

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARACİĞER BİYOPSİSİ İLE MAFLD İLİŞKİLİ
STEATOHEPATİT TANISI ALAN HASTALARDA KAN
MONOSİT/HDL ORANININ HASTALIK ŞİDDETİ VE
FİBROZİS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGÜR ÇETİNKAYA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MURAT KEKİLLİ

ANKARA
AĞUSTOS 2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARACİĞER BİYOPSİSİ İLE MAFLD İLİŞKİLİ
STEATOHEPATİT TANISI ALAN HASTALARDA KAN
MONOSİT/HDL ORANININ HASTALIK ŞİDDETİ VE
FİBROZİS İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGÜR ÇETİNKAYA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MURAT KEKİLLİ

ANKARA
AĞUSTOS 2025

TEŞEKKÜR

Hayatımın her anında olduğu gibi bu zorlu süreçte de yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, sabrı ve sevgisi ile beni daima motive eden değerli eőim Pelin Akgün etinkaya'ya sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, özverili çalışması ile bizlere daima örnek olan değerli hocam Prof. Dr. Murat Kekilli'ye üzerimdeki emeği için en içten şekilde teşekkür ederim.

Çalışmanın Patoloji kısmında bana desteğini ve güler yüzünü esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Güldal Esendağlı' ya saygılarımı sunar, sonsuz teşekkür ederim.

Eğitim ve meslek hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli ailem Ali Cennet etinkaya, Nurgül Güzin etinkaya, Özüm etinkaya, Gülce Eren'e sonsuz teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde üzerimdeki emeğini her daim hatırladığım, hayatıma yön veren çok değerli öğretmenim Bedri Yıldız'a sonsuz teşekkür ederim.

Özgür ÇETINKAYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Tanımlar.....	4
2.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	9
2.3 Hastalık Seyri.....	11
2.4 Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	14
2.5 Monosit/HDL Oranı.....	18
2.6 Tedavi ve Takip	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1 Hasta Seçimi	24
3.2 Veri Toplama ve Değerlendirme	25

3.3 İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER.....	59
Ek-1 Etik Kurul Formu.....	59

KISALTMALAR

AFP	: Alfa-feto protein
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
APRI	: AST to Platelet Ratio Index
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BARD	: BMI, AST/ALT oranı ve diabetes varlığı
BMI	: Body-mass index- vücut kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DM	: Diyabetes mellitus
FGF-21	: Fibroblast Growth Factor 21
FIB-4	: Fibrozis-4
FİB	: Fibrozis
GGT	: Gama glutamil transferaz
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GVHD	: Graft-versus-host hastalığı
HB	: Hemoglobin
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HELLP	: Hemolysis- elevated liver enzyms- low platelet
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HPL	: Hiperlipidemi
hs-CRP	: Yüksek hassasiyetli C-reaktif Protein
HSI	: Hepatik Steatoz İndeksi
HT	: Hipertansiyon
KBH	: Kronik böbrek hastalığı

LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MAFLD	: Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı
MASH	: Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit
MHR	: Monosit/HDL oranı
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI-PDFF	: Manyetik rezonans temelli proton yoğunluk yağ fraksiyonu
NAFLD	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NAS	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Aktivite Skoru
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NEU	: Nötrofil
NFS	: NAFLD Fibrosis Score
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PKOS	: Polikistik over sendromu
PLT	: Trombosit
PNPLA3	: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3
PPAR-γ	: Peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör gama
SGLT-2	: Sodium-Glucose Co-Transporter 2
SVO	: Serebrovasküler olay
THR-β	: Tiroid Hormonu Reseptörü Beta
TM6SF2	: Transmembrane 6 superfamily member 2
USG	: Ultrasonografi
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WBC	: Beyaz küre

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Sekonder Hepatik Steatozun Bazı Yaygın Nedenleri	6
Tablo 2.2. NAS Skoru Ve FIB Evrelemesi	8
Tablo 3.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	25
Tablo 4.1. Kategorik Değişkenlerin Tanımlayıcı Özellikleri ve Dağılımı	29
Tablo 4.2. NAS ve FIB Evrelemesinin Tanımlayıcı Özellikleri ve Dağılımı	30
Tablo 4.3. Sürekli Değişkenlerin Tanımlayıcı Özellikleri ve Dağılımı	31
Tablo 4.4. NAS Grupları ile Kategorik Değişkenlerin İstatistiksel Analizi	32
Tablo 4.5. NAS Grupları ile Sürekli Değişkenlerin İstatistiksel Analizi	33
Tablo 4.6. NAS Şiddetinin Kategorik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması	35
Tablo 4.7. FİB Evreleri ile Kategorik Değişkenlerin İstatistiksel Analizi	37
Tablo 4.8. FİB Evreleri ile Sürekli Değişkenlerin İstatistiksel Analizi	38
Tablo 4.9. FİB Şiddetinin Kategorik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması	40
Tablo 4.10. MHR'nin HT Varlığına Göre Karşılaştırılması	41
Tablo 4.11. Sürekli Değişkenlerin Korelasyon Analizi	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. MAFLD-NAFLD tanısındaki farklar 7

Şekil 2.2. MAFLD Hastalık Seyri 14



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, karaciğer biyopsisi ile MAFLD tanısı konmuş hastalar incelenmiş ve Monosit/HDL oranının (MHR) hastalık şiddeti ve fibrozisi öngörmesindeki rolünü değerlendirebilmek adına NAS ve FİB evreleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Tek merkezli kesitsel retrospektif çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010–2024 yılları arasında karaciğer biyopsisi ile MAFLD ilişkili steatohepatit tanısı konmuş 286 hastanın verileri incelendi. Çalışmaya kriterleri karşılayan 190 hasta dahil edildi. Hastaların histopatolojik verileri (NAS, FİB), klinik bilgileri (Yaş, Cinsiyet, BMI, alkol ve sigara kullanımı, eşlik eden hastalıklar), laboratuvar parametreleri (ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albumin, globulin, LDH, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, VLDL, hemoglobin , trombosit, beyaz küre, nötrofil, monosit, açlık plazma glukozu, HbA1c, D vitamini düzeyi) incelendi. MHR, hastaların hastane bilgi sisteminden elde edilen, biyopsi tarihi ile aynı gün ya da biyopsi tarihine en yakın olan verileri esas alınarak hesaplandı. NAS; ≤ 3 , >3 olacak şekilde iki gruba , FİB evresi ise F0, F1, F2 bir grup, F3 ve F4 bir grup olmak üzere ($\leq F2$, $>F2$) iki ayrı grupta değerlendirilmiştir. NAS grupları ve FİB evreleri kategorik ve MHR başta olmak üzere sürekli değişkenler ile istatistiksel olarak kıyaslanmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza %46,32'si (n:88) erkek ve %53,68'i (n:102) kadın olmak üzere toplam 190 hasta dahil edildi. Hastaların NAS grupları %5.79'unun

(n:11) 3 ve altı, %94.21'inin (n:179) 3 üzerinde olarak, %73.68'inin (n:140) FİB evresi ≤ 2 , %26.32'sinin (n:50) FİB evresi > 2 olarak dağılım göstermiştir. MHR değerinin ortalama ve standart sapma değerleri $14,03 \pm 6,94$ olarak hesaplanmıştır. NAS ve FİB şiddetine göre cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptadık ($p < 0.05$). Her ikisi de kadın cinsiyetinde daha yüksekti. FİB evresi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0,001$). FİB evresi > 2 olan hastaların yaş ortalaması, ≤ 2 olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Tip 2 DM ile MHR, FİB şiddeti ve NAS şiddeti arasında anlamlı ilişki saptandı. FİB evresi ve FİB şiddetinin kategorik değişkenlerle analizinde ise Tip 2 DM'a ek olarak KBH, HT ve KAH gibi kronik hastalıklarla da anlamlı ilişkiler bulundu. Hastaların NAS grupları ve FİB evrelerine göre MHR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$) fakat bu anlamlı ilişki negatif korelasyon göstermekteydi.

Sonuç: MAFLD tanısında MHR hastalığın şiddetini ve fibrozis derecesini göstermede yeni bir biyobelirteç olabilir. Çalışmamızda NAS grupları ne NAS şiddeti ile MHR, Cinsiyet ve Tip2 DM arasında anlamlı ilişki vardı. FİB evresi ve FİB şiddeti ile Cinsiyet, KBH, HT, Tip2 DM (Plazma açlık glukozu ve HbA1c), KAH, MHR arasında anlamlı ilişki vardı. Hastaların NAS ve FİB evrelerine göre MHR değerleri arasındaki anlamlı ilişki negatif korelasyon göstermekteydi. MHR oranının azalması histopatolojik olarak hastalığın şiddeti ve fibrozis derecesi hakkında bilgi verebilir.

Anahtar Kelimeler: MAFLD, MHR, NAS, FİB

ABSTRACT

Objective: In this study, patients diagnosed with MAFLD by liver biopsy were examined, and the aim was to compare the monocyte/HDL ratio (MHR) with NAS and FIB stages in order to evaluate its role in predicting disease severity and fibrosis.

Materials and Methods: In this single-center, cross-sectional, retrospective study, data from 286 patients diagnosed with MAFLD-related steatohepatitis by liver biopsy between 2010 and 2024 at Gazi University Faculty of Medicine, Training and Research Hospital were reviewed. A total of 190 patients meeting the inclusion criteria were included in the study. Histopathological data (NAS, fibrosis stage), clinical information (age, sex, BMI, alcohol and smoking history, comorbidities), and laboratory parameters (ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direct bilirubin, total protein, albumin, globulin, LDH, total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, VLDL, hemoglobin, platelet, white blood cell, neutrophil, monocyte, fasting plasma glucose, HbA1c, vitamin D) were analyzed. MHR was calculated using data obtained from the hospital information system corresponding to the same date as the liver biopsy or the closest available date. NAS was categorized into two groups: ≤ 3 and > 3 . Fibrosis stage was categorized into two groups: F0–F2 and F3–F4 ($\leq F2$ vs. $> F2$). NAS groups and fibrosis stages were statistically compared with categorical variables and continuous variables, particularly MHR.

Results: A total of 190 patients were included in the study, of whom 46.32% (n=88) were male and 53.68% (n=102) were female. The NAS

distribution was ≤ 3 in 5.79% (n=11) and >3 in 94.21% (n=179) of patients; FIB stage was ≤ 2 in 73.68% (n=140) and >2 in 26.32% (n=50). The mean \pm standard deviation of MHR was calculated as 14.03 ± 6.94 . A significant association was found between NAS and FIB severity and sex ($p < 0.05$), both being higher in females. There was a statistically significant relationship between FIB stage and age ($p < 0.001$); patients with FIB stage >2 had a significantly higher mean age compared to those with ≤ 2 . Type 2 DM was significantly associated with MHR, FIB severity, and NAS severity. In the analysis of FIB stage and FIB severity with categorical variables, in addition to Type 2 DM, chronic diseases such as CKD, HT, and CAD were also found to be significantly associated. A statistically significant difference was observed in MHR values according to NAS groups and FIB stages ($p < 0.05$), but this significant relationship showed a negative correlation.

Conclusion: MHR may be a novel biomarker in predicting disease severity and fibrosis stage in MAFLD. In our study, NAS groups and NAS severity were significantly associated with MHR, sex, and type 2 DM. Fibrosis stage and fibrosis severity were significantly associated with sex, CKD, hypertension, type 2 DM (fasting plasma glucose and HbA1c), CAD, and MHR. The significant association between MHR values and NAS and fibrosis stages showed a negative correlation. A decrease in MHR may provide histopathological insight into the severity of the disease and degree of fibrosis.

Keywords: MAFLD, MHR, NAS, FIB

1. GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), alkol kullanımına bağlı olmayan, hepatik steatoz ile karakterize ve dünya genelinde en sık görülen kronik karaciğer hastalıklarından biridir. NAFLD, basit steatozdan ilerleyerek non-alkolik steatohepatit (NASH), ileri fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimine kadar uzanan geniş bir spektrum göstermektedir. Hastalık genellikle obezite, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi ve metabolik sendrom ile ilişkilidir(1).

2020 yılında uluslararası uzmanlar tarafından yayımlanan yeni konsensus bildirgesinde, NAFLD tanı kriterleri yeniden tanımlanmış ve hastalığın adı Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) olarak değiştirilmiştir(2).

MAFLD, obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi yaygın metabolik bozukluklar zemininde gelişen, prevalansı giderek artan ve dünyada en sık görülen karaciğer hastalıklarından biri haline gelen kompleks bir klinik durumdur(3,4). Eski adıyla NAFLD olarak bilinen bu hastalık, artık "MAFLD" terimiyle adlandırılmakta ve tanı kriterleri, karaciğerdeki yağ birikiminin yanı sıra altta yatan metabolik risk faktörlerinin varlığına dayandırılmaktadır(5). MAFLD, sadece hepatik komplikasyonlara yol açmakla kalmaz; aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, kronik böbrek hastalığı ve malignite riskinde de artışla ilişkilidir(6).

MAFLD'nin dünya genelindeki prevalansı, son 20 yılda hızla artmış ve şu anda yetişkin populasyonun %25 ila %30'unu etkilediği tahmin edilmektedir(7). Bu oran Orta Doğu ve Güney Amerika gibi bölgelerde %30'un üzerine çıkmakta, Asya kıtasında %27, Avrupa'da %23 ve ABD'de %24 seviyelerinde seyretmektedir(8). Ülkemizde ise toplum temelli çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte, MAFLD prevalansının %30-35 civarında olduğu düşünülmektedir(9). Bu durum, MAFLD'yi sadece bir hepatoloji problemi olmaktan çıkararak bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir.

MAFLD, histopatolojik olarak farklı aşamalarda seyredebilir: basit steatoz, steatohepatit, fibrozis, siroz ve son aşamada hepatoselüler karsinom'a kadar ilerleyebilir(10). Bu spektrum içinde, steatohepatit ve fibrozis aşamaları hastalığın ilerlemesinde kritik rol oynamakta ve hasta prognozunu belirlemektedir(10). Karaciğerdeki inflamasyon, balonlaşma ve fibrozis gibi histopatolojik bulguların saptanması halen altın standart olarak karaciğer biyopsisi ile mümkün olmaktadır. Bu nedenle bu hastalığın tanı ve evrelemesinde altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak biyopsi invaziv bir yöntem olup kanama, enfeksiyon, ağrı ve nadiren perforasyon gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenlerle, hastalığın erken döneminde saptanmasını ve evrelendirilmesini sağlayacak, noninvaziv, ucuz, tekrarlanabilir ve erişilebilir biyobelirteçlere olan ihtiyaç giderek artmaktadır(11).

Literatüre bakıldığında, MHR(Monosit/HDL oranı)' nin MAFLD varlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği, hatta insülin direnci ve alanin aminotrasferaz

(ALT) gibi metabolik stres parametreleriyle de anlamlı ilişkiler kurduğu bildirilmiştir. Ancak histolojik olarak tanılanmış MAFLD hastalarında MHR'nin hastalık şiddeti, inflamatuvar aktivite (NAS) ve fibrozis evresiyle olan doğrudan ilişkisi yeterince açıklığa kavuşturulmamıştır(12). Bu alışma, karaciğer biyopsisi ile MAFLD tanısı almış hastalarda, kan MHR düzeylerinin histopatolojik bulgular ve fibrozis evresi ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Elde edilecek sonuçlar, MHR'nin hastalığın ilerleyici evrelerinin öngörülmesinde kullanılabilir bir belirteç olup olmayacağı konusunda yeni veriler sunabilecektir. Bu sayede, MAFLD tanı ve izlemlerinde, biyopsi ihtiyacını azaltabilecek pratik ve ucuz bir alternatif geliştirilmesi mümkün olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanımlar

MAFLD, karaciğerin yağlanması ile birlikte metabolik risk faktörlerinin bir arada bulunduğu, giderek artan bir sıklıkla tanı konan sistemik bir hastalıktır. Hastalığın tanımı, artık sadece alkol dışlanmasına değil, pozitif kriterlerin (obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom komponentleri) varlığına dayanmakta ve bu yönüyle NAFLD'den ayrılmaktadır (Şekil 2.1). Metabolik sendrom komponentleri arasında : Bel çevresi artışı (erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm), Yüksek kan basıncı (>130/85 mmHg) ya da antihipertansif ilaç kullanımı, Yüksek trigliserid düzeyi (>150 mg/dL) veya buna yönelik tedavi, Düşük HDL düzeyi (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL), Prediyabet: Açlık glukozu 100–125 mg/dL, 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucu 140–199 mg/dL veya Hemoglobin A1c (HbA1c) %5.7–6.4, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) ≥ 2.5 , Yüksek hassasiyetli C-reaktif Protein (hs-CRP) >2 mg/L yer almaktadır ve tanı için en az 2 metabolik sendrom komponentinin var olması gerekmektedir. MAFLD, hepatik yağ birikimi ile birlikte inflamasyonun ve bağ dokusu artışının (fibrozisin) eşlik ettiği daha karmaşık bir patolojiye evrilebilmekte ve bu durum hastaların uzun dönem prognozunu belirlemektedir(3,13).

Hepatosteatozun MAFLD dışında birçok sebebi vardır. bunlar arasında alkol kullanımı, viral hepatitler (özellikle hepatit C genotip 3), bazı ilaçlar (kortikosteroidler, metotreksat, amiodaron, tamoksifen vb.), toksin maruziyeti,

gebelik (Gebeliğin akut yağlı kataciğer hastalığı, HELLP(Hemolysis- elevated liver enzyms- low platelet) sendromu) , Wilson hastalığı, lipodistrofi ve çeşitli metabolik ya da genetik hastalıklar yer almaktadır(14) (Tablo 2.1).

Hastalığın daha ileri evrelerinden biri olan steatohepatit, sadece yağ birikimi değil, aynı zamanda hepatositlerde balonlaşma, lobüler inflamasyon gibi histolojik değişikliklerin de eşlik ettiği durumdur. Bu tablo, fibrozis gelişiminin önünü açar(15). Fibrozis ise kronik inflamasyona yanıt olarak karaciğer dokusunda bağ dokusu artışı ile karakterizedir ve evreleri F0'dan F4'e kadar ilerleyebilir. F4 evresi genellikle sirozla eşdeğerdir ve klinik olarak daha ciddi sonuçlara yol açabilir(16).

Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda hastalığın şiddetini ve ilerleyici doğasını değerlendirmede kullanılan en önemli iki histopatolojik skorum sistemi NAS ve FİB evrelemesidir. NAS, steatoz, inflamasyon ve hücresel hasarı (balonlaşma) puanlayarak hastalığın aktivite düzeyini ölçer(4). FİB evresi ise karaciğer dokusunda fibrozisin yaygınlık ve şiddet derecesini gösterir(17).(Tablo 2.2)

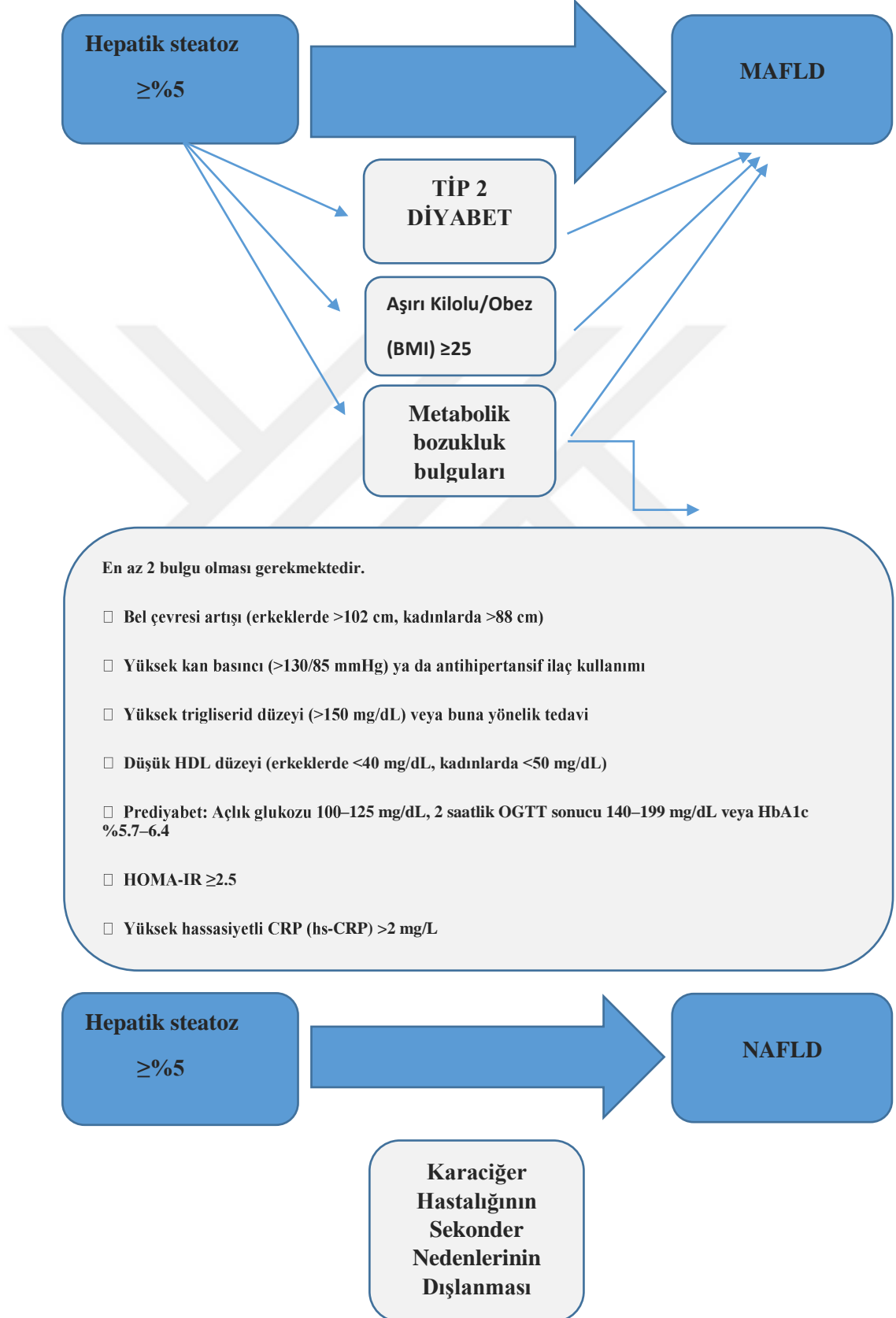
Yeni literatürde, steatohepatit için önerilen MASH terimi gündeme gelmiştir. MASH, MAFLD şemsiyesi altında değerlendirilen ve histopatolojik olarak balonlaşma, inflamasyon ve steatoz bulgularının birlikte görüldüğü durumları tanımlar. Bu yeni tanımlama ile birlikte, steatohepatitin hem metabolik hem de histolojik temel üzerine oturtulması amaçlanmakta, böylece hem tanı hem de tedavi yaklaşımlarında daha homojen bir hasta grubu hedeflenmektedir. MASH

kavramı, NASH yerine önerilmekte olup, MAFLD terminolojisi ile uyumlu bir şekilde kullanılmaktadır(18). Bu tanım değişikliği sonucunda, aşağıda sunulan şemalar, NAFLD ve MAFLD'nin tanısal süreçlerini görsel olarak karşılaştırmakta ve yaklaşım farklılıklarını açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

Tablo 2.1. Sekonder Hepatik Steatozun Bazı Yaygın Nedenleri(14)

Kronik HCV Enfeksiyonu <ul style="list-style-type: none"> - Özellikle Hepatit C Genotip 3 	Gebelik İlişkili <ul style="list-style-type: none"> - Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı - HELLP sendromu
Beslenme/ Gastrointestinal Sistem <ul style="list-style-type: none"> - Akut kilo kaybı (bariyatrik cerrahi, hızlı kilo verme) - Malnuriyon - Total parenteral beslenme - Kısa bağırsak sendromu - Çölyak hastalığı 	Çevresel Toksinler <ul style="list-style-type: none"> - Metaller: Kurşun, Civa, Kadmiyum - Herbisitler, pestisitler - Klorlu çözücüler: Perkloroetilen, trikloroetilen
Endokrin Nedenler <ul style="list-style-type: none"> - Hipotiroidizm - Polikistik over sendromu - Hipotalamus/Hipofizer disfonksiyon - Büyüme hormonu eksikliği 	Genetik Hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> - Hemokromatozis - Wilson hastalığı - Abetalipoproteinemi - Alfa 1 antitripsin eksikliği - Konjenital lipodistrofi - Ailesel hiperlipidemi - Glikojen depo hastalıkları - Herediter fruktoz intoleransı - Üre siklus defektleri
İlaç İlişkili <ul style="list-style-type: none"> - HIV tedavisi : Didanozin, Stavudin, Zidovudin - Kemoterapi: İrinotekan, Metotreksat - Amiodaron - Tamoksifen - Kortikosteroidler - Tetrasiklinler - Valproik asit - Amfetaminler 	Alkol İlişkili <ul style="list-style-type: none"> - erkeklerde >30 g/gün - kadınlarda >20 g/gün

Şekil 2.1. MAFLD-NAFLD tanısındaki farklar(13)



MAFLD, geniş bir klinik spektrumda seyreden heterojen bir hastalıktır. Bu spektrumda basit steatoz, MASH ve farklı derecelerde fibrozis yer almakta olup, ileri evrelerde siroz ve HCC gelişme riski mevcuttur. Bu sistematik düşünce klinik izlemde, tedavi kararlarında ve prognoz değerlendirmelerinde temel yol gösterici olarak kullanılmaktadır(19).

Tablo 2.2. NAS Skoru Ve FIB Evrelemesi(17)

Histolojik Parametre	Tanım	Skorlama	NAS 0-8
Steatoz	<%5	0	
	%5-%33	1	
	%33-%66	2	
	>%66	3	
Lobüler İnflamasyon	Yok	0	
	<2 odak / x200	1	
	2-4 odak / x200	2	
	>4 odak / x200	3	
Hepatositlerde Balonlaşma	Yok	0	
	Az sayıda hücrede	1	
	Çok sayıda hücrede/Belirgin	2	
Fibrozis	Yok	0	
	Hafif, zon 3, perisinüzoidal	1A	
	Orta, zon 3, perisinüzoidal	1B	
	Portal/periportal	1C	
	Perisinüzoidal ve portal/periportal	2	
	Köprüleşme fibrozisi	3	
	Siroz	4	

2.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

MAFLD, son yıllarda tüm dünyada hızla artan bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır. Artık sadece gelişmiş ülkelerde değil, düşük ve orta gelirli ülkelerde de yaygınlığı giderek artmaktadır(5). Küresel düzeyde yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, MAFLD'nin erişkin toplumdaki genel prevalansı %25-30 civarındadır(18,20). Bu oran, özellikle obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi durumların yaygın olduğu toplumlarda daha da yüksektir(5,18,21). Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise erişkinlerde MAFLD sıklığı genellikle %30'un üzerinde bildirilmiştir(9).

MAFLD gelişiminde birçok çevresel, genetik ve yaşam tarzına bağlı faktör rol oynamaktadır(18,22). En önemli risk faktörlerinin başında insülin direnci ve obezite yer alır. Özellikle abdominal obezite, viseral yağlanmanın artması yoluyla hepatik yağ birikimini tetikler. Tip 2 diyabetes mellitus (DM) de MAFLD ile çok yakın ilişkilidir; bu hastalarda hem karaciğer yağlanması hem de ileri fibrozis gelişme riski anlamlı şekilde artmıştır. Tip 2 DM tanısı olan hastaların yaklaşık %47.3-%63.7'sinde , obezitesi olan hastaların ise yaklaşık yüzde 80'inde MAFLD teşhis edilmiştir(23). Ayrıca, dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL düzeyi), hipertansiyon, sedanter yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları da MAFLD için bağımsız risk faktörleri arasında sayılmaktadır(24).

Genetik düzeyde, bazı polimorfizmler hastalık gelişimi ve ilerleyişi üzerinde etkili olabilir. En çok araştırılan genetik varyasyonlar arasında PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, özellikle rs738409 C>G

değişimi) ve TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2, özellikle rs58542926 C>T değişimi) yer almaktadır. PNPLA3 G allelinin, hepatik trigliserid birikimini artırarak hem steatoz hem de fibrozis riskini yükselttiği gösterilmiştir. TM6SF2 varyantı ise Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) salınımını azaltarak karaciğerde lipid birikimini artırmakta ve karaciğer hasarını kolaylaştırmaktadır. Bu genetik yatkınlıklar, çevresel risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde bireysel hastalık riskinin daha bütüncül şekilde öngörülmesine olanak sağlar(18).

Ek olarak, ileri yaş, erkek cinsiyet, bazı etnik gruplar ve uyku bozuklukları gibi faktörlerin de MAFLD gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Kronik stres, sirkadiyen ritim bozuklukları gibi durumlar, insülin direnci ve inflamatuvar yanıtları etkileyerek hastalık sürecini tetikleyebilir(25–28).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının da MAFLD patogenezinde önemli bir rolü olabileceğini ortaya koymuştur. Bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması, artan bağırsak geçirgenliği ile birlikte endotoksinlerin sistemik dolaşıma geçmesine ve karaciğer üzerinde inflamatuvar yanıtların tetiklenmesine neden olabilir. Bu süreç, hepatik yağlanma, inflamasyon ve fibrozisin ilerlemesini kolaylaştırabilir. Disbiyozis olarak adlandırılan mikrobiyal denge bozukluğu, kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminde azalma, safra asidi metabolizmasında bozulma ve inflamatuvar sitokinlerin artışı gibi mekanizmalarla MAFLD'nin ilerleyişine katkı sunabilir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası, hem hastalığın tanı ve takibinde hem de tedavi yaklaşımlarında giderek daha fazla önem kazanan bir alan haline gelmiştir(6,29–31).

MAFLD'nin önemi yalnızca yüksek sıklığında değil, aynı zamanda yol açabileceği ciddi sonuçlardadır. Steatohepatit ve fibrozis gelişimi, uzun vadede siroz ve HCC riskini artırırken, MAFLD'nin kardiyovasküler hastalıklarla güçlü ilişkisinin bulunması da mortalite üzerindeki etkisini artırmaktadır. Tüm bu nedenlerle, hastalığın erken dönemde tanınması, risk faktörlerinin yönetilmesi ve özenle takip edilmesi büyük önem taşımaktadır(32,33).

2.3 Hastalık Seyri

MAFLD, basit hepatik steatozdan ilerleyici fibrozis, siroz ve hatta hepatosellüler karsinoma kadar uzanan bir yelpazeye sahiptir(33). Hastalık çoğunlukla asemptomatik seyreder ve tanı genellikle tesadüfen yapılan görüntüleme ya da laboratuvar testleri sırasında konur. Ancak bazı hastalarda hastalığın ilerlemesiyle birlikte klinik belirtiler ve komplikasyonlar ortaya çıkabilir(30).

Hastalığın başlangıç aşaması genellikle basit steatoz (yağ birikimi) ile karakterizedir. Bu dönemde inflamasyon ve hepatosit hasarı minimal düzeydedir. Ancak bazı bireylerde bu durum ilerleyerek MASH tablosuna dönüşebilir(10,34). Bu çalışmada, MAFLD terminolojisiyle uyumlu olacak şekilde, klasik literatürde 'NASH' olarak geçen tablo, güncel önerilere paralel olarak 'MASH' şeklinde adlandırılmıştır. MASH, inflamasyonun yanı sıra hücre balonlaşma ve fibrozisin eşlik ettiği daha agresif bir klinik tablodur(35). Yapılan çalışmalarda MAFLD tanılı hastaların %20-30'unda MASH gelişmesi öngörülmüştür(36).

MASH gelişen hastalarda fibrozis ilerleme riski daha yüksektir. Fibrozis, portal alanlarda ve perisinüzoidal bölgelerde bağ dokusunun artışı ile başlar, zamanla köprüleşen fibroze (bridging fibrosis) ve nihayetinde siroza dönüşebilir(36). Siroz gelişimi, hastalığın en ciddi evresidir ve hepatik dekompanse, portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi komplikasyonlara yol açabilir. Özellikle ileri fibrozis (F3-F4) evresine ulaşan hastalar, tanı anındaki fibrozis derecesi ile HCC insidansındaki paralellikten dolayı yakından izlenmeli ve olası komplikasyonlar açısından değerlendirilmelidir(28).

Siroz, MAFLD'nin son evresini temsil eder ve karaciğerin yapısal bütünlüğünün bozulduğu, rejeneratif nodüllerle karakterize bir durumdur(37). Klinik olarak siroz; kompanse ve dekompanse olmak üzere iki aşamada sınıflandırılır. Kompense evrede hastalar genellikle asemptomatik olabilirken, dekompanse evrede asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati gibi komplikasyonlar görülür. Bu dönemde hastaneye yatışlar artar ve yaşam kalitesi ciddi şekilde bozulur. Uzun dönemde ise karaciğer transplantasyonu gündeme gelebilir(38).

MASH ve özellikle ileri fibrozis evreleri, hepatosellüler karsinom (HCC) gelişimi açısından önemli risk faktörleridir(39). Yapılan çalışmalarda, MASH'li bireylerde fibrozis derecesi arttıkça HCC riskinin anlamlı biçimde yükseldiği gösterilmiştir(28). Özellikle sirotik evreye ulaşan hastalarda, HCC insidansı yıllık %2-3'e kadar çıkabilmektedir(40). Ancak siroz öncesi evrede de (F2-F3) HCC gelişimi mümkündür ve bu durum, hastalığın inflamatuvar doğasının karaciğer

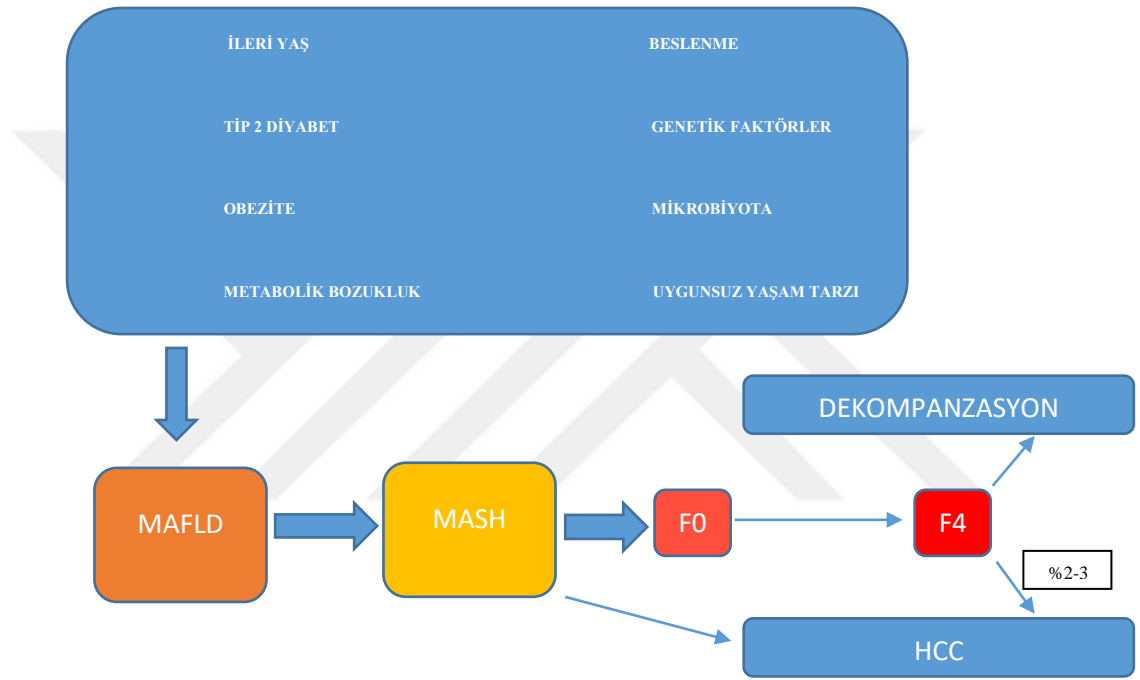
hücrelerinde neoplastik dönüşümü kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir (Şekil 2.3)(39). Örneğin, Ascha ve arkadaşlarının çalışmasında, MASH'li hastalarda siroz varlığının, yıllık HCC gelişme insidansı %2,6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmadan yola çıkarak MASH saptanan hastalarda fibrozis evresinin siroz ve HCC gelişmesi üzerinde önemli etkisi olduğu söylenebilir(41).

MAFLD'de tüm nedenlere bağlı mortalite, karaciğerle ilişkili mortalite ve HCC gelişimi açısından en güçlü öngörücü faktörün fibrozis evresi olduğu gösterilmiştir(39,42). MAFLD ilişkili HCC, genellikle yavaş seyreden ancak geç tanı konulan bir tümör tipidir. Dünya genelinde HCC, kanserle ilişkili ölümler arasında ilk beş içerisinde yer almakta olup, başta hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsleri (HCV) olmak üzere viral etkenlerin yanı sıra, artan şekilde metabolik disfonksiyon ilişkili nedenlerle de karşımıza çıkmaktadır(43,44). HCV'ye sekonder gelişen HCC olguları genellikle daha agresif seyirli olabilirken, MASH'e sekonder HCC'ler daha sessiz ilerleyebilmekte, bu durum tanının daha geç konulmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle prognoz açısından MASH ilişkili HCC'ler ile HCV ilişkili HCC'ler farklılık gösterebilir. Erken evrede saptanması durumunda cerrahi rezeksiyon, ablasyon veya karaciğer nakli gibi küratif tedavi seçenekleri mümkündür. Bu nedenle, ileri fibrozis ve siroz tanısı konulan hastalarda HCC taraması büyük önem taşır(40).

MAFLD'nin seyrinde yalnızca karaciğere ait komplikasyonlar değil, kardiyovasküler hastalıklar da önemlidir. Nitekim MAFLD'li bireylerde en sık ölüm nedeni karaciğer dışı nedenler, özellikle de kardiyovasküler olaylardır. Bu

nedenle, hastalığın izleminde sadece karaciğer fonksiyonları değil, metabolik durumun ve kardiyovasküler riskin de değerlendirilmesi gereklidir(45).

Şekil 2.2. MAFLD Hastalık Seyri(40)



2.4 Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

MAFLD tanısına giden yolda semptom ve klinik bulgular önemli ipuçları sunmaktadır. Hastalık sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte, bazı hastalarda yorgunluk, sağ üst kadranda ağrısı veya hepatomegali gibi nonspesifik bulgular görülebilir(46). Biyokimyasal testlerde sıklıkla aminotransferaz yüksekliği (özellikle ALT), dislipidemi ve insülin direncine bağlı glukoz metabolizma

bozuklukları saptanabilir. Ancak bu parametrelerin normal sınırlarda olması, MAFLD varlığını dışlamaz(47).

MAFLD açısından değerlendirilmesi gereken hasta grupları başta tip 2 diyabeti olan bireyler olmak üzere; obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi veya insülin direnci gibi metabolik risk faktörlerine sahip olanlardır. Bu bireylerde, karaciğer enzim düzeyleri normal olsa bile, hepatik steatoz ve fibrozis açısından daha detaylı değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca, nedeni açıklanamayan kronik karaciğer enzim yüksekliği olan hastalar da MAFLD açısından taranmalıdır(48,49).

MAFLD tanısında temel prensip, hepatik steatozun varlığının gösterilmesi ve bu tabloya eşlik eden metabolik disfonksiyonun belgelenmesidir. Hepatik yağlanma, genellikle görüntüleme yöntemleri ile ortaya konulurken; metabolik disfonksiyonun varlığı klinik, biyokimyasal ve antropometrik ölçütlerle değerlendirilir(49).

Hepatik steatozun saptanmasında en sık başvuru yöntem abdominal ultrasonografi (USG)'dir. Yaygın olarak kullanılmakta ve düşük maliyetli olması nedeniyle ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmektedir(6). Ancak USG'nin hafif steatozu değerlendirme kapasitesi sınırlıdır(50).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), özellikle manyetik rezonans temelli proton yoğunluk yağ fraksiyonu (MRI-PDFF) yöntemi ile karaciğer yağ miktarının kantitatif olarak değerlendirilmesinde yüksek duyarlılığa sahiptir.

Yağlanma tayini açısından noninvazif yöntemler arasında en doğru sonuçları verdiği gösterilmiştir. Ancak, genel MAFLD tanısı ve alt tip ayrımı için karaciğer biyopsisi hâlen altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. MR yönteminin yüksek maliyeti ve sınırlı erişilebilirliği nedeniyle rutin klinik kullanımda yaygınlığı düşüktür(51).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile de yağlanma değerlendirilebilir; ancak iyonizan radyasyon içermesi nedeniyle özellikle takip amaçlı kullanımda tercih edilmez(51).

Fibrozis değerlendirmesinde ise en yaygın kullanılan yöntemlerden biri titreşim kontrollü elastografi (Vibration-Controlled Transient Elastography - VCTE, yaygın bilinen adıyla FibroScan®)'dir. Karaciğer sertliğini ölçerek fibrozis derecesi hakkında bilgi veren bu yöntem, invazif olmayan ve hızlı uygulanabilen bir alternatiftir(52).

Kan bazlı biyobelirteçler ve skorum sistemleri de tanı sürecinde yol gösterici niteliktedir. Bu testler, özellikle ileri fibrozis riski taşıyan bireylerin belirlenmesinde değerli bilgiler sağlar. AST/ALT oranı, NAFLD Fibrosis Score (NFS), Fibrozis-4 (FIB-4) skoru, APRI (AST to Platelet Ratio Index), BARD skoru (BMI, AST/ALT oranı ve diabetes varlığı) ve Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) gibi çeşitli hesaplamalar kullanılır(53–56).

NFS, yaş, BMI, hiperglisemi varlığı, Aspartat Aminotransferaz (AST)/Alanin Aminotransferaz(ALT) oranı, trombosit sayısı ve albümin düzeyi gibi parametreleri birleştirerek ileri fibrozis olasılığını hesaplar(53,56,57).

FIB-4 skoru, yaş, AST, ALT ve trombosit düzeyine dayanarak hesaplanır ve ileri fibrozisi öngörmeye pratik bir araçtır(53,56,57).

APRI skoru, AST düzeyi ile trombosit sayısı arasındaki ilişkiye dayanır(53,56).

BARD skoru BMI ≥ 28 , AST/ALT oranı ≥ 0.8 ve diyabet mevcudiyeti gibi üç basit değişkene dayanarak değerlendirme yapar(56,57).

HSI ise AST/ALT oranı, Vücut kitle indeksini(BMI), cinsiyet ve DM varlığını kapsar. $HSI=8 \times (ALT/AST) + VKİ$ (Kadın ise +2) + (DM mevcut ise +2) formülü ile hesaplanır. <30 puan: hepatosteatoz oranı düşük, 30-36: puan arası gri zon, >36 puan: hepatosteatoz açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Bu skorlama sistemleri noninvazif oldukları için klinik uygulamada oldukça yaygındır; ancak duyarlılık ve özgüllükleri sınırlı olabileceğinden, özellikle orta riskli sonuçlarda, elastografi ya da karaciğer biyopsisi gibi ileri değerlendirme yöntemleriyle desteklenmeleri önerilir(55,56).

Karaciğer biyopsisi, halen hastalığın alt tiplerini ayırt etmede ve kesin tanı koymada altın standart olarak kabul edilmektedir. Özellikle MASH tanısında histopatolojik inceleme gereklidir. Bununla birlikte, invazif doğası ve komplikasyon riski nedeniyle yalnızca gerekli durumlarda uygulanır(56).

Sonuç olarak, MAFLD tanısında klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri birlikte kullanılmakta olup, hastanın risk profiline göre bireyselleştirilmiş bir tanı yaklaşımı önerilmektedir(56).

2.5 Monosit/HDL Oranı

Yapılan çalışmalar ile inflamasyonun MAFLD'nin patogeneğinde oynadığı merkezi rol giderek daha fazla ortaya konmakta ve bu doğrultuda yeni biyobelirteçler gündeme gelmektedir(58). Monositler, inflamatuvar yanıtta kritik rol oynayan, proinflamatuvar sitokinleri salgılayan önemli immün hücrelerdir. Buna karşılık, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL), antiinflamatuvar ve antioksidan etkileriyle endotelial fonksiyonun korunmasında rol oynar. Monosit/HDL oranı (MHR), bu iki biyolojik yapının inflamasyon üzerindeki zıt etkilerini yansıtan, son dönemde çeşitli kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar için potansiyel bir inflamatuvar göstergesi olarak önerilen bir parametre haline gelmiştir(59).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda MHR'nin inflamatuvar bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Ve bu oran birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. MHR, dolaşımdaki monosit sayısının HDL-kolesterol'e bölünmesiyle elde edilen, proinflamatuvar yük (monosit) ile anti-inflamatuvar/antioksidan kapasiteyi (HDL) tek göstergede birleştiren basit ve ucuz bir biyobelirteçtir. HDL'nin kolesterol geri taşıma, antioksidan ve endotelial koruyucu etkileri; monositlerin ise sitokin salınımı ve doku infiltrasyonu yoluyla inflamasyonu artırıcı rolü düşünüldüğünde, MHR yüksekliği daha "aterojenik/inflamatuvar" bir ortamı işaret eder.

Kardiyometabolik hastalıklarda (ateroskleroz, Tip 2 DM, metabolik sendrom) risk belirteci olarak araştırılmıştır. MAFLD'de ise non-invaziv inflamasyon göstergesi olma potansiyeli nedeniyle ilgi çekmektedir(60). MHR'nin uzunlamasına izleme ve standardize edilmiş zamanlamalarla değerlendirilmesi, klinik yararlılığını daha net ortaya koyacaktır.

2.6 Tedavi ve Takip

MAFLD'nin tedavisinde temel yaklaşım, yaşam tarzı değişikliklerine dayanmaktadır. Kilo kaybı, düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi, hastalığın ilerlemesini durdurabilir veya hatta geriletebilir. Yapılan çalışmalarda, toplam vücut ağırlığının %7-10 oranında azaltılmasının karaciğer yağlanması, inflamasyon ve fibroziste anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir(61).

Farmakolojik tedaviler henüz tüm hastalar için standart olarak önerilmemekle birlikte, özellikle MASH tanısı almış ve ileri fibrozis riski taşıyan bireylerde bazı ajanlar kullanılabilir. Bu tedavi seçenekleri, genellikle hastanın eşlik eden metabolik durumları göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir(62).

Pioglitazon (peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör gama [PPAR- γ] agonisti), özellikle tip 2 diyabetli hastalarda insülin direncini azaltarak karaciğerde yağ birikimini ve inflamasyonu azaltabilir. Histolojik düzelme

sağladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, kilo artışı ve sıvı retansiyonu gibi yan etkiler açısından dikkatli kullanılmalıdır(62,63).

Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri (örneğin liraglutid, semaglutid), hem kilo kaybı sağlama hem de karaciğer histolojisinde iyileşme potansiyeli nedeniyle umut vaat etmektedir. Özellikle obez veya diyabetik hastalarda tercih edilebilir(15,64).

Sodyum-Glukoz Co-Transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri (örneğin empagliflozin, dapagliflozin) gibi ajanlar da hem glisemik kontrol hem de karaciğer yağlanmasında azalma sağlayabilecek yeni nesil tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır(65).

Kilo kaybını teşvik eden ajanlar (örneğin orlistat, liraglutid, semaglutid) ve bariatrik cerrahi gibi seçenekler de belirli hasta gruplarında değerlendirilebilir. GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT2 inhibitörleri gibi ajanlar, hem glisemik kontrol hem de karaciğer yağlanmasının geriletilmesi açısından faydalı sonuçlar doğurabilmektedir(66–68). Metformin ise özellikle diyabetik bireylerde glisemik kontrolü sağlama açısından yaygın kullanılmakta olup, bazı çalışmalarda MAFLD üzerindeki olumlu etkileri bildirilmiştir(69).

Oral antidiyabetiklerin yanı sıra, MAFLD tedavisinde araştırılmakta olan diğer farmakolojik ajanlar da bulunmaktadır. Örneğin, obeticholic asit (bir farnesoid X reseptör agonisti), safra asidi metabolizmasını düzenleyerek hepatik inflamasyonu ve fibrojenizi azaltmayı hedeflemektedir(62). Klinik çalışmalarda

histolojik düzelme sağladığına dair veriler mevcuttur. Ancak yan etkileri ve uzun dönem güvenlilik verileri hâlâ değerlendirilmektedir(70).

Bunun dışında, asketil-CoA karboksilaz inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri, CCR2/CCR5 antagonistleri, Tiroid Hormonu Reseptörü Beta (THR- β) agonistleri ve pan-PPAR agonistleri (örneğin lanifibranor), Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21) Reseptör agonistleri gibi hedefe yönelik tedaviler de çeşitli faz çalışmalarında değerlendirilmekte olan ilaç gruplarıdır. Bu ajanlar, lipid metabolizması, inflamasyon ve fibrozis gibi patofizyolojik süreçleri hedef alarak MAFLD'nin progresyonunu yavaşlatmayı amaçlamaktadır. Henüz bu tedaviler yaygın klinik kullanıma girmemiş olmakla birlikte, gelecekte MAFLD'nin bireyselleştirilmiş tedavisinde önemli rol oynayabilecek potansiyel ajanlar arasında gösterilmektedir(15,62,63,71).

E vitamini, özellikle non-diyabetik MASH hastalarında, oksidatif stresi azaltarak karaciğer histolojisinde iyileşme sağlayabilmektedir(72). D vitamini ise insülin duyarlılığını artırıcı, antiinflamatuvar ve antifibrotik etkiler gösterebilir. MAFLD ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkinin gösterildiği çalışmalar doğrultusunda, uygun hastalarda replasman tedavisi düşünülebilir(73).

Takip sürecinde hastanın klinik durumu, metabolik profili, laboratuvar bulguları ve genel sağlık durumu birlikte değerlendirilmelidir. Klinik muayene ve fiziksel bulgular, tanıda ilk ipuçlarını verirken; AST, ALT, Alkalen Fosfataz (ALP), Gama glutamil transferaz (GGT), trombosit sayısı gibi rutin biyokimyasal testler, karaciğer hasarının boyutu hakkında bilgi sağlayabilir(58). Kan bazlı

noninvazif skorlama sistemleri (örneğin FIB-4) bu bulgularla birleştirildiğinde fibrozis riski hakkında öngörü sağlar(74).

Takip sıklığı hastanın risk düzeyine göre şu şekilde önerilmektedir:

Düşük riskli hastalar (normal FIB-4 ve elastografi bulguları): Bu grup hastalarda karaciğer hastalığına ait ilerleme riski düşüktür. Yılda bir kez klinik değerlendirme, biyokimyasal testler ve gerekirse yeniden noninvazif skorlama yapılması önerilir. Ayrıca hastanın yaşam tarzı değişikliklerine uyumu da bu kontrol ziyaretlerinde gözden geçirilmelidir(75).

Orta riskli hastalar (şüpheli veya sınırda FIB-4 ve/veya elastografi bulguları): Bu grup hastalar, progresyon açısından dikkatle izlenmelidir. Her 6 ila 12 ayda bir tekrar değerlendirme yapılmalı, fibrozis ilerleme bulguları açısından laboratuvar testleri ve noninvazif yöntemlerle takip edilmelidir. Gerektiğinde görüntüleme yöntemleri ile desteklenebilir(75).

Yüksek riskli hastalar (ileri fibrozis veya siroz tanısı almış olanlar): Bu hastalarda komplikasyon riski yüksek olduğundan daha sık izlem gereklidir. Takipte karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, koagülasyon profili, Alfa-feto protein (AFP) düzeyi ve karaciğer görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle HCC taraması ve portal hipertansiyon bulgularının izlenmesi bu hasta grubunda önceliklidir. İleri fibrozis veya siroz tanısı alan hastalarda komplikasyonların erken saptanabilmesi amacıyla daha dikkatli ve sıkı takip önem taşır. Bu hasta grubunda HCC gelişme riski artmıştır. Klinik

kılavuzlar doğrultusunda, bu hastalarda her 6 ayda bir karaciğer ultrasonografisi ile HCC taraması yapılması önerilir. Gerekirse AFP düzeyi de destekleyici biyobelirteç olarak kullanılabilir(76).

Ayrıca MAFLD hastalarının kardiyovasküler riskleri de dikkate alınmalı; hipertansiyon, dislipidemi ve glukoz metabolizması bozuklukları gibi eşlik eden durumlar açısından periyodik değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi ve takipte multidisipliner bir yaklaşım benimsenerek, hastalığın ilerlemesinin önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmelidir(77).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2010–2024 yılları arasında karaciğer biyopsisi ile MAFLD ilişkili steatohepatit tanısı konmuş hastaların verilerinin retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edilmesi için, 18 yaşından büyük olmak, karaciğer biyopsisi ile MAFLD ilişkili steatohepatit tanısı almış olmak, kronik alkol kullanımının olmaması, kronik viral hepatit tanısının olmaması, ek karaciğer hastalığının olmaması (Karaciğer tutulumlu graft-versus-host hastalığı (GVHD), Wilson Hastalığı, Otoimmün hepatit, Toksik Hepatit, Hemokromatoz vs.), biyopsi ve klinik verilerinin eksiksiz olması ve hasta onamının alınmış olması şartı aranmıştır.

Dışlama kriterleri arasında 18 yaşından küçük olmak, biyopsi sonucunda primer karaciğer malignitesi veya karaciğere metastaz saptanmış olması, Hastaların MAFLD harici bir nedenle steatohepatit tanısı almış olması, Kronik alkol kullanımı, kronik viral hepatit tanısının olması, ek karaciğer hastalığı olması (Karaciğer tutulumlu GVHD, Wilson Hastalığı, Otoimmün hepatit, Toksik Hepatit, Hemokromatoz vs.), verilerin eksik olması yada verilere ulaşılamaması ve hastanın verilerinin bilimsel araştırmalarda kullanılmasına onay vermemesi yer almaktadır. Hastaların dahil edilme ve dışlanma kriterleri Tablo 3.1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Çalışma için gerekli etik onay, Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'ndan 20.06.2025 tarihli E.1267886 numaralı yazı ile alınmıştır.

Tablo 3.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlanma Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• 18 Yaşından büyük olmak• Karaciğer biyopsisi ile MAFLD ilişkili steatohepatit tanısı almış olmak• Biyopsi sonucunda karaciğere metastazı olan malignite saptanmamış olması.• Kronik Alkolizmin olmaması (Erkeklerde >30 gr/gün, kadınlarda >20 gr/gün alkol kullanımı)• Kronik viral hepatit tanısı almış olmamak• Ek karaciğer hastalığı tanısının olmaması (Karaciğer tutulumlu GVHD, Wilson Hastalığı, Otoimmün hepatit, Toksik Hepatit, Hemokromatoz vs.)• Biyopsi ve klinik verilerin eksiksiz olması• Hasta onayının alınmış olması	<ul style="list-style-type: none">• 18 yaşından küçük olmak• Biyopsisi sonucunda karaciğere metastaz saptanmış malignite olması• MAFLD harici bir nedenle steatohepatit tanısı almış olmak• Kronik Alkolizm (Erkeklerde >30 gr/gün, kadınlarda >20 gr/gün alkol kullanımı)• Kronik Viral Hepatit tanısı almış olmak• Ek karaciğer hastalığı tanısı olması (Karaciğer tutulumlu GVHD, Wilson Hastalığı, Otoimmün hepatit, Toksik Hepatit, Hemokromatoz vs.)• Eksik veri olması ya da verilere ulaşılamaması• Hasta onayının alınamamış olması

3.2 Veri Toplama ve Değerlendirme

Veriler, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı kayıtlarından 2010–2024 yılları arasında karaciğer biyopsisi sonucu steatohepatit tanısı almış hastaların listesi esas alınarak belirlenmiştir. Hastaların laboratuvar ve patoloji verilerine hastane bilgi sistemi kullanılarak ulaşılmıştır.

Hastaların klinik bilgileri (Yaş, BMI, alkol ve sigara kullanımı, eşlik eden hastalıklar), sistem kayıtlarında mevcut değilse, bilgi hastanın kendisinden alınmıştır. Elde edilen tüm veriler, çalışmanın retrospektif niteliğine uygun şekilde elektronik ortama aktarılarak analiz edilmiştir.

İncelenen klinik parametreler arasında; alkol kullanımı (varlığı ve miktarı), sigara kullanımı, bitkisel ilaç maruziyeti, kronik böbrek hastalığı (KBH), hipertansiyon (HT), tip 2 diyabet (DM), hiperlipidemi (HPL), koroner arter hastalığı (KAH), geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO), malignite varlığı, HCC, siroz ve diğer ek hastalıklar yer almaktadır.

İncelenen laboratuvar parametreleri ise ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albumin, globulin, laktat dehidrogenaz (LDH), total kolesterol, HDL, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid, VLDL, hemoglobin (HB), trombosit (PLT), beyaz küre (WBC), nötrofil, monosit, açlık glukoz, HbA1c, D vitamini düzeyi olarak belirlenmiştir.

MHR, hastaların hastane bilgi sisteminden elde edilen, biyopsi tarihi ile aynı gün ya da biyopsi tarihine en yakın olan verileri esas alınarak hemogram tetkikindeki monosit sayısının biyokimyasal tetkiklerinde HDL düzeyine oranlanması ile hesaplanmıştır.

Hastaların D vitamini değerleri <10 ng/ml (Şiddetli D vitamini eksikliği), 10-20 ng/ml arası (Hafif-orta derecede eksiklik), 20-30 ng/ml (Yetersiz), >30 ng/ml (Normal) olacak şekilde dört ayrı grupta değerlendirilmiştir.

Histopatolojik inceleme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Hastaların hepsinin NAS ve FİB evresi mevcut olup patoloji raporunda eksik olanların verileri tekrar incelenerek verilere eklenmiştir. NAS'ları 0-8 arasında değişkenlik göstermekte olan hastalar, NAS; ≤ 3 , >3 olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. FİB evresi ise 0 ile 4 arasında derecelendirilmiş ve hastalar F0, F1, F2 bir grup, F3 ve F4 bir grup olmak üzere ($\leq F2$, $>F2$) iki ayrı grupta değerlendirilmiştir.

3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 27.0 programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ile, kategorik verilere ait tanımlayıcı istatistikler ise frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Sürekli verilerin karşılaştırma analizinde Bağımsız Örneklem t-Testi, Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis H Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin ilişki analizinde ki-kare ve likelihood ratio testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin ilişkisinde korelasyon analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar %95 ($p<0.05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, 18 yaş üzeri, karaciğer biyopsisi yapılmış ve histopatolojik inceleme sonucunda steatohepatit tanısı almış 286 hasta taranmıştır. Hastaların klinik bilgileri, patoloji verileri ve laboratuvar verileri incelendikten sonra karaciğer metastazlı malignitesi olan, ek karaciğer hastalığı olan ve buna bağlı MAFLD dışı bir nedenle steatohepatit tanısı alan, kronik viral hepatit tanılı, karaciğer GVHD tanılı ve kronik alkol kullanımı olan 96 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. MAFLD ilişkili steatohepatit tanısı almış toplam 190 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların %46,32'si (n:88) erkek ve %53,68'i (n:102) kadın idi.

Tablo 4.1'de kategorik değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri ve dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Kategorik Değişkenlerin Tanımlayıcı Özellikleri ve Dağılımı

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	88 (%46,32)
	Kadın	102 (%53,68)
Sigara	Yok	126 (%66,32)
	Var	64 (%33,68)
Alkol	Yok	172 (%90,53)
	Var	18 (%9,47)
Bitkisel İlaç Kullanımı	Yok	186 (%97,89)
	Var	4 (%2,11)
KBH	Yok	178 (%93,68)
	Var	12 (%6,32)
HT	Yok	108 (%56,84)
	Var	82 (%43,16)
DM	Yok	106 (%55,79)
	Var	84 (%44,21)
HPL	Yok	121 (%63,68)
	Var	69 (%36,32)
KAH	Yok	166 (%87,37)
	Var	24 (%12,63)
SVO	Yok	187 (%98,42)
	Var	3 (%1,58)
Malignite	Yok	168 (%88,42)
	Var	22 (%11,58)
HCC	Yok	189 (%99,47)
	Var	1 (%0,53)
Siroz	Yok	172 (%90,53)
	Var	18 (%9,47)
D Vitamini	10 Altı	21 (%14,29)
	10-20 Aralığı	52 (%35,37)
	20-30 Aralığı	43 (%29,25)
	30 Üstü	31 (%21,09)

n: sayı; %: Dağılımsal yüzde

Hastaların NAS grupları %5.79'unun (n:11) 3 ve altı, %94.21'inin (n:179) 3 üzerinde olarak dağılım göstermiştir.

Hastaların %18,42'sinin (n:35) FİB evresi 0, %37,89'unun (n:72) "1", %17,37'sinin (n:33) "2", %17,89'unun (n:34) "3" ve %8,42'sinin (n:16) "4" olarak dağılım göstermiştir. Bizim çalışmamızda FİB evresi ≤ 2 ve >2 olarak

kategorize edilmiştir. Hastaların %73.68'inin (n:140) FİB evresi ≤ 2 , %26.32'sinin (n:50) FİB evresi > 2 olarak dağılım göstermiştir.

Tablo 4.2'de NAS ve FİB evrelemesinin tanımlayıcı özellikleri ve dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.2. NAS ve FİB Evrelemesinin Tanımlayıcı Özellikleri ve Dağılımı

		n (%)
NAS skoru	3 ve Altı	11 (%5.79)
	3 Üzeri	179 (%94.21)
FİB evresi	≤ 2	140 (%73.68)
	> 2	50 (%26.32)
n: sayı; %: Dağılımsal yüzde		

Hastaların sürekli değişkenlerine ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 4.3'te Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri ve dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Sürekli Değişkenlerin Tanımlayıcı Özellikleri ve Dağılımı

	Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Mak.)
YAŞ	55,35±13,95	57 (18-84)
BMI	30,74±4,94	29,5 (21,8-50,2)
ALT	107,38±104,46	82 (6-859)
AST	70,21±80,64	55 (12-968)
ALP	105,17±80,31	93 (39-962)
GGT	100,49±107,27	63,5 (14-669)
T.BİL	0,74±0,58	0,63 (0,16-6,42)
D.BİL	0,22±0,43	0,17 (0,03-5,93)
T.PROT	7,46±0,57	7,5 (5,6-8,9)
ALB	4,36±0,45	4,4 (2,8-5,4)
GLOBULİN	3,1±0,51	3 (2-5)
LDH	243,94±69,56	225 (141-573)
T.KOLESTEROL	204,53±45,14	201 (95-330)
HDL	42,1±11,04	41 (12-83)
LDL	124,17±36,27	124 (42-252)
TRİGLİSERİD	196,01±112,72	176 (45-810)
VDL	38,87±22,53	35 (9-162)
HB	14±1,76	14,1 (8,6-19,8)
PLT	227215,79±77363,64	224500 (56000-492000)
WBC	7348,01±2350,58	7005 (2380-19400)
NEU	4308,45±1899,6	4000 (1560-16690)
MONOSIT	548,06±209,1	520 (127-1600)
GLUKOZ	118,53±51,34	102 (63-338)
HBA1C	6,48±1,6	5,9 (4,3-14,6)
HSI	45,33±8,27	43,95 (31,1-98,3)
MHR	14,03±6,94	12,86 (2,46-43,93)
Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum		

NAS grupları ile kategorik değişkenler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. NAS grupları ile HT, DM ve HPL varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($P>0.05$)

Tablo 4.4'te NAS Skoru grupları ile kategorik değişkenlerin istatistiksel analizi gösterilmiştir.

Tablo 4.4. NAS Grupları ile Kategorik Değişkenlerin İstatistiksel Analizi

		NASS		X ² /LR	p
		3 ve altı n (%)	3 üzeri n (%)		
CİNSİYET	Erkek	6 (%54,55)	82 (%45,81)	0,318*	0,573
	Kadın	5 (%45,45)	97 (%54,19)		
SİGARA	Yok	6 (%54,55)	120 (%67,04)	0,724*	0,395
	Var	5 (%45,45)	59 (%32,96)		
ALKOL	Yok	10 (%90,91)	162 (%90,5)	0,002*	0,964
	Var	1 (%9,09)	17 (%9,5)		
BİTKİSEL İLAÇ KULLANIMI	Yok	11 (%100)	175 (%97,77)	0,482**	0,487
	Var	0 (%)	4 (%2,23)		
KBH	Yok	11 (%100)	167 (%93,3)	0,787*	0,375
	Var	0 (%)	12 (%6,7)		
HT	Yok	7 (%63,64)	101 (%56,42)	0,220*	0,639
	Var	4 (%36,36)	78 (%43,58)		
DM	Yok	9 (%81,82)	97 (%54,19)	3,207*	0,073
	Var	2 (%18,18)	82 (%45,81)		
HPL	Yok	6 (%54,55)	115 (%64,25)	0,422*	0,516
	Var	5 (%45,45)	64 (%35,75)		
KAH	Yok	10 (%90,91)	156 (%87,15)	0,133*	0,716
	Var	1 (%9,09)	23 (%12,85)		
SVO	Yok	11 (%100)	176 (%98,32)	0,361**	0,548
	Var	0 (%)	3 (%1,68)		
MALİGNİTE	Yok	9 (%81,82)	159 (%88,83)	0,497*	0,481
	Var	2 (%18,18)	20 (%11,17)		
HCC	Yok	11 (%100)	178 (%99,44)	0,120	0,729
	Var	0 (%)	1 (%0,56)		
SİROZ	Yok	9 (%81,82)	163 (%91,06)	1,032*	0,310
	Var	2 (%18,18)	16 (%8,94)		
D Vitamini	10 altı	2 (%20)	19 (%13,87)	1,462**	0,691
	10-20 aralığı	3 (%30)	49 (%35,77)		
	20-30 aralığı	4 (%40)	39 (%28,47)		
	30 üstü	1 (%10)	30 (%21,9)		

n: Sayı; %: Dağılımsal Yüzde; *X²: Ki-Kare; **LR: Likelihood Ratio; p: anlamlılık (<0,05)

Hastaların NAS gruplarına göre sürekli değişkenlerin karşılaştırılması yapılmıştır. Hastaların NAS gruplarına göre 3 ve altında olanların MHR değerleri, 3 üzerinde olanların MHR değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (p<0.05).

Tablo 4.5'te NAS grupları ile sürekli değişkenlerin istatistiksel analizi gösterilmiştir.

Tablo 4.5. NAS Grupları ile Sürekli Değişkenlerin İstatistiksel Analizi

	NAS		t/Z	p
	3 ve altı	3 üzeri		
	Ort.±S.S. Ortanca (Min.-Mak.)	Ort.±S.S. Ortanca (Min.-Mak.)		
Yaş	57,55±7,5 60 (44-67)	55,22±14,25 57 (18-84)	-0,364	0,715
BMI	30,15±4,86 29,1 (23,7-39,4)	30,77±4,95 29,6 (21,8-50,2)	-0,472	0,637
FİB skoru	1,09±1,04 1 (0-3)	1,63±1,22 1 (0-4)	-1,481	0,139
ALT	67,91±47,83 48 (21-165)	109,81±106,56 83 (6-859)	-1,489	0,137
AST	40,73±23,37 32 (12-74)	72,02±82,56 55 (14-968)	-2,288	0,022
ALP	122,27±56,04 115 (59-256)	104,12±81,57 92 (39-962)	-1,573	0,116
GGT	138,45±159,96 80 (23-583)	98,16±103,37 62 (14-669)	-0,760	0,447
T.Bil	0,68±0,36 0,74 (0,19-1,45)	0,74±0,59 0,63 (0,16-6,42)	-0,059	0,953
D.Bil	0,17±0,04 0,15 (0,11-0,23)	0,22±0,44 0,17 (0,03-5,93)	-0,139	0,890
T.Prot	7,35±0,55 7,3 (6,6-8,8)	7,47±0,57 7,5 (5,6-8,9)	-1,240	0,215
ALB	4,09±0,46 4,1 (3-4,6)	4,38±0,45 4,4 (2,8-5,4)	-2,012	0,044
Globulin	3,26±0,69 3,2 (2,6-5)	3,09±0,49 3 (2-4,5)	-0,678	0,498
LDH	273,36±114,18 216 (161-456)	242,07±65,81 228 (141-573)	-0,260	0,795
T. Kolesterol	216,73±33,27 203 (161-266)	203,78±45,73 199 (95-330)	-1,071	0,284
HDL	44,09±15,8 42 (12-69)	41,98±10,73 41 (14-83)	-0,927	0,354
LDL	132±25,81 127 (97-174)	123,69±36,82 124 (42-252)	-0,887	0,375
Trigliserid	201,82±79,13 197 (69-341)	195,65±114,62 174 (45-810)	-0,895	0,371
VLDL	40±15,74 39 (14-68)	38,8±22,91 34 (9-162)	-0,850	0,395
HB	13,58±2,51 13,8 (8,8-17,3)	14,03±1,71 14,2 (8,6-19,8)	-0,398	0,690
PLT	204,000±96146,76 178000 (90000-380000)	228642,46±76159,76 225000 (56000-492000)	-1,076	0,282
WBC	7203,64±2573 6810 (3280-12220)	7356,88±2343,79 7020 (2380-19400)	-0,297	0,767
NEU	4189,82±1447,17 3600 (2580-6380)	4315,74±1926,89 4010 (1560-16690)	-0,068	0,946
Monosit	604,55±285,98 530 (230-1230)	544,59±204,01 520 (127-1600)	-0,517	0,605
Glukoz	112,91±47,52 99 (82-252)	118,88±51,67 102 (63-338)	-0,403	0,687
HBA1C	6,25±1,83 5,45 (4,9-10,4)	6,5±1,59 5,9 (4,3-14,6)	-1,143	0,253
DVIT	19,09±8,17 21 (9-31)	21,9±13,72 20 (3-89)	-0,431	0,666
HSI	47±12,72 43,1 (35,6-82,8)	45,23±7,96 44 (31,1-98,3)	-0,011	0,991
MHR	16,35±11,99 12,2 (5,77-43,93)	13,89±6,53 12,86 (2,46-42,86)	-2,416*	0,016

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; *Z: Mann Whitney U testi; p: anlamlılık (<0,05)

NAS şiddetinin kategorik değişkenlere göre karşılaştırılması yapılmıştır. Hastaların cinsiyetine göre Kadın hastalarda NAS şiddeti, erkek hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0.05$).

DM tanısı olan hastaların NAS şiddeti, olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$).

Hastaların HT varlığına ve HPL varlığına göre NAS arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır($p>0.05$).

Hastaların FİB evresine göre NAS değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,001$).

Tablo 4.6'da NAS şiddetinin kategorik değişkenlere göre karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.6. NAS Şiddetinin Kategorik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması

		NAS		t/Z/X ²	p
		Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Mak.)		
CİNSİYET	Erkek	5,03±1,1	5 (2-7)	-2,326*	0,021
	Kadın	5,44±1,29	5 (2-8)		
SİGARA	Yok	5,33±1,22	5 (2-8)	1,285*	0,200
	Var	5,09±1,2	5 (2-7)		
ALKOL	Yok	5,28±1,22	5 (2-8)	-0,755**	0,450
	Var	5±1,19	5 (2-7)		
BİTKİSEL İLAÇ KULLANIMI	Yok	5,24±1,22	5 (2-8)	-0,870**	0,384
	Var	5,75±0,96	5,5 (5-7)		
KBH	Yok	5,26±1,22	5 (2-8)	-0,845**	0,398
	Var	5,08±1,24	5 (4-8)		
HT	Yok	5,27±1,27	5 (2-8)	0,206*	0,837
	Var	5,23±1,15	5 (2-8)		
DM	Yok	4,93±1,13	5 (2-7)	-4,232*	<0,001
	Var	5,65±1,21	6 (2-8)		
HPL	Yok	5,18±1,19	5 (2-8)	-1,063*	0,289
	Var	5,38±1,26	5 (2-8)		
KAH	Yok	5,28±1,23	5 (2-8)	-0,707**	0,480
	Var	5,08±1,14	5 (2-8)		
SVO	Yok	5,25±1,23	5 (2-8)	-0,159**	0,874
	Var	5,33±0,58	5 (5-6)		
MALİGNİTE	Yok	5,23±1,2	5 (2-8)	-0,843**	0,399
	Var	5,45±1,34	5,5 (3-8)		
HCC	Yok	5,25±1,22	5 (2-8)	-0,783**	0,434
	Var	6±0	6 (6-6)		
SİROZ	Yok	5,27±1,2	5 (2-8)	-0,284**	0,776
	Var	5,11±1,37	5 (2-7)		
FİBEVRESİ	0-2	5,11±1,14	5 (2-8)	-2,807*	0,006
	3-4	5,66±1,35	6 (2-8)		
D Vitamini	10 altı	5,33±1,39	5 (2-7)	0,713***	0,870
	10-20 aralığı	5,33±1,37	5 (2-8)		
	20-30 aralığı	5,12±1,31	5 (2-8)		
	30 üstü	5,23±1,09	5 (3-7)		

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; *t: Bağımsız Örneklem t-testi; **Z: Mann Whitney U testi; ***X²: Kruskal Wallis H-testi: anlamlılık (<0,05).

FİB evreleri ile kategorik değişkenler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. FİB Evresi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (p<0.05). FİB evresi 2 ve altında olanların %47,14'ü (n:66) kadın iken FİB evresi 2 üzerinde olanların %72'si (n:36) kadın olarak dağılım göstermiştir.

FİB Evresi ile KBH varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0.05$). FİB evresi 2 üzerinde olanlarda KBH, FİB evresi 2 ve altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.

FİB Evresi ile HT varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0.05$). FİB evresi 2 üzerinde olanlarda HT, FİB evresi 2 ve altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.

FİB Evresi ile DM varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0.001$). FİB evresi 2 üzerinde olanlarda DM, FİB evresi 2 ve altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek dağılım göstermiştir.

FİB Evresi ile KAH varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0.05$). FİB evresi 2 üzerinde olanlarda KAH, FİB evresi 2 ve altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek dağılım göstermiştir.

FİB Evresi ve Siroz varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır. FİB evresi 2 ve altında olan 4 hasta ilerleyen süreçlerde siroz tanısı almıştır.

Tablo 4.7’de FİB evrelerinin kategorik değişkenlere göre istatistiksel analizi gösterilmiştir.

Tablo 4.7. FİB Evreleri ile Kategorik Değişkenlerin İstatistiksel Analizi

		FİB		X ² /LR	p
		2 ve altında n (%)	2 üzerinde n (%)		
CİNSİYET	Erkek	74 (%52,86)	14 (%28)	9,155*	0,002
	Kadın	66 (%47,14)	36 (%72)		
SİGARA	Yok	91 (%65)	35 (%70)	0,412*	0,521
	Var	49 (%35)	15 (%30)		
ALKOL	Yok	124 (%88,57)	48 (%96)	2,371*	0,124
	Var	16 (%11,43)	2 (%4)		
BİTKİSEL İLAÇ KULLANIMI	Yok	137 (%97,86)	49 (%98)	0,004*	0,952
	Var	3 (%2,14)	1 (%2)		
KBH	Yok	135 (%96,43)	43 (%86)	6,772*	0,009
	Var	5 (%3,57)	7 (%14)		
HT	Yok	86 (%61,43)	22 (%44)	4,562*	0,033
	Var	54 (%38,57)	28 (%56)		
DM	Yok	91 (%65)	15 (%30)	18,298	<0,001
	Var	49 (%35)	35 (%70)		
HPL	Yok	92 (%65,71)	29 (%58)	0,948*	0,330
	Var	48 (%34,29)	21 (%42)		
KAH	Yok	128 (%91,43)	38 (%76)	7,947*	0,005
	Var	12 (%8,57)	12 (%24)		
SVO	Yok	138 (%98,57)	49 (%98)	0,074*	0,781
	Var	2 (%1,43)	1 (%2)		
MALİGNİTE	Yok	120 (%85,71)	48 (%96)	3,807*	0,051
	Var	20 (%14,29)	2 (%4)		
HCC	Yok	140 (%100)	49 (%98)	2,685*	0,101
	Var	0 (%0)	1 (%2)		
SİROZ	Yok	136 (%97,14)	36 (%72)	27,157	<0,001
	Var	4 (%2,86)	14 (%28)		
D Vitamini	10 altı	15 (%13,89)	6 (%15,38)	1,170*	0,760
	10-20 aralığı	38 (%35,19)	14 (%35,9)		
	20-30 aralığı	30 (%27,78)	13 (%33,33)		
	30 üstü	25 (%23,15)	6 (%15,38)		

n: Sayı; %: Dağılımsal Yüzde; *X²: Ki-Kare; **LR: Likelihood Ratio; p: anlamlılık (<0,05)

FİB evreleri ile sürekli değişkenler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. FİB ≤2 olanlarla >2 olanlar arasında yaş, NAS, GGT, globulin, Hb, PLT, nötrofil, monosit, glukoz, HbA1c, HSI ve monosit/HDL oranı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001; p<0.05).

Tablo 4.8’de FİB evrelerinin sürekli değişkenlere göre istatistiksel analizi gösterilmiştir.

Tablo 4.8. FİB Evreleri ile Sürekli Değişkenlerin İstatistiksel Analizi

	FİB		t/Z	p
	2 ve altında	2 üzerinde		
	Ort.±S.S. Ortanca (Min.-Mak.)	Ort.±S.S. Ortanca (Min.-Mak.)		
Yaş	52,87±14,38 54 (18-84)	62,3±9,85 63 (31-83)	5,100*	<0,001
BMI	30,66±5,04 29,4 (21,8-50,2)	30,96±4,69 30,45 (23,4-48)	0,376*	0,708
NAS skoru	5,11±1,14 5 (2-8)	5,66±1,35 6 (2-8)	2,807*	0,006
ALT	111,56±107,25 85 (6-859)	95,7±96,29 68,5 (17-597)	-1,558**	0,119
AST	62,78±47,24 53,5 (12-385)	91,02±134,72 58 (26-968)	-1,831**	0,067
ALP	105,39±91,4 89,5 (39-962)	104,54±34,38 101 (46-220)	-1,837**	0,066
GGT	91,11±97,13 56,5 (14-640)	126,78±129,08 82,5 (25-669)	-2,635**	0,008
T.Bil	0,74±0,63 0,61 (0,16-6,42)	0,74±0,39 0,76 (0,19-2,6)	-1,246**	0,213
D.Bil	0,23±0,5 0,17 (0,03-5,93)	0,21±0,13 0,19 (0,04-0,8)	-0,973**	0,33
T.Prot	7,44±0,56 7,4 (5,6-8,9)	7,51±0,6 7,6 (5,9-8,8)	0,697*	0,486
ALB	4,4±0,45 4,45 (2,8-5,3)	4,26±0,44 4,25 (2,8-5,4)	1,949*	0,053
Globulin	3,05±0,47 3 (2-5)	3,23±0,58 3,15 (2,3-4,5)	2,229*	0,027
LDH	239,97±66,57 220,5 (141-573)	254,58±76,71 236,5 (149-499)	-1,074**	0,283
T. Kolesterol	204,62±44,31 199,5 (95-330)	204,28±47,83 207 (111-295)	0,046*	0,964
HDL	41,56±11,04 40,5 (12-83)	43,62±11,02 43 (21-76)	1,135*	0,258
LDL	124,24±35,88 125 (44-252)	124±37,73 122 (42-207)	0,039*	0,969
Trigliserid	200,94±118,67 174 (45-810)	182,2±93,79 180 (47-568)	-0,620**	0,535
VLDL	39,78±23,74 34 (9-162)	36,3±18,72 36 (9-113)	-0,526**	0,599
HB	14,26±1,69 14,35 (8,8-19,8)	13,28±1,76 13,55 (8,6-17,3)	3,445*	0,001
PLT (*103)	239928,57±72031,43 230500 (98000-492000)	191620±81316,44 175000 (56000-354000)	3,933*	<0,001
WBC	7381,87±1855,63 7360 (2390-12220)	7253,2±3395,76 6630 (2380-19400)	-1,523**	0,128
NEU	4314,25±1329,97 4190 (1750-8390)	4292,2±2983,35 3300 (1560-16690)	-2,341**	0,019
Monosit	564,86±182,93 530 (230-1230)	501,02±265,79 500 (127-1600)	-2,517**	0,012
Glukoz	109,37±40,63 99 (63-338)	144,51±67,76 117 (63-324)	-4,059**	<0,001
HBA1C	6,19±1,42 5,8 (4,3-14,6)	7,22±1,78 6,8 (5,4-12,1)	-4,326**	<0,001
DVIT	22,21±13,65 20 (3-89)	20,4±12,93 19 (3-74,4)	-0,754**	0,451
HSI	46,32±8,89 44,5 (32,7-98,3)	42,58±5,4 42,1 (31,1-58,6)	-2,782**	0,005
MHR	14,67±6,81 13,12 (5,18-43,93)	12,22±7,05 11,02 (2,46-36,84)	-2,866**	0,004

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; *t: Bağımsız örneklem t-Testi; **Z: Mann Whitney U testi; p: anlamlılık (<0,05)

FİB şiddetinin kategorik değişkenlere göre karşılaştırılması yapılmıştır. Hastaların FİB şiddeti, cinsiyet, KBH, HT, DM, KAH ve siroz varlığına göre anlamlı farklılık göstermiştir. Kadınlarda ve KBH, HT, DM, KAH ve siroz tanıları olan gruplarda FİB şiddeti daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

Tablo 4.9’da FİB şiddetinin kategorik değişkenlere göre karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.9. FİB Şiddetinin Kategorik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması

		FİB		t/Z/X ²	p
		Mean	Standard Deviation		
CİNSİYET	Erkek	1,36±1,07	1 (0-4)	-2,523*	0,012
	Kadın	1,8±1,3	1,5 (0-4)		
SİGARA	Yok	1,56±1,27	1 (0-4)	-0,580*	0,563
	Var	1,67±1,1	1 (0-4)		
ALKOL	Yok	1,6±1,24	1 (0-4)	-0,005**	0,996
	Var	1,56±1,04	1 (0-4)		
BİTKİSEL İLAÇ KULLANIMI	Yok	1,6±1,22	1 (0-4)	-0,095**	0,924
	Var	1,5±1	1 (1-3)		
KBH	Yok	1,54±1,2	1 (0-4)	-2,635**	0,008
	Var	2,5±1,17	3 (0-4)		
HT	Yok	1,41±1,14	1 (0-4)	-2,541*	0,012
	Var	1,85±1,27	2 (0-4)		
DM	Yok	1,22±1,07	1 (0-4)	-5,201*	<0,001
	Var	2,08±1,22	2 (0-4)		
HPL	Yok	1,5±1,23	1 (0-4)	-1,443*	0,151
	Var	1,77±1,19	1 (0-4)		
KAH	Yok	1,53±1,21	1 (0-4)	-2,191**	0,028
	Var	2,08±1,14	2,5 (0-4)		
SVO	Yok	1,61±1,21	1 (0-4)	-1,022**	0,307
	Var	1±1,73	0 (0-3)		
MALİGNİTE	Yok	1,63±1,25	1 (0-4)	-0,642**	0,521
	Var	1,36±0,9	1 (0-3)		
HCC	Yok	1,59±1,21	1 (0-4)	-1,647**	0,100
	Var	4±0	4 (4-4)		
SİROZ	Yok	1,45±1,13	1 (0-4)	-4,791	<0,001
	Var	3,06±1,11	3 (1-4)		
NAS SKORU	3 ve altı	1,09±1,04	1 (0-3)	-1,481*	0,139
	3 üstü	1,63±1,22	1 (0-4)		
D Vitamini	10 altı	1,62±1,47	1 (0-4)	0,889**	0,828
	10-20 aralığı	1,69±1,06	1 (0-4)		
	20-30 aralığı	1,56±1,39	1 (0-4)		
	30 üstü	1,61±1,17	1 (0-4)		

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; *t: Bağımsız Örneklem t-testi; **Z: Mann Whitney U testi; ***X²: Kruskal Wallis H-testi: anlamlılık (<0,05).

Hastaların MHR'nin HT varlığına göre karşılaştırılması yapılmıştır. HT durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 4.10'da MHR'nin HT varlığına göre karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 4.10. MHR'nin HT Varlığına Göre Karşılaştırılması

		MHR		Z	p
		Ort.±S.S.	Ortanca (Min.-Mak.)		
Hipertansiyon	Yok	14,41±6,63	13,21 (5,71-42,86)	-1,366	0,172
	Var	13,52±7,33	12,47 (2,46-43,93)		

Ort.: Ortalama; S.S.: Standart Sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum; Z: Mann Whitney U testi; p: anlamlılık (<0,05)

Tablo 4.11. Sürekli Değişkenlerin Korelasyon Analizi

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1. NASS	r	1														
	p															
2. FİB	r	,280	1													
	p	<,001														
3. YAŞ	r	,034	,288	1												
	p	,641	<,001													
4. BMI	r	,074	,093	-,028	1											
	p	,312	,202	,701												
5. T.KOLESTEROL	r	,095	-,007	,108	-,135	1										
	p	,191	,925	,137	,063											
6. HDL	r	,020	,090	,129	-,049	,327	1									
	p	,787	,215	,077	,500	<,001										
7. LDL	r	,108	,025	,087	-,116	,898	,280	1								
	p	,139	,730	,232	,112	<,001	<,001									
8. TRİGLİSERİD	r	,047	-,126	-,068	-,063	,422	-,332	,099	1							
	p	,517	,083	,351	,390	<,001	<,001	,174								
9. VLDL	r	,052	-,119	-,069	-,072	,419	-,331	,096	,998	1						
	p	,476	,103	,344	,322	<,001	<,001	,190	<,001							
10. MONOSİT	r	,043	-,085	-,080	,074	-,045	-,015	,029	-,126	-,118	1					
	p	,559	,242	,275	,308	,534	,835	,689	,082	,105						
11. GLUKOZ	r	,118	,283	,226	,242	,037	,143	-,026	,016	,011	-,0137	1				
	p	,108	<,001	,002	,001	,612	,050	,721	,825	,883	0,060					
12. HBA1C	r	,057	,360	,282	,178	-,029	,066	-,032	-,049	-,052	-,0126	,0723	1			
	p	,475	<,001	<,001	,025	,719	,409	,690	,544	,520	0,114	<,001				
13. DVİT	r	-,007	-,022	,137	-,195	-,039	-,032	,035	-,136	-,131	0,046	-,0158	-,0128	1		
	p	,933	,794	,098	,018	,644	,698	,679	,101	,114	0,579	0,057	0,136			
14. HSI	r	-,027	-,168	-,282	,652	-,072	,035	-,055	-,067	-,073	,0211	0,131	0,014	-,0171	1	
	p	,715	,020	<,001	<,001	,324	,632	,454	,360	,315	,0004	0,073	0,864	,0039		
15. MHR	r	-,031	-,134	-,114	,085	-,219	-,558	-,155	,107	,113	,0761	-,0199	-,0172	0,055	0,126	
	p	,676	,066	,116	,245	,002	<,001	,033	,141	,121	<,001	,0006	,0030	0,509	0,083	1

r: Korelasyon Katsayısı; p: anlamlılık (<0,05).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada karaciğer biyopsisi ile MAFLD ilişkili steatohepatit tanısı almış hastalarda Monosit/HDL oranının(MHR) hastalık şiddeti ve fibrozis ilişkisini NAS ve FİB evrelemesini kullanarak inceledik. MHR ile NAS ve FİB evresi arasında ilişki olduğunu gösterdik.

MAFLD dünya genelinde prevalansı %25-30'dur ve sıklığı giderek artmaktadır. MAFLD gelişiminde birçok çevresel ve genetik risk faktörü rol oynamaktadır. En önemli risk faktörleri arasında Tip 2 Diyabetes Mellitus(DM) ve obezite rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra dislipidemi, düzensiz beslenme, hipertansiyon da bağımsız risk faktörleri arasında yer almaktadır. MAFLD; MASH, karaciğer fibrozisi, siroz-dekompanzasyon ve Hepatocellüler Karsinom'a kadar ilerleyebilen geniş yelpazeli bir hastalıktır. Son yıllarda hastalık sıklığının artması sonucu bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir(78).

Literatüre bakıldığında erkek cinsiyet MAFLD gelişimi için bir risk faktörüdür(25). Balakrishnan ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde genel popülasyonda kadınların NAFLD riski erkeklerden daha düşük olarak saptanmıştır. Buna karşın ileri fibrozis riski erkeklere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur(79). Bizim çalışmamızda hastaların cinsiyetine göre NAS şiddeti ve FİB evresi arasında olacak NAS ve FİB evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). FİB evresi ile cinsiyet karşılaştırıldığında FİB evresi 2 ve üzerinde olan grupta FİB evresi 2 ve altında olan gruba göre kadın cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla dağılım göstermiştir. NAS

şiddetinin kategorik değişkenlere göre karşılaştırılmasında ise cinsiyetine göre kadınların NAS şiddeti erkeklere göre yüksektir. Bu bulgu literatür ile uyumludur ve post-menopozal dönemde östrojenin azalması ve bu azalmaya bağlı olarak anti fibrotik etkilerinin ortadan kalması ile ilişkilendirilmiştir.

MAFLD'da fibrozis gelişiminde yaş, bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır(80). Bizim çalışmamızda FİB evreleri ile yaş karşılaştırıldığında FİB >2 olan grupta ≤ 2 olan gruba göre hastaların yaşlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Bu bulgu literatür ile uyumludur.

Honghai Yu ve arkadaşlarının yaptığı 10.066 hastanın dahil edildiği çalışmada 1.792 kişiye DM tanısı konulmuş ve Tip 2 DM tanısı konulan grupta MHR oranı Tip 2 DM tanısı konulmayan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur(81). Bizim çalışmamızdaki korelasyon analizinde literatür ile uyumlu olarak HbA1c ve glukoz değerleri ile MHR arasında istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilmiştir($p<0.05$).

Barb ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip 2 DM tanılı hastalarda fibrozis riski daha yüksek olarak saptanmıştır(82). Bizim çalışmamızda Tip 2 DM tanısı olan hastaların FİB evreleri ve şiddeti Tip 2 DM tanısı olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). NAS şiddeti yine aynı şekilde Tip 2 DM tanısı olanlarda Tip 2 DM tanısı olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu bulgu literatür ile uyumludur.

Herklioğlu ve arkadaşlarının yaptığı PKOS(Polikistik Over Sendromu) tanılı ve obezitesi mevcut olan hastaların dahil edildiği çalışmada PKOS-obez

grubunda MHR oranı diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır(83). Bizim çalışmamızda, MAFLD tanılı hastalarda BMI ile MHR arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır($p>0.05$). Bu durum hastalardan edinilen boy/kilo bilgilerinin doğruluğu ve biyopsi yapılan dönem ile değişkenliğinden kaynaklanabilir. Hastaların bel çevresinin analize dahil edilmesi ile daha kapsamlı bir inceleme yapılabilir.

Aydın ve arkadaşlarının yaptığı 275 primer hipertansiyon tanılı ve 91 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 366 katılımcının dahil edildiği çalışmada MHR, primer hipertansiyon grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada primer hipertansiyon grubunda asemptomatik organ hasarı olanlarda MHR asemptomatik organ hasarı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur(84). Bizim çalışmamızda, MAFLD tanılı hastalarda HT olan ve HT olmayan bireyler karşılaştırıldığında MHR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır($p>0.05$). Bu farklılığın, çalışmamızda hastaların MHR değerlerinin karaciğer biyopsisi yapılan döneme ait laboratuvar verileri kullanılarak hesaplanmış olmasına karşın, HT tanısının ne zamandır mevcut olduğunun net olarak bilinmemesinden ve kontrol grubunun olmamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda FİB evresine ve şiddetine göre yapılan kıyaslamada HT tanısı olan grupta HT tanısı olmayan gruba kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.05$). NAS grupları ve şiddeti ile HT varlığı ile kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu bulgular, HT'nin nekroinflamatuvar aktiviteden ziyade fibrojenlezele daha yakından ilişkili

olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda bu farklılığa NAS gruplarının dağılım farkı (%5.79 (n:11) 3 ve altı, %94.21 (n:179) 3 üzerinde) da katkıda bulunmuş olabilir.

Bizim çalışmamızda FİB evreleri ile DM, HT, KBH, KAH karşılaştırıldığında FİB evresi >2 olanlarda bu komorbiditeler anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$; $p<0.05$). Bu istatistiksel analiz komorbiditelerin fibrozise ilerlemedeki etkiyi bir kez daha göstermektedir.

MAFLD tanısında karaciğer biyopsisi günümüzde halen ‘‘altın standart’’ olarak kabul görmektedir. Karaciğer biyopsisinin zor ve invaziv bir işlem olması, birçok komplikasyona neden olması uygulanabilirliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle birçok çalışmada non-invaziv belirteçlerin tanı ve hastalık şiddetini belirlemede alternatif olarak kullanılması hedeflenmiştir. Bu amaç doğrultusunda birçok biyokimyasal ve radyoloji non-invaziv belirteç keşfedilmiştir(11).

Literatürde yapılan çalışmalarda MHR birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Tudurachi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner arter hastalığında MHR aterosklerozis derecesi ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir(59). Kaplan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MHR'nin hipertansif komplikasyonları öngörmeye anlamlı bir belirteç olduğu saptanmıştır(85). Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı 85 şizofreni tanılı 50 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada MHR oranı şizofreni tanılı grupta sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır(86). Efe'nin yaptığı çalışmada diyabetik nefropati tanısı olan hastalarda diyabetik nefropati tanısı olmayan hastalara kıyasla MHR daha yüksek

olarak saptanmıştır(87). MAFLD MHR ilişkisinin değerlendirildiği Yozgat ve arkadaşlarının yaptığı 208 Alkolik olmayan karaciğer yağlanması (NAS) ve 201 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada MHR, NAS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır(60).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada MHR'nin hepatik inflamasyonda ve fibroziste önemli bir belirteç olarak bulunmuştur(88). Bizim çalışmamızda da karaciğer biyopsisi ile MAFLD ilişkili steatohepatit tanısı almış olan 190 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastalarda histopatolojik NAS ve FİB evreleri baz alınarak MHR'nin hastalığın şiddeti ve fibrozis üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda NAS grupları ≤ 3 ve >3 olmak üzere iki grupta incelenmiştir. FİB evreleri ise ≤ 2 ve >2 olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Bu grupların MHR ile karşılaştırmasında NAS grupları ≤ 3 olanlarda MHR değerleri, >3 olanlara kıyasla; FİB evreleri ise ≤ 2 olanlarda MHR değerleri, >2 olanlara kıyasla daha yüksek olarak hesaplanmıştır. Her iki sınıflamada da MHR ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$).

Literatüre bakıldığında hepatik inflamasyon ve fibrozisin şiddeti arttıkça MHR, bu durumla pozitif korelasyon göstererek yüksek olarak saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda NAS grupları ve FİB evreleri yükseldikçe MHR daha düşük olarak saptanmış olup aralarında negatif korelasyon vardır. Bu farklılığın sebebi, hasta popülasyonumuzun özellikleri, MHR'yi etkileyebilecek metabolik ve lipid profili farklılıkları, monosit düzeyini etkileyebilecek akut enfeksiyon ve kronik inflamasyon durumları ya da HDL düzeylerini etkileyen faktörler olabilir. Ayrıca, çalışmamızda fibrozis derecesinin belirlenmesinde MAFLD tanısı için altın

standart yöntem olan karaciğer biyopsisinin kullanılması, non-invaziv yöntemlerle yapılan literatür çalışmalarına kıyasla farklı sonuçlar elde edilmesine katkı sağlamış olabilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri: hasta popülasyonunun MAFLD tanısı için altın standart olan karaciğer biyopsisi ile tanı konulmuş hastalardan oluşması, dahil edilme ve dışlama kriterlerinin net olarak sınıflandırılması böylece heterojenliğin azaltılması, MHR oranının biyopsi tarihine en yakın olan tetkiklerden elde edilmesi böylece NAS ve FİB evreleri ile olan ilişkisinin daha net olarak değerlendirilmesi, literatürde kısıtlı çalışma olan MHR ile NAS ve FİB evresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi olarak sıralanabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardı. Bu kısıtlılıklar; çalışmanın retrospektif olmasından dolayı veri toplama sürecinin tek kaynak ile sınırlı olması ve hastane bilgi sistemindeki eksik yada hastadan edinilen hatalı bilgilerden kaynaklı veri bütünlüğünün etkilenebilmesi, çalışmanın tek merkez ile sınırlı olması, inflamasyonu etkileyebilecek akut enfeksiyon ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi durumların tamamıyla dışlanamamış olması, hastaların hs-CRP ve HOMA-IR verilerinin olmaması, elde edilen verilerin FibroScan ve diğer non invaziv belirteçler ile kıyaslanmamış olması şeklinde sıralanabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

MAFLD son yıllarda dünyada sıklığı artan ve toplum sağlığını ilgilendiren bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Fibrozis, siroz ve buna bağlı dekompanzasyon ve HCC gibi ciddi sorunlara neden olabilmektedir. Hastalığın tanısında her ne kadar altın standart tanı yöntemi karaciğer biyopsisi olsa da ciddi komplikasyonlar ve uygulanabilirliğinin zorluğu bu işlemin en önemli kısıtlılığıdır. Bu nedenle hastalığın tanısında, şiddetinin derecesinde kullanılmak üzere birçok non-invaziv biyobelirteç ve radyolojik yöntem kullanılmaktadır. Toplum sağlığını ilgilendiren, yaşam kalitesini düşürüp beklenen yaşam süresini azaltan bu hastalıkta tanı şansını artıran bu non-invaziv yöntemler büyük önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda NAS ve FİB şiddetine göre cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Her ikisi de kadın cinsiyetinde daha yüksekti.

Fibroziste yaş bağımsız risk faktörü olarak bilinmektedir. Biz de çalışmamızda FİB evresi yükseldikçe yaşın anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık.

Tip 2 DM ile MHR , FİB şiddeti ve NAS şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğunu bulduk.

FİB evresi ve FİB şiddetinin kategorik değişkenler ile analizinde Tip 2 DM'a ek olarak KBH, HT, KAH gibi kronik hastalıklar ile anlamlı ilişkisi olduğu saptadık.

Çalışmamızda histopatolojik olarak karaciğer biyopsisi ile MAFLD ilişkili steatohepatit tanılı hastalarda MHR'nin hastalığın şiddeti ve fibrozis arasındaki ilişkiyi inceledik. Hastaların NAS grupları (≤ 3 ve >3) ve FİB evresi (≤ 2 ve >2) ile MHR arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğunu bulduk. Hastaların NAS ve FİB evrelerine göre MHR değerleri arasındaki anlamlı ilişki negatif korelasyon göstermekteydi. MHR oranının azalması histopatolojik olarak hastalığın şiddeti ve fibrozis derecesi hakkında bilgi verebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. Nisan 2015;62(1 Suppl):S47-64.
2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, vd. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. Temmuz 2020;73(1):202-9.
3. Badmus OO, Hillhouse SA, Anderson CD, Hinds TD, Stec DE. Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD): functional analysis of lipid metabolism pathways. *Clin Sci*. 30 Eylül 2022;136(18):1347-66.
4. Albert SG, Wood EM. FIB-4 as a screening and disease monitoring method in pre-fibrotic stages of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD). *J Diabetes Complications*. Temmuz 2024;38(7):108777.
5. Pipitone RM, Ciccioioli C, Infantino G, La Mantia C, Parisi S, Tulone A, vd. MAFLD: a multisystem disease. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. Ocak 2023 [a.yer 22 Temmuz 2025];14. Erişim adresi: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20420188221145549>
6. Habibullah M, Jemmieh K, Ouda A, Haider MZ, Malki MI, Elzouki AN. Metabolic-associated fatty liver disease: a selective review of pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. *Front Med* [Internet]. 23 Ocak 2024 [a.yer 22 Temmuz 2025];11. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2024.1291501/full>
7. Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, vd. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 13 Ağustos 2018;16(1):130.
8. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. Nisan 2023;77(4):1335-47.
9. Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Istanbul, Turkey, Kaya E, Yilmaz Y, Department of Gastroenterology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey; Marmara University Institute of Gastroenterology, Istanbul, Turkey. Non-alcoholic fatty liver

disease: A growing public health problem in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 14 Ekim 2019;30(10):865-71.

10. Wang S, Friedman SL. Found in translation—Fibrosis in metabolic dysfunction–associated steatohepatitis (MASH). *Sci Transl Med* [Internet]. 04 Ekim 2023 [a.yer 26 Temmuz 2025];15(716). Erişim adresi: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.adi0759>
11. Abdelhameed F, Kite C, Lagojda L, Dallaway A, Chatha KK, Chaggar SS, vd. Non-invasive Scores and Serum Biomarkers for Fatty Liver in the Era of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Review From NAFLD to MAFLD and MASLD. *Curr Obes Rep.* 29 Mayıs 2024;13(3):510-31.
12. Zhao Y, Xia J, He H, Liang S, Zhang H, Gan W. Diagnostic performance of novel inflammatory biomarkers based on ratios of laboratory indicators for nonalcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol* [Internet]. 28 Kasım 2022 [a.yer 26 Temmuz 2025];13. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.981196/full>
13. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol.* 28 Şubat 2023;29(Suppl):S17-31.
14. Liebe R, Esposito I, Bock HH, Vom Dahl S, Stindt J, Baumann U, vd. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol.* Haziran 2021;74(6):1455-71.
15. Do A, Zahrawi F, Mehal WZ. Therapeutic landscape of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). *Nat Rev Drug Discov.* Mart 2025;24(3):171-89.
16. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, vd. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 21 Ekim 2021;385(17):1559-69.
17. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, vd. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease†. *Hepatology.* Haziran 2005;41(6):1313-21.
18. Wang X, Zhang L, Dong B. Molecular mechanisms in MASLD/MASH-related HCC. *Hepatology* [Internet]. 13 Şubat 2024 [a.yer 26 Temmuz 2025]; Erişim adresi: <https://journals.lww.com/10.1097/HEP.0000000000000786>

19. Demirtaş, Ebru Y Büşra. Yağlı Karaciğer Hastalığı: Yeni Terminolojilerin Anlaşılması ve Klinik Yönetim. Güncel Gastroenteroloji Derg. 2023;25(3):33-144.
20. Cao L, An Y, Liu H, Jiang J, Liu W, Zhou Y, vd. Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. BMC Med [Internet]. 06 Mart 2024 [a.yer 27 Temmuz 2025];22(1). Erişim adresi: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-024-03315-0>
21. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med. Aralık 2011;43(8):617-49.
22. Tian T, Zhang J, Xie W, Ni Y, Fang X, Liu M, vd. Dietary Quality and Relationships with Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) among United States Adults, Results from NHANES 2017–2018. Nutrients. 26 Ekim 2022;14(21):4505.
23. Drożdż K, Nabrdalik K, Hajzler W, Kwiendacz H, Gumprecht J, Lip GYH. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), Diabetes, and Cardiovascular Disease: Associations with Fructose Metabolism and Gut Microbiota. Nutrients. 27 Aralık 2021;14(1):103.
24. Anwar SD, Foster C, Ashraf A. Lipid Disorders and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. Endocrinol Metab Clin North Am. Eylül 2023;52(3):445-57.
25. Lim HW, Bernstein DE. Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Genetics. Clin Liver Dis. Şubat 2018;22(1):39-57.
26. Yu L, Lin C, Chen X, Teng Y, Zhou S, Liang Y. A Meta-Analysis of Sleep Disorders and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Potential Causality and Symptom Management. Gastroenterol Nurs. Eylül 2022;45(5):354-63.
27. Perez-Diaz-del-Campo N, Castelnuovo G, Caviglia GP, Armandi A, Rosso C, Bugianesi E. Role of Circadian Clock on the Pathogenesis and Lifestyle Management in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Nutrients. 27 Kasım 2022;14(23):5053.

28. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. Kasım 2004;127(5):S35-50.
29. Ji J, Wu L, Wei J, Wu J, Guo C. The Gut Microbiome and Ferroptosis in MAFLD. *J Clin Transl Hepatol*. 14 Temmuz 2022;000(000):000-000.
30. Argenziano ME, Kim MN, Montori M, Di Bucchianico A, Balducci D, Ahn SH, vd. Epidemiology, pathophysiology and clinical aspects of Hepatocellular Carcinoma in MAFLD patients. *Hepatol Int*. Ekim 2024;18(S2):922-40.
31. Guan H, Zhang X, Kuang M, Yu J. The gut–liver axis in immune remodeling of hepatic cirrhosis. *Front Immunol*. 08 Ağustos 2022;13:946628.
32. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, vd. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol*. Temmuz 2021;110(7):921-37.
33. Norero B, Dufour JF. Should we undertake surveillance for HCC in patients with MAFLD? *Ther Adv Endocrinol Metab [Internet]*. Ocak 2023 [a.yer 27 Temmuz 2025];14. Erişim adresi: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20420188231160389>
34. Xia Y, Wang Y, Xiong Q, He J, Wang H, Islam M, vd. Neutrophil extracellular traps promote MASH fibrosis by metabolic reprogramming of HSC. *Hepatology*. Mart 2025;81(3):947-61.
35. Sergi CM. NAFLD (MASLD)/NASH (MASH): Does It Bother to Label at All? A Comprehensive Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 02 Ağustos 2024;25(15):8462.
36. Isaac R, Bandyopadhyay G, Rohm TV, Kang S, Wang J, Pokhrel N, vd. TM7SF3 controls TEAD1 splicing to prevent MASH-induced liver fibrosis. *Cell Metab*. Mayıs 2024;36(5):1030-1043.e7.
37. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, vd. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. Mayıs 2020;158(6):1611-1625.e12.
38. Mendez-Guerrero O, Carranza-Carrasco A, Chi-Cervera LA, Torre A, Navarro-Alvarez N. Optimizing nutrition in hepatic cirrhosis: A comprehensive assessment and care approach. *World J Gastroenterol*. 14 Mart 2024;30(10):1313-28.

39. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech Dis*. Ocak 2021;13(1):e1499.
40. Gujarathi R, Klein JA, Liao CY, Pillai A. The Changing Demographics and Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis*. Şubat 2025;29(1):1-15.
41. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TAR, Feldstein AF, Zein NN. the Incidence and Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. Haziran 2010;51(6):1972-8.
42. Karimzadeh Toosi AE. Liver Fibrosis: Causes and Methods of Assessment, A Review. *Rom J Intern Med*. 01 Aralık 2015;53(4):304-14.
43. Crane H, Gofton C, Sharma A, George J. MAFLD: an optimal framework for understanding liver cancer phenotypes. *J Gastroenterol*. Ekim 2023;58(10):947-64.
44. Anwanwan D, Singh SK, Singh S, Saikam V, Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. Ocak 2020;1873(1):188314.
45. Badmus OO, Hinds TD, Stec DE. Mechanisms Linking Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) to Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rep*. Ağustos 2023;25(8):151-62.
46. Basaranoglu M, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol*. Nisan 2006;2(4):282-91.
47. Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 29 Temmuz 2014;349:g4596.
48. Yang RX, Zou ZS, Zhong BH, Deng H, He FP, Shi JP, vd. The pathologic relevance of metabolic criteria in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction associated fatty liver disease: A multicenter cross-sectional study in China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. Ekim 2021;20(5):426-32.
49. Huang CX, Zhou XD, Pan CQ, Zheng MH. Screening for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Time to discard the emperor's clothes of normal liver enzymes? *World J Gastroenterol*. 14 Haziran 2024;30(22):2839-42.

50. Lee YJ, Kim KM, Ko NG, Jin M, Na JH, Park IH. Effects of MAFLD defined by fatty liver index or ultrasonography on kidney function decline in the general population. *Sci Rep.* 11 Eylül 2024;14(1):21189.
51. Wen Q, Wang J, Yuan J, Gong Z, Huang Y, Zhan S, vd. Skeletal muscle fatty deposition in young and middle-aged adults with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a magnetic resonance proton density fat fraction study. *Quant Imaging Med Surg.* 06 Haziran 2025;15(6):5463-73.
52. Zhu R, Xu C, Jiang S, Xia J, Wu B, Zhang S, vd. Risk factor analysis and predictive model construction of lean MAFLD: a cross-sectional study of a health check-up population in China. *Eur J Med Res.* 25 Şubat 2025;30(1):137.
53. Zhang F, Han Y, Mao Y, Zheng G, Liu L, Li W. Non-invasive prediction nomogram for predicting significant fibrosis in patients with metabolic-associated fatty liver disease: a cross-sectional study. *Ann Med.* 31 Aralık 2024;56(1):2337739.
54. Martinou E, Pericleous M, Stefanova I, Kaur V, Angelidi AM. Diagnostic Modalities of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Biochemical Biomarkers to Multi-Omics Non-Invasive Approaches. *Diagnostics.* 04 Şubat 2022;12(2):407.
55. Erman H, Beydogan E, Cetin SI, Boyuk B. Endocan: A Biomarker for Hepatosteatosis in Patients with Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm.* 01 Nisan 2020;2020:1-7.
56. Segura-Azuara NDLÁ, Varela-Chinchilla CD, Trinidad-Calderón PA. MAFLD/NAFLD Biopsy-Free Scoring Systems for Hepatic Steatosis, NASH, and Fibrosis Diagnosis. *Front Med.* 13 Ocak 2022;8:774079.
57. Bayrak M. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: impact of age and other risk factors. *Aging Male.* 04 Aralık 2020;23(5):1275-82.
58. Chan WK, Wong VWS, Adams LA, Nguyen MH. MAFLD in adults: non-invasive tests for diagnosis and monitoring of MAFLD. *Hepatol Int.* Ekim 2024;18(S2):909-21.
59. Tudurachi BS, Anghel L, Tudurachi A, Sascău RA, Stătescu C. Assessment of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio) in Acute Myocardial Infarction and Particularities in Young Patients. *Int J Mol Sci.* 21 Eylül 2023;24(18):14378.

60. Yozgat A, Ekmen N, Kasapoglu B, Unsal Y, Sokmen FC, KEKILLI M. MONOCYTE/HDL RATIO IN NON-ALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(4):439-42.
61. Keating SE, Sabag A, Hallsworth K, Hickman IJ, Macdonald GA, Stine JG, vd. Exercise in the Management of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Adults: A Position Statement from Exercise and Sport Science Australia. *Sports Med.* Aralık 2023;53(12):2347-71.
62. Sangro P, De La Torre Aláez M, Sangro B, D'Avola D. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update of the recent advances in pharmacological treatment. *J Physiol Biochem.* Kasım 2023;79(4):869-79.
63. Rojas Á, Lara-Romero C, Muñoz-Hernández R, Gato S, Ampuero J, Romero-Gómez M. Emerging pharmacological treatment options for MAFLD. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022;13:20420188221142452.
64. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism.* Temmuz 2019;96:46-55.
65. Sun L, Deng C, Gu Y, He Y, Yang L, Shi J. Effects of dapagliflozin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* Nisan 2022;46(4):101876.
66. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, vd. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet.* Şubat 2016;387(10019):679-90.
67. Alkhouri N, Herring R, Kabler H, Kayali Z, Hassanein T, Kohli A, vd. Safety and efficacy of combination therapy with semaglutide, cilofexor and firsocostat in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomised, open-label phase II trial. *J Hepatol.* Eylül 2022;77(3):607-18.
68. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-Associated Adverse Effects and Drug Interactions: A Critical Review. *Drug Saf.* 2008;31(1):53-65.
69. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: From Mechanisms of Action to Therapies. *Cell Metab.* Aralık 2014;20(6):953-66.

70. Watanabe M, Houten SM, Wang L, Moschetta A, Mangelsdorf DJ, Heyman RA, vd. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*. Mayıs 2004;113(10):1408-18.
71. Wang Y, Yu W, Li S, Guo D, He J, Wang Y. Acetyl-CoA Carboxylases and Diseases. *Front Oncol*. 2022;12:836058.
72. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, vd. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 06 Mayıs 2010;362(18):1675-85.
73. Cao Y, Shu XB, Yao Z, Ji G, Zhang L. Is vitamin D receptor a druggable target for non-alcoholic steatohepatitis? *World J Gastroenterol*. 14 Ekim 2020;26(38):5812-21.
74. Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH, Andersen P, Hansen JK, Kastrup N, vd. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. *J Hepatol*. Ağustos 2023;79(2):277-86.
75. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, vd. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. Eylül 2021;75(3):659-89.
76. Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment. *Cells*. 01 Haziran 2020;9(6):1370.
77. Wang DR, Famini P, Shamsa K. Cardiovascular Assessment of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. Ağustos 2025;59(7):621-5.
78. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci*. 16 Nisan 2021;22(8):4156.
79. Balakrishnan M, Patel P, Dunn-Valadez S, Dao C, Khan V, Ali H, vd. Women Have a Lower Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease but a Higher Risk of Progression vs Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Ocak 2021;19(1):61-71.e15.
80. Martínez-Domínguez SJ, García-Mateo S, Laredo V, Gargallo-Puyuelo CJ, Gallego Llera B, López de la Cruz J, vd. Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Hepatocellular Carcinoma in Patients with

Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Cancers*. 27 Haziran 2023;15(13):3367.

81. Yu H, Yang C, Lv J, Zhao Y, Wang G, Wang X. The association between monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Front Med*. 28 Nisan 2025;12:1521342.
82. Barb D, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity*. Kasım 2021;29(11):1950-60.
83. Herkiloglu D, Gokce S. Correlation of monocyte/HDL ratio (MHR) with inflammatory parameters in obese patients diagnosed with polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol*. 30 Ağustos 2021;92(8):537-43.
84. Aydin E, Ates I, Fettah Arikan M, Yilmaz N, Dede F. The ratio of monocyte frequency to HDL cholesterol level as a predictor of asymptomatic organ damage in patients with primary hypertension. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. Ağustos 2017;40(8):758-64.
85. Kaplan IG, Kaplan M, Abacioglu OO, Yavuz F, Saler T. Monocyte/HDL ratio predicts hypertensive complications. *Bratisl Lek Listy*. 2020;121(2):133-6.
86. Kılıç N, Tasci G, Yılmaz S, Öner P, Korkmaz S. Monocyte/HDL Cholesterol Ratios as a New Inflammatory Marker in Patients with Schizophrenia. *J Pers Med*. 31 Ocak 2023;13(2):276.
87. Efe FK. The association between monocyte HDL ratio and albuminuria in diabetic nephropathy. *Pak J Med Sci*. 2021;37(4):1128-32.
88. Wang L, Dong J, Xu M, Li L, Yang N, Qian G. Association Between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study. *Front Med*. 2022;9:898931.

8. EKLER

Ek-1 Etik Kurul Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 20.06.2025-E.1267886



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-302.08.01-1267886
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

20.06.2025

Sayın Prof. Dr. Murat KEKİLLİ
Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Murat KEKİLLİ, Özgür ÇETİNKAYA ve Güldal ESENDAĞLI'dan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Arş. Gör. Özgür ÇETİNKAYA'nın uzmanlık tez çalışması olan "*Karaciğer Biyopsisi ile Steatohepatit Tanısı Alan Hastalarda Kan Monosit/HDL Oranının Hastalık Şiddeti ve Fibrozis İlişkisinin Değerlendirilmesi*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun 17.06.2025 tarih ve 10 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiştir.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2025 - 1111

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Belge Doğrulama Kodu :BSV2ZM7AF3

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.