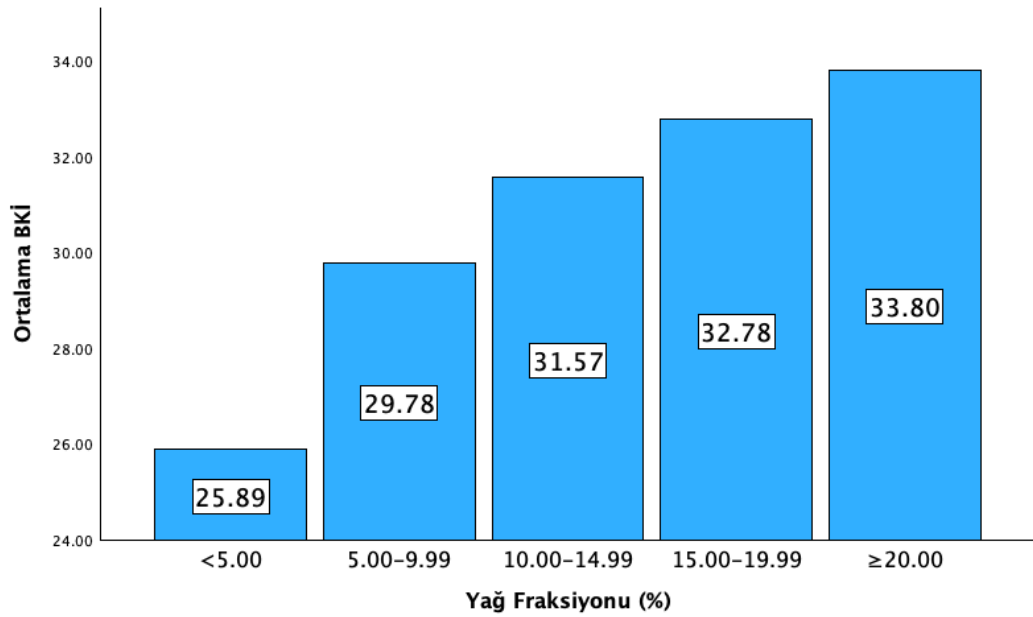
İstatistik	Vücut Ölçümleri			
	BÇ(Kadın)	BÇ(Erkek)	BKİ(Kadın)	BKİ(Erkek)
Ortalama	99.69	105.09	30.20	28.93
Standart Sapma	15.812	11.149	6.743	4.018
Minimum	62.00	77.00	17.63	20.76
Maksimum	150.00	135.00	54.11	42.94

Genel olarak, kadınların BKİ ortalamalarının erkeklerden daha yüksek olduğu ve dağılımın daha geniş bir aralığa sahip olduğu gözlemlenirken, BKİ değerlerinin kadınlar arasında daha yüksek bir standart sapma ile daha fazla değişkenlik gösterdiği görüldü. Erkeklerde ise BKİ değerlerinin daha dar bir dağılım sergilediği ve bel çevresi ortalamalarının kadınlardan daha yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca, erkeklerin bel çevresi dağılımı daha dar bir aralıkta olup daha düşük bir standart sapma gösterirken, kadınların bel çevresi değerlerinin daha geniş bir aralıkta dağıldığı gözlemlendi (Tablo 4.6).

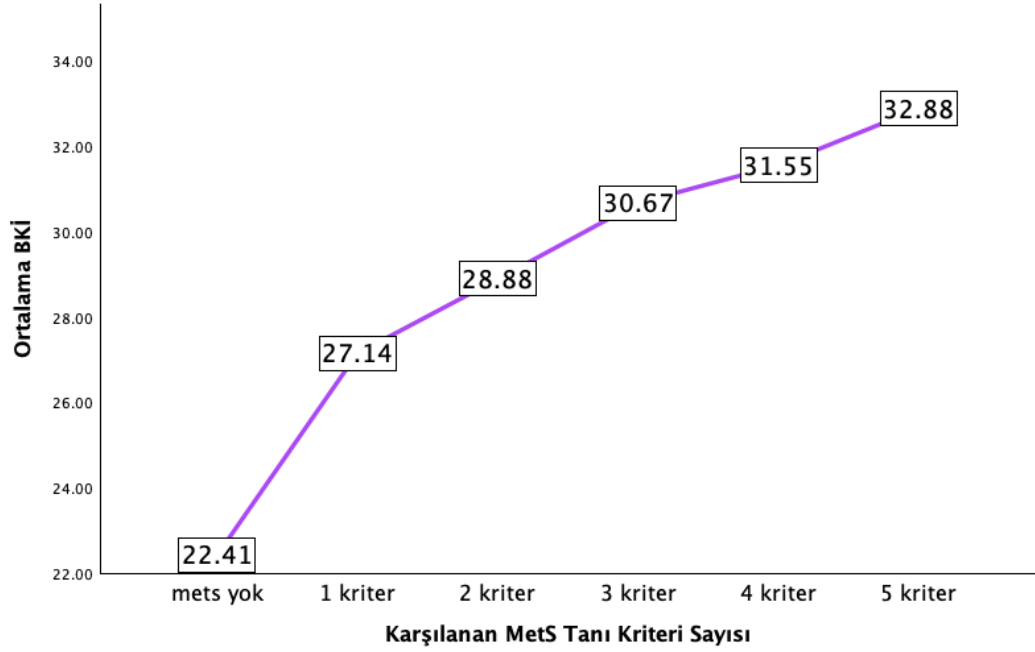
Tablo 4.6. Yağ fraksiyonu ve BKİ

BKİ	Yağ Fraksiyonu (%)				
	<5	5-10	10-15	15-20	>20
Ortalama	25.88	29.77	31.56	32.77	33.80
Standart Sapma	0.48	0.55	0.76	1.08	1.05

BKİ ile YF arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (Spearman: 0.535, p değeri <0.001). En yüksek BKİ ortalama farkı <%5 ile %5-10 arasındaki popülasyondaydı.



Şekil 4.3. Yağ fraksiyonu gruplarına göre ortalama BKİ seviyeleri



Şekil 4.4. Karşılanan MetS tanı kriteri sayısına göre ortalama BKİ seviyesi

Tablo 4.7. Yağ fraksiyonunun antropometrik ve kan basıncı ölçümleri ile korelasyon analizi

		Spearman Korelasyon Katsayısı	Sig.(2-tailed)	N
BKİ- Karaciğer Yağ Fraksiyonu(%)	Kadın	0.532	<0.001	165
	Erkek	0.560	<0.001	110
Bel Çevresi- Karaciğer Yağ Fraksiyonu(%)	Kadın	0.586	<0.001	165
	Erkek	0.542	<0.001	110
Yüksek Kan Basıncı Varlığı	-	0.205	<0.001	275

Kantitatif yağ fraksiyonunun BÇ ve BKİ ile arasında cinsiyet gruplarına göre yapılan spearman korelasyon testine göre her iki cinsiyette de anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0.001$). Kadınlarda BÇ artışı yağ fraksiyonunda daha fazla artışa neden olurken erkeklerde ise BKİ artışı yağ fraksiyonu artışına daha fazla neden olmakta idi.

Yüksek kan basıncı ile KYF arasında düşük düzeyli pozitif korelasyon bulundu (Spearman 0.205, p -değeri<0.001).

4.5. KAN TESTLERİ, KAN TESTLERİNİN METS VE YAĞ FRAKSİYONU İLİŞKİLERİ, METS KRİTERLERİNİN YAĞ FRAKSİYONU İLE İLİŞKİLERİ

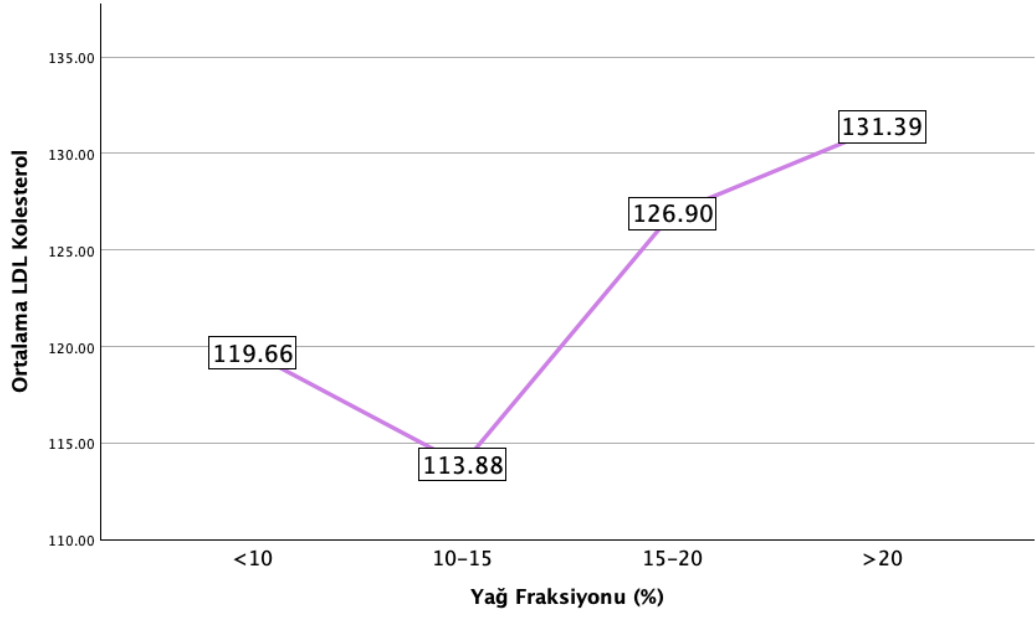
Tablo 4.8. Kan sonuçlarının tanımlayıcı analizleri

Test	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
HDL(Kadın)	55.05	15.06	13.00	118.00
HDL(Erkek)	43.19	11.92	23.00	83.00
Glukoz	125.86	50.76	71.00	416.00
Trigliserid	168.00	132.76	24.00	1393.00
LDL	120.51	43.02	11.00	237.00
HbA1c	6.64	1.58	5.00	13.70
ALT	24.13	18.26	4.00	137.00
AST	20.36	9.76	7.00	76.00

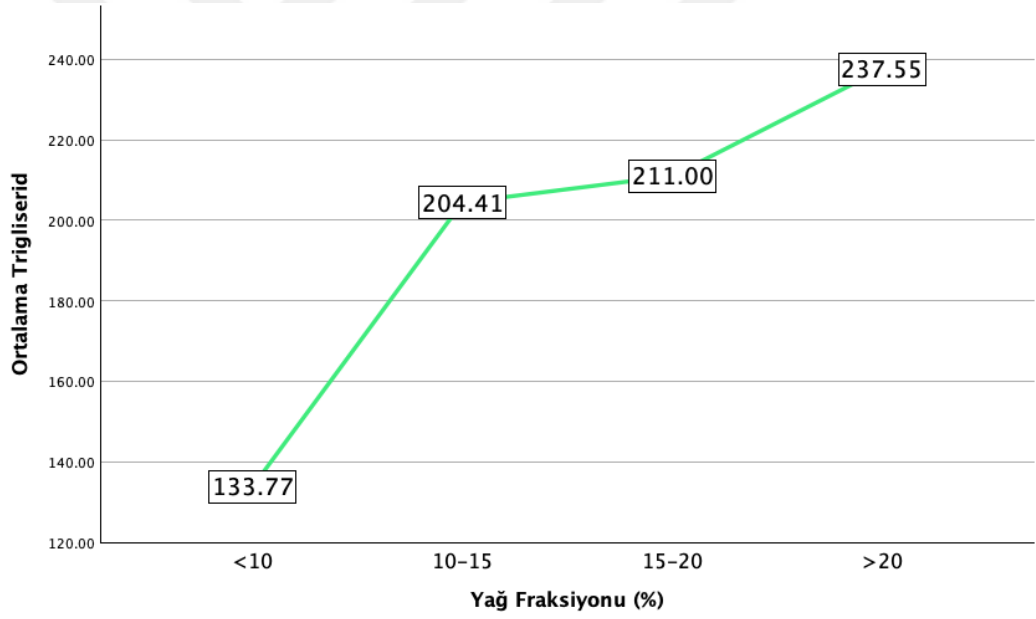
Tablo 4.9. Yağ fraksiyonu ve kan testlerinin spearman korelasyonları

	Spearman Korelasyon Katsayısı	Sig.(2-tailed)	N
ALT	0.534	<0.001	275
ALT/AST	0.492	<0.001	275
Glukoz	0.456	<0.001	275
HbA1c	0.454	<0.001	271
Trigliserid	0.453	<0.001	275
Trigliserid/HDL	0.443	<0.001	275
AST	0.370	<0.001	275
Total Kolesterol/HDL	0.309	<0.001	275
LDL	0.062	0.322	261
HDL(Kadın)	-0.360	<0.001	165
HDL(Erkek)	-0.206	<0.001	110

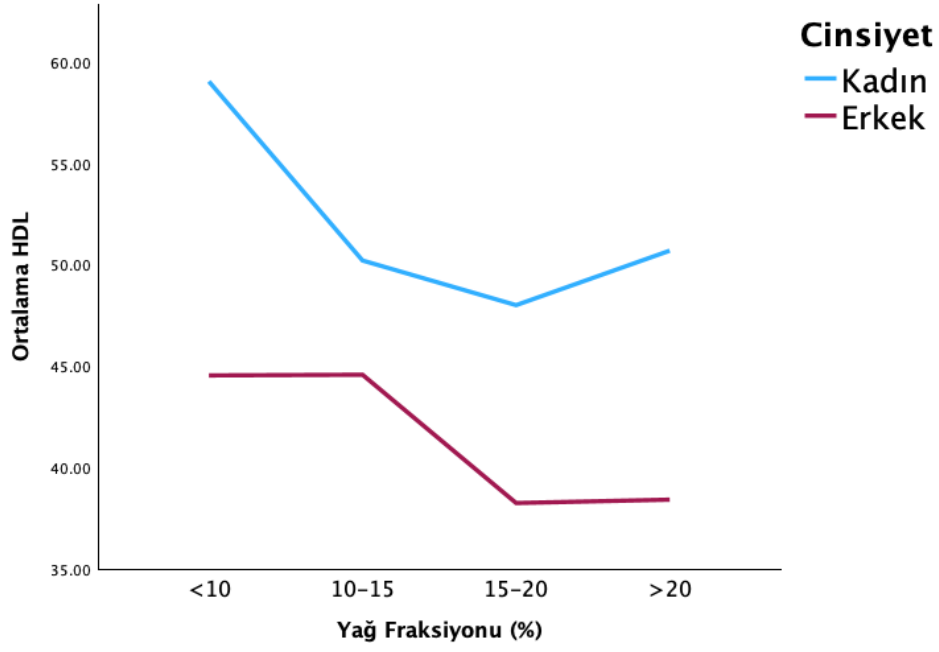
Kan testlerinden KYF ile en yüksek korelasyon ALT ile gösterildi. En düşük korelasyon LDL ile olup anlamlı değildi (p değeri: 0.322). ALT ve AST, yağ fraksiyonu ile pozitif korelasyon göstermekte olup bu korelasyon ALT düzeylerinde daha belirgin bulundu. ALT/AST oranı da ikinci en yüksek korelasyon katsayısına sahipti (Spearman: 0.492, p <0.001). Tabloda gösterildiği gibi karaciğer yağlanma oranı arttıkça ALT/AST oranı da artış gösterdi (Şekil 4.6). En düşük anlamlı korelasyon katsayısı erkek hastalardaki HDL düzeyleri ile görüldü (Tablo 4.10).



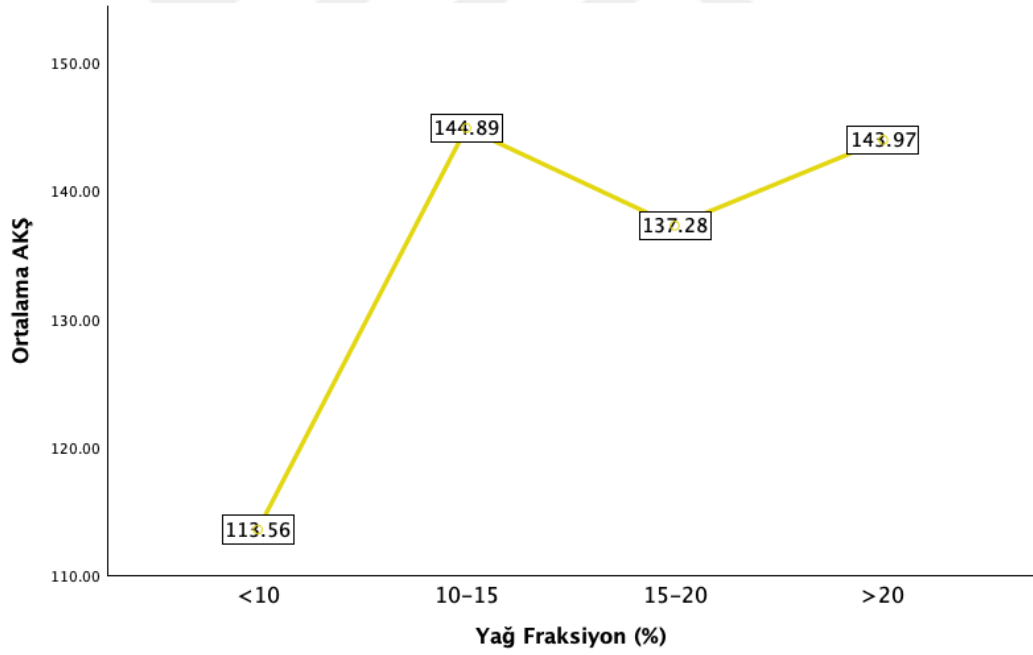
Şekil 4.6. Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama LDL kolesterol seviyeleri



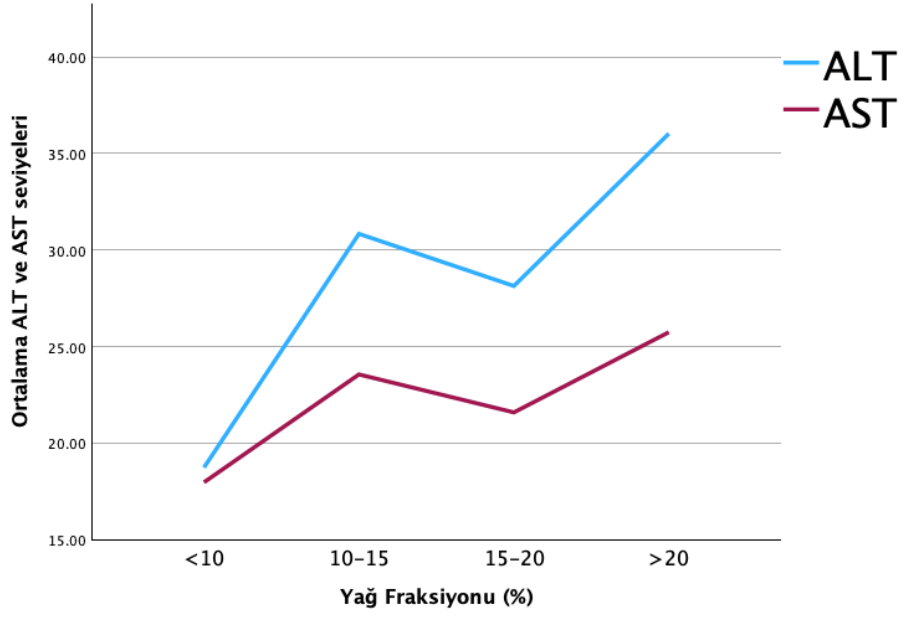
Şekil 4.7. Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama trigliserid seviyeleri



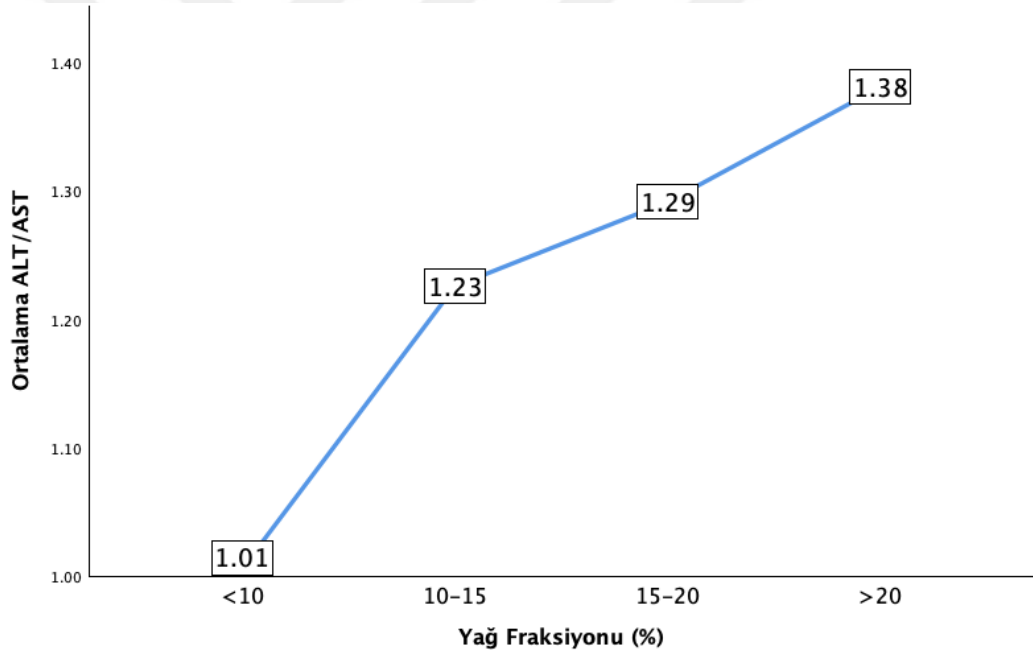
Şekil 4.8. Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama HDL kolesterol seviyeleri(Cinsiyete göre)



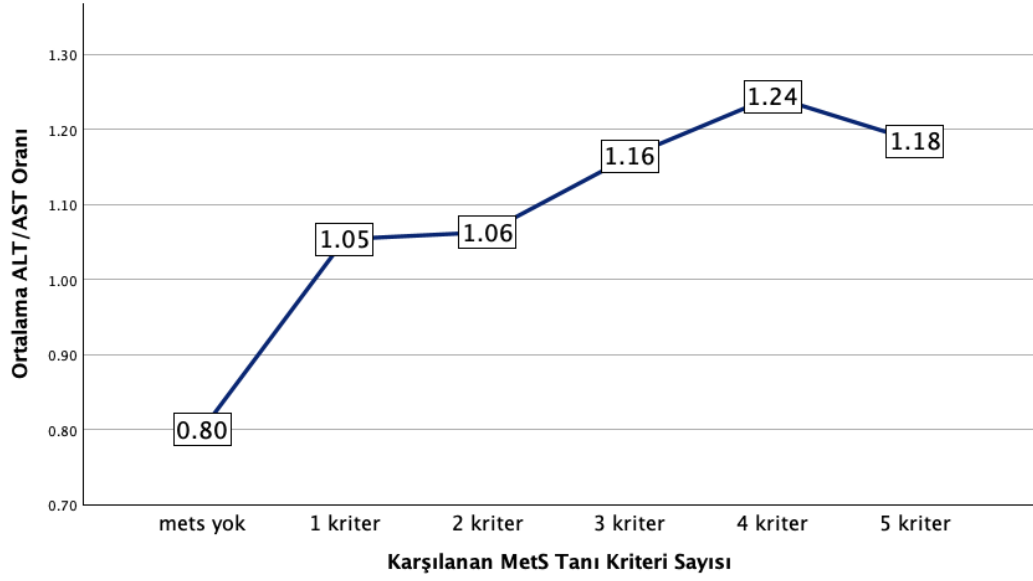
Şekil 4.9. Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama AKŞ seviyeleri



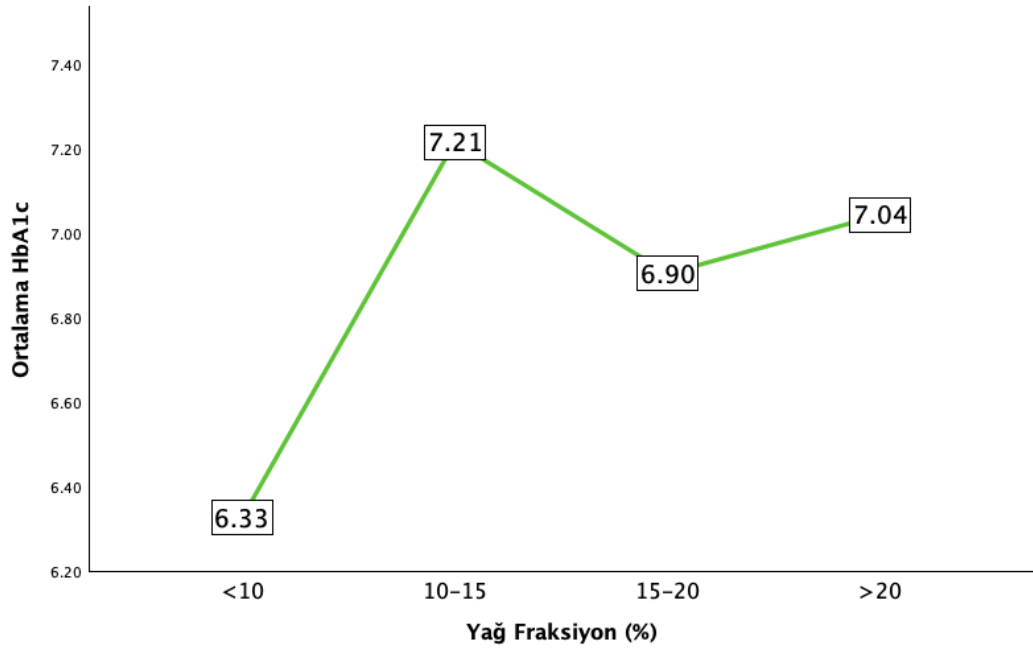
Şekil 4.10. Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama ALT ve AST seviyeleri



Şekil 4.11. Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama ALT/AST oranı



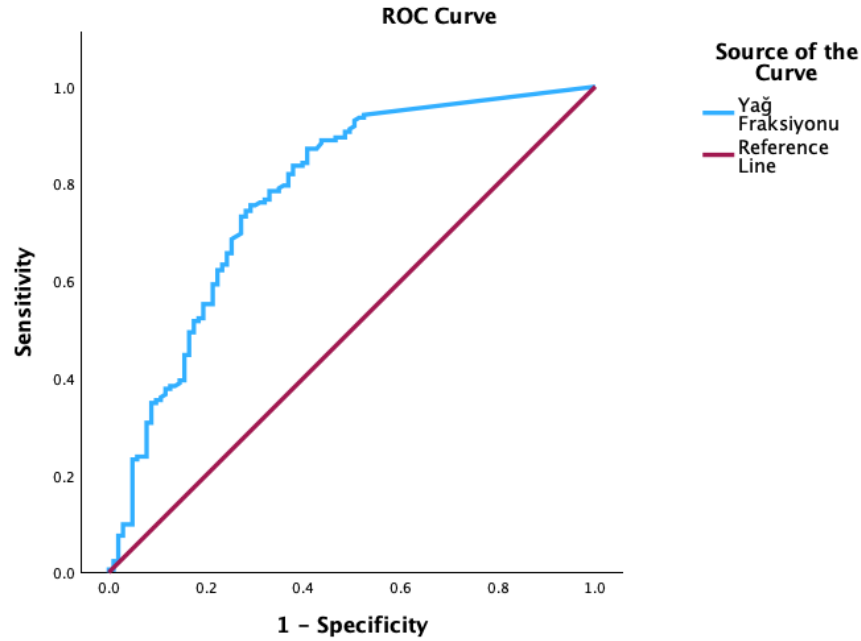
Şekil 4.12. Karşılanan MetS tanı kriteri ile ortalama ALT/AST oranının grafiği



Şekil 4.13. Kantitatif yağ fraksiyonuna göre ortalama HbA1c seviyeleri

Karşılanan MetS kriter sayısı ile ALT/AST oranında da pozitif anlamda korelasyon mevcuttur (Spearman: 0.309, p değeri:<0.001). Karşılanan MetS kriter sayısı ile HbA1c ile de pozitif anlamda korelasyon mevcuttur (Spearman: 0.540, p değeri:<0.001).

4.6. YAĞ FRAKSİYONUNUN METS TANISINDAKİ ROC VE AUROC ANALİZLERİ



Şekil 4.14. Yağ fraksiyonunun MetS tanısındaki ROC analizi

Tablo 4.10. Yağ fraksiyonu, TAI ve TSI değerlerinin MetS tanısındaki ROC-AUC analizi

	AUROC	Std.Error(a)	(P)	Eşik Değer
Yağ Fraksiyonu	0.779	0.030	0.001	7.3600
Ortalama TAI	0.764	0.030	0.001	0.7250
Ortalama TSI	0.768	0.032	0.001	88.5450

Kantitatif yağ fraksiyonunun MetS tanısındaki eğri altında kalan alanın (AUROC) analizi öncelikle her iki cinsiyet grubunda ayrı ayrı elde edildi ve aradaki fark anlamlı bulunmadı (AUC farkı = 0.035, $p = 0.655$). Bu sebeple kantitatif US yöntemleri (yağ fraksiyonu, TAI ve TSI) değerlerinin MetS tanısındaki AUROC değerleri cinsiyetten bağımsız olarak elde edildi.

Bu yöntemler içerisinde de AUROC'unun en yüksek olduğu yöntem yağ fraksiyonuydu. Yağ fraksiyonunun optimal eşik değeri %7.36 olarak belirlendi (Tablo 4.11). Bu aşamadan sonra MetS hastalığının tespitindeki etkinliğini (duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değer gibi) diğer kriterler ile kıyaslayabilmek adına yağ oranı <7.36 olanlar “düşük yağ oranı”, ≥ 7.36 olanlar ise “yüksek yağ oranı” olarak kategorize edildi.

4.7. METS, METS KRİTERLERİ VE KANTİTATİF YAĞ FRAKSİYONUN ANALİZİ:

Tablo 4.11. MetS tanısında kullanılan testler ve yağ fraksiyonunun hasta ve hasta olmayan popülasyondaki crosstab analizi

Test türü	Kriteri Karşılama	MetS olmayanlar	Mets olanlar	Toplam	(P)
TG	-	93(%90.3)	66(%38.4)	159(%57.8)	<0.001
	+	10(%9.7)	106(%61.6)	116(%42.2)	
Kan Basıncı	-	84(%81.6)	39(%22.7)	123(%44.7)	<0.001
	+	19(%18.4)	133(%77.3)	152(%55.3)	
AKŞ	-	65(%63.1)	17(%9.9)	82(%29.8)	<0.001
	+	38(%36.9)	155(%90.1)	193(%70.2)	
HDL	-	91(%88.3)	78(%45.3)	169(%61.5)	<0.001
	+	12(%11.7)	94(%54.7)	106(%38.5)	
Yağ Fraksiyonu	-	73(%70.9)	42(%24)	116(%42.2)	<0.001
	+	30(%29.1)	130(%76)	159(%57.8)	
Bel Çevresi	-	57(%55.3)	16(%9.3)	73(%26.5)	<0.001
	+	46(%44.7)	156(%90.7)	202(%73.5)	

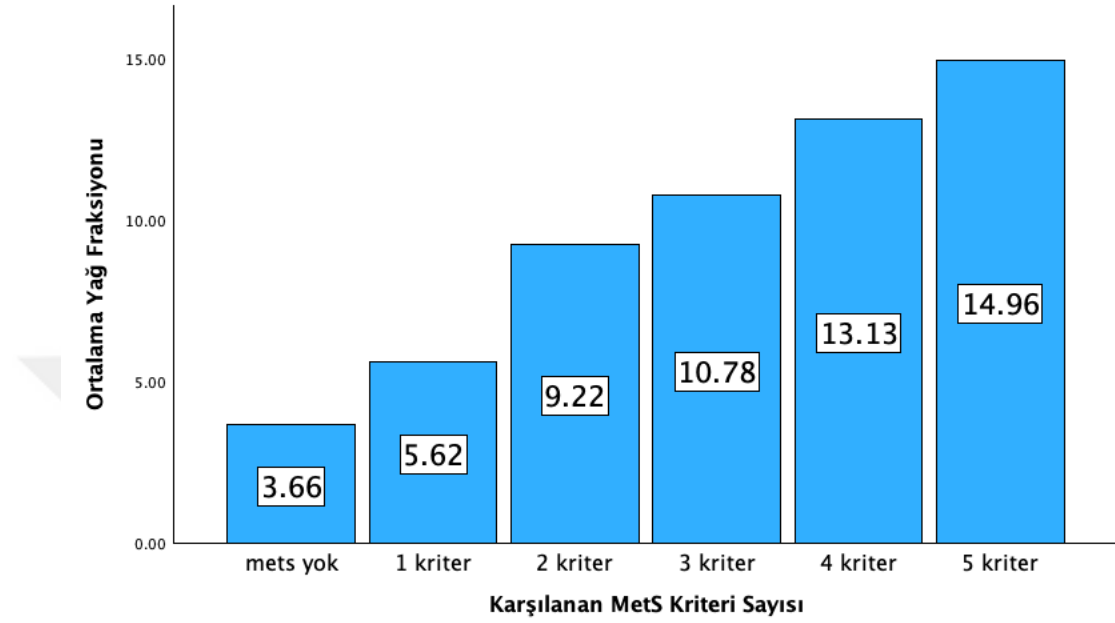
MetS kriterlerini karşılayan bireylerin %76'sı yüksek yağ fraksiyonu grubunda(>%7.36) yer alırken, bu kriterleri karşılamayan bireylerin yalnızca %29.1'i yüksek yağ fraksiyonu grubunda yer almaktaydı. Buna karşılık, MetS kriterlerini karşılamayan bireylerin %70.9'u düşük yağ fraksiyonu grubunda yer alırken, bu oran MetS kriterlerini karşılayan bireylerde %24.0 olarak tespit edildi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. MetS tanısında kullanılan 5 kriter ve yüksek yağ fraksiyonunun duyarlılık ve özgüllük kıyaslaması

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
Kan Basıncı Kriteri	77.3	81.6	87.5	68.3
Trigliserid Kriteri	61.6	90.3	91.4	58.5
Bel Çevresi Kriteri	90.7	55.3	77.2	78.1
AKŞ Kriteri	90.1	63.1	80.3	79.3
HDL Kriteri	54.7	88.3	88.7	53.8
Yüksek Yağ Fraksiyonu	75.6	70.9	81.3	63.5

MetS tanısında kullanılan 5 kriterin ve yüksek yağ fraksiyonunun (>%7.36) MetS tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü tabloda gösterildi (Tablo 4.13). Buna göre, MetS

tanısında en duyarlı kriter BÇ olup, en yüksek özgüllüğe sahip kriter ise trigliseritti. Yüksek yağ fraksiyonu, duyarlılık açısından trigliserit ve HDL kriterlerinin önünde, özgüllük açısından ise BÇ ve AKŞ kriterlerinin önünde yer aldı (Tablo 4.13). Yüksek yağ fraksiyonu pozitif ve negatif prediktif değer açısından da dördüncü sırada yer edinmiştir (Tablo 4.13).



Şekil 4.15. Karşılanan MetS kriter sayısına göre ortalama yağ fraksiyonu

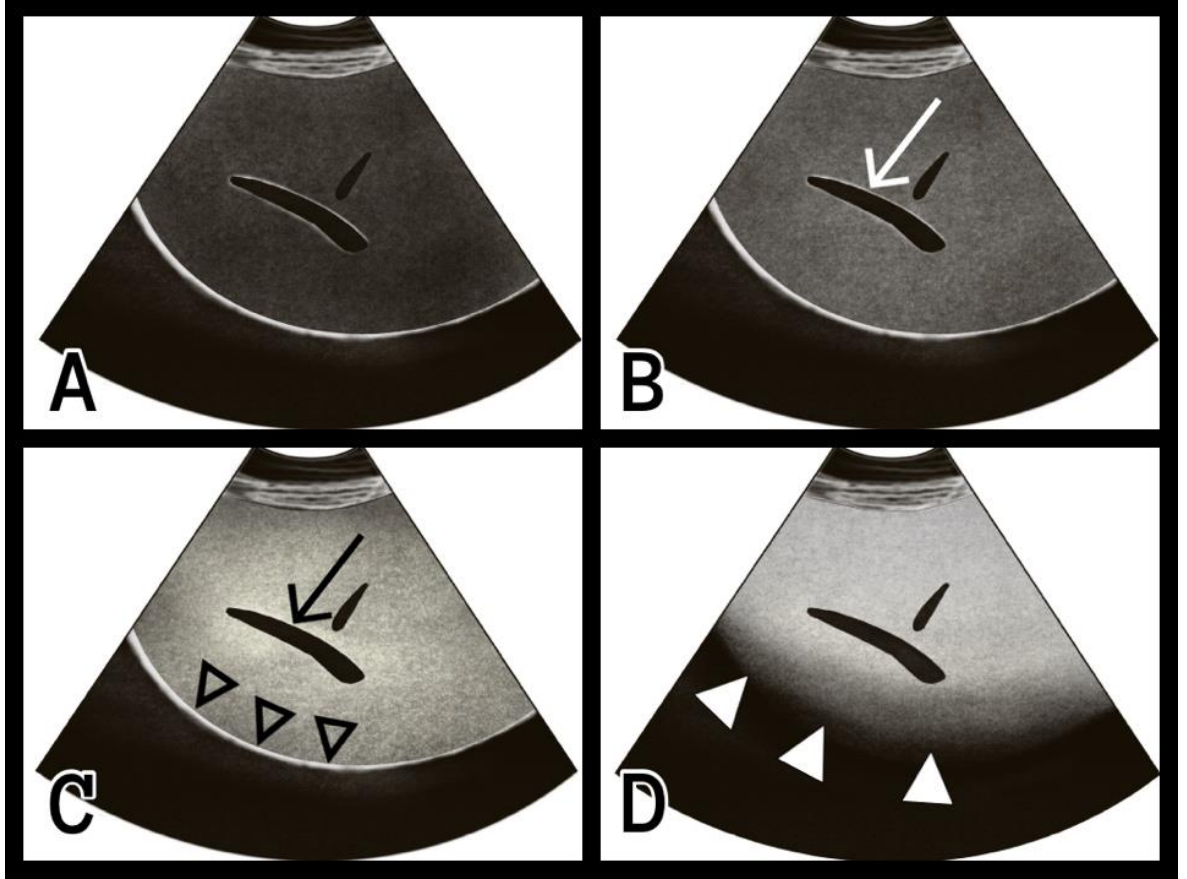
4.8. LOJİSTİK REGRESYON

Tablo 4.13. MetS tanısında kullanılan kriterler ve yağ fraksiyonunun lojistik regresyon analizleri

	P değeri	Exp(B)	CI 95 %		Ki-kare	Doğruluk Yüzdesi
			En Düşük	En Yüksek		
AKŞ	<0.001	15.596	8.215	29.608	88.549	80.0
HDL	<0.001	9.139	4.664	17.907	55.577	67.3
HT	<0.001	15.077	8.171	27.821	95.531	78.9
TG	<0.001	14.936	7.263	30.718	79.786	72.4
BÇ	<0.001	12.082	6.341	23.020	70.205	77.5
Yağ Fraksiyonu	<0.001	7.532	4.349	13.045	58.344	73.8

Lojistik regresyon analizlerinin hepsi ayrı ayrı yapıp tek bir tabloda verilmiştir. Bu lojistik regresyon analizinde, AKŞ, HDL, HT, TG, BÇ kriterleri ve yağ fraksiyonu bağımsız değişkenlerinin hepsi MetS üzerinde güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı etkiler göstermekteydi (p değeri <0.001) (Tablo 4.14). Doğruluk yüzdesine baktığımızda ise sıralamada yağ fraksiyonunun %73.8 ile TG ve HDL kriterinin önüne geçtiği görüldü.

5. GÖRÜNTÜLER

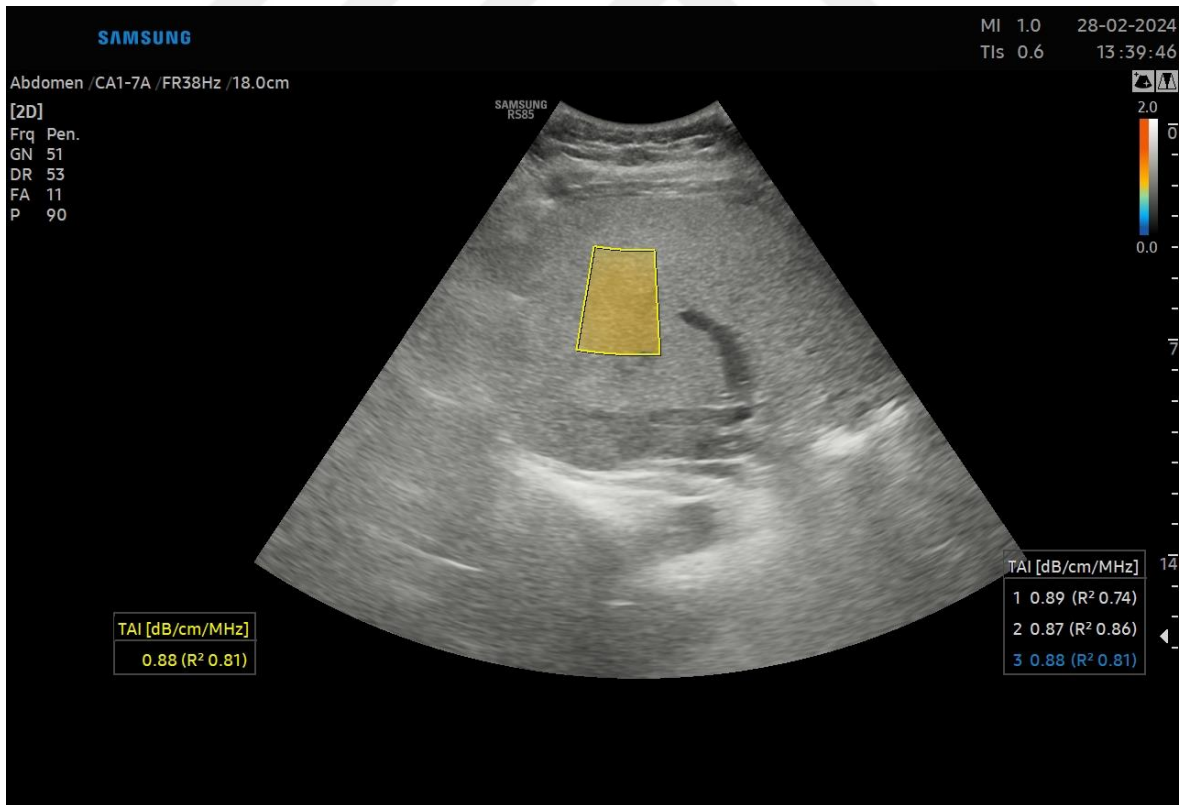


Şekil 5.1. Konvansiyonel US ile hepatosteatozis derecelendirmesi (İllüstrasyon)

A) Grade 0: KC parankim ekojenitesi tabii. **B)** Grade 1: KC parankim ekojenitesi hafif artmış fakat periportal ekojenite (beyaz ok) ve diafram ekojenitesi hala görülebiliyor. **C)** Grade 2: KC parankim ekojenitesi orta düzeyde artmış. Periportal ekojenite seçilemiyor (siyah ok). Diafragma ekojenitesi hala seçilebiliyor (içi boş ok başları). **D)** Grade 3: KC parankim ekojenitesi ileri düzeyde artmış. Artık diafram ekojenitesi de seçilemiyor (beyaz ok başları).



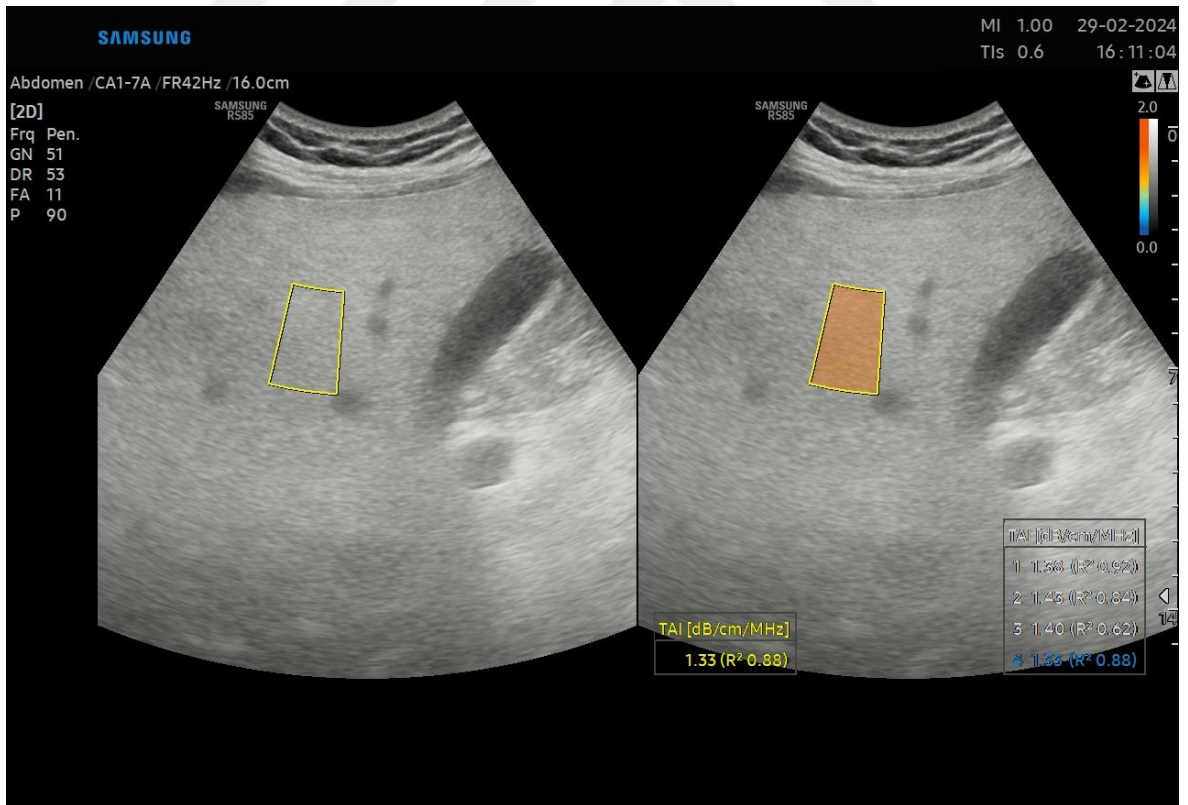
Şekil 5.2. Grade 2 karaciğer yağlanması mevcut olguda EzHRI ölçümü



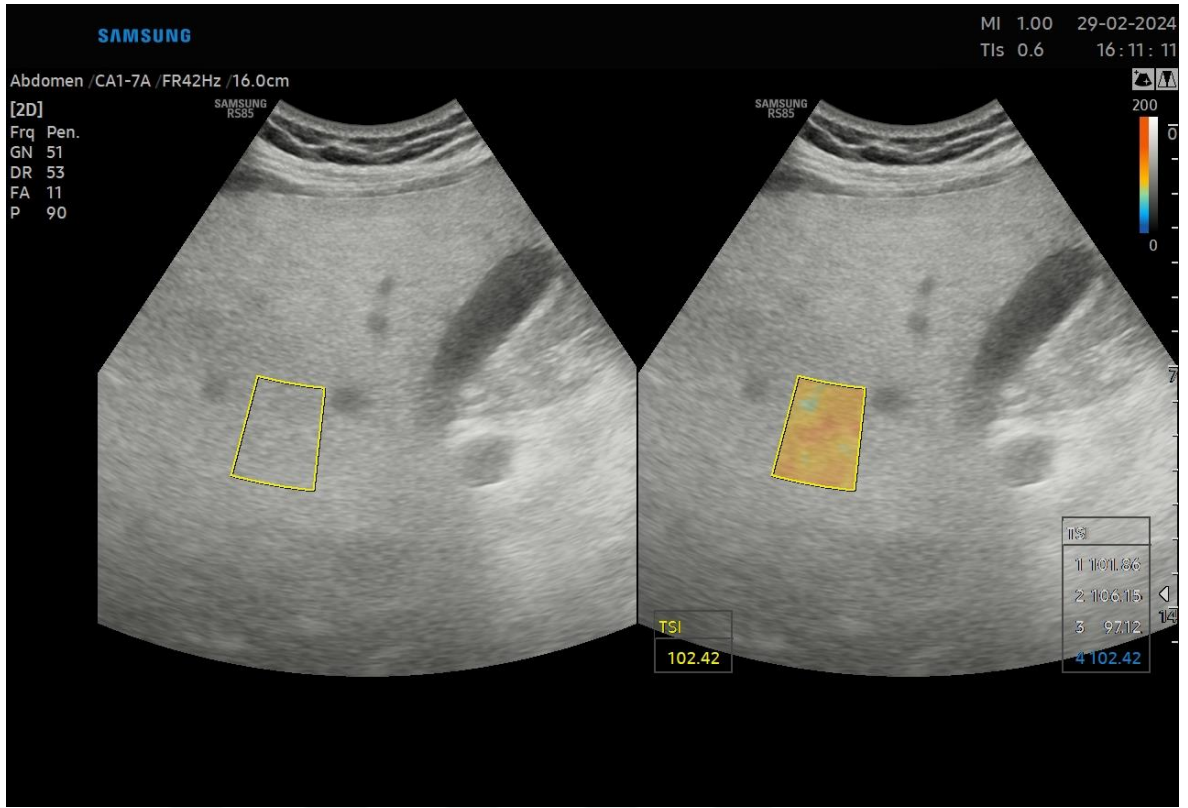
Şekil 5.3. Grade 2 karaciğer yağlanması mevcut olguda TAI ölçümü



Şekil 5.4. Grade 2 karaciğer yağlanması mevcut olguda TSI ölçümü



Şekil 5.5. Grade 3 karaciğer yağlanması mevcut olguda TAI ölçümü



Şekil 5.6. Grade 3 karaciğer yağlanması mevcut olguda TSI ölçümü



Şekil 5.7. Grade 3 karaciğer yağlanması mevcut olguda konvansiyonel US. Diafram sınırları silinmiş. Yapılan kantitatif US'de %22 yağlanma oranı bulundu.

6. TARTIŞMA

Karaciğer yağlanması'nın erken tanısı KVH ve NASH gibi birçok metabolik hastalık ile ilişkili komorbiditenin önüne geçmek adına çok önemlidir. MetS de karaciğer yağlanması ile yakın ilişkili bir durumdur. Bu hastaların tespiti ve gerekli yönlendirmelerin yapılması elzemdir.

Karaciğer yağlanması'nın MetS tanı kriterlerinde yer almamasına rağmen, MetS ile yakından ilişkili olması ve yeni ultrason teknolojileri ile karaciğer yağlanması'nın kantitatif ve objektif değerlerle değerlendirilebilmesi, çalışmamızın temel motivasyonunu oluşturmuştur. Bu bağlamda, herhangi bir nedenle karaciğer ultrasonu incelemesi yapılan hastalarda kantitatif yağ fraksiyonu (KYF) ölçümünün, henüz tanı almamış MetS olgularında uyarıcı bir gösterge olup olamayacağı sorusu ortaya çıkmıştır.

Karaciğer yağlanmasında uzun yıllardır yaygın olarak konvansiyonel ultrason kullanılmaktadır. Konvansiyonel US sonuçlarında interobserver ve intraobserver farklılıklar ortaya çıkabildiği gibi, yağlanma derecelerinin 0-1-2-3 olarak dört kategoriye ayrılması, daha spesifik bir eşik değeri tanımlanmasının önünde bir engel olarak görülmektedir. Buna karşın, TAI ve TSI ölçümlerine dayanan kantitatif yağ fraksiyonu (KYF) ölçümü, karaciğerdeki yağlanma derecesini kantitatif olarak belirleme imkanı sunmaktadır. Dolayısı ile kantitatif değerler kullanılarak belirlenebilecek spesifik bir eşik değeri MetS tanısını koymada yardımcı olabileceği öngörülmüştür.

Bununla birlikte hastaların yalnızca MetS kriterlerinde yer edinmiş ölçümleri değil, LDL, HbA1c, BKİ gibi MetS ve karaciğer yağlanması ile ilişkili olabilecek fakat MetS kriterlerinde hali hazırda yer almayan parametreler de çalışmamız içerisinde yer almıştır.

6.1. KONVANSİYONEL VE KANTİTATİF US

Hastaları değerlendirirken amaçlarımızdan biri, konvansiyonel ultrason (US) ile kantitatif ultrasonun ne ölçüde korelasyon gösterdiğini belirlemektir. Bunu yapmadan önce kantitatif ultrason yönteminin KY için ne kadar objektif ve etkin bir yöntem olduğunu anlamamız gerekiyordu. Ne var ki çalışmamızda, kantitatif ultrasonun objektifliğini kıyaslayabileceğimiz histopatolojik inceleme gibi altın standart ya da etkinliğini kanıtlamış

olan MRG gibi üçüncü bir yöntem kullanmadığımız için literatürdeki çalışmalara başvurduk. Histolojik verileri bulunan 61 hastanın görüntüleme yöntemlerinin tanı performanslarını kıyaslayan bir çalışmada, doğruluk oranları konvansiyonel US için %51.7, atenuasyon katsayısı için %61.7, geri saçılım katsayısı için %68.3, MRG-PDFF için %76.7 olarak rapor edilmiştir (54). Toplam 204 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada ise geri saçılım katsayısı ve MRG-PDFF arasında yüksek korelasyon olduğu görülmüştür (R: 0.80; p değeri<.001) (55). Başka bir çalışmada ise atenuasyon katsayısı ve geri saçılım katsayısının MRG-PDFF ile Pearson korelasyon katsayıları sırasıyla 0.659 ve 0.727 olarak bulunmuş ve her ikisi de yüksek korelasyon göstermiştir (p değeri ikisi için de <.001) (56). Bu bulgular, kantitatif ultrason yönteminin objektifliğini ve doğruluğunu kanıtlanmış diğer yöntemlerle yüksek düzeyde korelasyon gösterdiğini ortaya koyarak, konvansiyonel yöntemlerle kıyaslama yaparken kantitatif US yöntemlerinin de kullanılabileceğine işaret etmiştir.

Çalışmamızda konvansiyonel US metodu, KY tanısında kantitatif YF ile çok güçlü pozitif korelasyon göstermektedir. Fakat konvansiyonel US’de yağlanma derecesi arttıkça standart sapma derecesi de artmıştır. En düşük standart sapma %2.05 ile konvansiyonel US’ye göre derece 0 yağlanması olan hastalarda görülmektedir (Tablo 4.4). Bu durumu, daha önce belirttiğimiz gibi, kantitatif yağ fraksiyonu %3’ün altında olan tüm hastaları “%3” olarak kabul etmiş olmamızla açıklıyoruz.

6.2. BÇ ve BKİ ÖLÇÜMLERİNİN METS ve KY’DEKİ YERLERİ

Vücuttaki yağlı dokuları kabaca visseral adipöz doku (VAD) ve subkutanöz adipöz doku (SAD) ikiye ayırabiliriz (57). İnternal organların çevresinde biriken VAD’nin, KVH, HT, T2DM, KY ve MetS gibi metabolik hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmektedir (58,59). Maalesef bu iki farklı yağlı dokunun ayrımını MR ya da BT kullanmadan kesin olarak yapabilmenin antropometrik bir yolu yoktur. Her ne kadar klinik pratikte sıklıkla kullanılan BÇ ve BKİ ölçümleri de bu ayrımı kesin olarak veremese de VAD miktarına dair ipuçları sunup indirekt belirteç olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda BÇ ve BKİ ölçümlerinin VAD tahmininde korelasyon katsayılarının sırasıyla 0.50-0.87, 0.67-0.84 olduğu görülmüştür (60). 2018 yılında yayımlanan ve toplam 16.129 katılımcıyı kapsayan bir meta-analizde BÇ’nin VAD tahmininde BKİ’ye göre daha iyi olabileceği belirtilmiştir (61). Başka bir çalışmada da BÇ’nin, TG ile birlikte birlikte değerlendirildiğinde, yaklaşık %80 olasılıkla artmış VAD seviyelerini öngördüğü gösterilmiştir (62). BÇ ölçümü, MetS hastalığının tanı kriterlerinden birisi olmasının yanı sıra KY ile de pozitif bir ilişkiye sahiptir ve hastalığın önemli bir öngörücüsüdür (63,64). Bu

konuda BÇ ve BKİ'nin birlikte kullanılmasını savunan çalışmalar da mevcuttur. 6.298 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada BKİ ve BÇ değerlerinin beraber değerlendirilmesinin, MetS hastalığının tahmin edilmesinde bu iki ölçümden herhangi birinin tek başına kullanılmasından daha güçlü bir öngörü sağladığı gösterilmiştir (65). Eriko Ishibashi ve ark. 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada BÇ'nin erkeklerde karaciğer yağlanması ile pozitif korelasyonunun olduğunu fakat kadınlarda bu korelasyonun olmadığını bildirmiştir (66). Çalışmamızda ise her iki cinsiyette bu korelasyonun pozitif yönde olduğu bulundu (Tablo 4.9).

BÇ ve BKİ ölçümlerinin karşılanan MetS tanı kriteri sayısı ile yapılan korelasyon analizinde ise BÇ'nin kadınlarda erkeklere göre daha anlamlı olduğu gözlemlendi (R: 0.594, R: 0.548). Aynı korelasyona BKİ için bakıldığında ise spearman korelasyon katsayısında düşme görüldü. (Spearman: 0.459, p-değeri <0.001). Bu fark, BKİ'nin aksine BÇ'nin zaten MetS tanı kriterlerinden birisi olması ile açıklanabilir. Zira aynı korelasyon analizlerini, antropometrik ölçümler ve yağ fraksiyonu ile test ettiğimizde anlamlı bir farklılık elde etmedik.

6.3. HİPERLİPİDEMİNİN METS ve KY'DEKİ YERİ

Hiperlipideminin, özellikle hipertrigliserideminin KY ve MetS ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bilinmektedir (67,68). Çalışmamızda, hipertrigliserideminin KYF ile olan ilişkisi, diğer kolesterol parametreleriyle karşılaştırıldığında, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu sonuçlar göstermektedir (69). TG yüksekliği, KYF ile orta derece pozitif korelasyon gösterirken, HDL düzeyleri orta derecede negatif korelasyon göstermektedir (Tablo 4.11). LDL kolesterol, MetS tanı kriterleri arasında yer almamasına rağmen lipid metabolizmasındaki önemli rolü ile MetS ve KVH ile yakın ilişkilidir. Danimarka'da 108.243 katılımcının 9.4 yıl boyunca takibi ile yürütülen bir çalışmada LDL seviyeleri ile KVH bağlı ölüm riski arasında anlamlı pozitif ilişki gözlemlenmiştir (70). MetS'in kendisi de KVH için LDL seviyelerinden bağımsız yüksek risk faktörlerinden birisidir. Bu nedenle MetS tanı kriterlerinde LDL seviyeleri bulunmamaktadır (71). Çalışmamızda da gerek MetS ile LDL arasında gerek ise yağ fraksiyonu ile LDL arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 4.11).

TG'nin HDL ile oranının karaciğer yağlanması ile güçlü bir ilişkisi olduğuna dair literatürde deliller mevcuttur (72). Tayvan'da, konvansiyonel US yöntemleri kullanılarak 44.943 hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada TG/HDL oranı 2'nin, TK/HDL oranının ise 4'ün üzerine çıkan hastalarda karaciğer yağlanması riskinin belirgin arttığı görülmüş (73).

Bizim çalışmamızda da TG/HDL ve TK/HDL oranlarını KYF ile kıyasladık ve TG/HDL oranında daha kuvvetli ve anlamlı pozitif korelasyon bulduk (Tablo 4.11).

6.4. HbA1C’NİN METS ve KY’DEKİ YERİ

HbA1c, son 3 aylık kan glukoz seviyesini yansıtan bir parametre olup, klinik pratikte glisemik kontrolün takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği, %6.5 HbA1c seviyesini Tip 2 Diyabet (T2DM) için, %5.7-6.4 aralığını ise prediabet için eşik değerler olarak tanımlamaktadır (74). Diyabeti olmayan popülasyonda yapılan bir çalışmada, %5.65 HbA1c seviyesinin MetS hastalığında tanısıl kriter olarak kullanılabileceği önerilmiştir (75).

Literatürle uyumlu olarak, HbA1c’nin KY ile pozitif ilişkisi çalışmamızda da doğrulanmıştır (76) (Tablo 4.11). Ancak, hemoglobinoziter ya da eritrosit turnoverını hızlandıran durumların (hemolitik anemi, eritropoietin tedavisi gibi) yanıltıcı sonuçlara yol açabileceği göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir (77). Çalışmamızda AKŞ ile KY arasındaki ilişki, HbA1c ile KY arasındaki ilişki ile kıyaslandığında iki parametrenin de belirgin üstünlüğü gösterilmemiştir (Tablo 4.11).

ALT ve AST’nin MetS ve KY’deki yeri

ALT ve AST, uzun zamandır karaciğer fonksiyonunu ve hasarını değerlendirmek için kullanılan bir biyomarkırlardır. Özellikle obez olmayan bireylerde, daha yüksek ALT/AST oranının, karaciğer yağlanması gelişmesi riski ile ilişkili olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (78,79). Yüksek ALT ve AST seviyeleri, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak MetS için yüksek pozitif prediktif bir faktördür (80). Çalışmamızda, KYF ile ALT arasında, AST ile olduğundan daha yüksek bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca ALT/AST oranı ve KYF arasında da orta düzeyli pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.11). Karşılana MetS kriter sayısı arttıkça, ortalama ALT/AST oranının da artış gözlemlenmiştir (Spearman:0.309, p değeri: <0.001) (Şekil 4.12).

6.5. KANTİTATİF US’NİN METS TANISINDAKİ YERİ

Araştırdığımız kadarı ile literatürde kantitatif US yöntemi ile derecelendirilen karaciğer yağlanması düzeyinin MetS tanı kriterleri ile kıyaslanmasına ait çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda YF düzeyi ve MetS için karşılana kriter sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Spearman: 0.536; p değeri<0.001) (Şekil 4.15). Ardından toplam popülasyonda MetS tanısı için yaptığımız ROC analizinde TAI, TSI ve YF değerleri

içerisinde en yüksek AUC değerinin YF'ye ait olduğunu bulduk (Tablo 4.12). Ardından MetS tanısı için YF ROC analizini önce cinsiyetlere ayırarak yaptık ve anlamlı bir AUC farkı bulamayınca (AUC farkı = 0.035, $p = 0.655$) toplam popülasyonda yaptığımız ROC analizini MetS için eşik değeri kabul ettik (%7.36).

MetS'in diğer kriterleri ile kıyasladığımızda yüksek YF'nin (>%7.36) MetS tanısında duyarlılığı %75.6, özgüllüğü %70.9 doğruluk yüzdesi ise %73.8 oranında tespit edildi (Tablo 4.15 ve Tablo 4.16). Yapılan lojistik regresyon analizinde yüksek YF düzeyinin MetS ihtimalini 7.532 kat artırdığını görüyoruz Tablo 4.16. YF'yi zaten hastalığın kendisini oluşturan bileşenler ile kıyasladığımız gerçeğini göz ardı etmezsek MetS tanısındaki önemini daha iyi anlayabiliriz.



7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın temel sınırlılıkları tek merkezde yürütülmüş olması ve hasta sayısının sınırlı olmasıdır. Demografik özellikler açısından dengeli ve katılımcı sayısının yüksek olduğu bir popülasyonda yapılacak çalışmalar daha güvenilir sonuçlar verebilir. Tarafımızca kullanılan US cihazı %3'ün altındaki karaciğer yağlanma fraksiyonunu kantitize edemediğinden dolayı bu değerin altındaki tüm hastalar %3 yağlanmaya sahip kabul edilmiştir. Bu durum da istatistiksel olarak sonuçları etkilemiş olabilir.

Karaciğer yağlanmasının kantitatif US ile ölçümü bir dekattan uzun bir süredir kullanılmaktadır ve bu süre içerisinde etkinliği pek çok kez kanıtlanmıştır. Günümüz itibarı ile konvansiyonel yöntemlere göre daha pahalı olan ve gelişmiş US teknolojisi gereksinimi sebebi ile her US cihazında bulunmayan bu yöntemin ilerleyen yıllarda maliyetler düştükçe daha da yaygınlaşacağını düşünüyoruz. Yakın gelecekte bu cihazların daha erişilebilir olması, karaciğer US incelemelerinde kantitatif yağlanma ölçümünün rutin yapılabilmesini sağlayacaktır. Bu ölçüm, tanı almamış MetS hastalarını belirlemede faydalı bir yöntem olmanın yanı sıra MetS tanısına katkı sağlayacak bir kriter olarak da değerlendirilebilir.

KAYNAKÇA

1. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12.
2. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165838.
3. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-237.
4. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786.
5. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(2):125-139.
6. Keating ST, El-Osta A. Epigenetics and metabolism. *Circ Res.* 2015;116(4):715-736.
7. Ren J, Pulakat L, Whaley-Connell A, Sowers JR. Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Mol Med (Berl).* 2010;88(10):993-1001.
8. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-1607.
9. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:1-17.
10. Sellayah D, Cagampang FR, Cox RD. On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis. *Endocrinology.* 2014;155(5):1573-1588.
11. Song S. Assessing the impact of in utero exposure to famine on fecundity: evidence from the 1959-61 famine in China. *Popul Stud (Camb).* 2013;67(3):293-308.
12. Genné-Bacon EA. Thinking evolutionarily about obesity. *Yale J Biol Med.* 2014;87(2):99-112.
13. Colagiuri S, Brand Miller JC. The metabolic syndrome: from inherited survival trait to a health care problem. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105 Suppl 2:54-60.
14. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(8):629-639.
15. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism.* 1987;36(1):54-59.
16. Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 Suppl 7:S83-S92.
17. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des.* 2010;16(17):1896-1901.
18. Kim JH, Kim SH, Im JA, Lee DC. The relationship between visfatin and metabolic syndrome in postmenopausal women [published correction appears in *Maturitas.* 2011 Jun;69(2):e7]. *Maturitas.* 2010;67(1):67-71.
19. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):629-636.
20. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Prev Chronic Dis.* 2017;14:E24.

21. Chong KS, Chang YH, Yang CT, Chou CK, Ou HT, Kuo S. Longitudinal economic burden of incident complications among metabolic syndrome populations. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):246.
22. Boudreau DM, Malone DC, Raebel MA, et al. Health care utilization and costs by metabolic syndrome risk factors. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(4):305-314.
23. Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res*. 2017;183:14-25.
24. Lin L, Tan W, Pan X, Tian E, Wu Z, Yang J. Metabolic Syndrome-Related Kidney Injury: A Review and Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:904001.
25. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-1132.
26. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341-1350.
27. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-241.
28. Hayashi K, Naiki T. Adaptation and remodeling of vascular wall; biomechanical response to hypertension. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2009;2(1):3-19.
29. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1988;318(20):1315-1321.
30. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209.
31. Tilg H, Effenberger M. From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(7):387-388.
32. 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.
33. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-553.
34. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16(5):442-443.
35. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421.
36. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published correction appears in *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):e297] [published correction appears in *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):e298]. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752.
37. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500.
38. Cobbold JF, Patel D, Taylor-Robinson SD. Assessment of inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease by imaging-based techniques. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(8):1281-1292.
39. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053-6062.
40. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(6):W320-W323.
41. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2009;51(6):1061-1067.
42. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2708-2715.

43. Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver Int.* 2012;32(8):1242-1252.
44. Zardi EM, De Sio I, Ghittoni G, et al. Which clinical and sonographic parameters may be useful to discriminate NASH from steatosis?. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(1):59-63.
45. Ibañeta C, Correa-Burrows P, Burrows R, et al. Accuracy of a Semi-Quantitative Ultrasound Method to Determine Liver Fat Infiltration in Early Adulthood. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(6):431.
46. von Volkmann HL, Havre RF, Løberg EM, et al. Quantitative measurement of ultrasound attenuation and Hepato-Renal Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Med Ultrason.* 2013;15(1):16-22.
47. Ferraioli G, Kumar V, Ozturk A, Nam K, de Korte CL, Barr RG. US Attenuation for Liver Fat Quantification: An AIUM-RSNA QIBA Pulse-Echo Quantitative Ultrasound Initiative. *Radiology.* 2022;302(3):495-506.
48. Bydder GM, Chapman RW, Harry D, Bassan L, Sherlock S, Kreel L. Computed tomography attenuation values in fatty liver. *J Comput Tomogr.* 1981;5(1):33-35.
49. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(5):1307-1312.
50. Fischer MA, Nanz D, Reiner CS, et al. Diagnostic performance and accuracy of 3-D spoiled gradient-dual-echo MRI with water- and fat-signal separation in liver-fat quantification: comparison to liver biopsy. *Invest Radiol.* 2010;45(8):465-470.
51. Hamilton G, Yokoo T, Bydder M, et al. In vivo characterization of the liver fat ¹H MR spectrum. *NMR Biomed.* 2011;24(7):784-790.
52. Van der Meer RW, Lamb HJ, Smit JW, de Roos A. MR imaging evaluation of cardiovascular risk in metabolic syndrome. *Radiology.* 2012;264(1):21-37.
53. Bashir MR, Zhong X, Nickel MD, et al. Quantification of hepatic steatosis with a multistep adaptive fitting MRI approach: prospective validation against MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(2):297-306.
54. Paige JS, Bernstein GS, Heba E, et al. A Pilot Comparative Study of Quantitative Ultrasound, Conventional Ultrasound, and MRI for Predicting Histology-Determined Steatosis Grade in Adult Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(5):W168-W177.
55. Lin SC, Heba E, Wolfson T, et al. Noninvasive Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Quantification of Liver Fat Using a New Quantitative Ultrasound Technique. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(7):1337-1345.e6.
56. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Park SJ. Quantitative Ultrasound Radiofrequency Data Analysis for the Assessment of Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Using Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction as the Reference Standard. *Korean J Radiol.* 2021;22(7):1077-1086.
57. Mittal B. Subcutaneous adipose tissue & visceral adipose tissue. *Indian J Med Res.* 2019;149(5):571-573.
58. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715-725.
59. Dâmaso AR, do Prado WL, de Piano A, et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Dig Liver Dis.* 2008;40(2):132-139.
60. Hanlon CL, Yuan L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Visceral Adipose Tissue. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2022;19(3):106-110.
61. Ping Z, Pei X, Xia P, et al. Anthropometric indices as surrogates for estimating abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue: A meta-analysis with 16,129 participants. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;143:310-319.
62. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, et al. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? [published correction appears in *Can J Cardiol.* 2009 Mar;25(3):140]. *Can J Cardiol.* 2007;23 Suppl B(Suppl B):23B-31B.

63. Gagnon E, Pelletier W, Gobeil É et al. A Multivariable Mendelian Randomization Analysis Disentangling The Causal Relations Between Abdominal Obesity, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiometabolic Diseases, 22 February 2022, 1336425/v1
64. Claypool K, Long MT, Patel CJ. Waist Circumference and Insulin Resistance Are the Most Predictive Metabolic Factors for Steatosis and Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(7):1950-1954.e1.
65. Yang M, Zhang Y, Zhao W, et al. Individual and combined associations of body mass index and waist circumference with components of metabolic syndrome among multiethnic middle-aged and older adults: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1078331.
66. Ishibashi E, Eguchi Y, Eguchi T, et al. Waist circumference correlates with hepatic fat accumulation in male Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease, but not in females. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(6):908-913.
67. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45(10):1929-1934.
68. Ruotolo G, Howard BV. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2002;4(6):494-500.
69. Tomizawa M, Kawanabe Y, Shinozaki F, et al. Triglyceride is strongly associated with nonalcoholic fatty liver disease among markers of hyperlipidemia and diabetes. *Biomed Rep*. 2014;2(5):633-636.
70. Wang S. Association between serum low-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in a working population. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):73.
71. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, et al. Metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(1):1-5.
72. Sung KC, Ryan MC, Kim BS, Cho YK, Kim BI, Reaven GM. Relationships between estimates of adiposity, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in a large group of nondiabetic Korean adults. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2113-2118.
73. Wu KT, Kuo PL, Su SB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol*. 2016;10(2):420-5.e1.
74. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [published correction appears in *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):e57]. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-S69.
75. Park SH, Yoon JS, Won KC, Lee HW. Usefulness of glycated hemoglobin as diagnostic criteria for metabolic syndrome. *J Korean Med Sci*. 2012;27(9):1057-1061.
76. Ma H, Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y. Independent association of HbA1c and nonalcoholic fatty liver disease in an elderly Chinese population. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:3.
77. Swislocki A. HbA1c and metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10(6):391-393.
78. Zou Y, Zhong L, Hu C, Sheng G. Association between the alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio and new-onset non-alcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: a population-based longitudinal study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):245.
79. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1018-1022.
80. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2005;54(11):3140-3147.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 13.12.2023		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Metabolik sendromlu olgularda hepatosteatoz tanı ve derecelendirilmesinin kantitatif ultrason ile tetkiki		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Öğretim Üyesi Murat Aşık- Dr Kendal Erincik- Doç. Dr Miraç Vural Keskinler		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ Gözlemsel ilaç çalışması ☐ Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐ İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐ İlaç dışı klinik araştırma ☒ Retrospektif ☐		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				
OLGU RAPOR FORMU				
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0915	Tarihi: 13.12.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.			

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 13.12.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metabolik sendromlu olgularda hepatosteatoz tanısı ve derecelendirilmesinin kantitatif ultrason ile tetkiki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Öroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

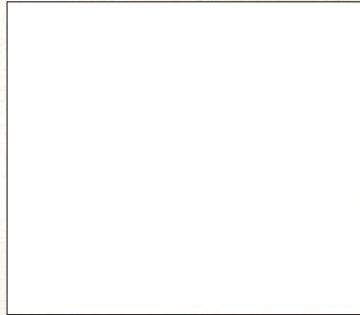
Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

EK 2: TEZ BAŞLIĞI DEĞİŞTİRME İZİN DİLEKÇESİ

20.12.2023

**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

13.12.2023 tarihinde etik kurul onayı alınan “Metabolik sendromlu olgularda hepatosteatoz tanısı ve derecelendirilmesinin kantitatif ultrason ile tetkiki” başlıklı çalışma “Metabolik sendrom tanısında kantitatif ultrasonun katkısı” şeklinde değiştirilmiştir. Çalışmanın içeriğinde ve hasta seçiminde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. Gereğinin yapılmasını saygılarımla arz ederim.



EK 3: İNTİHAL RAPORU



Sayfa 1 of 69 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği trn.oid::1.3108366291

Başak Atalay Dr. Kendal ERİNCİK 3.docx

METABOLİK SENDROM TANISINDA KANTİTATİF ULTRASONUN KATKISI
kendal
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği
trn.oid::1.3108366291

Gönderi Tarihi
9 Ara 2024 16:35 GMT+3

İndirme Tarihi
9 Ara 2024 16:54 GMT+3

Dosya Adı
Dr._Kendal_ERİNCİK_3.docx

Dosya Boyutu
30.0 MB

65 Sayfa

11.916 Sözcük

78.247 Karakter



Sayfa 1 of 69 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği trn.oid::1.3108366291

6% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Rapordan Filtrelenen

- Bibliyografya
- Teslim edilen çalışmalar

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 6%  İnternet kaynakları
- 4%  Yayınlar
- 0%  Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.