



**T.C Sık BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ Sık UYGULAMA VE ARASTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD) SAPTANAN
HASTALARDA PLAZMA ATEROJENİTE İNDEKSİNİN (PAİ) VE
MONOSİT/ HDL ORANININ (MHO) DİĞER KARACİĞER FİBROZİS
SKORLAMA İNDEKSLERİYLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eda ULUCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023





T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ALKOL Dİşİ YAğLI KARACİğER HASTALIĞI (NAFLD) SAPTANAN
HASTALARDA PLAZMA ATEROJENİTE İNDEKSİNİN (PAİ) VE
MONOSİT/ HDL ORANININ (MHO) DİğER KARACİğER FİBROZİS
SKORLAMA İNDEKSLERİYLE BİRLİKTE DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Eda ULUCAN

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Süleyman AHBAB

Uzm. Dr. Betül AVUőOėLU TÜRKER

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve hiçbir konuda desteğini ve emeğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer Prof. Dr. Hayriye Esra ATAÖĞLU'na,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde bana her konuda destek olan ve klinik bilgi ve deneyimiyle eğitimimde emekleri olan tez danışmanım Prof. Dr. Süleyman AHBAB'a,

Bu tezin hazırlanmasında; çalışma süresince ve yazım aşamasında yapıcı ve bilimsel eleştirileri, sabrı ve desteğiyle yanımda olan tez danışmanım Uzm.Dr. Betül ÇAVUŞOĞLU TÜRKER'e;

Her türlü mesleki eğitim ve hayat tecrübesiyle bizlere bilgi ve birikimini aktaran ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Uzm.Dr. Emre HOCA'ya ve Uzm.Dr. Ece ÇİFTÇİ ÖZTÜRK'e,

Asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma, hemşire ve sekreterlere,

Bu zamana kadar büyük fedakarlıklarla yetişmemi sağlayan beni daima destekleyen, sabır ve şefkatle yanımda olan, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğimi bildiğim canım annem Hayriye ÖZÇELİK'e, babam Orhan ÖZÇELİK'e, kardeşlerim Seda ERGÜN ve Ahmet ÖZÇELİK'e ve babanem Fikriye ÖZÇELİK'e,

Asistanlık süresince ve hayatımın her alanında olduğu gibi tez çalışmamı hazırlarken de her aşamasında yanımda olan ve göstermiş olduğu sabırdan dolayı eşim Halil İbrahim ULUCAN'a

Ve hayatımın en büyük armağanı canım kızım Elif Ebrar ULUCAN'a

Teşekkür ederim.

Dr. Eda Ulucan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD).....	4
2.1.1. Tanım ve Sınıflama	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığının Doğal Seyri.....	11
2.1.4. Etiyoloji.....	11
2.1.5. Patogenez	12
2.1.6. NAFLD Tanısını Koymada Karaciğer Biyopsisinin Rolü	17
2.1.7. NAFLD'ın Tedavisi	22
2.2. Transient Elastografi (Fibroscan).....	23
2.3. Plazma Aterojenite İndeksi (PAİ)	24
2.4. Monosit/ HDL Oranı (MHO).....	25
2.5. FIB-4 skoru	26
2.6. APRI skoru.....	26
2.7. ALBI skoru	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta seçimi ve laboratuvar tetkikleri.....	28
3.2. İstatistiksel analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
5.1. Tartışma.....	41

5.2. Sonuç.....	46
KAYNAKLAR	47



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALD: Alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığı

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin amino transferaz

AST: Aspartat amino transferaz

DM: Diabetes Mellitus

GGT: Gama glutamil transferaz

Hb: Hemoglobin

HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin

HCC: Hepatosellüler karsinom

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

IL-1 β : İnterlökin-1 β

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MDB: Mallory-Denk cisimleri

MHO: Monosit/HDL oranı

NAFLD: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

NASH: Nonalkolik steatohepatit

NFS: NAFLD fibrozis skoru

PAI: Plazma Aterojenite indeksi

ROS: Reaktif oksijen türleri

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

TG: Trigliserid

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü Alfa

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının ilerleme şeması.....	5
Şekil 2.2: NAFLD'ın Dünya Genelindeki Tahmini Prevalansı	9
Şekil 2.3:Diabetes Mellitus hastaları arasında küresel ve bölgesel NAFLD.....	10
Şekil 2.4: Karaciğer Yağlanması ve Two Hit's Hipotezi	13
Şekil 2.5: NAFLD Patogenezinde rol oynayan faktörler	14
Şekil 2.6: Artan adipoz dokunun sistemik etkileri	16
Şekil 2.7:NAFLD'da makroveziküler yağlanma	17
Şekil 2.8: Hepatositlerde balonlaşma	18
Şekil 2.9: Perisinüzoidal fibrosiz, tavuk tel görünümü	19
Şekil 2.10: Mallory Denk cisimcikleri.....	20
Şekil 4.1: Gruplar arasında FIB4 skoru	35
Şekil 4.2: Gruplar arasında APRI skoru	36
Şekil 4.3: Gruplar arasında ALBI skoru	37
Şekil 4.4: Gruplar arasında PAİ skoru.....	38
Şekil 4.5: Gruplar arasında MHO skoru	39
Şekil 4.6: FIB4, APRI, ALBI, PAİ ve MHO'nun NAFLD'yi öngörme düzeylerine ilişkin Roc Eğrisi.....	40

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: NAFLD klinik yelpazesi ve tanımları.....	5
Tablo 2.2: Sekonder hepatik steatozun bazı yaygın nedenleri	7
Tablo 4.1: Çalışma grubu	30
Tablo 4.2: Çalışma grubunda yaş ortalamasının karşılaştırılması	30
Tablo 4.3: Çalışma grubunda cinsiyet dağılımı	30
Tablo 4.4: Çalışma grubundaki bireylerin kilo, boy, bel çevresi ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.5: Çalışma grubundaki bireylerin SİSTOLİK TANSİYON değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.6: Çalışma grubundaki bireylerin DİASTOLİK TANSİYON değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.7: Çalışma grubundaki bireylerin DM, HT, KVV ve hiperlipidemiye sahip olup olmama durumuna göre karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.8: Çalışma grubundaki bireylerin laboratuvar tetkiki sonuçlarının karşılaştırılması	34
Tablo 4.9: Gruplar arasında FIB4 skorunun karşılaştırılması	34
Tablo 4.10: Gruplar arasında aspartataminotransferaz (AST)-trombosit oranının (APRI) karşılaştırılması	35
Tablo 4.11: Gruplar arasında albumin-bilirubin (ALBI) skorunun karşılaştırılması	36
Tablo 4.12: Gruplar arasında Plazmaaterojenite indeksi (PAİ) puanının karşılaştırılması	37
Tablo 4.13: Gruplar arasında monosit/HDL (MHO) oranının karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.14: FIB4, APRI, ALBI, PAİ ve MHO'nun NAFLD'yi öngörme düzeylerine ilişkin Roc Eğrisi Sonuçları	39

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Plazma aterojenite indeksinin (PAİ)ve Monosit/ HDL oranının (MHO)Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)gelişimini öngörmesini ve diğer fibrozis skorlama indeksleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç- Yöntem: Tek merkezli kesitsel klinik retrospektif çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine Eylül 2022 - Eylül 2023'te başvuran hastaların dosya verileri incelendi. Hastalar Abdominal ultrasonografi (USG) ile değerlendirilip hepatosteatoz saptanan ve hepatosteatoz saptanmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların biyokimyasal parametreleri (ALT, AST, GGT, ALP, albümin, açlık glikozu, HbA1c, açlık insülini, HOMA-IR, toplam kolesterol, trigliseritler, hdl, yaş, trombosit sayısı, monosit sayısı) değerlendirmeye alındı. Bu değerler üzerinden APRI, albümin-bilirubin skoru (ALBI), FIB-4, Plazma aterojenite indeksi (PAİ) ve Monosit/ HDL oranı (MHO) hesaplandı. Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ($\pm$) ve yüzdelik dağılımlar verildi. İki parametreden oluşan değişkenlere yönelik karşılaştırmalar için bağımsız örneklem t testi, FIB4, APRI, ALBI, PAİ ve MHO'nun NAFLD'yi öngörme düzeylerini belirlemek için de Roc Curve kullanıldı. Elde edilen sonuçlar %95 ($p<0.05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 149 kişi dahil edilmiş olup bunların 66'sı (51 kadın ve 15 erkek) sağlıklı bireylerden oluşmakta iken 83'ü (57 kadın ve 26 erkek) NAFLD tanılı hastalardan oluşmaktadır. NAFLD tanılı hastaların %21.7'sinde, sağlıklı bireylerin ise %3'ünde hiperlipidemi olduğu saptanmış olup gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). NAFLD tanılı hastalarda trigliserid, insülin, HbA1c düzeyinin sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$). NAFLD tanılı hastalarda APRI puanı daha yüksek bulunsa da gruplar arasındaki farkın anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür. NAFLD tanılı hastalarda ALBI ve PAI skorlarının sağlıklı bireylerden istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. MHO ve FIB4 skorları iki grup arasında karşılaştırıldığında p değeri anlamlı saptanmamış olmakla beraber yapılan

roc analizinde bu skorların NAFLD gelişimini öngörmeye istatistiki olarak duyarlı olduğu görülmüştür.

Sonuç: PAİ ve MHO'nun NAFLD gelişimini öngörmeye diğer karaciğer fibrozis skorlama sistemleri olan FIB4, APRI ve ALBI kadar etkin olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Plazma, Monosit, Karaciğer Hastalığı, Fibrozis skorlar



ABSTRACT

Purpose: This study aimed to predict the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by Plasma atherogenicity index (PAI) and Monocyte/HDL ratio (MHO) and to compare them with other fibrosis scoring indices.

Material-Method: In our single-center cross-sectional clinical retrospective study, the file data of the patients who applied to the Internal Medicine polyclinic of the University of Health Sciences Sultangazi Haseki Training and Research Hospital between September 2022 and September 2023 were examined. The patients were divided into two groups: patients evaluated with abdominal ultrasonography (USG) and detected hepatosteatosi s and patients without hepatosteatosi s. Biochemical parameters of the patients (ALT, AST, GGT, ALP, albumin, fasting glucose, HbA1c, fasting insulin, HOMA-IR, total cholesterol, triglycerides, HDL, age, platelet count, monocyte count) were evaluated. Based on these values, APRI, albumin -bilirubin score (ALBI), FIB-4, Plasma atherogenicity index (PAI) and Monocyte/HDL ratio (MHO) were calculated. The data obtained from the study were analyzed using the SPSS 21.0 package program. Mean, standard deviation ($\pm$) and percentage distributions were given as descriptive statistics. Independent sample t test for comparisons of variables consisting of two parameters. Roc Curve was also used to determine the predictive levels of FIB4, APRI, ALBI, PAI and MHO for NAFLD. The results obtained were evaluated at a significance level of 95% ($p < 0.05$).

Results: A total of 149 people were included in our study, 66 of whom (51 women and 15 men) were healthy individuals, while 83 of them (57 women and 26 men) were patients diagnosed with NAFLD. Hyperlipidemia was found to be present in 21.7% of patients diagnosed with NAFLD and 3% of healthy individuals, and the difference between the groups was found to be statistically significant ($p < 0.05$). Triglyceride, insulin and HbA1c levels in patients diagnosed with NAFLD were found to be significantly higher than in healthy individuals ($p < 0.001$). Although the APRI score was found to be higher in patients diagnosed with NAFLD, the difference between the groups was not significant. ALBI and PAI scores were found

to be statistically significantly higher than healthy individuals. Although the p value was not found to be significant when MHO and FIB4 scores were compared between the two groups, the ROC analysis showed that these scores were statistically sensitive in predicting the development of NAFLD.

Conclusion: PAI and MHO were found to be as effective as other liver fibrosis scoring systems, FIB4, APRI and ALBI, in predicting the development of NAFLD.

Key Words: Plasma, Monocyte, Liver Disease, Fibrosis scores.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), hastalar alkol almazsa veya çok az alkol tüketirse (erkeklerde <30 g/gün ve kadınlarda <20 g/gün) ilişkili fibrozis sonucu siroz ve karaciğer yetmezliğine yol açabilen bir durumdur (1).

NAFLD şu anda dünya çapında en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır (2). NAFLD'nin artan prevalansı ve siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi komplikasyonları nedeniyle 2030 yılına kadar karaciğer naklinin en yaygın nedeni olması beklenmektedir. NAFLD, özellikle NASH'ın şiddetli formları, kardiyovasküler mortalite riskini önemli ölçüde artırmaktadır (3-4). Yağlı karaciğer hastalığının klinik önemi giderek daha fazla kabul görmektedir. Özellikle son yirmi yılda, birçok bilim insanı çabalarını hastalığın alt türlerini ayırt etmeye odaklamıştır. Bunun nedeni, basit lipidozun aksine NASH'ın hastalığın ilerleyici bir formu olmasıdır. Günümüzde lipidozis simpleks ve NASH'ın NAFLD spektrumunun iki histolojik alt tipi olduğu kabul edilse de, bu iki durum yalnızca klinik sonuç açısından değil, histolojik ve patofizyolojik açıdan da oldukça farklı olabilir. (5). Fibrozisin basit lipidizasyon ile ilişkili olduğu düşünülmemektedir; NASH'de fibrozis siroz ile ilerleyebilir. NASH'lı hastaların %20'sinde ileri fibrozis bulunur ve bu durum hastalığın prognozu üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. (6). Bu nedenle, non-invaziv tanı testlerinin aşağıdaki hususlar göz önünde bulundurularak yapılması tavsiye edilmektedir (4).

Karaciğer biyopsisi, NAFLD hastalarında basit lipidozu NASH'den ayırmak için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak, karaciğer biyopsisi invaziv bir işlemdir ve önemli klinik komplikasyonlara neden olabilir, bu da hastalar tarafından daha az kabul edilebilir hale getirir. Takip için son derece kullanışsızdır ve risk altındaki hastaların (örn. obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi) kapsamlı taraması için tamamen uygunsuzdur. Bu son nokta, mevcut obezite ve diyabet salgınında çok önemlidir. Yapılması gereken, pahalı, invaziv ve özel yöntemler yerine ucuz, basit ve erişilebilir tarama testleri bulmaktır. Ayrıca yetersiz materyal, örnekleme hataları ve değerlendirici hataları patolojik testlerde sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle invaziv

olmayan yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, NAFLD için tek bir ideal belirteç olmamasına rağmen, farklı patofizyolojik mekanizmalara ait modellerin (panellerin) ve skorlama sistemlerinin kullanılması tanısal doğruluğu arttırabilir (7).

Obezite, NAFLD için bir risk faktörüdür ve tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yetişkinlerde ve çocuklarda morbidite ve mortalitesi hızla artmaktadır (8). NAFLD gibi obezite de çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir. Bununla birlikte, bulaşıcı hastalıklar son zamanlarda mevcut obezite salgınında olası bir faktör olarak ortaya çıkmıştır (7). Özellikle, viral enfeksiyonların obezitenin bir nedeni olabileceği öne sürülmüş ve bu da 'infectobesity' (bulaşıcı obezite) neolojisine yol açmıştır (9).

Plazma aterojenite indeksi (PAI) aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı öngörmek için mükemmel bir biyobelirteçtir (10-11). Tan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PAI'nin insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Bu nedenle PAI, NAFLD patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. Plazma aterojenite indeksi (PAI), desilitre başına miligram olarak ölçülen plazma trigliserit (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değerlerinin ondalık biçimde logaritması alınarak hesaplanır [$\log (TG/HDL-C)$ oranı].

Monositler ve bunların aktivasyonu ile oluşan lipid yüklü makrofajlar, enflamatuar ve antioksidan sitokinlerin sentezinde ve salınımında önemli bir rol oynar (13). Periferik kandaki lösemik hücrelerin yaklaşık %3-8'ini oluşturan monositler, enflamatuar süreçlerin kontrolü üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. (14-15) Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün endoteli düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün zararlı etkilerinden koruduğu ve LDL kolesterol oksidasyonunu engellediği gösterilmiştir (16-17). HDL ayrıca anti-trombotik, anti-enflamatuar ve antioksidan etkiler gösterir. (17) HDL, endotelyal adezyon molekülü ekspresyonunu baskılar ve monositlerin arter duvarına mobilizasyonunu önlemede etkilidir. Son çalışmalar, monosit/HDL oranının (MHO) inflamasyon ve oksidatif stresin yeni bir belirteci olabileceğini göstermiştir. Bu açıdan, enflamatuar ve inflamasyonla ilişkili hastalıkların varlığı veya yokluğu ve prognozunu kolayca hesaplanabilir bir göstergesi olarak kullanılabilir (18-19). Bu çalışmanın amacı,

plazma aterojenite indeksi (PAI) ve monosit/HDL oranının (MHO) alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gelişimini öngörme yeteneğini değerlendirmek ve diğer fibroz skorlama indeksleri ile karşılaştırmaktır.



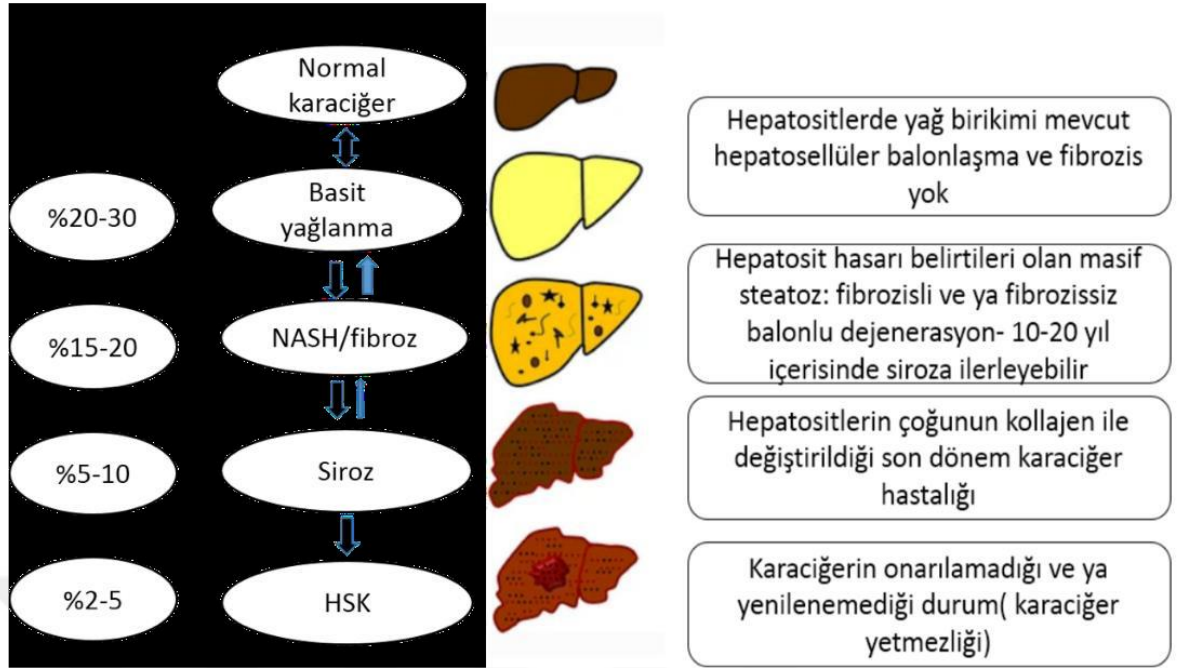
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), karaciğerde anormal yağ birikimi (>%5) ile karakterize ve ağır alkol tüketimi ile ilişkili olmayan bir karaciğer hastalığıdır. Otopsi serileri zaman zaman obez hastalarda açıklanamayan siroz olasılığına işaret etmektedir (20). Ancak obezite ve siroz arasındaki ilişki ve hastalığın patogenezi bilinmiyordu; Ludwig ve arkadaşları 1980 yılında NAFLD'yi yeni bir hastalık olarak tanımladılar (21). Özellikle haftada 140 gramdan daha az alkol tüketen ancak alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik bulgularını gösteren obez ve diyabetik hastalarda görülen bu hastalığa 'alkolik olmayan steatohepatit (NASH)' adını verdiler (22). Alkol ayrıca 'alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığı' (ALD) olarak bilinen yağlı karaciğer hastalığına da neden olabilir. NAFLD hastalarında karaciğer bulguları histopatolojik olarak ALD ile benzerlik gösterdiğinden, NAFLD hastalarında tıbbi öykü ve alkol tüketimi tanım gereği dışlanmalıdır. Tanım olarak, günde erkeklerde 30 g, kadınlarda 20 g'dan az alkol tüketen kişilerde gelişen yağlı karaciğer 'alkolik olmayan yağlı karaciğer' olarak kabul edilir (23). NAFLD'nin iki ana histolojik tipi vardır (Şekil 2.1):

- Inflamasyon ve fibrozis olmaksızın yağlı karaciğer (hepatik steatoz),
- NASH (steatohepatit) hepatik nekroz ve nekroinflamatuvar aktivite ile ilişkilidir (24).



HSK-Hepatosellüler karsinom

Şekil 2.1. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının ilerleme şeması (Kaynak (24)'dan uyarlanmıştır).

Günümüzde dünya çapında karaciğer hastalıklarının önde gelen nedeni NAFLD ve onun alt grubu olan NASH'dir. NAFLD genel bir tanımdır ve "basit hepatosarkomatoz"dan karaciğer iltihabı ile NASH'a ve daha sonra siroz ve HCC'ye (hepatosellüler karsinom) ilerleyebilir. (Tablo 2.1) (25).

Tablo 2.1. NAFLD klinik yelpazesi ve tanımları

NAFLD, Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı	Yağlı karaciğer, karaciğerde alkol kullanımıyla ilgisi olmayan anormal yağ birikimiyle karakterize bir hastalıktır ve steatohepatit (SH), siroz ve hepatosellüler karsinoma kadar geniş bir klinik spektrumda görülebilir.
NAFL, Alkol Dışı Yağlı Karaciğer	Yağ birikintileri sadece mevcut olabilir veya balonlaşma olmaksızın lobüler inflamasyon ile ilişkili olabilir. Bazı vakalarda, özellikle lobüler inflamasyon olanlarda fibrozis bulunabilir;

	NAFL'nin siroza ilerleme riski çok düşüktür.
NASH, Alkol Dışı Steatohepatit	Karaciğer yağlanması iltihaplanma ve balonlaşma ile ilişkilidir. NASH'de fibrozis görülme olasılığı daha yüksektir. NASH, NAFLD'nin ilerleyen bir formu olarak kabul edilir.
NASH Sirozu	Önceden bilinen veya yeni keşfedilen yağlı karaciğeri olan hastalarda siroz varlığı/SH.
Hepatoselüler Kanser	NAFLD'li hastalarda hepatoselüler karsinom. Hepatoselüler karsinom, siroz olmaksızın NASH zemininde gelişebilir.

Kaynak 20

NAFLD, siroza kadar ilerleyebilen karaciğer enflamasyonu, hücre hasarı ve fibrozis ile yağlı hepatite neden olur (26-27). Mikroskopik olarak, karaciğer hastalığındaki yağ birikintileri makro veya mikrosferiktir. Dev foliküler lipodistrofi daha yaygındır ve hem NAFLD hem de ALD hastalarında görülür (28). Mikroviskoz lipodistrofi, hepatik lipodistrofinin daha şiddetli bir formu olarak kabul edilir ve çeşitli ilaç zehirlenmeleri, yağ asidi beta-oksidasyon bozuklukları, Reye sendromu ve hatta alkol zehirlenmesi gibi çeşitli durumlarda görülür. Patoloji net olarak anlaşılmamış olsa da, mitokondriyal beta-oksidatif bozukluklar mikrovisseral lipodistrofi gelişiminde altta yatan bir faktör gibi görünmektedir (29-30). Sonuç olarak, çeşitli metabolik bozukluklar ve hepatotoksinler karaciğerde aşırı yağ birikmesine neden olabilir. Bu nedenle, yağlı karaciğer hastalığı NAFLD ile ilişkilendirilmeden önce, hepatik aterosklerozun ikincil nedenleri ekarte edilmelidir. Tablo 2.2'de sekonder hepatik steatozun bazı yaygın nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Sekonder hepatik steatozun bazı yaygın nedenleri

Hastalıklar	İlaçlar		
	Makroveziküler steatoz	Mikroveziküler steatoz	Steatohepatit
• Alkolle bağlı karaciğer hastalığı • Hepatit C enfeksiyonu (genotip 3) • Wilson Hastalığı • Abetalipoprotein emi, hipobetalipoprotein emi • Lipodistrofi • Uzun süreli açlık • Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz (LCAT) eksikliği • Kolesterol ester depo hastalığı	• Amiodaron • Kortikosteroidler • Metotreksat • Kemoterapikler: Tamoksifen, 5-FU, İrinotekan, Sisplatin, Asparajinaz • Total parantral nütrisyon	• Tetrasiklin (yüksek doz intravenöz uygulama) • Valproik asit • Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri • Kortikosteroidler • Kokain	• Amiodaron • Metotreksat • Tamoksifen • İrinotekan

2.1.2. Epidemiyoloji

NAFLD dünya çapında yaygın bir karaciğer hastalığıdır; NAFLD'den etkilenen kişi sayısı hızla arttığı için hastalık son yıllarda endemik hale gelmiştir. Bununla birlikte, NAFLD'nin gerçek prevalansı veya zaman içindeki değişimi hakkında veri bulunmamaktadır. Bildirilen NAFLD prevalansı, çalışma popülasyonuna ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişmektedir (31-32). Diğer kronik karaciğer hastalıklarının aksine, NAFLD tanısı serolojik veya biyokimyasal belirteçlerden ziyade öncelikle histolojik belirteçlere dayanmaktadır. Fakat en yaygın tanı yöntemi ultrason görüntülemidir. Ancak ultrasonografi, karaciğer biyopsisinde yağ oranı %33'ü aştığında orta ila şiddetli lipidozu etkili bir duyarlılık ve özgüllükle

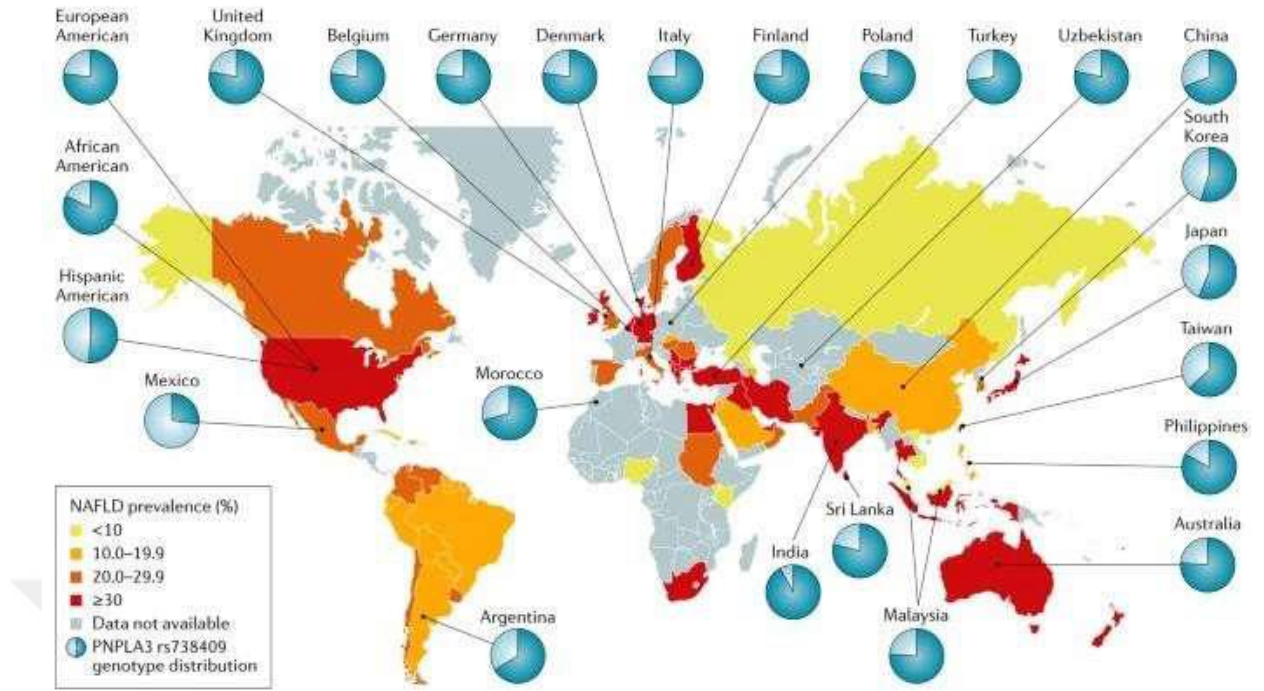
tespit edebilir. Yağlı karaciğer için kesme değerin %5'ten fazla olduğu düşünüldüğünde, ultrasonda bildirilen gerçek NAFLD prevalansı çok daha yüksek olacaktır.

NAFLD, hem zengin hem de fakir ülkeleri etkileyen salgın bir halk sağlığı sorunudur (33). NAFLD, özellikle merkezi obezite, T2DM, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi başlıca risk faktörlerinin yaygın olduğu gelişmiş Batı ülkelerinde karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir (34). ABD'de yapılan çalışmalarda NAFLD prevalansının %10 ila %46 arasında değiştiği bildirilirken (35), biyopsi temelli çalışmalarda NASH prevalansı %3 ila %5 arasında değişmektedir (36). NAFLD prevalansı dünya genelinde %6 ila %35 (medyan %20) arasında değişmektedir (37).

NAFLD'nin günümüzde klinik olarak önemli hale gelmesinin iki ana nedeni vardır (38):

- Bu durum, anormal karaciğer enzimleri olan çocuklarda ve yetişkinlerde artmaktadır,
- Portal hipertansiyon karaciğer yetmezliği, siroz, hepatoselüler karsinom ve ölüme neden olabilir.

Genel popülasyonda NAFLD prevalansı genellikle otopsi çalışmalarından, vaka serilerinden ve obez popülasyon çalışmalarından tahmin edilmektedir. NAFLD'nin 22 ülkedeki genel prevalansı %25,24'tür. Bu vakalarda fibrozis insidansı %40,76 ve NAFLD'ye bağlı hepatoselüler karsinom insidansı yılda 1000'de 0,44 olarak bildirilmiştir (39).



Şekil 2.2. NAFLD'ın Dünya Genelindeki Tahmini Prevalansı (39)

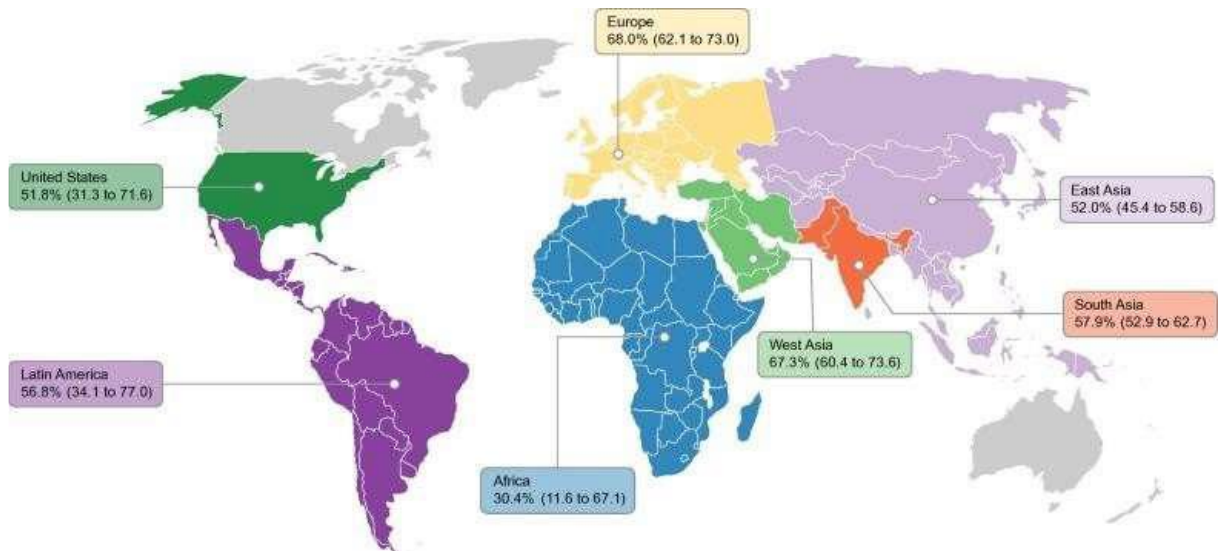
ABD'de NAFLD prevalansı etnik kökene göre değişmektedir. Afro-Amerikalılarda hipertansiyon ve obezite oranları daha yüksektir, ancak NAFLD prevalansının Hispaniklerden daha düşük olduğu bildirilmektedir. ABD nüfusunun üçte birinden fazlası obezdir ve NAFLD de obezite ile ilişkilidir, bu nedenle ABD'li yetişkinlerin yaklaşık üçte birinin NAFLD'ye sahip olduğu düşünülmektedir (40). Güney Amerika'da NAFLD prevalansı %30,7'dir ve bu oran ABD'de bildirilen prevalanstan daha yüksek görünmektedir (41).

Avrupa'da NAFLD prevalansı %23,7 olarak bildirilmektedir. Ancak bu oran ülkelere göre %5 ile %44 arasında değişmektedir (41). Son çalışmalar, Japonya ve Çin'deki NAFLD prevalansının (sırasıyla %20-30 ve %15-30) Avrupa verilerine benzer olduğunu göstermiştir (42, 43). Hindistan alt kıtasında, kentsel nüfusta NAFLD prevalansı %16 ila %32 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, birçok insanın geleneksel diyet ve yaşam tarzlarını takip ettiği kırsal alanlarda yaygınlık daha düşüktür (~%9) (44). Küreselleşen dünyada hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesinin ve aşırı gıda tüketiminin artmasının, gelişmekte olan ülkelerde NAFLD prevalansının artmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu durum

önümüzdeki yıllarda özellikle Asya'da geçerli olacaktır. Ülkemizde hepatik ateroskleroz oranı %48 olarak bildirilmektedir (45). Standart kilodaki sağlıklı kişilerde ise bu oran %10,6'dır (46). Yetişkinlerde, asemptomatik transaminaz yüksekliği NAFLD'nin en yaygın nedenidir. Ancak vakaların çoğu asemptomatik olduğu için gerçek prevalans bilinmemektedir.

Bazı hasta gruplarında NAFLD prevalansı oldukça yüksektir. Özellikle, metabolik sendromlu hastalarda açıklanamayan karaciğer enzim yükselmelerinin iki kat daha yüksek bir prevalansı gösterilmiştir (47). Metabolik sendromun çeşitli unsurlarına sahip kişilerin prevalansı diyabetik hastalarda %63'ten morbid obez ve bariatrik cerrahi hastalarında %96'ya kadar değişmektedir (48-49). Bariatrik cerrahi geçiren hastalarda NASH prevalansı %12 ile %25 arasında değişmektedir.

Obezitede olduğu gibi, tip II diyabet prevalansı da NAFLD ile ilişkilidir. Diyabetes mellitus (DM) hastalarında NAFLD'nin tahmini küresel prevalansı %55,4 olup, bu oran ABD'de %51,7, Latin Amerika'da %56,8, Avrupa'da %67,9, Doğu Asya'da %52,0, Güney Asya'da %57,8, Batı Asya'da %67,2 ve Afrika'da %30,3'tür (Şekil 2.3) (50).



Şekil 2.3. Diabetes Mellitus hastaları arasında küresel ve bölgesel NAFLD prevalansı (50).

2.1.3. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığının Doğal Seyri

Yağlı karaciğer için risk faktörleri tanımlanmıştır, ancak patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Olası açıklamalar arasında genetik yatkınlık, metabolik özellikler, kültürel ve sosyo-ekonomik faktörler, beslenme ve egzersiz alışkanlıkları, sağlık hizmetlerine erişim ve çevresel riskler yer almaktadır. NAFLD, çocuklar da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında bildirilmiştir, ancak hastalara genellikle 40-50 yaşlarında tanı konmaktadır (17). VKİ (vücut kitle indeksi) 25 kg/m²'den fazla olan aşırı kilolu kişilerin prevalansı genel nüfusa göre %64,5 daha yüksektir. (36). Etnik faktörlerin de NASH prevalansını etkilediği düşünülmektedir (3,37,38). Amerikalılar üzerinde yapılan bir çalışmada, NASH prevalansı genç yetişkinlerde (20-44 yaş arası) yaşlı yetişkinlere kıyasla ve Afrikalı Amerikalılar ile Hispaniklerde Asyalılar ve Kafkasyalılara kıyasla daha düşük bulunmuştur (38).

NAFLD/NASH, dünya çapında hepatoselüler karsinom ve karaciğer naklinin ikinci en yaygın nedenidir (39). NAFLD, karaciğerde 'nükleer faktör-κB' (NF-κB) sinyal yolunu aktive ederek interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ve interlökin-1β (IL-1β) gibi enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına ve sistemik ID'ye yol açar (40-42). NAFLD/NASH gelişimi için risk faktörü olan genetik lokuslar inflamasyon veya fibrozise yatkındır. Örneğin, NASH ve ilerleyici fibrozis gelişimi için karakteristik bir genetik risk faktörü, 'patatin benzeri fosfolipaz alanı içeren protein (PNPLA3)' geninin 148M genotipidir (43).

2.1.4. Etiyoloji

NAFLD'nin etiyolojisi net olmamakla birlikte geniş bir spektruma dayanmaktadır. Diyabet, obezite, hiperlipidemi, metabolik sendrom, doğuştan gelen hastalıklar, çevresel faktörler, ilaçlar ve toksinler de NAFLD gelişiminde rol oynamaktadır. Obez yetişkinlerde ve çocuklarda NAFLD de ilişkilidir. Morbid obez hastalarda NAFLD prevalansı %90'dır ve bunların %3-11'inde siroz gelişir (51). Bel çevresinin erkekler için 102 cm veya daha fazla, kadınlar için 88 cm veya daha fazla olması metabolik sendrom için bir risk faktörüdür. İntra-abdominal ve visseral

yağlanma, metabolik sendromla ilişkili olarak NAFLD'nin tanınmış göstergeleridir (52).

NAFLD prevalansı yaşla birlikte artar, ancak en sık 40-65 yaş arası erkeklerde görülür (53). Yaygınlık Afrikalı Amerikalılar arasında düşük, Hispanikler arasında ise yüksektir (54-55). NAFLD prevalansındaki ırksal farklılıklar iyi anlaşılmamıştır. Ancak, farklılıkların genetik ve metabolik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (56). Hispanikler arasında NAFLD prevalansının daha yüksek olması, daha fazla yağ dokusu ve insülin direncine bağlı olabilir (57).

Morbid obez hastalarda tip 2 diyabet ve NAFLD arasında güçlü bir ilişki vardır, ancak NAFLD normal kilolu bireylerde de hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkilidir (58). Diabetes mellitus (DM), NAFLD hastalarında steatohepatit, fibrozis ve siroz gibi komplikasyonlara yol açabilir (59).

NAFLD hastalarının önemli bir kısmında hiperlipidemi vardır; Dallas Kalp Çalışması'nda hiperlipidemik hastaların %60'ında NAFLD vardı (60). NAFLD'li bazı hastalarda tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve merkezi obezite gibi hiçbir multifaktöriyel risk yoktur. Bu hastalarda NAFLD gelişimi, anormal yağ metabolizması, oksidatif stres, mitokondriyal hasar ve disfonksiyona neden olan ilaçlar, toksinler, metabolizma, cerrahi ve genetik koşullarla ilişkilidir.

2.1.5. Patogenezi

Sağlıklı bir karaciğerde fosfolipidler, trigliseridler, serbest yağ asitleri ve kolesterol lipidleri %5 oranında bulunur. Hepatositlerde trigliserit birikimi karaciğerdeki lipid oranını artırır ve NAFLD gelişir. NAFLD'nin patogenezinin trigliserit sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizlik olduğu düşünülmektedir, ancak patogenezi belirsizdir. Ancak bu duruma insülin direnci, sitokin düzensizliği, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, yağ dokusu disfonksiyonu, anormal lipid metabolizması ve anormal beslenme alışkanlıkları gibi birçok faktör eşlik etmektedir

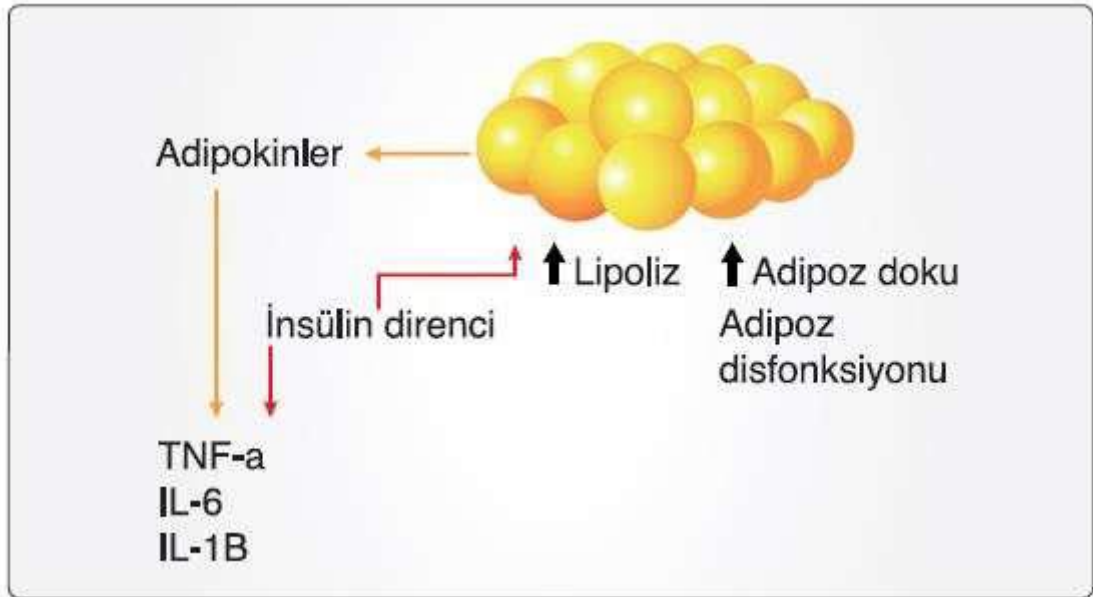
yağlanması başlıca nedenleridir (71). Artmış visceral yağ dokusu serbest yağ asitleri üretir ve aynı zamanda adipokin salgılayarak ve insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunarak endokrin bir organ gibi davranır. Obezitede artan yağ dokusu leptin, adiponektin ve resistin gibi adipokinleri ve TNF α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılar. Obez ve tip II diyabetik hastalarda serum adiponektin seviyelerinin düşük olduğu bilinmektedir. Bariatrik cerrahi geçiren hastalardan alınan doku örneklerinde düşük karaciğer adiponektin ve adiponektin reseptör II seviyeleri bildirilmiştir (73). Yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda azalmış serum adiponektin seviyeleri spesifik değildir, ancak çoğunun azalmış adiponektin reseptör II ekspresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (72). Veriler, Ob geninin bir ürünü olan leptinin serum seviyelerinin NASH'li hastalarda daha yüksek olduğunu göstermektedir (74). Bununla birlikte, NAFLD vakalarının çoğu serum leptin düzeyleri ile değil leptin direnci ile ilişkilidir (72). Serum resistin konsantrasyonları obez bireylerde daha yüksektir ve glukoz tolerans mekanizmalarını etkileyerek insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir (75).

NAFLD hastalarında VKİ ile artmış resistin düzeyleri arasında korelasyon vardır (76). İnflamatuvar sitokinler (TNF α , IL-6 ve IL-1 β) obez hastalarda yağ dokusu tarafından salgılanır ve patolojik durumlarda karaciğer bu sitokinleri salgılayarak sistemik inflamasyonun gelişmesine katkıda bulunur (Şekil 2.6). Yağ dokusunda artan TNF- α üretimi, yağlı karaciğer hastalığının ilk darbesinden sorumlu olan insülin direncinin gelişmesine yol açar. İlk darbeden sonra hepatositler, oksidatif stres gibi hasara neden olabilecek diğer faktörlere karşı daha hassastır (77-78). Oksidatif stres; TNF- α , IL-6 ve resistin gibi sitokinler endotel hücrelerini çeşitli adezyon moleküllerini salmaları için uyarır, lösemik hücreleri hasarlı dokuya göç etmeleri ve yeni sitokinler ve ROS molekülleri salgılamaları için uyarır (79). Karaciğer yağlanması NASH'a giden süreçte, oksidatif strese bağlı olarak mitokondride biriken reaktif oksijen türleri, inflamasyon ve fibrozis gelişimindeki ikinci darbeden sorumludur.

Mitokondriyal disfonksiyon: Serbest yağ asidi metabolizmasındaki (β -oksidasyon) bozukluklar, artmış serbest yağ asidi sentezi ve hepatositlerde artmış serbest yağ

asidi esterifikasyonu da mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkilidir (70). Mitokondriyal disfonksiyonun NAFLD patofizyolojisinde önemli bir rol oynayıp oynamadığı veya değişmiş lipid metabolizmasının bir sonucu olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

PPAR- α ve PPAR- γ fonksiyon bozukluğu: PPAR'lar insülin duyarlılığını artırarak glikoz intoleransı ve lipid anormallikleri üzerinde antagonistik etkiler gösterebilir. PPAR- γ , sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1-c (SREBP-1c) seviyelerini azaltarak karaciğere lipid girişini engeller. Bu nedenle, PPAR- α ve PPAR- γ disfonksiyonu yağlı karaciğer hastalığına katkıda bulunur (70).



Şekil 2.6. Artan adipoz dokunun sistemik etkileri (70)

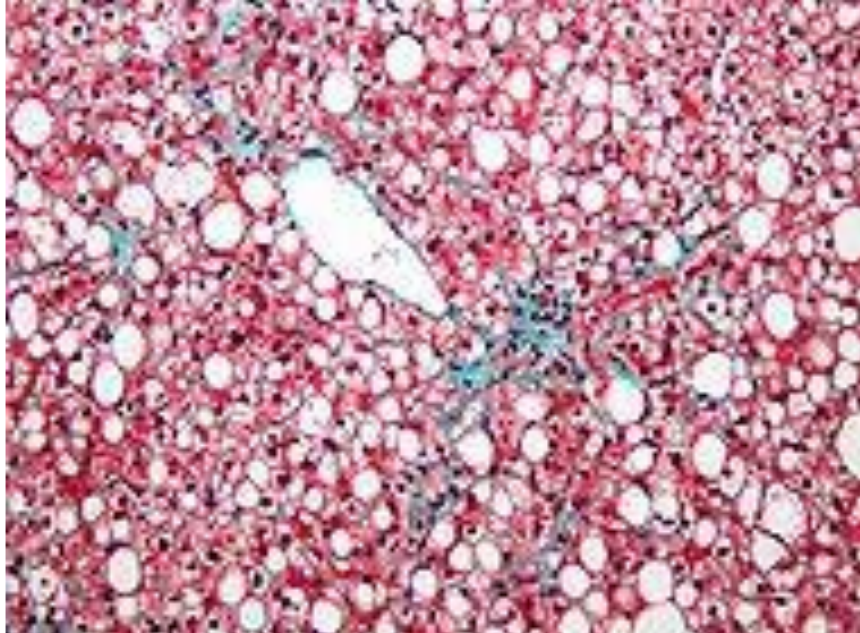
Aşırı fruktoz alımı: Fruktoz karaciğere doğrudan GLUT-5 yolu üzerinden ulaşır. Aşırı alım Krebs döngüsünde sitrik asidi artırır; artan SREBP 1-c'ye artan de novo lipogenez eşlik eder ve karaciğer yağlanması katkıda bulunur. Aşırı fruktoz alımı obezitenin gelişmesine, serum yağ asidi ve kolesterol seviyelerinin artmasına, insülin direncinin gelişmesine, adiposit proliferasyonuna ve bağırsak mikrobiyotasında anormalliklere yol açar. Bağırsak irritabilitesi artan bakteriler tarafından salgılanan endotoksinler karaciğerdeki Kupffer hücrelerini aktive ederek inflamatuvar bir yanıtı tetikler. Ayrıca, ince bağırsak geçirgenliğinin artması, dolaşımdaki molekül

seviyelerini artırarak endoplazmik retikulum stresinin aktivasyonuna ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınmasına katkıda bulunur (70).

2.1.6. NAFLD Tanısını Koymada Karaciğer Biyopsisinin Rolü

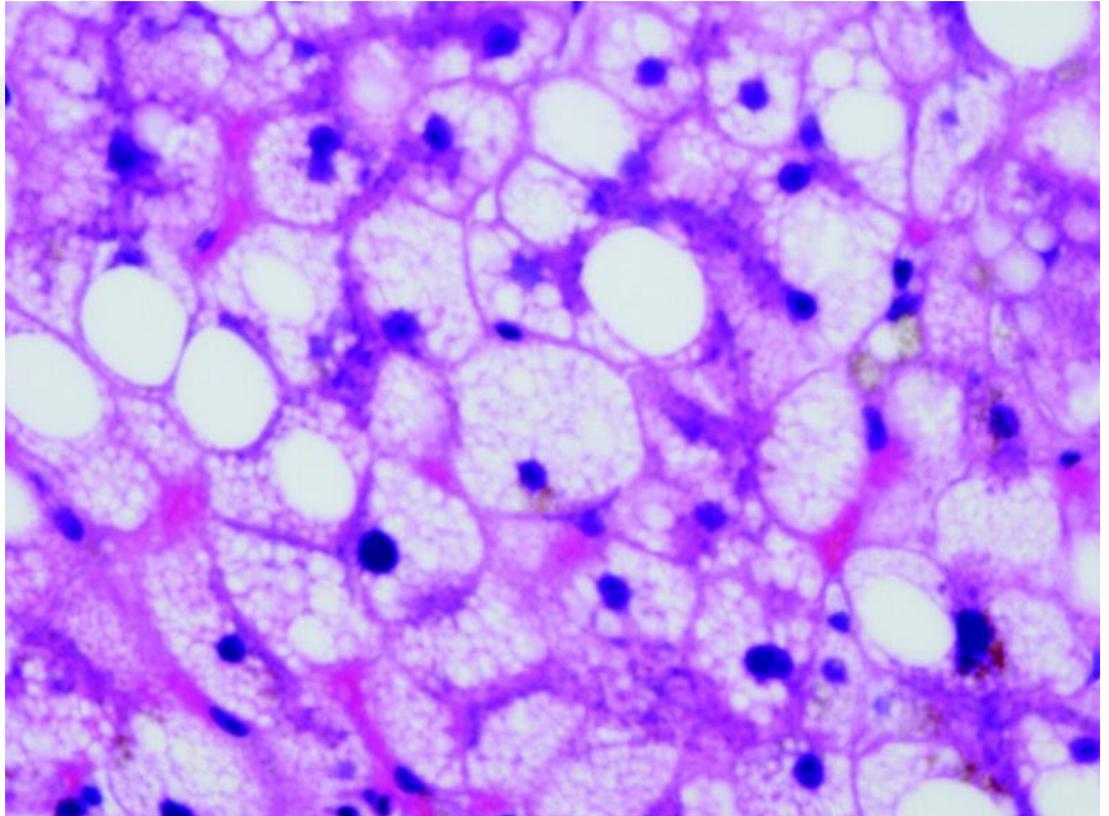
Karaciğer biyopsisi, klinik, laboratuvar ve radyolojik incelemelerin sınırlamaları nedeniyle NAFLD tanısı için altın standart olmaya devam etmektedir (70). Karaciğer biyopsisi, basit lipidoz ile NASH arasındaki ayrımı yapmak için en güvenilir yöntemdir. Hastalığın şiddeti, prognozu ve NASH ile sadece yağ arasındaki ayrım hakkında bilgi sağlayabilir (74).

NAFLD'deki ana histolojik bulgu, hepatositlerde trigliserit şeklinde yağ damlacıklarının birikmesidir. NAFLD'nin histolojik tanısı için hepatositlerdeki yağ içeriğinin en az %5 olması gerekir (75). NAFLD'de yağ birikimi makrovezikülerdir ve genellikle hepatosit içinde tek bir büyük yağ damlacığı olarak toplanır, çekirdeği çevreye iter, ancak bazen hücre içinde çok sayıda iyi organize olmuş damlacıklar halinde toplanabilir (76) (Şekil 2.7.)



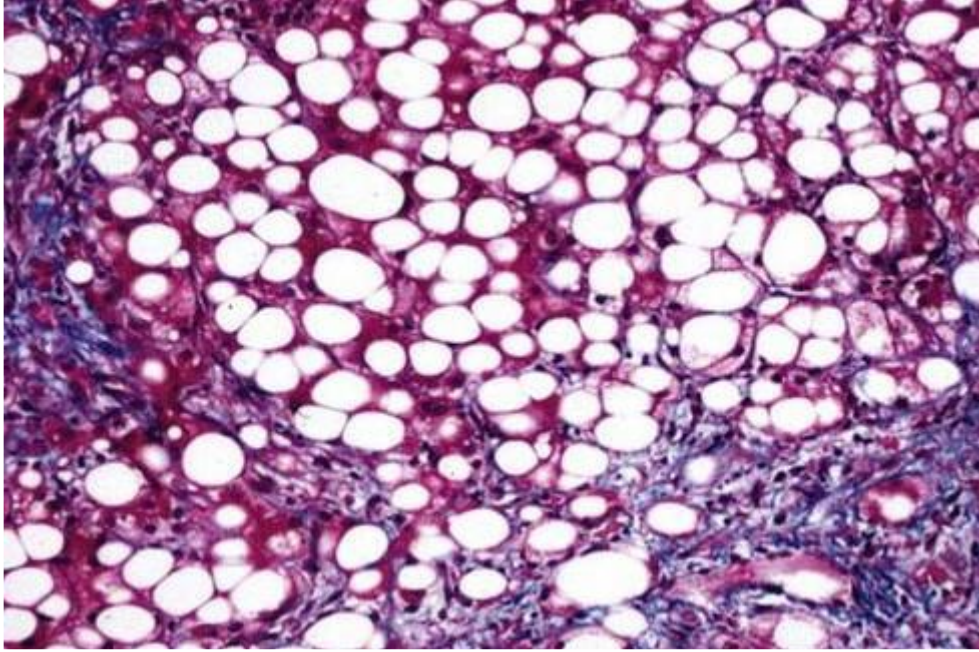
Şekil 2.7.NAFLD'da makroveziküler yağlanma

Steatoz değerlendirilirken yarı kantitatif olarak rapor edilir. En yaygın yöntem, karaciğer parankimini asinüslere bölerek yağlanmayı değerlendirmektir; hepatosit yağlanması %5-33 hafif, %33-66 orta ve %66 veya daha fazla şiddetli olarak kabul edilir (77). Pediatrik NAFLD grubundan farklı olarak, yetişkin lipodistrofisi asiner bölge 3'te (perivenüler) başlar. Şiddetli lipodistrofide apikal alanın tamamı işgal edilmiş olabilir. Ancak siroz vakalarında karaciğer yağlanması gözlenmeyebilir. Aslında bu durum, siroza ilerlemede lipidozun tek başına önemli bir rol oynamadığını göstermektedir (41). NASH'deki hepatoselüler hasar genellikle balonlaşma ve lobüler inflamasyon şeklindedir ve sınır bölgesiyle sınırlıdır. NASH fibrozis ile ilişkili olabilir veya olmayabilir, bu nedenle NASH tanısı için fibrozis gerekli değildir (78). NASH'de hepatoselüler balonlaşma varlığı daha agresif hastalık ve daha yüksek siroz insidansı ile ilişkilidir. Karaciğer hücrelerinin balonlaşmasının metabolik sendromun bir özelliği olarak ortaya çıktığı da düşünülmektedir (77) (Şekil 2.8).



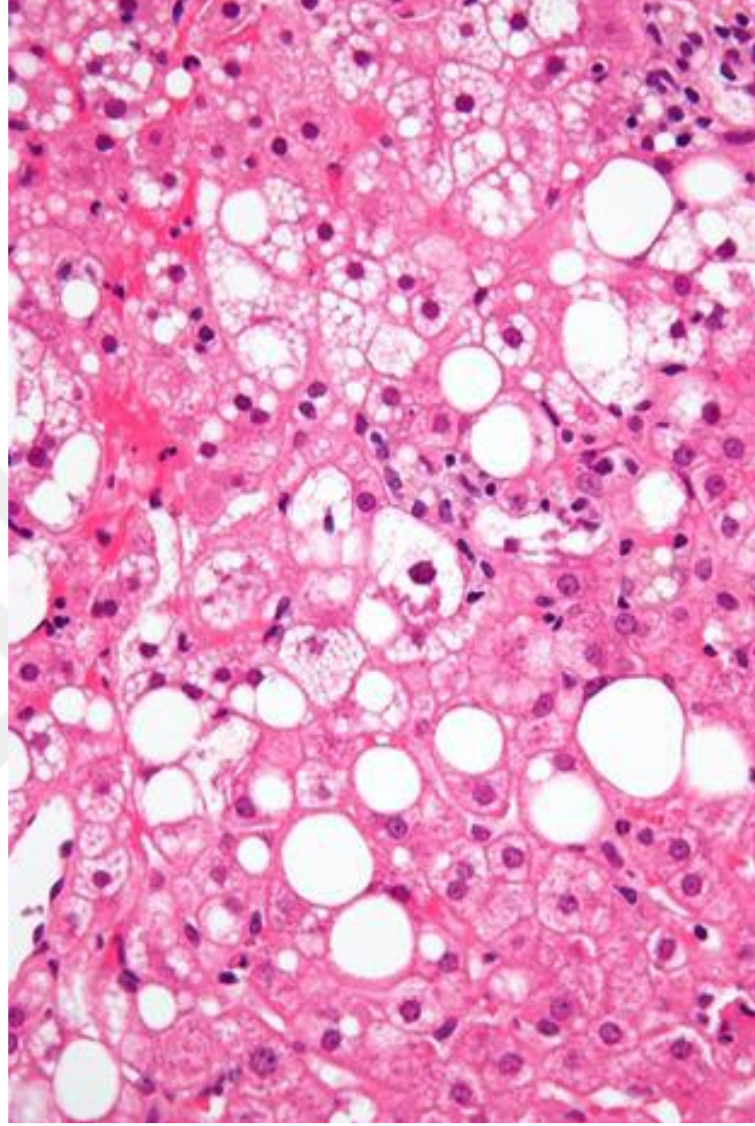
Şekil 2.8. Hepatositlerde balonlaşma

Lobüler enflamasyon karışıktır, genellikle hafiftir, lenfositler, eozinofiller ve birkaç nötrofil içerir (80). Portal ven mononükleer hücre enflamasyonu NAFLD'li yetişkin hastalarda nadir değildir ve genellikle hafiftir. Asiner lezyonlarla birlikte belirgin portal ven mononükleer hücre enflamasyonu mevcutsa, kronik karaciğer hastalığının diğer olası nedenleri ekarte edilmelidir (81). NASH'de fibrozis asiner bölge 3'te başlar. Kolajen ve hücre dışı matriks lifleri hepatositlerin etrafında ve uç 3 çevresinde birikerek onlara karakteristik bir tavuk teli görünümü verir (82) (Şekil 2.9). Bazı çocuklarda ve morbid obezite ile ilişkili NASH hastalarında periportal fibrozis olmaksızın portal fibrozis bildirilmiştir (82). Bu gibi durumlarda, köprüleme fibrozu ve siroz zaman içinde ilerleyebilir (76).



Şekil 2.9. Perisinüzoidal fibrosiz, tavuk tel görünümü

NASH'de, histolojik tanıda hastalık belirtisi olmayan megamitokondri, glikojenlenmiş çekirdekler, demir birikimi ve Mallory-Denk cisimleri (MDB'ler) gibi lezyonlar mevcut olabilir. Bu lezyonlar NASH dışındaki birçok karaciğer hastalığında bulunur. MDB'nin artmış nekroinflamatuvar aktivite ve siroz riski ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (83) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Mallory Denk cisimcikleri

NAFLD'li hastalar tipik histopatolojik bulgularla teşhis edilir, ancak birçok hasta tipik bulgular göstermez, bu nedenle patoloğların hastalığı teşhis etmek için entegre kriterlere ihtiyacı vardır (84). Mantteoni ve ark'ı NAFLD 'ı 4 sınıfa ayırdılar: Tip 1 lipidoz, Tip 2 inflamasyon ile birlikte lipidoz, Tip 3 karaciğer balonlaşması ile birlikte lipidoz ve Tip 4 Tip 3 bulgulara ek olarak MDB veya fibrozis olarak sınıflandırılmıştır (86). Sonraki çalışmalarda, ilk iki gruptaki hastalar için karaciğerle ilişkili ölüm oranı %2,7 iken, son iki grupta bu oran %17,5 ile daha yüksektir (85). Gözlemciye bağlı olan tip 2 ve tip 3 arasında ayırım yapmak için yalnızca

hepatoselüler balon oluşumu dikkate alınmıştır, bu nedenle yeni bir skarlama sistemine ihtiyaç duyulmuştur (81). NAFLD aktivite skoru (NAS), lipidoz (0-3 puan), lobüler inflamasyon (0-3 puan) ve balonlaşma (0-2 puan) için puanlanan toplam 8 puandan oluşur. Beş veya daha fazla olan hastalarda NASH olduğu kabul edilirken, iki veya daha az olanlarda NASH olmadığı kabul edilir (87). NAS tekrarlanabilir ve özel boyama gerektirmez, bu da onu pediatrik NASH hastalarında kullanım ve klinik çalışmalarda tedavi etkinliğini değerlendirmek için ideal hale getirir (84). Şu anda NAFLD/NASH ayrımı şüphesi olan hastalarda karaciğer biyopsisi kullanıyoruz (bu hastaları tanımlamak için ortak bir kılavuz yoktur). Bunun nedeni, karaciğer biyopsisinin basit lipidozu NASH'den ayırt edebilmesi, fibrozu gösterebilmesi ve prognostik bilgi sağlayabilmesidir.

Bununla birlikte, karaciğer biyopsisinin çeşitli sınırlamaları vardır (77). Karaciğer dokusunun sadece 1/50 000'i örneklendiğinden, örnekleme hatası karaciğer biyopsilerindeki ana sorunlardan biridir. Örnekleme hatalarını en aza indirmek için, ideal boyutta bir iğneyle yeterli uzunlukta iki veya daha fazla doku parçası alınması önerilir (özellikle fibrozisi göstermek için 15 mm'den uzun doku) (88). Ratziu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 51 NAFLD hastasına eş zamanlı olarak iki karaciğer biyopsisi yapılmış ve iki örnek arasında lipidozun %78 oranında benzer olduğu, fibrozisin ise %41 oranında farklı olduğu bulunmuştur. İlk örnekte köprü fibrozis görülürken, aynı hastadan alınan ve fibrozis olmayan veya hafif fibrozisli diğer örneklerin oranı %35'tir ve bu da örnekleme hatası oranına işaret etmektedir (89). Başka bir çalışmada farklı karaciğer loblarından iki karaciğer biyopsisi yapılmış ve fibroz evrelemesinde yaklaşık %30'luk bir fark bulunmuştur (90). Bir diğer sorun ise yağ birikintileri, enflamasyon ve balon oluşumu gibi lezyonların öznel olarak değerlendirilmesi nedeniyle patologlar arasında nispeten az uyum olmasıdır (91). Ağrı, vakaların %20'sinde karaciğer biyopsisinin bir komplikasyonu olarak bildirilmiştir. Biyopsi sonrası memnuniyetsizlik sorulduğunda, bu oran %85'e kadar çıkmıştır. Ciddi komplikasyonlar %0,3-0,57 oranında ve ölüm oranı %0,01 olarak bildirilmiştir. Komplikasyonları en aza indirmek için, operatörlerin yeterli biyopsi deneyimine sahip eğitimden tarafından eğitilmesi ve emme biyopsi tipi iğneler kullanması önerilir (92). Günümüzde, basit

lipidozu NASH'den ayırmak ve fibrozisin doğru derecelendirilmesinde karaciğer biyopsisi ile rekabet etmek için biyobelirteçler ve çeşitli formüller geliştirilmeye devam etmektedir. Aslında ortak hedefimiz, hasta ve doktor güvenini zedelemeyen ve komplikasyonlara yol açmadan tıbbi araştırmalarda kullanılabilecek non-invaziv yöntemler geliştirmektir.

2.1.7. NAFLD'm Tedavisi

Şu anda NAFLD için standart bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavinin ana hedefi obezite, insülin rezistansı, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalık gibi risk faktörlerini kontrol etmek veya önlemektir (93). Modern toplumda obezite, kötü beslenme ve hareketsiz yaşam tarzıyla ilişkilendirilmektedir. Kilo yönetiminin, uygun diyet ve artan fiziksel aktivite yoluyla karaciğer histolojisi de dahil olmak üzere hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı bilinmektedir (94). NAFLD hastaları için en uygun diyet programı yoktur, ancak NAFLD hastalarının diyetinde doymuş yağ asitleri ve kolesterol oranı yüksek, lif ve antioksidan oranı düşüktür (95). Kilo vermenin en iyi yolu yaşam tarzı değişiklikleri ve kalori kısıtlamasıdır (500-1000 kcal/gün). Ana hedef, altı ay içinde vücut ağırlığının %10'una kadarını kaybetmektir. Hızlı kilo kaybının yağ birikimini ve portal inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir (96). Yaşam tarzı değişikliği (diyet ve egzersiz), bugüne kadar yapılan çalışmalarda karaciğer lezyonlarında azalmaya, karaciğer histolojisinde iyileşmeye, insülin duyarlılaşmasına ve glikoz kontrolüne neden olduğu için NAFLD hastalarında ilk basamak tedavi olarak kullanılmalıdır (93). Bariatrik cerrahi, şiddetli obezite (VKI >40) veya obezite ve komorbiditeleri olan hastalarda kilo kaybı için alternatif bir tedavidir (97). Bugüne kadar NAFLD tedavisi için onaylanmış herhangi bir farmakolojik seçenek bulunmamaktadır. Uluslararası kılavuzlara bakıldığında yalnızca ilaç olarak pioglitazon ve E vitamini önerilmektedir. Bugüne kadar, NAFLD'nin tıbbi tedavisine ilişkin randomize kontrollü çalışmaların sayısı sınırlıdır. Bu çalışmalarda yaygın olarak metformin, pioglitazon, ursodeoksikolik asit, E vitamini ve C vitamini gibi antioksidan kombinasyonları kullanılmıştır. Bu tedaviler genellikle karaciğer enzimlerinde başlangıçta gözlenen bir düşüşle sonuçlanır, ancak takip lipidoz veya fibroz derecesinde herhangi bir iyileşme göstermemiştir. Bu

Çalışmaların genel özelliği, gözlemsel çalışmalar olmaları, küçük örneklem büyüklükleri ve kısa takip sürelerine sahip olmalarıdır (54).

NAFLD hastalarında hiperlipidemi yaygın olduğundan, antihiperlipidemik tedavi dikkat çekmiştir. En sık kullanılan ilaçlar statinler olmuştur. Statinle tedavi edilen hastalarda karaciğer enzimlerinde azalma ve lipodistrofide hem ultrastrüktürel hem de histolojik olarak gerileme görülmüştür. Bununla birlikte, statinlerin artık sadece NAFLD hastalarında değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalığı ve hiperlipidemisi olan hastalarda da kullanılması önerilmektedir (98). NAFLD/NASH patogenezi daha iyi anlaşıldıkça, dikkatler alternatif tedavilere yönelmiştir. Mitokondriyal fonksiyonun NAFLD'de önemli olduğu anlaşıldığından, mitokondriyi hedef alan erken önleyici tedaviler geliştirilmiştir. Curcumin ve silybin hepatoprotektif, antioksidan, antifibrotik ve anti-inflamatuar özelliklere sahip moleküllerdir. Hayvan çalışmalarında, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirdiği ve oksidatif stresi ve TNF α seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (99-100). Tip 2 diyabet tedavisi için bir aday olan adipolonun (adiponektin reseptör agonisti) karaciğerde trigliserit alımını, oksidatif stresi ve enflamatuar sitokin ekspresyonunu azalttığı ve NASH için potansiyel bir tedavi olabileceği gösterilmiştir (60). Teknolojik gelişmeler ve insan genomu araştırmalarındaki ilerlemeler sonucunda, birçok hastalıkta olduğu gibi NAFLD'de de genetik temelli, hastaya özel yeni tedaviler geliştirilecektir.

2.2. Transient Elastografi (Fibroscan)

Fibroscan, yumuşak dokuların esnekliğini sayısal olarak ölçmeye yarayan bir cihazdır. Transient elastografinin en önemli iki kullanım sahası bulunmaktadır. Birinci olarak, bilinen karaciğer hastalığı olanlarda fibrozis evresini belirlemek ve ikinci olarak henüz tanı almamış kişilerde karaciğer hastalığının varlığını araştırmak için kullanılmaktadır.

Tüm NAFLD hasta grubu için TE değerleri Fibroscan cihazı ile hastaya uygun bir prob kullanılarak ölçülmüştür. Hastanın fiber taramasının sonuçları mevcut kayıtlar analiz edilerek elde edilmiştir. Bir IQR/M oranı<%30 ve başarı oranının>,

hastadan en az 10 geçerli ölçüm alınmışsa ve LSM değeri en az %60 ise güvenilir bir ölçüm olarak kabul edilmiştir.

2.3. Plazma Aterojenite İndeksi (PAİ)

Plazma Aterojenite İndeksi (PAİ), aterojenik ve koruyucu lipoproteinler arasındaki ilişkiyi yansıtan etkili bir ölçüdür ve kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde büyük öneme sahiptir. PAİ, trigliserid ile yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL kolesterol) oranının 10 tabanında logaritmik bir dönüşümü olarak hesaplanır ($AIP = \log_{10} (\text{trigliserit}/\text{HDL kolesterol})$).

LDL kolesterolün HDL kolesterole oranının yüksek olması ve trigliserit seviyelerinin artması ile karakterizedir (101). Lipoprotein konsantrasyonları ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki onlarca yıldır birçok yazar tarafından analiz edilmiştir ve total kolesterol ve LDL kolesterol iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörleridir. Yüksek TG ve düşük HDL seviyeleri kardiyovasküler hastalığın güçlü belirteçleridir ve yüksek TG seviyeleri artmış sdLDL'ye (küçük yoğun LDL) seviyeleri, kardiyovasküler riskin artmasına yol açmaktadır (102). Kardiyovasküler hastalık yönetimi son yıllarda önemli ilerlemeler kaydetmiş olsa da, çoğu epidemiyolog ve klinisyen LDL kolesterole dayalı koroner risk değerlendirmesinin özellikle orta derecede risk altındaki kişilerde yetersiz olduğu konusunda hemfikir (103). Kardiyovasküler hastalık tahminini iyileştirmek için yeni kardiyovasküler risk faktörlerini araştırmak üzere çaba sarf edilmektedir (104). Bununla birlikte, lipid profillerinin öngörme kabiliyetini optimize etmek amacıyla çeşitli lipoprotein oranlarının veya 'aterojenik indekslerin' tanımlandığı vurgulanmalıdır. Bu oranlar, rutin analizlerle ölçülmesi zor olan risk faktörleri hakkında bilgi sağlayabilir ve lipid fraksiyonlarının metabolik ve klinik etkileşimlerini daha iyi yansıtan bir ayna sağlayabilir (103). Son zamanlarda, log-dönüştürülmüş plazma TG konsantrasyonunun HDL konsantrasyonuna bölünmesiyle elde edilen plazma

aterojenite indeksinin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskinin potansiyel olarak iyi bir belirteci olduğu bulunmuştur; Dobiasova ve Frohlich, daha yüksek PAI'ye sahip kişilerin daha düşük PAI'ye sahip olanlara göre daha yüksek KKH riskine sahip olduğunu bulmuştur. PAI, HDL'nin fraksiyonel esterleşme oranı (FER HDL) ile pozitif korelasyon gösterir ve HDL, LDL partikül boyutu ile ters korelasyon gösterir (105). FERHDL, HDL ve LDL partikül boyutunu öngördüğünden ve bu da KKH riskini öngördüğünden, TG ve HDL kolesterol (her ikisi de plazma lipoprotein profilinde hazır olarak bulunur hazırda bulunan) plazma aterosjenitesini tahmin etmek için birlikte yararlı olabilir (106).

2.4. Monosit/ HDL Oranı (MHO)

HDL'nin monositlerin antioksidan ve pro-inflamatuar etkilerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, HDL monosit progenitör hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını engeller ve monosit aktivitesini azaltır (55). Monositler aterosklerozun ilerlemesinde önemli bir rol oynar ve inflammatuar sitokinlerin aşırı ekspresyonuna neden olur. Monositlerden farklılaşan makrofajlar daha sonra oksitlenmiş LDL'yi (düşük yoğunluklu protein) alır ve ilk köpük hücreleri oluşur (56). Bununla birlikte, HDL molekülleri makrofajlardan kolesterol kalıntılarını uzaklaştırır. HDL molekülleri monositler aracılığıyla anti-enflamatuar ve antioksidan etkiler gösterir (57). Bu nedenle, artmış monositlerin ve azalmış HDL'nin inflamasyonla ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Güncel literatürde Behçet hastalığı, ani idiyopatik işitme kaybı ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendirilmektedir (57-58-59).

Bir dizi çalışma, plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinin artmasının kardiyojenik morbidite ve mortalite riskini azalttığını göstermiştir (59). Birçok çalışma HDL'nin sitokinler aracılığıyla endotelial hücre inflamasyonunu baskıladığını göstermiştir (60). Çalışmalar, HDL kolesterol seviyelerinin sitokinler ve CRP gibi pro-enflamatuar maddelerin etkileri ve seviyeleri ile ters orantılı olduğunu göstermiştir. Böylece, inflamasyon ve anti-inflamasyonun

dengelenmesinde etkili olduğu gösterilmiş ve koroner arter hastalığı ile ilgili olarak birçok kez çalışılmıştır (85).

2.5. FIB-4 skoru

AST, ALT, yaş ve platelet sayısı ile şu şekilde hesaplanmaktadır:

$$\text{“The FIB-4 indeks} = [\text{yaş (yıl)} \times \text{AST (IU/L)}] / [\text{platelet count (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT (IU/L)}]^{1/2}\text{”}$$

Bu yöntem başlangıçta HIV ve HCV hastalarında değerlendirilmiştir, ancak 2015 yılında Xiao ve arkadaşları sirozu olan ve olmayan hepatit B hastalarında değerlendirmiştir. APRI skorunun siroz için AUC değeri 0,726 olarak bildirilirken, FIB-4 skorunun AUC değeri 0,844 olarak bildirilmiştir (107, 108). APRI skoru, kullanımının kolay olması ve basit parametrelerle hesaplanabilmesi nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Birçok çalışmada HBV ve HCV hastalarında siroz tanısında yararlı olduğu bildirilmiştir (109, 110-111).

2.6. APRI skoru

Bu yöntem AST/platelet oranıdır ve 'APRI = [AST değeri (/ULN) /platelet sayısı (10⁹ /L)] x 100' formülü kullanılarak hesaplanır. Bu, siroz ve fibrozis tanısı için makul doğruluğa sahip basit bir yöntemdir (112). Özellikle HCV hastalarında değerlendirilmiştir; 40 çalışma ve 8739 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde APRI skorunun eğri altındaki alanının (AUC) belirgin fibrozis ($\geq F2$) varlığı için 0,77 ve şiddetli fibrozis ($\geq F3$) için 0,83 olduğu belirtilmiştir. Siroz tanısında 0,83'lük bir AUC değeri bildirilmiştir (113); HBV hastaları için de benzer sonuçlar bildirilmiştir (114). İleri fibrozisin ekarte edilmesinde, son çalışmalar kombine yöntemle benzer olduğunu doğrulamıştır (115, 116). Bir meta-analizde (22 çalışma, 4266 hasta), APRI skorunun fibroz ve siroz için AUC değeri sırasıyla 0,76 ve 0,82 olarak bulunmuştur. Belirgin fibroz için 0,5 eşiğinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %81 ve %50'dir. Belirgin fibrozis prevalansı %40 olduğunda, bu eşiğin negatif prediktif değerinin %80 olduğu ve karaciğer biyopsisi ihtiyacını %35 oranında azalttığı bildirilmiştir. Siroz tanısı için "1" eşik değeri %76'lık bir duyarlılık ve %71'lik bir

özgüllük göstermektedir. Siroz prevalansı %15 olduğunda, "1" eşik değerinin negatif prediktif değeri %91'dir (117). Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kılavuzları, APRI ve FIB-4 göstergelerinin, elastografi ve fibrotestler gibi daha yoğun kaynak gerektiren yöntemlerden önce hepatit C hastalarında siroz ve fibrozun boyutunu değerlendirmek için kullanılabileceğini belirtmektedir (118).

2.7. ALBI skoru

Albümin-bilirubin skoru (ALBI) ise HCC ile birlikte olan ve olmayan sirozlu hastalarda prognozu öngörmek için geliştirilmiş bir belirteçtir (119).

$ALBI = (\log_{10} \text{bilirubin} \times 0,66) + (\text{albümin} \times -0,085)$, burada bilirubin $\mu\text{mol/L}$ cinsinden ve albümin g/L cinsindendir.

Buna göre;

ALBI Skoru	Seviye	Medyan hayatta kalma
$\leq -2,60$	1	18,5-85,6 ay
$> -2,60$ ila $\leq -1,39$	2	5,3-46,5 ay
$> -1,39$	3	2,3-15,5 ay

Şeklinde hesaplanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve laboratuvar tetkikleri

Tek merkezli kesitsel klinik retrospektif çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine Eylül 2022 - Eylül 2023'te başvuran hastaların dosya verileri incelendi. Çalışmamız T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanlığı 17.02.2023 tarihli ve 33 sayılı akademik kurul kararı ile onaylanmıştır. Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi bilgisayar verileri kullanıldı. Hastaların demografik bilgilerine, medikal öykülerine, biyokimyasal tetkik sonuçlarına ve tanılarına bakıldı. Çalışmamıza alkol içme öyküsü olmayan ve görüntülemeye (USG) hepatosteatoz tespit edilerek NAFLD tanısı koyulan 83 ve NAFLD tanısı olmayan 66 sağlıklı hasta olmak üzere toplamda 149 hasta dahil edilmiştir.

Dahil etme kriterleri

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları Polikliniğine başvuran;

1. 18 yaş üzeri hastalar
2. Abdominal ultrasonografi (USG) de hepatosteatoz tespit edilen ve edilmeyen 18 yaş üzeri hastalar

Dışlama kriterleri

1. Hastaların çalışmaya katılmak istememesi
2. Malignitesi olanlar
3. Karaciğer nakli yapılmış olanlar
4. Karaciğer sirozu olan
5. Gebe olan
6. Karaciğer hastalığı olan (örn. hemokromatoz, otoimmün hepatit, viral hepatit ve Wilson hastalığı)
7. 18 yaş altı hastalar
8. Sistemde bilgileri eksik olan hastalar
9. Alkol kullanma

10. Trigliserid düzeylerini etkileyen ilaç kullanma veya en az 6 aydan önce yeni başlanmış trigliserid düzeyini etkileyen ilaç kullanma
11. Akut infeksiyon ve inflamasyonu olanlar
12. Hematolojik hastalığı olanlar
13. Splenektomili olanlar

Hastalar Abdominal ultrasonografi (USG) ile değerlendirilip hepatosteatoz saptanan ve hepatosteatoz saptanmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların biyokimyasal parametreleri (ALT, AST, GGT, ALP, albümin, açlık glikozu, HbA1c, açlık insülini, HOMA-IR, toplam kolesterol, trigliseritler, hdl, yaş, trombosit sayısı, monosit sayısı) değerlendirmeye alındı. Bu değerler üzerinden APRI, albümin-bilirubin skoru (ALBI), FIB-4, Plazma aterojenite indeksi (PAİ) ve Monosit/ HDL oranı (MHO) literatürde tanımlanmış olan standart protokoller kullanılarak hesaplandı.

3.2. İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ($\pm$) ve yüzdelik dağılımlar verildi. İki parametreden oluşan değişkenlere yönelik karşılaştırmalar için bağımsız örneklem t testi ile değerlendirildi. FIB4, APRI, ALBI, PAİ ve MHO'nun NAFLD'yi öngörme düzeylerini belirlemek için de Roc Curve kullanıldı. Elde edilen sonuçlar %95 ($p<0.05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 149 kişi dahil edilmiş olup bunların 66'sı (%44,3) sağlıklı bireylerden oluşmakta iken 83'ü (%55,7) NAFLD tanılı hastalar idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma grubu

		n	%
Çalışma Grubu	Sağlıklı bireyler	66	44,3
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	55,7
	Total	149	100,0

NAFLD tanılı hastaların yaş ortalaması sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma grubunda yaş ortalamasının karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Ss ($\pm$)	T	p
Yaş (yıl)	Sağlıklı bireyler	66	42,75	15,44	-4.198	<0.001
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	52,48	12,82		

Sağlıklı bireylerin %77.3'ü, NAFLD tanılı hastaların %68.7'si kadın, sağlıklı bireylerin %22.7'si, NAFLD tanılı hastaların %31.3'ü erkek olup hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0.243$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma grubunda cinsiyet dağılımı

			Cinsiyet		Total	p
			Kadın	Erkek		
Grup	Sağlıklı bireyler	N	51	15	66	0.243
		%	77,3%	22,7%	100,0%	
	NAFLD Tanılı Hastalar	N	57	26	83	
		%	68,7%	31,3%	100,0%	
Total		N	108	41	149	
		%	72,5%	27,5%	100,0%	

Çalışmamız sonucunda NAFLD tanılı hastaların kilo, bel çevresi ve VKİ değerlerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.011$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışma grubundaki bireylerin kilo, boy, bel çevresi ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Ss (±)	T	p
Kilo(kg)	Sağlıklı bireyler	66	68,5714	14,86	-3.215	0.002
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	86,0909	13,17		
Boy(cm)	Sağlıklı bireyler	66	161,7143	6,29	-.536	0.594
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	163,6136	8,99		
Bel_çevresi(cm)	Sağlıklı bireyler	66	82,7143	16,94	-3.864	<0.001
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	99,6818	9,62		
VKİ (kg/m ²)	Sağlıklı bireyler	66	26,2186	5,72	-2.645	0.011
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	32,3609	5,70		

Gruplar arasında SİSTOLİK TANSİYON değeri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.915) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışma grubundaki bireylerin SİSTOLİK TANSİYON değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Ss (±)	T	p
SİSTOLİK TANSİYON (mmHg)	Sağlıklı bireyler	66	126,25	12,45	-.107	0.915
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	126,78	16,09		

Gruplar arasında DİASTOLİK TANSİYON değeri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.453) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışma grubundaki bireylerin DİASTOLİK TANSİYON değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Ss (±)	T	p
DİASTOLİK TANSİYON (mmHg)	Sağlıklı bireyler	66	77,91	6,20	-0.756	0.453
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	80,25	10,20		

Sağlıklı bireyler ile NAFLD tanılı hastalar arasında DM olup olmama açısından ilişki olup olmadığını belirlemek için yapılan ki-kare analizi sonucunda sağlıklı bireylerin %89.4'ünde, NAFLD tanılı hastaların %49.4'ünde DM olmadığı ve gruplar arasında DM varlığı açısından anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p<0.001$). NAFLD tanılı hastaların %32.5'inde, sağlıklı bireylerin %9.1'inde hipertansiyon bulunmakta olup gruplar arasında HT varlığı açısından anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0.001$). Sağlıklı bireylerin hiçbirinde KVH bulunmamakta iken NAFLD tanılı hastaların %8.4'ünde vardı. Gruplar arasında KVH varlığı açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0.016$). NAFLD tanılı hastaların %21.7'sinde, sağlıklı bireylerin ise %3'ünde hiperlipidemi olduğu saptanmış olup gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çalışma grubundaki bireylerin DM, HT, KVH ve hiperlipidemiye sahip olup olmama durumuna göre karşılaştırılması

	Sağlıklı Bireyler				NAFLD Tanılı Hastalar				p
	Yok		Var		Yok		Var		
	N	%	n	%	n	%	n	%	
DM	59	89.4	7	10.6	41	49.4	42	50.6	<0.001
HT	60	90.9	6	9.1	56	67.5	27	32.5	0.001
KVH	66	100.0	0	0.0	76	91.6	7	8.4	0.016
Hiperlipidemi	64	97.0	2	3.0	65	78.3	18	21.7	0.001

NAFLD tanılı hastalarda glukoz düzeyinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). NAFLD tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında üre, kreatinin, ürik asit düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.355$, $p=0.688$, $p=0.034$). NAFLD tanılı hastalarda ALT düzeyinin sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.006$). AST düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.327$). NAFLD tanılı hastalarda GGT düzeyi sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.001$). ALP düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.089$). Total bilirubin düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.808$). Sağlıklı bireylerde albumin düzeyi NAFLD tanılı hastalara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.001$). Ferritin düzeyi açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.077$). Trombosit düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu

($p=0.771$). NALFD tanılı hastalarda WBC düzeyi sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.008$). Gruplar arasında Hgb ve Hct düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.376$, $p=0.279$). Nötrofil düzeyi açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.065$). NAFLD tanılı hastalarda lenfosit düzeyinin sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.013$). Monosit düzeyi açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.524$). NAFLD tanılı hastalarda total kolesterol ve LDL düzeyi sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunsa da gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.222$, $p=0.389$). NAFLD tanılı hastalarda HDL düzeyinin sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p=0.014$). NAFLD tanılı hastalarda trigliserid, insülin, HbA1c düzeyinin sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Sağlıklı bireylerde vitamin D düzeyinin NAFLD tanılı hastalardan daha yüksek olduğu saptansa da gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.082$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Çalışma grubundaki bireylerin laboratuvar tetkiki sonuçlarının karşılaştırılması

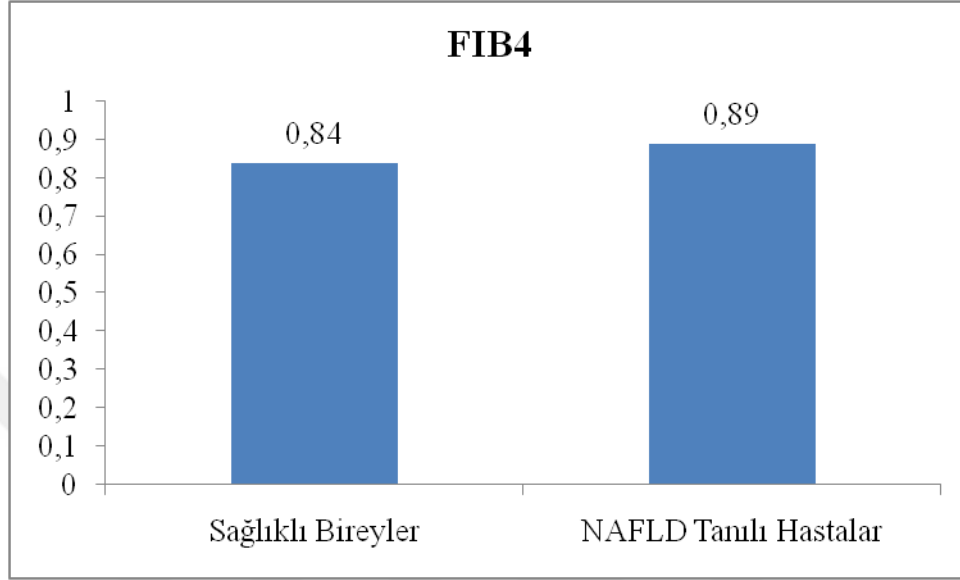
	Sağlıklı Bireyler		NAFLD Tanılı Hastalar		T	p
	Ort.	Ss (±)	Ort.	Ss (±)		
Glukoz (mg/dl)	92,83	13,51	124,18	59,33	-4.203	<0.001
Üre (mg/dl)	26,31	11,04	27,95	10,44	-0.929	0.355
Kreatinin (mg/dl)	0,74	0,16	0,75	0,22	-0.403	0.688
Ürik Asit (mg/dl)	4,28	1,19	4,70	1,17	-2.138	0.034
ALT (U/L)	20,87	12,35	28,80	20,07	-2.812	0.006
AST (U/L)	20,89	9,24	22,49	10,31	-0.984	0.327
GGT (U/L)	21,13	13,61	33,48	27,41	-3.343	0.001
ALP(U/L)	79,10	30,03	86,80	24,81	-1.714	0.089
Total Bilirubin (mg/dl)	0,43	0,23	0,44	0,25	-0.243	0.808
Albumin (g/L)	46,45	3,34	44,37	3,95	-3.414	0.001
Ferritin (ug/dL)	58,02	73,03	86,54	112,59	-1.781	0.077
Trombosit (x103/µL)	268,31	72,54	271,59	64,28	-0.292	0.771
WBC(x103/µL)	6,88	1,97	7,66	1,54	-2.703	0.008
Hgb(g/dl)	13,05	1,58	13,29	1,71	-0.889	0.376
Hct(%)	38,98	4,34	39,77	4,47	-1.087	0.279
Nötrofil(x103/µL)	4,15	1,50	4,59	1,33	-1.863	0.065
Lenfosit(x103/µL)	2,12	0,74	2,40	0,63	-2.527	0.013
Monosit(x103/µL)	0,43	0,23	0,45	0,13	-0.638	0.524
Total Kolesterol(mg/dl)	191,59	40,96	200,14	43,32	-1.226	0.222
LDL(mg/dl)	113,09	34,87	118,16	36,25	-0.864	0.389
HDL(mg/dl)	51,59	12,73	46,66	11,81	2.443	0.014
Trigliserid(mg/dl)	136,33	77,49	174,24	104,83	-2.452	0.015
İnsülin(mU/L)	9,56	7,51	15,98	12,96	-3.573	<0.001
HbA1c(%)	5,41	0,46	6,54	1,68	-5.265	<0.001
Vitamin D(µg/L)	20,38	19,47	14,18	8,65	1.761	0.082

NAFLD tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında FIB4 skoru açısından farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan bağımsız örneklem t testi neticesinde NAFLD tanılı hastalarda FIB4 skoru daha yüksek bulunsa da gruplar arasındaki farkın anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür (p=0.560) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Gruplar arasında FIB4 skorunun karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Ss (±)	T	p
FIB4	Sağlıklı bireyler	66	0,84	0,74	-0.584	0.560
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	0,89	0,38		

Şekil 4.1. Gruplar arasında FIB4 skoru

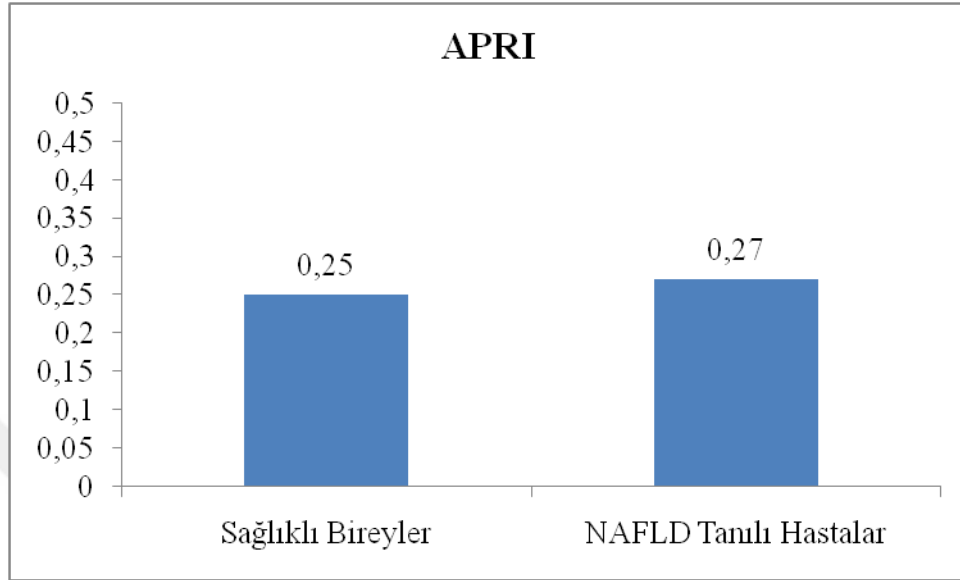


NAFLD tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında APRI puanı açısından farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan bağımsız örneklem t testi neticesinde NAFLD tanılı hastalarda APRI puanı daha yüksek bulunsa da gruplar arasındaki farkın anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür ($p=0.422$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Gruplar arasında aspartataminotransferaz (AST)-trombosit oranının (APRI) karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Ss (±)	T	p
APRI	Sağlıklı bireyler	66	0,25	0,11	-0.805	0.422
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	0,27	0,13		

Şekil 4.2. Gruplar arasında APRI skoru

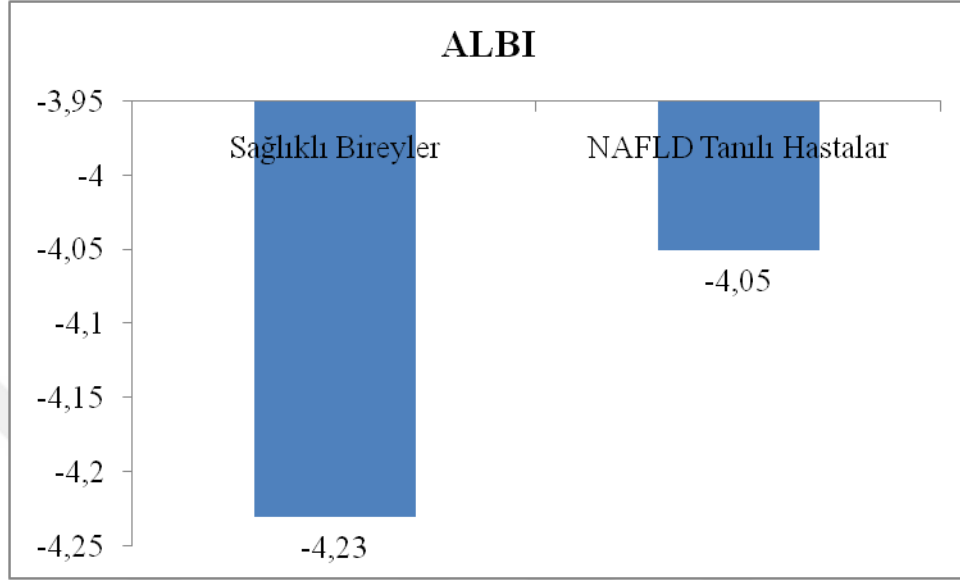


NAFLD tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında ALBI skoru açısından farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan bağımsız örneklem t testi neticesinde NAFLD tanılı hastalarda ALBI skorunun sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Gruplar arasında albumin-bilirubin (ALBI) skorunun karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Ss ($\pm$)	T	p
ALBI	Sağlıklı bireyler	66	-4,23	0,28	-3.561	<0.001
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	-4,05	0,33		

Şekil 4.3. Gruplar arasında ALBI skoru

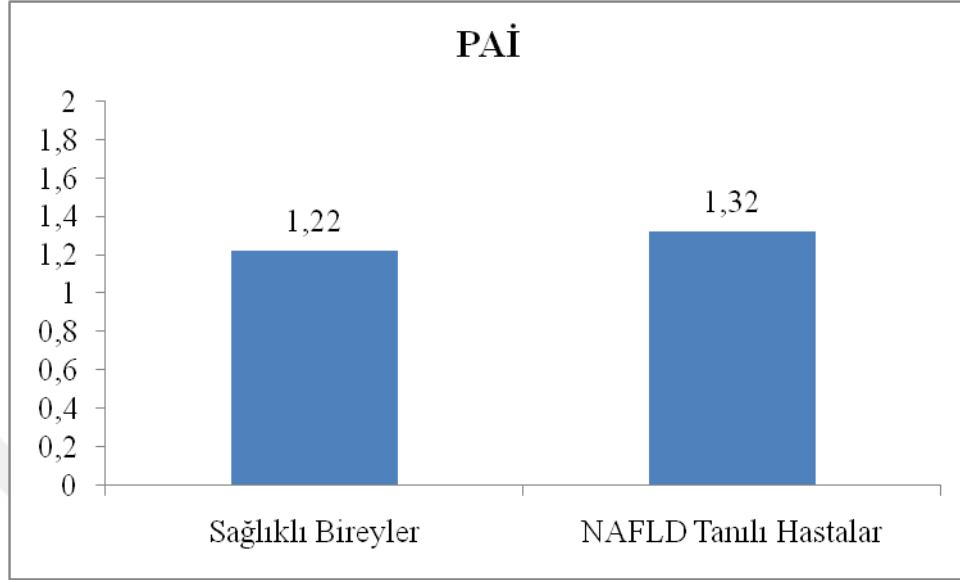


NAFLD tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında PAİ skoru açısından farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan bağımsız örneklem t testi neticesinde NAFLD tanılı hastalarda PAİ skorunun sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.001$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Gruplar arasında Plazma aterojenite indeksi (PAİ) puanının karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Ss ($\pm$)	T	p
PAİ	Sağlıklı bireyler	66	1,22	0,18	-3.321	0.001
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	1,32	0,17		

Şekil 4.4. Gruplar arasında PAİ skoru

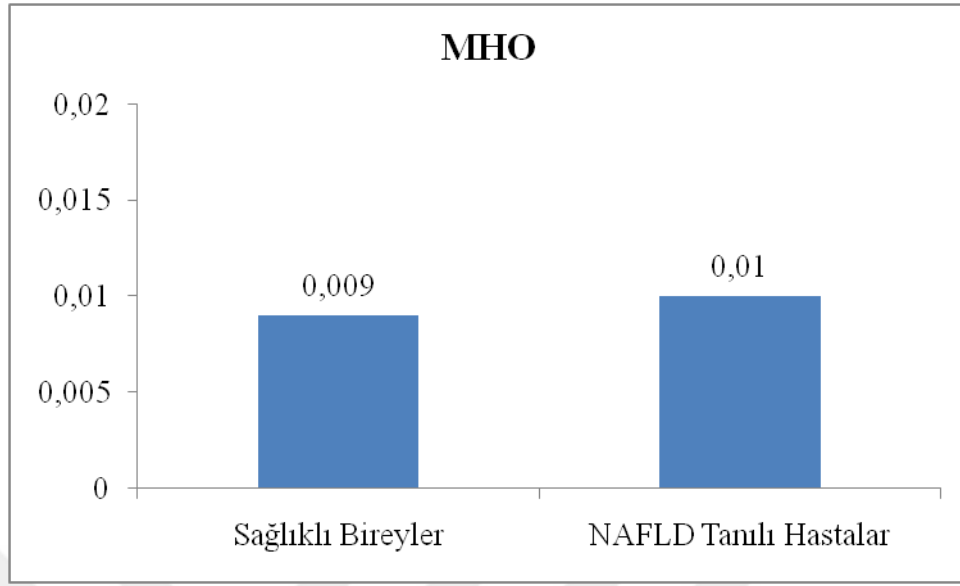


NAFLD tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında MHO değeri açısından farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan bağımsız örneklem t testi neticesinde NAFLD tanılı hastalarda MHO değerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu görülse de gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p=0.139$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Gruplar arasında monosit/HDL (MHO) oranının karşılaştırılması

	Grup	N	Ort.	Ss ($\pm$)	T	p
MHO	Sağlıklı bireyler	66	0,009	0,006	-1.487	0.139
	NAFLD Tanılı Hastalar	83	0,010	0,004		

Şekil 4.5. Gruplar arasında MHO skoru



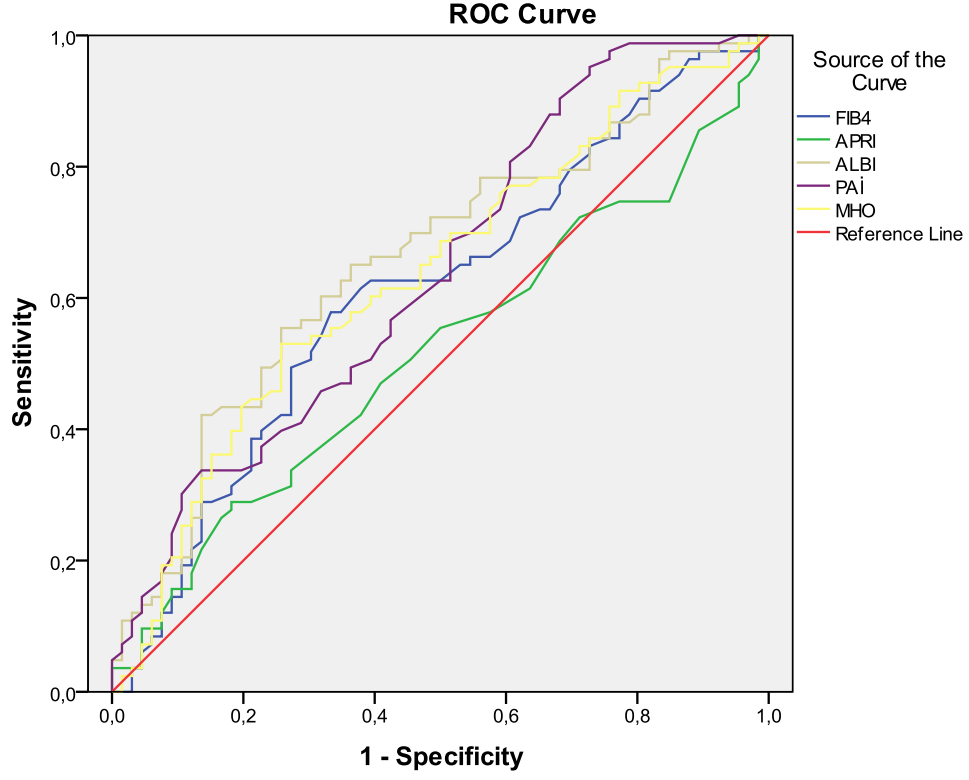
Yapılan ROC analizi neticesinde elde edilen AUC değerleri incelendiğinde ALBI, FIB-4, MHO, PAİ skorlarının NAFLD'yi öngörme açısından istatistiksel açıdan anlamlı ve duyarlı olduğu saptanmıştır ($p=0.001$, $p=0.021$, $p=0.005$, $p=0.003$) (Tablo 4.14; Şekil 4.6).

Tablo 4.14. FIB4, APRI, ALBI, PAİ ve MHO'nun NAFLD'yi öngörme düzeylerine ilişkin Roc Eğrisi Sonuçları

Test Result Variable(s)		AUC	Std.Hata	p	%95 CI	
					Alt Sınır	Üst Sınır
dimension0	FIB4	0,610	0,047	0,021	0,519	0,701
	APRI	0,517	0,047	0,722	0,424	0,610
	ALBI	0,661	0,045	0,001	0,573	0,748
	PAİ	0,640	0,046	0,003	0,551	0,729
	MHO	0,636	0,046	0,005	0,546	0,725

CI: Güven Aralığı

Şekil 4.6. FIB4, APRI, ALBI, PAİ ve MHO'nun NAFLD'yi öngörme düzeylerine ilişkin Roc Eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Tartışma

Önümüzdeki 20 yıl içinde, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) karaciğer naklinin önde gelen nedeni olacağı tahmin edilmektedir (120-121). NAFLD'nin küresel prevalansı yaklaşık %25'tir ve bunların bir kısmı alkolik olmayan steatohepatite (NASH) ilerleyebilir (122). Hepatosellüler karsinom (HCC) nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda altta yatan bir durum olarak NAFLD ile ilişkili siroz prevalansı Batı'da belirgin bir şekilde artmıştır (123-124). NASH'li hastaların karaciğer fibrozuna ilerleme riski yüksektir (125,126) ve ileri fibroz veya sirozu olan hastalarda karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom komplikasyonlarının gelişme olasılığı fibrozu olmayanlara göre daha yüksektir (127).

Karaciğer fibrozu, NAFLD hastalarında uzun vadeli klinik sonucun en güçlü öngörücüsü olarak kabul edilmektedir (128). NASH ve fibrozisin doğru bir şekilde evrelendirilmesi, tanıyı doğrulamak için şu anda bir karaciğer biyopsisi gerektiğinden, kaynak yoğun ve hataya açıktır (129,130). Ayrıca, biyopsiler hastalar için ciddi komplikasyonlar ve ağrı gibi riskler taşımaktadır ve birçok hasta bu invaziv prosedüre girme konusunda isteksizdir.

Ciddi karaciğer hasarı geliştirme olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemek için NAFLD'nin invazif olmayan belirteçlerini kullanarak risk tabakalandırması için artan bir umut vardır. Biyopsiden daha güvenilir olan belirteçlerin kullanılması, hasta sınıflandırmasında biyopsinin sınırlamalarını ele alacaktır. Optimal prognostik belirteçler nihayetinde biyopsinin yerini alabilir ve klinik karar verme sürecine yardımcı olabilir ve klinik çalışmalara katılımdan fayda sağlaması muhtemel hastaların işe alınmasını kolaylaştırabilir.

NAFLD Fibrozis Skoru (NFS) ve Fibrozis-4 (FIB-4) gibi kısa non-invaziv paneller, EASL-EASD-EASO Klinik Uygulama Kılavuzlarında ileri fibrozisi dışlamak için tanı rejiminin bir parçası olarak önerilmektedir (131). Kılavuzlar ayrıca NFS ve FIB-4'ün karaciğerle ilişkili ve tüm nedenlere bağlı mortalite dahil olmak üzere ciddi hastalığı ekarte etmek için prognostik belirteçler olarak kullanılmasını önermektedir. Aspartat aminotransferaz (AST)/trombosit oranı indeksi (APRI) gibi

diğer çoklu belirteç modelleri de fibrozisi evrelemek ve karaciğerle ilgili olayları öngörmek için kullanılmıştır (132). Literatür incelendiğinde, karaciğer fibrozu teşvik (ELF) testi ve FibroScan gibi diğer belirteçlerin prognostik potansiyelleri açısından sınırlı değerlendirmeye sahip olduğu görülmüştür.

FIB-4 için, ileri fibrozise ilerleme de dahil olmak üzere fibrozis ilerlemesi için prognostik doğruluk 0,65 (0,54-0,76) AUC ile 0,81 (0,73-0,89) arasında değişmiştir. NFS için AUC 0,65 (0,56-0,73) ile 0,83 (0,74-0,92) arasında ve APRI için 0,65 (0,53-0,73) ile 0,72 (0,65-0,80) arasında değişmiştir.

Az sayıda çalışma eşik değerlerinin ve bunlara karşılık gelen duyarlılık ve özgüllüğün ayrıntılarını bildirmiştir. Bir çalışmada her üç belirteç için de 0,2 eşik değeri kullanılmıştır (20). NFS için, bir çalışmada sırasıyla 0,676 (Se: 0,28, Sp: 0,9) ve 1,455 (Se: 0,91, Sp: 0,46) olarak önerilen yüksek ve düşük eşik değerleri kullanılmıştır (29). Bir çalışma da duyarlılık ve özgüllük verilerini bildirmiş ancak eşik değerlerini bildirmemiştir (133).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), ağır alkol tüketimi ile ilgisi olmayan, karaciğerde anormal yağ birikimi ile karakterize bir karaciğer hastalığıdır. NAFLD tanısı için aşağıdaki üç koşul gereklidir. İlk olarak, X-ray karın sonografisi (USG) bir derece yağ göstermeli veya diğer görüntüleme yöntemleri tanımlanmış bir eşiğin üzerinde yağ göstermeli veya karaciğer biyopsisi histolojik olarak karaciğer hücrelerinin %5'inden fazlasında yağ göstermelidir. İkinci olarak, belirlenen sınırların üzerinde alkol tüketimi olmamalıdır (kadınlar için 20 g/gün ve erkekler için 30 g/gün). Üçüncü olarak, ikincil yağlı karaciğer hastalığı veya ilişkili kronik karaciğer hastalığının diğer potansiyel nedenleri olmamalıdır NAFLD, Batı ülkelerinde ve ülkemizde yetişkinlerde ve çocuklarda kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenlerinden biridir NAFLD prevalansının dünya çapında yaklaşık %25 olduğu tahmin edilmektedir ve zaman içinde kademeli olarak artması beklenmektedir NAFLD yağlı karaciğer, steatohepatit (SH), karaciğer fibrozu, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi geniş bir klinik spektrumla ortaya çıkabilir.(120) NAFLD'den NASH ve siroza ilerlemeden sorumlu faktörler hala nispeten bilinmemektedir. FIB-4, Asparajin aminotransferaz (AST)-trombosit oranı (APRI) ve NAFLD fibroz skoru,

karaciğer fibrozuna ilerlemeyi tahmin etmek için çeşitli skarlama sistemleri geliştirilmiştir (134,135).

APRI (AST/trombosit oranı indeksi) skoru AST ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanır. Çalışmamızda APRI skorunun NAFLD gelişimini öngörmeye duyarlı bir skor olmadığını saptadık. Buna neden olarak NAFLD tanısında ultrasonografik yöntemleri tercih etmemiş olmamız, FibroScan gibi daha ileri noninvaziv yöntemleri kullanmamış olmamız neden gösterilebilir. Türkiye’de FibroScan yapan klinik merkez sayısının oldukça az olması bunun nedenidir.

FIB-4 (fibrozis 4) skoru yaş, AST, ALT ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanır. Yapılan çalışmalar bizim çalışmamızla uyumlu olarak FIB-4 skorunun NAFLD gelişimini gösteren etkin bir skor olduğunu ortaya koymuştur (139). Plazma aterojenite indeksi (PAI), desilitre başına miligram olarak ölçülen plazma trigliserid (TG) seviyelerinin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerine oranının logaritması $[\log (TG/HDL-K) \text{ oranı}]$ olarak hesaplanır ve oranın tabanı 10'dur. Plazma aterojenite indeksi (PAI) aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı öngörmek için mükemmel bir biyobelirteçtir (140,141) ve Tan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PAI'nin insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (142). Bu nedenle PAI, NAFLD patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak NAFLD olan hastalarda PAI'nin istatistiki olarak daha yüksek olduğunu gösterdik.

Monositler ve bunların aktivasyonu ile oluşan lipid yüklü makrofajlar, enflamatuar ve antioksidan sitokinlerin sentezinde ve salınımında önemli rol oynar (143). Periferik kandaki lösemik hücrelerin yaklaşık %3-8'ini oluşturan monositler, enflamatuar süreçlerin düzenlenmesinde önemli etkilere sahiptir (144-146). Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün endoteli düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün zararlı etkilerinden koruduğu ve ayrıca LDL kolesterolün oksidasyonunu önlediği gösterilmiştir (144,145) HDL ayrıca anti-trombotik, anti-enflamatuar ve antioksidan etkiler gösterir (145). Son çalışmalar monosit/HDL oranının (MHO) inflamasyon ve oksidatif stresin yeni bir belirteci olabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda, monosit/HDL oranı, inflamasyon ve inflamasyonla ilişkili hastalıkların varlığı ve prognozunu kolay hesaplanabilir bir göstergesi olarak

kullanılabilir (147-148). Biz de çalışmamızda tüm bu sonuçlarla uyumlu olarak MHO'nın NAFLD gelişimini tahmin etmede duyarlı olduğunu saptadık.

Bu çalışma; NAFLD tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler arasındaki tahmini için ALBI skorunun sonuçlarının değerlendirildiği nadir çalışmalardan biri olması açısından önemlidir. Çalışmada ALBI skoru sağlıklı bireylerde ortalama -4,23, NAFLD Tanılı Hastalarda ise -4,05 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre; NAFLD tanılı hastalarda ALBI skorunun sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. ALBI skoru başlangıçta sirozlu hastaları prognozlarına göre sınıflandırmak için oluşturulmuş bir modeldir (119). Bu nedenle literatür çalışmalarında NAFLD'li hastalarda karaciğer fibrozisi ile ALBI arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar oldukça azdır.

Bu çalışmanın sonuçları, NAFLD hastalarının kilo, bel çevresi ve VKİ değerlerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara benzer şekilde, diğer çalışmalarda da NAFLD tanısı konan hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek ağırlık, bel çevresi ve BMI değerleri bildirilmiştir (149-150).

Bu çalışmanın sonuçları, sağlıklı bireylerin %89,4'ünde ve NAFLD tanısı konan hastaların %49,4'ünde DM olmadığını ve DM varlığı açısından gruplar arasında önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir. NAFLD tanısı konan hastaların %32,5'inde ve sağlıklı bireylerin %9,1'inde hipertansiyon mevcuttu ve hipertansiyon varlığı açısından gruplar arasında önemli farklar vardı. Buna karşılık, NAFLD'li hastaların %8,4'ünde KVH vardı. KVH olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılıklar vardı. NAFLD hastalarının %21,7'sinde ve sağlıklı bireylerin %3'ünde hiperlipidemi mevcuttu ve gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (151). NAFLD ile DM arasında bir ilişki olduğunu ve NAFLD'li hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla DM görülme sıklığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Anstee ve arkadaşları (152) tarafından yapılan çalışmada da DM tanısının varlığı NAFLD açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Targher ve arkadaşları (153) tarafından yapılan çalışmada da NAFLD ile tip 2 DM arasında ilişki olduğu, NAFLD tanılı hastalarda Tip-2 DM sıklığının sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Zhang ve arkadaşları (154) yapmış oldukları çalışmada NAFLD tanılı

hastalarda hipertansiyon görülme sıklığının sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ma ve arkadaşları (155) tarafından yapılan çalışmada da NAFLD ile hipertansiyon gelişimi açısından pozitif yönde ilişki olduğu bildirilmiştir. Bonora ve Targher (156,157) tarafından yapılan çalışmada NAFLD'nin kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli risk faktörlerinden birisi olduğu bildirilmiştir. Stepanova ve Younossi (158,159) tarafından ABD'de gerçekleştirilen çalışmada NAFLD tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığının sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamız, NAFLD hastalarında glikoz seviyelerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. NAFLD hastaları ve sağlıklı kontroller arasında üre, kreatinin ve ürik asit düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. ALT düzeyleri NAFLD hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. AST düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. GGT düzeyleri, NAFLD hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksekti. ALP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Total bilirubin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sağlıklı bireylerdeki albümin seviyeleri NAFLD hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Gruplar arasında ferritin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplar arasında trombosit düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. WBC seviyeleri NAFLD hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksektir. Hgb ve Hct değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Nötrofil düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. NAFLD'li hastalarda lenfosit seviyeleri sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Monosit düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Total kolesterol ve LDL seviyeleri NAFLD hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti, ancak gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. HDL seviyeleri NAFLD hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Trigliserit, insülin ve HbA1c düzeyleri NAFLD hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. D vitamini düzeyleri sağlıklı bireylerde NAFLD hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

değildir. Bu çalışmada elde edilen bu sonuçların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (160-161).

Sonuç olarak, PAİ ve MHO'nun NAFLD gelişimini öngörmeye diğer karaciğer fibrozis skorlama sistemleri olan FIB4, APRI ve ALBI kadar etkin olduğu görülmüştür.

5.2. Sonuç

Çalışmamızda Plazma aterojenite indeksinin (PAİ) ve Monosit/ HDL oranının (MHO) Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gelişimini öngörmesini ve diğer fibrozis skorlama indeksleriyle karşılaştırılmasını amaçladık. Çalışma sonucunda;

PAİ ve MHO'nun NAFLD gelişimini öngörmeye diğer karaciğer fibrozis skorlama sistemleri olan FIB4, APRI ve ALBI kadar etkin olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, Scaioli E, Bonato G, Marchesini-Reggiani G, Colecchia A. Review article:the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease-availability and accuracy of non-invasive methods. *Alimentary Pharmacol Ther* 2013;37:392-400.
2. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009;49:306-317.
3. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* .2012;32:22-9.
4. Khashab MA, Liangpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:73-80.
5. Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:627–36.
6. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and the Role of antioxidants. *Nutrition Reviews* 2002;60:289-293.
7. Emanuele E. Is biopsy always necessary? Toward a clinico-laboratory approach for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis in obesity. *Hepatology*. 2008;48:2086-7.
8. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, Scaioli E, Bonato G, Marchesini-Reggiani G, Colecchia A. Review article:the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease-availability and accuracy of non-invasive methods. *Alimentary Pharmacol Ther* 2013;37:392-400.
9. Calès P, Boursier J, Chaigneau J, Lainé F, Sandrini J, Michalak S, Hubert I, Dib N, Oberti F, Bertrais S, Hunault G, Cavarro-Ménard C, Gallois Y, Deugnier Y, Rousselet MC. Diagnosis of different liver fibrosis characteristics by blood tests in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International* ISSN 2010:1346-1353.
10. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and the Role of antioxidants. *Nutrition Reviews* 2002;60:289-293.

11. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8
12. Collates R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleve J Med* 2004;71:657-64
13. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95:764–72.
14. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 1156–64.
15. Koçak HE, Acipayam H, Elbistanlı MS, Yiğider AP, Alakhras W, Kırıl MN, et al. Is the monocyte/HDL ratio a prognostic marker of idiopathic sudden hearing loss? *Otolaryngol Pol* 2016; 31:26–30.
16. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 1156–64.
17. Canpolat U, Cetin EH, Cetin S, Aydin S, Akboga MK, Yayla C, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22: 476–82.
18. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, vascular biology* 2012; 32(9): 2045-51.
19. Yılmaz M. and Kayançık H. A new inflammatory marker: elevated monocyte to HDL cholesterol ratio associated with smoking. *J Clin Med* 2018;7(4):76.
20. Pentheroudakis G, Golfinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *European journal of cancer*. 2007;43(14):2026-36.
21. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh B, editors. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*; 1980.
22. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ, editors. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars in liver disease*; 2001.

23. Seitz HK, Mueller S, Hellerbrand C, Liangpunsakul S. Effect of chronic alcohol consumption on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2015;4(3):147.
24. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(S1):S99-S112.
25. Yılmaz Y SC, Çelikel Ç.A, Ateş F, Günşar F, Yılmaz F, Akyol G, Dursun H, Kırımoğlu H, İdilman İ, Demir K, Akdoğan M, Karçaaltıncaba M, Zeybel M, Yapalı S. ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD) KLİNİK REHBERİ. 2021.
26. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
27. Shen Z, Li Y-M, Yu C-H, Shen Y, Xu L, Xu C-F, et al. Risk factors for alcohol-related liver injury in the island population of China: A population-based case-control study. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2008;14(14):2255.
28. Oleszczuk A, Spannbauer M, Tannapfel A, Blüher M, Hengstler J, Pietsch U-C, et al. Regenerative capacity differs between micro-and macrovesicular hepatic steatosis. *Experimental and toxicologic pathology*. 2007;59(3-4):205-13.
29. Mansouri A, Fromenty B, Berson A, Robin M-A, Grimbirt S, Beaugrand M, et al. Multiple hepatic mitochondrial DNA deletions suggest premature oxidative aging in alcoholic patients. *Journal of hepatology*. 1997;27(1):96-102.
30. Jolly RA, Ciurlionis R, Morfitt D, Helgren M, Patterson R, Ulrich RG, et al. Microvesicular steatosis induced by a short chain fatty acid: effects on mitochondrial function and correlation with gene expression. *Toxicologic pathology*. 2004;32(2_suppl):19-25.
31. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *J Annals of epidemiology* 2007; **17**(11): 863-869.
32. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *J Alimentary pharmacology therapeutics* 2007; **25**(8): 883-889.
33. WC Russell. Adenoviruses: update on structure and function. *Journal of General Virology* 2009; **90**(1): 1-20.

34. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case - control study. *Hepatology* 2000; **32**(4): 689-692.
35. Lenaerts L, De Clercq E, Naesens LJRimv. Clinical features and treatment of adenovirus infections. 2008; **18**(6): 357-374.
36. Liesbeth Lenaerts, Erik De Clercq, Lieve Naesens. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *J Reviews in medical virology* 2008; **18**(6): 357-374.
37. Dinç HÖ. Obez çocuklarda adenovirus tip 36 seropozitifliği ve adipokin düzeyleri. içinde *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 2015. İstanbul Üniversitesi: İstanbul.
38. Akan E. Genel ve Özel Viroloji, ed. 3.Baskı. İzmir: Saray Medikal Yayıncılık San ve Tic Ltd Şti; 1994.
39. Zobair Younossi, Quentin M. Anstee, Milena Marietti, Timothy Hardy, Linda Henry, Mohammed Eslam, ve ark. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *nature reviews gastroenterology & hepatology* 2018; **15**: 11-20.
40. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, ve ark. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; **40**(6): 1387-1395.
41. 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.
42. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, ve ark. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *Journal of gastroenterology* 2012; **47**(5): 586-595.
43. Farrell GC, Wong VW-S, Chitturi S. NAFLD in Asia—as common and important as in the West. *Nature reviews gastroenterology & hepatology* 2013; **10**(5): 307-318.
44. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, ve ark. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Annals of hepatology* 2007; **6**(3): 161-163.

45. Demir M, Aydogan T, Pamukcu M, Ulas T, Eren M. Ultrasound evaluation of metabolic syndrome patients with hepatosteatosi. Journal of clinical Experimental Investigations 2013; **4**: 153-8.
46. Okur G, Karacaer Z. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in healthy young persons. Northern clinics of Istanbul 2016; **3**(2): 111.
47. Liangpunsakul S, Chalasani N. Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III). The American journal of the medical sciences 2005; **329**(3): 111-116.
48. Kemmer NM, McKinney KH, Xiao S-Y, Singh H, Murray R, Abdo B, ve ark. High prevalence of NASH among Mexican American females with type II diabetes mellitus. Gastroenterology 2001; **120**(5): A117.
49. Dixon JB, Bhathal PS, O'brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001; **121**(1): 91-100.
50. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, ve ark. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Journal of hepatology 2019; **71**(4): 793- 801.
51. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. In Seminars in liver disease. 2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
52. Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinaro E, Russell M, ve ark. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: A populationbased study. Hepatology 2004; **39**(3): 754-763.
53. Kara M, Erdal MJTPMB. Sıklığı Artan Bir Halk Sağlığı Sorunu: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. taf preventive medicine bulletin 2011; **10**(5).
54. Kara M, Erdal MJTPMB. Sıklığı Artan Bir Halk Sağlığı Sorunu: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. taf preventive medicine bulletin 2011; **10**(5).
55. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, ve ark. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology 2004; **40**(6): 1387-1395.

56. Caldwell SH, Ikura Y, Iezzoni JC, Liu Z. Has natural selection in human populations produced two types of metabolic syndrome (with and without fatty liver)? *Journal of gastroenterology hepatology* 2007; **22**: S11-S19.
57. Zoratti R. A review on ethnic differences in plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol: is the lipid pattern the key factor for the low coronary heart disease rate in people of African origin? *European journal of epidemiology* 1998; **14**(1): 9-21.
58. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, ve ark. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; **134**(2): 416-423.
59. Powell EE, Ali A, Clouston AD, Dixon JL, Lincoln DJ, Purdie DM, ve ark. Steatosis is a cofactor in liver injury in hemochromatosis. *Gastroenterology* 2005; **129**(6): 1937-1943.
60. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co - factor in other liver diseases. *Hepatology* 2005; **42**(1): 5-13.
61. J.McClain C, Mokshagundama SPL, S.Barvea S, Songa Z, Theresa DBH, Deaciuc C. Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Alcohol* 2004; **34**(1): 67-79.
62. Raman M, Allard J. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical approach and review. *Canadian journal of gastroenterology* 2006; **20**.
63. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, ve ark. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American journal of medicine* 1999; **107**(5): 450-455.
64. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes* 2003; **52**(10): 2453-2460.
65. Rao MS, Reddy JK. Peroxisomal β -oxidation and steatohepatitis. in *Seminars in liver disease*. 2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
66. Perry RJ, Kim T, Zhang X-M, Lee H-Y, Pesta D, Popov VB, ve ark. Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver-targeted mitochondrial uncoupler. *Cell metabolism* 2013; **18**(5): 740-748.

67. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Molecular mechanisms and new treatment strategies for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *International journal of molecular sciences* 2014; **15**(5): 7352-7379.
68. Sonsuz A. Nonalkolik karaciğer yağlanması. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2007; **58**: 91-98.
69. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; **65**(8): 1038-1048.
70. Kaya A, Güllü S, Başçıl Tütüncü N, Dağdelen S, Bayraktar F, Oşar Siva Z. NASH Çalışmayı Sonuç Raporu. Kaya A, Editor.: İstanbul.
71. Neuschwander - Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010; **52**(2): 774-788.
72. Zoratti R. A review on ethnic differences in plasma triglycerides and high-densitylipoprotein cholesterol: is the lipid pattern the key factor for the low coronary heart disease rate in people of African origin? *European journal of epidemiology* 1998; **14**(1): 9-21.
73. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, ve ark. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; **54**(1): 117-121.
74. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Erdil A, Yaman H, Saka M, ve ark. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology* 2000; **95**(12): 3584-3589.
75. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, ve ark. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; **409**(6818): 307-312.
76. Pagano C, Soardo G, Pilon C, Milocco C, Basan L, Milan G, ve ark. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *The journal of clinical endocrinology metabolism* 2006; **91**(3): 1081-1086.
77. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends in immunology* 2014; **35**(6): 262-269.
78. Manne V, Handa P, Kowdley KVJCild. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. 2018; **22**(1): 23-37.

79. Çevik T. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nda Egzersiz Uygulamalarının Karaciğer Yağlanması Ve Fiziksel Uygunluk Üzerine Etkisi. içinde Fizyoterap ve rehabilitasyon programı. Medipol Üniversitesi: İstanbul.
80. Yapar M, Aydoğan H, Pahsa A, Besirbellioglu BA, Bodur H, Basustaoglu AC, ve ark. Rapid and quantitative detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by one-step real-time reverse transcriptase-PCR. Japanese journal of infectious diseases 2005; **58**(6): 358.
81. Lin B, Vora GJ, Thach D, Walter E, Metzgar D, Tibbetts C, ve ark. Use of oligonucleotide microarrays for rapid detection and serotyping of acute respiratory disease-associated adenoviruses. Journal of Clinical Microbiology 2004; **42**(7): 3232-3239.
82. Takiff H, Straus S, Garon CJTL. Propagation and in vitro studies of previously non-cultivable enteral adenoviruses in 293 cells. The Lancet 1981; **318**(8251): 832-834.
83. Lipson SM, Poshni IA, Ashley RL, Grady LJ, Ciamician Z, Teichberg S. Presumptive identification of common adenovirus serotypes by the development of differential cytopathic effects in the human lung carcinoma (A549) cell culture. FEMS microbiology letters 1993; **113**(2): 175-182.
84. Us D, Ustaçelebi Ş. Genel Viroloji. İstanbul: Pelikan Yayınları; 2008.
85. Thounaojam A, Mun A, Balakrishnan A. A case report of fatality associated with adenovirus type 2 infection in a young child, Kerala. Case Study Case Rep 2015; **5**: 105-108.
86. Percivalle E, Sarasini A, Torsellini M, Bruschi L, Antoniazzi E, Revello MG, ve ark. A comparison of methods for detecting adenovirus type 8 keratoconjunctivitis during a nosocomial outbreak in a neonatal intensive care unit. Journal of Clinical Virology 2003; **28**(3): 257-264.
87. Kant JA. DNA restriction enzymes and RFLPs in medicine. Methods of biochemical analysis 1992; **36**: 129-149.
88. Herschleb J, Ananiev G, Schwartz DC. Pulsed-field gel electrophoresis. Nature protocols 2007; **2**(3): 677.

89. Jones MS, Harrach B, Ganac RD, Gozum MM, dela Cruz WP, Riedel B, ve ark. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *Journal of virology* 2007; **81**(11): 5978-5984.
90. Durmaz R. Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 242; 2001.
91. Yabiku ST, Yabiku MM, Bottós KM, Araújo AL, Freitas Dd, Belfort Jr R. Ganciclovir 0.15% ophthalmic gel in the treatment of adenovirus keratoconjunctivitis. *Arquivos brasileiros de oftalmologia* 2011; **74**(6): 417-421.
92. Yeo CJ. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, E-Book. Elsevier Health Sciences; 2017.
93. A E. Karaciğerin Cerrahi Anatomisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
94. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Annals of surgery* 1987; **206**(1): 30.
95. M. K. Hepatobiliyer Anatomi ve Fizyoloji İçinde Değertekin H YK, Editor. Karaciğer Hastalıklarına Klinik Yaklaşım: İstanbul; 2009. pp. 49-53.
96. Derneği TKA. Viral Hepatitler Hasta Bilgilendirme Kitabı 2018.
97. Vatansever S, Karasu Z. Karaciğer Kanseri. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
98. Toprak D. Hepatosteatoz (Yağlı Karaciğer Hastalığı). *The Journal of Turkish Family Physician* 2011; **2**(2): 50-57.
99. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh B. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1980.
100. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. *Güncel gastroenteroloji* 2011; **15**(2): 98-106
101. NIH Consensus Development Panel on Triglyceride H-DL, Disease CH. Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. *JAMA*. 1993;**269**(4):505-10.
102. Wu T-T, Gao Y, Zheng Y-Y, Ma Y-T, Xie X. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women. *Lipids in health and disease*. 2018;**17**(1):197.

103. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular health and risk management*. 2009;5:757.
104. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanans F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet*. 2004;364(9438):937-52.
105. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apob-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clinical biochemistry*. 2001;34(7):583-8.
106. Tan MH, Johns D, Glazer NB. Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes. *Clinical chemistry*. 2004;50(7):1184-8.
107. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(1):292-302.
108. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
109. Martin J, Khatri G, Gopal P, Singal AG. Accuracy of ultrasound and noninvasive markers of fibrosis to identify patients with cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(6):1841-7.
110. Stibbe KJ, Verveer C, Francke J, Hansen BE, Zondervan PE, Kuipers EJ, et al. Comparison of non-invasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(7- 8):962-72.
111. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.
112. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26

113. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;**53**(3):726-36.
114. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Digestive diseases and sciences*. 2011;**56**(9):2742-9.
115. Usluer G, Erben N, Aykin N, Dagli O, Aydogdu O, Barut S, et al. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2012;**31**(8):1873-8.
116. Martin J, Khatri G, Gopal P, Singal AG. Accuracy of ultrasound and noninvasive markers of fibrosis to identify patients with cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 2015;**60**(6):1841-7.
117. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology*. 2007;**46**(3):912-21.
118. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2016.
119. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015;**33**:550-8
120. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012; **55**(6): 2005-2023.
121. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*. 2014; **59**(6): 2188-2195.

122. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; **15**(1): 11-20.
123. Pais R, Barritt AST, Calmus Y, et al. NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges. *J Hepatol*. 2016; **65**(6): 1245-1257.
124. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; **16**(7): 411-428.
125. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990; **11**(1): 74-80
- 126 Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*. 2004; **40**(4): 820-826.
127. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005; **129**(1): 113-121.
128. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015; **149**(2): 389-397.e10
129. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011; **140**(1): 124-131.
130. Lee DH Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab*. 2020; **35**(2): 243-259.

131. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; **64**(6): 1388-1402.
132. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalandhi R, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4: 4.
133. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; **67**: 328-57
134. Mendler MH, Kanel G, Govindarajan S. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı için histolojik puanlama ve derecelendirme sistemi önerisi. *Karaciğer Int* 2005; 25: 294–304
135. Glen J, Floros L, Day C, et al. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD): NICE kılavuzunun özeti. *BMJ* 2016; 354: i4428
136. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Hepatit C ile ilişkili fibrozisine veyrelemesi için aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksinin performansı: güncellenmiş bir meta-analiz. *Hepatoloji* 2011; 53: 726–736
137. Qin, Z., Zhou, K., Li, Y., Cheng, W., Wang, Z., Wang, J., ... & Zhou, Y. The atherogenic index of plasma plays an important role in predicting the prognosis of type 2 diabetic subjects undergoing percutaneous coronary intervention: results from an observational cohort study in China. *Cardiovascular diabetology*, 2020; **19**, 1-11.
138. Won, K. B., Han, D., Lee, J. H., Choi, S. Y., Chun, E. J., Park, S. H., ... & Chang, H. J. (2020). Atherogenic index of plasma and coronary artery calcification progression beyond traditional risk factors according to baseline coronary artery calcium score. *Scientific reports*, *10*(1), 21324.

139. Türker F, Oral A, Şahin T, Türker BÇ, Koçak E, Ataoğlu HE, Ahbab S. Does the FT3-to-FT4 ratio easily predict the progression of NAFLD and NASH cirrhosis? *J Int Med Res.* 2021 Nov;49(11):3000605211056841. doi: 10.1177/03000605211056841).
140. Tan, M. H., Johns, D., & Glazer, N. B. (2004). Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes. *Clinical chemistry*, **50**(7), 1184-1188.
141. Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K. A., Anantharamaiah, G. M., Navab, M., & Fogelman, A. M. (2004). Antiinflammatory properties of HDL. *Circulation research*, **95**(8), 764-772.
142. Ancuta, P., Wang, J., & Gabuzda, D. (2006). CD16+ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *Journal of leukocyte biology*, **80**(5), 1156-1164.
143. Canpolat, U., Çetin, E. H., Cetin, S., Aydin, S., Akboga, M. K., Yayla, C., ... & Aydogdu, S. (2016). Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **22**(5), 476-482.
144. Koçak, H. E., Acipayam, H., Elbistanlı, M. S., Yiğider, A. P., Alakhras, W., Kıral, M. N., & Kayhan, F. T. (2016). Is the monocyte/HDL ratio a prognostic marker of idiopathic sudden hearing loss?. *Polish Journal of Otolaryngology*, **70**(5), 26-30.
145. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, vascularbiology* 2012; 32(9): 2045-51
146. Kanbay, M., Solak, Y., Unal, H. U., Kurt, Y. G., Gok, M., Cetinkaya, H., ... & Yilmaz, M. I. (2014). Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *International urology and nephrology*, **46**, 1619-1625.

147. Yılmaz, M., & Kayañççek, H. (2018). A new inflammatory marker: elevated monocyte to HDL cholesterol ratio associated with smoking. *Journal of clinical medicine*, 7(4), 76.
148. Tang, Z., Pham, M., Hao, Y., Wang, F., Patel, D., Jean-Baptiste, L., ... & Cheng, F. (2019). Sex, age, and BMI modulate the association of physical examinations and blood biochemistry parameters and NAFLD: a retrospective study on 1994 cases observed at Shuguang Hospital, China. *BioMed Research International*, 2019.
149. Demir, Ş., & Subaşı, H. E. (2022). Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Kardiyovasküler ve Metabolik Risk İndeksleri ile İlişkisi. *Van Tıp Dergisi*, 29(3), 275-282.
150. Tobari, M., & Hashimoto, E. (2020). Characteristic features of nonalcoholic fatty liver disease in Japan with a focus on the roles of age, sex and body mass index. *Gut and liver*, 14(5), 537.
151. Tilg, H., Moschen, A. R., & Roden, M. (2017). NAFLD and diabetes mellitus. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(1), 32-42.
152. Anstee, Q. M., Targher, G., & Day, C. P. (2013). Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 10(6), 330-344.
153. Targher, G., Corey, K. E., Byrne, C. D., & Roden, M. (2021). The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus—mechanisms and treatments. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 18(9), 599-612.
154. Zhang, A., Luo, X., Pan, H., Shen, X., Liu, B., Li, D., & Sun, J. (2022). Establishment and evaluation of a risk-prediction model for hypertension in elderly patients with NAFLD from a health management perspective. *Scientific Reports*, 12(1), 15138.

155. Ma, C., Yan, K., Wang, Z., Zhang, Q., Gao, L., Xu, T., ... & Du, Y. (2021). The association between hypertension and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): literature evidence and systems biology analysis. *Bioengineered*, 12(1), 2187-2202.
156. Bonora, E., & Targher, G. (2012). Increased risk of cardiovascular disease and chronic kidney disease in NAFLD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 9(7), 372-381.
157. Stepanova, M., & Younossi, Z. M. (2012). Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(6), 646-650.
158. Yip, T. F., Ma, A. J., Wong, V. S., Tse, Y. K., Chan, H. Y., Yuen, P. C., Wong, G. H. (2017). Laboratory parameter - based machine learning model for excluding non - alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the general population. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 46(4), 447-456.
159. Bernhardt, P., Kratzer, W., Schmidberger, J., Graeter, T., & Gruener, B. (2018). Laboratory parameters in lean NAFLD: comparison of subjects with lean NAFLD with obese subjects without hepatic steatosis. *BMC research notes*, 11(1), 1-8.
160. Wang, S., Zhang, C., Zhang, G., Yuan, Z., Liu, Y., Ding, L., ... & Xue, F. (2016). Association between white blood cell count and non-alcoholic fatty liver disease in urban Han Chinese: a prospective cohort study. *BMJ open*, 6(6), e010342.
161. Lee, Y. J., Lee, H. R., Shim, J. Y., Moon, B. S., Lee, J. H., & Kim, J. K. (2010). Relationship between white blood cell count and nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*, 42(12), 888-894.