



T.C

UFUK ÜNİVERSİTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK HEPATOSTEATOZLU HASTALARDA KARACİĞER
FİBROZİS SKORLARINDAKİ DEĞİŞİM İLE BÖBREK
FONKSİYONLARINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Oytun CANBOLAT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA – 2025



T.C

UFUK ÜNİVERSİTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIYABETİK HEPATOSTEATOZLU HASTALARDA KARACİĞER
FİBROZİS SKORLARINDAKİ DEĞİŞİM İLE BÖBREK
FONKSİYONLARINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Oytun CANBOLAT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Fatih BULUCU

Dr. Semahat KARAHİSAR ŞİRALİ

ANKARA – 2024

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Hepatosteatoz ile kronik böbrek yetmezliği ülkemizde ve dünyamızda oldukça sık rastlanılan ve hekim olarak günlük pratiğimizde önemli yer tutan klinik sorunlardandır. Güncel çalışmalarda karaciğer fibrozisi ile kronik böbrek yetmezliği arasında ilişkiler ortaya konmuştur. Çalışmamın da literatür için yararlı olmasını diliyor; mesleğini seven ve canı gönülden çalışan tüm meslektaşlarımı saygı ve sevgi ile selamlıyorum.

Uzmanlık eğitimimin son dönemlerine doğru tanışma ve bilgilerinden yararlanma fırsatı bulduğum soru sormaktan ve fikir alışverişi yapmaktan çekinmediğim zor durumlarda bile neşesi eksilmeyen hayatım boyunca minnet duyacağım tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Fatih BULUCU'ya;

Çalışma aşkıyla, hastalarımıza şefkatle yaklaşıp elinden gelenin en iyisini yapmasıyla, iş ahlakıyla bizlere hep örnek olan, tez sürecimde fedakarlıklarıyla hakkını ve emeğini ödeyemeyeceğim dışı sert ama kalbi güzel Dr. Semahat KARAHİSAR ŞİRALİ'ye;

Bilgi ve deneyimiyle yetişmemde büyük emekleri olan, hatalarımız olduğunda bizi ikaz etse de sonrasında baba şefkatiyle gönlümüzü alan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI'ya, tezimin başlangıcında emeği olan bana hasta muayene etmeyi sevdiren değerli hocam Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN'e, kıymetli hocalarım Prof. Dr. İhsan ERGÜN, Prof. Dr. Ceyla KONCA DEĞERTEKİN ve uzmanlık eğitim sürecimde çok büyük katkısı olan Dr. Öğr. Üyesi Emel IŞIKTAŞ SAYILAR'a;

Son olarak beni bugünlere getiren hayatın her türlü zorluğuyla baş etmeyi öğreten canım annem ve babama, manevi destek olarak sığındığın dert ortağım kardeşime, var oldukları günden itibaren hayatıma yeni bir anlam katan ve hayattaki motivasyon kaynağım çocuklarım Tulpar ve Artun'a ve tabi ki hayattaki yol arkadaşım sevgili eşim Elif'e sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Diyabetik hepatosteatozlu hastalarda karaciğer fibrozis skorlarındaki değişim ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılması, Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2025

Giriş ve amaç: Hepatosteatoz ve diyabetin varlığı mortalite ve morbidite açısından önemli risk faktörleridir. Kronik böbrek hastalığı, diyabet ve hepatosteatozun birlikteliği riski daha da artırmaktadır. Karaciğer fibrozis skorları ve böbrek fonksiyonlarındaki değişim ve etkileşimlerin iyi anlaşılması bu hastaların takibinde yol gösterici olacaktır. Bu çalışmanın amacı hepatosteatozlu diyabetik hastalarda noninvaziv karaciğer fibrozis skorları ile böbrek fonksiyon testleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Materyal Yöntem: Bu çalışma 2018-2024 yılları arasında Ufuk Üniversitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'ne başvuran ayaktan tedavi gören hastaların dosyaları üzerinde yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya hepatosteatoz tanısı alan 18 yaş üstü ve 80 yaş altı olmak üzere kadın ve erkek 72 hasta dahil edildi. Çalışma grubumuz böbrek fonksiyon testleri ile fibrozis skorları (BARD, BAAT, NFS, FIB4, APRI) arasındaki ilişkiler açısından analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %54,2'si kadın olup ortalama yaşları $60,99 \pm 12,46$ yıl idi. Hastaların başlangıç ve son GFR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Hastaların başlangıçtaki GFR1 ile FIB4_1, NFS1 arasında orta derecede negatif korelasyon gözlenirken, GFR2, NFS2 ve FIB4_2 arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. GFR-2 ile APRI2 arasında zayıf pozitif korelasyon tespit edildi. Çalışma grubunun başlangıç ve sonraki GFR farklılıkları ile BARD farklılıkları ve BARD oranları (oranlar ikinci değere bölünerek elde edilmiştir) arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur. Doğrusal regresyon analizinde BARD oranındaki 1 birimlik artışın GFR'de 4,34 birimlik azalmaya neden olduğu görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada hem başlangıçta hem de takip sonunda tekrarlanan iki ölçümde fibrozis ilerlemesinin böbrek fonksiyonlarında bozulma riski ile ilişkili olduğu bulundu. Sonuçlarımız hepatosteatozlu diyabetik hastaların fibrozis ve kronik böbrek fonksiyonları açısından daha yakından izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatosteatoz, diyabet, fibrozis, GFR

ABSTRACT

Investigation of relationship between the change of liver fibrosis scores and renal functions in patients with diabetic hepatosteatosi, Ufuk University Dr. Rıdvan Ege Hospital, Department of Internal Medicine, Specialization Thesis, Ankara, 2025

Introduction and aim: The presence of hepatosteatosi and diabetes are important risk factors for mortality and morbidity. The coexistence of chronic kidney disease, diabetes mellitus and hepatosteatosi further increases the risk. A good understanding of the changes and interactions in liver fibrosis scores and renal functions will guide the follow-up of such patients. The aim of this study is to investigate whether there is a relationship between non-invasive liver fibrosis scores and renal function tests in diabetic patients with hepatosteatosi

Material Method: This study was conducted between 2018 and 2024 in Ufuk University. It is a retrospective study conducted on the files of outpatient admitted to Dr. Rıdvan Ege Hospital. Seventy two patients over the age of 18 and under the age of 80 including males and females investigated hepatosteatosi were included in the study. Our study group was analyzed with respect to relationships between kidney function tests and fibrosis scores (BARD, BAAT, NFS, FIB4, APRI).

Results: Of the patients included in the study, 54.2% were female and mean age of them was 60.99 ± 12.46 years. A statistically significant decrease was found in the patients' initial and final GFR values. A moderate negative correlation was observed between the patients' initial GFR1 and FIB4_1, NFS1, a weak negative correlation was found between GFR2, NFS2 and FIB4_2. A weak positive correlation was established between GFR-2 and APRI2. It was found that there was a weak negative relationship between the initial and subsequent GFR differences of the study group and BARD differences and BARD rates (rates were obtained by dividing the second to first value). In the linear regression analysis, it was seen that a 1-unit increase in the BARD rate caused a 4.34-unit decrease in GFR.

Conclusion: In this study, fibrosis progression was found to be associated with the risk of deteriorating of kidney functions in two repeated measurements performed both at baseline and at the end of follow up. Our results suggest that diabetic patients with hepatosteatosi should be monitored more closely for fibrosis and chronic kidney functions.

Key words: Hepatosteatosi, diabetes mellitus, fibrosis, GFR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HEPATOSTEATOZ.....	2
2.1.1. Karaciğer Fibrozisi	4
2.1.2. Karaciğer Fibrozisinin Mekanistik Kavramları	4
2.1.2.1. Hepatosit Hücre Ölümü ve Apoptoz	4
2.1.2.2. HSC Aktivasyonu ve Miyofibroblast Progenitör Hücreleri	6
2.2. KARACİĞER FİBROZİS SKORLARI	7
2.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	9
2.3.1. Tanım, Epidemiyoloji ve Prevalans	9
2.3.2. Patofizyoloji	10
2.3.3. Tanı.....	12
2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE FİBROZİS SKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİSİ	14
3. MATERYAL VE METOT	16
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	30
7. KAYNAKLAR.....	31

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1	: Hastada İlk Bakılan Değer
2	: Hastada Son Bakılan Değer
A1	: AST1/ALT1
A2	: AST2/ALT2
AAR	: Aspartat Aminotransferaz/Alanine Aminotransferaz Oranı
AFARK	: AST1/ALT1-AST2/ALT2
ALB	: Albumin
ALT	: Alanin aminotransferaz
APRI	: Aspartat aminotransferaz'ın Platelete Ratio (Oran) İndeksi
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BAAT	: Beden kitle indeksi, Age (Yaş), Alanin aminotransferaz, Trigliserit
BARD	: Beden kitle indeksi, Aspartat aminotransferaz/Alanin aminotransferaz Ratio (Oran), Diyabetes mellitus
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BUN	: Kan Üre Azotu
CGA	: Causes, eGFR, Albuminuria
CI	: Güven Aralığı
CKD	: Chronic Kidney Disease
DAMP	: Hasar İlişkili Moleküler Kalıplar
DM	: Diyabetes Mellitus
ECM	: Ekstraselüler matriks
EMT	: Epitelyal-Mezenkimal Geçiş
FARK	: 2-1(Hastada Son Bakılan Değer- Hastada İlk Bakılan Değer)
FARKORANI:	FARK/1((Hastada Son Bakılan Değer- Hastada İlk Bakılan Değer) / Hastada İlk Bakılan Değer)
FFA	: Serbest Yağ Asitleri
FIB4	: Fibrosis-4
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GH	: Büyüme Hormonu
Hb A1C	: Hemoglobin a1c
HBV	: Hepatit B Virus
HCV	: Hepatit C Virus
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HMGB1	: Yüksek mobilite grup kutusu 1
HR	: Tehlike Oranı
HSC	: Hepatik stellat hücre
I ²	: Cochrane grubu Cochran Q istatistiğinin p değeri için sınır değerinin 0.10 olarak alınmasını önermektedir. Heterojeniteyi gösteren ve klinisyenler açısından yorumlaması daha kolay olan diğer bir ölçü ise I ² değeridir. Bu değer %0 ile %100 arasında değişmekte olup toplam değişkenliğin ne oranda çalışmalar arası değişkenliğe (heterojeniteye) bağlı olduğunu göstermektedir. %0 olması değişkenliğin örneklem hatasına veya şansa bağlı olduğunu düşündürürken %100'e yaklaşan değerler değişkenliğin büyük oranda çalışmalar arasındaki gerçek heterojeniteye bağlı olduğunu düşündürür.
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IQR	: Çeyrekler Arası Aralık
JNK	: c-Jun N-terminal Kinaz
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	: Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçları İyileştirme
KRE	: Kreatinin
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LFS	: Karaciğer fibrozis skoru
MMP	: Matriks-Metalloproteinazlar
n	: hasta sayısı
NAFLD	: Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı
NASH	: Alkole bağlı olmayan steatohepatite
NFS	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Fibrozis Skoru
NF-κB	: Nuclear Factor kappa B
NLRP3	: NACHT-, LRR- ve Pirin alanı içeren 3
NPC	: Parankim dışı hücre
OR	: Olasılık Oranı

ORAN	: 2/1(Hastada Son Bakılan Değer/ Hastada İlk Bakılan Değer)
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PLT	: Platelet
PNPLA3	: Patatin like phospholipase domain containing 3
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
Sd	: Standart Deviasyon
T.KOL	: Total Kolesterol
TG	: Trigliserit
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta
TIMP1	: Metalloproteinaz Doku İnhibitörü 1
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TRAIL-R2	: Tümör Nekroz Faktörü İlişkili Apoptoz İndükleyen Ligand Reseptörü 2
α-SMA	: alfa Düz Kas Aktini

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 4.1. Çalışma grubunda parametreler ve karşılaştırması	19
Tablo 4.2. Çalışma grubunun GFR1 ile BARD1, BAAT1, NFS1, FİB4_1 ve APRI1 korelasyonu.....	20
Tablo 4.3. Çalışma grubunun GFR2 ile FİB4_2, BAAT2, BARD2, NFS2 ve APRI2 korelasyonu.....	21
Tablo 4.4. Çalışma grubunun GFRFARK ile FİB4FARK, NFSFARK, APRIFARK, BARDFARK ve BAATFARK korelasyonu	21
Tablo 4.5. Çalışma grubunun GFRFARK, GFRFARKORAN ve GFRORAN ile BARDORAN korelasyonu.....	22
Tablo 4.6. Çalışma grubunda GFRFARK ile BARDORAN arasındaki tek yönlü regresyon analizi	22
Tablo 4.7. Çalışma grubunda BARDORAN içindeki parametreler ile GFRFARK, GFRFARKORAN ve GFRORAN arasındaki korelasyon	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. GFR ve Albumüniri kategorilerine göre KBH prognozu	13
---	----



1. GİRİŞ

Hepatosteatoz, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), viral hepatitler ve alkole bağlı karaciğer hastalığı gibi çeşitli etiyolojilere sahip kronik karaciğer hastalıklarında sıkça görülmektedir (1,2). Non-alkolik karaciğer hastalığının küresel olarak artması ile birlikte karaciğer steatozu prevalansı artmaya devam etmekte ve bu durum ciddi oranda sağlık yükü ve ekonomik yük oluşturmaktadır (3). Özellikle yaşlı nüfus ve yaşam tarzındaki dramatik değişiklikler nedeniyle hepatosteatozun artması beklenmektedir. Kanıtlar steatoz hastalarının bir kısmının ilerleyici fibroz geliştirebileceğini ve nihayetinde siroz olabileceğini göstermektedir (4). Bunlar kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili bir durumdur. Yağlı karaciğer hastalığının artan morbiditesi ve sirozun yüksek mortalite oranı nedeniyle, genel ve risk altındaki popülasyonlarda erken tanımlanması ve yönetiminin önceliklendirilmesi için acil eylem gerekmektedir (5,6).

Tip 2 diyabet mellitus prevalansı bütün dünyada giderek artmaktadır. Diyabetle ilişkili artan mortalite ve komorbid hastalıklar genellikle iyi bilinmektedir ve bunlar arasında kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalığı, retinopati ve nöropati yer almaktadır (7). Daha az bilinen ise diyabet ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı arasındaki ilişkidir. Bununla birlikte, bu klinik olarak önemli olabilir, çünkü veriler diyabetli yetişkinlerin siroz açısından daha yüksek risk altında olduğunu ve genel popülasyona kıyasla kronik karaciğer hastalığı ve siroz için standartlaştırılmış mortalite oranının 2.3 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (7,8). Tip 2 diyabet, nispeten iyi huylu hepatik steatozdan potansiyel olarak ölümcül siroza kadar uzanan bir karaciğer hasarı spektrumu olan alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Tip 2 diyabeti olan erişkin hastaların %70'inden fazlasında alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması görülür ki bu durum karaciğer hücrelerinde yağın normalden fazla olması durumudur (9). Kronik böbrek hastalığı yaşam kalitesini bozan, kardiyovasküler mortalite ve prematür mortalitesi yüksek olan klinik tablodur. Hepatosteatoz da kardiyovasküler mortalite açısından bir risk faktörüdür. Kronik böbrek hastalığı ve hepatosteatoz birlikteliği bu riski daha da arttırmaktadır. Bu klinik tabloya diyabetes mellitus komplikasyonları da eklenince mortalite riski oldukça yükselmektedir (10). Karaciğer fibrozis skorları ve böbrek fonksiyonlarındaki değişimin ve etkileşimin iyi anlaşılması bu tür hastaların takibinde yol gösterici olacaktır. Bu çalışmanın amacı hepatosteatozlu ve diyabetes mellituslu hastalarda, non-invaziv karaciğer fibrozis skorları ile böbrek fonksiyon testleri arasında bir ilişki bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

NAFLD ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki 20 yılı aşkın süredir bilinmekte olup, bu durum “non-alkolik diyabetik siroz” ve “diyabetik hepatit” gibi alternatif isimlerle de anılmaktadır. Tip 2 diyabetli yetişkinlerde anormal karaciğer enzimlerinin nispeten yaygın olduğu düşünülmekte olup, bu anormalliklerin çoğunun muhtemelen NAFLD'ye atfedildiği belirtilmektedir. Birçok çalışma bu ilişkiyi gözlemlerken, tip 2 diyabetli yetişkinlerde bildirilen NAFLD prevalansı %21 ile %78 arasında değişiklik göstermektedir. Bu tahmin aralığı, muhtemelen incelenen populasyonlardaki farklılıklardan ve biyopsi örneklerinin elde edilmesindeki seçim yanlılığından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte yapılan çalışmalar NAFLD'nin bağımsız olarak tip 2 diyabet ile ilişkili olduğunu göstermektedir (odds oranı 2.40; %95 GA 1.76-2.73). Diyabetin, NAFLD'ye sahip olan kişiler arasında daha ileri karaciğer hastalığı, yani fibrozis ile ilişkili olduğu da bulunmuştur (11).

2.1. HEPATOSTEATOZ

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı küresel olarak %25 prevalansa sahip olup, siroz ve hepatoselüler karsinomun önde gelen nedenlerinden biridir. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı hafif inflamasyonlu veya inflamasyonsuz steatozdan (alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer) nekroinflamasyon ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğere göre daha hızlı fibrozis progresyonu ile karakterize edilen steatohepatite kadar bir hastalık spektrumunu kapsar. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom bileşenleri ile çift yönlü bir ilişkiye sahiptir ve tip 2 diyabet siroz ve ilgili komplikasyonların riskini artırır. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerde ölümün önde gelen nedenleri kardiyovasküler hastalık ve ekstrahepatik maligniteler olmasına rağmen ileri evre karaciğer fibrozisi karaciğerle ilgili sonuçlar ve genel mortalite için önemli bir prognostik belirteçtir. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı için şu anda onaylanmış bir tedavi bulunmamakla birlikte çeşitli ilaçlar ileri gelişim aşamalarındadır. Hastalığın karmaşık patofizyolojisi ve önemli fenotip heterojenliği nedeniyle birçok hasta için kombinasyon tedavisi gerekli olabilir. Sağlıklı yaşam tarzı ve kilo verme, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının önlenmesi ve tedavisinde kritik öneme sahiptir (12).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının birincil nedeni, yağ dokularının genişlemesi ve ektopik yağ birikimi ile sonuçlanan aşırı beslenmedir. Bu durumda visceral yağ

dokusu bölgesine makrofajların infiltrasyonu, insülin direncini teşvik eden proinflamatuvar bir duruma yol açar. İnsülin direnci bağlamında uygunsuz lipoliz, yağ asitlerinin karaciğere kesintisiz taşınmasına neden olur ve artan de novo lipogenez ile birlikte, karaciğerin metabolik kapasitesini aşar (13). Lipid metabolizmasındaki dengesizlik, hücresel strese (örneğin, oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresi), inflamazom aktivasyonuna ve apoptotik hücre ölümüne katkıda bulunan lipotoksik lipidlerin oluşumuna yol açar ve bu da inflamasyonun, doku yenilenmesinin ve fibrojenesisin uyarılmasına neden olur. İnflamatuvar ve profibrogenik makrofajlar, karaciğer fibrozisinin ilerlemesinde rol oynar ve diğer dokularda kronik inflamatuvar süreçlerde de rol oynayabilir (14-16).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının bu patojenik yolları, tamamen anlaşılamayan birçok metabolik, genetik ve mikrobiyomla ilgili faktörlerden etkilenir. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının kalıtsal bir bileşeni vardır ve bireyler arasındaki genetik farklılıklar, hastalık riskini %20-70 oranında etkiler. PNPLA3 genindeki tek nükleotid polimorfizmi, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığına yatkınlık ile ilişkili en iyi karakterize edilen genetik varyanttır. Bununla birlikte, bilinen genetik varyantlar, toplam kalıtsallığın küçük bir bölümünü (%10-20) oluşturur, bu oran toplumlar arasında değişir. Bu genler veya genetik varyantlar, bazen alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve koroner arter hastalığı gibi komorbid durumlar üzerinde farklı etkilerle birden fazla özelliği etkileyebilir ve birkaç genetik risk varyantı obezite ile sinerjistik etkileşim göstermektedir (17,18).

Karaciğer ve diğer organlar (özellikle yağ dokusu ve bağırsak) arasındaki ilişki de alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında metabolik düzensizlik ve inflamasyona katkıda bulunabilir. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalarında bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda değişiklikler görülür ve bazı veriler ileri fibrozis ile ilişkili bir mikrobiyota ilişkisi olduğunu göstermektedir. Bakteriler tarafından üretilen faktörler (örneğin, lipopolisakkarit veya kısa zincirli yağ asitleri) veya safra asidi metabolizmasından türetilenler, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında karaciğer inflamasyonunu ve hastalık progresyonunu etkileyebilir, ancak şu ana kadar net nedensel etkiler belirlenmemiştir (19).

2.1.1. Karaciğer Fibrozisi

Karaciğer fibrozisi karaciğerin fizyolojik yapısını bozan ilerleyici bir ECM birikimi ile karakterizedir (20). Patogenetik olarak toksik, metabolik veya viral hastalıklar, hepatositlerde hasara ve immün hücrelerin infiltrasyonuna yol açarak hepatik stellat hücrelerinin (HSC'ler) kollajen üreten miyofibroblastlara dönüşümünü (trans-diferansiyasyon) tetikler (21-23). Kısa süreli yaralanmalarda doku onarımında fizyolojik olarak yer alan bu süreç, miyofibroblastların inaktivasyonu veya apoptoz ve yara iyileşmesi ile sonuçlanan anti-fibrotik mekanizmalarla dengelenir. Buna karşılık kronik karaciğer hastalıklarında pro-fibrojenik ve anti-fibrojenik mekanizmaların dengesizliği göç eden miyofibroblastların kalıcı aktivasyonuna neden olarak aşırı ECM üretimine yol açar (24). Karaciğerin anti-fibrotik yara çözümü aşamasına mı geçeceği yoksa sınırsız fibrozis teşvik eden bir aşamaya mı ilerleyeceği başlıca parankim dışı hücreler (NPC'ler), Kupffer hücreleri ve diğer immün hücreler tarafından düzenlenir (25-28). Böylece hepatosit apoptozu ve hasar ile ilişkili kalıpların (DAMP'ler) salınımı, HSC'leri doğrudan aktive etmekle kalmaz, aynı zamanda HSC trans-diferansiyasyonu ve miyofibroblast aktivasyonuna neden olan pro-inflamatuar ve pro-fibrojenik sitokinler üreten lenfositlerin ve makrofajların toplanmasını ve aktivasyonunu da indükler (29). Diğer yandan, belirli makrofaj alt popülasyonları, matriks-metalloproteinazlar (MMP'ler) üreterek fibrozisin çözümüne katkıda bulunur (30,31). Moleküler temelde pro-fibrojenik hücre etkileşimlerini yöneten sitokin-indüklü sinyal yollarının karmaşık bir ağı bulunmaktadır. Gerçekte, Transforming Growth Factor Beta (TGF- β), Platelet Derived Growth Factor (PDGF) ve inflamazom (NLRP3)-Caspase1 yolu ile WNT/ β -katenin sinyalleşmesi, HSC aktivasyonu ve fibrozis progresyonu ile ilişkili anahtar sinyal yollar olarak bildirilmiştir (32,33).

2.1.2. Karaciğer Fibrozisinin Mekanistik Kavramları

2.1.2.1. Hepatosit Hücre Ölümü ve Apoptoz

Hepatosit ölümü tüm karaciğer hastalığı etiyolojilerinde önemli başlangıç olayıdır. Ölü hepatositler, HSC'ler ve Kupffer hücreleri de dahil olmak üzere çevredeki hücrelere tehlike sinyalleri gönderen ve fibrozis gelişimi ve inflamasyonda önemli rol oynayan DAMP olarak adlandırılan hücre içi bileşenler salgırlar. Bu molekül ailesi, nükleik asitler, hücre içi proteinler, Adenozin Trifosfat (ATP), mitokondriyal veya nükleer bileşikler, HMGB1 gibi bileşenleri içerir (34). DAMP'ler, plazma zarının bozulması nedeniyle nekrotik hepatositler tarafından pasif olarak

salınabilir. HMGB1, karaciğer hastalığı bağlamında en çok incelenen DAMP'lerden biridir (35). HMGB1, ökaryotik hücrelerde yaygın olarak eksprese edilen bir DNA bağlayıcı histon dışı nükleer proteindir. HMGB1, nekrotik hepatositler tarafından bir tehlike olarak yoğun bir şekilde salınır. Ayrıca, stres altındaki hücreler tarafından da salgılanabilir ve Toll Benzeri Reseptörler (TLR) 4 ve 9 ile etkileşime girerek bağışıklık tepkilerine ve inflamasyona katkıda bulunabilir (36-39). Li ve ark., HMGB1'in HBV ile ilişkili karaciğer fibrozis progresyonu modelinde HSC'leri doğrudan aktive ettiğini ve HSC'lerin otofajisini düzenlediğini kanıtlamıştır (40). Son olarak, HMGB1'in, karaciğerdeki nekrotik yaralanma bölgelerine pro-inflamatuar nötrofillerin toplanmasında temel bir rol oynadığı gösterilmiştir (41).

Buna karşılık, apoptoz düşük seviyelerde DAMP üretir çünkü hücre bileşenleri büyük ölçüde apoptotik cisimciklerde tutulur. Ancak, hepatosit apoptozu, Fas ölüm reseptörünün aktivasyonu yoluyla pro-fibrojenik bir yanıt oluşturabilir. Ayrıca, hepatosit apoptozu, HSC'ler ve Kupffer hücreleri tarafından fagosit edilebilen ve pro-fibrojenik bir yanıt indükleyebilen apoptotik cisimciklerin salınmasına neden olur. Apoptotik hepatositlerden gelen DNA, HSC'lerde TLR9 aktivasyonunu ve kollajen üretimini tetikler (34,42-44).

Hepatositlerde lipid aşırı yüklenmesi, hepatotoksisitenin ana itici güçlerinden biridir ve ilerleyici inflamasyon, oksidatif stres ve fibrozis gelişimini hızlandırır. Karaciğerde, lipidler esas olarak trigliseritler olarak depolanır, bu da inert ve sitotoksik olmayan bir lipid formudur. Lipotoksisite, daha çok doymuş Serbest Yağ Asitleri (FFA'lar) ve bunların türevleri, serbest kolesterol veya lizofosfatidilkolin, seramitler ve kompleks lipidler gibi trigliserit sentezinin toksik ara ürünlerinin birikmesinden kaynaklanır. Bu lipidlerin birikimi, oksidatif ve endoplazmik retikulum stres, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptozun indüksiyonu gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla hücre fonksiyonu etkiler (45-47). FFA'ların birikimi, hepatositlerde en güçlü apoptoz indükleyicilerinden biridir. Bu süreç, esas olarak Ölüm Reseptörü 5 olarak da bilinen Tümör Nekroz Faktörü İlişkili Apoptoz İndükleyen Ligand Reseptörü 2 (TRAIL-R2) tarafından yönetilir. Palmitik asidin neden olduğu hücre ölümüne katkıda bulunur ve bu da kaspaz 8, kaspaz 3 ve 7'nin down regülasyonunu tetikler (48). Ayrıca, hepatositlerde FFA'nın neden olduğu lipo-apoptoz, monositlerin göçüne yol açan ATP salınımını uyarır. Hepatositlerin yanı sıra, NPC'ler de toksik lipid birikiminden etkilenir. HSC'lerde ve Kupffer hücrelerinde FFA birikimi, özellikle TLR4 yol aktivasyonunu tetikleyerek, c-Jun N-terminal Kinaz (JNK) ve NF-kB yol aktivasyonuna ve ayrıca pro-inflamatuar ve kemotaktik sitokinlerin salgılanmasına yol açar (49,50).

Hepatik kolesterol metabolizmasının düzensizliği de hepatosit ölümüne yol açan önemli bir olaydır. Serbest kolesterol, JNK1'i aktive ederek hepatositlerin apoptoz ve nekrotik ölümüne neden olur (51). Hastaların hepatositlerinde yüksek serbest kolesterol konsantrasyonunun kolesterol kristalleşmesine yol açtığı yakın zamanda gösterilmiştir (52). Kolesterol kristalleri içeren ölü hepatositler, "taç benzeri yapılar"da Kupffer hücrelerinin toplanmasını ve agregasyonunu indükler, bu hücreler ölü hücrelerin lipid parçacıklarını işler ve aktive olmuş köpük hücrelere dönüşür. Bu süreç sırasında Kupffer hücrelerinin aktivasyonu, pro-inflamatuar sitokinlerin salınması yoluyla HSC'lerin aktivasyonuna katkıda bulunur (53).

2.1.2.2. HSC Aktivasyonu ve Miyofibroblast Progenitör Hücreleri

HSC'ler miyofibroblast progenitör hücrelerinin ana kaynağı olup, bu nedenle fibrogenik yanıtın ana etkileyicileridir (54). Normal karaciğerde HSC'ler, yıldız benzeri morfolojileri ve yüksek sayıda sitoplazmik lipid damlacıkları ile karakterize edilen, sessiz ve çoğalmayan perisinüzoidal hücrelerdir. Karaciğer hasarı meydana geldiğinde, HSC'ler aktif hale gelir ve sessiz fenotipten proliferatif ve kontraktıl bir miyofibroblast fenotipine dönüşür. Bu süreçte, aktif HSC'ler, yıldız şekilli morfolojilerini ve lipid damlacıklarını kademeli olarak kaybederken, ECM bileşenlerini (tip I, III ve IV kollajenler, fibronectin, laminin ve proteoglikanlar) ve pro-inflamatuar mediatörleri bol miktarda üretir. Ayrıca, aktif hale gelen hücreler yüksek düzeyde alfa Düz Kas Aktini (α -SMA) ve Metalloproteinaz Doku İnhibitörü 1 (TIMP1) salgılar, bu da adipositik fenotipten pro-fibrogenik ve inflammatuar fenotipe geçişe katkıda bulunur (55-57).

Kısa süreli hasarlanmalarda fizyolojik olarak doku onarımında yer alan miyofibroblastlar, apoptoz veya inaktivasyon yoluyla hızla temizlenir. Ancak, kronik yaralanma durumunda, sürekli HSC aktivasyonu, ECM birikimi ve çözülmesi arasındaki dengenin bozulmasına yol açar ve ilerleyici karaciğer fibrozisini tetikler. İleri fibroziste, yüksek sayıda aktif HSC ve miyofibroblastların kontraktilitesi, hepatik sinüzoidlerin daralmasına yol açar, böylece kan akışı ve besin değişimini etkileyerek karaciğer fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur (58).

HSC aktivasyonu iki ana aşamadan oluşur: (i) yaralanmadan hemen sonra gen ekspresyonunda erken değişikliklere işaret eden pre-inflamatuar aşama ve (ii) aktif fenotipin ve fibrozis gelişiminin sürdürülmesine karşılık gelen sürdürme aşaması. Başlatma aşaması, yaralı hepatositlerin ürünleri, yerleşik Kupffer hücreleri ve endotel hücrelerinden gelen sinyaller, Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve lipid peroksitleri yoluyla HSC'lerin parakrin uyarılmasını tetikler.

Sürdürme aşaması, bu uyarıcıların sürekli etkilerinden kaynaklanır. Bu sinyaller, artan proliferasyon, kontraktilite, pro-inflamatuar ve kemotaktik mediatör sentezi ve fibrojeniz/matriks yıkımı gibi olayları indükler (59-61).

Kemotaktik ve inflammatuar maddelerin üretimi, diğer hücrel efektörlerin, özellikle Kupffer hücrelerinin, infiltrasyon yapan immün hücrelerin, endotel hücrelerinin ve trombositlerin aktivasyonunu ve toplanmasını teşvik eder, böylece pro-fibrojenik ortamı ve HSC'lerin aktivasyonunun sürdürülmesini güçlendirir. TGF- β ve PDGF, HSC'lerin aktivasyonu ve proliferasyonuna katkıda bulunan iki ana sitokindir. Tüm bu sinyaller, hücre dışı boşlukta ECM birikimine yol açar (62). Önemli olarak, HSC'ler ve diğer pro-inflamatuar efektörler tarafından üretilen matriks yıkıcı enzimler, normal ECM'in değiştirilmiş bir matriksle yer değiştirmesine katkıda bulunur. Aslında ECM'nin yeniden şekillenmesi, bileşenlerin üretimindeki düzensizliklerle ilişkili olarak matriks sertliği, esnekliği ve yoğunluğunda değişiklikler içerir. Ayrıca, ECM inert değildir ve bu nedenle hücrel efektörler tarafından salgılanan sitokinleri ve büyüme faktörlerini depolayabilir, böylece inflamasyon, fibrojeniz, hepatosit proliferasyonu ve karsinogeneze daha fazla katkıda bulunur (63,64).

Aktif HSC'ler, fibrotik karaciğerde miyofibroblastların ana prekürsörü olmakla birlikte artan kanıtlar, miyofibroblastların portal fibroblastlar, kemik iliği ve bazı çalışmalarda hepatositler veya kolanjiyositlerden Epitelyal-Mezenkimal Geçiş (EMT) yoluyla türeyebileceğini göstermektedir. Ancak, bu hücrelerin karaciğer fibrozisinin gelişimine katkısı hâlâ belirsizdir ve farklı karaciğer hastalığı etiyolojileri ve evrelerine göre farklılık gösterir (65,66).

2.2. KARACİĞER FİBROZİS SKORLARI

Fibrozisin evrelerini sınıflandırmak ve nekroinflamasyonun derecesini belirlemek için yapılan karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik analizi, İshak ve arkadaşlarının çalışmasına uygun olarak gerçekleştirilmiştir (67).

Noninvaziv Yöntemler:

- **AAR (Aspartat Aminotransferaz/Alanine Aminotransferaz Oranı):** İlk olarak 1957'de Fernando De Ritis tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmada, kolestatik karaciğer hastalığı ve kronik hepatitte AAR'nin genellikle 1 olduğu bildirilmiştir. AAR, AST (U/L) / ALT (U/L) formülü ile hesaplanmış ve skorun >1 olması fibrozisi düşündürmüştür (68). Fibrozis

skoru 0-1 olan hastalar düşük fibrozis, 2-6 olanlar ise yüksek fibrozis olarak kabul edilmiştir.

- **BARD:** Beden kitle indeksi 28'den büyükse 1 puan, aspartat aminotransferaz değerinin alanin aminotransferaza oranı 0,8'den büyükse 2 puan, diyabetes mellitus hastalığı mevcutsa 1 puan olmak üzere toplam 4 puan üzerinden hesaplanır. 0-1 puanlar arası düşük fibrozis riski, 2-4 puanlar arası yüksek fibrozis riski içerir.
- **B AAT:** Beden kitle indeksi 28'den büyükse 1 puan, yaş 50'den büyükse 1 puan, alanin aminotransferazın referans değer aralığının üst sınır değerinin iki katından büyükse 1 puan, trigliserit değerinin 150 mg/dl (1,7 mmol/L) üzerindeyse 1 puan olmak üzere toplam 4 puan üzerinden hesaplanır. 2 ve üzeri puanlar fibrozis riski ile ilgili bulunmuştur.
- **NFS Skoru:** $-1.675 + (0.037 \times \text{Yaş [yıl]}) + (0.094 \times \text{BKİ [kg/m}^2]) + (1.13 \times \text{Bozulmuş Açlık Glikozu Veya Diyabet [VAR = 1, YOK = 0]}) + (0.99 \times \text{AST/ALT oranı}) - (0.013 \times \text{Trombosit düzeyi } [\times 10^3/\mu\text{L}]) - (0.66 \times \text{Albumin [g/dl]})$ formülü ile hesaplanmış; -1.455 değerinden küçük F0-F2, -1.455 – 0.675 değerleri arasında karar verilememiş durum, 0.675 değerinin üzerinde ise F3-F4 olarak yorumlanır. F0 fibrozis yok, F1 hafif fibrozis, F2 orta derece fibrozis, F3 şiddetli fibrozis, F4 siroz anlamına gelmektedir.
- **APRI (Aspartat Aminotransferaz Trombosit Oranı İndeksi):** Wai ve arkadaşları tarafından 2003 yılında 192 hepatit C hastası ile yapılan bir çalışmada ortaya çıkmıştır. APRI, $[(\text{AST} / \text{normal değerin üst sınırı}) / \text{trombosit sayısı } (\times 10^3/\mu\text{L}) \times 100]$ formülü ile hesaplanmış; skorun 0.5 ve altında olması fibrozisin yokluğunu, >1.5 olması belirgin fibrozisi ve ≥ 2 olması yüksek fibrozisi düşündürmüştür (69,70).
- **FIB-4 Skoru:** $\text{Yaş (yıl)} \times \text{AST (U/L)} / \text{trombosit sayısı } (\times 10^3/\mu\text{L}) \times \sqrt{(\text{ALT (U/L)})}$ formülü ile hesaplanmış; skorun 1.45 ve altında olması fibrozisin yokluğunu ve >3.25 olması belirgin fibrozisi öngörebileceği belirtilmiştir (71,72).
- **API (Age-Platelet Index):** Yaş (yıl) (<30=0 puan; 30-39=1 puan; 40-49=2 puan; 50-59=3 puan; 60-69, =4 puan; $\geq 70=5$ puan) ve trombosit sayılarına (340 x 10⁹/lt, 0 puan; 280-339 10⁹/lt, 1 puan; 220-279 10⁹/lt, 2 puan; 160-219 10⁹/lt, 3 puan; 100-159 10⁹/lt, 4 puan; 40-99 10⁹/lt, 5 puan; <40 10⁹/lt, 6 puan) göre puanlar verilir ve her iki puanın toplanması ile skor elde edilir; 6 belirgin fibrozisi, <6 değerleri ise fibrozisin olmadığını göstermektedir (73).

- **GUCI (Göteborg Üniversitesi Siroz İndeksi):** AST, PTZ, INR ve trombosit sayıları kullanılarak oluşturulmuş bir skordur. $INR \times AST \times 100 / \text{trombosit sayısı } (10^9/L)$ formülü ile hesaplanır (74).
- **Cirrhosis Discriminant Score (CDS):** Laboratuvar sonuçlarının puanlanmasıyla hesaplanır. CDS skoru şu şekildedir: Trombosit sayısı($10^9/L$): $>340=0$; $280-339=1$; $220-279=2$; $160-219=3$; $100-159=4$; $40-99=5$; $<40=6$, ALT/AST oranı: $>1.7=0$; $1.2-1.7=1$; $0.6-1.19=2$; $<0.6=3$, INR: $<1.1=0$; $1.1-1.4=1$; $>1.4=2$. (Trombosit sayısı + ALT/AST oranı + INR) (75,76).
- **KİNG Skoru:** Yaş (yıl) x AST (IU/L) x INR / trombosit sayısı ($10^9/L$) formülü ile hesaplanmıştır.

2.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.3.1. Tanım, Epidemiyoloji ve Prevalans

KDIGO, Kronik Böbrek Hastalığı'nın Değerlendirilmesi ve Yönetimi için 2012 Klinik Uygulama Kılavuzlarında, dünya genelinde hasta popülasyonlarına yaygın olarak uygulanan evrensel bir kronik böbrek hastalığı tanımı yapmıştır. Kronik böbrek hastalığı, sağlık üzerinde belirli etkileri olan ve 3 aydan daha uzun süreli böbrek yapısı veya fonksiyonunda anormallikler olarak tanımlanır. Bu $60 \text{ mL/dak}/1.73 \text{ m}^2$ 'den daha düşük bir GFR veya albuminüri dahil olmak üzere bir veya daha fazla böbrek fonksiyon bozukluğu belirtisi olarak tanımlanır. (Kronik böbrek hastalığı kriterleri (aşağıdakilerden herhangi biri 3 ay boyunca mevcut)

- Albuminüri (albumin atılım hızı $30 \text{ mg}/24 \text{ saat}$; albumin-kreatinin oranı 30 mg/g [3 mg/mmol])
- İdrar sediment anormallikleri
- Tübüler bozukluklara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler
- Histoloji ile tespit edilen anormallikler
- Görüntüleme ile tespit edilen yapısal anormallikler
- Böbrek nakli öyküsü

- Azalmış GFR (GFR <60 mL/dak/1,73 m² (GFR kategorileri G3a–G5)) (77)

Kronik böbrek hastalığı, GFR'ye dayalı olarak aşamalara ayrılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi'ne göre, 2013-2016 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri genel nüfusunun %14.8'inin kronik böbrek hastalığından etkilendiği tahmin edilmektedir ve en yaygın aşama kronik böbrek hastalığı evre 3'tür (78). Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik böbrek hastalığının genel prevalansı son on yılda sabit kalmış, ancak aşamalara bakıldığında, 2001'den 2016'ya kadar evre 3'te küçük bir artış olmuştur (79). Aynı dönemde, diyabetli hastalar arasında kronik böbrek hastalığı prevalansı yaklaşık %36 iken, hipertansiyonlu bireylerde %31'dir. Yaş, düşük eGFR (eGFR <60 mL/dak/1,73 m²) ile en yüksek korelasyona sahiptir (80). Erkeklerle karşılaştırıldığında, kadınlarda hem 60 mL/dak/1,73 m²'den daha düşük bir GFR hem de albuminüri biraz daha yüksek bir prevalansa sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik böbrek hastalığının en yaygın nedenleri diyabetes mellitus ve hipertansiyondur ve vakaların yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Yüksek vücut kitle indeksi (30 kg/m²), kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı aile öyküsü, siyah ırk, sigara içme veya aşırı alkol kullanımı gibi kişisel faktörler, ilaçlar ve diğer sistemik hastalıklar ile bir ilişki gösterilmiştir (80,81). Kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık, bilişsel bozukluk, hastaneye yatış ve tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (82).

Kronik böbrek hastalığı için GFR kategorileri

GFR Kategorisi	GFR (mL/dak/1.73 m ²)	Terimler
G1	90	Normal veya yüksek
G2	60–89	Hafifçe azalmış
G3a	45–59	Hafifçe ila orta derecede azalmış
G3b	30–44	Orta derecede ila şiddetli azalmış
G4	15–29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

2.3.2. Patofizyoloji

Kronik böbrek hastalığı, iki mekanizma sonucunda ortaya çıkar; başlangıç döneminde bir tetikleyici ve bir sürekli mekanizma. Başlangıç uyarıcısı, temel bir böbrek sorunu (gelişimden

itibaren anormal olması veya zamanla hasar görmesi), enflamatuvar veya bağışıklık aracılı bir neden ya da toksik bir saldırı olabilir. Bu böbrek hasarı, kalan nefronların hiperfiltrasyon ve hipertrofisi süreciyle devam eder. Bu durumu hormonlar (renin-aldosteron sistemi gibi), sitokinler ve büyüme faktörleri tetikleyebilir. Bu süreç nefronlarda arteriyel dolum basıncını artırarak glomerüler mimaride ve yapıda değişikliklere neden olur ve podositlerde değişikliklere yol açar. Bu filtrasyon sistemine zarar verir. Sonuç olarak devam eden süreç, nefronların sklerozuna ve böbrek fonksiyonunda daha fazla bozulmaya yol açar (83,84).

Diyabetes mellitus, üç ana mekanizma ile kronik böbrek hastalığına yol açar. İlk olarak, hiperglisemi, büyüme hormonu (GH), anjiyotensin II, endotelinin ve ileri glikasyon son ürünlerinin artışına neden olur ve bu da hiperfiltrasyon etkisine katkıda bulunur. İkincisi, hiperfiltrasyon ile kapiller basınç artar, bu da sonunda glomerülde değişikliklere yol açar, bunlar arasında kalınlaşmış bazal membran, genişlemiş mezangium, artmış ekstrasellüler matris ve nihai olarak fibrozis bulunur. Böbrekte bu değişiklikler geliştikçe albuminüri oluşur ve bu da kardiyovasküler hastalık için ek bir risk faktörüdür (85).

Hipertansif değişiklikler böbrekte biraz farklı bir mekanizma ile gerçekleşir. Afferent arteriyolün normal oto-regülasyonunun kaybı hiperfiltrasyona yol açar ve buna yanıt olarak afferent arteriyolde vasküler değişiklikler meydana gelir. Hiperfiltrasyon devam ettikçe, daha fazla hasar oluşur, sistemik ve glomerüler seviyede hipertansiyon daha da kötüleşir, bu da hasarlanma döngüsünü devam ettirir. Sonunda glomerüloskleroz ve nihayetinde atrofi ve/veya nekroz oluşur (86).

Glomerülo nefritler, böbrek hasarına ve kronik böbrek hastalığına yol açan farklı mekanizmalar kullanır. Bazal membranda immün komplekslerin birikmesiyle, nötrofil, T hücre ve makrofajları çeken kemokinlerin salınmasını tetiklenir. Bu immün hücreler, iltihabı ve hasarı daha da artıran ek kemokin ve sitokin salınımına neden olur. Ayrıca, glomerüler yapıya doğrudan zarar veren proteazlar, komplemanlar ve oksidanlar da sorumludur. Sonuçta interstisyel nefrit, filtrasyon ve konsantrasyon yeteneklerinin kaybı gerçekleşir. Bu durum, proteinüriye neden olarak daha fazla inflamasyon mediatörü salınımını ve renin-anjiyotensin sistem aktivasyonunu tetikler. Bu süreç, hipertansif ve iskemik değişikliklere yol açarak, hasarlı tübüllerden ek büyüme faktörlerinin salınımını tetikleyerek sonuçta fibrozis ve skarlaşmaya neden olur (87).

Polikistik böbrek hastalığı, kronik böbrek hastalığına yol açan kalıtsal bir böbrek hastalığına örnektir. Kistlerin gelişimi böbreğin yapısını bozar ve büyüdükçe, kistler çevredeki

sağlıklı dokuyu sıkıştırarak tıkanmaya ve sağlıklı nefron ünitelerinin ölümüne yol açar bu da böbrek fonksiyonunun sürekli düşüşünü tetikler. Ayrıca bu süreç sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörlerinin salınmasına yol açarak inflamasyonu ve nihai fibrozisi tetikler (88).

2.3.3. Tanı

Kronik böbrek hastalığı; neden, GFR kategorisi ve albuminüri kategorisine göre sınıflandırılır, bu sınıflandırma CGA sınıflandırması olarak da bilinir. Kronik böbrek hastalığının nedeni, sistemik hastalıkların varlığı veya yokluğuna ve böbrek içindeki gözlenen veya varsayılan patolojik-anatomik bulguların yerine göre belirlenir. Eşzamanlı komplikasyonların ve gelecekteki sonuçların tahmini riski GFR kategorileri ve albuminüri seviyesi kullanılarak tahmin edilebilir (Şekil 1).

Kronik böbrek hastalığının erken evreleri genellikle asemptomatiktir ve belirtiler G4 ve G5 evrelerine veya GFR 30 mL/dak/1.73 m²'nin altına düştüğünde ortaya çıkar. Metabolik anormallikler ve elektrolit bozuklukları, anemi ve sekonder hiperparatiroidizm gibi komplikasyonlara yol açar. Kronik böbrek hastalığı son dönem böbrek hastalığına ilerlediğinde, yorgunluk, bulantı, iştahsızlık, konfüzyon, konsantrasyon güçlüğü, sinirlilik, uykusuzluk ve kaşıntı gibi çeşitli özgül olmayan belirtiler ortaya çıkabilir. Dikkatli bir öykü ve fizik muayene, kronik böbrek hastalığının nedenini ortaya çıkarabilir. Bununla birlikte, kronik böbrek hastalığı genellikle serum kreatinin içeren serum kimya panelleri ile tesadüfen bulunur. GFR, böbrek fonksiyonunun daha doğru bir ölçüsünü sağladığı için tahmin edilmelidir. Bu hesaplama, yaş, cinsiyet, ırk ve kas kitlesi gibi serum kreatinin ve kreatinin klerensini etkileyen faktörleri ayarlayan kreatinin bazlı denklemler kullanılarak yapılabilir.

$$\text{Formül: } GFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{YAS} \times (1.018 \text{ kadın ise}) \times (1.159 \text{ siyah ise})$$

- **Scr:** Serum kreatinin seviyesi
- **κ\kappa:** Cinsiyete göre değişen sabit
 - Kadınlar için: 0.7
 - Erkekler için: 0.9

- α : Cinsiyete göre değişen sabit
 - Kadınlar için: -0.329
 - Erkekler için: -0.411
- $\min(\text{Scr}/\kappa, 1)$: Scr/ κ veya 1'in küçük olanı (en küçük değer)
- $\max(\text{Scr}/\kappa, 1)$: Scr/ κ veya 1'in büyük olanı (en büyük değer)
- YAŞ: Yaş faktörü (her yıl için 0.993 ile çarpılır)

				Persistan Albüminüri Kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal / yüksek normal	Yüksek	Çok yüksek
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m ²)	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif - orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta - şiddetli derecede azalmış	30-44			
	G4	Şiddetli azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Şekil 2.1. GFR ve Albuminüri kategorilerine göre KBH prognozu (77)

Yeşil: düşük risk, Sarı: orta derece artmış risk, turuncu: yüksek risk, kırmızı: çok yüksek risk

Daha ileri laboratuvar testleri, serum elektrolitlerini (sodyum, potasyum, klorür ve bikarbonat), idrar tahlilini (özgül ağırlık, pH, kırmızı kan hücreleri ve lökosit sayıları) ve tam kan sayımını içermelidir. Kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğundan, bir lipid paneli de alınmalıdır. Kronik böbrek hastalığı olan tüm hastalarda, hidronefroz, kistler veya taşlar için böbrek ultrasonu yapılmalı ve böbreklerin boyutu, simetrisi ve

ekogenitesi değerlendirilmelidir (89). Öykü tarafından öneriliyorsa, lupus değerlendirmesi için antinükleer antikorlar, hepatit B ve C ile insan immün yetmezlik virüsü için serolojik testler, vaskülit için serum antinötrofil sitoplazmik antikorlar ve multipl miyelom için serum ve idrar protein immünoelektroforezi yapılabilir. İlk değerlendirmeler kronik böbrek hastalığının etiolojisini göstermiyorsa, açıklanamayan tübülointerstisyel hastalık, glomerülonefrit veya membranöz nefropatiler gibi daha az yaygın etiyojileri belirlemek için bir böbrek biyopsisi düşünülmelidir (90).

2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE FİBROZİS SKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

Karaciğer fibrozisi kronik karaciğer hastalığının ileri evre bulgularındandır (91). Karaciğer fibrozisi, karaciğerle ilgili ve kardiyometabolik olaylarda dahil olmak üzere klinik olarak önemli olayların bir belirleyicisidir (92-95). Karaciğer fibrozis skoru (LFS), karaciğer fibrozisini değerlendirmek için kullanılan invaziv olmayan bir indekstir. LFS, hasta karaciğer biyopsisi için uygun bir aday olmadığında önemli bir değerlendirme rolü oynayabilir (96). Bazı çalışmalar, karaciğer fibrozis göstergelerinin KBH ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (97,98). Ancak, genel popülasyonda karaciğer fibrozis skorları ile KBH arasındaki ilişki bildirilmemiştir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm dahil olmak üzere olumsuz sonuçları nedeniyle, dünya genelinde bir sağlık sorunudur (99,100). Artan kanıtlar, GFR'da sürekli bir azalma olarak tanımlanan KBH ile kardiyovasküler hastalığın, metabolik sendrom ve onun bireysel bileşenleri (yüksek tansiyon, yüksek plazma glukoz seviyeleri, yüksek trigliserit seviyeleri, düşük HDL seviyeleri ve abdominal obezite) gibi ortak risk faktörlerini paylaştığını öne sürmektedir (101,102).

NAFLD, batı ülkelerinde en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır, basit steatozdan, giderek artan fibrozis seviyeleri ile NASH ve nihayetinde siroza kadar geniş bir yelpazede bozuklukları içerir (103,104). Basit karaciğer steatozu ilerleyici olmayan bir durum olarak kabul edilirken, NASH karaciğerle ilgili morbidite ve mortalite riskini artıran potansiyel olarak zararlı bir bozukluktur (105,106). KBH gibi NAFLD de metabolik sendrom ve onun bireysel bileşenleri de dahil olmak üzere aynı kardiyometabolik risk faktörleri kümesi ile ilişkilendirilmiştir ve kardiyovasküler olayların artan riski ile ilişkilidir (107). Artan kanıtlar, NAFLD/NASH ve KBH'nin daha yüksek plazma pro-inflamatuar/pro-koagulan, hiperürisemi, dolaşımdaki IGF-1

seviyelerinin düşüklüğü, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres biyomarkerleri gibi birçok geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyometabolik risk faktörlerini paylaştığını öne sürmektedir (108). Ek olarak, birçok çalışma, yetişkin bireylerde karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış veya ultrasonografi ile teşhis edilen NAFLD'nin artan prevalans ve insidans ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (109) İlginç bir şekilde, NAFLD'yi teşhis etmek için karaciğer biyopsisi kullanan çalışmalar NASH histolojisinin şiddetinin, metabolik sendrom ve onun bireysel bileşenleri dahil olmak üzere potansiyel karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak, daha belirgin bir böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (110). Karaciğer biyopsisi, kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde hepatik fibrozis ve inflamasyon şiddetinin değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilir ancak örnekleme değişkenliği, invazivlik, komplikasyonlar ve maliyetler dahil olmak üzere bir dizi sınırlamaya sahiptir (111). Bu da büyük epidemiyolojik çalışmalar için uygun değildir. Bu sorunların üstesinden gelmek amacıyla, klinik ve biyokimyasal parametreleri birleştirerek NAFLD'li bireyleri ileri fibrozis riski düşük ve yüksek alt gruplara ayırmada faydalı olan çeşitli invaziv olmayan skor indeksleri geliştirilmiştir (112). Son çalışmalar, invaziv olmayan NAFLD fibrozis skoru ile belirlenen ileri fibrozisin, ultrasonografi ile teşhis edilen NAFLD'li bireylerde, çoğunlukla kardiyovasküler nedenlerden, mortalitenin önemli bir prediktörü olduğunu göstermiştir (113). Ultrasonografi ile teşhis edilen NAFLD'li bireylerde, böbrek işlevlerini değerlendirmede NFS'nun klinik kullanımı hala açıklığa kavuşmamıştır.

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışma olup; çalışma verilerimiz 1 Ocak 2018 – 31 Mart 2024 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesine ayaktan başvuran çalışma protokolümüzde belirtilen dahil edilme/edilmeme kriterlerine uygun diyabetik ve hepatosteatoz bulunan veya bu hastalıkların varlığı şüphesini oluşturan tıbbi durumun (hastalık ile ilişkili semptom varlığı) gerekliliği nedeniyle çalışma protokolümüzde belirtmiş olduğumuz tetkikleri istenen hasta verilerini içermektedir. Başvuru anında tıbbi gereklilik ve araştırılan hastalık grubu yönüyle endikasyon dahilinde istenmiş olan böbrek fonksiyon testleri, tüm abdominal ultrasonografi, karaciğer fonksiyon testleri ve diyabetes mellitus parametreleri, protokolümüzde belirttiğimiz diğer laboratuvar tetkikleri ve demografik hasta bilgileri hastanemiz veri tabanı ve hasta dosyaları (Nucleus v9.37.51) üzerinden elde edildi.

Konuyla ilgili benzer çalışma olmadığı için Cohen'in standartlaştırılmış orta etki büyüklüğü örneklem için kullanıldı. Örneklem büyüklüğü hesaplaması G*Power 3.1.9.7 (Franz Faul, Universitat Kiel, Germany) istatistik paket programı ile yapılmış olup; etki büyüklüğü (effect size (d))=0.50 $\alpha=0,05$, güç(power)=%95 olmak üzere, her grup için minimum 54 hastanın yeterli olduğu bulundu. Çalışma sürecinde çeşitli nedenlerle çalışma dışı kalabilecekler için örneklem büyüklüğünün %10 a kadar artırılması öngörüldü. Çalışmada hepatosteatoz yönünden araştırılmış 18 yaş üstü erkek veya kadın cinsiyet özellikleri bulunan 72 hasta ile çalışma tamamlandı.

Çalışma grubumuz için diyabetik hastalarda hepatosteatoz şüphesi nedeniyle (semptom varlığı,) endikasyon dahilinde istenmiş olan tüm abdominal ultrasonografide hepatosteatoz bulunan 18 yaş üstü erkek veya kadın cinsiyet özellikleri arandı.

Araştırma konusu hastalık her iki cinsiyette de görülebildiğinden çalışma grubu grubu içerisine her iki cinsiyetten hasta verileri kullanıldı. Çalışmada kullanılan hastalar; Dr. Rıdvan Ege Hastanesine başvuran erişkin hastalar olduğundan çalışmada pediatrik yaş grubuna yer verilmedi.

Hastaların tamamı 1 Ocak 2018- 31 Mart 2024 tarihleri arasında Dr. Rıdvan Ege Hastanesine başvuran erişkin hastalardan oluşmaktadır. Bu çalışmada başka klinik veya dış merkez hasta verileri kullanılmamıştır. Çalışma grubu temel olarak hepatosteatoz hastalarının böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve diyabetes mellitus parametreleri arasındaki ilişkiler yönünden analiz edilmiştir.

Böbrek fonksiyon testi

Kan üre azotu, kreatinin, hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı

Karaciğer fonksiyon ve sentez testleri

Aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, albümin

Karaciğer fibrozis skorları

BARD: Beden kitle indeksi >28 kg/m²; 1 Puan

Aspartat aminotransferaz/Alanin aminotransferaz Ratio (Oran) >0,8 2 puan

Diyabetes mellitus 1 Puan

BARD Skor İlerlemiş Fibrozis Riski

0-1 Düşük

2-4 Yüksek

FIB4: (Yaş (Yıl) x AST) / (Trombosit Sayısı(10⁹/L) x $\sqrt{(ALT)}$)

FIB-4 Score Yaklaşık Fibrozis Evresi

<1.45 0-1

1.45-3.25 2-3

>3.25 4-6

BAAT: Beden kitle indeksi >28 kg/m² 1 Puan

Yaş (Yıl) >50 1 Puan

Alanin aminotransferaz >2xreferans üst değer (bizim labaratuvarında 40(U/L)) 1 Puan

Trigliserit >150mg/dl (1,7 mmol/L) 1 Puan

NFS: $-1.675 + (0.037 \times \text{Yaş [yıl]}) + (0.094 \times \text{BKİ [kg/m}^2]) + (1.13 \times \text{Bozulmuş Açlık Glikozu Veya Diyabet [VAR = 1, YOK = 0]}) + (0.99 \times \text{AST/ALT oranı}) - (0.013 \times \text{Platelet düzeyi [} \times 10^3/\mu\text{L]}) - (0.66 \times \text{Albumin [g/dl]})$

NFS

İlişkili Fibrozis Şiddeti

< -1.455

F0-F2

-1.455 – 0.675

Belirsiz Puan

> 0.675

F3-F4

Fibrozis Şiddet Ölçeği

- F0 = Fibrosis Yok
- F1 = Hafif Fibrozis
- F2 = Orta Derece Fibrozis
- F3 = Şiddetli Fibrozis
- F4 = Siroz

APRI:

$$\text{APRI} = (\text{AST IU/L}) / (\text{AST Referans değerinin Üst Sınırı IU/L}) / (\text{Trombosit } 10^9/\text{L})$$

- ≤ 0.5 fibrozis yok
- > 1.5 olması belirgin fibrozis
- ≥ 2 olması yüksek fibrozis

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde İstatistiksel analiz programı olarak IBM SPSS Statistics for Windows ver 22.0. Armonk, NY IBM Corp.kullanıldı. Kategorik değişkenler sıklık(n) ve yüzde (%) cinsinden ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Skewness ve Kurtosis ile test edildi ve aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler cinsinden ifade edildi. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman's korelasyonu kullanıldı. Bağımlı değişkenler üzerinde bağımsız değişkenlerin etkisi lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 60,99±12,46 yıl'dı. Çalışma grubunun ilk ve son değerleri arasında yaş, BKİ, LDL, albümin, trigliserit, total kolesterol, ALT, GFR ve skorlardan FİB4 ile BAAT'da istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Skorlardan BARD, APRI ve NFS'de ilk ve son değerler arasında anlamlı fark görülmedi. (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma grubunda parametreler ve karşılaştırması

Parametre	Aritmetik Ortalama ±Sd	Parametre	Aritmetik Ortalama ±Sd	İlk ve Son Karşılaştırma	t	p
YAŞ1	60,99±12,46	YAŞ2	64,52±12,64	-3,52±1,69	-17,68	.000
BKİ1	30,63±5,65	BKİ2	29,85±12,64	0,77±2,94	2,23	.028
LDL1	122,94±0,46	LDL2	112,46±41,61	12,53±32,38	3,095	.003
HDL1	49,48±14,71	HDL2	47,69±14,57	1,33±6,15	1,75	.084
T.KOL1	212,3±48,32	T.KOL2	191,10±51,47	22,98±39,61	4,64	<.001
GFR1	79,98±22,66	GFR2	76,72±25,15	3,25±10,38	2,66	.010
BARD1	3,23±1,01	BARD2	3,19±0,86	0,04±1,31	0,26	.789
BAAT1	2,24±0,71	BAAT2	2,04±0,72	0,22±0,79	2,30	.024
NFS1	-0,30±1,56	NFS2	-0,14±1,09	-0,09±0,92	-0,85	.395
HB A1C_1	8±2,18	HB A1C_2	7,9±2	0,94±1,76	,38	,704
	Ortanca (IQR)		Ortanca (IQR)	İlk ve Son Karşılaştırma	z	p
AST1	21(17)	AST2	18(9)	21(17)/18(9)	-1,50	.133
ALT1	19(9)	ALT2	18(13)	19(9)/18(13)	-3,15	.002
BUN1	14(7)	BUN2	16(7)	14(7)/16(7)	-0,91	.359
KRE1	0,83(0,35)	KRE2	0,84(0,39)	0,83(0,35)/0,84(0,39)	-1,51	.130
FİB4_1	1,04(0,75)	FİB4_2	1,07(0,61)	1,04(0,75)/1,07(0,61)	-2,21	.027
APRI1	0,24(0,16)	APRI2	0,21(0,15)	0,24(0,16)/0,21(0,15)	-0,75	.450
PLT1	252(86,40)	PLT2	249,73±61,14	252(86)/249±61	-1,67	.095
TG1	162(122)	TG2	192,01±157,80	162(122)/192±157	-2,21	.027
ALB1	3,79±0,46	ALB2	4,(0,52)	3,79±0,40/4(0,52)	-3,41	<.001

Hastalarda GFR1 ile BARD1, BAAT1 ve NFS1, FİB4_1 ve APRI1 arasındaki korelasyonlara bakıldığında GFR1 ile FİB4_1, GFR1 ile NFS1 arasında orta düzeyde negatif yönde korelasyon bulundu (Tablo 4.2). GFR1 ile NFS1 ve FİB4-1 arasında görülen anlamlı ilişkiye rağmen regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki görülmedi.

Tablo 4.2. Çalışma grubunun GFR1 ile BARD1, BAAT1, NFS1, FİB4_1 ve APRI1 korelasyonu

Pearson Korelasyon		GFR1	BARD1	BAAT1	NFS1
GFR1	r	1	,145	-0,062	-0,569
	p		0,225	0,61	0,001
BARD1	r	,145	1	,474	-0,111
	p	0,225		0	0,355
BAAT1	r	-,062	,474	1	-,063
	p	0,61	0		0,607
NFS1	r	-,569	-,111	-,063	1
	p	0,001	0,355	0,607	
Spearman Korelasyon		GFR1	FİB4_1	APRI1	
GFR1	r	1	-,405	-0,054	
	p		<0.001	0,652	
FİB4_1	r	-,405	1	,593	
	p	<0.001		0	
APRI1	r	-0,054	,593	1	
	p	0,652	0		

Çalışma grubunda GFR2 ile FİB4_2, APRI2, BAAT2, BARD2 ve NFS2 arasındaki korelasyona bakıldığında GFR2 ile FİB4_2, NFS2 arasında zayıf düzeyde negatif yönde, APRI2 ile zayıf düzey pozitif yönde ilişki bulundu. (Tablo 4.3). GFR2 ile NFS2, APRI2 ve FİB4-2 arasında görülen anlamlı ilişkiye rağmen regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki görülmedi.

Çalışma grubunun GFR FARK ile FİB4 FARK, NFS FARK, APRI FARK, BARD FARK VE BAAT FARK arasındaki korelasyona bakıldığında GFRFARK ile BARDFARK arasında zayıf düzeyde negatif yönde ilişki bulundu (Tablo 4.4). GFRFARK ile BARDFARK arasında görülen anlamlı ilişkiye rağmen regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki görülmedi.

Tablo 4.3. Çalışma grubunun GFR2 ile FİB4_2, BAAT2, BARD2, NFS2 ve APRI2 korelasyonu

Pearson Korelasyon		GFR2	BARD2	BAAT2	NFS2
GFR2	r	1	-0,182	-0,205	-0,397
	p		0,125	0,097	0,001
BARD2	r	-0,182	1	0,314	0,137
	p	0,125		0,01	0,27
BAAT2	r	-0,205	0,314	1	0,146
	p	0,097	0,01		0,256
NFS2	r	-0,397	0,137	0,146	1
	p	0,001	0,27	0,256	
Spearman Korelasyon		GFR2	FİB4_2	APRI2	
	GFR2	r	1,000	-0,283	0,307
		p		0,016	0,009
	FİB4_2	r	-,283	1,000	,504
		p	0,016		0
	APRI2	r	,307	,504	1,000
		p	0,009	0	

Tablo 4.4. Çalışma grubunun GFRFARK ile FİB4FARK, NFSFARK, APRIFARK, BARDFARK ve BAATFARK korelasyonu

Spearman Korelasyon		GFRFARK	FİB4FARK	APRIFARK	NFSFARK
GFRFARK	r	1	,107	0,035	0,197
	p		0,37	0,769	0,11
FİB4FARK	r	,107	1	,790	,569
	p	0,37		0	0
APRIFARK	r	,035	,790	1	,448
	p	0,769	0		0
NFSFARK	r	,197	,569	,448	1
	p	0,11	0	0	
Pearson Korelasyon		GFRFARK	BARDFARK	BAATFARK	
GFRFARK	r	1	-0,244	-0,228	
	p		0,039	0,063	
BARDFARK	r	-0,244	1	0,325	
	p	0,039		0,007	
BAATFARK	r	-0,228	0,325	1	
	p	0,063	0,007		

Çalışma grubunda GFRFARK, GFRFARKORAN ve GFRORAN ile BARDORAN, BAATORAN, NFSORAN, APRIORAN VE FIB4ORAN arasındaki korelasyona bakıldığında GFRFARK ile BARDORAN arasında zayıf düzeyde negatif yönde ilişki bulundu. GFRORAN ve GFRFARKORAN ile BARDORAN arasında zayıf düzeyde negatif yönde ilişki bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışma grubunun GFRFARK, GFRFARKORAN ve GFRORAN ile BARDORAN korelasyonu

Pearson Korelasyon		GFRFARK	GFRORAN	GFRFARKORANI	BARDORAN
GFRFARK	r	1	,875**	,875**	-,329**
	p		0	0	0,005
GFRORAN	r	,875**	1	1,000**	-,272*
	p	0		0	0,021
GFRFARKORANI	r	,875**	1,000**	1	-,272*
	p	0	0		0,021
BARDORAN	r	-,329**	-,272*	-,272*	1
	p	0,005	0,021	0,021	

GFRFARK ile BARDORAN arasında lineer regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki görüldü. GFRFARK'ın bağımlı değişken olduğu model üzerinde bağımsız değişkenler olan karaciğer fibrozis skorları arasında formül açıklamasında BKİ, AST/ALT, Diyabet puanlaması yapılan BARDORAN etkili görüldü. Modelin açıklanmasında BARDORAN %10,9 oranında etkiliydi. BARDORAN'da 1 birimlik artışta GFRFARK'ta 4.34 birimlik azalma görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışma grubunda GFRFARK ile BARDORAN arasındaki tek yönlü regresyon analizi

GFRFARK	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p	95,0% Confidence Interval for B		F	R
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound		
BARDORAN	-4,34	1,486	-0,329	-2,92	0,005	-7,304	-1,375	8.525	0.109

BARDORAN içindeki parametrelerden AST/ALT oranı ve üç aylık glisemik dengeyi gösteren Hb A1c FARK ile GFRFARKORANI, GFRFARK ve GFRORAN arasında ilişki tespit edilemedi. Sadece BKİFARK ile GFRFARK arasında zayıf düzeyde negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,014$) (Tablo 7).

Tablo 4.7. Çalışma grubunda BARDORAN içindeki parametreler ile GFRFARK, GFRFARKORAN ve GFRORAN arasındaki korelasyon

Pearson Korelasyon		GFRFARK	GFRORAN	GFRFARK ORANI	AFARK	BKİ FARK	Hb A1C FARK
GFRFARK	r	1	,875**	,875**	0,019	-,289*	-0,043
	p		0,000	0,000	0,873	0,014	0,768
GFRORAN	r	,875**	1	1,000**	0,077	-0,199	-0,044
	p	0,000		0,000	0,522	0,094	0,760
GFRFARKORANI	r	,875**	1,000**	1	0,077	-0,199	-0,044
	p	0,000	0,000		0,522	0,094	0,760
AFARK	r	0,019	0,077	0,077	1	-0,027	0,014
	p	0,873	0,522	0,522		0,820	0,924
BKİFARK	r	-,289*	-0,199	-0,199	-0,027	1	-0,094
	p	0,014	0,094	0,094	0,820		0,515
HbA1c FARK	r	-0,043	-0,044	-0,044	0,014	-0,094	1
	p	0,768	0,760	0,760	0,924	0,515	

5. TARTIŞMA

NAFLD ile KBH arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen, karaciğer fibrozis skorları ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki belirsizdir. Bu çalışmada diyabetik hepatosteatozlu hastalarda karaciğer fibrozis derecesini non-invazif şekilde saptamaya yarayan beş farklı skordaki değişimler ile böbrek fonksiyonlarındaki değişimlerin ilişkisi incelenmiştir. Hastalara herhangi bir müdahale yapılmamıştır. İlk ve son gözlem sonuçları arasındaki farklar ve oranlar, kullanılan karaciğer fibrozis skorları ve böbrek fonksiyon testleri arasındaki ilişkiler araştırıldı. Çalışma grubunun ilk ve son değerleri arasında yaş, BKİ, LDL, albümin, trigliserit, total kolesterol, ALT, GFR ve skordardan FİB4 ile BAAT'da istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Skordardan BARD, APRI ve NFS'de ilk ve son değerler arasında anlamlı fark görülmedi.

Çalışma grubunda GFR1 ile FİB4_1 ve NFS1 arasında orta düzeyde negatif yönde korelasyon vardı. GFR2 ile FİB4-2 ve NFS2 arasında zayıf düzeyde negatif yönde, APRI2 arasında zayıf düzeyde pozitif yönde korelasyon vardı. Çalışma grubunun GFRFARK ile FİB4FARK, NFSFARK ve APRIFARK arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı bir ilişki bulunamadı. GFRFARK ile BARDORAN arasında zayıf düzeyde negatif yönde korelasyon bulundu. Lineer regresyon analizinde BARDORAN'daki 1 birimlik artışın GFRFARK'da 4.34 birimlik azalışa neden olduğu görüldü.

Kuma ve ark. tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmasında metabolik olarak sağlıklı erkeklerde yüksek FIB-4 skoru ile kronik böbrek hastalığı arasındaki potansiyel bağlantı incelenmiştir. Bu çalışmada karaciğer fibroz riskinde artışa işaret eden eşik değer FIB-4 skoru için 1,30 olarak belirlenmiştir. Yüksek FIB-4 skoru (≥ 1.30) KBH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (OR 1.57; %95 CI: 0.97-2.56). Ancak, alt grup analizinde yüksek FIB-4 skoru, obez olmayan (OR 1.92; %95 CI 1.09-3.40), hipertansif olmayan (OR 2.15; %95 CI: 1.16-3.95) veya sigara içmeyen (OR 1.88; %95 CI: 1.09-3.23) katılımcılarda KBH için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu katılımcılarda, FIB-4 skoru çoklu doğrusal regresyon analizinde eGFR düşüşü ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, metabolik olarak sağlıklı katılımcılarda 5 yıl sonra yüksek FIB-4 skorunun KBH insidansı ile önemli ölçüde ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (114). Bizim çalışmamızda hem GFR1-FİB4_1 hem de GFR2-FİB4_2 arasında negatif yöndeki korelasyon bahsedilen altgrup çalışmasındaki verileriyle uyumlu görüldü.

Hydes ve ark. tarafından yapılan çalışmada NAFLD ve karaciğer fibrozunun kronik böbrek hastalarındaki olumsuz klinik sonuçlar ve mortalite üzerindeki etkisi incelenmiştir. KBH'li

bireylerin %56.2'sinde başlangıçta NAFLD olduğu ve %3'de FIB-4 > 2.67, %7.7'sinde ise NFS $\geq$ 0.676 olduğu bulunmuştur. Tek değişkenli analizde NAFLD, kardiyovasküler olay (HR 1.49 [1.38-1.60]), tüm nedenlere bağlı mortalite (HR 1.22 [1.14-1.31]) ve son dönem böbrek hastalığı (HR 1.26 [1.02-1.54]) riski ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde NAFLD genel olarak kardiyovasküler olay için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş (HR 1.20 [1.11-1.30], $p < 0.0001$). Tek değişkenli analizde, yüksek NFS ve FIB-4 skorları KVO (HR 2.42 [2.09-2.80] ve 1.64 [1.30-2.08]) ve tüm nedenlere bağlı mortalite (HR 2.82 [2.48-3.21] ve 1.82 [1.47-2.24]) riski ile ilişkilendirilmiş ve NFS skoru ayrıca son dönem böbrek hastalığı ile de ilişkili bulunmuştur (HR 5.15 [3.52-7.52]) (115). Bu çalışma verileri bizim NFS1-GFR1 ve NFS2-GFR2 arasında negatif yönde ilişkide de izlendi. Ancak çalışmamızda sadece KBH olanlar dahil edilmemiş olup GFR değerleri normal olan hastalar da alınmıştır.

Schleicher ve ark. tarafından yapılan çalışmada FIB-4 skoru ile genel popülasyonda böbrek yetmezliği insidansı arasındaki ilişki incelenmiştir. On yıllık bir süre boyunca böbrek yetmezliği veya kronik böbrek hastalığı insidansı takip edilmiş ve skor tarihinden itibaren 10 yıl içinde, FIB-4 < 1.3 olan hastaların % 9.2'si ve FIB-4 $\geq$ 1.3 olan hastaların % 10.6'sı böbrek yetmezliği tanısı almıştır ($p = 0.007$). FIB-4 indeksi $\geq$ 1.3, böbrek yetmezliği insidansında hafif bir artış ile ilişkilendirilmiştir (tehlike oranı [HR]: 1.08, CI= (1.02–1.14) $p = 0.009$). FIB-4 indeksindeki artış ile böbrek yetmezliği insidansı arasında artan bir ilişki vardır ve FIB-4 indeksi için en güçlü ilişki $\geq$ 2.67 olan grupta bulunmuştur (HR: 1.34, CI= (1.22–1.46) $p = 0.001$). Sonuç olarak daha yüksek bir FIB-4 indeksi, böbrek yetmezliği insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur (116). Bu sonuçlar GFR1-FİB4_1 ve GFR2-FİB4_2 arasındaki negatif yönde görülen çalışmamızdaki ilişki ile uyumluydu.

Xiong ve ark. tarafından yapılan çalışmada karaciğer fibrozis skorları (FİB-4, BARD skoru ve BAAT skoru) ile KBH arasındaki ilişki incelenmiştir. Başlangıç özelliklerine bakıldığında KBH popülasyonunda KBH olmayanlara göre FIB-4, BARD skoru ve BAAT skorlarının daha yüksek olduğunu gözlenmiştir. Çok değişkenli bir lojistik regresyon analizinde, her bir fibrozis skorundaki yüksek düzey ile düşük düzey karşılaştırıldığında, KBH'nin OR'leri FIB-4'te 6.71 (4.45-10.13), BAAT puanında 1.88 (1.29-2.75) ve BARD puanında 1.72 (1.28-2.31) olarak bulunmuştur. Çalışmada karaciğer fibrozis skorlarının orta yaş grubunda KBH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Yaptığımız çalışmada da GFR1-FİB4_1 ve GFR2-FİB4_2 arasında negatif yönde bulduğumuz ilişkinin yanı sıra GFRFARK-BARDFARK ve BARDORAN, GFRORAN-BARDORAN arasında da negatif yönde bulduğumuz ilişkiler yukarıdaki çalışmayla uyumluydu.

Xu ve ark. tarafından yapılan çalışmada ultrasonografi ile teşhis edilmiş NAFLD'li bireylerde yaygın KBH'yi tanımlamada basit, invaziv olmayan testlerin tanısal performansı karşılaştırılmıştır. ROC analizinde eğri altındaki alan FIB-4 skoru için en büyük bulunmuştur (0.750), ardından NFS (0.710), AAR (0.594), APRI (0.587) ve BARD skoru (0.561) en yüksek skorlardır. FIB-4 skoru için 1.100 kesme değeri, KBH'yi öngörmeye %68.85 duyarlılık ve %71.07 özgüllüğe sahiptir. Çoklu lojistik regresyon analizinde FIB-4 skoru ≥ 1.100 (OR 2.660, %95 CI 1.201-5.889; $p = .016$), KBH için bağımsız prediktör olarak bulunmuştur (117). Bizim çalışmamızda GFR1-FİB4_1 ve GFR2-FİB4_2 arasındaki negatif yöndeki ilişki ile GFRFARK-BARDORAN arasındaki lineer regresyonda görülen etki bahsedilen çalışma ile uyumluydu.

Seko ve ark. tarafından yapılan çalışmada kanıtlanmış NAFLD'li hastalarda KBH'nın progresyonu için risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır. Çok değişkenli analizde erkek cinsiyet (OR=5.46), yaş ve FIB-4 indeksinin ≥ 1.30 olması KBH ile ilişkili faktörler olarak tanımlanmıştır. Başlangıç tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 60 mL/dak olan 154 hastanın 30'unda KBH evresinde bozulma vardır ve 15'inde 3 yıl sonra KBH gelişmiştir. NAFLD hastalarında, yüksek bir FIB-4 indeksi, eGFR'deki azalmalarla bağlantılı olarak KBH ile ilişkilendirildi. KBH gelişimini önlemek için, özellikle diyabetli NAFLD hastaları için böbrek fonksiyonuna odaklanan uygun bir tedaviye ihtiyaç vardır (118). Bizim çalışmamızda GFR1-FİB4_1 ve GFR2-FİB4_2 arasında negatif yöndeki ilişki, GFR1-NFS1 ve GFR2-NFS2 arasında negatif yöndeki ilişki, diyabeti olan NAFLD hastalarında KBH gelişim riskine işaret eden fibrosiz skorları olduğunu düşündürmektedir.

Wijarnpreecha ve ark. tarafından yapılan çalışmada NAFLD olan bireylerde yaygın KBH'yi tanımlamada invaziv olmayan fibroz belirteçlerinin tanısal performansı incelenmiştir. Çalışmaya 4142 NAFLD'li birey dahil edilmiştir ve bunların 200'ünde (%4.8) KBH vardır. ROC analizinde FIB-4, NFS, BARD ve APRI skoru için eğri altındaki alanlar sırasıyla 0.77, 0.75, 0.62 ve 0.51 olarak bulunmuştur. İleri karaciğer fibrozunun gelişme olasılığı düşük olan hastalarla karşılaştırıldığında, fibroz gelişme olasılığı yüksek olan bireyler, NFS (düzeltilmiş OR: 4.92, %95 CI: 2.96–8.15) ve FIB-4 (düzeltilmiş OR: 2.27, %95 CI: 1.05–4.52) tarafından öngörülmüştür. NFS ve FIB-4 skorları ile tanımlanan ileri karaciğer fibrozu, NAFLD olan bireyler arasında KBH ile bağımsız olarak ilişkilidir. FIB-4, yaygın KBH riskinin en iyi öngörücüsü olarak bildirilmiştir (119). Bizim bulduğumuz negatif yöndeki FİB4-GFR ilişkisi yanı sıra BARDORAN-GFRFARK arasında anlamlı etki yukarıdaki çalışmada ROC analizi ile tespit edilen veriler ile uyumluydu.

NAFLD, en yaygın kronik karaciğer hastalığı olup, KBH ile ilişkilidir. FIB-4 ve NAFLD skoru, NAFLD'nin invaziv olmayan tanısal yöntemleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ancak, bu belirteçler ile KBH'deki spesifik böbrek histopatolojileri arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Mima ve ark. tarafından yapılan çalışmada böbrek biyopsisi yapılan 16 ile 80 yaşları arasında 179 hastada, FIB-4 veya NAFLD skoru ile böbrek biyopsisinden 12 ay sonra GFR değişikliği arasındaki ilişki, her bir böbrek histopatolojisi için incelenmiştir. Böbrek histopatolojileri, böbrek biyopsisi ile belirlenmiştir. Sonuçlar FIB-4 ile eGFR arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğunu göstermiştir (120). Bizim çalışmamızda da benzer biçimde FIB-4 ile GFR arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur.

Bir metaanaliz çalışmasında invaziv olmayan fibroz belirteçlerinin KBH gelişimini öngörmedeki yararlılığı incelenmiştir, yüksek FIB-4 skorunun daha yüksek KBH görülme sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR 2.51; %95 CI: 1.87–3.37, $p < 0.00001$, $I^2 = \%96$). İleri regresyon analizinde bu ilişkinin hipertansiyon ($p = 0.0241$), NAFLD ($p = 0.0029$) ve beden kitle indeksi (BKİ) ($p = 0.0025$) tarafından önemli ölçüde etkilendiği ortaya koyulmuştur. Ayrıca yüksek NFS (OR 2.49; %95 CI: 1.89–3.30, $p < 0.00001$, $I^2 = \%96$) ve yüksek APRI (OR 1.40; %95 CI: 1.14–1.72, $p = 0.001$, $I^2 = \%26$) skorlarının da daha yüksek KBH görülme sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada invaziv olmayan karaciğer fibroz belirteçlerinin hem NAFLD hastalarında hem de genel populasyonda rutin olarak ölçülerek daha iyi risk sınıflandırması ve erken KBH tespiti için kullanılabileceği önerilmiştir (121). Mevcut çalışmamızda da GFR ile NFS ve FIB4 arasında benzer sonuçlar elde edildi.

Cao ve ark. tarafından yapılan çalışmada NAFLD'nin KBH için bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir. Özellikle, cinsiyet, yaş ve diyabet (DM) için ayarlama yapıldıktan sonra, NAFLD'nin prevalansı KBH riski ile %1.31 oranında daha yüksek bir ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). İleri yaş, DM, obezite, hipertansiyon, metabolik sendrom ve ileri karaciğer fibrozisi olan NAFLD bireylerinin, komorbiditeleri olmayanlara göre hem prevalan KBH hem de anormal albuminüri riski daha yüksek bulunmuştur. Özellikle komorbiditeleri bulunan NAFLD hastalarının, KBH gelişimi açısından dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Bizim çalışmamızda diyabetes mellitus olan hepatosteatozlu hastalarda fibrozis skorları ve GFR arasında ilişki bulunmuştur. Bu hastaların daha yakından takip edilmesi gerekmektedir (122).

Seo ve ark. tarafından yapılan Tip2 DM hastalarının yer aldığı kohort çalışmasında, korunmuş böbrek fonksiyonuna sahip 3188 hasta, KBH gelişimi açısından takip edilmiştir.

NAFLD, ultrasonografide karaciğer yağlanması olarak tanımlanmış ve kronik karaciğer hastalığının başka nedenleri dışlanmıştır. NAFLD'nin ileri evre karaciğer fibrozisi, FİB4 indeksinin ≥ 2.67 olmasıyla tanımlanmıştır. KBH, tahmini glomerüler filtrasyon hızı < 60 mL/dak/1.73 m² olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta 1729 (%54.2) hastada NAFLD saptanmış ve bunların 94'ünde (%5.4) ileri evre karaciğer fibrozisi bulunmuştur. 8.3 $\pm$ 3.6 yıllık takip süresince 472 (%14.8) hastada KBH gelişmiştir. NAFLD grubunda KBH gelişme riski, NAFLD olmayan grupla karşılaştırıldığında artmamıştır (p=0.435). Ancak NAFLD hastaları arasında, ileri evre karaciğer fibrozisi, KBH gelişme riski ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (düzeltilmiş HR: 1.75; %95 CI:1.15-2.66; p=0.009). NAFLD'li Tip2 DM hastalarında ileri evre karaciğer fibrozisi, KBH gelişme riski ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (123). Bizim çalışmamızda NAFLD olan ve olmayan grup karşılaştırması olmadığından FİB4-GFR karşılaştırması değerlendirilmiş ve anlamsız bir ilişki bulunmuştur.

Jang ve ark. tarafından yapılan çalışmada NAFLD ve bu hastalığın şiddetinin, KBH olan hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki düşüşle olan ilişkisi incelenmiştir. Yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış yıllık eGFR düşüşü, NAFLD olan hastalarda NAFLD olmayanlara göre (p = 0,002) daha belirgin bulunmuştur. Çok değişkenli modellerde, NAFLD olan hastalarda yıllık eGFR değişimindeki ortalama fark, NAFLD olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha büyük bulunmuştur (-1,06%, p = 0,002). NAFLD, KBH'nin ilerlemesiyle bağımsız olarak ilişkili bulunmuş ve NAFLD'nin şiddeti, böbrek fonksiyonlarındaki düşüşü daha da hızlandırmaktadır. Bizim çalışmamızda da takiplerdeki GFRFARK ile BARDORAN arasında negatif yönde zayıf ilişki olduğu bulunmuştur. BARDORAN' daki 1 birimlik artış GFRFARK'ta 4.34 birimlik azalışa neden olmaktadır (124).

Nampoothiri ve ark. tarafından yapılan çalışmada NAFLD'li hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu, anormal glomerüler filtrasyon hızı saptanmıştır. Tip 2 diyabetes mellitus varlığı, yüksek hepatik transaminaz seviyeleri ve geçici elastografi (Fibroscan) ile saptanan ileri fibrozis, böbrek fonksiyon bozukluğunun bağımsız prediktörleri olarak bulunmuştur. Böbrek fonksiyon bozukluğunun prevalansı karaciğer hastalığının şiddeti ve diyabetes mellitus varlığına bağlı bulunmuştur (125). Çalışmamızdaki GFR ile fibrozis skorları arasındaki ilişki bu verilerle örtüşmektedir.

NAFLD sadece karaciğer hasarına neden olmakla kalmayıp, aynı zamanda karaciğer dışı organ hastalıklarına da yol açarak artan klinik yük oluşturmaktadır. Giderek artan kanıtlar, hem kesitsel hem de kohort çalışmalarında, NAFLD'nin KBH riskini artırdığını göstermiştir. Dahası,

ileri fibrozisi olan NAFLD, artık basit steatoz ve düşük fibrozis evresi olan NAFLD'ye kıyasla karaciğerle ilgili mortalite ve karaciğer dışı hastalık riski açısından daha ciddi bir NAFLD formu olarak kabul edilmektedir. Kronik böbrek hastalığı gelişme riskinin, ileri karaciğer fibrozisi olan hastalar arasında daha yüksek olduğu ve karaciğer fibrozisinin şiddeti ile paralellik gösterdiği ortaya koyulmuştur. Bizim çalışmamızda da böbrek fonksiyon testlerinde kötüleşme ile NFS arasında bir ilişki bulunmuştur. Diyabetli hastalar olması riskin daha yüksek olduğuna işaret etmektedir (126).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre hastaların geliş anı GFR'si ile FİB4, NFS ve APRI arasında orta düzeyde negatif yönde korelasyon, takiplerde ölçülen ikinci GFR ile NFS ve FİB4 arasında zayıf düzeyde negatif yönde, APRI ile zayıf düzey pozitif yönde ilişki vardı. Çalışma grubunun önceki ve sonraki GFR fark ile BARD oran arasında zayıf düzeyde negatif yönde ilişki olduğu bulundu. BARD orandaki 1 birimlik artış GFRFARK'da 4.34 birimlik azalışa neden olduğu görüldü. Dünya genelinde kronik böbrek hastalığının artması ve diyabet gibi riskli durumların bulunması kronik böbrek hastalığı gelişimi için potansiyel risk faktörlerinin hedeflenmesi ve ardından müdahale stratejileri geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma hem başlangıçta hem de takip muayenelerinde gerçekleştirilen iki tekrarlı ölçümlerde karaciğer fibrozisindeki ilerlemenin KBH gelişim riskine neden olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca Hb A1c'nin başlangıç ve takip sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması da fibrozis skorlarının GFR üzerindeki etkisinde Hb A1c'nin etkisinin olmadığı üzerine yorumlanmıştır. Diyabeti ve hepatosteatozu olan hastaların kronik böbrek hastalığı açısından daha yakından takip edilmesini öneriyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55:2005–2023.
2. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15:11–20.
3. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 2018; 69:896–904.
4. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:643–654. e1–e9; quiz e39–e40.
5. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388:1459–1544.
6. Gines P, Graupera I, Lammert F, et al. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; :256–260.
7. Lawrence Blonde, Guillermo E. Umpierrez, S. Sethu Reddy, Janet B. McGill, Sarah L. Berga, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Pland-2022 Update. *Endocr Pract* 2022;28(10):923-1049.
8. Xiong, S, Wang, P, Yin, S, Deng, W, Zhao, Y, Li, W, Li, Z, Zhou, Y, Yu, S, Yang, H, Guo, X. & Sun, Y. The association between liver fibrosis scores and chronic kidney disease. *Frontiers in medicine*, 2023: 10, 1046825.
9. Chi-H Lee, David Tw Lui, Karen SL Lam Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update

10. Hydes, T. J, Kennedy, O. J, Buchanan, R, Cuthbertson, D. J., Parkes, J., Fraser, S. D. S., & Roderick, P. The impact of non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis on adverse clinical outcomes and mortality in patients with chronic kidney disease: a prospective cohort study using the UK Biobank. *BMC medicine*, 2023: 21(1), 185.
11. Clark, J. M., & Diehl, A. M. Hepatic steatosis and type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reports*, 2002: 2(3), 210–215.
12. Powell, E. E., Wong, V. W., & Rinella, M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* (London, England), 2021: 397(10290), 2212–2224.
13. Lefere S, Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: crosstalk with metabolism. *JHEP Rep* 2019; 1: 30–43.
14. Eslam M, George J. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 40–52.
15. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461–65.
16. Meffert PJ, Repp KD, Völzke H, et al. The PNPLA3 SNP rs738409: G allele is associated with increased liver disease-associated mortality but reduced overall mortality in a population-based cohort. *J Hepatol* 2018; 68: 858–60.
17. Stender S, Kozlitina J, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Hobbs HH, Cohen JC. Adiposity amplifies the genetic risk of fatty liver disease conferred by multiple loci. *Nat Genet* 2017; 49: 842–47.
18. Ghorpade DS, Ozcan L, Zheng Z, et al. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. *Nature* 2018; 555: 673–77.
19. Azzu V, Vacca M, Virtue S, Allison M, Vidal-Puig A. Adipose tissue-liver cross talk in the control of whole-body metabolism: implications in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 1899–912.
20. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clément K. Nonalcoholic fatty liver disease: modulating gut microbiota to improve severity? *Gastroenterology* 2020; 158: 1881–98.

21. Iredale, J.P. Models of liver fibrosis: Exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J. Clin. Investig.* 2007; 117, 539–548.
22. Elpek, G.O. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20, 7260–7276.
23. Zhou, W.C.; Zhang, Q.B.; Qiao, L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20, 7312–7324.
24. Campana, L.; Iredale, J.P. Regression of Liver Fibrosis. *Semin. Liver Dis.* 2017; 37, 1–10.
25. Ramachandran, P.; Pellicoro, A.; Vernon, M.A.; Boulter, L.; Aucott, R.L.; Ali, A.; Hartland, S.N.; Snowden, V.K.; Cappon, A.; Gordon-Walker, T.T.; et al. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012; 109, E3186–E3195.
26. Natarajan, V.; Harris, E.N.; Kidambi, S. SECs (Sinusoidal Endothelial Cells), Liver Microenvironment, and Fibrosis. *Biomed. Res. Int* 2017; 2017: 4097205.
27. Krenkel, O.; Tacke, F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17, 306–321.
28. Barron, L.; Wynn, T.A. Fibrosis is regulated by Th2 and Th17 responses and by dynamic interactions between fibroblasts and macrophages. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011; 300, G723–G728.
29. Tacke, F.; Zimmermann, H.W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J. Hepatol.* 2014; 60, 1090–1096.
30. Fallowfield, J.A.; Mizuno, M.; Kendall, T.J.; Constandinou, C.M.; Benyon, R.C.; Duffield, J.S.; Iredale, J.P. Scar-associated macrophages are a major source of hepatic matrix metalloproteinase-13 and facilitate the resolution of murine hepatic fibrosis. *J. Immunol.* 2007; 178, 5288–5295.
31. Ying, H.Z.; Chen, Q.; Zhang, W.Y.; Zhang, H.H.; Ma, Y.; Zhang, S.Z.; Fang, J.; Yu, C.H. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.* 2017; 16, 7879–7889.
32. Xu, F.; Liu, C.; Zhou, D.; Zhang, L. TGF-beta/SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *J. Histochem. Cytochem.* 2016; 64, 157–167.

33. Nishikawa, K.; Osawa, Y.; Kimura, K. Wnt/beta-Catenin Signaling as a Potential Target for the Treatment of Liver Cirrhosis Using Antifibrotic Drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19, 3103.
34. Mihm, S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19, 3104.
35. Scaffidi, P.; Misteli, T.; Bianchi, M.E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002; 418, 191–195.
36. Gardella, S.; Andrei, C.; Ferrera, D.; Lotti, L.V.; Torrisi, M.R.; Bianchi, M.E.; Rubartelli, A. The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway. *EMBO Rep.* 2002; 3, 995–1001.
37. Tian, J.; Avalos, A.M.; Mao, S.-Y.; Chen, B.; Senthil, K.; Wu, H.; Parroche, P.; Drabic, S.; Golenbock, D.; Sirois, C.; et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat. Immunol.* 2007; 8, 487–496.
38. Tsung, A.; Sahai, R.; Tanaka, H.; Nakao, A.; Fink, M.P.; Lotze, M.T.; Yang, H.; Li, J.; Tracey, K.J.; Geller, D.A.; et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J. Exp. Med.* 2005; 201, 1135–1143.
39. Li, J.; Wang, F.-P.; She, W.-M.; Yang, C.-Q.; Li, L.; Tu, C.-T.; Wang, J.-Y.; Jiang, W. Enhanced high-mobility group box 1 (HMGB1) modulates regulatory T cells (Treg)/T helper 17 (Th17) balance via toll-like receptor (TLR)-4-interleukin (IL)-6 pathway in patients with chronic hepatitis B. *J. Viral Hepat.* 2014; 21, 129–140.
40. Li, J.; Zeng, C.; Zheng, B.; Liu, C.; Tang, M.; Jiang, Y.; Chang, Y.; Song, W.; Wang, Y.; Yang, C. HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: A new pathway in liver fibrosis. *Clin. Sci.* 2018; 132, 1645–1667.
41. Huebener, P.; Pradere, J.-P.; Hernandez, C.; Gwak, G.-Y.; Caviglia, J.M.; Mu, X.; Loike, J.D.; Jenkins, R.E.; Antoine, D.J.; Schwabe, R.F. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. *J. Clin. Investig.* 2015; 125, 539–550.
42. Canbay, A.; Higuchi, H.; Bronk, S.F.; Taniai, M.; Sebo, T.J.; Gores, G.J. Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: A link between apoptosis and fibrosis. *Gastroenterology* 2002; 123, 1323–1330.

43. Feldstein, A.E.; Canbay, A.; Angulo, P.; Tanai, M.; Burgart, L.J.; Lindor, K.D.; Gores, G.J. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125, 437–443.
44. Zhan, S.-S.; Jiang, J.X.; Wu, J.; Halsted, C.; Friedman, S.L.; Zern, M.A.; Torok, N.J. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosis in vivo. *Hepatology* 2006; 43, 435–443.
45. Chiappini, F.; Coilly, A.; Kadar, H.; Gual, P.; Tran, A.; Desterke, C.; Samuel, D.; Duclos-Vallee, J.C.; Touboul, D.; Bertrand-Michel, J.; et al. Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. *Sci. Rep.* 2017; 7, 46658.
46. Chaurasia, B.; Summers, S.A. Ceramides - Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders. *Trends Endocrinol. Metab.* 2015; 26, 538–550.
47. Neuschwander-Tetri, B.A. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010; 52, 774–788.
48. Cazanave, S.C.; Mott, J.L.; Bronk, S.F.; Werneburg, N.W.; Fingas, C.D.; Meng, X.W.; Finnberg, N.; El-Deiry, W.S.; Kaufmann, S.H.; Gores, G.J. Death receptor 5 signaling promotes hepatocyte lipoapoptosis. *J. Biol. Chem.* 2011; 286, 39336–39348.
49. Xiao, F.; Waldrop, S.L.; Bronk, S.F.; Gores, G.J.; Davis, L.S.; Kilic, G. Lipoapoptosis induced by saturated free fatty acids stimulates monocyte migration: A novel role for Pannexin1 in liver cells. *Purinergic Signal.* 2015; 11, 347–359.
50. Shi, H.; Kokoeva, M.V.; Inouye, K.; Tzameli, I.; Yin, H.; Flier, J.S. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116, 3015–3025.
51. Gan, L.T.; Van Rooyen, D.M.; Koina, M.E.; McCuskey, R.S.; Teoh, N.C.; Farrell, G.C. Hepatocyte free cholesterol lipotoxicity results from JNK1-mediated mitochondrial injury and is HMGB1 and TLR4-dependent. *J. Hepatol.* 2014; 61, 1376–1384.
52. Ioannou, G.N. The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of NASH. *Trends Endocrinol Metab.* 2016; 27, 84–95.
53. Ioannou, G.N. Haigh, W.G. Thorning, D. Savard, C. Hepatic cholesterol crystals and crown-like structures distinguish NASH from simple steatosis. *J. Lipid Res.* 2013; 54, 1326–1334.

54. Friedman, S.L. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134, 1655–1669.
55. Hazra, S.; Xiong, S.; Wang, J.; Rippe, R.A.; Krishna, V.; Chatterjee, K.; Tsukamoto, H. Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Induces a Phenotypic Switch from Activated to Quiescent Hepatic Stellate Cells. *J. Biol. Chem.* 2004; 279, 11392–11401.
56. Kisseleva, T.; Cong, M.; Paik, Y.; Scholten, D.; Jiang, C.; Benner, C.; Iwaisako, K.; Moore-Morris, T.; Scott, B.; Tsukamoto, H.; et al. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012; 109, 9448–9453.
57. Tsuchida, T.; Friedman, S.L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14, 397–411.
58. Friedman, S.L. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiol. Rev.* 2008; 88, 125–172.
59. Malehmir, M.; Pfister, D.; Gallage, S.; Szydlowska, M.; Inverso, D.; Kotsiliti, E.; Leone, V.; Peiseler, M.; Surewaard, B.G.J.; Rath, D.; et al. Platelet GPIIb/IIIa is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer. *Nat. Med.* 2019; 25, 641–655.
60. Fabregat, I.; Moreno-Càceres, J.; Sánchez, A.; Dooley, S.; Dewidar, B.; Giannelli, G.; Dijke, P. TGF- β signalling and liver disease. *FEBS J.* 2016; 283, 2219–2232.
61. Baiocchi A, Montaldo C, Conigliaro A, Grimaldi A, Correani V, Mura F, Ciccocanti F, Rotiroli N, Brenna A, Montalbano M, D'Offizi G, Capobianchi MR, Alessandro R, Piacentini M, Schininà ME, Maras B, Del Nonno F, Tripodi M, Mancone C. Extracellular Matrix Molecular Remodeling in Human Liver Fibrosis Evolution. *PLoS One.* 2016 Mar 21;11(3): e0151736. doi: 10.1371/journal.pone.0151736. PMID: 26998606; PMCID: PMC4801190.
62. Kisseleva, T.; Uchinami, H.; Feirt, N.; Quintana-Bustamante, O.; Segovia, J.C.; Schwabe, R.F.; Brenner, D.A. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis. *J. Hepatol.* 2006; 45, 429–438.
63. Wells, R.G.; Kruglov, E.; Dranoff, J.A. Autocrine release of TGF- β by portal fibroblasts regulates cell growth. *FEBS Lett.* 2004; 559, 107–110.

64. Forbes, S.J.; Russo, F.P.; Rey, V.; Burra, P.; Rugge, M.; Wright, N.A.; Alison, M.R. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 126, 955–963.
65. Quante, M.; Tu, S.P.; Tomita, H.; Gonda, T.; Wang, S.S.W.; Takashi, S.; Baik, G.H.; Shibata, W.; DiPrete, B.; Betz, K.S.; et al. Bone Marrow-Derived Myofibroblasts Contribute to the Mesenchymal Stem Cell Niche and Promote Tumor Growth. *Cancer Cell* 2011; 19, 257–272.
66. Zeisberg M, Yang C, Martino M, Duncan M.B, Rieder F, Tanjore H, Kalluri R. Fibroblasts Derive from Hepatocytes in Liver Fibrosis via Epithelial to Mesenchymal Transition. *J. Biol. Chem.* 2007; 282, 23337–23347.
67. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.*1995;22(6):696-9
68. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.*1998;93(1):44-8.
69. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md.* Ağustos 2003;38(2):518-26.
70. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA.*2012;307(8):832-42.
71. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatol Baltim Md.*2007;46(1):32-6.
72. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatol Baltim Md.*2006;43(6):1317-25.
73. Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. J Viral Hepat.*1997;4(3):199-208.

74. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol*.2005;40(7):867- 72.
75. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*.1997;92(8):1302-4.
76. Ho SY, Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Su CW, He YJ, et al. Current noninvasive liver reserve models do not predict histological fibrosis severity in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*.2018;8(1):15074.
77. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1–150.
78. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.001
79. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al. Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med* 2016; 165:473–81.
80. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>
81. Levey AS, deJong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIOGO Controversies Conference Report. *Kidney Int* 2011; 80:17–28.
82. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chronic kidney disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012 Oct 16;157(8):567-70.
83. Bargman JM, Skorecki KL. Chronic kidney disease. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 20e. New York: McGraw-Hill.
84. Perlman RL, Heung M. Renal disease. In: Hammer GD, McPhee SJ, editors. *Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine*, 8e. 2019 New York: McGraw-Hill Chapter16

85. Powers AC, Stafford JM, Rickels MR. Diabetes mellitus: complications. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, et al. editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e New York: McGraw-Hill Chapter398
86. Kotchen TA. Hypertensive vascular disease. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 20e. New York: McGraw-Hill. Chapter271,
87. Lewis JB, Neilson EG. Glomerular diseases. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 20e. New York: McGraw-Hill. Chapter308
88. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, et al. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 4(1):50.
89. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al, CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367:20–9.
90. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2015 Jun 2;162(11): ITC1-16.
91. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021: 18:151–66.
92. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015: 61:1547–54.
93. Tamaki N, Kurosaki M, Huang DQ, Loomba R. Noninvasive assessment of liver fibrosis and its clinical significance in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2022: 52:497–507.
94. Jung CY Ryu GW, Kim HW, Ahn SH, Kim SU, Kim BS. Advanced liver fibrosis measured by transient elastography predicts chronic kidney disease development in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2022: 65:518– 27.
95. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021: 70:962–9.

96. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines. Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015: 63:237–64.
97. Sesti G, Fiorentino TV, Arturi F, Perticone M, Sciacqua A, Perticone F. Association between noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE*. 2014; 9: e88569.
98. Kotoku K, Michishita R, Matsuda T, Kawakami S, Morito N, Uehara Y, et al. The association between decreased kidney function and FIB-4 index value, as indirect liver fibrosis indicator, in middle-aged and older subjects. *Int J Environ Res Public Health*. 2021: 18:6980.
99. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
100. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307–1315.
101. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844–850.
102. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167–174.
103. Angulo P Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221–1231.
104. Petta S, Muratore C, Craxi A Nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 615–25.
105. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865–873.
106. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 234–238.
107. Stepanova M, Younossi ZM Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 646–50.

108. Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is there a link? *J Hepatol* 2011; 54: 1020–9.
109. Targher G, Chonchol M, Bertolini L, Rodella S, Zenari L, et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1564–1570.
110. Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism* 2011; 60: 735–9.
111. Myers RP, Fong A, Shaheen AA Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int* 2008; 28: 705–12.
112. Demir M, Lang S, Schlattjan M, Drebbler U, Wedemeyer I, et al. NIKEI: a new inexpensive and non-invasive scoring system to exclude advanced fibrosis in patients with NAFLD. 2013: *PLoS One* 8: e58360.
113. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57: 1357–65.
114. Kuma, A., Mafune, K., Uchino, B., Ochiai, Y., Miyamoto, T., & Kato, A. Potential link between high FIB-4 score and chronic kidney disease in metabolically healthy men. *Scientific reports*, 2022: 12(1), 16638.
115. Hydes, T. J, Kennedy, O. J, Buchanan, R, Cuthbertson, D. J, Parkes, J, Fraser, S. D. S. & Roderick, P. The impact of non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis on adverse clinical outcomes and mortality in patients with chronic kidney disease: a prospective cohort study using the UK Biobank. *BMC medicine*, 2023: 21(1), 185.
116. Schleicher, E. M, Gairing, S. J, Galle, P. R, Weinmann-Menke, J, Schattenberg, J. M, Kostev, K, & Labenz, C. A higher FIB-4 index is associated with an increased incidence of renal failure in the general population. *Hepatology communications*, 2022: 6(12), 3505–3514.
117. Xu, H. W, Hsu, Y. C, Chang, C. H, Wei, K. L, & Lin, C. L. High FIB-4 index as an independent risk factor of prevalent chronic kidney disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology international*, 2016: 10(2), 340–346.

118. Seko Y, Yano K, Takahashi A, Okishio S, Kataoka S, Okuda K, Mizuno N, Takemura M, Taketani H, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Okanoue T, Itoh, Y. FIB-4 Index and Diabetes Mellitus Are Associated with Chronic Kidney Disease in Japanese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease *International journal of molecular sciences*, 2019: 21(1), 171.
119. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Scribani M, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with nonalcoholic fatty liver in USA. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2018: 30(4), 404-410.
120. Mima A. Prediction of decreased estimated glomerular filtration rate using liver fibrosis markers: a renal biopsy-based study. *Scientific Reports*, 2022: 12(1), 17630.
121. Supriyadi R, Yanto TA, Hariyanto TI, Suastika, K. Utility of non-invasive liver fibrosis markers to predict the incidence of chronic kidney disease (CKD): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2023: 17(8), 102814.
122. Cao Y, Deng Y, Wang J, Zhao H, Zhang J, Xie W. The association between NAFLD and risk of chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2021: 12,20406223211048649.
123. Seo DH, Suh YJ, Cho Y, Ahn SH, Seo S, Hong S, Kim, S. H. Advanced liver fibrosis is associated with chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2022: 46(4), 630-639.
124. Jang HR, Kang D, Sinn DH, Gu S, Cho SJ, Lee JE, Gwak, GY. Nonalcoholic fatty liver disease accelerates kidney function decline in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Scientific reports*, 2018: 8(1), 4718.
125. Nampoothiri R. V, Duseja A, Rath M, Agrawal S, Sachdeva N, Mehta M, Chawla, Y. Renal dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease is related to the presence of diabetes mellitus and severity of liver disease. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 2019: 9(1), 22-28.
126. ZuoG, Xuan L, Xin Z, Xu Y, Lu J, Chen Y, Xu, M. New nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis progression associate with the risk of incident kidney disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021: 106(10), e3957-e3968.