



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**BİYOPSİ TANILI ALKOL DİŞİ STEATOHEPATİT HASTALARINDA S
İNDEKSİNİN DİĞER İNVAZİF OLMAYAN TESTLER İLE FİBROZİS
DERECESİNİ ÖNGÖRMEDE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Muhammet Ali DİKEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2025



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**BİYOPSİ TANILI ALKOL Dİşİ STEATOHEPATİT HASTALARINDA
S İNDEKSİNİN DİğER İNVAZİF OLMAYAN TESTLER İLE FİBROZİS
DERECESİNİ ÖNGÖRMEDE KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Muhammet Ali DİKEN

TEZ DANIşMANI:

Prof. Dr. Mustafa CENGİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bana her daim destek olan, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen ve uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden ve bilgilerinden sürekli olarak istifade ettiğim, hekimliğini her zaman örnek aldığım değerli tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Mustafa CENGİZ 'e; gerek bir büyük, gerekse bir hoca olarak her daim yanımda, arkamda olan, öğretmekten ve desteklemekten asla yorulmayan ve bunu büyük bir keyifle yapan kıymetli hocam Prof. Dr. İlker TAŞÇI'ya; bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşmaktan kaçınmayan, araştırma görevliliği sürecim boyunca bize yol gösterici olan hocalarım Prof. Dr. Kenan SAĞLAM ve Prof. Dr. Bayram KOÇ'a; araştırma görevlisi olduğum süreç boyunca zor zamanlarımın en büyük destekçileri ve beni yetiştiren canım annem Denizay DİKEN, babam Ahmet DİKEN'e; tez sürecinde her zaman yardımına koşan, beraber büyüdüğüm canım kardeşlerime; bana çalışma azmi veren, tez süresince her zaman yanımda olan sevgili eşim Beyza DİKEN'e; araştırma görevliliği süresince birlikte çalıştığım tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Muhammet Ali DİKEN

Ankara, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD).....	3
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3 Etyoloji	5
2.1.4 Patogenez	6
2.1.5 Risk Faktörleri	7
2.1.6 Tanı	8
2.1.7 Görüntüleme	10
2.1.8 Laboratuvar	11
2.1.9 Biyopsi	14
2.1.10 Tedavi	16
2.2 NASH VE S İNDEKS İLİŞKİSİ.....	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM	19
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA	41
6.SONUÇLAR	45

7. KAYNAKÇA.....	46
8.EKLER.....	52
9. ÖZGEÇMİŞ	61



SİMGELER VE KISALTMALAR

AAPRI: AAR/Platelet Oranı İndeksi

AAR: AST: ALT Oranı

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

APRI: Aspartat Aminotransferaz-Platelet Oranı

ARFI: Akustik Radyasyon Kuvveti İmpulsu

AST: Aspartat Aminotransferaz

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

EASD: Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği

EASL: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

FIB-4: Fibrozis-4 İndeks

FLIP: Avrupa Yağlı Karaciğer İlerlemesinin Engellenmesi Konsorsiyumu

GCKR: Glukokinaz Düzenleyici Protein

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GPR: Gama Glutamil Transferaz -Platelet Oranı İndeksi

H&E: Hematoksilen ve Eozin

HbA1C: Glikolize Hemoglobin

HCC: Hepatoselüler Kanser

HDI: İnsani Gelişme İndeksi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MAFLD: Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı

MASLD: Metabolik İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı

MBOAT7: Membran Bağlayıcı O-Acyltransferase Domeni İçeren 7

MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

MCV: Ortalama Kırmızı Küre Hacmi

MDB: Mallory-Denk cisimleri

MPV: Ortalama Platelet Hacmi

MR: Manyetik Rezonans

MRE: Manyetik Rezonans Elastografi

MR-PDFF: Manyetik Rezonans Proton Yağ Dansite Oranı

MTTP: Microsomal Triglicerit Transfer Protein

NAFLD: Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı

NAS: NAFLD Aktivite Skoru

NASH: Alkol Dışı Steatohepatit

NFS: NAFLD Fibrosis Skoru

PNPLA3: Patatin Benzeri Fosfolipaz Domeni İçeren 3

PPARGC1A: Peroksizom Proliferator Aktif Reseptör Gama Koaktivatör 1 Alfa

RDW: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği

S İNDEKS: Simpler Skoru

SAF: Steatoz-Aktivite-Fibrozis

SREBP1C: Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Protein 1c

SWE: Makaslama Dalga Elastografisi

TM6SF2: Transmembran 6 Süperaille Üye-2

USG: Ultrasonografi

VCTE: Kontrollü Geçici Elastografi

WBC: Beyaz Küre

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: NAFLD’da Etyolojik Faktörler	6
Tablo 2: NAFLD Risk Faktörleri.....	8
Tablo 3: MAFLD Tanı Kriterleri	9
Tablo 4: Kardiyometabolik Kriterler	10
Tablo 5: İndirekt Biyobelirteç Paneli.....	13
Tablo 6: Direkt Biyobelirteç Paneli	14
Tablo 7: NAS Skorlama Sistemi.....	20
Tablo 8: Fibrozis Derecesi	21
Tablo 9: İndirekt İnvazif Olmayan Belirteçler ve Formülleri.....	22
Tablo 10: Steatoz, NASH ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş ve Vücut Ölçüm Özelliklerinin Karşılaştırılması	24
Tablo 11: NASH ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş ve Vücut Ölçüm Özelliklerinin Karşılaştırılması	25
Tablo 12: Steatoz, NASH ve Kontrol Grubunun Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması	25
Tablo 13: NASH ve Kontrol Grubunun Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması	26
Tablo 14: Steatoz, NASH ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 15: NASH ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	30
Tablo 16: Steatoz, NASH ve Kontrol Grubunun Bazı Vitamin, TSH ve Demir Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 17: NASH ve Kontrol Grubunun Bazı Vitamin, TSH ve Demir Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 18: Steatoz, NASH ve Kontrol Grubunun Kan Lipit Parametrelerinin Karşılaştırılması	32
Tablo 19: NASH ve Kontrol Grubunun Kan Lipit Parametrelerinin Karşılaştırılması	33

Tablo 20: Steatoz, NASH ve Kontrol Grubunun Fibrozis Belirteçlerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 21: NASH ve Kontrol Grubunun Fibrozis Belirteçlerinin Karşılaştırılması ...	35
Tablo 22: Sağlıklı Kontrol ve NASH Hastaları İçin Hesaplanan İndekslerin ROC Analiz Sonuçları.....	37
Tablo 23: NASH Hasta Grubunda Fibrozis Derecelerinin Dağılımı	37
Tablo 24: NASH Hastalarında, Hafif ve İleri Fibrozisi Olanlarda Fibrozis Belirteçlerinin Karşılaştırılması	38
Tablo 25: NASH Hasta Grubunda Hafif ve İleri Fibrozis Hastalarında İndekslerinin ROC Analiz Sonuçları.....	40



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Sağlıklı Kontrol ve NASH Hastalarında İndeksler İçin ROC Eğrisi.....	36
Şekil 2: NASH Hasta Grubunda Hafif ve İleri Fibrozis Hastalarında İndeksler İçin ROC Eğrisi	39



ÖZET

Amaç: Bu araştırmada biyopsi tanımlı alkol dışı steatohepatit hastalarında (NASH), Simpler skorunun (S indeksi) tanı koymada ve fibrozis derecesini öngörmeye diğer non-invazif testlerle karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Tek merkezli, kesitsel ve retrospektif tasarımda Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniğinde, Kasım 2016-Aralık 2024 tarihleri arasında takip edilmiş olan hastalar dahil edildi. Hastalar biyopsi tanımlı steatoz grubu ve biyopsi tanımlı NASH grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından benzer 83 kontrol grubu katılımcısı çalışmaya dahil edildi. Biyopsi değerlendirmesinde alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) Aktivite Skorum (NAS) sistemi kullanıldı. Hastaların biyopsi anındaki kan tetkiklerinin sonuçları hasta dosyalarından kaydedildi. Hemogram ve biyokimyasal parametreler hesaplanarak S indeksi, aspartat aminotransferaz-platelet oranı indeksi (APRI), fibrozis-4 indeksi (FIB-4), aspartat aminotransferaz-alanin aminotransferaz oranı (AAR), AAR/platelet oranı indeksi (AAPRI), gama glutamil transferaz-platelet oranı indeksi (GPR), King's skor, Fibro-Q ve platelet-lenfosit oranı indeksi (PLR) indeksleri elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 177 vaka dahil edilmiş olup bunların 83'ü NASH grubu ($41,42 \pm 13,65$ yaş: kadın: %36,1), 83'ü sağlıklı kontrol grubu ($40,25 \pm 12,09$ yaş: kadın: %36,1) ve 11'i de steatoz grubuydu ($48,18 \pm 15,37$ yaş: kadın: %72,7). NASH grubu ve kontrol grubunda, kadın ve erkek katılımcılar birebir olarak eşit sayıda çalışmaya dahil edildi. Steatoz grubu dahil olarak 3'lü analiz ve dahil olmadan 2'li analiz ayrı ayrı olarak yapıldı. NASH grubundaki hastaların %74,7'si hafif fibrozis, %25,3'ü ileri fibrozis olarak sınıflandırıldı. Fibrozis skoru 2 ve üzeri olanlar ileri fibrozis, skor derecesi 1 ve fibrotik olmayan hastalar ise hafif fibrozis olarak sınıflandırıldı. NASH hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz, total bilirubin, glikoz, ürik asit, sodyum, laktat dehidrogenaz, ferritin, trigliserit, glikolize hemoglobin, C-reaktif protein ve sedimentasyon değerlerinde anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). S indeksinin NASH

grubu ile kontrol grubunu ayırt etmede yüksek tanısal doğruluğu olduğu ve APRI, FIB-4, AAR, AAPRI, GPR, King's skor, Fibro-Q ve PLR indekslerine göre en yüksek duyarlılığa (%89,2) sahip olduğu saptandı (AUC: 0,923, $p<0,001$). Ayrıca 3 grubun karşılaştırmasında S indeksinin, NASH grubunu steatoz grubundan da ayırt edebildiği saptandı ($p<0,001$). Ancak fibrozis dereceleri arasında yapılan karşılaştırmada S indeksinin ayırt edebilme becerisinin olmadığı saptandı ($p=0,077$).

Sonuç: S indeksi, NASH hastalarını öngörmeye yüksek tanısal doğruluğa sahip bir biyobelirteçtir. NASH hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada, S indeksinin üstün öngörebilme becerisi olduğu ve en yüksek duyarlılığa sahip olduğu görüldü. Steatoz hasta grubu, sağlıklı kontrol grubu ve NASH hasta grubu arasında yapılan 3'lü grup analizlerinde, S indeksinin NASH hasta grubu ile steatoz grubunu istatistiksel olarak anlamlı ayırt edebildiği saptandı.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to compare the S-index with other non-invasive tests in diagnosing and predicting the degree of fibrosis in patients diagnosed with biopsy-proven non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

Materials and Methods: A single-center, cross-sectional, and retrospective study was conducted in the Gastroenterology and Hepatology Clinic of Gülhane Training and Research Hospital, including patients followed between November 2016 and December 2024. Patients were divided into two groups: the steatosis group diagnosed by biopsy and the NASH group diagnosed by biopsy. A control group of 83 participants, who had no liver disease and were similar in age and gender, was included in the study. The Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Activity Score (NAS) system was used in the assessment of biopsy. The results of blood tests at the time of biopsy were recorded from patient files. Hematological and biochemical parameters were calculated to derive the S-index, aspartate aminotransferase-platelet ratio index (APRI), Fibrosis-4 index (FIB-4), aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio (AAR), AAR/platelet ratio index (AAPRI), gamma-glutamyl transferase-platelet ratio index (GPR), King's score, Fibro-Q, and platelet-lymphocyte ratio index (PLR).

Findings: A total of 177 cases were included in the study, with 83 in the NASH group (mean age: 41.42 ± 13.65 years; females: 36.1%), 83 in the healthy control group (mean age: 40.25 ± 12.09 years; females: 36.1%), and 11 in the steatosis group (mean age: 48.18 ± 15.37 years; females: 72.7%). In both the NASH and control groups, male and female participants were included in equal numbers. A three-way analysis including the steatosis group and pairwise analysis excluding it were conducted separately. In the NASH group, 74.7% of patients were classified as having mild fibrosis, and 25.3% as having advanced fibrosis. Those with a fibrosis score of 2 or higher were classified as having advanced fibrosis, while those with a score of 1 and non-fibrotic patients were classified as having mild fibrosis. Significant differences were found in aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, total bilirubin, glucose, uric acid, sodium,

lactate dehydrogenase, ferritin, triglycerides, glycohemoglobin, C-reactive protein and sedimentation values between the NASH patient group and healthy control group ($p<0.05$). The S-index demonstrated high diagnostic accuracy in distinguishing between the NASH group and the control group, showing the highest sensitivity (%89.2) compared to APRI, FIB-4, AAR, AAPRI, GPR, King's score, Fibro-Q, and PLR indices (AUC: 0.923, $p<0.001$). Furthermore, the S-index was able to distinguish the NASH group from the steatosis group in a comparison of the three groups ($p<0.001$). However, it was determined that the S-index had no distinguishing capability between the degrees of fibrosis ($p=0.077$).

Conclusion: The S-index is a biomarker with high diagnostic accuracy in predicting NASH patients. In comparison between NASH patients and the healthy control group, the S-index demonstrated superior predictive ability and the highest sensitivity. In the three-group analyses involving the steatosis patient group, healthy control group, and NASH patient group, it was identified that the S-index statistically significantly distinguished between the NASH patient group and the steatosis group.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve alkol dışı steatohepatit (NASH), alkol kullanımı ya da sekonder nedenler dışlandığında karaciğerde anormal şekilde yağlanma ile karakterize bir hastalıktır. Batı toplumunda ve ülkemizde karaciğer sirozunun en önemli sebebi haline gelmiştir (1). NASH'in kontrolsüz olması durumunda karşımıza karaciğer sirozu ve hepatoselüler kansere kadar uzanan geniş bir klinik tablo çıkmaktadır (2,3).

Yağlı karaciğer hastalığından karaciğer sirozuna kadar uzanan bu hastalık geniş bir spektrumu ifade etmektedir. Hastalığın metabolik hastalıklarla güçlü ilişkisinin tanımlanmasından sonra NAFLD isminin metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) olarak tanımlanması önerilmiştir (4,5). Ayrıca günümüzde sedanter hayat tarzı ve sağlıklı beslenme biçiminin yaygınlaşması NASH gelişimine katkı sunmaktadır. Bu hastalarda birincil ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (6,7).

NAFLD ile ilişkili hastalıklar arasında obezite, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi metabolik hastalıklar bulunmaktadır (2,3). NASH'in tip 2 DM riskini 2-5 kat ve kardiyovasküler hastalık riskini 2-3 kat arttırdığı bilinmektedir (2,3).

NAFLD tanısı için karaciğer ultrasonografisiyle ya da diğer görüntüleme yöntemleriyle herhangi bir derece yağlanmanın gösterilmesi gereklidir. Ayrıca belirlenen sınırların (kadınlarda 20gr/gün, erkeklerde 30gr/gün) üzerinde alkol kullanımı ve yağlanmaya sebep olabilecek sekonder sebeplerin mevcut olmaması gerekmektedir (2). NASH tanısı ise histolojik bir tanı olup patoloji tanısı olmayanlarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer fibrozis düzeyi NASH kliniğinin prognoz ve mortalitesini tahmin etmede değerli bir bulgudur (8,9). Fibrozis derecelerini kontrol biyopsiler ile değerlendiren vaka serilerinde, NASH hastalarında fibrozisin gerileme, ilerleme ve stabil kalma şeklinde değişebildiği gösterilmiştir (10).

Tanı için radyolojik, biyokimyasal ve histopatolojik testler kullanılmaktadır. Uygulanan testlerde NASH ve NAFLD ayrımını ortaya koyabilmek, fibrozis derecesi

öngörmek açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda spesifik biyokimyasal moleküllerin (sitokeratin-18 fragmanları ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1) yararlı olabileceği değerlendirilmektedir. En değerli tetkik ise karaciğer biyopsisi olup patolog değerlendirmesindeki subjektiflik ve olası komplikasyon riski açısından çok sık kullanılmamaktadır. Kılavuzlarda önerilen ve sık kullanımda olan bir diğer tetkik ise invazif olmayan testler (NİT)'dir. Ucuz olması ve kolay uygulanabilir olması klinikte uygulanabilirliği arttırmaktadır. NİT, rutin pratikte kullanılan biyokimyasal tetkikler ile oluşturulan formülasyonlarla hesaplanmaktadır. Bu testler fibrozisi dışlamada genellikle yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptirler (11). Ancak yapılan formülasyonlarla elde edilen NİT, hastalığı göstermekte etkin olsalar da fibrozisin derecesinin şiddetini göstermekte yeterli beceriye sahip değildirler (12).

Fibrozis derecesinin şiddetini öngörmekte kullanılan birçok test bulunmaktadır. Zhou tarafından, kronik hepatit B tanılı hastalarda hepatik fibrozisi öngörmek için geliştirilen Simpler skorunun (S indeksi) diğer NİT'lere olan üstünlüğü gösterilmiştir (13).

Literatürde S indeksinin, NASH tanısının konulmasında ve diğer NİT'ler ile karşılaştırılmasında benzer çalışmalar görülememiştir. Yapılacak olan bu çalışmada, S indeksinin biyopsi tanılı NASH hastalarında tanıyı koymada, fibrozis derecesini değerlendirmede ve diğer invaziv olmayan belirteçlerle karşılaştırmada olan etkinliğini değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD)

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD); alkol ile ilişkili olmayan ya da sebep olabilecek sekonder patolojiler (ilaÇ ilişkili hepatit, viral hepatit, hemokromatozis vb) yokluğunda, hepatositlerde anormal yağlanma artışının (>%5) olduğu klinik bir tablodur. Yağlanmadan hepatoselüler kansere, karaciğer sirozuna kadar geniş bir klinik tabloya sebep olabilmektedir.

NAFLD terimi kapsayıcı bir tanım ifade etmekte olup alkol dışı yağlı karaciğer (NAFL), alkol dışı steatohepatit (NASH), hepatoselüler kanser (HCC) ve karaciğer sirozu olmak üzere birĐok klinik tabloyu iğermektedir.

NAFL; biyopside, hepatositlerde yağlanma artışı olması ancak balonlaşma dejenerasyonunun bulunmadığı hastalık evresidir.

NASH tablosunda ise yağlanmaya ek olarak balonlaşma dejenerasyonu ve lobüler inflamasyon eşlik etmektedir.

NAFLD'ın alkol ile ilişkili olmaması hastalığın etyopatogenezinin anlaőılmasına Đok fazla katkı sunmamaktadır. Yapılan birĐok Đalıőmada NAFLD'a eşlik eden birĐok komorbidite saptanmıştır. Tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi metabolik sendrom komponentleri ile olan kuvvetli ilişkisi bilinmektedir (2). Toplumda oldukĐa sık gĐrülen ve klinik spektrumu oldukĐa geniş olan bu hastalığın tanımı bu nedenle bĐyĐk Đnem kazanmaktadır.

Bu terimler gĐnĐmĐzde halen kullanılıyor olmasına karşın son dĐnemlerde tanım deĐiőikliĐi ihtiyağı olduğu dĐőĐnĐlmĐőtĐr. Metabolik hastalıklar ile olan sık birlikteliği nedenli tanımındaki deĐiőiklik ile patofizyolojinin daha net anlaşılması amaĐlanmıőtır. Ayrıca yağlı ibaresi ile oluőabilecek olumsuz damgalanmaların ĐnĐne geğilmek istenmiőtır. Delphi Konsensusunda (2020 yılında yapılan) hastalığa alternatif isim olarak metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) ya da metabolik hastalık ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) Đnerisi getirilmiőtır (14).

Bu tanımlamada hastalığın, altta yatan metabolik komponentleriyle olan birlikteliği vurgulanmıştır. Oluşturulan tanımlamada yeni tanı kriterleri belirlenmiş olup herhangi bir kardiyovasküler risk faktörünü bulunduran ve steatozu olan hastaya MASLD tanısı konulması konusunda hemfikir olunmuştur. Ancak yine de bu durumun steatoza sebep olabilecek sekonder bir patolojinin olmadığı anlamına gelmediği vurgulanmış olup, olası nedenlerin dışlanması önerilmiştir. Genç ve kardiyovasküler risk faktörü bulunmayan hastalar kriptojenik steatoz olarak değerlendirilmiştir. İlgili klinisyenin metabolik disfonksiyon ilişkili hepatit şüphesi devam etmesi halinde ek tetkiklere (İnsülin direnci testi (HOMA-IR) ve oral glukoz tolerans testi) gidilerek MASLD tanısının konulmasında insiyatif alınabileceği de belirtilmiştir. Ayrıca bu konsensusta alkol ilişkili karaciğer hastalığı (ALD) ve MASLD'ın beraber eşlik edebileceği metabolik ve alkol ilişkili karaciğer hastalığı (MetALD) tanımı da yapılmıştır (14).

NAFLD tanısının konulmasında ultrasonografi (USG), biyokimyasal belirteç ve moleküller, elastografik yöntemler ve karaciğer biyopsisi kullanılmaktadır. Karaciğer biyopsisi, tanıda altın standart olmasına karşın invazif olması ve olası komplikasyonlar açısından kullanımı kısıtlıdır.

2.1.2 Epidemiyoloji

NAFLD dünyada ve Türkiye'de oldukça sık görülen bir hastalıktır. Dünya genelinde görülme sıklığı %25 olduğu tahmin edilmekte iken NASH insidansı %3-5 arasındadır (1). Ülkemizde NASH sıklığını gösteren yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. Türkiye'de çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada NAFLD insidansı %48,3 olarak görülmüş ve 50 yaş ve üzerindeki için bu oranın %65,5'e çıktığı görülmüştür (15). Bu çalışmada dispepsi tanısı olan hastalar örneklem grubu olarak ele alınmış ve katılımcıların yaklaşık yarısı MAFLD olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca metabolik sendrom ile olan ilişkisi de oldukça açık bir şekilde görülmektedir. Obez hastaların %71,3'ü, diyabetik hastaların %69,3'ü hipertansif hastaların %60,8'i ve dislipidemisi olan hastaların %52,4'ü MAFLD olarak sınıflandırılmıştır.

Ayrıca yakın dönemde Amerika'da yapılan bir çalışmada Endokrin ve İç Hastalıkları Kliniklerindeki diyabet hastalarının yaklaşık %70'inde NAFLD ve yaklaşık %15'inde klinik olarak önemli fibrozis (evre $\geq$ F2) saptanmıştır (16).

Dünya genelinde yapılan bir çalışmada; Dünya'daki ülkeler için yaşam uzunluğu, eğitim düzeyi, okur yazar oranı ve yaşam düzeyi doğrultusunda oluşturulan İnsani Gelişme İndeksi (HDI) değerlendirmesi yapılmış olup puanlaması düşük olan ülkelerde hastalık sıklığının arttığı görülmüştür. Güney Amerika ve Ortadoğu'da, Avrupa ve Avustralya'ya göre hastalık görülme insidansının artışı görülmektedir (17). Asya ülkelerinde karaciğer yağlanması karşın fibrozise gitme sıklığının daha düşük olduğu saptanmıştır. Kuzey Amerika ülkelerine göre fibrozisin siroza ilerlemesinin daha az miktarda olduğu görülmüştür (17).

NASH dünyada karaciğer nakli için ikinci en sık sebep olarak görülmektedir. Önümüzdeki on yıllık süreçte bunun birinci sıraya çıkacağı düşünülmektedir (18). NASH kaynaklı ölümlerde birinci sırayı kardiyovasküler nedenler çekmektedir. Bununla beraber NASH'in toplumda diyet alışkanlıkları, sosyokültürel seviye ve yaşam şekliyle olan bağlantısı bilinmektedir (19). Görülme sıklığının günden güne artmasıyla sessiz bir pandemi haline gelmiş bulunmaktadır. Taşıdığı komorbidite yüküyle sağlık ve maddi yük haline gelmeye başlaması, klinik yaklaşımların ortaya konmasını gerekli kılmaktadır. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL), Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (EASD) ve Avrupa Obezite Çalışmaları Derneğinin önerisiyle obezite ya da herhangi bir metabolik sendrom komponentini taşıyan bireylere USG, karaciğer fonksiyon testleri ve steatoz biyobelirteçlerinin bakılması önerilmiştir (3).

2.1.3 Etyoloji

NAFLD'a sebep olacak birçok etken belirlenmiştir ancak bunların en başında insülin direncinin sebep olduğu bilinmektedir. Metabolik ilişkisinin kuvvetli olması nedeni 2020 yılında toplanan Delphi konsensusunda MAFLD adının verilmesi önerilmiştir. Bununla beraber hastalığın ilerleyişi ve prezentasyonundaki gibi farklılıklara sebep olabilecek heterojen bir tablo mevcuttur. Yaş, cinsiyet, hormonal durum, etnisite, diyet, alkol kullanımı, sigara kullanımı, genetik predispozisyon, mikrobiyota ve metabolik durum gibi birden fazla faktör suçlanmaktadır (Tablo 1) (5). Bu multifaktöriyel durum hastalığın gerek etyolojisinin anlamlandırılmasında gerek de hedefe yönelik tedavinin belirlenmesinde zorluk yaratmaktadır.

Tablo 1: NAFLD’da Etiyolojik Faktörler

• Yaş
• Cinsiyet
• Hormonal Durum
• Etnisite
• Diyet
• Alkol
• Sigara
• Genetik Predispozisyon
• Mikrobiyota
• Metabolik Durum

2.1.4 Patogenez

İnsülin direnci NAFLD patogenezinde başlıca rol oynamaktadır. İnsülin anabolik bir hormon olmakla birlikte glukozun hücrelere girmesini ve karaciğerde depolanmış olan yağ asitlerinin yıkımını sağlamaktadır. Karaciğerde yağ depolanmasının azalmasını ve periferik dokulara gerekli olan enerji ihtiyacının karşılanmasını sağlamaktadır. Ancak insülin direnci, çevre dokularda olan yağ asitlerinin yıkımıyla karaciğerde yağ artışına sebep olmaktadır. Bununla beraber insülin direncinin daha önce yapılan bir çalışmada sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c (SREBP1C)’yi aktive ettiği görülmüştür (20). Bu aktivasyonun karaciğerde yağ birikimine sebep olduğu ve insülin direncinin güçlenmesine neden olduğu görülmüştür.

Yağ asidi oksidasyonu açlık durumunda mitokondriler aracılığıyla serbest yağ asitlerinin kullanılarak vücudun enerji ihtiyacının karşılanmasını sağlayan bir yoldur. Bu sayede karaciğerde depolanmış olan yağ asitleri parçalanarak asetil-coA’lar oluşmaktadır. Asetil-coA daha sonra NADH üretimini sağlayarak vücudun gerekli olan enerji ihtiyacının karşılanmasında önemli bir yolu indüklemektedir. Ancak karaciğerde yağlanma artışının olması durumunda mitokondri bu görevini etkin olarak yerine

getirememektedir. Bu süreçte oluşan serbest oksijen radikalleri mitokondriyal disfonksiyona neden olmaktadır (21).

Endoplazmik retikulumda yanlış katlanan proteinler karaciğerde inflamasyona yol açmaktadır. Verilen bu yanıt ile hepatoselüler toksisiteye ve karaciğerde yağlanma artışına sebep olduğu görülmektedir (22).

Zayıf NASH hastalarında bazı genetik faktörlerin eksprese olduğu ve patogeneizde bunların rol oynadığı görülmüştür. Patatin benzeri fosfolipaz domeni içeren 3 (PNPLA3), glukokinaz düzenleyici protein (GCKR), transmembran 6 süperaile üye-2 (TM6SF2), peroksizom proliferator aktif reseptör gama koaktivatör 1 alfa (PPARGC1A), insan mikrozomal trigliserit transfer protein (MTTP) ve membran bağlayıcı O-acyltransferase domeni içeren 7 (MBOAT7) gibi birçok gen tanımlanmış olup bunlar yağ metabolizmasında rol almaktadır. Bu genetik yapıların polimorfizmi sonucu olarak hepatositlerde yağ birikiminin arttığı ve steatoza neden olduğu görülmüştür (22).

2024 yılında yazılmış olan bir derlemede saymış olduğumuz bu etyolojik maddelerin benzer şekilde HCC gelişimini de etkilediği vurgulanmıştır. Daha ileri evrelerde karşımıza çıkan HCC insidansının gerek genetik gerek de epigenetik nedenlerden dolayı görülme insidansının giderek arttığı görülmüştür (23).

Tüm bunlar haricinde birçok çalışmada bağırsak florasının NAFLD gelişiminde etkili olduğu ve bu floranın bozulması durumunda bağırsaktan karaciğere geçen maddelerin NAFLD oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir (24,25).

2.1.5 Risk Faktörleri

NAFLD için başlıca risk faktörü diyabetes mellitus olmak üzere metabolik sendroma dahil olan obezite, dislipidemi ve hipertansiyon sayılabilir (Tablo 2). Özellikle diyabetes mellitus ile NAFLD arasında yakın bir ilişki olmakla beraber NAFLD, diyabet için ve diyabet de NAFLD için birbirlerinin risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir.

Seri karaciğer biyopsileri alınarak birkaç yıl boyunca elde edilen kanıtlarda, NAFLD'nin NASH'e ilerleme şeklinin doğrusal olmadığı hatta düşünüldüğünden daha dinamik olduğu görülmüştür. Sıradan steatozda, fibroz ilerleme oranının fibroz evresi

başına 14 yıl ve NASH'te fibroz evre başına 7 yıl olduğu tahmin edilmektedir (19). Son birkaç yılda yayımlanan veriler, NAFLD'de karaciğerle ilişkili ölüm riskinin fibrozis evresi arttıkça katlanarak büyüdüğünü göstermektedir (26,27). Bir diğer şaşırtıcı kanıt ise NAFLD'nin genetik olarak aktarılabilir bir komponentinin olduğudur. Farklı etnik gruplar farklı hastalık ilerleme eğilimine neden olmaktadır; hispanikler çok daha duyarlıken siyahiler bu konuda daha az duyarlıdır (19).

Tablo 2: NAFLD Risk Faktörleri

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Kilolu olmak/Obezite	Hiperürisemi
Tip 2 Diyabetes Mellitus	Hipotiroidizm
İnsülin direnci	Barsak mikrobiyotası
Hipertansiyon	Uyku apne sendromu
Metabolik sendrom	Polikistik over sendromu
Dislipidemi	Genetik faktörler: PNPLA3, TM6SF2
	Epigenetik faktörler: DNA metilasyon, mikro RNA'lar

Uyarılma: NAFLD ve NASH'ın küresel yükü: eğilimler, tahminler, risk faktörleri ve önleme (19)

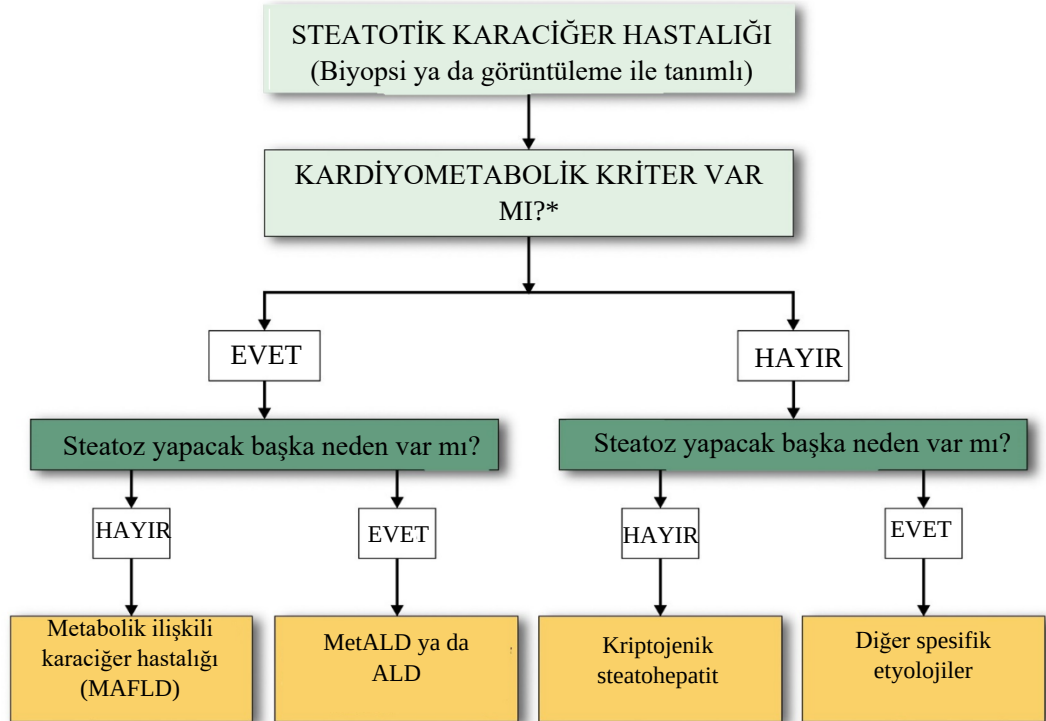
2.1.6 Tanı

NAFLD dünyada gittikçe sıklaşan ve ileri süreçte neden olabileceği komorbiditeler ile ciddi sorunlara yol açabilecek bir hastalıktır. Sebep olduğu bu sonuç nedeniyle tanısının konulması da takip ve tedavi açısından oldukça önem kazanmaktadır. İleri fibrozis evresine kadar genellikle semptom vermemesi hastalığın erken dönemde tanımlanmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Çoğunlukla rastlantısal olarak karaciğer ultrasonografisinde saptanmakta olup bu tetkikin, yapan teknisyenin yorumuna göre değişmesi ve duyarlılığının hafif yağlanmalarda az olması nedeniyle yeterli güvenilirliği yoktur. Altın standart tanı olarak karaciğer biyopsisi önerilmektedir ancak invazif olması ve sadece biyopsi alınan bölgeyi göstermesi gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Biyopsi haricinde kandan çalışılan biyokimyasal parametreler

ve biyokimyasal tetkiklerden elde edilen skorlamalar kullanılmaktadır. Ayrıca görüntüleme olarak da kabaca ultrason tabanlı testler ve manyetik rezonasyon grafi tabanlı testler olarak ikiye ayrılmaktadır. Her testin kısıtlılıkları olması nedeni seçilecek olan en uygun yöntemi kullanmak hem hastalığı erken evrede tanımak hem de gereksiz ileri tetkiklerin olumsuz sonuçlarından kaçınmak açısından önemlidir.

NAFLD tanımlamasında daha önce bahsettiğimiz endişelerden dolayı MAFLD tanımı önerilmiştir (4). NAFLD tanısında, steatoza neden olacak sekonder sebepler dışlandıktan sonra tanı konulması önerilmektedir. Ancak yeni tanımlamada MAFLD'nin sekonder sebeplerle olan steatoza da eşlik edebileceği belirtilmiştir (14). Ayrıca bu isimlendirme, alkol alımı olan ancak altta yatan MAFLD tablosu olan hastaların gözden kaçmasının engellenmesini de amaçlanmıştır. Böylece alkol alımı olan ancak altta yatan metabolik steatozu olan hastalar için MetALD tanımı ortaya konmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: MAFLD Tanı Kriterleri



Uyarılma: Yeni yağlı karaciğer hastalığı isimlendirmesine ilişkin çok toplumlu Delphi uzlaşısı bildirisi (14)

Tablo 4: Kardiyometabolik Kriterler

VKİ $\geq 25\text{kg/m}^2$ ya da bel çevresi $>94\text{ cm}$ (erkek), $>80\text{ cm}$ (kadın) ya da etnisiteye göre düzenleme

Açlık kan şekeri $\geq 100\text{mg/dL}$ ya da tokluk kan şekeri $\geq 140\text{ mg/dL}$ ya da HbA1c $\geq 5.7\%$ ya da tip 2 DM tanısı ya da tip 2 DM için tedavi almak

Kan basıncı $\geq 130/85\text{ mmHg}$ ya da antihipertansif tedavi almak

Serum trigliserit $\geq 150\text{mg/dL}$ ya da lipid düşürücü tedavi almak

Serum HDL-kolesterol $\leq 40\text{mg/dL}$ (erkek) ya da $\leq 50\text{mg/dL}$ (kadın) ya da lipid düşürücü tedavi almak

Uyarılma: Yeni yağlı karaciğer hastalığı isimlendirmesine ilişkin çok toplumlu Delphi uzlaşısı bildirisi (14)

Tanımda değişme olmasının potansiyel kısıtlılıkları da mevcuttur. İlk olarak MAFLD'nin altta yatan primer risk faktörü insülin direnci olup, tanı konulmasında kullanılan metabolik risk faktörlerinin insülin direncini öngörmekteki becerisinin düşük olmasıdır. İkincil olarak da insülin direnci ve steatozun kardiyometabolik risk faktörlerinin yokluğunda da mevcut olabilmesidir. Bu grup hastalar kriptojenik olarak etiketlenebilmektedirler. Bu gibi durumlarda klinisyen ekibin şüphelenmesi halinde ek testlerin (HOMA-IR ya da oral glukoz tolerans testi) kullanılabileceği belirtilmiş ve tanı, ekibin takdirine bırakılmıştır.

2.1.7 Görüntüleme

NAFLD tanısını öngörmekte en sık kullanılan test USG'dir. Ucuz olması ve kolay uygulanabilir olması testin uygulanma sıklığını arttırmaktadır. Uygulayan teknisyenin subjektif yorumuyla değerlendirilen testte karaciğer yağlanma derecesi grade 1-3 arasında sınıflandırılmaktadır. Ultrasonografinin, kilolu bireylerde görüntüleme yeteneğinin az olması ve karaciğer steatoz oranının %30'un altında olması halinde duyarlılığının düşük olması nedeniyle hastalık evresini öngörme becerisi yeterli değildir (28).

Fibroscan [Kontrollü geçici elastografi (VCTE)], makaslama dalga elastografisi (SWE) ve akustik radyasyon kuvveti impulsu (ARFI) ultrason tabanlı elastografik tetkiklerdir. Bu testler karaciğere ultrasonografik dalgalar göndererek

karaciğerin sertliğini ve fibrozis derecesinin ölçülmesini sağlamaktadır. Özellikle SWE tetkiki son dönemlerde daha üstün prediktif becerisi ile öne çıkmaktadır (29,30).

Kontrastsız batın tomografisi de karaciğer yağlanması için kullanılabilir ancak radyasyona neden olması ve yumuşak dokulardaki düşük etkinliği nedeniyle sık kullanılmamaktadır.

Manyetik rezonans (MR) tetkiki, NAFLD tanısında kullanılan ayrıca bir yöntemdir. Yumuşak dokuyu yüksek gösterme becerisi nedeniyle kullanımı önerilmektedir. Manyetik rezonans proton yağ dansite oranı (MR-PDFF), MR tabanlı bir tetkik olup NAFLD hastalarında karaciğerin steatoz derecesini değerlendirmede oldukça başarılıdır. Yine MR-elastografi (MRE) tetkiki de MR tabanlı bir tetkik olup NASH hastalarında fibrozis derecesini değerlendirmek için kullanılmaktadır.

Yapılan bir çalışmada elastografi tetkiklerinden ultrason tabanlı olanlar ile MR tabanlı olanlar karşılaştırılmış olup fibrozis derecesini öngörmekte MRE çok daha üstün bulunmuştur (31).

Görüntüleme yöntemlerini, kesin bir tanı koyma aracı olarak kullanımı önerilmemektedir. Bu tetkiklerin klinik olarak laboratuvar tetkikleriyle beraber kullanımı önerilmektedir. Kılavuzlarda şüphelenilen hastalar için elastografik tetkikler, güçlü öneri düzeyinde bulunmaktadır (32).

2.1.8 Laboratuvar

Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirmede genel olarak alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), 5'nükleotidaz, total ve direkt bilirubin kullanılır. Bu değerler karaciğer hasarı olması durumunda olası etkenin anlaşılması için katkı sağlamaktadırlar.

ALT, karaciğere spesifik bir test olmakla beraber daha çok hepatoselüler hasarı gösterir. AST'nin karaciğer haricinde kalp kası, iskelet kası, eritrosit ve lökosit gibi birçok hücreden salınımı olabilmektedir. Bundan dolayı tek başına karaciğeri değerlendirmek için kullanılmaz (33).

GGT ağırlıklı olarak safra yollarını gösteren enzimdir. Ayrıca böbrek, pankreas, bağırsak ve beyin gibi birçok organdan salınımı da mevcuttur. ALP'nin aksine kemikte bulunmaması nedeni karaciğer patolojilerinin, kemik patolojilerinden ayırt edilmesini sağlamaktadır. Kolestatik hastalıklarda ALP'ye göre daha spesifiktir. Ayrıca çalışmalarda vücut kitle indeksinin arttığı durumlarda GGT seviyesinin de arttığına dair bulgular görülmüştür (34).

NİT, karaciğer fonksiyon testleriyle elde edilen ve kronik karaciğer hastalıklarında fibrozis derecesini öngörmek amacıyla tasarlanan skorlamalardır. Hastalığın aktivitesinin öngörülmesi, takip ve tedavi planlamasının yapılması amacıyla klinik kullanımda önerilmektedir. NİT'ler direkt ve indirekt biyobelirteçler olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Kronik hepatit enfeksiyonlarında ve NAFLD tablosunda kullanılmak için türetilen bu biyobelirteçler birçok klinik çalışmalara da ilham olmuştur.

NİT ilk olarak doksanların sonlarında hepatit C hastalarının fibrozis ilerleyişini değerlendirmek için ortaya konulmuştur. NİT'in karaciğer biyopsisi yerine kullanımı önerilmez. NİT'lerin ilerlemiş fibrozisi dışlamada etkinlikleri yüksektir ancak pozitif belirleyicilik değerleri düşüktür. Bundan dolayı ilerlemiş fibrozisi olan hastaların tanısının atlanma riski mevcuttur. Kılavuzlarda risk grubundaki hastalara ilk olarak fibrozis-4 (FIB-4) skorunun bakılması önerilmektedir (16,32). FIB-4 skoru 1,3 altında olan hastalar düşük riskli olarak sınıflandırılır ve yıllık olarak takibi önerilmektedir. FIB-4 skoru 2,67 üstünde bulunan hastalar, fibrozis açısından yüksek riskli olarak gruplandırılmış olup olası hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonlar açısından Endokrinoloji ve Gastroenteroloji takibi önerilmektedir. Bu değerler arasında kalan hastalar içinse diğer NİT'ler ya da fibroscan ile tekrar değerlendirilme önerilmektedir.

Hepatik fibrozis ilerledikçe ALT değeri düşmekte ve AST değeri stabil kalmaktadır. Böylece AST:ALT oranı (AAR) arttıkça ilerlemiş fibrozisi olan hastalar saptanmaktadır (29). Çalışmalar kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı sirozda AAR >1 oranının kullanılabileceğini göstermiştir. Daha sonraki geniş çalışmalar daha düşük doğruluk gösterse de AAR <0,8 oranın, HCV ve NAFLD'da yüksek negatif prediktif değeri olabileceğini göstermiştir. Benzer olarak AST-platelet oran indeksi (APRI) benzer şekilde türetilmiş olup NAFLD'a uygulanmıştır. Tanı performansını arttırmak

için FIB-4 ve NAFLD fibrozis skoru (NFS) geliştirilmiştir. FIB-4 yüksek negatif prediktif değeri, NFS ise pozitif prediktif değeri ile öne çıkmaktadırlar (35).

Birçok test AST, ALT ve trombosit sayısını içermektedirler. Bu biyokimyasal testlerin normal aralıkta olması ya da aralık dışında olmasına bakılmaksızın test değerlendirmesi yapılabilinmektedir. Ancak unutulmamalıdır ki ALT seviyelerinin yaşa bağlı düşmesi AAR testinin yanlış yüksek çıkmasıyla sonuçlanabilmektedir. Bu durum NFS ve FIB-4 performansını da etkilemektedir. Bu durumu kontrol altına almak için yaşa göre ayarlanmış <2.0 ve $<0,12$ eşik değerlerinin kullanılması, 65 yaş üstü hastalarda önerilmektedir (36).

Direkt biyobelirteçler, fibrojenesis ve ekstraselüler matriks yeniden şekillenmesi sürecinde dolaşıma salınan komponentlerin ölçümüne dayanmaktadır. Hiyaluronik asit ve pro-kollajen 3 gibi basit biyobelirteçlerin kusurlu performansı değerlendirildiğinde biyobelirteçlerin tek tek kullanılmasındansa bunları içeren birleşik panellerin kullanılmasının daha doğru olduğu kanıtlanmıştır (37).

Gelişmiş karaciğer fibrozis testi (ELF); hiyalüronik asit, pro-kollajen 3 ve TIMP1 ile oluşan panel ile hesaplanmaktadır. İlk olarak HCV için üretilmiş olsa da şuan yaygın olarak kullanılmaktadır (38). Bu testin orta dereceli fibrozis ve ileri dereceli fibrozis tespiti için NFS'den biraz daha iyi olduğu bildirilmiştir (37).

Tablo 5: İndirekt Biyobelirteç Paneli

AST:ALT oranı (AAR)	AST (IU/L)/ALT (IU/L)
AST-platelet oranı (APRI)	$(AST (IU/L)/(ULN))/platelet \text{ sayısı } (\times 10^9/L) \times 100$
Fibrozis-4 indeks	$Yaş \times AST (IU/L)/platelet \text{ sayısı } (\times 10^9/L) \times \sqrt{ALT (IU/L)}$
NAFLD fibrozis skoru (NFS)	$-1.675 + 0.037 \times \text{yaş (yıl)} + 0.094 \times BMI (kg/m^2) + 1.13 \times$ $Bozulmuş \text{ açlık glikozu ya da T2DM (evet} = 1, \text{ hayır} = 0) +$ $0.99 \times AST/ALT - 0.013 \times platelet \text{ sayısı } (\times 10^9/L) - 0.66 \times$ $albümin (g/dl)$

Uyarılma: Non-invaziv biyobelirteçlerin hepatoloji pratiğine etkisi: Geçmiş, bugün ve gelecek (29)

Tablo 6: Direkt Biyobelirteç Paneli

ELF
FibroTest
FibroMeter NAFLD
Hepascore
ADAPT
FIBC3
ABC3D

Uyarılma: Non-invaziv biyobelirteçlerin hepatoloji pratiğine etkisi: Geçmiş, bugün ve gelecek (29)

2.1.9 Biyopsi

Karaciğer biyopsisi NASH tanısının konulmasında halen daha altın standart yöntemdir. Kılavuzlarda ileri evre düşünülen hastalarda tanının doğrulanması amacıyla önerilmektedir (32). Ancak yine de biyopsinin ne zaman yapılacağı konusunda kesin kanıya varılmış değildir.

Steatoz, biyopside yağ damlacık birikimi şeklinde görülür. Makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma olarak ikiye ayrılır. NASH hastalarında daha çok makroveziküler olarak görülür. Mikroveziküler yağlanmanın baskın olarak görülmesi beklenmez. Mikroveziküler yağlanma mitokondriyal hasarı gösteriyor olup daha çok ileri fibrozis evrelerinde görülür ve prognozu kötüdür (39). NASH histolojik tanısı için hepatositlerde en az %5 yağlanma olması gerekmektedir (40). Steatoz ciddiyetini değerlendirirken hepatositlerde; hafif steatoz için %5-33 arası, orta dereceli steatoz için %34-66 ve ileri derece steatoz için %66 üstü yağlanma oranı aranmaktadır. NASH tanısı koymak için ise hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu ve asiner zon 3'de lobüler inflamasyonun yağlanmaya eşlik etmesi gerekmektedir (41). Portal inflamasyon, Mallory-Denk cisimcikleri, glikojene nükleus, apoptozis, megamitokondri ve demir birikimi gibi diğer patolojik değişiklikler görülebilse de tanı için yeterliliği ya da gerekliliği yoktur (42).

Hepatosit balonlaşması; büyümüş hepatosit (normalin 1,5- 2 katı) ve yuvarlak, seyrek sitoplazmalı yapı için kullanılan tanımlamadır. Kolestaza bağlı tüysü dejenerasyon, balonlaşmayı taklit edebilse de kolestazda görülen duktüler reaksiyon

ve bulunduğu yer (NAFLD'da perisentral, kolestazda periportal) kolayca ayırt edilmesine yardımcı olur.

Lobüler inflamasyon genellikle hafiftir. Başlıca lenfositler ve makrofajlardan oluşan küçük enflamatuar hücre odaklarından karakterizedir. Mallory-Denk cisimcikleri mevcut olmadığı sürece az sayıda plazma hücresi görülebilir ve küçük nötrofil kümeleri nadirdir. Şiddetli bir lobüler inflamasyon durumunda, başta alkol veya ilaçlar olmak üzere diğer eşlik eden nedenler düşünülmelidir (43).

NASH'li bireylerde fibrozis gelişebilir ve yaklaşık %20'si siroza ilerleme gösterir. Tipik NASH fibrozu, genellikle bölge 3'te başlayan ve tek hepatositlerin etrafında hassas bir çerçeve oluşturan sinüzoidal kollajen birikimi ile karakterizedir. Çoğu vakada daha sonra periportal fibrozis gelişir ve bunu köprüleme (esas olarak santral-portal) fibrozisi izler.

NAFLD sirozu diğer etyolojilere bağlı sirozdan ayırt edilemeyebilir. Sirotik evrede steatoz tamamen ortadan kalkabilir. Geçmişte bu durum kriptojenik sirozun yanlış teşhisine yol açmıştır (44).

Mallory-Denk cisimleri (MDB) balonlaşmış hepatositlerin sitoplazmasında, esas olarak ara filamentlerden oluşan kümelenmiş eozinofilik hücre iskeleti olarak görülebilir. Alkolik/kolestatik karaciğer hastalıkları, primer biliyer kolanjit ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi diğer durumlarda da görülebilirler. MDB'lerin NASH'de alkolik hepatite göre daha az sayıda ve daha az gelişmiş olduğu belirtilmektedir. Hepatosit hasarına katkıda bulunan bir unsur olarak anlamları hala bilinmemektedir. MBD oluşumu geri dönüşümlüdür ve hepatosit canlılığını azaltmamaktadır (45).

Hastalığın alkolik olmayan doğasını histolojik olarak belirlemek genellikle zordur. Alkolik hepatitte Mallory-Denk cisimcikleri içeren hepatositler daha belirgin olma eğilimindedir ve genellikle satellitoz olarak adlandırılan bir lezyon olan polimorfonükleer lökositlerle çevrilidir. Belirgin bilirubinostaz ve sklerozan hiyalin nekrozu alkolik hepatitin özellikleridir. İyi kompanse edilmiş ALD durumunda NAFL veya NASH'ten ayırım yapmak imkânsız olabilir.

Klinik araştırmalarda ve günlük patoloji uygulamaları sırasında karaciğer biyopsisini değerlendirme için çeşitli evreleme ve derecelendirme sistemleri

mevcuttur. Bunlardan günümüzde başlıca kullanılan 2 sistem NAFLD aktivite skoru (NAS) ve steatoz-aktivite-fibrozis (SAF) skora sistemleridir (40,46).

NAS skora sistemi 2005 yılında Kleiner ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. NAS, steatoz, lobüler inflamasyon ve balonlaşmanın toplamı olarak tanımlanmıştır. Doğrulama çalışmasında NAS skoru 1 veya 2, NASH için negatif anlamına gelirken NAS skoru 5-8 kesin NASH tanısı ile korelasyon göstermiştir (40)

Steatoz-Aktivite-Fibrozis (SAF) skora sistemi 2012 yılında Avrupa Yağlı Karaciğer İlerlemesinin Engellenmesi Konsorsiyumu (FLIP) tarafından önerilmiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinin saf steatoz ve normal karaciğerle karşılaştırıldığında farklılık göstermediği gözlemine dayanarak, SAF skorunda aktivite parametreleri sadece balonlaşma ve lobüler inflamasyonu içerirken, steatoz ayrı olarak değerlendirilir (46).

2.1.10 Tedavi

NAFLD görülme sıklığı artış eğiliminde olup 2030 da siroza neden olan hastalıklarda birinci sıraya yerleşeceği öngörülmektedir. Bundan dolayı hastalığın teşhisi kadar tedavisi de oldukça önem kazanmaktadır. Toplumda düzensiz beslenme ve neden olduğu obezite ile ilişkili komorbiditelerden kaynaklanan birçok risk faktörleri mevcuttur. Tüm bu nedenlere yönelik kılavuzlarda önerilen farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler mevcuttur.

Bunların en başında hayat tarzı değişiklikleri gelmektedir. Düşük karbonhidratlı diyetler kilo alımını azaltmakta ve NASH ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Hastalara ilk yaklaşım olarak düşük kalori içerikli diyetler önerilmektedir. Günlük olarak hastalara 1200-1500 kcal diyet önerilmektedir (47). Çalışmalar yüksek yağlı diyetlerin intrahepatik trigliserit seviyesini arttırdığını ve NASH oluşumuna neden olduğunu göstermiştir. Ancak aşırı serbest yağ asidinden kısıtlı diyet yapmanın da yine serum trigliserit seviyelerinde artışa neden olduğu görülmektedir. Hastalara doymamış yağ asidinden zengin olan akdeniz tipi diyet önerilmektedir. Çoklu ya da tekli doymamış yağ asidinden zengin besinlerin NASH gelişimini kısıtladığı görülmüştür (48).

Bağırsak mikrobiyotasının bozulması sonucu NAFLD geliştiğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda probiyotik kullanımı desteklenmiş olup hastanın klinik tablosunda olumlu gelişmelere neden olduğu gösterilmiştir (49).

Farmakolojik olmayan tedavi önerilerinden en önemlisi hiç şüphesiz fiziksel egzersizdir. Birçok klinik kılavuzda fiziksel egzersiz önerilmiş olup kilo verilmesi teşvik edilmiştir (3).

Güncel durumunda halen daha NASH tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı ilaç bulunmamaktadır. Ancak yapılan klinik çalışmalarda fayda sağladığı bilinen ilaçlar vardır. Yüksek dozda E vitamini verilen hastalarda steatoz skorunda gerileme olduğu görülmüştür ancak fibrozisi gerilettiğine dair bulgu saptanmamıştır (50). Ancak yüksek doz E vitaminin hemorajik inme ve prostat kanserine neden olduğuna dair tartışmalar mevcut olup bu durumlar açısından riskli hastalarda dikkatli kullanılması gerekmektedir.

2010 yılında yapılan PIVENS çalışmasının pioglitazon tedavi grubunda plasebo grubuna göre steatoz skorunda gerileme olduğuna ve fibrozis derecesinde de ilerleme olmadığına dikkat çekilmiştir (51). Bu çalışmada tedavi alan grubun NASH iyileşmesi iki kattan daha fazla olarak kaydedilmiştir. Başka bir çalışma ise NAS skorunda gerileme olmasının yanında fibroziste de gerileme olduğunu saptamıştır (52).

Glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), kilo verme ve diyabet için endikasyon alan ilaçlar olmasına karşın NASH tedavisinde de umut vadetmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda NASH için olumlu sonuçlar elde edilse de halen daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kapsamda birçok GLP-1 RA çalışmaları sürmektedir.

Harrison ve arkadaşları tarafından yapılmakta olan faz 3 MAESTRO-NASH çalışmasının 52. hafta sonuçlarında yeni bir tiroid hormon reseptör beta antagonisti olan resmetirom tedavisinin NASH hasta grubunda, fibroziste kötüleşme olmadan NASH rezolüsyonuna neden olduğu ve NAS skorunda kötüleşme olmadan fibroziste en az bir evre iyileşmeye sebep olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca resmetirom tedavisinin aterojenik dislipidemi üzerine de olumlu etkisi olduğu kaydedilmiştir (53).

2.2 NASH VE S İNDEKS İLİŞKİSİ

S indeksi 2010 yılında Zhou ve arkadaşları tarafından kronik hepatit B hastalarında fibrozis derecesini öngörmek amacıyla ortaya atılmıştır. Çalışmada S indeksinin fibrozis derecesini öngörmeye başarılı olduğu kaydedilmiştir (13). Ekin ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada S indeksinin kronik hepatit B tanısı olan hastalarda fibrozis derecesini değerlendirmede diğer NİT'e üstünlüğü gösterilmiştir (54). Literatür taramasında S indeksinin NASH hastalarında bu bağlamda bir çalışması olmadığı görülmüştür.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tek merkezli, kesitsel, retrospektif klinik çalışmaya Kasım 2016-Aralık 2024 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniğinde takip edilen hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamız 22.11.2023 tarihli ve 2023/273 sayılı akademik kurul kararı ile onaylanmıştır. Hastaların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik verilerinin yanı sıra, laboratuvar verileri, patoloji tanıları ve radyolojik test sonuçları da dahil olmak üzere çalışmaya ilişkin tüm veriler, hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelenerek elde edilmiştir. Çalışmaya 83 biyopsi tanı NASH hastası, 11 biyopsi tanı steatoz hastası ve 83 sağlıklı kontrol grup katılımcısı olmak üzere toplamda 177 vaka dahil edilmiştir.

NASH tanısı için 6 aydan uzun süredir karaciğer fonksiyon test yüksekliği olan hastalardan USG’de en az grade 1 yağlanma olması şartı arandı. Ayrıca bu hastalarda viral hepatit, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, hemokromatoz vb sekonder steatoza sebep olabilecek patolojiler, serolojik ve biyokimyasal tetkikler çalışılarak dışlandı. Hastaların karaciğer biyopsisi yaklaşık 8-10 saatlik açlık sonrası yapıldı. Hastaların yakın dönemde alınmış olan kanlarındaki biyokimyasal parametreler (kolesterol değerleri, AST, ALT, ALP, GGT, bilirubinler) ve hemogram değerleri kaydedildi (Roche Cobas C8000CORE, Mindray BC-6000, Türkiye).

Kontrol grubu herhangi bir karaciğer hastalığı (viral hepatit, otoimmün hepatit, iskemik hepatit, toksik hepatit, Wilson hastalığı ve hemokromatoz) olmayan, belirtilen miktarın üzerinde alkol kullanımı olmayan ve karaciğer hasarı oluşturabilecek ilaç (östrojen, kortikosteroid, amiodaron ve TNF alfa inhibitörü) kullanmayan hastalardan oluşturuldu.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri (İçleme Kriterleri):

1. 18 yaş üstünde olanlar
2. Biyopsi ile NASH hastalığı tanısı alanlar
3. Biyopsi ile steatoz tanısı alanlar

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

1. Viral hepatit, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, iskemik hepatit, toksik hepatit ve hemokromatoz tanısı olanlar
2. Yetersiz karaciğer örnekleri içeren biyopsi materyaline sahip olanlar
3. Sürekli ilaç alım öyküsünün (östrojen, kortikosteroid, amiodaron ve TNF alfa inhibitörü) olması
4. Kadınlar için 20 gr/gün, erkekler için 30 gr/gün den fazla alkol alımı olan hastalar

Karaciğer biyopsisi, hastalara 16 gauge Hepafix iğne kullanılarak, 8-10 saatlik gece açlığını takiben lokal sedasyon verilerek ultrasonografi eşliğinde tecrübeli klinisyen tarafından yapıldı. Biyopsi örneklerinde en az 12 adet portal alan içeren ve en az 15mm uzunlukta olan örnekler çalışmaya dahil edildi ve bağımsız tecrübeli hepatopatologlar tarafından değerlendirildi. Tüm biyopsi örnekleri fiksasyon amacıyla formalinli solüsyona alındı ve parafin bloklara gömüldü. Seri kesitler (4mm aralıklarla) kesilerek Hematoksilen Eozin (H&E) ve Masson Trikrom ile boyandı. Tüm NASH olan hastaların karaciğer biyopsileri NAS skarlama sistemi (Tablo 7) kullanılarak puanlandı.

Tablo 7: NAS Skarlama Sistemi

Steatoz derecesi	Lobüler inflamasyon	Hepatoselüler balonlaşma
0: <5%	0: Yok	0: Yok
1: 5-33%	1: <2 odak/20x alan	1: Hafif, az
2: 33-66%	2: 2-4 odak/20x alan	2: Orta düzeyde artmış, birçok
3:>66%	3: >4 odak/20x alan	

NAS skoru 0-8 arası puanlandırılmaktadır. NAS skoru 0-2 olan hastalar basit steatoz, 3-4 olanlar sınırda steatohepatit ve NAS skoru ≥ 5 olan hastalar kesin steatohepatit olarak kabul edildi (40).

Tablo 8: Fibrozis Derecesi (Masson-Trikrom boyası ile değerlendirilerek)

0	Yok
1a	Hafif zon 3'te sinüzoidal fibrozis (trikrom boyası ile kullanılarak)
1b	Orta derecede zon 3'te sinüzoidal fibrozis (H&E incelemesinde tespit edilebilir)
1c	Sadece portal fibrozis
2	Bölge 3'te sinüzoidal fibrozis ve periportal fibrozis
3	Köprüleşme fibrozisi
4	Siroz

Fibrozis derecesi 0 ve 1 olanlar (F0, F1) hafif fibrozis, 2 ve üzerine olanlar (F2, F3 ve F4) ileri fibrozis olarak sınıflandırıldı.

Araştırmada değerlendirilen NİT, toplanan hasta verileri kullanılarak tablo 9'da gösterilen formüller ile hesaplanarak elde edildi ve çalışmaya dahil edildi.

Tablo 9: İndirekt İnvazif Olmayan Belirteçler ve Formülleri

Fibrozis belirteçleri	Formülü
APRI	$[(AST/AST \text{ üst limiti}) / PLT(10^9/L)] \times 100$
FIB-4	$(Yaş \times AST) / (PLT(10^9/L) \times \sqrt{ALT})$
AAR	AST / ALT
AAPRI	$AAR / PLT(10^9/L)$
GPR	$(GGT / GGT \text{ üst limiti}) / PLT(10^9/L) \times 100$
King's skoru	$(Yaş \times AST \times INR) / PLT(10^9/L)$
Fibro-Q	$[10 \times Yaş \times AST \times INR] / [PLT(10^9/L) \times ALT]$
S İndeks	$(1000 \times GGT) / (PLT(10^9/L) \times Albümin^2)$
PLR	$PLT(10^9/L) / Lenfosit(10^9/L)$

APRI, AST-Platelet oranı indeksi; FIB-4, fibrozis-4 indeksi; AAR, AST-ALT oranı; AAPRI, AAR/Platelet oranı indeksi; GPR, GGT-PLT oranı indeksi; PLR, platelet-lenfosit oranı indeksi.

Uyarılma: GPR, King's Skoru ve S-İndeksi, kronik Hepatit B hastalarında karaciğer fibrozunu tahmin etmede diğer invaziv olmayan fibroz belirteçlerinden üstündür (54).

Verilerin istatistiksel analizi SPSS version 26 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde ortalama $\pm$ SS, ortanca (1-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanıldı. Normal dağılan sayısal verilerle iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Independent simple t-testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi kullanıldı. One-Way ANOVA testi sonucunda aralarında anlamlı fark bulunan gruplarda, anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için post hoc Sheffe ve Tamhane testleri kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle iki bağımsız grubun karşılaştırılması Man-

Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,19'un altında ilişki yok, 0,20-0,39 arası düşük, 0,40-0,69 arası orta, 0,70-0,89 arası yüksek, 0,90'ın üstü çok yüksek ilişki olarak kabul edildi. Pozitif işaretli korelasyon katsayıları değişkenlerin birlikte artıp azaldığına, negatif işaretli korelasyon katsayıları ise değişkenlerden biri artarken diğerinin azaldığına veya tam tersine işaret etmektedir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İndekslerin hastalıkları öngörmedeki tanısal karar verdirici özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi ile incelendi. Anlamlı sınır değerler Youden indeksi $[\max(\text{sensitivite} + \text{spesifisite} - 1)]$ kullanılarak belirlendi. Belirlenen sınır değerlerin sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 11 steatoz, 83 NASH ve 83 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 178 kişi dahil edildi. Steatoz, NASH ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı, yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (BMI) değerleri benzerdi (sırasıyla p=0,054; p=0,189; p=0,508; p=0,179; p=0,286) (Tablo 10).

Tablo 10: Steatoz, NASH ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş ve Vücut Ölçüm Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Steatoz Grubu (n=11)	NASH Grubu (n=83)	Kontrol Grubu (n=83)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet				
Kadın	8 (72,7)	30 (36,1)	30 (36,1)	0,054 ^a
Erkek	3 (27,3)	53 (63,9)	53 (63,9)	
	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Yaş/yıl	48,18±15,37 50,0 (40,0-60,0)	41,42±13,65 42,0 (31,0-53,0)	40,25±12,09 39,0 (31,2-51,0)	0,189 ^b
Boy/cm	172,0	169,83±9,88 173,00 (162,50-178,00)	168,14±5,82 170,00 (162,50-173,25)	0,508 ^c
Kilo/kg	108,0	93,13±19,38 90,0 (77,0-115,0)	80,29±17,01 81,50 (66,00-93,25)	0,179 ^c
BMI/kg/m ²	36,6	31,08±5,40 30,84 (26,71-37,00)	28,35±5,89 27,24 (23,91-31,74)	0,286 ^c

^aKi-kare testi; ^bOne-Way ANOVA; ^cKruskall-Wallis H testi

Çalışmaya dahil edilen NASH hastaları ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı, yaş, boy, kilo ve BMI değerlerinin de benzer olduğu belirlendi (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11: NASH ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş ve Vücut Ölçüm Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	NASH Grubu (n=83)	Kontrol Grubu (n=83)	p
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kadın	30 (36,1)	30 (36,1)	0,999 ^a
Erkek	53 (63,9)	53 (63,9)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Yaş/yıl	41,42±13,65 42,0 (31,0-53,0)	40,25±12,09 39,0 (31,2-51,0)	0,602 ^b
Boy/cm	169,83±9,88 173,00 (162,50-178,00)	168,14±5,82 170,00 (162,50-173,25)	
Kilo/kg	93,13±19,38 90,0 (77,0-115,0)	80,29±17,01 81,50 (66,00-93,25)	0,146 ^c
BMI/kg/m ²	31,08±5,40 30,84 (26,71-37,00)	28,35±5,89 27,24 (23,91-31,74)	

^aKi-kare testi; ^bIndependent simple t test; ^cMann-Whitney U testi

Steatoz, NASH ve kontrol grubunun hemoglobin değerleri benzerdi (p=0,411). Gruplar arasından platelet değerleri açısından fark vardı (p=0,026). Fark steatoz hastalarının platelet değerlerinin NASH hastalarından yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi. Kontrol grubunun ortalama platelet hacmi (MPV) değeri steatoz grubundan anlamlı ve daha yüksekti (p=0,010). Gruplar arasında beyaz küre (WBC), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), ortalama kırmızı küre hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), nötrofil ve lenfosit sayıları açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12: Steatoz, NASH ve Kontrol Grubunun Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Steatoz Grubu ¹ (n=11)	NASH Grubu ² (n=83)	Kontrol Grubu ³ (n=83)	p	post -hoc
	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Hemoglobin(g/dl)	14,26±1,46 13,80 (13,00- 15,30)	14,86±1,59 14,71 (14,00- 16,10)	14,62±1,69 15,05 (13,45- 16,00)	0,411 ^a	

Platelet(mm ³)	289,63±85,06 263,00 (212,00-363,00)	241,59±65,17 249,00 (192,00-278,00)	261,34±61,76 259,00 (218,50-307,75)	0,026 a	1>2
WBC(mm ³)	7266,36±1600,7 6 7600,00 (6000,0-8300,0)	7296,83±1870,6 4 7090,00 (6100,00-8100,00)	6958,86±1895,3 5 6675,00 (5892,50-7897,50)	0,495 b	
RDW(fL)	44,24±8,46 40,70 (38,50-44,60)	41,58±4,02 41,10 (38,90-42,90)	42,31±3,50 42,00 (39,50-44,07)	0,115 a	
MPV(fL)	9,45±1,32 9,20 (8,80-10,10)	9,67±1,19 9,80 (8,80-10,40)	10,15±0,99 10,10 (9,42-10,90)	0,010 a	3>1
MCV(fL)	86,60±6,98 85,50 (81,50-88,00)	85,28±4,62 85,50 (83,00-88,40)	87,03±5,32 87,70 (84,50-90,10)	0,086 a	
MCHC(g/L)	33,09±1,37 33,20 (32,50-34,20)	34,06±5,23 33,80 (33,30-34,70)	-	0,087 c	
Nötrofil(x10 ³ hücre/uL)	4,52±1,24 4,80 (3,50-5,50)	4,05±1,35 4,00 (3,20-4,50)	3,94±1,37 3,71 (3,09-4,80)	0,401 a	
Lenfosit (x10 ³ hücre/uL)	2,08±0,55 2,20 (1,70-2,46)	2,35±0,77 2,30 (1,90-2,69)	2,30±0,68 2,20 (1,87-2,68)	0,509 a	

^aOne-Way ANOVA; ^bKruskall-Wallis H testi; ^cMann-Whitney U testi

NASH grubunun kontrol grubuna göre MPV ortalaması anlamlı ve daha düşüktü (p=0,006). NASH ve kontrol grubun diğer hemogram parametreleri ise benzerdi (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13: NASH ve Kontrol Grubunun Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	NASH Grubu ² (n=83)	Kontrol Grubu ³ (n=83)	p
	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Hemoglobin(g/dl)	14,86±1,59 14,71 (14,00-16,10)	14,62±1,69 15,05 (13,45-16,00)	0,336 ^a
Platelet(mm ³)	241,59±65,17 249,00 (192,00-278,00)	261,34±61,76 259,00 (218,50-307,75)	0,054 ^a
WBC (mm ³)	7296,83±1870,64 7090,00 (6100,00-8100,00)	6958,86±1895,35 6675,00 (5892,50-7897,50)	0,286 ^b
RDW (fL)	41,58±4,02 41,10 (38,90-42,90)	42,31±3,50 42,00 (39,50-44,07)	0,217 ^a

MPV(fL)	9,67±1,19 9,80 (8,80-10,40)	10,15±0,99 10,10 (9,42-10,90)	0,006^a
MCV(fL)	85,28±4,62 85,50 (83,00-88,40)	87,03±5,32 87,70 (84,50-90,10)	0,026 ^a
Nötrofil(x10 ³ hücre/uL)	4,05±1,35 4,00 (3,20-4,50)	3,94±1,37 3,71 (3,09-4,80)	0,554 ^a
Lenfosit (x10 ³ hücre/uL)	2,35±0,77 2,30 (1,90-2,69)	2,30±0,68 2,20 (1,87-2,68)	0,467 ^a

^aIndependent simple t test; ^bMann-Whitney U testi

Steatoz, NASH ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 13'te gösterildi. ALT ve AST değeri NASH grubunda, steatoz ve kontrol grubuna göre anlamlı ve daha yüksekti ($p<0,001$). Gruplar arasında ALP değeri açısından anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Fark NASH grubunun ALP değerinin kontrol grubundan yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. Steatoz ve NASH grubunun GGT değerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Total bilirubin değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Farkın NASH grubun GGT değerinin kontrol grubundan daha yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi. Glikoz değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Farkın NASH grubun glikoz değerinin kontrol grubundan daha yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi. Albümin değeri kontrol grubunda steatoz grubundan daha anlamlı ve daha yüksekti ($p=0,008$). Ürik asit değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Farkın NASH grubun ürik asit değerinin steatoz ve kontrol grubundan daha yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi. Steatoz grubunun sodyum değeri NASH ve kontrol grubundan, kontrol grubunun sodyum değeri NASH grubundan anlamlı ve daha yüksekti ($p=0,008$). Steatoz grubun laktat dehidrogenaz (LDH) değeri, NASH ve kontrol grubundan, NASH grubunun LDH değeri kontrol grubundan anlamlı ve daha yüksekti ($p<0,001$). Sedimentasyon değerinin steatoz grubunda NASH ve kontrol grubundan anlamlı ve daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,002$). C-reaktif protein (CRP) ve glikolize hemoglobin (HbA1C) değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,002$). Farkın NASH grubun CRP ve HbA1C değerinin kontrol grubundan daha yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi. Steatoz, NASH ve kontrol grubun diğer biyokimyasal parametreleri ise benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Steatoz, NASH ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Steatoz Grubu ¹ (n=11)	NASH Grubu ² (n=83)	Kontrol Grubu ³ (n=83)	P	post- hoc
	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
ALT(IU/ml)	43,45±25,67 40,00 (18,00- 71,00)	105,78±66,81 94,00 (50,00- 137,00)	20,84±9,50 19,00 (14,25- 24,00)	<0,001 ^a	2>1,3
AST (IU/ml)	32,00±13,31 29,00 (19,00- 48,00)	64,43±48,03 53,00 (39,00- 74,00)	18,46±5,10 18,00 (14,00- 21,00)	<0,001 ^a	2>1,3
ALP (U/L)	91,79±32,73 81,78 (67,00- 123,00)	93,96±39,78 82,00 (71,00- 110,00)	68,43±16,58 69,00 (56,00- 80,75)	<0,001 ^b	2>3
GGT (U/L)	72,91±57,21 48,00 (37,00- 110,00)	89,65±101,54 62,00 (41,00- 100,00)	20,68±9,78 18,50 (13,00- 24,75)	<0,001 ^a	1,2>3
Total bilirubin (mg/dl)	0,60±0,33 0,60 (0,36- 0,80)	0,88±0,78 0,70 (0,50- 1,00)	0,60±0,74 0,50 (0,36- 0,64)	<0,001 ^a	2>3
Direk bilirubin (mg/dl)	0,14±0,06 0,13 (0,008- 0,19)	0,18±0,15 0,14 (0,11- 0,19)	0,16±0,09 0,14 (0,09- 0,21)	0,717 ^a	
Glikoz (mg/dl)	93,30±17,59 98,00 (77,00- 102,00)	110,02±40,15 100,13 (91,00- 114,00)	91,25±22,99 86,00 (81,00- 94,75)	<0,001 ^a	2>3
Total protein (g/dl)	7,34±0,51 7,20 (6,90- 8,00)	7,17±1,11 7,40 (6,90- 7,70)	7,17±0,39 7,10 (6,80- 7,50)	0,849 ^b	
Albümin (mg/dl)	4,20±0,44 4,20 (4,00- 4,45)	4,42±0,35 4,45 (4,30- 4,60)	4,51±0,26 4,50 (4,32- 4,70)	0,008 ^b	3>1
Ürik asit (mg/dl)	4,61±1,27 4,70 (4,00- 6,00)	6,06±1,58 5,85 (4,80- 7,22)	5,00±1,09 4,90 (4,12- 5,70)	<0,001 ^b	2>1,3
Kalsiyum (mg/dl)	9,55±0,48 9,55 (9,07- 9,92)	9,59±0,85 9,60 (9,30- 10,00)	9,48±0,37 9,50 (9,20- 9,70)	0,256 ^a	
Potasyum (mmol/L)	4,41±0,32 4,50 (4,12- 4,60)	4,37±0,42 4,40 (4,15- 4,66)	4,43±0,30 4,40 (4,20- 4,60)	0,672 ^b	

Sodyum (mmol/L)	141,63±1,18 142,00 (140,25- 142,75)	139,31±2,46 139,00 (138,00- 141,00)	140,15±2,16 140,00 (139,00- 142,00)	0,008^b	1>2,3 3>2
LDH (U/L)	247,33±13,20 250,00 (233,00)	219,71±60,62 208,50 (171,00- 247,50)	177,45±55,60 167,00 (142,50- 188,00)	<0,001^a	1>2,3 2>3
Üre (mg/dl)	13,73±1,86 13,94 (12,13- 14,00)	14,60±6,00 13,53 (11,67- 15,87)	13,32±3,45 13,51 (11,67- 15,87)	0,220 ^b	
Kreatinin (mg/dl)	0,80±0,10 0,83 (0,75- 0,87)	0,91±0,18 0,90 (0,80- 0,97)	0,85±0,17 0,86 (0,72- 1,00)	0,065 ^b	
Sedimentasyon (mm/h)	26,67±17,15 24,00 (11,00)	15,12±14,44 10,50 (4,25- 21,50)	7,58±6,11 5,00 (4,00- 9,00)	0,002^a	1>2,3
CRP (mg/dl)	3,41±2,56 2,75 (1,30- 6,25)	8,29±18,50 3,37 (1,78- 9,12)	2,02±2,19 1,40 (0,60- 3,00)	<0,001^a	2>3
İnsülin (µU/mL)	9,35	17,21±8,24 19,09 (8,24- 22,78)	14,05±5,87 13,40 (8,64- 19,80)	0,535 ^a	
HbA1C%	6,65±0,45 6,65 (6,30)	7,23±2,42 6,20 (5,62- 8,05)	5,77±0,93 5,50 (5,20- 5,95)	0,002^a	2>3
Alfa fetoprotein (ng/mL)	3,00±0,72 3,00 (2,49)	3,55±2,09 3,07 (1,77- 4,81)	3,96±2,01 4,21 (1,83)	0,825 ^a	
APTT/sn	26,30±2,06 26,90 (24,00)	27,98±4,75 27,80 (23,65- 30,20)	28,43±2,66 28,80 (26,55- 30,70)	0,651 ^b	
INR	0,96±0,04 1,00 (0,90- 1,00)	1,16±1,34 0,97 (0,91- 1,04)	0,99±0,07 1,00 (0,90- 1,00)	0,448 ^a	

^aKruskall-Wallis H testi; ^bOne-Way ANOVA

NASH grubundaki hastaların kontrol grubuna göre ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, glikoz, ürik asit, LDH, sedimentasyon, HbA1C değerlerinin anlamlı ve daha yüksek, sodyum değerinin anlamlı ve daha düşük olduğu saptandı (p<0,05) (Tablo 15).

Tablo 15: NASH ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	NASH Grubu (n=83)	Kontrol Grubu (n=83)	p
	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
ALT (IU/ml)	105,78±66,81 94,00 (50,00-137,00)	20,84±9,50 19,00 (14,25-24,00)	<0,001 ^a
AST (IU/ml)	64,43±48,03 53,00 (39,00-74,00)	18,46±5,10 18,00 (14,00-21,00)	<0,001 ^a
ALP (U/L)	93,96±39,78 82,00 (71,00-110,00)	68,43±16,58 69,00 (56,00-80,75)	<0,001 ^b
GGT (U/L)	89,65±101,54 62,00 (41,00-100,00)	20,68±9,78 18,50 (13,00-24,75)	<0,001 ^a
Total bilirubin (mg/dl)	0,88±0,78 0,70 (0,50-1,00)	0,60±0,74 0,50 (0,36-0,64)	<0,001 ^a
Direk bilirubin (mg/dl)	0,18±0,15 0,14 (0,11-0,19)	0,16±0,09 0,14 (0,09-0,21)	0,557 ^a
Glikoz (mg/dl)	110,02±40,15 100,13 (91,00-114,00)	91,25±22,99 86,00 (81,00-94,75)	<0,001 ^a
Total protein (g/dl)	7,17±1,11 7,40 (6,90-7,70)	7,17±0,39 7,10 (6,80-7,50)	0,971 ^b
Albümin (mg/dl)	4,42±0,35 4,45 (4,30-4,60)	4,51±0,26 4,50 (4,32-4,70)	0,054 ^b
Ürik asit (mg/dl)	6,06±1,58 5,85 (4,80-7,22)	5,00±1,09 4,90 (4,12-5,70)	<0,001 ^b
Kalsiyum (mg/dl)	9,59±0,85 9,60 (9,30-10,00)	9,48±0,37 9,50 (9,20-9,70)	0,099 ^a
Potasyum (mmol/L)	4,37±0,42 4,40 (4,15-4,66)	4,43±0,30 4,40 (4,20-4,60)	0,376 ^b
Sodyum (mmol/L)	139,31±2,46 139,00 (138,00-141,00)	140,15±2,16 140,00 (139,00-142,00)	0,032 ^b
LDH (U/L)	219,71±60,62 208,50 (171,00-247,50)	177,45±55,60 167,00 (142,50-188,00)	0,001 ^a
Üre (mg/dl)	14,60±6,00 13,53 (11,67-15,87)	13,32±3,45 13,51 (11,67-15,87)	0,089 ^b
Kreatinin (mg/dl)	0,91±0,18 0,90 (0,80-0,97)	0,85±0,17 0,86 (0,72-1,00)	0,072 ^b
Sedimentasyon (mm/h)	15,12±14,44 10,50 (4,25-21,50)	7,58±6,11 5,00 (4,00-9,00)	0,004 ^a
CRP (mg/dl)	8,29±18,50 3,37 (1,78-9,12)	2,02±2,19 1,40 (0,60-3,00)	<0,001 ^a
İnsülin (µU/mL)	17,21±8,24 19,09 (8,24-22,78)	14,05±5,87 13,40 (8,64-19,80)	0,488 ^a
HbA1C %	7,23±2,42 6,20 (5,62-8,05)	5,77±0,93 5,50 (5,20-5,95)	0,001 ^a
Alfa fetoprotein (ng/mL)	3,55±2,09 3,07 (1,77-4,81)	3,96±2,01 4,21 (1,83)	0,651 ^a
APTT/sn	27,98±4,75 27,80 (23,65-30,20)	28,43±2,66 28,80 (26,55-30,70)	0,748 ^b
INR	1,16±1,34 0,97 (0,91-1,04)	0,99±0,07 1,00 (0,90-1,00)	0,271 ^a

^aMann-Whitney U test; ^bİndependet simple t test

Gruplar arasında folat ve ferritin değerleri açısından anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0,034$; $p=0,001$). Fark NASH grubundakilerin kontrol grubuna göre folat ve ferritin değerlerinin daha yüksek olmasından kaynaklıydı. Kontrol grubunun demir değeri steatoz ve NASH grubundan anlamlı ve daha yüksekti ($p=0,011$) (Tablo 16).

Tablo 16: Steatoz, NASH ve Kontrol Grubunun Bazı Vitamin, TSH ve Demir Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Steatoz Grubu ¹ (n=11)	NASH Grubu ² (n=83)	Kontrol Grubu ³ (n=83)	p ^a	post-hoc
	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
B12 (pg/mL)	329,33±126,01 292,00 (224,50-446,00)	351,75±135,89 315,00 (258,00-427,00)	315,97±153,55 288,00 (221,50-369,00)	0,189	
Folat (ng/mL)	10,03±3,81 11,70 (5,66)	8,70 (2,92 8,71 (7,21-10,77)	7,71±3,79 6,60 (5,32-9,04)	0,034	2>3
Ferritin (ng/mL)	49,86±49,21 17,00 (12,65-103,50)	152,82±167,23 115,00 (37,15-198,95)	73,08±75,30 46,00 (20,15-94,10)	0,001	2>3
D vitamini (ng/mL)	50,53	19,42±11,39 15,50 (10,57-27,66)	27,57±18,65 22,40 (14,93-39,89)	0,435	
TSH (mIU/mL)	1,88±0,77 2,03 (1,04-2,61)	2,26±1,51 1,92 (1,20-2,62)	1,87±1,01 1,63 (1,17-2,35)	0,755	
Demir (µU/mL)	80,33±18,33 82,00 (70,75-90,25)	85,80±36,46 81,00 (58,00-108,50)	89,41±37,87 89,00 (59,00-112,25)	0,011	3>1,2
Ansature Demir (mikrogram/dl)	323,83±55,50 334,50 (265,50-373,00)	320,49±74,19 305,00 (235,00-361,00)	267,29±70,07 265,00 (222,50-294,00)	0,122	

^aKruskal-Wallis H testi

NASH grubunun folat, ferritin ve ansature demir değeri ortancası kontrol grubuna göre anlamlı ve yüksekti (sırasıyla $p=0,019$; $p=0,001$; $p=0,010$). NASH ve kontrol grubunun B12, D vitamini, TSH, demir değerleri benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: NASH ve Kontrol Grubunun Bazı Vitamin, TSH ve Demir Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	NASH Grubu (n=83)	Kontrol Grubu (n=83)	p ^a
	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
B12 (pg/mL)	351,75±135,89 315,00 (258,00-427,00)	315,97±153,55 288,00 (221,50-369,00)	0,073
Folat (ng/mL)	8,70 (2,92) 8,71 (7,21-10,77)	7,71±3,79 6,60 (5,32-9,04)	0,019
Ferritin (ng/mL)	152,82±167,23 115,00 (37,15-198,95)	73,08±75,30 46,00 (20,15-94,10)	0,001
D vitamini (ng/mL)	19,42±11,39 15,50 (10,57-27,66)	27,57±18,65 22,40 (14,93-39,89)	0,133
TSH (mIU/mL)	2,26±1,51 1,92 (1,20-2,62)	1,87±1,01 1,63 (1,17-2,35)	0,197
Demir (µU/mL)	85,80±36,46 81,00 (58,00-108,50)	89,41±37,87 89,00 (59,00-112,25)	0,569
Ansature Demir (mikrogram/dl)	320,49±74,19 305,00 (235,00-361,00)	267,29±70,07 265,00 (222,50-294,00)	0,010

^aMann-Whitney U test

Steatoz hastalarının total kolesterol, HDL, LDL değerleri NASH ve kontrol grubundaki hastalardan anlamlı ve daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,001; p=0,002; p=0,006). Gruplar arasında trigliserit değerleri açısından anlamlı fark vardı (p=0,009). Fark NASH grubunun trigliserit değerinin kontrol grubundan yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı (Tablo 18).

Tablo 18: Steatoz, NASH ve Kontrol Grubunun Kan Lipit Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Steatoz Grubu ¹ (n=11)	NASH Grubu ² (n=83)	Kontrol Grubu ³ (n=83)	p	post-hoc
	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
Total kolesterol (mg/dl)	252,67±39,45 260,50 (218,25-278,00)	202,60±52,00 196,50 (174,00-236,75)	186,44±33,66 187,00 (163,00-211,50)	0,001^b	1>2,3
HDL (mg/dl)	70,50±12,95 72,00 (57,50-81,25)	45,79±9,34 46,00 (39,00-51,75)	48,27±13,36 46,00 (39,50-57,00)	0,002^a	1>2,3

LDL (mg/dl)	154,17±31,90 158,00 (124,50-185,25)	115,82±39,59 110,00 (90,25-138,50)	106,45±33,31 104,00 (84,00-131,00)	0,006^b	1>2,3
Trigliserit (mg/dl)	139,67±46,28 129,00 (101,50-181,00)	212,49±137,65 194,50 (100,25-274,00)	155,86±113,32 134,00 (85,00-182,00)	0,009^a	2>3

^aKruskall-Wallis H testi; ^bOne-Way ANOVA

NASH grubunun total kolesterol ve trigliserit değeri kontrol grubuna göre anlamlı ve daha yüksekti (sırasıyla p=0,028; p=0,003). NASH ve kontrol grubun HDL ve LDL değerleri benzerdi (sırasıyla p=0,473; p=0,125) (Tablo 19).

Tablo 19: NASH ve Kontrol Grubunun Kan Lipit Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	NASH Grubu ² (n=83)	Kontrol Grubu ³ (n=83)	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Total kolesterol (mg/dl)	202,60±52,00 196,50 (174,00-236,75)	186,44±33,66 187,00 (163,00-211,50)	0,028^b
HDL (mg/dl)	45,79±9,34 46,00 (39,00-51,75)	48,27±13,36 46,00 (39,50-57,00)	0,473 ^a
LDL (mg/dl)	115,82±39,59 110,00 (90,25-138,50)	106,45±33,31 104,00 (84,00-131,00)	0,125 ^b
Trigliserit (mg/dl)	212,49±137,65 194,50 (100,25-274,00)	155,86±113,32 134,00 (85,00-182,00)	0,003^a

^aMann-Whitney U testi; ^bIndependent simple t test

Steatoz, NASH ve kontrol grupları ile fibrozis belirteçlerinin karşılaştırılması Tablo 20’de gösterildi. Gruplar arasında APRI skorları açısından fark vardı (p<0,001). Fark NASH grubunun APRI skor ortancasının steatoz ve kontrol grubundan, steatoz grubunun APRI skor ortancasının kontrol grubundan daha yüksek olmasından kaynaklıydı. NASH grubunun AAR skoru steatoz ve kontrol grubundan anlamlı ve daha düşük olduğu belirlendi (p<0,001). Gruplar arasında AAPRI skorları açısından fark vardı (p<0,001). Fark kontrol grubunun AAPRI skor ortancasının NASH grubundan daha yüksek olmasından kaynaklıydı. Gruplar arasında GPR ve FIB-4 skorları açısından fark vardı (p<0,001). Fark NASH grubunun skor ortancalarının kontrol grubundan daha yüksek olmasından kaynaklıydı. Fibro-Q, King’s score ve S indeks değerleri NASH grubunda steatoz ve kontrol grubundan anlamlı ve daha

yüksek saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasında PLR skoru açısından fark vardı ($p=0,002$). Fark steatoz grubunun skor ortancasının NASH grubundan daha yüksek olmasından kaynaklıydı.

Tablo 20: Steatoz, NASH ve Kontrol Grubunun Fibrozis Belirteçlerinin Karşılaştırılması

Fibrozis belirteçleri	Steatoz Grubu ¹ (n=11)	NASH Grubu ² (n=83)	Kontrol Grubu ³ (n=83)	p ^a	post-hoc
	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
APRI	0,30±0,18 0,24 (0,16)	0,76±0,77 0,52 (0,40-0,94)	0,20±0,16 0,17 (0,12-0,24)	<0,001	2>1,3 1>3
AAR	0,84±0,24 0,72 (0,69-1,05)	0,69 (0,33 0,60 (0,46-0,84)	0,98±0,31 0,94 (0,76-1,11)	<0,001	2<1,3
AAPRI	0,0032±0,0013 0,0033 (0,0019- 0,0044)	0,0034±0,0026 0,0024 (0,0019- 0,0034)	0,0041±0,0026 0,0036 (0,0027- 0,0048)	<0,001	3>2
GPR	0,41±0,43 0,22 (0,14-0,53)	0,64±1,27 0,34 (0,25-0,65)	0,13±0,13 0,10 (0,006-0,15)	<0,001	2>3
Fibro-Q	1,60±0,98 1,55 (0,71-2,60)	2,93±11,19 1,00 (0,63-1,72)	1,84±1,90 1,43 (1,00-2,09)	0,019	2>1,3
King's Skor	5,54±3,41 4,68 (2,86-9,30)	20,02±53,86 8,58 (5,71-12,48)	3,67±4,72 2,88 (1,69-4,25)	<0,001	2>1,3
S İndeks	5259,14±5358,10 2817,03 (1694,89- 7737,02)	8801,20±17334,39 4903,09 (3352,39- 10195,38)	1866,61±1642,18 1471,28 (883,69- 2345,26)	<0,001	2>1,3
PLR	140,87±28,07 146,11 (131,42- 157,82)	113,26±58,56 108,18 (80,65- 126,29)	123,03±62,90 113,03 (95,98- 138,99)	0,002	1>2
FIB-4	0,92±0,47 0,85 (0,50-1,37)	1,30±1,21 0,91 (0,67-1,28)	0,75±0,78 0,61 (0,43-0,84)	<0,001	2>3

^aKruskall-Wallis H testi

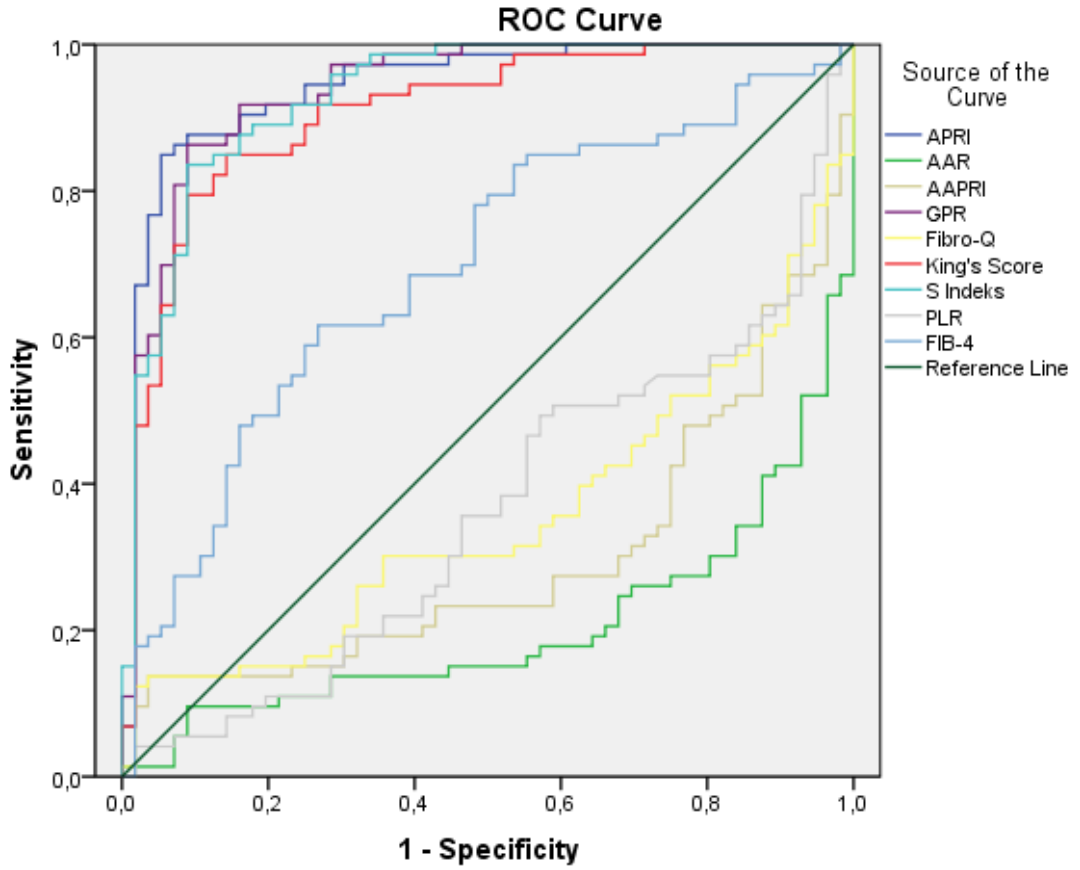
NASH grubunda APRI, GPR, Fibro-Q, King's skor, S indeks ve FIB-4 değerleri kontrol grubundan anlamlı yüksek, AAR, AAPRI ve PLR değerleri anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21: NASH ve Kontrol Grubunun Fibrozis Belirteçlerinin Karşılaştırılması

Fibrozis belirteçleri	NASH Grubu (n=83)	Kontrol Grubu (n=83)	p ^a
	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
APRI	0,76±0,77 0,52 (0,40-0,94)	0,20±0,16 0,17 (0,12-0,24)	<0,001
AAR	0,69±0,33 0,60 (0,46-0,84)	0,98±0,31 0,94 (0,76-1,11)	<0,001
AAPRI	0,0034±0,0026 0,0024 (0,0019-0,0034)	0,0041±0,0026 0,0036 (0,0027-0,0048)	<0,001
GPR	0,64±1,27 0,34 (0,25-0,65)	0,13±0,13 0,10 (0,006-0,15)	<0,001
Fibro-Q	2,93±11,19 1,00 (0,63-1,72)	1,84±1,90 1,43 (1,00-2,09)	0,005
King's Skor	20,02±53,86 8,58 (5,71-12,48)	3,67±4,72 2,88 (1,69-4,25)	<0,001
S İndeks	8801,20±17334,39 4903,09 (3352,39-10195,38)	1866,61±1642,18 1471,28 (883,69-2345,26)	<0,001
PLR	113,26±58,56 108,18 (80,65-126,29)	123,03±62,90 113,03 (95,98-138,99)	0,024
FIB-4	1,30±1,21 0,91 (0,67-1,28)	0,75±0,78 0,61 (0,43-0,84)	<0,001

^aMann-Whitney U testi

Çalışmada sağlıklı kontrol grubu ve NASH hastaları için hesaplanan fibrozis belirteçlerinin tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi ile incelendi (Şekil 1).



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 1: Sağlıklı Kontrol ve NASH Hastalarında İndeksler İçin ROC Eğrisi (AAR, AAPRI, Fibro-Q, PLR için azalan, diğer belirteçler için artan değerler NASH için tanısal)

NASH ve kontrol hastaların ayırımında APRI, AAR, AAPRI, GPR, Fibro-Q, King's skor, S indeks, PLR ve FIB-4 indeksleri için hesaplanan AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). APRI değeri için belirlenen 0,29 cut-off değerinin hasta ve kontrol grubunun ayırımında %88,0 sensitivite, %90,4 spesifisiteye, AAR değeri için belirlenen 0,73 cut-off değerinin %80,7 sensitivite, %71,1 spesifisiteye, AAPRI değeri için belirlenen 0,0029 cut-off değerinin %72,3 sensitivite, %65,1 spesifisiteye, GPR değeri için belirlenen 0,21 cut-off değerinin %84,3 sensitivite, %90,4 spesifisiteye, Fibro-Q değeri için belirlenen 4,58 cut-off değerinin %12,3 sensitivite, %98,2 spesifisiteye, King's Skor değeri için belirlenen 5,39 cut-off değerinin %79,5 sensitivite, %91,1 spesifisiteye, S indeks değeri için belirlenen

2451,77 cut-off değerinin %89,2 sensitivite, %78,3 spesifisiteye, PLR değeri için belirlenen 89,94 cut-off değerinin %84,3 sensitivite, %37,8 spesifisiteye FIB-4 değeri için belirlenen 0,84 cut-off değerinin %59,0 sensitivite, %73,5 spesifisiteye, sahip olduğu hesaplandı.

Tablo 22: Sağlıklı Kontrol ve NASH Hastaları İçin Hesaplanan İndekslerin ROC Analiz Sonuçları

İndeksler	AUC (%95 GA)	P	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)
APRI	0,943 (0,900-0,985)	<0,001	0,29	88,0	90,4	90,1	88,2
AAR	0,796 (0,718-0,874)	<0,001	0,73	80,7	71,1	73,6	78,7
AAPRI	0,712 (0,631-0,793)	<0,001	0,0029	72,3	65,1	67,4	70,1
GPR	0,935 (0,898-0,971)	<0,001	0,21	84,3	90,4	89,7	85,2
Fibro-Q	0,646 (0,551-0,741)	0,005	4,58	12,3	98,2	90,0	46,2
King's Skor	0,907 (0,854-0,960)	<0,001	5,39	79,5	91,1	92,1	77,3
S İndeks	0,923 (0,884-0,962)	<0,001	2451,77	89,2	78,3	80,4	87,8
PLR	0,602 (0,515-0,688)	0,024	89,94	84,3	37,8	57,9	70,5
FIB-4	0,709 (0,630-0,788)	<0,001	0,84	59,0	73,5	69,0	64,2

AUC: Area under the curve; PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer

Hastaların NASH skor ortancası 4 (3-5), fibrotik skor ortancası 1 (0-1) idi. Fibrotik skora göre NASH hastalarının ise %74,7'sinde hafif, %25,3'ünde ileri fibrozis olduğu saptandı (Tablo 23).

Tablo 23: NASH Hasta Grubunda Fibrozis Derecelerinin Dağılımı

NASH Grubu (n=83)	
Fibrozis Grubu	
Hafif Fibrozis	62 (74,7)
İleri Fibrozis	21 (25,3)

NASH hasta grubunda hafif ve ileri fibrozisi olan hastaların fibrozis belirteçlerinin karşılaştırılması Tablo 24'te gösterildi. İleri fibrozisi olanların APRI,

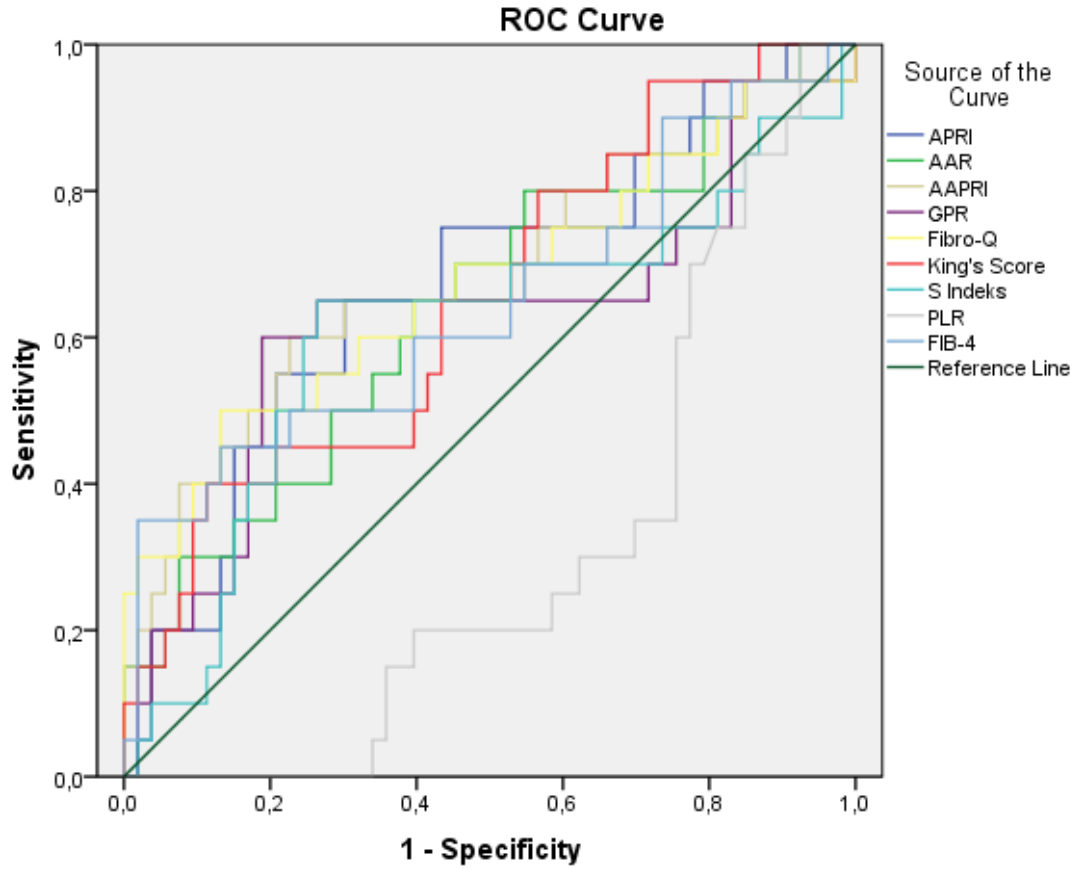
AAPRI, Fibro-Q, King's skor ve FIB-4 değerleri anlamlı ve daha yüksek, PLR değeri anlamlı ve daha düşüktü ($p<0,05$). NASH hastalarında hafif ve ileri fibrozisi olan hastaların AAR, GPR ve S indeksleri benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 24: NASH Hastalarında, Hafif ve İleri Fibrozisi Olanlarda Fibrozis Belirteçlerinin Karşılaştırılması

Fibrozis belirteçleri	Tüm NASH Grubu	Hafif Fibrozis (n=62)	İleri Fibrozis (n=21)	p ^a
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
APRI	0,52 (0,40-0,94)	0,47 (0,36-0,71)	0,86 (0,47-1,06)	0,009
AAR	0,60 (0,46-0,84)	0,56 (0,46-0,74)	0,69 (0,51-1,10)	0,061
AAPRI	0,0024 (0,0019-0,0034)	0,0022 (0,0019-0,0029)	0,0031 (0,0021-0,0086)	0,013
GPR	0,34 (0,25-0,65)	0,32 (0,24-0,48)	0,65 (0,24-0,93)	0,054
Fibro-Q	1,00 (0,63-1,72)	0,94 (0,60-1,33)	1,50 (0,74-6,11)	0,023
King's Skor	8,58 (5,71-12,48)	7,82 (5,18-11,45)	9,89 (7,34-26,28)	0,045
S İndeks	4903,09 (3352,39-10195,38)	4401,94 (3332,08-7354,89)	8372,83 (3370,17-12296,40)	0,077
PLR	108,18 (80,65-126,29)	109,62 (86,49-134,25)	83,75 (77,39-108,04)	0,006
FIB-4	0,91 (0,67-1,28)	0,88 (0,64-1,16)	1,03 (0,72-3,54)	0,037

^aMann-Whitney U testi

Çalışmada NASH hastaları için hesaplanan fibrozis belirteçlerinin fibrozis derecelerini öngörmedeki tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi ile incelendi (Şekil 2) ve ROC analiz sonuçları Tablo 25'te gösterildi.



Şekil 2: NASH Hasta Grubunda Hafif ve İleri Fibrozis Hastalarında İndeksler İçin ROC Eğrisi (PLR için azalan, diğer belirteçler için artan değerler ileri fibrozis için tanısal)

Hafif ve ileri fibrozisi olan NASH hastalarının ayırımında APRI, AAPRI, Fibro-Q, King's skor, PLR indeksleri için hesaplanan AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). APRI değeri için belirlenen 0,79 cut-off değerinin hafif-ileri fibrozis ayırımında %57,1 sensitivite, %80,6 spesifisiteye, AAPRI değeri için belirlenen 0,0029 cut-off değerinin %61,9 sensitivite, %74,2 spesifisiteye, Fibro-Q değeri için belirlenen 1,73 cut-off değerinin %50,0 sensitivite, %86,8 spesifisiteye, King's Skor değeri için belirlenen 16,18 cut-off değerinin %40,0 sensitivite, %88,7 spesifisiteye, PLR değeri için belirlenen 86,64 cut-off değerinin %75,8 sensitivite, %61,9 spesifisiteye sahip olduğu hesaplandı.

Tablo 25: NASH Hasta Grubunda Hafif ve İleri Fibrozis Hastalarında İndekslerinin ROC Analiz Sonuçları

İndeksler	AUC (%95 GA)	p	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)
APRI	0,670 (0,527-0,813)	0,026	0,79	57,1	80,6	50,0	84,7
AAR	0,643 (0,497-0,790)	0,060					
AAPRI	0,683 (0,532-0,834)	0,016	0,0029	61,9	74,2	44,8	85,2
GPR	0,625 (0,461-0,788)	0,103					
Fibro-Q	0,674 (0,519-0,828)	0,023	1,73	50,0	86,8	58,8	82,1
King's Skor	0,653 (0,512-0,794)	0,045	16,18	40,0	88,7	57,1	79,7
S İndeks	0,608 (0,448-0,769)	0,155					
PLR	0,697 (0,574-0,819)	0,010	86,64	75,8	61,9	85,5	46,4
FIB-4	0,644 (0,489-0,800)	0,058					

AUC: Area under the curve; PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer

5.TARTIŞMA

NAFLD insidansı toplumda oldukça sık olmakla birlikte, önümüzdeki 10 yıl içerisinde karaciğer nakline sebep olan hastalıklarda birinci sırada olması beklenilmektedir. NAFLD'ın dünyada görülme sıklığı yaklaşık olarak %25 civarındayken NASH görülme sıklığı ise %3-5 civarındadır (19). Yapılan çalışmalara göre NAFLD'dan NASH'e ilerleme oldukça dinamik bir süreç olup yapılan seri biyopsiler ile kanıtlanmıştır. Fibrozis derecesi arttıkça mortalite de giderek artmaktadır (26). NASH'in sebep olduğu karaciğer sirozundan HCC'ye kadar birçok komplikasyonlar mevcut olup en sık ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (6).

Bu sebeplerle NASH tanısının konulması ve fibrozis derecesinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Her ne kadar kesin tanı biyopsi ile konulsa da işlemin komplikasyon riski ve değerlendirmenin gözlemciye bağlı göreceli olması nedeniyle sık tercih edilmemektedir. Kılavuzlarda NİT'den bahsedilmekte olup ilk değerlendirmede kullanılması önerilmiştir. Yüksek riskli değerlendirilen hastaların bir üst basamağa yönlendirilmesi ve hatta gerekirse karaciğer biyopsisi ile doğrulanması önerilmektedir (32).

Günümüzde tanımlanmış birçok NİT mevcut olup çalışmamızda, daha öncesinde kronik hepatit B hastalarında üstünlüğü gösterilmiş olan S indeksinin NASH hastalarında diğer NİT'e göre fibrozis derecelerini öngörmeye karşılaştırmasını değerlendirdik. S indeksi 2010 yılında Zhou ve arkadaşları tarafından tasarlanmış olup ALP, GGT ve albümin parametrelerinden elde edilmektedir. Kolay formülasyonu ve ileri fibroziste yüksek tahmin becerisiyle diğer NİT'lere oranla daha avantajlı görülmüştür. Böylece S indeksinin önemli fibrozisi, hastaların %42,5'inde doğru bir şekilde tahmin edebildiği görülmüştür (13).

Çalışmamızda tek bir merkezde biyopsi ile NASH ve steatoz tanısı konulan hastaları çalışmaya dahil ettik. Toplamda 177 vaka dahil edilmiş olup steatoz grubunda 11 hasta, NASH grubunda 83 hasta ve sağlıklı kontrol grubunda 83 katılımcı araştırmaya dahil edilmiştir. NASH hasta grubu ve kontrol grubu, kadın ve erkek olarak birebir eşit sayıda çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada gruplar arasında yaş

ortalaması benzer olarak görülmüş olup istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Alınan veriler baz alınarak yapılan karşılaştırmalarda ferritin ve trigliserit seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmış olup yapılan çalışmalarla paralel olarak saptandı. Youzhao ve arkadaşları tarafından yapılan çok değişkenli analizlerde ferritin ve trigliseritin NAFLD açısından bağımsız risk faktörü olarak görüldüğü değerlendirilmiştir (55). Yine aynı çalışmada hemoglobin ve platelet seviyelerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmış ancak çalışmamızda anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır. Platelet ilişkili belirteçlerin NAFLD hastalarında karşılaştırıldığı bir makalede; çalışmamıza benzer olarak NASH hastalarında, MPV değerinde anlamlı azalma olduğu görülmüş ve bunun erken karaciğer enflamasyonu ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır(56). Ferritin değerleri üzerine yapılan başka bir çalışmada ise demir metabolizması ile NAFLD arasındaki ilişki gösterilmiş ve ferritin seviyelerinin NASH hastaları için prognostik faktör olduğu saptanmıştır (57). Hastaların AST, ALT ALP, GGT, total bilirubin, glikoz, ürik asit, sodyum, LDH ve sedimentasyon değerlerinde anlamlı farklılık saptanmış olup NASH grubunda sodyum seviyelerinde azalan, diğer parametrelerde artan değerler ilişkili bulunmuştur. Yine HgA1c ve CRP seviyelerinde de NASH grubunda kontrol gruba göre anlamlı artış saptanmıştır.

Çalışmamızda trigliserit seviyelerinin, NASH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artışı saptanmıştır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinlerde (HDL) ise kontrol grubuna göre sırasıyla azalma ve artış saptanmış ancak p değeri anlamlı olarak görülmemiştir. 2011 yılında Amerikan Gastroenteroloji Derneği dergisinde yayımlanan Williams ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, çalışmamıza benzer olarak her iki grup arasında da yüksek ve düşük dansiteli lipoproteinlerde anlamlı değişim saptanmamışken trigliserit seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır (58). NAFLD hastalarında aterosklerotik dislipidemiye yatkınlık bilinmektedir. LDL seviyeleri NAFLD hastalarında düşük saptanmasa da daha aterosklerotik olan LDL alt tiplerinin kanda fazla olduğu çalışmalarda görülmüştür (59,60). Kantartzis ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada HDL seviyelerinde de aynı şekilde daha aterosklerotik olan alt tiplerinde artış olabileceği ancak partikül sayımında normal saptanabileceği görülmüştür (60).

2024 yılında yapılmış olan bir meta analizde birçok merkezden alınan veriler karşılaştırılmış ve kullanımda olan birçok NİT kullanılmıştır. Çalışmada NASH hastalarında herhangi bir fibrozis evresinde ya da sirotik evrede FIB-4 kullanımının üstünlüğü vurgulanmıştır. Artmış ve ileri fibroziste ise sırasıyla FibroMeter ve ELF skorlaması önerilmiştir (61). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise herhangi fibrozisi göstermede yapılan AUROC analizinde S indeksi (0,923), FIB-4'e göre (0,709) daha üstün olarak görülmüştür. Ancak hafif fibrozis (F0, F1) ile ileri fibrozisi (F2-F4) değerlendiren analizde ise S indeksinin öngörebilme becerisi yetersiz olarak değerlendirilmiştir ($p=0,077$). Yine aynı analizde FIB-4 skoru, hafif ve ileri fibrozisi ayırt edebildiği ancak APRI ve PLR skorunun diğer NİT'lere göre ayırt edebilme becerisinin daha üstün olduğu görülmüştür (FIB-4: $p=0,037$; APRI: $p=0,009$; PLR: $p=0,006$). 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada S indeksi, yüksek riskli NASH hastalarında (NAS skoru ≥ 4 ve fibrozis ≥ 2) değerlendirilmiş olup çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak ileri derecede fibrozisi ayırt etmede diğer NİT'lere göre düşük tanısal etkinlik göstermiştir (62). Çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak FIB-4 skorunun ileri fibrozisi ayırt etmede tanısal açıdan yetersiz olduğu ancak ileri fibrozisi, hafif fibrotik ya da fibrotik olmayan karaciğerden ayırt etmede başarılı olduğu yapılan birçok çalışmada ve meta analizde görülmüştür (63–65). APRI skoru yapılan araştırmalarda her ne kadar fibrozis derecesini öngörmeye yüksek özgüllüğe sahip olsa da duyarlılık açısından düşük değere sahip olması çalışmamızdaki verilerin literatüre olan uyumunu doğrular niteliktedir (66,67).

Çalışmamızda konu etmiş olduğumuz S indeksi ile elde edilen bulgularda, hafif fibrotik ve fibrotik olmayan karaciğer ile ileri derecede fibrotik karaciğer ayrımını yapabileceği ayrıca tüm diğer NİT'lere göre en yüksek duyarlılığa (%89,2) ve yüksek tanısal doğruluk becerisine sahip olabileceği görüldü (AUC:0,923, $p<0,001$). Bu da S indeksinin, NASH taramasında diğer NİT'lere olan üstünlüğünü gösterebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kolay formülasyonu nedeniyle S indeksi, klinik kullanımda diğer NİT'lere göre kolay hesaplanabilmesi nedeniyle üstünlük sağlamaktadır. Ancak ele almış olduğumuz çalışma grubunda veri heterojenitesi nedeniyle istatistiksel analizlerde yeterli güvenilir sonuçlar elde edilememiş olup bu konuda daha geniş ve homojen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda ayrıca biyopsi tanıılı steatoz hastalarını da dahil etmiş olup 3 grubu beraber olarak da ayrıca değerlendirdik. Değerlendirmede S indeksi, APRI, AAR, Fibro-Q ve King's Skor'un 3 grup analizinde, NASH grubunu steatoz grubundan da ayırt edebilme becerisinin olabileceği görüldü. Ayrıca bir diğer bulgumuz da APRI skorunun yalnız steatoz grubunu NASH grubundan değil ayrıca sağlıklı gruptan da istatistiksel olarak anlamlı ayırtılabildiği oldu. Literatür araştırmalarımızda biyopsi tanıılı steatoz gruplarının kontrol ve NASH grubuyla karşılaştırmasına dair çalışmaya rastlanamamıştır. Bizim çalışmamız bu konuda literatüre katkı sunmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda da steatoz grubundaki hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak güvenilir sonuçlar elde edilememiş olup bu konuda yapılacak olan daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde insülin direncinin arttığı ve küresel pandemi boyutuna geldiği konjonktürde, basit NİT ile steatoz, NASH ve sağlıklı bireyleri ayırt edebiliyor olmanın klinik taramadaki önemi yadsınamazdır.

3 grup analizinde, biyokimyasal parametre değerlendirmesinde klinik olarak GGT ve sodyum değerlerindeki farklılık anlamlı olarak değerlendirildi. Diğer parametrelerde anlamlı artış saptanmadı. Steatoz grubundaki kolesterol değer yüksekliği, hasta sayısının az olması ve verilerdeki eksiklik nedeniyle klinik açıdan anlamlı değerlendirilmedi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki çalışmaya dahil edilen verilerin heterojen olmasıdır. Bundan dolayı yapılan analizlerin keskinlik payı düşük olarak değerlendirilmiştir. Bir diğer husus tek merkezli çalışma olmasıdır. Bu durum daha geniş hasta evrenine erişilmesini engellemektedir. Başka bir kısıtlılık olarak steatoz grubundaki hasta sayısının az olmasının, 3 grup arasında yapılan istatistiksel analizlerde güç kısıtlılığına neden olduğu değerlendirilmiştir. Son olarak ise çalışmanın kesitsel, retrospektif olarak yapılmış olması nedeniyle toplanan verilerin geriye yönelik olarak taranması ve bu durumdan kaynaklanan eksik verilerin mevcut olması durumudur.

6.SONUÇLAR

S indeksi, NASH hastalarında tarama amaçlı kullanılabilir. Fibrozis dereceleri arasında ayırt etme becerisinin kısıtlı olmasına karşın NASH grubunu saptamada yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olması ve 3 adet basit biyokimyasal parametre ile kolay bir şekilde hesaplanabilir olması diğer NİT'lere göre üstünlüğü olabileceği kanaatindeyiz. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışmamız literatürde bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Literatürde S indeksi hakkında NASH hastalarında yeterli çalışma bulunmamakta olup bu konuda daha geniş ve homojen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ayrıca S indeksinin steatoz grubunu NASH grubundan da ayırt edebilme yeteneğinin olabileceği düşünülmüştür. Literatürde steatoz grubunu sağlıklı kontrol grubu ve NASH grubu ile karşılaştıran çalışmalarla karşılaşılmamıştır. Bu konuda da çalışmamız yapılan ilk çalışma niteliğindedir. Daha kapsamlı çalışmalarla ve homojen veri grubuyla S indeksinin steatoz grubunu ayırt edebilme becerisindeki yerinin daha da netleşeceği kanaatindeyiz.

Kılavuzlarda sadece FIB-4 skorunun kullanımı önerilmekte olup beraberinde elastografik yöntemlerle ve sonrasında da gerek olduğunda biyopsi ile teyiti önerilmektedir. Çalışmamızda, ilk basamakta S indeksinin FIB-4'e göre daha yüksek öngörme becerisiyle ve NİT arasında en yüksek duyarlılığa sahip olmasıyla sonraki basamaklarda elastografik tetkikler ile kombine kullanımının NASH hastalarının tanısında ve takibinde etkin alternatif bir biyobelirteç olabileceği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. Temmuz 2016;64(1):73.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, vd. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. Ocak 2018;67(1):328.
3. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 01 Haziran 2016;64(6):1388-402.
4. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, vd. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 01 Temmuz 2020;73(1):202-9.
5. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, vd. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 01 Mayıs 2020;158(7):1999-2014.e1.
6. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 01 Eylül 2020;69(9):1691-705.
7. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, vd. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *The BMJ*. 18 Kasım 2011;343:d6891.
8. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, vd. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. Mayıs 2017;65(5):1557.
9. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, vd. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. Ağustos 2018;155(2):443-457.e17.
10. Reddy YK, Marella HK, Jiang Y, Ganguli S, Snell P, Podila PSB, vd. Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Study With Paired Liver Biopsies. *J Clin Exp Hepatol*. 01 Mayıs 2020;10(3):245-54.
11. Vilar-Gomez E, Yasells-Garcia A, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, vd. Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention. *Hepatol Baltim Md*. 01 Haziran 2016;63(6):1875-87.
12. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, vd. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatol Baltim Md*. Eylül 2008;48(3):792-8.

13. Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, vd. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(9):1569-77.
14. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, vd. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatol Baltim Md*. 01 Aralık 2023;78(6):1966-86.
15. Yilmaz Y, Yilmaz N, Ates F, Karakaya F, Gokcan H, Kaya E, vd. The prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study. *Hepatol Forum*. 21 Mayıs 2021;2(2):37-42.
16. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, vd. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocr Pract*. Mayıs 2022;28(5):528-62.
17. Amini-Salehi E, Letafatkar N, Norouzi N, Joukar F, Habibi A, Javid M, vd. Global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis on 78 million population over 38 countries. *Arch Med Res*. 01 Eylül 2024;55(6):103043.
18. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Sharma BC, Mostafa I, Bugianesi E, vd. Global Perspectives on Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis. 2019 [a.yer 10 Aralık 2024]; Erişim adresi: <https://iris.unito.it/handle/2318/1694131>
19. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, vd. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Ocak 2018;15(1):11-20.
20. Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E, Friedman JM, Stoffel M. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature*. 23 Aralık 2004;432(7020):1027-32.
21. Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med*. 20 Mayıs 2020;152:116-41.
22. Gülümsek E, Sümbül HE. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında etiyopatogenez. Saler T, editör. *Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024. p.6-10.
23. Ghazanfar H, Javed N, Qasim A, Zacharia GS, Ghazanfar A, Jyala A, vd. Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis and Progression to Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review. *Cancers*. Ocak 2024;16(6):1214.
24. Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Kountouras J, Katsinelos P. Non-alcoholic fatty liver disease: An update with special focus on the role of gut microbiota. *Metab - Clin Exp*. 01 Haziran 2017;71:182-97.
25. Holt JA, Luo G, Billin AN, Bisi J, McNeill YY, Kozarsky KF, vd. Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis. *Genes Dev*. 01 Temmuz 2003;17(13):1581-91.
26. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies:

Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol.* 01 Mayıs 2015;62(5):1148-55.

27. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 01 Nisan 2015;13(4):643-654.e9.

28. Öztürk HA, Sümbül HE. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı tanı ve değerlendirilmesi için kullanılan yöntemler. Saler T, editör. *Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024. p.11-5.

29. Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *J Hepatol.* Haziran 2022;76(6):1362-78.

30. Cassinotto C, Boursier J, De Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, vd. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology.* Haziran 2016;63(6):1817-27.

31. Yin M, Venkatesh SK. Ultrasound or MR elastography of liver: which one shall I use? *Abdom Radiol N Y.* Temmuz 2018;43(7):1546-51.

32. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts.* 07 Haziran 2024;17(4):374-444.

33. Lala V, Zubair M, Minter DA. Liver Function Tests. İçinde: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 26 Eylül 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/>

34. Koenig G, Seneff S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Dis Markers.* 2015;2015(1):818570.

35. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, vd. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int.* 2021;41(2):261-70.

36. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, vd. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* Mayıs 2017;112(5):740.

37. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, Kaye P, Burt AD, Ryder SD, Aithal GP, Day CP, Rosenberg WM. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology.* 2008 Feb;47(2):455-60. doi: 10.1002/hep.21984. PMID: 18038452.

38. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, vd. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology.* 01 Aralık 2004;127(6):1704-13.

39. Cataldo I, Sarcognato S, Sacchi D, Cacciatore M, Bacciorri F, Mangia A, vd. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Pathol - J Ital Soc Anat Pathol Diagn Cytopathol.* 09 Temmuz 2021;113:194-202.

40. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, vd. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md*. Haziran 2005;41(6):1313-21.
41. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, Yeh MM, Kleiner DE, Unalp-Arida A, vd. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md*. Şubat 2011;53(2):448-57.
42. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 14 Kasım 2010;16(42):5286-96.
43. Burt AD, Lackner C, Tiniakos DG. Diagnosis and Assessment of NAFLD: Definitions and Histopathological Classification. *Semin Liver Dis*. 17 Eylül 2015;35:207-20.
44. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, vd. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 01 Ağustos 2015;149(2):389-397.e10.
45. Zatloukal K, French SW, Stumptner C, Strnad P, Harada M, Toivola DM, vd. From Mallory to Mallory–Denk bodies: What, how and why? *Exp Cell Res*. 10 Haziran 2007;313(10):2033-49.
46. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients - Bedossa - 2012 - *Hepatology* - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 24 Ekim 2024]. Erişim adresi: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.25889>
47. Houttu V, Csader S, Nieuwdorp M, Holleboom AG, Schwab U. Dietary Interventions in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr* [İnternet]. 22 Temmuz 2021 [a.yer 26 Ekim 2024];8. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2021.716783/full>
48. Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 21 Mayıs 2018;24(19):2083-94.
49. Mofidi F, Poustchi H, Yari Z, Nourinayyer B, Merat S, Sharafkhan M, vd. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Br J Nutr*. Mart 2017;117(5):662-8.
50. Sato K, Gosho M, Yamamoto T, Kobayashi Y, Ishii N, Ohashi T, vd. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 01 Temmuz 2015;31(7):923-30.
51. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, vd. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 06 Mayıs 2010;362(18):1675-85.
52. Bril F, Cusi K. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Ann Intern Med*. 07 Şubat 2017;166(3):230.
53. Cusi K. Selective Agonists of Thyroid Hormone Receptor Beta for the Treatment of NASH. *N Engl J Med*. 07 Şubat 2024;390(6):559-61.

54. Ekin N, Ucmak F, Ebik B, Tugba Tuncel E, Kacmaz H, Arpa M, vd. GPR, King's Score and S-Index are superior to other non-invasive fibrosis markers in predicting the liver fibrosis in chronic Hepatitis B patients. *Acta Gastro-Enterol Belg.* 2022;85(1):62-8.
55. Jiang Y, Zeng J, Chen B. Hemoglobin combined with triglyceride and ferritin in predicting non-alcoholic fatty liver. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(7):1508-14.
56. Duran-Bertran J, Rusu EC, Barrientos-Riosalido A, Bertran L, Mahmoudian R, Aguilar C, vd. Platelet-associated biomarkers in nonalcoholic steatohepatitis: Insights from a female cohort with obesity. *Eur J Clin Invest.* 2024;54(3):e14123.
57. He H, Liao S, Zeng Y, Liang L, Chen J, Tao C. Causal relationships between metabolic-associated fatty liver disease and iron status: Two-sample Mendelian randomization. *Liver Int.* 2022;42(12):2759-68.
58. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, vd. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *Gastroenterology.* 01 Ocak 2011;140(1):124-31.
59. Chatrath H, Vuppalandhi R, Chalasani N. Dyslipidemia in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 13 Mart 2012;32(1):22.
60. Kantartzis K, Rittig K, Cegan A, Machann J, Schick F, Balletshofer B, vd. Fatty Liver Is Independently Associated With Alterations in Circulating HDL2 and HDL3 Subfractions. *Diabetes Care.* 01 Şubat 2008;31(2):366-8.
61. López Tórrez SM, Ayala CO, Ruggiero PB, Costa CAD, Wagner MB, Padoin AV, vd. Accuracy of prognostic serological biomarkers in predicting liver fibrosis severity in people with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a meta-analysis of over 40,000 participants. *Front Nutr [Internet].* 14 Şubat 2024 [a.yer 16 Kasım 2024];11. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2024.1284509/full>
62. Yin JY, Yang TY, Yang BQ, Hou CX, Li JN, Li Y, vd. FibroScan-aspartate transaminase: A superior non-invasive model for diagnosing high-risk metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 14 Mayıs 2024;30(18):2440.
63. Wu YL, Kumar R, Wang MF, Singh M, Huang JF, Zhu YY, vd. Validation of conventional non-invasive fibrosis scoring systems in patients with metabolic associated fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 14 Eylül 2021;27(34):5753-63.
64. Chen X, Goh GBB, Huang J, Wu Y, Wang M, Kumar R, vd. Validation of Non-invasive Fibrosis Scores for Predicting Advanced Fibrosis in Metabolic-associated Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 28 Ağustos 2022;10(4):589-94.
65. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology.* Kasım 2017;66(5):1486.
66. Kouvari M, Valenzuela-Vallejo L, Guatibonza-Garcia V, Polyzos SA, Deng Y, Kokkorakis M, vd. Liver biopsy-based validation, confirmation and comparison of the diagnostic performance of established and novel non-invasive steatotic liver disease indexes: Results from a large multi-center study. *Metab - Clin Exp [Internet].* 01 Ekim 2023

[a.yer 20 Kasım 2024];147. Erişim adresi:

[https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(23\)00270-6/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(23)00270-6/abstract)

67. Abdelhameed F, Kite C, Lagojda L, Dallaway A, Chatha KK, Chaggar SS, vd. Non-invasive Scores and Serum Biomarkers for Fatty Liver in the Era of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Review From NAFLD to MAFLD and MASLD. Curr Obes Rep. 01 Eylül 2024;13(3):510-31.



8.EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Biyopsi tanımlı alkol dışı steatohepatit hastalarında S indexinin diğer invazif olmayan testler ile fibrozis derecesini öngörmeye karşılaştırılması
FARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2023/273

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Aşağı Eğlence Mah. General Doktor Tevfik Sağlam Cad. No:1, Keçiören, Ankara
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mustafa CENGİZ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteroloji ve Hepatoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gülhane EAH Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniği			
VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	16.11.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	16.11.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	16.11.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

İmza Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Biyopsi tanılı alkol dışı steatohepatit hastalarında S indexinin diğer invazif olmayan testler ile fibrozis derecesini öngörmede karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2023/273

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	ILAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
KARAR BİLGİLE Rİ	DİĞER:	☐	
	Karar No: 2023/273	Tarih: 22.11.2023	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Mustafa CENGİZ'e ait belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULU'N ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI	Göğüs Hst.	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÖCAL	Göğüs Hst.	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Gülden YILMAZ TEHLİ	Enfeksiyon Hst.	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Özhan ÖZDEMİR	Kadın Doğum	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Gökhan ARSLAN	Kalp Damar Cerrahisi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aydan ÖRSÇELİK	Spor Hekimliği	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. G. Berktaş BAHADIR	Çocuk Cerrahisi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Saliha Aysenur ÇAM ÖZÜNLÜ	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. İrem MEDENİ	Halk Sağlığı	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Aslıhan Burcu KILIÇ	Biyomedikal	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Çiğdem Filiz EKER	Hukuk	Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmeddin TEKİN	İmam-Sivil Üye	Ankara Atatürk Sanatoryum EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

E
İn

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI

Not: Etik kurul başkanının imzası zorunludur.

EK 2: EPK ONAY



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü
SBÜ Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : E-50687469-

Eylül 2023

Konu : Dr. Muhammet Ali DİKEN'in Araştırma İzni Hk.

SBÜ GÜLHANE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE (EĞİTİM PLANLAMA KURULUNA)

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nda görevli Araştırma Görevlisi Dr. Muhammet Ali DİKEN (T.C. Kimlik No.: 25912352054)'in uzmanlık tezi amaçlı planlanan, Prof.Dr. Mustafa CENGİZ'in sorumlu araştırmacı olduğu "Biyopsi Tanılı Alkol Dışı Steatohepatit Hastalarında S Indexinin Diğer İnvazif Olmayan Testler ile Fibrozis Derecesini Öngörmeye Karşılaştırılması" konulu akademik araştırmanın yapılması/yürütülmesi kliniğimiz tarafından uygun görülmüştür.

Adı geçen çalışmanın Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılması/yürütülmesi ile ilgili evraklar Ek'te gönderilmiş olup değerlendirilmesi hususunu arz ederim.

Pr
İç
ve İdari Sorumlusu

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
25912352054 E-KİMLİK NO



225669944

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

EKLER :
EK-1 : Araştırmaya Ait Formlar
EK-2 : Başvuru Sahibinin Dilekçesi

EK 3: AKADEMİK KURUL KARARI

Evrak Tarih ve Sayısı: 28.03.2024-346865

M. A. DİKEN



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100--346865
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

28.03.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 22.03.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afileye olan SUAM'larda görevli 90 (doksan) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSLL63KZMK* Pin Kodu :82192
Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-cbys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/2

Başkanlığına
Anatomi Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSLL63KZMK* Fin Kodu : 82192
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: <http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

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

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

66	Dr.Muhammet Ali DİKEN	GTF İç Hst AD. Bşk.lığı	Biyopsi tanımlı alkol dışı steatohepatit hastalarında S indexinin diğer invazif olmayan testler ile fibrozis derecesini öngörmeye karşılaştırılması	Kabul Edildi.
67	Dr. Berat CAN	Ankara Şehir SUAM	Suprakondiler humerus kırıklarında anteriordan yerleştirilen şanz ile yapılan cerrahilerle konvansiyonel yöntemlerle yapılan cerrahilerin multifaktöriyel olarak karşılaştırılması	Kabul Edildi.
68	Dr. Ahmet YÜKSEKAYA	Ankara Sağlık SUAM	Ankara ilinde görev yapan aile hekimliği asistanlarının yapay zeka ile ilgili kaygı durumlarının ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
69	Dr. Muhammet HAZAR	Ankara Sağlık SUAM	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran 18-65 yaş arası kişilerde beyin sisi sıklığı ve ilişkili faktörlerin incelenmesi	Kabul Edildi.
70	Dr. Fatih ERŞAHAN	Ankara Şehir SUAM	Bir aile sağlığı merkezine meme kanseri taraması için başvuran kadınların sosyodemografik özellikleri ve meme kanserine ilişkin farkındalıklarının incelenmesi	Kabul Edildi.
71	Dr.Muhammed KILIÇ	Ankara Şehir SUAM	Ayak Bileği Posterolateral Cerrahi Yaklaşımında Kırık Tespitinin İki Farklı Yumuşak Doku Penceresinden Yapılması: Klinik ve Radyolojik Sonuçların Karşılaştırılması	Kabul Edildi.
72	Dr. Serdar ACEMOĞLU	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Trekanın rezeksiyon ve rekonstrüksiyon sonrası restenoz oluşumunu tetikleyen faktörler	Kabul Edildi.
73	Dr.Sıla ÇAMUR	Ankara Sağlık SUAM	'Preseptal selülit tanısı alan hastalarda tedavi süresince kızılötesi termografi ile etkilenen cilt alanının sıcaklık değişiminin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
74	Dr. İrem HALILOĞLU	Ankara Şehir SUAM	'Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Olan Çocuklarda Eşlik Eden Otistik Özelliklerinin, Duyusal İşleme Sorunlarına ve Yeme Sorunlarına ve Yeme Sorunlarına Etkisi'	Kabul Edildi.
75	Dr. Yaren EREN AYDOĞMUŞ	Ankara Şehir SUAM	Depresyon tanısı olan ergenlerde inflamasyonun uyku ile ilişkisinin incelenmesi, Bu çalışmanın konusu yataklı serviste depresyon tanısıyla tedavi gören ergenlerde inflamasyonun gösterilmesi ve uyku ile ilişkisinin incelenmesidir."	Kabul Edildi.
76	Dr. Ayşegül DEMİR ÇEVİRİCİ	Ankara Şehir SUAM	'Malnütrisyonlu Okul Öncesi Dönem Çocuklarında Maternal Duygu Düzenleme Becerileri , Ebeveyn Kabul Reddi ile Çocuğun Yeme Davranışı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi'	Kabul Edildi.
77	Dr. Ömer Faruk TAYLAN	Ankara Şehir SUAM	'Melazma tanımlı hastalarda iskemi modifiye albümin düzeyinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
78	Dr. Cemre ŞİMŞEK	Ankara Şehir SUAM	Bilinen kronik hastalığı olmayan kişilerde yaşa göre LDL yükünün Sistemik İmmün-Inflamatuar İndeks (SII) ile ilişkisinin değerlendirilmesi"	Kabul Edildi.
79	Dr. Merve KAHYAOĞLU	Ankara Şehir SUAM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanılı Gebelerde Postpartum Bireysel Eğitimin Anne Sütü ile Emzirme Oranına Etkisinin Araştırılması"	Kabul Edildi.
80	Dr.Fatmanur ŞİMŞEK	GTF İç Hst AD.Bşk.lığı	Septik Şoklu Hastalarda Hastalık Prognozunu Öngörmeye Kapiller Dolum Zamanı ile Serum Laktat Düzeyinin Karşılaştırılması	Kabul Edildi.
81	Dr. Özlem ZÜRAP	GTF Plastik ve Rekonstrüktif AD.Bşk.lığı	İskemi reperfüzyon hasarına karşı carvacrol'un koruyucu etkilerinin sıçan inferior epigastrik arter cilt ada flebi üzerinde incelenmesi	Kabul Edildi.
82	Dr.Alperen KAYAPINAR	GTF Plastik ve Rekonstrüktif AD.Bşk.lığı	Yanık staz zonu üzerine papaverin hcl molekülünün etkisi Ratlarda deneysel çalışma	Kabul Edildi.
83	Dr.Şahin ÇANAKÇI	GTF Plastik ve Rekonstrüktif AD.Bşk.lığı	Yanık staz zonu üzerinde nikotinamid adenin nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) molekülünün etkisi	Kabul Edildi.

Bu belge.güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK 4: VERİ TOPLAMA FORMU

Ad-Soyad:	
T.C. Kimlik No:	
Yaş:	
Cinsiyet:	
Gama Glutamil Transferaz (U/L):	
Platelet (mm ³):	
Albümin (mg/dl):	
Fibrotik skor:	
NAS Skoru:	
Steatoz:	
Balonlaşma:	
İnflamasyon:	
Biyopsi No:	
Vücut Kitle İndeksi:	
Alanin Aminotransferaz (IU/ml):	
Aspartat Aminotransferaz (IU/ml):	
Alkalen Fosfataz (U/L):	
Total Bilirubin (mg/dl):	
Direkt Bilirubin (mg/dl):	
Glukoz (mg/dl):	

Total Protein (g/dl):	
Hemoglobin (g/dl):	
Lökosit (mm ³):	
MPV (fL):	
MCV (fL):	
Nötrofil (x10 ³ hücre/uL):	
Lenfosit (x10 ³ hücre/uL):	
Ürik Asit (mg/dl):	
Kalsiyum (mg/dl):	
Potasyum (mmol/L):	
Sodyum (mmol/L):	
Kan Üre Azotu (mg/dl):	
Kreatinin (mg/dl):	
Aptt (sn):	
Inr:	
LDH (U/L):	
Total Kolesterol (mg/dl):	
HDL (mg/dl):	
LDL (mg/dl):	
Trigliserit (mg/dl):	
Sedimentasyon (mm/h):	

CRP (mg/dl):	
B12 (pg/mL):	
Folat (ng/mL):	
Ferritin (ng/mL):	
TSH (mIU/mL):	
Demir (μU/mL):	
Doymamış Demir (mikrogram/dl):	
İnsülin (μU/mL):	
HBA1C(%):	
Kilo:	

9. ÖZGEÇMİŞ

I. Kişisel Bilgiler:

Adı soyadı: Muhammet Ali DİKEN

Yabancı Dili: İngilizce

II. Eğitimi

2021-2025	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2013-2020	Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
2009-2013	Özel Envar Lisesi
2001-2009	Özel Envar İlkokulu

III. Mesleki Deneyim

2021-2021	Meram Devlet Hastanesi Meram/Konya	Pratisyen Hekim
2021-2025	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği	Asistan Hekim

IV. Bilimsel Etkinlikleri

Katıldığı Paneller (panelist olarak)

1. 25. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 12/11/2023 Antalya/Türkiye
2. Geleneksel İç Hastalıkları Günleri İnteraktif Güncelleme 29/02/2024 Sakarya/Türkiye
3. Avrupa İç Hastalıkları Kongresi 06/03/2024 İstanbul/Türkiye

V. Diğer Bilgiler