



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN FAZLA KİLOLU VE
OBEZ HASTALARIN NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER
HASTALIĞI (NAYKH) AÇISINDAN ANTROPOMETRİK
ÖLÇÜMLER, SKORLAMALAR, ULTRASONOGRAFİ VE
FİBROSCAN YÖNTEMİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdülkadir KAYA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2022

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN FAZLA KİLOLU VE
OBEZ HASTALARIN NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER
HASTALIĞI (NAYKH) AÇISINDAN ANTROPOMETRİK
ÖLÇÜMLER, SKORLAMALAR, ULTRASONOGRAFİ VE
FİBROSCAN YÖNTEMİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdülkadir KAYA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa ARAZ

2022

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

Tezin adı: Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Fazla Kilolu ve Obez Hastaların Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı(NAYKH) Açısından Andropometrik Ölçümler, Skorlamalar, Ultrasonografi ve Fibroscan Yöntemiyle Değerlendirilmesi

Dr. Abdülkadir KAYA

23.06.2022

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof.Dr. Özlem USALAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Tez Danışmanı
Prof.Dr Mustafa ARAZ

TEZ JÜRİSİ:

Prof.Dr. Özlem USALAN
Prof.Dr. Mustafa ARAZ
Prof.Dr. Mehmet YILMAZ
Prof.Dr. Vahap OKAN
Doç.Dr. Zeynel Abidin SAYTNER

TEŞEKKÜR

Bu çalışma sürecinde ve tüm iç hastalıkları asistanlık dönemimde bana büyük katkısı olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her konuda destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Mustafa Araz'a öncelikle teşekkürü bir borç bilirim.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ihtisasında engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Özlem Usalan'a ve tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde tanıştığım ve katkılarıyla yanımda olan Prof. Dr. Seval Kul ve Prof. Dr. Yusuf Yılmaz hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlığa başladığım ilk günden beri dostlukları ve destekleri ile her zaman yanımda olan kıymetli eşkıdemlilerime, tüm asistan arkadaşlarıma ve yandal uzmanlarıma teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Hayattaki en büyük destekçilerim, kıymetlilerim ve büyük fedakarlıklarla beni bugünlere getiren annem Mehtap Kaya ve babam Resul Kaya'ya, bir tanecik kardeşim Edanur Kaya'ya sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla...

Dr. Abdülkadir Kaya

ÖZET

KAYA A, Diyabetik ve Diyabetik Olmayan Fazla Kilolu ve Obez Hastaların Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) Açısından Antropometrik Ölçümler, Skorlamalar, Ultrasonografi ve Fibroscan Yöntemiyle Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, 2022. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), non-alkolik steatohepatit, siroz ve hepatoselüler kanser gibi karaciğer ilişkili komplikasyonlara neden olan, dünyada en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Obezite, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom (MetS) NAYKH için metabolik risk faktörleridir. Bu hasta gruplarında NAYKH ve fibrozis varlığının değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda fazla kilolu ve obez hastalar (n=106); diyabetik (n=54) ve diyabetik olmayan (n=52) şeklinde 2 grup halinde incelendi. NAYKH steatoz belirteci olarak ultrasonografi (USG) ve Fibroscan CAP (Controlled Attenuation Parameter) kullanıldı. Fibrozis açısından Fibrometer-4 (FIB-4) skoru, NAFLD Fibrozis Skoru (NFS) ve görüntüleme yöntemi olarak Fibroscan LSM (Liver Stiffness Measurement) ile non-invaziv olarak değerlendirildi. Steatozis ve fibrozis ölçümleriyle; hastaların genel ve antropometrik özellikleri, eşlik eden morbiditeleri ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişkiler belirlendi. Genel çalışma popülasyonunda NAYKH sıklığı Fibroscan CAP ve USG ile %82,1 olarak bulundu. Diyabetik alt grupta ise Fibroscan CAP ile %90,4, USG ile %94,4 saptandı NAYKH tanısında USG ve Fibroscan CAP benzer etkinlikte iken steatozun derecesini belirlemede Fibroscan CAP daha üstündü. Steatoz ve fibrozisin eş zamanlı ölçülebilmesi, obezlerde XL prob ile ölçüm alınabilmesi Fibroscan'ın üstün özellikleriydi. Obezite, diyabet, dislipidemi ve MetS NAYKH ve olası NASH sıklığını arttırmaktaydı. Diyabetiklerde, obezlerde ve metabolik olarak NAYKH ve NASH açısından yüksek riskli gruplarda; steatoz ve fibrozis görüntüleme yöntemi olarak Fibroscan kullanımının faydalı olacağı; fibrozisi öngörmede Fibroscan ile birlikte skorlama yöntemi olarak NFS'nin kullanımı karaciğer biyopsisi ihtiyacını azaltacak uygun bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar kelimeler: Obezite, Diyabet, NAYKH, NFS, Fibroscan

ABSTRACT

KAYA A, Evaluation of Diabetic and Non-Diabetic Overweight and Obese Patients in terms of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) by Anthropometric Measurements, Scoring, Ultrasonography and Fibroscan Method, Specialization Thesis in Medicine, Department of Internal Medicine, Gaziantep, 2022. Non-alcoholic fatty liver disease NAFLD is the most common chronic liver disease in the world that causes liver-related complications such as non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis and hepatocellular cancer. Obesity, diabetes, dyslipidemia, hypertension and metabolic syndrome (MetS) are metabolic risk factors for NAFLD. It is of great importance to evaluate the presence of NAFLD and fibrosis in these patient groups. In our study, overweight and obese patients (n=106); were analyzed in 2 groups as diabetic (n=54) and non-diabetic (n=52). Ultrasonography (USG) and Fibroscan CAP (Controlled Attenuation Parameter) were used as steatosis markers for NAFLD. In terms of fibrosis, Fibrometer-4 (FIB-4) score, NAFLD Fibrosis Score (NFS) and Fibroscan LSM (Liver Stiffness Measurement) as imaging method were evaluated non-invasively. With steatosis and fibrosis measurements; The relations between the general and anthropometric characteristics, accompanying morbidities and laboratory values of the patients were determined. The frequency of NAFLD in the general study population was found to be 82.1% with Fibroscan CAP and USG. In the diabetic subgroup, it was detected 90.4% by Fibroscan CAP and 94.4% by USG. While USG and Fibroscan CAP were similar in the diagnosis of NAFLD, Fibroscan CAP was superior in determining the degree of steatosis. The simultaneous measurement of steatosis and fibrosis and the ability to measure with the XL probe in obese patients were the superior features of Fibroscan. Obesity, diabetes, dyslipidemia and MetS increased the frequency of NAFLD and possible NASH. In diabetics, obese and metabolically high risk groups for NAFLD and NASH; It will be beneficial to use Fibroscan as a steatosis and fibrosis imaging method; The use of NFS as a scoring method together with Fibroscan in predicting fibrosis will be an appropriate approach to reduce the need for liver biopsy.

Keywords: Obesity, Diabetes, NAFLD, NFS, Fibroscan

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 NAYKH Genel Bilgileri ve Tarihçesi	3
2.2 NAYKH Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörleri.....	5
2.3 NAYKH Doğal Seyri	7
2.4 NAYKH'nın Patogenezi.....	8
2.4.1 Hepatik Lipid Üretiminde ve İşlenmesindeki Bozukluklar.....	11
2.4.2 Beslenme ve NAYKH	11
2.4.3 Mikrobiyota, Genetik, Demir Metabolizması ve NAYKH.....	12
2.5 NAYKH ve Klinik Özellikleri.....	14
2.6 NAYKH ve Laboratuvar Parametreleri.....	14
2.7 NAYKH Açısından Yüksek Riskli Klinik Durumlar	15
2.7.1 T2DM, IR ve NAYKH	15
2.7.2 Obezite ve NAYKH.....	16
2.7.3 Dislipidemi ve NAYKH	16
2.8 NAYKH ve Görüntüleme Yöntemleri	17
2.8.1 NAYKH ve Ultrasonografi (USG)	17
2.8.2 NAYKH'nda Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR) ve MR Temelli Yöntemler.....	18
2.8.3 Fibroscan (Transient Elastografi)	18
2.9 Biyopsi.....	20
2.10 NAYKH Tanısında Non-İnvaziv Skorelama Yöntemleri	24
2.10.1 NAFLD Fibrozis Skoru (NFS)	25
2.10.2 Fibrozis-4 (FIB-4) İndeksi	26
2.11 NAYKH Açısından Kimler, Nasıl Taranmalı?	27

2.11.1 HCC’de NAYKH, Obezite ve T2DM’nin Yeri ve Tarama Stratejileri ...	28
2.12 TEDAVİ	29
2.12.1 Yaşam Tarzı Değişikliği (Diyet-Egzersiz)	30
2.12.2 Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları	32
2.12.3 Metformin	32
2.12.4 Tiazolidinedionlar	33
2.12.5 Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri	33
2.12.6 E Vitamini.....	34
2.12.7 Statinler.....	34
2.12.8 Telmisartan	34
2.12.9 Diğer Ajanlar	35
2.13 Endoskopik Bariatrik Yöntemler ve Bariatrik Cerrahi.....	35
3.ARAÇ VE YÖNTEM	36
3.1 Etik Kurul	36
3.2 Çalışma Popülasyonu	36
3.3 Klinik Değerlendirme, Skorlamalar ve Görüntülemeler	37
3.4 İstatiksel Yöntem.....	40
4. BULGULAR.....	41
5.TARTIŞMA	64
6.SONUÇ	88
KAYNAKLAR	89

SİMGE VE KISALTMALAR

AASLD: Ameican Association for the Study of Liver Diseases

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADA: American Diabetes Association

ADP: Adenozin Difosfat

AFP: Alfa Fetoprotein

ALT: Alanin Aminotransferaz

ANA: Antinükleer Antikor

ANTI-HCV: Hepatit C Antikoru

APRI: AST ve Platelet Oranı İndeksi

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATP: Adenozin Trifosfat

ATP III: Adult Treatment Panel III

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAP: Controlled Attenuation Parameter

CDC: Centers of Disease Control and Prevention

CK-18: Sitokeratin-18

CM: Santimetre

COL13A1: Collagen type XIII Alpha 1

CREBP: Carbonhydrate Response Element Binding Protein

CRP: C-Reaktif Protein

DNL: De-Novo Lipogenezis

EASD: European Association for the Study of Liver

EASL: European Association the Study of Liver

EASO: European Association for the Study of Obesity

ER: Endoplazmik Retikulum

FAO: Fatty Acid Oxidation

FFA: Free Fatty Acid

FGF: Fibroblast Growth Factor

FIB-4: Fibrometer-4

FOFT1: Farnesyl Diphosphate Farnesyl Transferase I

GCKR: Glucokinase Regulatory Protein

GGT: Gamma Glutamyl Transferase

HbA1C: Glycosylated Hemoglobin

HBSAG: Hepatitis B Surface Antigen

HCC: Hepatocellular Cancer

HCV: Hepatitis C Virus

HDL: High Density Lipoprotein

Hh: Hedgehog

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HSC: Hepatic Stellate Cells

HU: Hounsfield Unit

IL: Interleukin

IR: İnsülin Rezistansı

IQR: Interquartile Range

KG: Kilogram

KH: Kupffer Hücresi

KPA: Kilopaskal

LDL: Low Density Lipoprotein

LSM: Liver Stiffness Measurement

MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1

MetS: Metabolik Sendrom

MR: Manyetik Rezonans

M2: Metrekare

NAFLD: Non-Alkolik Fatty Liver Disease

NAS: NASH Aktivite Skoru

NASH: Non-Alkolik Steatohepatit

NASH CRN: Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network

NAYKH: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NCAN: Neurocan

NCEP: National Cholesterol Education Program

NFS: NAFLD Fibrozis Skoru

NPV: Negatif Prediktif Değer

OECD: Organisation for Economic Co-Operation and Development

OR: Odds Ratio

PAI-1: Plazmionjen Aktivatör İnhibitörü-1

PAMP: Pathogen Associated Molecular Pattern

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PDF: Proton Density Fat Fraction

PLT: Platelet

PNPLA3: Patatin -like Phospholipase Domain-Containing Protein 3

PPV: Pozitif Prediktif Değer

RBP4: Retinol Bağlayıcı Protein-4

RNA: Ribonükleik Asit

SAF: Steatoz Aktivite Fibrozis

SREBP: Sterol Regulatory Element Binding Protein

TG: Trigliserid

TKAD: Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği

TLR-4: Toll-Like Receptor-4

TM6SF2: Transmembrane 6 Super Family Member 2

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

VCTE: Vibration Controlled Transient Elastography

WHO: World Health Organization

TABLÖLAR

Tablo 2.1 NAYKH klinik yelpazesi ve tanılar.....	4
Tablo 2.2 NAYKH ile ilişkili hastalıklar ve risk faktörleri.....	6
Tablo 2.3 Genler ve NAYKH.....	13
Tablo 2.4 Obezitenin vücut kitle indeksine göre sınıflandırılması.....	16
Tablo 2.5 NAYKH ve NASH’de metabolik bozuklukların sıklığı.....	17
Tablo 2.6 NASH ve histopatolojik özellikleri.....	21
Tablo 2.7 NAYKH’nda fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlamalar....	24
Tablo 2.8 NASH’de 1 yıllık yaşam tarzı değişikliğiyle kilo kaybı yüzdesine göre NASH rezolüsyonu, yağlanma ve fibrozis derecesinde (en az “1” evre) gerileme oranları.....	31
Tablo 3.1 ATP III-2001, metabolik sendrom tanı kriterleri.....	37
Tablo 4.1 Tanımlayıcı istatistikler, klinik ve ölçümsel veriler.....	44
Tablo 4.2 Laboratuvar parametreleri, antropometrik ölçümler ve klinik veriler...	46
Tablo 4.3 Diyabetik ve non-diyabetik grupların karşılaştırmalı analizi.....	47
Tablo 4.4 Laboratuvar tetkikleri, antropometrik ölçümlerin gruplar arası istatistikleri.....	49
Tablo 4.5 Fibrozis ve steatoz evreleme yöntemleri ve istatistiksel analizleri.....	52
Tablo 4.6 Steatoz ve fibrozis için anlamlı parametreler ve alt grup analizleri.....	54
Tablo 4.7 Fibrozis ve steatoz skorlamaları ve diyabet ilişkisi.....	55
Tablo 4.8 Yaş, diyabet yaşı ve antropometrik ölçümlerin skorlamalarla korelasyonları.....	56

Tablo 4.9 Laboratuvar parametrelerinin skorlamalarla korelasyonları.....	58
Tablo 4.10 Fibrozis ve steatoz evrelemeleri ile Fibroscan fibrozis evrelemesi arasındaki ilişki.....	59
Tablo 4.11 Skorlamalar ve korelasyonları.....	61
Tablo 4.12 Fibroscan CAP ve USG steatoz ölçümlerinin evreler arası %'lik uyumu.....	63



ŞEKİLLER

Şekil 2.1 NAYKH, NASH, siroz.....	3
Şekil 2.2 NAYKH progresyonu.....	8
Şekil 2.3 Sağlıklı karaciğerin NASH'e progresyonunda rol oynayan faktörler.....	9
Şekil 2.4 Fibroscan® 502 touch (Echosens, Paris, France) cihazı.....	20
Şekil 2.5 4 farklı biyopsi örneğiyle karaciğer histolojisi.....	21
Şekil 2.6 Steatoz Aktivite-Fibrozis (SAF) skarlama sistemi.....	23
Şekil 2.7 NAFLD Fibrozis Skoru (NFS).....	24
Şekil 2.8 FIB-4 İndeks.....	27
Şekil 3.1 HOMA-IR formülü.....	38
Şekil 4.1 Çalışma popülasyonunun obezite sınıflaması.....	41
Şekil 4.2 Diyabetik (DM) ve non-diyabetik (Non-DM) grupta metabolik sendrom sıklığı.....	47
Şekil 4.3 Grupların USG steatoz ölçümüne göre dağılım grafiği.....	51
Şekil 4.4 Grupların Fibroscan CAP steatoz ölçümüne göre dağılım grafiği.....	51
Şekil 4.5 NAFLD skoru (NFS)- FIB-4 skoru.....	61
Şekil 4.6 Fibroscan fibrozis skoru (Lsm/kPa) – Fibroscan CAP steatoz skoru.....	62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ciddi alkol tüketimi veya karaciğer yağlanması sekonder sebepleri olmadan radyolojik veya histolojik inceleme ile hepatik steatoz gösterilmesi ile karakterize, yetişkin nüfusun %25'ini etkileyerek dünyada en sık rastlanılan ve giderek artması beklenen kompleks bir karaciğer hastalığıdır (1-3). NAYKH hücre hasarı, inflamasyon ile karakterize karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser (HCC) için önemli bir predispozan faktör olan non-alkolik steatohepatite (NASH) ilerleyebilir. Ayrıca bu hastalarda kardiyovasküler risk artmıştır (4).

NAYKH tanısı için aşağıdaki şartların bir arada bulunması gerekir:

1. Karaciğer yağlanması radyolojik yöntemlerle gösterilmesi,
2. Sınırların (kadınlarda günde 20 gr/gün, erkeklerde 30 gr/gün) üzerinde alkol kullanımı olmaması,
3. Karaciğer yağlanmasına yol açabilecek ikincil nedenler veya eşlik edebilecek diğer kronik karaciğer hastalıklarının bulunmaması,
4. Steatoza sebep olabilecek ilaç kullanımının olmaması gerekmektedir (5, 6).

NAYKH, birçok ülkede kronik karaciğer hastalığının önde gelen sebebi olarak saptanmaya başlamıştır (7, 8). NAYKH genellikle obezite, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), dislipidemi, hipertansiyon gibi metabolik hastalıklar ile beraberlik göstermektedir ve sıklığı küresel düzeydeki obezite artışına sekonder olarak artmaktadır. T2DM'li hastalarda NAYKH sıklığı artmıştır aynı zamanda NAYKH olanlarda da T2DM daha sık görülmektedir.

NAYKH tanısı anamnez, laboratuvar verileri, radyografik bulgular ve histolojik bilgiler kullanılarak konulabilir. Karaciğer biyopsisi halen karaciğer fibrozisinin ve fibrozis derecesinin saptanmasında altın standarttır. İnvaziv bir işlem olduğu için nadir de olsa hayatı tehdit eden komplikasyonlar meydana gelebilir. Ultrasonografi (USG) kolay erişilebilirliği ve iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle halen NAYKH'da en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Ancak USG yağlanma

hakkında nitel bilgi sağlarken nicelikle ilgili yeterli bilgi vermemekte ve fibrozis düzeyiyle ilgili yorum yapamamaktadır.

Yüksek riskli hasta gruplarını belirlemek ve gereklilik durumunda biyopsiye yönlendirmek için non-invaziv yöntemler geliştirilmiştir. Fibroscan® [Vibration-controlled transient elastography (VCTE)] ultrason tabanlı tekniği ile 3 cm³'lük karaciğer hacminde karaciğer sertliğini ölçerek, fibrozis evresini belirlemede kullanılabilmektedir. Rutin laboratuvar tetkikleri ve antropometrik ölçümleri kullanan Fibrozis-4 (FIB-4) ve NFS (NAFLD Fibrozis Skoru) gibi skorlama sistemleri de ileri evre fibrozisin (F3, F4) dışlanmasında yüksek doğrulukla kullanılabilmektedir.

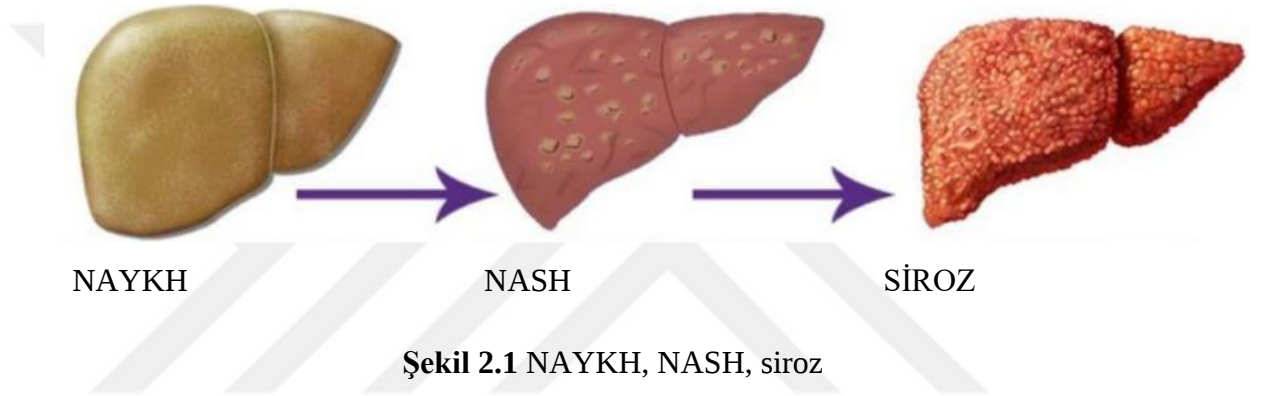
Bu çalışmada; fazla kilolu veya obez hastalarda diyabete bağlı ve diyabetten bağımsız NAYKH sıklığının belirlenmesi, yeni ve güvenilir bir görüntüleme yöntemi olan Fibroscan ile fibrozis oranının ve yağlanmanın miktarının saptanması, USG ile Fibroscan'ın NAYKH açısından kıyaslanması, non-invaziv skorlamalar olan FIB-4 ve NFS'nin fibrozis açısından Fibroscan ile aralarındaki uyumun değerlendirilmesi ve ayrıca hastaların mevcut klinik bilgilerinin (antropometrik ölçümler, laboratuvar bulguları) fibrozis ve yağlanma üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Diyabetiklerde, obezlerde ve metabolik olarak NAYKH ve NASH açısından yüksek riskli gruplarda; steatoz ve fibrozis görüntüleme yöntemi olarak Fibroscan kullanımının faydalı olacağı; fibrozisi öngörmede Fibroscan ile birlikte skorlama yöntemi olarak NFS'nin kullanımının karaciğer biyopsisi ihtiyacını azaltacak uygun bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz. Fibroscan'a ulaşılamayan durumlarda USG ile NAYKH saptandığında; eşlik eden obezite ve diyabet gibi NASH riski yüksek komorbiditelerde NFS hesaplanmalı ve yüksek riskli hastalar takip ve tedavi için ileri merkezlere yönlendirilmelidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 NAYKH Genel Bilgileri ve Tarihçesi

NAYKH (Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı) basit yağlanmadan, NASH (Non-Alkolik Steatohepatit), siroz ve bazı hastalarda HCC (Hepatoselüler kanser)'e progrese olabilen ilerleyici ve geniş bir spektrumlu bir tanımlamadır (10). (Şekil 2.1)



Şekil 2.1 NAYKH, NASH, siroz

Sirozun karaciğerde yağlanma artışından kaynaklanabileceği hipotezini ilk kez 1849 yılında Avusturyalı patolog Carl von Rokitansky ileri sürmüştür. O tarihten yaklaşık bir asır sonra literatürde hepatosteatoz ile hem kalori alımı hem de tip 2 diabetes mellitus (T2DM) arasında bir ilişkinin olabileceği bildirilmiştir (11-13). Yağlı karaciğer hepatitini ilk kez 1962'de Heribert Thaler tanımlamıştır (14). NASH tanımlaması ise 1980 yılında Mayo klinikten Jurgen Ludwig ve arkadaşları tarafından literatüre kazandırılmıştır (5). O yıllarda NAYKH'nın genellikle iyi huylu bir durum olduğu ve öncelikli tıbbi sorunun bu hastalardaki obezite ile ilişkili komorbiditeler olduğu düşünülmektedir. NASH'in tek başına morbidite ve mortaliteyi arttıran ciddi bir tıbbi tablo olduğu 1990'lara kadar düşünülmemişti (15). Milenyuma gelindiğinde, tanı kriterleri geliştirilmesiyle beraber non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK)'den, NASH ve NASH sirozuna kadar tüm yağlı karaciğer hastalığını içeren daha kapsamlı bir terim olan 'NAYKH' tanımı 2002 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır (16).

Tablo 2.1 NAYKH klinik yelpazesi ve tanılar (6).

NAYKH Karaciğerde alkol kullanımı ile ilişkisiz, anormal derecede yağ birikimi ile karakterize olan, yağlı karaciğer, NASH, karaciğer sirozu ve HCC'ye kadar uzanan geniş bir klinik yelpaze içinde karşımıza çıkabilen hastalıktır.
NAYK Sadece yağlanma şeklinde olabileceği gibi, yağlanmaya balonlaşma olmaksızın, hafif derecede lobüler inflamasyon da eşlik edebilir. Bazı olgularda fibrozis olabilir, özellikle lobüler inflamasyon bu durumun olasılığını artırır.
NASH Karaciğer yağlanmasına inflamasyon ve balonlaşmanın beraber eşlik etmesi durumudur. NASH'te fibrozis görülme ihtimali daha yüksektir. NASH, NAYKH'nın ilerlemiş hali olarak kabul edilir.
NASH sirozu Daha önceden bilinmekte olan ya da yeni saptanan karaciğer yağlanması/steatohepatit olan hastalarda siroz bulunmasıdır.
HCC NAYKH'nda gelişen hepatosellüler kanser tablosudur. NASH zeminindeki olgularda siroz olmadan da hepatosellüler kanser gelişebileceği bildirilmektedir.

Dünyada ve ülkemizde son 20 yılda artan obezite oranları; T2DM, dislipidemi, hipertansiyon ve nihayetinde metabolik sendrom olgularındaki artışı da beraberinde getirmiş ve NAYKH sıklığını da arttırmıştır. NAYKH'nda karaciğer ile ilişkili, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski genel popülasyona kıyasla daha yüksektir. NAYKH, T2DM dışında, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, polikistik over sendromu (PCOS), obstrüktif uyku apnesi, ekstra hepatik malignite gibi çok sayıda karaciğer dışı sorunla ilişkilendirilmiştir (17). Son çalışmalar, NAYKH'nın aynı zamanda akut pankreatit, serebrovasküler olay ve

osteoporoz duyarlılığını arttırdığı ve/veya sonuçlarını kötüleştirdiğini ortaya çıkarmıştır (18-20). NASH'e bağlı siroz hastaları artmaya ve daha sık teşhis edilmeye başladıkça dünyada ve ülkemizde karaciğer nakli (LTx) gerektiren NASH tanılı siroz hastalarında belirgin bir artış izlenmiştir (21, 22).

2.2 NAYKH Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörleri

NAYKH prevalansı ile ilgili değerlendirmeler, incelenen populasyonun özellikleriyle (etnik köken, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar) ve kullanılan tanı testinin duyarlılığıyla ilişkili olarak değişir. Karaciğer biyopsisi ile histolojik değerlendirme NAYKH tanısı için referans standart tanı yöntemidir. Ancak prosedürün invazivliği, yüksek maliyet ve hasta rahatsızlığı nedeniyle, epidemiyolojik çalışmalarda karaciğer biyopsisinin kullanımı sınırlıdır. Noninvaziv yöntemlerden hepatik steatozu saptamak için, USG olmak üzere birçok kesitsel radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılır. Farklı tanısal doğruluklara sahip bu görüntüleme yöntemleri, tarama populasyonuna aşırı veya yetersiz NAYKH tanısı konmasına yol açabilir (23).

NAYKH prevalansı coğrafik bölgelere ve etnik kökene göre de değişmektedir. Ortadoğu, Güney Amerika ve Asya en yüksek prevalansa (>%27) sahip iken Afrika kıtasında prevalans (%14) çok daha düşüktür (24). Yaşam tarzı (diyet, fiziksel aktivite, sosyo-ekonomik durum) hastalık sıklığını, ağırlığını ve seyrini değiştirebilmektedir.

NAYKH obezite, insülin direnci (IR), T2DM, metabolik sendrom (MetS), dislipidemi ve kardiovasküler hastalıklar (KVH) ile sıklıkla birlikte bulunur. NAYKH prevalansı, metabolik hastalıkları olanlarda genel topluma göre daha yüksek orandadır (25-27). Dünya genelinde VKİ $\geq$ 35 olan veya bariyatrik cerrahi hastası obezlerin %70-80'inde T2DM hastalarının %56-70'inde, metabolik sendromlu (MetS) hastaların yaklaşık %70'inde ve dislipidemili hastaların yaklaşık %70'inde NAYKH varlığı bildirilmiştir (2, 9). Bununla birlikte NAYKH ve NASH olanlarda da metabolik bozukluklar daha sık görülmektedir (2, 25, 27).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2022 verilerine göre, ülkemiz %32,1 obezite oranıyla Avrupa'daki en yüksek obezite oranına sahip ülkedir (27). Türkiye'de yetişkin toplumun obezite, diyabet, hipertansiyon prevalansını ve risk faktörlerini

belirlemek amacıyla 540 merkezde gerçekleştirilen TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması), 1998 TURDEP I ve 2010 TURDEP II çalışmaları verilerine bakıldığında 12 yıl içerisinde ülkemizde T2DM sıklığının %7.2'den %13.7'ye arttığı saptanmış ve yine aynı çalışmada Türkiye'de obezite sıklığının %22'den %36'ya yükseldiği gösterilmiştir (27, 28). Ülkemizdeki obezite ve T2DM prevalansında artış eğilimine paralel olarak NAYKH prevalansının %30'dan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde yapılan tarama çalışmalarında, NAYKH sıklığının %48-60 arasında saptanması ülkemizin dünyada yüksek NAYKH prevalansına sahip ülkeler arasında olduğunu göstermektedir (6, 24).

Tablo 2.2 NAYKH ile ilişkili hastalıklar ve risk faktörleri

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Kilolu olmak/Obezite	Hiperürisemi
Tip 2 diyabet	Hipotirodizm
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

PNPLA3: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3-I148M, TM6SF2: Transmembrane 6 superfamily member 2.

Metabolik risk faktörleri ile birlikte yaş, cinsiyet ve etnik köken de NAYKH gelişimine önemli derecede etki eden risk faktörleridir. Cinsiyet dağılımı farklılık göstermesine rağmen NAYKH erkeklerde, ileri yaşlarda ve hispaniklerde daha sıktır. Hastalar sıklıkla 40-50'li yaşlarda tanı alırlar ve yaş ilerledikçe hastalık prevalansı artmaktadır (2, 29, 30, 31).

NAYKH hastalarının çoğu obez olsada obezite dışında da NAYKH ortaya çıkabilir. Bu durum literatürde 'lean NAYKH' olarak tanımlanmıştır. ABD (Amerika Birleşik Devletleri) yapılan çalışmada genel popülasyonunda 'lean NAYKH' prevalansı yaklaşık %7.8'dir ve tüm NAYKH vakalarının %17'sini oluşturur (31).

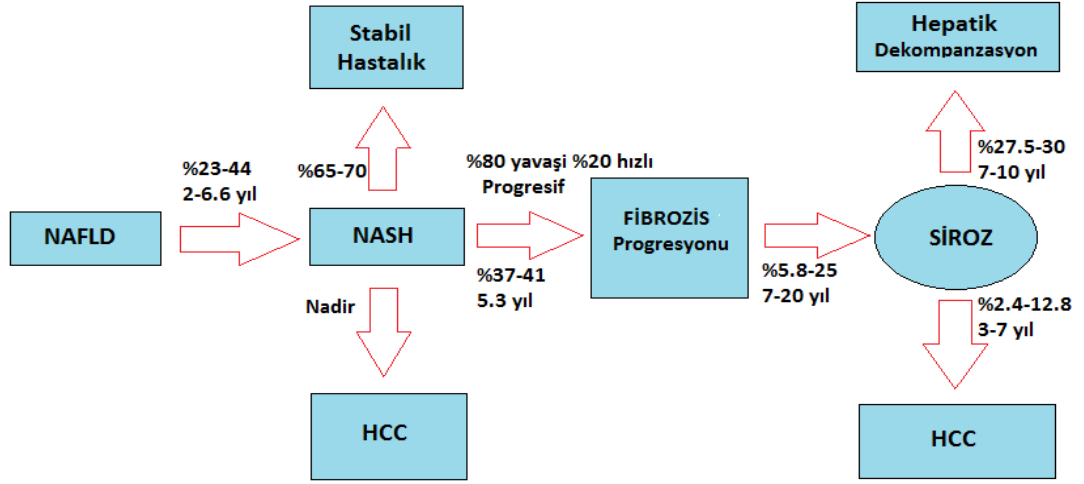
Avrupa’da ise bu oran yaklaşık %20’dir. Ülkemizde Akyüz ve ark. biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH olan 483 hastayla yaptıkları bir çalışmada; ‘lean NAYKH’ prevalansı %7.6 saptanmıştır (32). Buna karşın Asya ve Hindistan gibi belirli coğrafyalarda ‘lean NAYKH’ baskın NAYKH türü olarak görülmektedir (32, 33). Hindistan’ın kırsal bir bölgesinde yapılan çalışmada, ‘lean NAYKH’nın tüm NAYKH vakalarının yarısından fazlasını oluşturduğu bildirilmiştir (33, 34). Asya ülkelerinde obezitenin çok yaygın olmadığı düşünüldüğünde, ‘lean NAYKH’ nın gelişmesine obezite dışında total vücut yağ dokusu miktarından daha çok yağ dokusunun metabolik aktivitesi veya disfonksiyonu, PNPLA3 polimorfizmi gibi genetik yatkınlıklar, çevresel faktörler ve bağırsak mikrobiyomu gibi faktörlerin katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

2.3 NAYKH Doğal Seyri

NAYKH’nın doğal seyri halen tam aydınlatılamamıştır. NAYKH’nın azınlık da olsa bir kısmı siroza, HCC ve karaciğerle ilişkili mortaliteye ilerleyebilmektedir. Bu çerçevede NAYKH, NAYK (NON-NASH NAYKH) ve NASH olmak üzere 2 farklı histolojik alt tipe ayrılır. Hastalığın kötü progresyonseyri şu şekildedir; karaciğer parankiminin $\geq$ %5’i steatoz ile infiltrate olunca NAYK ortaya çıkar, yağlı parankimzemininde lobüler inflamasyon, hepatositlerde balonlaşma ve/veya Mallory-Denk cisimleri oluşunca tablo NASH’e dönüşür. İnflamasyon ilerler yara iyileşmesi natüründe kollajen karaciğer parankiminde tipik olarak önce sentrilobüler veya perisinüzoidal (tavuk teli) şekilde, sonrasında ise portal fibrozis oluşturacak şekilde birikerek NASH meydana gelir. Fibrozis hepatositleri invaze edip nodüler yapılar oluşturduğunda siroz tablosu oluşmuştur. Portal hipertansiyon ve/veya HCC komplikasyonları ortaya çıktığında ise ileri karaciğer hastalığı şeklinde sonuçlanır. (Şekil 2)

NAYKH’ın karaciğerle ilişkili kötü sonlanımlar için düşük riskli, daha iyi karakterde olduğu kabul edilir. Histolojik kanıt ile NASH’i belgelenen hastalar (NAYKH vakalarının yaklaşık %20’si), kötü prognozludur ve olumsuz sonuçlara (fibrozis, siroz, HCC ve karaciğer yetmezliği) yol açan progresif karaciğer hastalığı açısından yüksek risk altındadır. Yani NAYKH’li hastaların çoğunluğu Non-NASH

NAFL olanlardır ve bu grupta da başlıca kardiyovasküler mortalite riski mevcuttur. Buna karşılık, NASH'li hastaların yaklaşık %20'si ilerleyici bir karaciğer hastalığına progrese olabilir ve takiplerinde karaciğer kaynaklı mortaliteyle sonlanabilir (33-36).



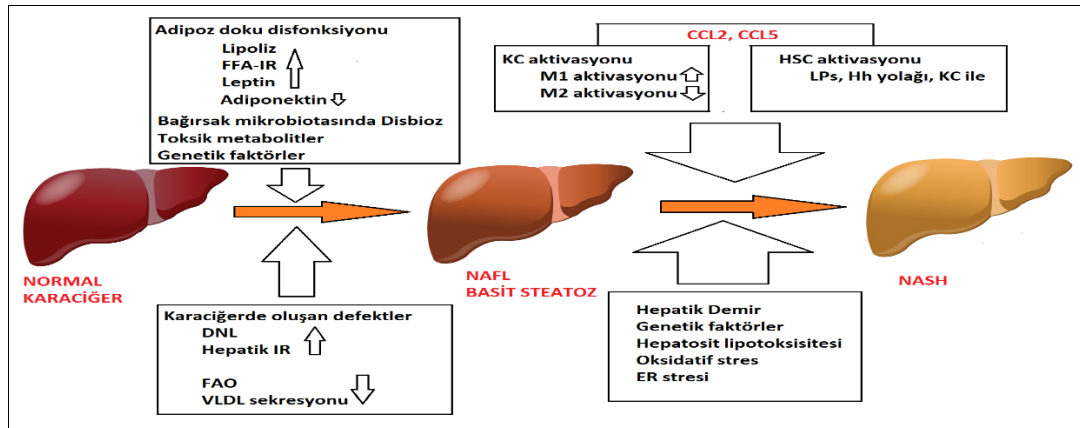
Şekil 2.2 NAYKH progresyonu (37).

2.4 NAYKH'nın Patogenezi

NAYKH'nın tanıdaki patolojik özelliği hepatositlerin sitoplazmasında fazla trigliserit (TG) birikimidir. Bu patolojik birikim karaciğerde lipid alımı, serbest yağ asidi (FFA), denovo lipogenez (DNL) ve lipid uzaklaştırılması, mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu (FAO) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) parçacıklarının salınması arasındaki dengenin steatoz lehine bozulmasıyla olur (38). NASH'ın patofizyolojisinde '2 Vuruş Hipotezi' yıllarca kabul görmüştür. Bu hipotezde ilk vuruş insülin direnci sebepli karaciğer yağlanması, ikinci vuruş olarak oksidatif stres, sitokinler, adipokinler, endotoksinler, mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum (ER) stresi ile hepatosit hasarı ortaya çıkması olarak belirtilmektedir (39). Günümüzde ise artık '2 Vuruş Hipotezi' NASH oluşumuna katkıda bulunan ve birbiriyle ilişkili olabilecek birden fazla yolu tanımlamak için tek başına yetersiz kalmaktadır (40). Daha sonraki çoklu vuruş hipotezine göre ise bu hasarlar tek başına değil eş zamanlı ve çoklu şekilde etkili olabilir (41). İki farklı vuruş hipotezine göre karaciğerde basit yağlanma ve NASH tamamen farklı antite şeklinde düşünülebilir, NASH öncesinde yağlanma olmaksızın da inflamasyon ile prezente olup ilerleyebilir (42).

FFA'nin neden olduğu hepatosit hasarı hepatik lipotoksitenin sonucu olarak hücre içinde ortaya çıkan ve artarak çoğalan reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücre adaptasyon mekanizmaları ile temizlenememesi sonucu ER stresi ve hücre işlev bozukluğu meydana gelir. Ayrıca yağ dokusundan salınan inflamatuvar sitokinler (adipokinler) ve endotoksin-Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) kaynaklı, Kupffer hücreleri (KH) tarafından indüklenen sitokin salınımı oluşmuş inflamatuvar ortamı daha da alevlendirir. Sonuçta ortaya çıkan hücresel zarar, immün aracılı hepatoselüler hasarı ve nekrotik-apoptotik hücre ölüm yollarının karışımını tetikler. Bunlar devam ettiğinde, hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu ile fibrojenez ve hastalık ilerlemesi meydana gelir (43).

Yağ dokusu disfonksiyonu, yağ dokusundan FFA akımının artması, karaciğerin diyet ile veya yağ dokusundan salgılanmış olarak dolaşımda bulunan FFA'yı çok miktarda alması, artmış DNL ile yağ asidi oluşturmaya, içerdiği FFA'yı metabolize edememesi veya VLDL haline getirerek karaciğer dışına uzaklaştıramaması ile gerçekleşir. NAYKH'nın oluşmasında yağ dokusu ve hepatik doku arasında denge içinde olan doğal ve karmaşık mekanizmaların bozulması, adipokinlerin bozukluğu, karaciğerdeki lipid ve ürünlerinin üretim ve modifikasyonundaki sorunlar, lipidlerin hepatik klirensindeki bozukluklar bu patofizyolojinin bileşenlerini oluşturur (37). (Şekil 2.3)



Şekil 2.3 Sağlıklı karaciğerin NASH'e progresyonunda rol oynayan faktörler

(FFA: Serbest yağ asidi, IR: İnsülin direnci, DNL: De-novolipogenezis, FAO: Serbest yağ asidi oksidasyonu, KC: Kupffer hücresi, ER: Endoplazmik Retikulum, Hh yolu: Hedgehog patway) (37).

Yağ dokusu, trigliseridler şeklinde enerjiyi depolayan, adipokinler adı verilen hormonlar ile sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasını sağlayan önemli bir endokrin organdır. Obeziteyle çoğunlukla adipoz dokunun işlev bozukluğu ortaya çıkar (44). İnsülin rezistansı (IR) ve NAYKH gibi metabolik bozuklukların gelişiminde adipoz dokunun miktarından ziyade fonksiyon bozukluğunun önemli rolü olduğu düşünülmektedir (45).

Obezitede yağ dokusunun hipertrofi ve hiperplazisine rağmen depolama kapasitesi aşıldığından, fazla FFA'lar salınarak portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Artan FFA'lar karaciğerde lipid sentezini ve glukoneogenezi indükler. Ayrıca artan sistemik FFA'ların de periferik IR'yi meydana getirebileceği gösterilmiştir (46). Ayrıca FFA'lar TLR-4 için ligand görevi görerek ve sitokin üretimini artırarak inflamasyonla NAYKH patofizyolojisinde yer alabilir (47).

Adipoz dokunun disfonksiyonu adipokin üretiminde bozukluğu beraberinde getirir. Monosit kemotaktik protein (MCP-1), tümör nekrozis faktör (TNF- α), IL-6 (interlökin-6) ve IL-8(interlökin-8) gibi inflamatuvar kemokinler ve sitokinlerin artmalarının IR'ye yol açtığı gösterilmiştir (48). Obezitede adipoz doku makrofajlarda, anti-inflamatuvar olan M2'den pro-inflamatuvar olan M1'e fenotipik bir değişim gösterir (49).

Obezitede IR'nin varlığı, steatozu baskılayan adiponektinin ekspresyonunun azalmasına ve daha az salgılanmasına sebep olur. Adiponektin hem yağ dokusu hem de karaciğerde lipid birikimini azaltan, anti-inflamatuvar, vücut glikoz homeostazı ve periferik-hepatik insülin duyarlılığını düzenleyen faydalı adipokindir. Birkaç çalışma, NAYKH vakalarında serum adiponektin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu raporlamıştır (50, 51). Leptin de hepatosteatoz ve fibrozise katkıda bulunan bir başka önemli adipokindir. Leptinin görevi normalde iştah düzenleme ve enerji harcamalarını artırma olsa da muhtemelen leptin direncinden dolayı obezitede leptin seviyeleri artmaktadır. Kandaki leptin seviyeleri ile karaciğer yağlanması arasında pozitif ilişki olduğu ortaya konmuştur. Buna ek olarak leptinin, T hücre kaynaklı fibrojenik genlerin üretimini ve inflamasyonunu uyararak hepatik stellat hücreleri teşvik ettiği gösterilmiştir (44, 52, 53).

2.4.1 Hepatik Lipid Üretiminde ve İşlenmesindeki Bozukluklar

Radyoaktif işaretli öncüler kullanılarak yapılan bir çalışmada, NAYKH'nda hepatik TG içeriğinin %59'unun yağ dokusundan lipoliz ile salınmış esterleştirilmemiş yağ asidi, %26'sının karaciğer DNL ve %15'inin beslenme kaynaklı olduğu gösterilmiştir (54). Hepatik DNL'nin son ürünü olarak triaçil gliserol oluşur ve zararsız lipid olarak depolanır. Sağlıklı bireylerde DNL'nin hepatik trigliserid depolanmasına %5 etkisi varken, NAYKH'nda bu oran %26'dır. Bu patolojik yağlanma artışında hepatik IR, diyet, hepatik makrofajlar ve genetik gibi pek çok etken rol oynar (55, 56). İnsülin, karaciğer üzerinde hem glikoz hem lipid metabolizmasına etki ederek ikili etki yapar. İnsülin, lipogenezi ve glukogenezi uyarırken eş zamanlı hepatik glukoneogenezi azaltır. Ana transkripsiyon faktörü; insülin ve FFA'ları tarafından yönetilen “sterol regulatory element binding protein (SREBP1c)” ve indirekt olarak ortam glikoz seviyeleri tarafından yönetilen “carbonhydrate response element binding protein (CREBP)” ile düzenlenir. Hepatik IR'de karbonhidrat metabolizmasında belirgin değişiklikler ortaya çıkar (57). Özetle NAYKH'nda meydana gelen hiperinsülinemi ve hipergliseminin SREBP1 ve CREBP üzerinde kombine etkisiyle DNL uyarımı gerçekleşerek hepatik lipidlerin %26'sını oluşturan hepatik FFA üretimi artar (37).

2.4.2 Beslenme ve NAYKH

Yüksek kalorili diyetler özellikle visseral adipoz doku hipertrofisi yaparak ve dolaşımdaki FFA'ları daha da artırarak IR gelişimine ve karaciğer yağlanmasına yol açarlar (58). Tüketimi yaygın olan fruktoz, DNL'de yer alan lipojenik enzimleri eksprese eder ve DNL için hem substrat hem de aktivatör olarak kullanır. DNL'nin uyarılması ve karaciğerde yağ birikimi hepatik IR'yi daha da arttırabilir. Buna ek olarak fruktozun adiponektin üretimini ve salımını inhibe ettiği, hepatik IR'nin yanı sıra tüm vücutta IR'yi daha da teşvik ettiği ve bu sebeple karaciğer yağlanmasını arttırdığı bilinmektedir (56, 59). Yüksek yağ içerikli diyetlerin NAYKH histolojisi üzerindeki etkileri, diyetin yağ bileşimine bağlı olarak değişkendir. Doymuş yağ asitlerinin obeziteyi ve hepatik steatozu (IR ve lipotoksisite temelli) uyardığı, çoklu doymamış yağ asitlerinin ise insülin duyarlılığını arttırdığı ve karaciğer yağlanmasını geriletmediği bildirilmiştir (60).

Uzun süreli hastane yatışı olan özellikle de yoğun bakım hastalarında malnütrisyon ve kilo kaybını önlemek, hayatın devamı için gerekli enerji desteğini sağlamak çok önemlidir. Enteral beslenmenin mümkün olmadığı bazı durumlarda paranteral beslenme yapılmaktadır. Paranteral beslenmede enerji genel olarak yağ ve karbonhidratlardan sağlanır. Parenteral beslenme tedavisi başlanan hastalarda stetohepatitin histolojik bulguları olmadan hepatositlerde yağlanma izlenmiştir. Paranteral beslenme solüsyonlarındaki karbonhidrat kaynağı glukozdur ve fazla glukoz hepatositlerde yağa dönüşür. Karaciğer yağlanmasına yol açan bir diğer durum ise hızlı kilo verme ve uzun süreli açlık durumlarıdır. Haftalık >1,5 kilogramın veya aylık 8-10 kg (kilogram)'ın üstündeki kilo kayıpları, özellikle TG'nin parçalanması ile ortaya çıkan FFA'nın karaciğer gibi dokularda birikmesi nedeniyle hepatosteatoza neden olur. Ayrıca şok diyetler ve açlık grevleri gibi uzun süreli açlık durumlarında da glukoneogenezin sürdürülebilmesi için vücut aminoasitler ve yağ asitlerine başvurur. Bu kaynak kaslardan ve yağ dokusundan sağlanır. Bu sebeple uzun süreli açlıkta karaciğer yağlanması gözlenir (61).

2.4.3 Mikrobiyota, Genetik, Demir Metabolizması ve NAYKH

NASH progresyonunda barsak mikrobiyomu, demir metabolizması ve genetik faktörlerin patofizyolojideki rolü üzerine son yıllarda çalışmalar yapılmakta ve bu konu aydınlatıldıkça popülaritesi artmaktadır. Karaciğer, portal sistem aracılığıyla bağırsaktan büyük miktarda kan akışı aldığından bağırsaktan türetilen toksinler için de ilk savunma hattıdır ve bu nedenle birçok PAMP'a (pathogen associated molecular pattern) maruz kalır. NAYKH hastalarında hem intestinal aşırı bakteri çoğalmasının hem de intestinal üretilen artmış etanolün barsak geçirgenliğini değiştirmesiyle bakteriyel ürünlerin portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak endotoksinemiye sebep olduğu ve doğal immün yanıt ile bir inflamasyon oluşturularak NAYKH seyrini etkileyebileceği çalışmalarla gösterilmiştir (62, 63). Prospektif olarak yapılan yeni bir çalışmada NAYKH'da barsak mikrobiyomundaki özel bakteriyel metagenomik işaretler, insanlarda NASH fibrozisinin güçlü bir öngörücüsü olarak gösterilmiştir (64). Yapılan bir başka çalışmada disbiyozisin NASH ve fibrozis prediktörü olduğuna dair daha fazla kanıt gösterilmiştir. Biyopsi tanımlı NASH hastalarının mikrobiyom

analizinde, *Bacteroides*'in bağımsız olarak NASH ile ilişkili olduğu, *Ruminococcus* genusunun ise fibrozis ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (65).

NAYKH hastalarının karaciğer biyopsilerinde demir birikiminin olması, RES demir birikiminin steatoz, portal ve lobüler inflamasyon ve ileri fibrozis ile ilişkisinin gösterilmesi, bir sitokin olan yüksek serum ferritin düzeylerinin histolojik şiddetin ve ileri fibrozisin bağımsız bir öngörücüsü olarak bildirilmesi ve RES'de demir birikiminin artmış oksidatif stres ve apoptozis seviyeleri ile ilişkisinin gösterilmesi sayesinde demirin NASH progresyonunda bir kofaktör olduğu şiddetle düşünülmektedir (62, 66, 67). Valenti ve ark. yaptıkları çalışmada hepatosellüler demir birikimi olanlarda, olmayanlara kıyasla belirgin derecede artmış fibrozis geliştiğini bildirmişlerdir (68).

NAYKH'nda mikrobiyata ve demir metabolizmasının yanı sıra genetik yatkınlık da önemli bir risk faktörüdür. Yapılan epidemiyolojik, ailesel çalışmalar ve ikiz çalışmaları NAYKH için ailesel/genetik yatkınlık oluşturabilecek bazı genetik polimorfizimleri ortaya koymuştur. Çeşitli genler ve NAYKH/NASH üzerine etkileri Tablo 2.3'de sunulmuştur (69).

Tablo 2.3 Genler ve NAYKH

GEN ETKİLERİ	NAYKH/NASH
Patatin -like Phospholipase Domain-Containing Protein 3 (PNPLA-3)	Karaciğer yağlanması, NASH insidansı ve fibrozis riskinde artış
Farnesyl diphosphate farnesyl transferase I (FDFT1)	NAYKH aktivite skorunda artış
Collagen type XIII alpha 1 (COL13A1)	Fibrozis ciddiyetinde artış
Neurocan (NCAN)	Karaciğer yağlanmasında artış
Glucokinaseregulatory protein (GCKR)	Karaciğer yağlanmasında artış
Transmembrane 5 super family member 2 (TM6SF2)	Karaciğer fibrozisinde artış

2.5 NAYKH ve Klinik Özellikleri

NAYKH'nın büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Bazı hastalarda halsizlik, kırgınlık ve müphem bir sağ üst kadrın ağrısı gibi spesifik olmayan yakınmalar olabilir. En sık ortaya çıkış şekli ise anormal karaciğer fonksiyon testi yükseklikleri araştırılırken veya herhangi bir sebeple yapılan USG'de yağlı karaciğer görülmesi sonucunda NAYKH üzerine odaklanmasıdır.

Fizik muayenede bazen karaciğerdeki yağlanmaya sekonder hepatomegali saptanabilir. Bir çalışmada, ileri fibrozise ilerleme gerçekleştikçe hepatomegalinin daha sık saptandığı sonucu çıkmıştır (70). Diğer bulgular arasında santral obezite, strialar, genellikle ciddi insülin direnci olan vakalarda ise akantozis nigrikans (aksilla ve arka boyunda pigmentasyon ve ciltte kalınlaşma) izlenebilir. Belirginleşmiş bir dorsal yağ yastığı (buffalo hump) yaygındır ve daha ileri derece histolojik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda hastaların yaklaşık %20'si ailesinde açıklanamayan karaciğer hastalığı anamnezi vermektedir. NAYKH'da iyi bilinen metabolik hastalıkların dışında PCOS, uyku apnesi ve ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalması gibi hastalıklarla beraber seyir gözlenebilir (63). Hastalarda spesifik semptomlar veya direk tanı koydurucu bulgular olmadığı için klinisyenlerin metabolik sendrom özellikleri gösteren bireylerin NAYKH riski altında olduğunu unutmamaları tanı almada önemlidir.

2.6 NAYKH ve Laboratuvar Parametreleri

NAYKH'nda hafif ve orta düzeyde yükselmiş serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri izlenebilir. Serum AST ve ALT değerleri tamamen normal olabileceği gibi artış durumunda bu artış normal sınırların 2-5 katını geçmez. AST, ALT yükseklik derecesi karaciğer inflamasyonu ve fibrozisin bir göstergesi olmadığı gibi normal düzeylerde olması da NAYKH'nı ekarte ettirmez. Serum alkalen fosfataz (ALP) (<2-3 kat) ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri hafif artış gösterebilir ama bilirubin seviyeleri, protombin zamanı, trombosit sayısı (PLT) ve serum albumin seviyeleri siroz gelişmedikçe normal seviyelerde beklenir.

Serum immunglobülin A (IgA) seviyeleri sıklıkla yüksektir ve ileri hastalıkla ilişkili olabileceğine dair veriler vardır (70). NAYKH ve hiperürisemi birlikteliğine sık rastlanır. Bu durumun ATP metabolizmasındaki ADP birikimi ve aşırı pürin parçalanması ile sonuçlanan anormallikler temelli olduğu varsayılmaktadır. NASH’de hastaların %25-30’unda düşük titrelerde ($<1/320$) anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği tespit edilebilir (62). Kan ve karaciğerde demir düzeyleri yükselebilir. Özellikle NAYKH’nın %20-50’sinde serum ferritin yüksekliği saptanabilir ve bu daha ileri hastalık için bir belirteç olabilir. NAYKH olan 628 yetişkini içeren bir çalışmada normal üst sınırının 1.5 katından yüksek serum ferritin seviyesi varlığı, bağımsız olarak daha yüksek karaciğer histolojik skoruyla ilişkilendirilmiştir (66). Serum ferritin ve IgA yüksekliğiyle ilerlemiş fibrozis arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olsa da tanı koydurucu değildir. Sonuç olarak klinik ve laboratuvar bulguları NAYKH’nın histolojik şiddeti ile direk ilişkili olmayıp siroz dahil NAYKH’nın tüm histolojik evrelerinde normal veya normale yakın serum aminotransferaz düzeyleri görülebilir (71, 72). Ayrıca hastalarda IR varlığı HOMA-IR (homeostasis model assessment) ile belirlenebilir; hiperglisemi ve dislipidemi eşlik edebilir (73).

2.7 NAYKH Açısından Yüksek Riskli Klinik Durumlar

NAYKH açısından yüksek riskli klinik durumlar obezite, T2DM, MetS, IR ve dislipidemidir.

2.7.1 T2DM, IR ve NAYKH

T2DM’li hastalarda NAYKH sıklığı artmıştır aynı zamanda NAYKH olan hastalarda T2DM daha sık görülmektedir. Bu birlikteliğin sebeplerinden birisi ortak patofizyolojide IR’nın olmasıdır. NAYKH’da retinol bağlayan protein 4 (RBP-4), fetuin-A ve fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF-21) gibi diyabetojenik hepatokinlerin artan salınımı, c-reaktif protein (CRP), TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin artışı, hepatik glukoneogenez ve glikojen sentezinin artması T2DM için önemli predispozan faktörlerdir (18-22). Aynı zamanda hepatik lipid birikimi de insülin sinyallerini bozarak IR’ye yol açar. Bu durum T2DM oluşumunun da predispozan faktörlerindendir (74-77).

2.7.2 Obezite ve NAYKH

WHO obeziteyi “vücutta sağlığı bozacak düzeyde aşırı yağ birikimi” olarak tanımlamakta ve VKİ ile sınıflamaktadır. VKİ vücut ağırlığının (kg), boyun metrekare (m^2) cinsinden karesine bölünmesiyle elde edilir. WHO’nun VKİ temelli sınıflamasına göre yetişkinlerde zayıf, normal, fazla kilolu, obez ve obezite derecelerine göre sınıflandırma Tablo 2.4’de verilmiştir (78).

Tablo 2.4 Obezitenin vücut kitle indeksine göre sınıflandırılması

SINIFLANDIRMA	VKİ (kg/m^2)
ZAYIF	<18,5
NORMAL	18,5-24,99
FAZLA KİLOLU	25-29,99
OBEZ	>30
HAFİF OBEZ (SINIF 1)	30-34,99
ORTA DERECE OBEZ (SINIF 2)	35-39,99
MORBİD OBEZ (SINIF 3)	>40

WHO 2022 verilerine göre ülkemiz %32,1 obezite oranıyla Avrupa’daki en yüksek obezite oranına sahip ülkedir (27). NAYKH ve obezite arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. NAYKH olanların %80’i obezdir (79). Obez kişilerde ise NAYKH prevalansı %75’lere varmaktadır. Bir çalışmada bariatrik cerrahi geçiren morbid obez hastalarda NAYKH sıklığı %90 bulunmuştur (80). Visseral yağ dokusu artmış NASH ve ciddi fibrozis riski ile ilişkilidir (81).

2.7.3 Dislipidemi ve NAYKH

Dislipidemili hastaların yaklaşık yarısında NAYKH olduğu tahmin edilmektedir. NAYKH hastalarında düşük HDL (high density lipoprotein) ve yüksek TG değerleri yaygındır. Tayvan’da tek merkezli yapılan 44.767 hastayla gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmada hastalar total kolesterol /HDL ve TG/HDL oranlarına göre gruplara ayrıldı. NAYKH’nın genel yaygınlık oranı %53,8 bulundu. Total kolesterolün HDL-kolesterol ve TG’nin HDL kolesterol oranla en düşük olduğu grupta NAYKH sıklığı %33,4 iken, en yüksek oranlara sahip grupta bu oran %78

bulunmuştur (82). Ülkemizde de dislipidemi önemli bir sağlık problemidir. Türkiye genelinde yapılan bir meta-analizin sonuçları ortaya koymuştur ki erişkin nüfusta yaklaşık her 10 kişiden üçünde hiperkolesterolemi, her 2 kişiden birinde HDL düşüklüğü ve her 3 kişiden birinde trigliserid yüksekliği vardır (83). NAYKH ve NASH hastalarında metabolik bozuklukların sıklığı Tablo 2.5’de verilmiştir.

Tablo 2.5 NAYKH ve NASH’de metabolik bozuklukların sıklığı
(6, 24, 25).

	Dünya (%)		Türkiye (%)	
	NAYKH	NASH	NAYKH	NASH
Obezite	51	82	41	61
Dislipidemi	70	72	90	62
MetS	43	7	47	63
Hipertansiyon	39	68	29	37
T2DM	23	44	22	34

2.8 NAYKH ve Görüntüleme Yöntemleri

Yüksek NAYKH risk faktörlerine sahip veya anormal laboratuvar değerleri olan hastaların NAYKH açısından değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri tanısal rol oynar.

2.8.1 NAYKH ve Ultrasonografi (USG)

USG uygulama kolaylığı olan, non-invaziv, ucuz, güvenli, kontrast madde riski olmayan, hastalar tarafından tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Karaciğerde yağ infiltrasyonu hiperekojenik, parlak şekilde görülmesi ile tanınır. Parlaklıkta referans olarak sağ böbrek parankim ekojenitesi alınır ve karaciğer sağ lobu ile kıyaslanır. Yağ infiltrasyonunu kantitatif değil kalitatif olarak değerlendirir. Portal triadda bir kararma olmadan hepatik parankim ekojenitesi artışı var ise hafif steatoz (Evre 1), portal triadda bir kararmayla birlikte ekojenite artışı varsa orta derece steatoz (Evre 2) ve ek olarak diyafram hiperekojenitesi kararmış ve görülemiyorsa ciddi steatoz (Evre 3) olarak sınıflandırılır. USG’nin sensitivitesi %53-100, spesifitesi ise %77-98 arasındadır. Histolojik olarak %30’un altında (hafif yağlanma) ise spesifite ve

sensitivitesi düşmektedir. Operatör bağımlı olması, hafif yağlanmalarda yetersizliği, kalitatif bir değerlendirme olması en büyük dezavantajlarıdır. Ayrıca NAYKH sürecinde NAYKH'dan NASH'e ve fibrozise ilerleme hakkında bilgi vermez. Bu sebeplerden NAYKH'da sadece tarama için kullanılır. Hastalık takibinde kullanılması tercih edilmez (84).

2.8.2 NAYKH'nda Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans

(MR) ve MR Temelli Yöntemler

Kontrastsız BT incelemesinde hepatosteatoz, karaciğer parankiminde yaygın dansite azalması olarak görülür. Dansite ölçümündeki Hounsfield ünite (HU) değerindeki düşüklük ile karaciğer yağlanmasının miktarı ilişkilidir. Yapılan ölçümde 40 HU altında ölçülen değer, %30 ve üstü yağlanmayı belirtir (85). Ancak BT iyonizan radyasyon içermesi sebebiyle NAYKH görüntülemesinde tercih edilmez.

MR NAYKH'nda; karaciğerin yapısını değerlendirme, MR spektroskopi ile yağ ölçümü, MR elastografi ile fibrozisin ölçümü için kullanılabilir. Ancak çekim süresinin uzunluğu, zor bulunan ve pahalı bir yöntem olması ve obez hastalarda teknik zorlukları nedeniyle dezavantajlı bir yöntemdir. MR elastografi hepatik fibrozisin saptanmasında yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptir (86). Diğer bir MR yöntemi, prensibi standarttan daha farklı olarak multi-eko kimyasal yer değiştirme görüntülerini temel alan MR PDFF (proton density fat fraction)'dir. Bu yöntem karaciğeri global olarak değerlendiren daha hassas ve etkili bir yöntemdir. Ayrıca demir birikimi gibi karaciğer infiltrasyonu yapan başka durumlardan da etkilenmez. NASH ilaç çalışmalarında histolojik incelemeye kıyasla karaciğer total yağ kaybını daha hassas hesaplayabildiği gösterilmiştir (87). MR PDFF de zor ulaşılabilir, pahalı bir yöntemdir ve şu an için yaygın kullanımda değildir.

2.8.3 Fibroscan (Transient Elastografi)

Fibroscan [Vibration-controlled transient elastography (VCTE)] tekniğiyle çalışır ve ultrason dalgaları temellidir. 3 cm³'lük karaciğer hacminde karaciğer

sertliğini ölçer ve fibrozis evresini tahminde kullanılır. Bu hacmin karaciğer biyopsisiyle alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklükte olması yöntemin karaciğer parankimini daha iyi göstermesini sağlar. Ölçüm derinliği kullanılan proba göre 15-75 mm arasında değişir. Karaciğer sertlik (fibrozis) ölçümleri Lsm (liver stiffness measurement) kilopaskal (kPa) ile ifade edilir. Ölçümlere M prob (3.5 MHz) ile başlayıp cihazın önerisi dikkate alınarak XL prob (5 MHz)'a değiştirilebilir. Hastalarda işlem öncesi en az 3 saat açlık olması önerilir. Fibroscan'ın sonuçları klinik ve laboratuvar bulgularıyla değerlendirilmelidir. Bu yönteminde operatör bağımlı bir yöntem olduğu unutulmamalıdır.

Fibroscan'ın eşik değerleri AUROC yaklaşık 0.90 iken; önemli oranda fibrozis ($\geq F2$) için 8.2 kPa, ileri evre fibrozis ($\geq F3$) için 9.7 kPa, siroz (F4) için 13.6 kPa'dan yüksektir. Lsm <6 kPa ise normal olarak yorumlanabilir. Belirlenmiş evrensel cut-off değerleri yoktur. Fibroscan aracılığıyla karaciğer sertliğini gösteren geçerli ölçümlerin median değeri 2,5 ile 75 kPa aralığında rapor edilebilmektedir.

Kontrollü zayıflatma parametresi [(CAP) Controlled attenuation parameter], Fibroscan cihazında bulunan ve karaciğer sertliği ile eş zamanlı olarak hepatik steatozu kantitatif olarak ölçme imkânı sağlayan hasta başı tetkiktir. Çalışmalar bazında ufak farklılıklar olmakla beraber steatozis derecesini S1-S2-S3 (hafif-orta-şiddetli steatozis) şeklinde raporlama imkânı sunar (6, 88).

Fibroscan hasta için konforludur, ağrısızdır, işlem birkaç dakika sürer. Hasta sırt üstü yatarken sağ kolunu ensesine götürür ve kot aralığını daha da genişletmiş olur. Uygun prob ile ölçüm tamamlanır Yüksek oranda başarılı bir ölçüm için minimum 10 geçerli ölçüm yapılmalıdır. Fibroscan'ın kolay kullanım özelliklerinin yanında bazı kısıtlılıkları da vardır. Asitli hastalarda elastik dalgaının yayılımı değiştiğinden verimli bilgiler elde edilemeyebilir. Yeterli veri olmaması nedeniyle gebe ve implate cihazı olanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir (89). Akut viral hepatit vakalarında nekroz ve inflamasyon aktivitesi nedeniyle transient elastografi ile etkileşim olması ve olduğundan yüksek değerler saptanması nedeniyle akut viral hepatit evresinde kullanımı önerilmemektedir (90).



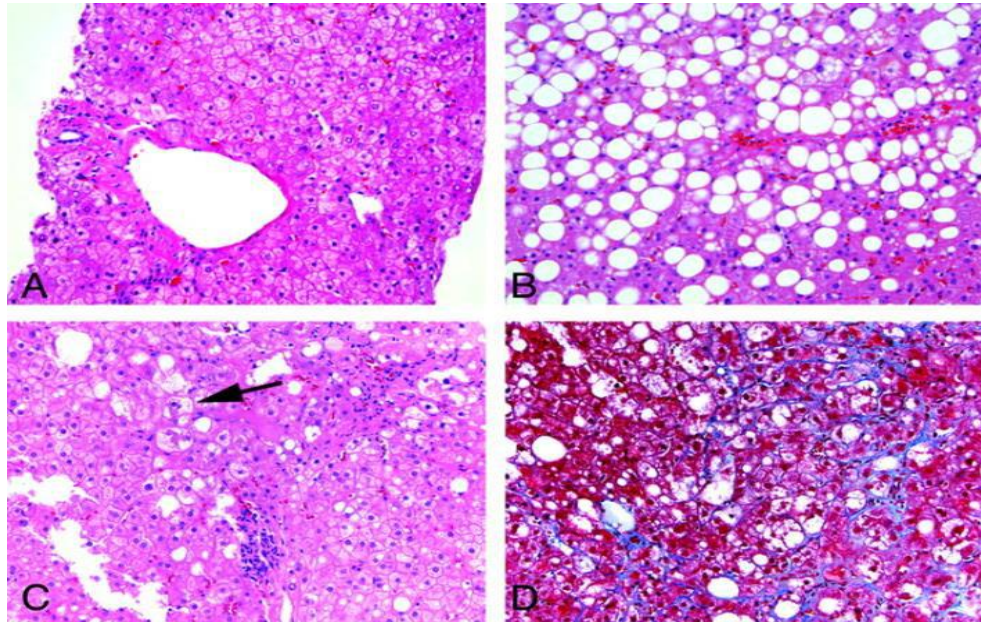
Şekil 2.4 Fibroscan® 502 touch (Echosens, Paris, France) cihazı

2.9 Biyopsi

Karaciğer biyopsisi, NAYKH tanısı için halen altın standarttır. Ancak çoğu zaman diğer bozukluklar dışlandığında, anamneze, laboratuvar testlerine ve görüntüleme yöntemlerine başvurarak ön tanı konulabilir. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) kılavuzu NAYKH’nda biyopsiyi NASH ve ileri evre fibrozis için artmış riski olan kişilerde önermektedir. Metabolik sendrom varlığı, NFS ve FIB-4 skoru, Fibroscan veya MR elastografi yüksek riskli kişileri belirlemede kullanılabilecek yöntemlerdir. Ancak görüntüleme çalışmaları ve laboratuvar testleri NAYKH’nı NASH’den güvenilir bir şekilde ayıramaz. NASH tanısını kesin olarak doğrulamak veya ekarte etmede aynı zamanda hastalık şiddetini de belirlemede altın standart karaciğer biyopsisidir. Karaciğer biyopsisi önerilen durumlar 4 ana başlıkla özetlenebilir: A) Steatohepatit veya ileri derecede fibrozis riskli NAYKH olması B) Fibroscan ile ölçülmüş yüksek Lsm varlığı, metabolik sendrom, diyabet gibi risk faktörlerinin yanında NFS veya FIB-4 non-invaziv skorlamalarıyla yüksek riskli oldukları belirlenen hastalarda. C) Kronik karaciğer hastalığı laboratuvar ve fizik muayene bulguları olan, splenomegali, trombositopeni, ferritin $>1,5$ kat gibi destekleyici bulguları olan hastalarda. D) NAYKH’nın ayırıcı tanısındaki etyolojileri dışlamak için biyopsi yapılabilir (2).

NAYKH %5'ten fazla hepatik steatozun varlığı ve ek hepatoselüler hasar bulgusu olmaması olarak tanımlanır. NASH ise $\geq$ %5 hepatik steatozun beraberinde fibrozis oluşumundan bağımsız lobüler veya portal inflamasyon, hepatoselüler balon dejenerasyonu ile görülen hepatoselüler hasarın gösterilmesi ile NAYKH'dan ayrılır (2). NASH tanısı için histolojik olarak gerekli olan üç temel kriterin yanında apoptotik hücreler, hafif kronik portal inflamasyon, Mallory-Denk cisimciği, megamitokondri, periportal hepatositler, dev vakuolü olan nükleuslar, lobuler lipogranülomlar, PAS diyastaz dirençli KH, hepatik siderosiz, portal fibrozis ve makro veya mikronodüler siroz da görülebilir. (Tablo 2.6)

Tüm bunların yanında biyopsinin invaziv olmasının sonucu düşük de olsa morbidite ve mortalite riski mevcuttur. Ayrıca biyopsi ile karaciğerin 1/50.000'ine karşılık gelen bir örneklem değerlendirilmektedir. Her ne kadar NAYKH genelde yaygın tutulumla seyretse de standart örneklem ve histolojik inceleme karaciğerin bütününe yansıtamayabilir. Bir çalışmada aynı vakalara farklı karaciğer loblarından 2 kez karaciğer biyopsisi yapılmış, bu örneklerde fibrozis evrelemelerinde yaklaşık %30 oranında fark bulunmuştur (91). Sonuçta NAYKH tanısında şüphe varsa veya NASH açısından yüksek risk öngörülüyorsa biyopsi düşünülebilir. (Şekil 2.5)



Şekil 2.5 4 farklı biyopsi örneğiyle karaciğer histolojisi

A) Normal karaciğer B) Basit yağlanma, ağırlıklı olarak makroveziküler steatozis, yer yer karaciğerde inflamatuvar hücre odakları lobüler ve glikojenize nükleositlere sahip birçok hepatosit C) Steatohepatit (NASH) hepatik lobülerde steatoz, inflamatuvar hücre odakları ve beraber izlenen balonlaşma dejenerasyonlu hepatositler D) Hepatik fibrozis, mason trikom boyasıyla boyanmış Bölge 3'te perivenüler/periselüler fibrozis (92).

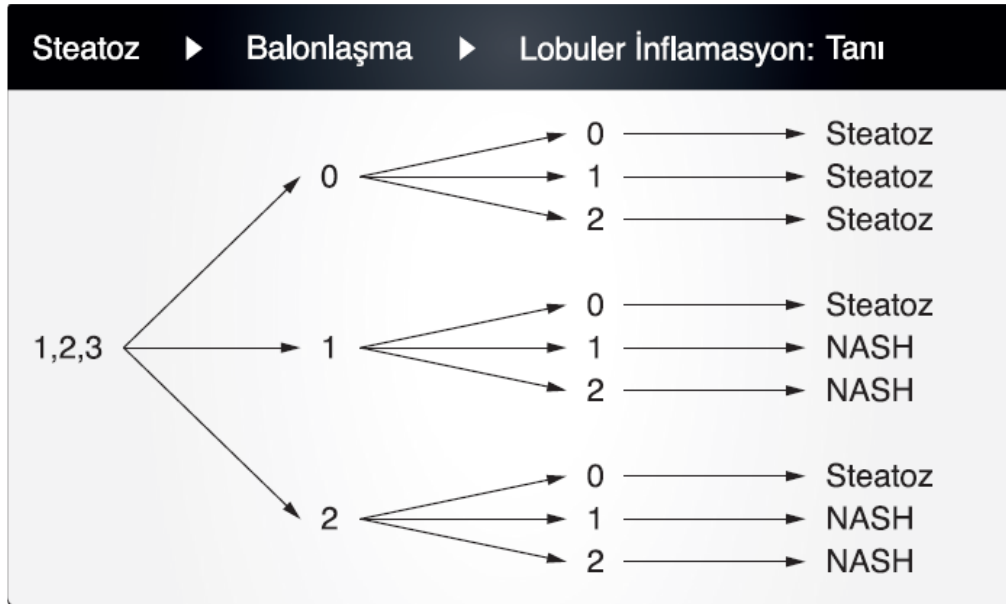
Tablo 2.6 NASH ve histopatolojik özellikleri

NASH ve Histopatolojik Özellikleri
Tanı için gerekli özellikler Yağlanma (makro>mikro) Lobüler inflamasyon (mix, hafif) Hepatoselüler balonlaşma
Tanı için gerekli olmayan ancak genellikle görülebilen özellikler Perisinüzoidal fibrozis (zon 3) Hepatoselüler glikojenize nükleus (zon 1) Lipogranülomlar Asidofil cisimcikler veya PAS boyalı Kupffer hücreleri Yağ kistleri
Tanı için gerekli olmayan ancak görülmesi olası özellikler Mallory Denk cisimcikleri (balonlaşmış hepatositlerde) Demir birikimi Megamitokondri

NASH tanısı, NASH tedavisi sonrası yanıt ve klinik çalışma sonuçlarını histolojik olarak değerlendirmek ve bu konuda standardizasyonu sağlayabilmek amacıyla kabul gören iki yarı kantitatif histolojik skrolama sistemi geliştirilmiştir. Bunlar NAYKH Aktivite Skoru (NAS) ve Steatoz Aktivite-Fibrozis (SAF) skorudur. Her ikisinde de değerlendirilen temel histolojik lezyonlar (steatoz, lobüler inflamasyon, hepatoselüler balonlaşma) aynıdır. Bununla birlikte, SAF skoru fibrozisin de değerlendirilen parametrelerden birisi olmasıyla NAS'dan ayrılır.

NAS’da steatoz, inflamasyon ve balon dejenerasyonu ile puanlama yapılır ve puanlar toplanarak 0 ile 8 arası skorlanır. NAS puanı dışında patolojik fibrozisi değerlendirilerek 0’dan 4’e kadar ayrı bir fibrozis skoru da üretir. Genel olarak, $NAS \leq 2$ puan ise NASH olma ihtimalinin düşük olduğu, ≥ 5 puan ise NASH varlığı ile iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. NAS klinik çalışmalarda kullanıma uygun, değerli bir skorlama sistemidir. Hasta düzeyinde NASH’i teşhis etmek veya ekarte etmek için NAS kullanımı uygun değildir. NAS’ın rutin klinik uygulamalarda prognostik bir araç olarak uygulanması ise tartışmalıdır (93, 94).

Bu eksik yönlerin giderilmesi ve rutin klinikte hastalığı sınıflandırmak amacıyla güvenilir, tekrarlanabilir bir histolojik skor ihtiyacı SAF skorunu ortaya çıkarmıştır. NAS gibi yarı kantitatif ve puanlama temellidir. SAF’da steatoz, aktivite ve fibrozis ayrı ayrı değerlendirilir ve sonrasında biyopsileri üç tanıdan birisine (normal, NAYK veya NASH) sınıflandırmak için basit bir algoritma uygulanır. NAS’ın aksine, SAF yöntemi steatoz ölçümünü hücre hasar belirteçlerinin (balon dejenerasyonu ve lobüler inflamasyon) ölçümünden ayırır. SAF skoru NASH’i benign karaciğer hastalığından daha iyi ayırt eder (95). Aynı zamanda NASH’i tanımlamada daha iyi olduğu ve farklı patolojiler arasındaki uyumu arttırdığı gösterilmiştir (63). SAF skorlama sistemi Şekil 2.6’da sunulmuştur.



Şekil 2.6 Steatoz Aktivite-Fibrozis (SAF) skorlama sistemi

2.10 NAYKH Tanısında Non-İnvaziv Skorlama Yöntemleri

NAYKH seyrinde çoğu hastada basit yağlanma uzun süre ve ilerlemeden sabit kalır. Fakat hastaların bir bölümü ileri derecede fibrozise progrese olur. Bu durum zamanla siroza ve siroz komplikasyonlarına (portal hipertansiyon, HCC) neden olabilmektedir. Basit yağlanması olan hastaların aksine ileri fibrozisi olan hastalar olası komplikasyonları nedeniyle yakın takip edilmelidir. Bu durum NAYKH vakalarında karaciğer fibrozisinin varlığını saptamayı ve ciddiyetini belirlemeyi önemli kılar (96 , 97).

NAYKH vakalarının toplumdaki yüksek prevalansı ve çoğu hastanın basit yağlanma ya da düşük derecede NASH'e sahip olması sebebiyle bu hastaların çoğunda karaciğer biyopsisi gerekli değildir. Prognostik öneme sahip olan önemli oranda fibrozis veya ileri evredeki fibrozisi saptamak için non-invaziv testlere ihtiyaç vardır, böylelikle birçok gereksiz biyopsinin önüne geçilebilir (23). Klinik ve laboratuvar verilerinin kombinasyonu ile oluşturulan çeşitli modellemeler NAYKH'nda fibrozis derecesini tahmin edebilmek için geliştirilmekte ve geçerlilik almaktadır. Geliştirilen modeller için iki temel özellik vardır. Bunlardan ilki kolay ulaşılabilir olması yani rutin klinik özellikler ve biyokimyasal veriler kullanılarak fibrozisi tahmin edebilmesidir. Diğer önemli kriter ise bu modellerin değişik hasta gruplarında geçerlilik onayı alabilir olmasıdır (96 , 97).

MetS, IR, dislipidemi, visseral obezite NAYKH'nda steatohepatit varlığı için önemli predispozan faktörlerdir. Radyolojik görüntülemelerin yanında Sitokeratin-18 (CK-18) steatohepatiti ortaya koymada yeni bir biyomarker olarak çalışmalarda yer almıştır (98). Ayrıca aktive plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in (PAI1) NAYK ve NASH ayırımında kullanılabilecek bir biyomarker olduğu ortaya koyulmuştur (99).

NAYKH'nda fibrozis gelişimini değerlendirmek adına birçok test ve skorlama geliştirilmiştir. (Tablo 2.7)

-NFS; yaş, VKİ, açlık glukoz>100/T2DM, AST, ALT, PLT, Albumin) (Şekil 2.7)

-FIB-4 indeksi (yaş, PLT, AST, ALT) (Şekil 2.8)

-AST ile trombosit oranı indeksi (APRI)

-Serum biyobelirteçleri (ELF paneli, Fibrometer, FibroTest ve Hepascore) (97 , 100)

Fibrozis tanımlamasında serolojik belirteçlerin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği 13.000'den fazla vakayı içeren bir meta-analizde, NFS ve FIB-4'ün AUROC 0,844 ve tanı için negatif prediktif değeri (NPV) %90 saptanmıştır. Bu durum NFS ve FIB-4'ü doğruluğu en yüksek parametreler olarak diğerlerinden ayırmıştır (101). Bu non-invaziv testler ileri evre fibrozisin (F3, F4) dışlanmasında yüksek doğruluğa sahiptir NPV>%95 (21, 96, 101). Ülkemizden de yapılan geçerlilik çalışmaları bu sonuçları desteklemiştir (102, 103). Non-invaziv testler diyabetiklerde veya normal transaminaz değerlerine sahip NAYKH'nda benzer tanısal performanstadır (102, 103). Non-invaziv testler NAYKH'ndaki uygulama kolaylığı ve düşük maliyetleri sebebiyle ileri fibrozisi dışlamak amacıyla hastalarda ilk başvuru testleri olarak değerlendirilebilir. Ancak non-invaziv testler genelde düşük pozitif belirleyicilik değerine (PPV) sahiptir yani ileri fibrozisli hastaları tanımada yetersizdir. Bu durum, testlerin en önemli kısıtlılıklarıdır. Eğer non-invaziv bir test sonucu ile ileri evre fibrozis düşünülüyor ise mutlaka diğer bir test ile doğrulama yapılması gerekmektedir. FIB-4 ve NFS testlerinde, ileri fibrozisin olup olmadığının belirlenemediği “belirsiz (indetermine) grup” yaklaşık %30'dur ve bu da bu testlerin dezavantajıdır (6).

NAYKH'nda fibrozisi ve fibrozis evresini saptayan yeni belirteç ihyatı devam etmektedir. Bu kapsamda sıvı (liquid) biyopsi çalışmaları ve hücresiz ortam DNA metilasyon çalışmaları, ciddi fibrozisli vakaların belirlenmesinde ileriye dönük umut vadeden çalışmalardır (104).

2.10.1 NAFLD Fibrozis Skoru (NFS)

NFS günümüzde en çok çalışılan puanlama sistemidir ve ileri fibrozis hastalarının değerlendirilmesinde Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği (2012) ve Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği (2015) tarafından önerilmektedir. İleri fibrozisi değerlendirmek açısından diğer skorlara kıyasla, NFS'nin performansı daha olumlu bulunmuştur (97). NFS skorlamasında yaş, hiperglisemi, vücut kitle indeksi (VKİ), trombosit sayısı, albümin ve AST/ALT oranı toplam altı değişken olarak ileri fibrozisin bağımsız göstergeleri olarak belirlenmiştir (Şekil 2.7). Bu değişkenler kullanılarak, NFS skorunu oluşturmak için bir formül uygulanmıştır. Biri ileri fibrozu dışlamak için <-1.455 ve diğeri ileri fibrozisin varlığını > 0.676 göstermek için iki optimal cut-offdeğer belirlenmiştir. $<- 1.455$ skoru ileri fibrozis hariç tutmada %90

sensitiviteye ve %60 spesifiteye sahipken, >0.67 skoru ileri fibrozis varlığını belirlemek için %67 sensitiviteye ve %97 spesifiteye sahiptir (105).

NAFLD fibrosis score
Online calculator

Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD
Hepatology 2007;45(4):846-854 doi:10.1002/hep.21496

Age (years)

BMI (kg/m²)

IGF/diabetes ☐

AST

ALT

Platelets (x10⁹/l)

Albumin (g/l)

BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose

Şekil 2.7 NAFLD Fibrozis Skoru (NFS)

2.10.2 Fibrozis-4 (FIB-4) İndeksi

FIB-4 ilk başta hepatit C virüsü (HCV), insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ko-enfekte popülasyonunda karaciğer fibrozisini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. FIB-4 skoru; yaş, AST, ALT ve trombosit sayımlarını kullanmaktadır. NASH CRN (Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network) FIB-4'ün NAYKH'da kullanımını onaylamıştır. FIB-4 skoru için 2 cut-off değeri vardır. İleri fibrozisi saptamada ≥ 2.67 skor %80 pozitif prediktif değere sahiptir. FIB-4 skorunda ileri fibrozu dışlamak için ise ≤ 1.30 skor %90 negatif prediktif değerde bulunmuştur (105, 106). Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) 2021 NAYKH Klinik Rehberi; FIB-4 skoru <1.3 olan düşük test skorlu NAYKH'nda ileri fibrozis bulunma olasılığının az olması sebebiyle ilk önerdiği testi FIB-4 olarak belirlemiştir.

Fibrosis-4 (FIB-4) Index for Liver Fibrosis

Noninvasive estimate of liver scarring in HCV and HBV patients, to assess need for biopsy.

Age		years
AST Aspartate aminotransferase	Norm: 0 - 40	U/L
Platelet count	Norm: 150 - 350	$\times 10^9/L$ ↗
ALT Alanine aminotransferase	Norm: 0 - 35	U/L

Şekil 2.8 FIB-4 İndeks

Tablo 2.7 NAYKH’nda fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlamalar

TEST İSMİ	KULLANILAN PARAMETRELER	AUROC
FIB-4(Fibrozis-4)	Yaş, AST, ALT, Trombosit sayısı	0,84
NFS (NAFLD Fibrozis Skoru)	Yaş, VKİ, DM, AST, ALT, albümin, trombosit	0,84
APRI (AST/Platelet oran indeksi)	AST, Trombosit sayısı	0,77
BARD	VKİ, AST, ALT, T2DM	0,76

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, AST: Aspartat aminotransferaz, VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, DM: Tip 2 Diabetes Mellitus, FIB-4: fibrozis indeks-based 4. NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

2.11 NAYKH Açısında Kimler, Nasıl Taranmalı?

Obezite ve diyabet gibi NAYKH için yüksek riskli komorbiditeleri olan bireylere NAYKH taraması yapılması faydalı olabilir. Ayrıca T2DM’de NAYKH prevelansı toplumdan yüksektir aynı zamanda mortaliteyi arttıran NASH ve ileri evre fibrozis sıklığı da daha fazladır.

TKAD NAYKH Klinik Rehberi 2021'e göre kan AST ve ALT değerlerinin normal sınırlar içinde olması karaciğer hasarını dışlamaz. Aynı zamanda aminotransferaz düzeylerinin yüksekliği de histolojik olarak karaciğer hasarı ile korelasyon göstermez. Bu sebeplerle AST ve ALT testleri prognostik bir belirteç olarak kullanılmamalıdır. Bununla beraber 50 yaş ve üzeri olmak, trombositopeni ($<150.000/\text{ml}$) varlığı, fizik muayenede kronik karaciğer hastalığı bulgusu olması ve kolay uygulanabilir non-invaziv testlerden olan FIB-4 skorunun hesaplanması sonucu $\text{FIB-4} > 1,3$ bulunması ileri evre değerlendirme ve gastroenteroloji sevki gerektirir. FIB-4 skoru $< 1,3$ olan hastalar birinci basamakta takip edilebilir ve bu hastalara yıllık FIB-4 testi tekrarlanmalıdır. Klinik pratikte NAYKH taramasında ilk görüntüleme olarak USG önerilmektedir. Obezite, T2DM, IR, MetS, dislipidemi ve aminotransferaz yüksekliği olan tüm hastalar NAYKH yönünden taranmalıdır (6). AASL 2018 NAYKH kılavuzu obezite, T2DM, MetS gibi komorbid durumların NAYKH sıklığını anlamlı derecede arttırdığını önemle vurgulamıştır ancak maliyet etkinlik ve halen yeterli tedavi seçenekleri olmaması gerekçesiyle rutin NAYKH taraması önermemiştir. EASL (European Association for the Study of Liver), EASD (European Association for the Study of Liver) ve EASO (European Association for the Study of Obesity) 2015 NAYKH kılavuzu; NAYKH olan bireylerde açlık glukozu, rastgele glukoz ölçümü, 75 gr oral glukoz tolerans testi veya hemoglobin A1C (HbA1C) ile diyabetin taranmasını önerir. Diğer bir açıdan ise T2DM, obezite veya MetS olan hastaların karaciğer transaminaz değerlerine bakılmaksızın NAYKH açısından taranmasını da kuvvetle önermiştir.

3 kılavuzda da ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak USG önerilmektedir. Non-invaziv testlerin (FIB-4 , NFS gibi) ve Fibroscan yönteminin NAYKH saptanmasında oldukça faydalı olduğu ve önemli sayıda hastada karaciğer biyopsisine ihtiyaç kalmadan ileri evre fibrozis ve siroz tespitine olanak sağladığı belirtilmiştir.

2.11.1 HCC'de NAYKH, Obezite ve T2DM'nin Yeri ve Tarama Stratejileri

NASH'de siroz ve HCC gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. Obezite varlığında tüm malignitelerin, özellikle de gastrointestinal sistem kanserleri ve HCC gelişme riski artmaktadır. 11 çalışmayı içeren bir meta-analizde HCC riskinin fazla

kilolularda %17, obezlerde ise %89 oranında arttığı raporlanmıştır. Aynı zamanda VKİ'deki her 5 kg/m² artışın, HCC riskini ortalama %25 arttırdığı, özellikle erkeklerde obezite varlığının 3 kat risk artışını beraberinde getirdiği bildirilmiştir (107). Bir başka çalışmada abdominal obezitesi olanların yaygın obezitesi olanlara göre daha yüksek oranda HCC riskine sahip olduğu saptanmıştır (108).

T2DM obeziteden bağımsız olarak malignite riskini artıran bir faktördür. Toplum kökenli longitudinal bir çalışmada, 10-15 yıllık takip yapılmış sonuçta HCC riski diyabetik grupta diyabetik olmayan gruba göre 2 kat yüksek saptanmıştır (109). İngiltere'deki bir çalışmada, 2000-2010 yılları arasında genel HCC insidansı 1.8 kat artmış bulunurken, NAYKH'na bağlı HCC insidansının 10 kat arttığı saptanmıştır. Aynı zamanda 2010 yılında HCC tanılı her 3 hastanın 1'inde (%35) etyopatoloji NAYKH olarak bildirilmiştir (110). Etiyolojiden bağımsız olarak EASL ve AASLD kılavuzları sirozda 6 ay ve/veya yılda bir kez USG ile, Asya Pasifik Karaciğer Araştırma Derneği kılavuzu ise USG ve alfa fetoprotein (AFP) ile HCC taraması yapılmasını önermektedir (111).

Klinik veya radyolojik olarak siroz tanısı konmayan NASH olgularında ise yüksek NFS (düzeltilmiş HR 5.64; %95 CI 1.49-21.44; p=0.01) ya da yüksek FIB-4 skoru ile (düzeltilmiş HR 13.99; %95 CI 3.00-65.23; p=0.001) HCC arasında ilişki bulunmuştur (112). Bir başka çalışmada Fibroscan ile ileri fibrozis saptanan hastalarda HCC riskinin yaklaşık 7 kat arttığı bildirilmiştir (20). Bu nedenle, Amerikan Gastroenteroloji Cemiyeti Kılavuzu non-invaziv testlerden en az ikisinde (FIB-4, NFS, Fibroscan, USG veya MR elastografi) ileri evre fibrozis bulguları varsa bu hastalara da HCC taraması önermektedir (113). 1500 HCC hastasının retrospektif incelemesini kapsayan bir çalışmada NAYKH'na bağlı HCC gelişen olguların tanı öncesinde, alkole ve HCV'ye bağlı gelişen HCC olgularına göre daha az taramaya alındığı ortaya konulmuştur (114). TKAD 2021 NAYKH Reheberi'nde NAYKH ilişkili siroz olgularında HCC taramasının, 6 ay arayla USG ve AFP ile yapılmasını önermektedir.

2.12 TEDAVİ

NAYKH ve NASH tedavisinde amaç fibrozis, siroz, HCC ve karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilen karaciğer inflamasyonu ve nekrotik sürecin ilerlemesini durdurmaktır. Ayrıca bunu yaparken NAYKH ile ilişkili kardiyovasküler ve metabolik

komplikasyonları düzeltebilmek temel hedef olmalıdır. Bu kapsamda NAYKH tedavisi 2 ana başlık altında incelenebilir.

2.12.1 Yaşam Tarzı Değişikliği (Diyet-Egzersiz)

NAYKH tedavisinde yaşam tarzı değişikliği halen en önemli basamaktır. Bu kapsamda hipokalorik diyet (günlük 500-1000 kcal azaltılması) ve beraberinde orta yoğunluklu bir egzersiz programını içeren yaşam tarzı değişikliği NAYKH tedavisinin temelini oluşturur (2, 115). Hipokalorik diyetle kademeli kilo kaybı hedeflenmelidir. Hızlı ve yüksek miktardaki kilo kayıpları NAYKH'da steatoz ve portal inflamasyonu arttırabilmektedir. Haftalık 500-1500 gram kilo kaybı hedef olarak belirlenmelidir. Kilo kaybı sağlanması NAYKH'na eşlik eden MetS, T2DM, kardiovasküler hastalıklar ve hipertansiyonun tedavi ve kontrolünü de kolaylaştırır. Fazla kilolu ve obez 293 hastayı kapsayan, biyopsi kontrollü bir çalışmada 1 yıllık takiple hastaların diyet ve yaşam tarzlarında düzenleme yapılmış ve kilo kaybının derecesi ile NASH'in histolojik parametrelerindeki düzelme arasındaki ilişki gösterilmiştir (116). Hastaların %30'u $\geq$ %5 kilo vermiş, bu grubun %58'inde steatoz ve inflamasyonda düzelme (NAS skorunda 2 puan azalma) saptanmıştır. Kilo kaybı %10 ve üzerinde olan grubun ise %90'ında NASH'de iyileşme görülürken, %45'inde fibroziste gerileme saptanmıştır (116). Bir başka çalışmada, %5 kilo kaybının hem normal kilolu NAYKH hem de obez hastalarda yağlanmanın düzelmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (117).

NAYKH tedavisinde tek bir diyet tipini destekleyen güçlü bir kanıt olmamakla birlikte diyabeti ve NAYKH olan hastalarla yapılan bir çalışma, Akdeniz tipi diyetin karaciğer fibrozisi gelişiminden koruyucu özellikte olduğu gösterilmiştir (118). NAYKH saptanan hastalar enerji içeriği yüksek yiyeceklerden, işlenmiş etten, fruktozlu ve paketli gıdalardan ve tatlandırıcı içeceklerden kaçınmalıdır. Yüksek miktarda fruktoz tüketimi; bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, artmış bağırsak geçirgenliği, endotoksemi, lipit peroksidasyonu, bakır eksikliği, karaciğerde tümör nekrosis faktör (TNF) artışı ile ilişkili bulunmuştur. Tüm bu etkiler hem NAYKH gelişimine hem de NAYKH'nın progresyonuna sebep olmaktadır (119).

Günde 2 kupa veya daha fazla düzenli filtre kahve alımı, NAYKH'nda düşük karaciğer fibrozisi ile ilişkili bulunmuştur (120). Bir kupa kahve ile alınan kahve

miktarı, öğütölmüş kuru kahve için yaklaşık 5 gr ve filtre kahve için 20-30 gr'dır. NAYKH olup alkol kullanan hastalarda alkol kısıtlaması önemlidir bu hastaların sağlığı için en güvenilirli hiç alkol almamalarıdır (121).

Genel yetişkin popölasyon için fiziksel aktivite kılavuzları; haftada 5 gün, 30 dakika/gün, orta-yoğun düzeyde egzersiz veya haftada 3 gün, ≥ 20 dakika/gün, ağır yoğunlukta egzersiz önermektedir (122). Bir meta-analiz çalışmasında non-diyabetik NAYKH'nda düzenli fiziksel aktivitenin karaciğer fonksiyon testlerini, serum lipidlerini ve intra-hepatik yağlanmayı az miktarda da olsa iyileştirebileceğini göstermiştir (116). Bir başka çalışmada fiziksel aktiviteyi türünden bağımsız olarak 4 aydan uzun süre düzenli bir şekilde sürdürmek, karaciğer testlerini önemli ölçüde iyileştirmiştir (123). Başka bir meta-analiz, egzersizin diyetten bağımsız olarak karaciğer yağlanmasını geriletebileceğini ortaya koymuştur (124). Orta yoğunluklu egzersiz ve ağır derecede egzersiz intrahepatik yağı azaltmada benzer etkililiktir. Bu etki kilo kaybı ile ilişkilidir (125). Hipokalorik diyet ve orta derece yoğunlukta yapılan düzenli egzersiz (haftada 150 dakika) NAYKH tedavisinin temelidir (6).

Tablo 2.8 NASH’de 1 yıllık yaşam tarzı değişikliğiyle kilo kaybı yüzdesine göre NASH rezolüsyonu, yağlanma ve fibrozis derecesinde (en az “1” evre) gerileme oranları (126).

1 YILLIK YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ				
%Kilo Kaybı	%5	%7	%10	>%10
Kilo Kaybı Sağlayan Hasta Oranı	%70	%12	%9	%10
NASH Rezolüsyonu	%10	%26	%64	%90
Yağlanmada Gerileme	%35	%65	%76	%100
Fibroziste Gerileme	%45	%38	%50	%81

2.12.2 Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde herhangi bir sağlık otoritesince spesifik olarak NAYKH tedavisinde kullanılması onaylanmış bir ilaç tedavisi yoktur. Birçok ilaç NAYKH tedavisinde denenmiştir ve denenmektedir.

2.12.3 Metformin

Metformin kullanımı karaciğer aminotransferazlarında sınırlı düzelme sağlasa ve IR’de etkili bulunsa da NASH’in histolojik iyileşmesine katkıda bulunmamaktadır. Bu sebeple NAYKH’nda rutin kullanımı önerilmemektedir (127).

2.12.4 Tiazolidinedionlar

NAYKH ve NASH tedavisinde tiazolidinedionlardan pioglitazon ile yapılmış pek çok çalışma vardır. PIVENS çalışmasını da içeren 5 randomize kontrollü çalışmalı meta-analizde, pioglitazonun fibrozisi geriletmede (F3-F4 fibrozisli hastaların, F0-F2 fibrozise gerilemesi) Odds Ratio (OR) 10.2, fibrozisi ≥ 1 puan düşürmede OR 1.8, Steatohepatiti düzeltmesi yönünden ise OR 3.7 olarak hesaplanmıştır (128). Pioglitazon diyabetik NAYKH fibrozise progresyonu önleyebileceği gösterilmiş tek antidiyabetik ilaç olma özelliğine sahiptir (129). Kilo artışına yol açabilmesi, sıvı retansiyonu ve ödem yapıcı etkisi, osteoporotik kemik kırık riskinde artış yapabilmesi dikkat edilmesi gereken yan etkileridir. Kalp yeterzliği, mesane kanseri ve ileri evre karaciğer hastalığında kullanımı kontraendikedir. Diyabetik NAYKH'da yan etki profili dikkate alınarak güçlü kan şekeri düşürücü etkisi, periferik dokularda IR'yi en belirgin azaltan oral antidiyabetik olması ve NAYKH'daki olumlu etkileri sebebiyle öncelikli olarak tercih edilebilir (129).

2.12.5 Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri

GLP-1 agonistlerinden "liraglutide" ile hem plasebo hem de diğer antidiyabetikleri karşılaştıran çalışmalarda liraglutide; kilo kaybı, ALT, GGT düzelmesi ve karaciğer yağlanması azalma sağlamıştır (130, 131). Liraglutide'in NAYKH'da kullanılmasıyla ilgili biyopsi kontrollü LEAN çalışmasında, liraglutide kullanan hastalarda steatohepatitte %39, plasebo verilenlerde steatohepatitte %9 düzelme saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda (yaklaşık %80) gastrointestinal yan etkiler görülmüştür. Liraglutide'in NAYKH'daki olumlu etkisinin sağladığı belirgin kilo azalmasının sonucu olması olasıdır. Bugün için spesifik olarak NAYKH tedavisinde liraglutide kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Diğer bir GLP-1 analogu "semaglutide" in NASH tedavisindeki çalışmaları umut vericidir. Çift-kör, plasebo kontrollü 72 haftalık bir çalışmada, günde 0.4 mg'lık subkutan semaglutide tedavisi ile fibroziste kötüleşme olmadan NASH'de %59 rezolüsyon sağlanmış, plasebo kolunda ise NASH rezolüsyonu %17 bulunmuştur ($p < 0.001$). Fibroziste de plasebo koluyla karşılaştırmada anlamlı iyileşme gözlenmiştir (%43 ile %33, $p = 0.48$). Semaglutide alanlarda ortalama kilo kaybı %13 iken bu oranın plasebo kolundaki oranı ortalama %1'dir. Gastrointestinal yan etkiler (bulantı,

kusma, kabızlık) semaglutide tedavisi alanlarda plaseboya göre daha sık gözlenmiştir (132). Semaglutide ile yapılan faz-3 çalışma devam etmektedir.

2.12.6 E Vitamini

E vitamininin hücre sinyal modülasyonu ile serbest radikallerin sebep olduğu hasarı önleyebilecek antioksidanlardan olduğu gösterilmiştir. E vitaminiyle ilgili en büyük çalışma, 247 diyabetik olmayan hastada pioglitazon, E vitamini ve plaseboyu karşılaştıran PIVENS çalışmasıdır. 96 hafta boyunca 800 IU/gün E vitamini tedavisi ile karaciğer histolojisinde steatoz, lobüler inflamasyon, balon dejenerasyonu ve NASH'de plaseboya göre anlamlı düzeltilmeler görülmüştür. Fakat fibroziste anlamlı düzeltilme izlenmemiştir (133).

E vitamini hastalarca iyi tolere edilmesine rağmen, meta-analizlerde prostat kanseri ve hemorajik inme riski gibi önemli yan etkilerini ortaya konmuştur. Bunun yanında mortalitede de az da olsa bir artış gösterdiği belirtilmiştir (134). Tüm bu durumlar E vitamininin kullanılmasının emniyetinde tereddütler doğurmuştur ve uzun süreli NAYKH tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (6).

2.12.7 Statinler

NAYKH'nın önemli bir kısmına eşlik eden kolesterol yüksekliği nedeniyle statinler bu hasta grubunda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, statinlerin NAYKH'nda transaminaz düzeylerinde düşüş sağladığı görülmüştür (135-137). Ancak NASH olgularında histolojiyi düzeltmemektedir (138). Bu nedenle statinlerin kullanılmasını gerektiren metabolik bozukluklar (diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi) olmadıkça sadece NAYKH tedavisi amaçlı kullanılmaları önerilmemektedir.

2.12.8 Telmisartan

Telmisartanın diğer anjiyotensin reseptör blokerlerine göre IR'yi azaltıcı, vücut yağ bileşimini düzeltici, hepatik steatozu azaltıcı etkisi vardır (139). Bu olumlu etkiler parsiyel PPAR- γ özelliği sayesinde. Küçük çaplı randomize çalışmalarda hipertansif NAYKH'nda karaciğer histolojisine olumlu etkisi de gösterilmiştir (139-141). Geniş ve güçlü randomize kontrollü çalışmaları olmaması ve hipertansiyonu olmayanlarda denenmemiş olması sebebiyle NAYKH tedavisinde kullanımı tavsiye

edilmez. Ancak hipertansif MetS hastalarda ve T2DM'si olan hipertansif NAYKH olgularında antihipertansif tercih edilecekse bu ajan telmisartan olabilir (6).

2.12.9 Diğer Ajanlar

NAYKH tedavisinde Orlistat, Pentoksifilin, Ursodeoksikolik asit ve Silimarin gibi farklı ajanlar patofizyoloji teoriği olarak yarar sağlayabileceği varsayımıyla araştırılmıştır. Birçok çalışmada çelişkili sonuçlar bulunmuş, neredeyse hepsi ile ilgili yapılmış büyük meta-analizlerde laboratuvar ve histolojik olarak NAYKH'a kesin faydaları olmadığı gösterilmiştir. NAYKH'da kullanımları önerilmemektedir (134).

NASH tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen çok sayıda yeni molekülden bir kısmının faz çalışması tamamlanmıştır. Bazılarının ise halen devam etmektedir. Henüz NAYKH tedavi onayı alamayan bu moleküller; Obetikolik asit (FXR agonisti), Elafibranor (PPAR α/δ dual agonisti), Cenicriviroc (CCR2/CCR5 inhibitörü), Selonsertib (ASK1 İnhibitörü), Aramchol (SCD1 İnhibitörü), Semaglutide (GLP-1 reseptör agonisti), Resmetirom (tiroid hormon beta, THR- β agonisti)'dir. Bu moleküllerin çoğu Faz-2 ve Faz-3 çalışmalarında tek başlarına yeterli etkinlik sağlayamamıştır (6). Bu sebeple yeni ilaçların ardışık veya kombine tedavi şekillerinin etkinliğini araştıran çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.13 Endoskopik Bariatrik Yöntemler ve Bariatrik Cerrahi

Obez ve NAYKH olanlarda bariyatrik yöntemler; anlamlı kitlesel kilo kaybı, fibrozisde gerileme, hatta sirotik sürecin geriletilmesi dahil olmak üzere karaciğer histolojisini iyileştirebilir (142). Bununla birlikte, NASH için bariatrik yöntemler birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir (143). Uygulanacak olan yöntemin tipi, etkililiği ve güvenilirliğine göre vaka bazında değerlendirilmelidir. AASLD kılavuzu NAYKH veya NASH'li obez hastalarda yaşam değişikliği, diyet, egzersiz ve medikal yaklaşımlar ile kilo kaybı sağlanamaması halinde, bariatrik cerrahiye uygunluğu olan vakalarda cerrahi metod olarak sleeve gastrektomi tercih edilmesini önermektedir (6).

3.ARAÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul

Çalışma protokolümüz prospektif çalışma olarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik kurul onay tarihi: 23.03.2022 Protokol numarası: 2021/361). Çalışmaya dahil edilecek hastalara çalışma dizaynı ve amacı ayrıntılı olarak anlatıldı ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alındı.

3.2 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniklerine genel sağlık kontrolü, diyabet takibi veya obezite ilişkili yakınmalarla başvuran, daha önce karaciğer yağlanması olup olmadığı bilinmeyen, tamamı VKİ'ye göre fazla kilolu veya obez olan, 18-65 yaş arası 106 hasta dahil edildi. (n:106, Kadın/Erkek n:33/73, diyabetik/non-diyabetik n:54/52) Diyabet tanısı için "American Diabetes Association"(ADA) kriterlerine uygunluk kabul edildi (144). Obezite için WHO obezite sınıflaması kullanıldı; Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metrekaresi cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edildi (145).

VKI'ye göre;

<18,5 zayıf,

18,5-24,99 kg/m² arası normal kilolu

25-29,99 kg/m² fazla kilolu

≥ 30 kg/m² obez

30-34,99 kg/m² obezite sınıf 1

35-39,99 kg/m² obezite sınıf 2

≥40 kg/m² obezite sınıf 3 (morbid obez)

Çalışmadan dışlama kriterleri;

1.Kadınlar için günlük 20gr≥ erkekler için günlük ≥30gr alkol kullanıyor olmak

2.Otoimmün ve viral hepatit gibi kronik karaciğer hasarı yapabilecek eşlik eden hastalığa sahip olmak

3. Gebelik
4. Ötiroid olmamak
5. Aktif malignitesi olmak
6. Ciddi kalp yetersizliği olan hastalar (New York Heart Association-Sınıf 3-4)
7. Son dönem böbrek yetersizliği olanlar
8. Kardiyak pacemaker gibi implante medikal cihazı olanlar
9. Yağlanmaya neden olabilecek ilaç kullanmakta olan hastalar (Metotreksat, Tamoksifen, Amiadorone vb.)

3.3 Klinik Değerlendirme, Skorlamalar ve Görüntülemeler

Her hastanın poliklinik başvuruları sırasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi (cm) kaydedildi. Bel çevresi ölçümü süperior iliak kristalar hizasından yapıldı. Hastaların diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve varsa eşlik eden kronik hastalıkları ile bunlar için kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Sigara ve alkol kullanım durumları not edildi. Hastaların laboratuvar parametreleri değerlendirilerek hemoglobin, trombosit, açlık kan glukozu, AST, ALT, GGT, ALP, albumin, HbA1c, lipid profili, TSH (tiroit stimulan hormon), serbest T4, insülin düzeyleri kaydedildi. Anamnez, fizik muayene ve HbsAg (hepatit b yüzey antijeni), Anti-Hcv (hepatit c virüs antikoru) tetkikleriyle, kronik karaciğer hastalığı öyküsü ve viral hepatit varlığı tüm hastalarda sorgulandı. MetS tanısında, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) tanı kriterleri kullanıldı. Buna göre, aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlasını taşıyan hastaların MetS olduğu kabul edildi. Diyabetik grupta ilave 2 kriter olması MetS olarak değerlendirildi. (Tablo 3.1)

Tablo 3.1 ATP III-2001, metabolik sendrom tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az 3'ü:

Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102cm, kadınlarda > 88 cm)

Hiper trigliseridemi (≥ 150 mg/dl)

Düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)

Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)

Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

Açlık kan şekeri, insülin, lipid profili değerleri en az sekiz saat açlık sonrası bakıldı. Açlık kan şekeri ve insülin değerleri kullanılarak insülin direncini hesaplamak için HOMA-IR kullanıldı. Diyabetik olmayan grupta HOMA-IR $\geq 2,5$ olması IR olarak değerlendirildi (73).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{açlık glukoz} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) \times \text{açlık insülin} \left(\frac{\text{mu}}{\text{ml}} \right)}{405}$$

Şekil 3.1 HOMA-IR formülü

Dislipidemi, serum total kolesterol >200 mg/dl, serum trigliserid >150 mg/dl, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol >130 mg/dl, HDL düzeyinin erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL olması veya tanı almış hiperlipidemi ve lipid düşürücü ilaç kullanımı olarak tanımlandı (146). Daha önce hipertansiyon tanısı almış, antihipertansif ilaç kullanan ya da kan basıncı 140/90 mm/Hg olan hastalar hipertansif kabul edildi.

NFS: “ $-1,675 + 0,037 \times \text{yaş (yıl)} + 0,094 \times \text{VKİ (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{bozulmuş glukoz toleransı ya da T2DM (evet=1, hayır=0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT oranı} - 0,013 \times \text{trombosit (x 109/L)} - 0,66 \times \text{albümin (g/dL)}$ ” formülü kullanılarak hesaplandı. Biri ileri fibrozu dışlamak için <-1.455 ve diğeri ileri fibrozisin varlığını >0.676 göstermek için belirlenen iki cut-off değeri referans alındı. Skorlama sonucu $-1,455 \leq \text{NFS} \leq 0,675$ arası ileri evre fibrozis için belirsiz risk (indeterminate score) olarak sınıflandırıldı (105, 97). NFS skoru <-1.455 fibrozisi dışlamak için %90 duyarlılığa ve %60 özgüllüğe sahipti. NFS skoru >0.676 ileri fibrozis varlığını belirlemek için %67 ve %97 özgüllüğe sahipti (105).

FIB-4 skoru $\text{yaş (yıl)} \times \text{AST} / \text{trombosit (x 109/L)} / \sqrt{\text{ALT}}$ formülü kullanılarak hesaplandı. İleri evre fibrozu saptamada %80 pozitif prediktif değere sahip olan ≥ 2.67 skoru kullanıldı. FIB-4 skorunda ileri fibrozu dışlamak için ise %90 negatif prediktif değere sahip olan ≤ 1.30 skoru kullanıldı. $1.3 < \text{FIB-4} < 2.67$ aralığı ileri evre fibrozis için belirsiz risk (indeterminate score) olarak sınıflandırıldı (105, 106). Hastalar, hastanemizde yapılan ultrasonografi görüntülemeleri sonucunda raporlanan

hepatik steatoz düzeylerine göre; Steatoz yok, evre 1 steatoz, evre 2 steatoz ve evre 3 steatoz olarak sınıflandırıldı.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Enstitüsü'nden çalışmamıza katılan, deneyim ve yetkinliğe sahip tek uygulayıcı tarafından Fibroscan 502 (Echosens, Paris, Fransa) cihazı ile ölçümler yapıldı. Hastalara en az 3 saatlik açlık sonrasında, sağ ellerini başlarının altına koyarak, sırtüstü ve düz bir şekilde yatar pozisyon verildi. Orta aksiller hattın ölçümleri alındı. Prob tipine cihazın otomatik seçimine göre M veya XL prob olarak karar verildi. Steatoz derecesini kantitatif olarak değerlendirmek için CAP değerleri dB/m cinsinden, karaciğerin sertlik derecesini ve fibrozisini ölçmek için Lsm değerleri kPa cinsinden değerlendirildi. Hastalardan en az 10 geçerli ölçüm yapıldı. Geçerli ölçüm sayısı tüm ölçümlere bölünerek başarı oranı hesaplandı. Ölçümler arasındaki değişkenlik çeyrekler arası aralık "Inter quartile range" (IQR), IQR'ın geçerli ölçümlerin medyan değerine (M) oranı (IQR/M) olarak değerlendirildi. Lsm değeri için IQR/M oranının $<0,30$ olması güvenilir ölçüm olarak kabul edildi. En az 10 geçerli ölçüme ulaşamaması veya IQR/M oranının $>0,30$ 'dan büyük olması 'güvenilir olmayan ölçüm', hiçbir geçerli ölçüm elde edilememesi 'ölçüm başarısızlığı' olarak tanımlandı. 106 hastada da güvenilir ölçüm elde edildi. Güvenilir olmayan ölçüme veya ölçüm başarısızlığına rastlanmadı. Geçerli ölçümlerin median değeri alınarak yağlanma CAP değeri ile 100-400 dB/m arasında, fibrozis Lsm değeri ile 2,5-75 kPa aralığında rapor edildi. Her 2 prob için fibrozis yok (F0) kesim değeri <6 kPa alındı. M prob için hafif fibrozis (F1) kesim değeri $6 < F1 < 8,2$ kPa, XL prob için hafif fibrozis (F1) kesim değeri $6 < F1 < 8$ kPa kabul edildi (6, 147). Önemli derecede fibrozis ($\geq F2$) kesim değeri M prob için 8,2 kPa, XL prob için 8 kPa alındı. İleri fibrozis ($\geq F3$) kesim değeri M prob için 9,6 kPa, XL prob için 9,3 kPa ve siroz (F4) kesim değeri M prob için $\geq 11,5$ kPa, XL prob için ≥ 11 kPa olarak tanımlandı (147).

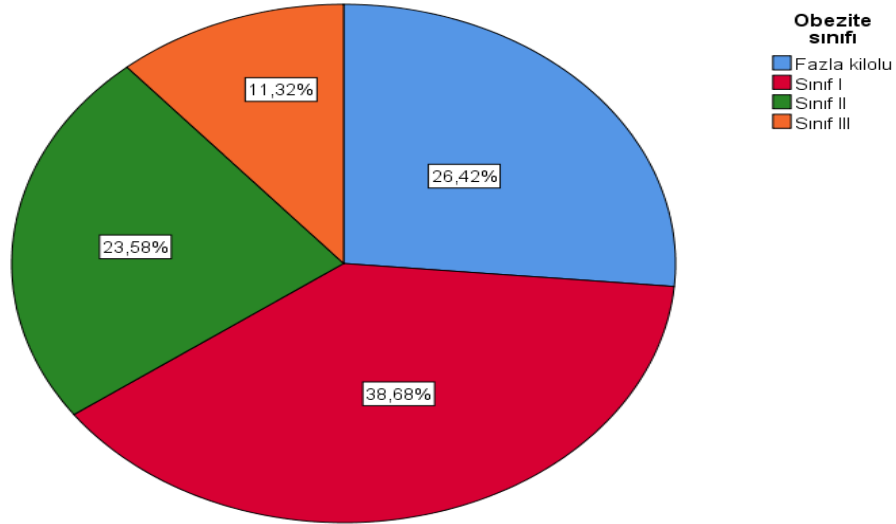
Yağlanma için CAP kesim noktaları hafif steatoz için 222-232 dB/m, orta derece steatoz için 233-289 dB/m, şiddetli steatoz için ≥ 290 dB/m alındı (147). CAP ve Lsm ile korelasyon gösteren klinik özellikler ve laboratuvar parametreleri belirlendi.

3.4 İstatiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma sahip değişkenlerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi ve normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ve Bonferroni testi ile test edilmiştir. Yöntemler arasındaki uyum Kappa testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayanlar için medyan %25-%75 değerleri ve kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar diyabetik (n:54) ve non-diyabetik (n:52) olarak 2 ana grupta incelendi. Tamamı fazla kilolu ya da obez (VKİ ≥ 25 kg/m²) olan 106 hastaya Fibroscan ve USG ölçümleri yapıldı. Hastaların tamamında güvenilir ölçüm sağlandı. Ölçüm başarısızlığı nedeniyle değerlendirmeye alınmayan hasta olmadı. Tüm hastalarda (n:106) non-invaziv fibrozis belirteçleri olan NFS ve FIB-4 skoru hesaplandı. 106 kişilik toplam çalışma popülasyonunun %50,9'u diyabetik (n:54), %49,1'i (n:52) non-diyabetik, %68,9'u kadın (n=73), %31,1'i (n=33) erkekti. Ortalama VKİ: $33,6 \pm 5,1$ idi. Obezite sınıflamasına göre; fazla kilolu 28(%26,4) hasta, sınıf 1 obez 41(%38,7) hasta, (%38,7) sınıf 2 obez 25 hasta, (%23,6) sınıf 3 obez 12 hasta (%11,3) vardı. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1 Çalışma popülasyonunun obezite sınıflaması (n=106)

Genel çalışma popülasyonunda kadınların %87'si obez %13'ü fazla kilolu iken erkeklerin %52'si obez %48'i fazla kiloluydu. Genel çalışma popülasyonunda kadınlarda (n=73) VKİ ortalaması 34,9 kg/m² iken bu ortalama erkeklerde (n=33) 30,7 kg/m² bulundu. Cinsiyetten bağımsız olarak diyabetik grupta (n=54) VKİ ortalaması 32,9 kg/m² iken non-diyabetik grupta (n=52) bu ortalama 32,2 kg/m² idi. Diyabetik kadınlarda (n=35) VKİ ortalaması 34,9 kg/m² iken non-diyabetik kadınlarda (n=38)

34,8 kg/m² idi. Diyabetik erkeklerde (n=14) VKİ ortalaması 31,4 kg/m² iken non-diyabetik erkeklerde (n=19) bu ortalama 29,8 kg/m² idi. Diyabetik grubun %72,2'si obez %27,8'i fazla kiloluydu. Diyabetik kadınların %80'i obez iken diyabetik erkeklerde bu oran %58 idi. Non-diyabetik grubun %75'i obez %25'i fazla kiloluydu. Ortalama bel çevresi genel çalışma popülasyonunda 106,8 ± 13,5 cm, diyabetik grupta 109 ± 13 cm, non-diyabetik grupta 104,5 ± 13,7 cm bulundu. Genel çalışma popülasyonunda kadın cinsiyette (n=73) ortalama bel çevresi 106 cm iken, erkek cinsiyette (n=33) 109,1 cm saptandı. Diyabetik kadınlarda (n=35) bel çevresi ortalaması 106,9 cm iken, non-diyabetik kadınlarda (n=38) bel çevresi ortalaması 107,4 cm olarak bulundu. Diyabetik erkeklerde (n=14) bel çevresi 114,1 cm iken, non-diyabetik erkeklerde (n=14) bu ortalama 105 cm bulundu. Genel çalışma popülasyonunda MetS 80 (%75,5) hasta bulundu. Bu sıklık diyabetik grupta 50(%92,6), non-diyabetik grupta ise 30 (%57,7) hasta olarak saptandı. Genel çalışma popülasyonunda dislipidemi 65 (%61,3) hastada mevcuttu. Bu sıklık diyabetik grupta 47 (%87), non-diyabetik grupta ise 18 (%34,6) idi. Genel çalışma popülasyonunda hipertansiyon 34 (%32,1) hastada mevcuttu. Bu oran kadınlarda %31,5 erkeklerde ise %33,3 saptandı. Hipertansiyon diyabetik grupta 26 (%48,1), non-diyabetik grupta ise 8 (%15,4) hastada bulundu. Diyabetik olmayan grupta (n:52) IR, HOMA skoruyla değerlendirilerek 22 (%42,3) IR bulundu. Diyabetik grupta (n=54) insülin kullanan 24 (%44,4) hasta saptandı.

Karaciğerde steatozu belirlemek için USG ve Fibroscan CAP yöntemi kullanıldı. Hem USG hem de Fibroscan CAP yöntemine göre genel çalışma popülasyonunda NAYKH oranı %82,1 olarak saptandı. NAYKH diyabetik grupta (n=54) daha yüksekti. USG'ye göre diyabetik grupta NAYKH sıklığı %94,4 bulundu. Fibroscan CAP ölçümüne göre ise %90,7 idi. NAYKH sıklığı diyabetik olmayan grupta (n=52) USG'ye göre %69,2 bulundu. Fibroscan CAP yöntemine göre %73,1 idi. MetS'li (n=80) hastada USG'ye göre NAYKH oranı %89 iken Fibroscan CAP yöntemine göre bu oran %90 olarak saptandı. USG'ye göre hastaların %17,9'unda steatoz yoktu. Hastaların %23,6'sında hafif (1.derece) steatoz, %45,3'ünde orta (2.derece) steatoz, %13,2'sinde ileri (3.derece) steatoz saptandı. Fibroscan CAP ile steatoz ölçümlerinde hastaların %17,9'unda steatoz yoktu. %7,5'inde hafif steatoz, %39,6'sında orta derecede steatoz, %34,9'unda şiddetli derecede steatoz gözlemlendi.

Çalışmamızda karaciğer fibrozisinin non-invaziv yöntemlerle tanımlanmasında 2 skorlama yöntemi FIB-4 ve NFS kullanıldı. Ayrıca Fibroscan ile 'kPa' cinsinden karaciğer sertliği ölçümü yapıldı. Fibroscan ölçümüne göre ortalama fibrosiz skoru 5,5 (2,5 -36,9) kPa ölçüldü. Hastaların Fibroscana göre %68'inde fibrozis yoktu. Hastaların %24,5'i F1-F2 (%18,9 n=20 F1, %5,6 n=6 F2); %7,5 inde (n=8) F4 fibrozis vardı; F3 fibrozisi saptanmadı. Çalışmamızda Fibroscanla $F \geq 2$ önemli oranda fibrozis saptanan 14 hasta (%13,1) incelendiğinde bu hastaların %57'sinin erkek %43'ünün kadın, %75'inin diyabetik, %83,3'ünün metabolik sendromlu, %57,2'sinin hipertansif, %78,5'inin dislipidemik, %21,4'ünün fazla kilolu %78,6'sının obez olduğu görüldü. Hastaların %83,3'ünde CAP ile şiddetli steatoz, %16,6'sında CAP ile orta derecede steatoz saptanmıştı. $F \geq 2$ önemli oranda fibrozis saptanan hastaların %78,6'sının obez, ($VKİ \geq 30$), %57'sinin sınıf 2+3 obez ($VKİ \geq 35$), %28,5'inin ise sınıf 3 obez ($VKİ \geq 40$) olduğu görüldü.

Çalışmamızda genel popülasyonda (n=106) ortalama yaş 49,3 bulundu. Önemli düzeyde fibrozis saptadığımız $\geq F2$ hastalarımızda (n=14) ortalama yaş ise 61,9 olarak saptandı. FIB-4 skorlamasına göre hastaların %90,6'sının skoru 'fibrozis yok' skor aralığında hesaplandı. %8,5'i fibrosiz açısından belirsiz, şüpheli aralıktaydı. %0,9'u ise F3-F4 fibrozis skor aralığındaydı. NFS'ye göre hastaların %52,8'i fibrozis yok' aralığındaydı. %41,5'i fibrozis açısından belirsiz, şüpheli skor aralığındaydı. Hastaların %5,7'sinde ise F3-F4 fibrozis skoru saptandı.

Çalışma popülasyonumuzda fibrozisi görüntülemeye kullandığımız tek görüntüleme yöntemi olan Fibroscan ile önemli düzeyde fibrozis $F \geq 2$ saptadığımız hastaların NFS'deki karşılığı %21,4 ileri fibrozis (F3-F4), %57,2 fibrozis açısından belirsiz (ek inceleme önerilen, indeterminate), %21,4 önemli fibrozis yok (F0-2) olarak bulundu. Fibroscan'ın FIB-4'deki karşılığı ise %7,1 ileri fibrozis (F3-F4), %7,1 fibrozis açısından belirsiz (ek inceleme önerilen, indeterminate), %85,8 önemli fibrozis yok (F0-2) olarak bulundu. Fibrozis değerlendirme belirteçlerimiz olan FIB-4, NFS ve Fibroscane göre değerlendirme sonucu her 3 yöntemle de F3-F4 fibrozis saptanan 1 hasta vardı. 53 yaşındaki kadın hasta sınıf 4 (morbid) obezdi ($VKİ:43,6$). Hastada T2DM, hipertansiyon, dislipidemi ve MetS mevcuttu. Karaciğer fonksiyon değerleri (AST, ALT, ALP, GGT) yaklaşık 2 kat artmıştı. Fibroscan fibrozis değeri 36,9 kPa ile evre 4 fibrozis uyumluydu. HbA1C si 8,5 ölçüldü. Diyabeti regüle değildi.

11 yıldır diyabeti mevcut olan hasta insülin ve oral antidiyabetik kullanmaktaydı. Aynı zamanda Fibroscan CAP ölçümünde 329/dBm düzeyinde şiddetli steatozu mevcuttu. Hemogramda PLT değeri 128.000 ölçüldü, trombositopenisi mevcuttu.

3 fibrozis yönteminin 2 tanesi (NFS ve Fibroscan) ile F3-F4 fibrozis saptanan 1 hasta mevcuttu. Bu hastanın FIB-4 skoru fibrozis açısından şüpheli-belirsiz grupta değerlendirilmişti. 51 yaşındaki erkek hasta sınıf 4 (morbid) obezdi (VKİ:42,4) ve diyabeti yoktu. Hastanın HOMA skoru: 7,1 olup insülin direnci mevcuttu. Karaciğer fonksiyon değerleri (AST, ALT, ALP, GGT) normal aralıktaydı. Anemi, trombositopeni ve hipoalbuminemisi yoktu. Fibroscan fibrozis ölçümü 18,2 Lsm/kPa olup, F4 ile uyumluydu. Hastanın fibroscan CAP ölçümüne göre 363 dB/m düzeyinde şiddetli steatozu mevcuttu.

Hastaların genel demografik, antropometrik, klinik özellikleri ve tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.1 Tanımlayıcı istatistikler, klinik ve ölçümsel veriler

GENEL VERİLER		n	%
Diyabet Durumu	Diyabetik	54	50,9
	Non-Diyabetik	52	49,1
Cinsiyet	Kadın	73	68,9
	Erkek	33	31,1
Obezite Sınıfı	Fazla Kilolu	28	26,4
	Sınıf 1 Obez	41	38,7
	Sınıf 2 Obez	25	23,6
	Sınıf 3 Obez	12	11,3
Hipertansiyon	Var	34	32,1
	Yok	72	67,9
Dislipidemi	Var	65	61,3
	Yok	41	38,7
Sigara Kullanımı	Evet	32	30,2
	Hayır	74	69,8
	Var	80	75,5

Metabolik Sendrom (ATP III'e Göre)	Yok	26	24,5
Ultrasonografik Steatoz Evrelemesi	Steatoz Yok	19	17,9
	Evre 1 (Hafif)	25	23,6
	Evre 2 (Orta)	48	45,3
	Evre 3 (İleri)	14	13,2
FIB-4 Skorlaması ve Fibrozis	Fibrozis Yok	96	90,6
	Fibrozis Şüpheli (Belirsiz)	9	8,5
	İleri Fibrozis (F3-4)	1	0,9
NFS ve Fibrozis	Fibrozis Yok	56	52,8
	Fibrozis Şüpheli (Belirsiz)	44	41,5
	İleri Fibrozis (F3-4)	6	5,7
Fibroscan ve Kullanılan Prob Tipi	M prob	70	66
	XLprob	36	34
Fibroscan CAP Ölçümüne Göre Steatoz Evresi	Steatoz Yok	19	17,9
	Hafif Steatoz	8	7,5
	Orta Steatoz	42	39,6
	Şiddetli Steatoz	37	34,9
Fibroscan Lsm Ölçümüne Göre Fibrozis Evresi	Fibrozis Yok	72	68
	F1-F2 Fibrozis	26	24,5
	F4 Fibrozis	8	7,5
Diyabetiklerde İnsülin Kullanımı (n:54)	İnsülin Kullanıyor	24	44,4
	İnsülin Kullanmıyor	30	55,6
HOMA Skoruna Göre IR (n:52)	IR +	22	42,3
	IR -	30	57,7

Tablo 4.2 Laboratuvar parametreleri, antropometrik ölçümler ve klinik veriler

GENEL VERİLER	Tanımlayıcı İstatistikler (n=106)	
Değişkenler	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)
Yaş	49,2 ± 10,4	51 (26 -65)
Boy (cm)	163,3 ± 10,6	160,5 (140 -191)
Kilo (kg)	89,7 ± 14,5	85,75 (64 -130)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	33,5 ± 5,1	32,45 (25,4 -45,3)
Bel Çevresi (cm)	106,8 ± 13,4	105,5 (79 -140)
HBA1C (mmol/ml)	6,86 ± 1,81	6,1 (4,4 -13,2)
Açlık Kan Glukozu	131,2 ± 53,8	109,5 (81 -322)
AST (U/L)	24,2 ± 10,0	23 (9 -63)
ALT (U/L)	27,4 ± 15,2	23,5 (5 -80)
ALP (U/L)	79,25 ± 28	78 (29 -187)
GGT (U/L)	29,9 ± 26,0	22 (9 -205)
Albümin (g/L)	41,9 ± 3,6	42 (33 -53)
Total Kolesterol (mg/dl)	216,1 ± 52,0	212 (104 -515)
LDL (mg/dl)	139,8 ± 35,9	140 (59 -384)
HDL (mg/dl)	51 ± 12,5	49 (28 -93)
Trigliserid (mg/dl)	182,3 ± 117,8	153,5 (52 -643)
Platelet (10³/μL)	290,8 ± 76,8	286 (128 -575)
Hemoglobin (g/dl)	13,8 ± 1,96	14,0 (8,8 -18)
FIB-4 Skoru	0,86 ± 0,41	0,8 (0,17 -2,98)
NAFLD Fibrozis Skoru (NFS)	-1,36 ± 1,26	-1,52 (-4,19 -2,21)
Fibroscan CAP Steatoz Skoru (dB/m)	272,9 ± 51,6	269,5 (176 -400)
Fibroscan Fibrozis Skoru (kPa)	6,25 ± 4,05	5,5 (2,5 -36,9)
Diyabet Yaşı (n=54 hasta)	6,9 ± 4	6 (1 -20)
HOMA Skoru (n=52 hasta)	3,02 ± 2,43	2,2 (0,6 -11,4)

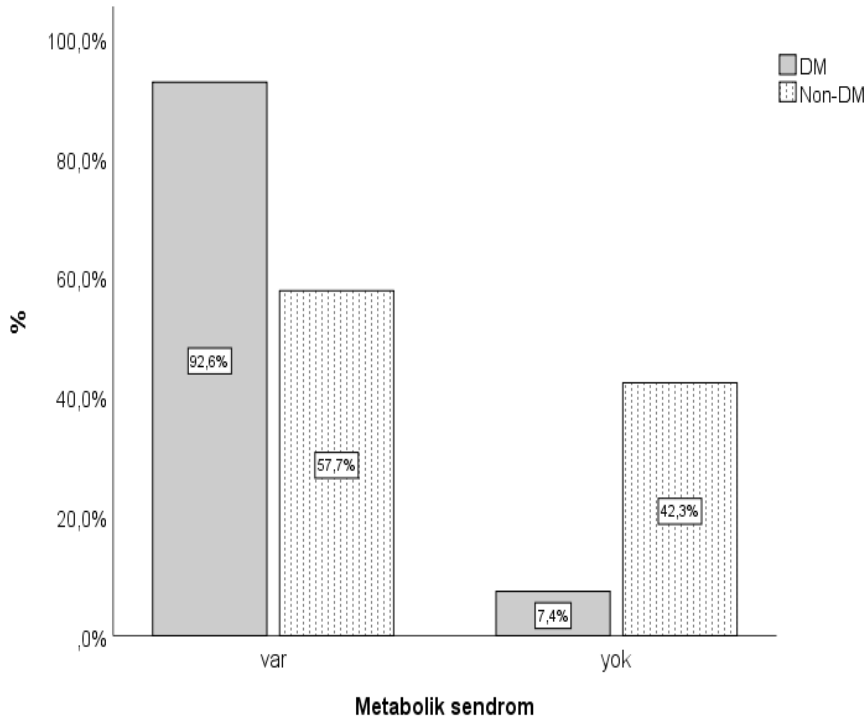
Diyabetik ve diyabetik olmayan 2 grup sosyo-demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında; diyabetik grupta hipertansiyon ve dislipidemi sıklığı diyabetik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı, fazla bulundu ($p=0,001$). Diyabetik grupta MetS sıklığı diyabetik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı, fazla bulundu ($p=0,001$). (Şekil 4.2) Gruplarda cinsiyet farkı yoktu ($p>0,05$). Gruplar cinsiyetten bağımsız ve homojen olarak dağılmıştı. VKİ'ye göre yapılan obezite sınıflaması açısından 2 grup homojen dağılmıştı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Diyabetik grupta hipertansiyon ve dislipidemi sıklığı diyabetik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı, fazla bulundu ($p<0,001$). Diyabetik grupta sigara kullanımı diyabetik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı, fazla bulundu ($p=0,047$). İlgili veriler Tablo 4.3'de sunulmuştur. Diyabetik ve non-diyabetik gruplarda MetS sıklığı Şekil 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.3 Diyabetik ve non-diyabetik grupların karşılaştırmalı analizi

	DİYABETE GÖRE 2 ANA GRUP				İstatiksel Analiz
	Diyabetik (n=54)		Non-Diyabetik (n=52)		
	n	%	n	%	P
Cinsiyet					0,358
Kadın	35	64,8	38	73,1	
Erkek	19	35,2	14	26,9	
Obezite Sınıfı					0,703
Fazla Kilolu	15	27,8	13	25	
Sınıf 1 Obez	18	33,3	23	44,2	
Sınıf 2 Obez	14	25,9	11	21,2	
Sınıf 3 Obez	7	13,0	5	9,6	
Hipertansiyon					0,001*
Var	26	48,1	8	15,4	
Yok	28	51,9	44	84,6	
Dislipidemi					0,001*

Var	47	87	18	34,6	
Yok	7	13	34	65,4	
Sigara					0,047*
Var	21	38,9	11	21,2	
Yok	33	61,1	41	78,8	
Metabolik Sendrom					0,001*
Var	50	92,6	30	57,7	
Yok	4	7,4	22	42,3	

$p < 0,05^*$ düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.



Şekil 4.2 Diyabetik (DM) ve non-diyabetik (Non-DM) grupta metabolik sendrom sıklığı

Diyabetik ve diyabetik olmayan grup yaş, antropometrik ölçümler ve laboratuvar parametreleri kullanılarak analiz edilmiştir. Diyabetik grupta medyan yaş 55,5 iken diyabetik olmayan grupta medyan yaş 44,5 olarak bulunmuştur. Diyabetik

grupta medyan yaş diyabetik olmayan gruba göre daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Diyabetik ve diyabetik olmayan grup boy, kilo, VKİ ve bel çevresini kapsayan antropometrik ölçümler açısından homojen dağılmıştı ($p>0,05$). Laboratuvar tetkiklerinden AST, ALT, ALP, Albümin, Total Kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid, Hemoglobin ve PLT değerleri diyabetik ve diyabetik olmayan grupta benzerdi ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Diyabetik grupta GGT medyan değeri 25 iken, diyabetik olmayan grupta 20 bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). Veriler Tablo 4.4’de sunulmuştur.

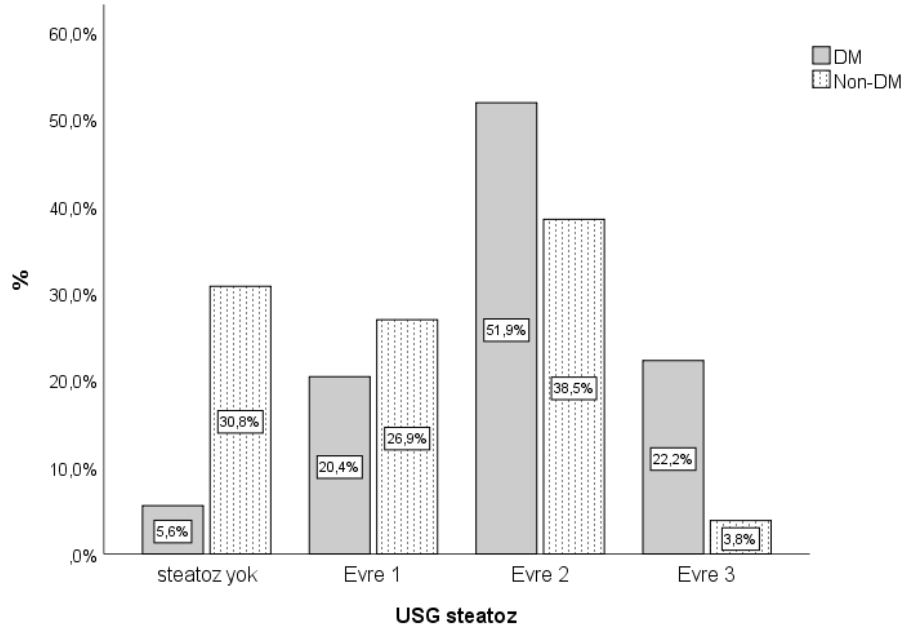
Tablo 4.4 Laboratuvar tetkikleri, antropometrik ölçümlerin gruplar arası istatistikleri

Parametreler	Diyabetik (n=54)	Non-Diyabetik (n=52)	İstatistiksel Analiz
	Medyan [%25-%75]	Medyan [%25-%75]	P
Yaş	55,5 [60 -48]	44,5 [53 -38]	0,001*
Boy (cm)	160 [174 -156]	161,5 [172 -155]	0,690
Kilo (kg)	86 [102 -81]	85 [98,5 -77,3]	0,501
VKİ (kg/m²)	32,9 [37,6 -29,4]	32,2 [36,65 -30,05]	0,820
Bel Çevresi (cm)	110 [119 -99]	103 [114,5 -94]	0,091
HBA1C (mmol/ml)	7,6 [8,8 -6,7]	5,7 [5,9 -5,4]	0,001*
Açlık Glukozu	141,5 [210 -114]	97,5 [107,5 -91]	0,001*
AST (U/L)	23 [28 -18]	22,5 [26,5 -18,5]	0,769
ALT (U/L)	25,5 [38 -17]	21,5 [26,5 -17]	0,154
ALP (U/L)	80 [102 -65]	73,5 [84,5 -55,5]	0,069
GGT (U/L)	25 [39 -21]	20 [26,5 -14,5]	0,005*
Albümin (g/L)	42 [44 -40]	41,5 [45 -39]	0,977
T.Kolesterol(mg/dl)	220 [247 -182]	210,5 [235 -187,5]	0,546
LDL (mg/dl)	140 [157 -113]	139,5 [154 -118,5]	0,723
HDL (mg/dl)	50 [55 -41]	49 [57 -44]	0,683
Trigliserid (mg/dl)	165,5 [228 -125]	143,5 [180,5 -105]	0,099

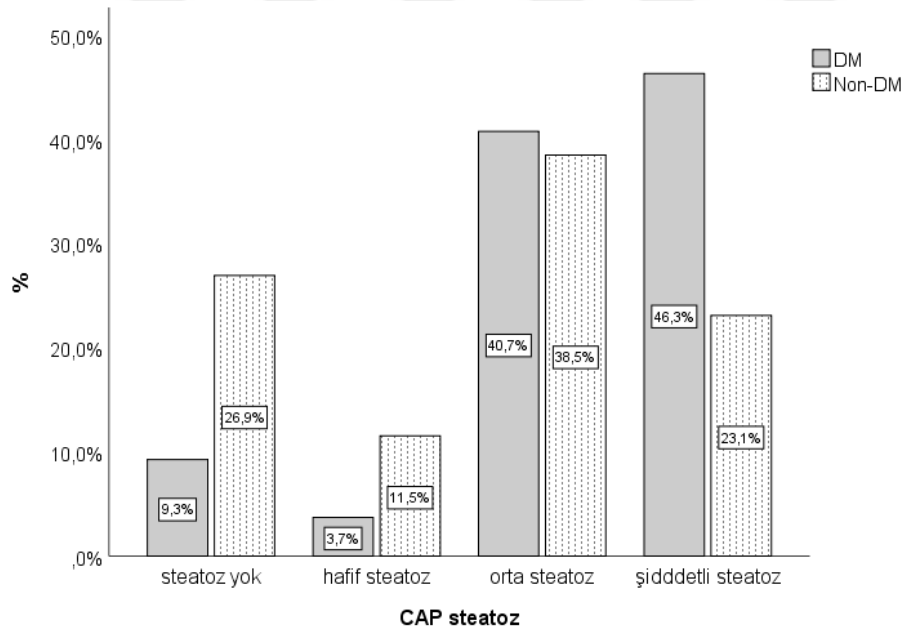
PLT (10³/μL)	287,5 [329 -239]	285 [331,5 -242,5]	0,879
Hemoglobin (g/dl)	14 [15,4 -12,6]	14,05 [15,1 -12,7]	0,791

p<0,05* istatistiksel anlamlı

Diyabetik grupta (n=54) 3 (%5,6) hastada steatoz yoktu, 11 (%20,4) hastada evre 1 steatoz, 28 hastada (%51,9) evre 2 steatoz, 12 hastada (%22,2) evre 3 steatoz saptandı. Diyabetik olmayan grupta (n=52) 16 hastada (%30,8) steatoz yoktu, 14 hasta (%26,9) evre 1 steatoz, 20 hasta (%38,5) evre 2 steatoz, 2 hastada (%3,8) evre 3 steatoz vardı (Şekil 4.3). Diyabetik grupta diyabetik olmayan gruba göre USG’de steatoz daha sık saptandı (diyabetik grupta %94,4 non-diyabetik grupta %69,2) (p=0,001). Ultrasondaki steatoz evresi de diyabetik grupta daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). (Şekil 4.3) FIB-4 skorlamasına göre yapılan evrelemede gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Diyabetik grupta NFS evresi diyabetik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,039). Diyabetik hastaların %57,4’ünde (n=31) M prob, %42,6’sında (n=23) XL prob kullanıldı. Non-diyabetik hastaların %75’inde (n=39) M prob, %25’inde (n=13) XL prob kullanıldı. Diyabetik grupta diyabetik olmayan gruba göre XL prob kullanımı M prob kullanımından yüksek saptansa da bu oranlar arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmadı (p=0,056). XL prob fazla kilolu hastaların %7 sinde, sınıf 1 obezlerin %22’sinde, sınıf 2 obezlerin %60’ında, sınıf 3 obezlerin ise %83’ünde kullanıldı. 2 hastada cihaz M prob önermesine rağmen XL proba ölçüm alınabildi. Bu 2 hasta da MetS, T2DM, hipertansif ve dislipidemikti. 2 hasta da insülin kullanmaktaydı ve obezdi. VKİ’ye göre obezite sınıfları VKİ:38,1 (sınıf 3 obez) ve VKİ:34 (sınıf 2 obez) idi. Fibroscan ile steatoz ölçümünde diyabetik grupta 5 hastada (%9,3) steatoz saptanmadı, 2 hastada (%3,7) hafif steatoz, 22 hastada (%40,7) orta derece steatoz, 25 hastada (%46,3) şiddetli steatoz vardı. Diyabetik olmayan grupta 14 hastada (%26,9) steatoz yoktu, 6 hastada hafif steatoz (%11,5), 20 hastada (%38,5) orta derece steatoz, 12 hastada (%23,1) şiddetli steatoz saptandı. (Şekil 4.4) Diyabetiklerde Fibroscan CAP ile steatoz sıklığı ve evresi diyabetik olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,012).



Şekil 4.3 Grupların USG steatoz ölçümüne göre dağılım grafiği



Şekil 4.4 Grupların Fibroscan CAP steatoz ölçümüne göre dağılım grafiği

Fibroscan ölçümlerine göre diyabetik grupta 31 hastada (%57,4) fibrozis yoktu (F0). 12 hastada (%22,2) F1, 5 hastada (%9,2) F2, 6 hastada (%11,1) F4 fibrozis saptandı. F3 (ileri fibrozisi) olan hasta yoktu. Diyabetik olmayan grupta 41 hastada (78,8) fibrozis yok (F0), 8 hastada (%15,3) F1, 1 hastada (%2) F2 fibrozis, 2 hastada (%3,8) F4 fibrozis saptandı. F3 (ileri fibrozis) saptanan hasta yoktu. Diyabetik grupta diyabetik olmayan gruba göre fibrozis evresi daha yüksekti bu fark istatistiksel anlamlılık sınırındaydı (p=0,055). Diyabetik olmayan grupta (n=52) HOMA skoruna göre 22 hastada (%42,3) IR saptandı. Non-diyabetik ancak insülin direnci olan (HOMA-IR $\geq$ 2,5) hastalarda NAYKH oranı USG'ye göre %81,8'di. Fibroscan CAP ölçümlerine göre NAYKH oranı ise %90,9 olarak saptandı. İlgili veriler Tablo 4.5'de sunulmuştur.

Tablo 4.5 Fibrozis ve steatoz evreleme yöntemleri ve istatistiksel analizleri

	Diyabetik (n=54)		Non-Diyabetik (n=52)		P
	n	%	n	%	
USG Steatoz Evresi					0,001*
Steatoz yok	3	5,6	16	30,8	
Evre 1 steatoz	11	20,4	14	26,9	
Evre 2 steatoz	28	51,9	20	38,5	
Evre 3 steatoz	12	22,2	2	3,8	
FIB-4 Skoru					0,573
Fibrozis yok	49	90,7	47	90,4	
Fibrozis belirsiz	4	7,4	5	9,6	
F3-F4 fibrozis	1	1,9	0	0,0	
NFS					0,039*
Fibrozis yok	22	40,7	34	65,4	
Fibrozis belirsiz	28	51,9	16	30,8	
F3-F4 fibrozis	4	7,4	2	3,8	

Fibroscan Prob Tipi					0,056
M prob	31	57,4	39	75,0	
XLprob	23	42,6	13	25,0	
Fibroscan CAP Steatoz Evrelemesi					0,012*
Steatoz yok	5	9,3	14	26,9	
Hafif Steatoz	2	3,7	6	11,5	
Orta Steatoz	22	40,7	20	38,5	
Şiddetli Steatoz	25	46,3	12	23,1	
Fibroscan Fibrozis Evrelemesi					0,055
Fibrozis yok	31	57,4	41	78,8	
F1-F2 Fibrozis	17	31,5	9	17,3	
F4 Fibrozis	6	11,1	2	3,8	

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.

Tablo 4.5’de Kikare testine göre anlamlı bulunan değişkenler için Bonferroni testi kullanılarak alt grup analizleri yapıldı. USG steatoz evresi ile diyabet arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p=0,001$). Bu istatistiksel anlamlılığın tespiti için yapılan Bonferroni testi ile alt grup analizinde USG’de ‘Steatoz Yok’ olanların oranı diyabetik olmayan grupta anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$). Ultrasonda ‘Evre 3 Steatoz’ olanların oranı diyabetik grupta anlamlı olarak yüksekti ($p=0,005$). NAYKH fibrozis evresi ile diyabet arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p=0,039$). Bu anlamlılığın tespiti için yapılan Bonferroni testi ile alt grup analizlerinde NAYKH fibrozis evresi “Fibrozis Belirsiz” olanların oranı diyabetik grupta anlamlı yüksek saptandı ($p=0,028$). NAYKH fibrozis evresi “Fibrozis Yok” olanların oranı diyabetik olmayan grupta anlamlı yüksek bulundu ($p=0,011$). Fibroscan steatoz evresi ile diyabet arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p=0,012$). Bu istatistiksel anlamlılığın tespiti için Bonferroni testi

ile alt grup analizinde fibroscan steatoz evresi “Steatoz Yok” olanların oranı diyabetik olmayan grupta anlamlı yüksekti ($p=0,018$). Fibroscan steatoz evresi “Şiddetli Steatoz” olanların oranı ise diyabetik grupta anlamlı yüksek saptandı ($p=0,012$). İlgili alt grup analizleri Tablo 4.6’da sunulmuştur.

Tablo 4.6 Steatoz ve fibrozis için anlamlı parametreler ve alt grup analizleri

Kikare Testine Göre İstatiksel Anlamlı Parametreler		Diyabet Durumu	
		Diyabetik	Non-Diyabetik
		(A)	(B)
USG Steatoz Evresi	Steatoz Yok		A (0,001)
	Evre 1 Steatoz		
	Evre 2 Steatoz		
	Evre 3 Steatoz	B (0,005)	
NFS Evresi	Fibrozis Yok		A (0,011)
	Fibrozis Belirsiz	B (0,028)	
	F3-F4 Fibrozis		
Fibroscan Steatoz Evresi	Steatoz Yok		A (0,018)
	Hafif Steatoz		
	Orta Steatoz		
	Şiddetli Steatoz	B (0,012)	

Hesaplanan skorlamaların ortalama değerlerinin diyabetik ve diyabetik olmayan gruplarla istatistiksel ilişkisine bakıldı. NFS, Fibroscan steatoz skoru CAP ve Fibroscan fibrozis skoru Lsm/kPa diyabetik olmayan grupta anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$). Fibroscan ile ortalama steatoz skoru diyabetik grupta 288,35 dB/m iken non-diyabetik grupta 256,9 dB/m bulundu. Fibroscan ile ortalama fibrozis skoru diyabetik grupta 5,95 Lsm/kPa iken non-diyabetik grupta 4,7 Lsm/kPa idi. FIB-4 ile diyabet durumu arasında ise istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,381$). İlgili istatistikler Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7 Fibrozis ve steatoz skorlamaları ve diyabet ilişkisi

Skorlamalar	DM (n=54)	Non-DM (n=52)	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
NFS	-0,94 ± 1,21	-1,8 ± 1,18	0,001*
Fibroscan Steatoz Skoru (CAP dB/m)	288,35 ± 48,51	256,9 ± 50,42	0,001*
	Medyan [%25- %75]	Medyan [%25- %75]	
FIB-4 Skoru	0,84 [0,62 -1,09]	0,78 [0,58 -1]	0,381
Fibroscan Fibrozis Skoru (Lsm/kPa)	5,95 [4,9 -7,8]	4,7 [4,15 -5,9]	0,001*

*0,05 düzeyinde anlamlı; Student t, Mann whitney u testi

Diyabetik ve diyabetik olmayan gruplarda “Yaş”, “VKİ”, “Bel Çevresi” ölçümlerinin belirlediğimiz skorlamalarla korelasyon analizleri yapıldı. Diyabetik gruplarda “Diyabet Yaşı” ve skorlamalar arasındaki ilişkiye de bakıldı. Yaşa göre yapılan korelasyonlarda FIB-4 skoru ile hem diyabetik hem non-diyabetik gruplar arasında pozitif yönde güçlü, anlamlı korelasyon bulundu (p=0,000 DM, p=0,000 Non-DM, r=0,631 DM, r= 0,670 Non-DM). Yaşa göre yapılan korelasyonlarda, NFS ile hem diyabetik hem non-diyabetik grupta pozitif yönde orta şiddette, anlamlı korelasyon bulundu (p=0,000 DM, p=0,000 Non-DM, r=0,505 DM, r=0,571 Non-DM). VKİ’ye göre yapılan korelasyonlarda NFS ile diyabetik grup arasında pozitif yönde orta şiddette, anlamlı korelasyon vardı (p=0,001, r=0,452). NFS ve VKİ arasında non-diyabetik grupta pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon saptandı (p=0,02, r=0,322). Bel çevresi ile yapılan korelasyonlarda diyabetik grupta NFS ile bel çevresi arasında pozitif yönde orta şiddette, anlamlı korelasyon mevcuttu (p=0,000 r=0,506). Diyabetik grupta bel çevresi ile Fibroscan fibrozis skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon vardı (p=0,009, r=0,352). Non-diyabetik grupta bel çevresi ve HOMA skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon bulundu (p=0,006, r=0,379). Diyabetik grupta diyabet yaşı ile Fibroscan steatoz skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon saptandı (p=0,02,

r=0,315). Diyabetik grupta diyabet yaşı ile Fibroscan fibrozis skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon bulundu (p=0,015, r=0,328). İlgili korelasyonlar Tablo 4.8’de sunulmuştur.

Tablo 4.8 Yaş, diyabet yaşı ve antropometrik ölçümlerin skorlamalarla korelasyonları

		DM	NonDM	DM	NonDM	DM	NonDM	DM	NonDM	NonDM
		FIB-4 Skoru	FIB-4 Skoru	NFS	NFS	Fibroscan Steatoz	Fibroscan Steatoz	Fibroscan Fibrozis	Fibroscan Fibrozis	HOMA Skoru
VKİ	r	-0,039	-0,102	,452**	,322*	-0,013	,286*	0,179	0,186	,476**
	P	0,778	0,472	*0,001	*0,020	0,926	*0,040	0,195	0,187	*0,000
Bel Çevresi	r	0,176	-0,121	,506**	0,111	0,211	,277*	,352**	0,061	,379**
	p	0,203	0,391	*0,000	0,435	0,125	*0,047	*0,009	0,669	*0,006
Diyabet Yaşı	r	0,103		0,080		,315**		,328*		
	p	0,459		0,568		*0,020		*0,015		

*p<0,05, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, *0,05 düzeyinde anlamlı, **0,01 düzeyinde anlamlı.

DM: diabetes mellitus NonDM: diyabetik olmayan

Diyabetik ve diyabetik olmayan grupların laboratuvar tetkikleri ve belirlenen skorlamalarla korelasyon analizleri yapıldı. Non-diyabetik grupta HBA1C ile NFS arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon bulundu (p=0,002, r=0,317). Diyabetik grupta HBA1C ile Fibroscan fibrozis skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon bulundu (p=0,039, r=0,282). Diyabetik olmayan grupta HBA1C ile HOMA skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon vardı (p=0,038, r=0,289). Diyabetik olmayan grupta açlık glukozu değeri ile NFS arasında pozitif yönde orta şiddette, anlamlı korelasyon bulundu (p=0,446, r=0,001). Diyabetik olmayan grupta açlık glukozu ile Fibroscan steatoz skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili anlamlı korelasyon saptandı (p=0,019, r=0,323). Diyabetik grupta açlık glukozu ile Fibroscan fibrozis skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon bulundu (p=0,043, r=0,277). Diyabetik olmayan grupta HOMA skoru ile açlık glukozu arasında pozitif yönde orta şiddette, anlamlı korelasyon vardı (p=0,000, r=0,586). Diyabetik ve non-diyabetik grupta AST değeri ile FIB-4 skoru arasında

pozitif yönlü orta şiddette, anlamlı korelasyonlar saptandı (DM $p=0,002$, $r=0,408$ Non-DM $p=0,001$, $r=0,452$). Diyabetik grupta AST ile Fibroscan steatoz skoru arasında pozitif yönlü orta şiddette, anlamlı korelasyon bulundu ($p=0,002$, $r=0,406$). Diyabetik grupta AST ile fibroscanfibrozis skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon mevcuttu ($p=0,014$, $r=0,333$). Diyabetik grupta ALT ile FIB-4 skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon bulundu ($p=0,009$, $r=0,352$). Diyabetik grupta ALT ile Fibroscan steatoz skoru arasında pozitif yönde orta şiddette, anlamlı korelasyon vardı ($p=0,002$ $r=0,411$). Diyabetik olmayan grupta ALT ile Fibroscan steatoz skoru arasında pozitif yönde orta şiddette, anlamlı korelasyon bulundu ($p=0,003$, $r=0,408$). Diyabetik grupta ALT ile Fibroscan fibrozis skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon saptandı

($p=0,008$, $r=0,355$). ALP değeriyle skorlamalar arasında her iki grupta da anlamlı ilişki ve korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Diyabetik grupta GGT değeri ile Fibroscan steatoz ve Fibroscan fibrozis skorları arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon saptandı. Sırasıyla ($p=0,01$ $r=0,348$ ve $p=0,013$ $r=0,337$). Diyabetik olmayan grupta Albümin değeriyle HOMA skoru arasında negatif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon bulundu ($p=0,025$, $r=-0,310$). Diyabetik olmayan grupta Albümin değeriyle NFS arasında negatif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon vardı ($p=0,004$ $r=-0,394$). Diyabetik olmayan grupta Total Kolesterol ile FIB-4 skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,023$, $r=0,316$). Diyabetik olmayan grupta LDL kolesterol ile FIB-4 skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon bulundu ($p=0,015$, $r=0,337$). HDL değeri ve skorlamalar arasında her iki grupta da istatistiksel anlamlı ilişki ve korelasyon yoktu ($p>0,05$). Hem diyabetik hem non-diyabetik grupta Trigliserid ile Fibroscan steatoz skorları arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon bulundu; p ve r değerleri sırasıyla ($p=0,004$, $r=0,390$ ve $p=0,01$, $r=0,355$). Diyabetik grupta PLT değeri ile yapılan analizlerde FIB-4 skoruyla PLT arasında negatif yönde orta şiddette, anlamlı korelasyon saptandı (DM PLT-FIB4 $p=0,000$, $r=-0,551$, Non-DM PLT-FIB4 $p=0,001$ $r=-0,433$). Diyabetik grupta NFS ile PLT değerleri arasında negatif yönde güçlü bir anlamlı korelasyon vardı ($p=0,000$, $r=-0,621$). Diyabetik olmayan grupta ise PLT ve NFS arasında negatif yönde orta şiddette, anlamlı korelasyon bulundu ($p=0,001$, $r=-0,451$). Diyabetik grupta Hemoglobin değeriyle Fibroscan steatoz ve Fibroscan

fibrozis skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyonlar saptandı (sırasıyla $p=0,005$, $r=0,380$ ve $p=0,036$, $r=0,286$). İlgili korelasyonlar ve analizler Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9 Laboratuvar parametrelerinin skorlamalarla korelasyonları

		DM	NonDM	DM	NonDM	DM	Non-DM	DM	NonDM	NonDM
		FIB-4 Skoru	FIB-4 Skoru	NFS	NFS	Fibroscan Steatoz	Fibroscan Steatoz	Fibroscan Fibrozis	Fibroscan Fibrozis	HOMA Skoru
HbA1C	r	0,071	0,091	0,139	,317*	0,149	0,044	,282*	-0,042	,289*
	p	0,611	0,523	0,315	*0,022	0,282	0,755	*0,039	0,767	*0,038
Açlık Glukozu	r	-0,046	0,029	0,048	,446**	0,162	,323*	,277*	0,138	,586**
	p	0,743	0,839	0,731	*0,001	0,242	*0,019	*0,043	0,330	*0,000
	n	54	52	54	52	54	52	54	52	52
AST	r	,408**	,452**	-0,049	-0,051	,406**	0,174	,333*	0,090	-0,120
	p	*0,002	*0,001	0,724	0,721	*0,002	0,217	*0,014	0,526	0,396
	n	54	52	54	52	54	52	54	52	52
ALT	r	,352**	0,101	-0,053	-0,074	,411**	,408**	,355**	0,256	0,100
	p	*0,009	0,475	0,701	0,601	*0,002	*0,003	*0,008	0,068	0,479
	n	54	52	54	52	54	52	54	52	52
ALP	r	0,099	-0,015	-0,004	-0,073	0,136	0,170	0,020	-0,013	0,190
	p	0,475	0,916	0,978	0,609	0,328	0,228	0,887	0,924	0,176
	n	54	52	54	52	54	52	54	52	52
GGT	r	0,226	-0,066	-0,048	-0,265	,348**	0,246	,337**	0,257	0,132
	p	0,100	0,640	0,730	0,057	*0,01	0,079	*0,013	0,066	0,353
	n	54	52	54	52	54	52	54	52	52
Albümin	r	0,044	-0,032	-0,195	-,394**	0,103	-0,105	-0,150	0,114	-,310*
	p	0,755	0,823	0,158	*0,004	0,461	0,461	0,279	0,423	*0,025
	n	54	52	54	52	54	52	54	52	52
Total Kolesterol	r	-0,172	,316*	-0,074	0,182	0,172	0,000	0,014	-0,061	-0,224
	p	0,215	*0,023	0,597	0,197	0,215	0,999	0,922	0,665	0,110
	n	54	52	54	52	54	52	54	52	52
LDL	r	-0,111	,337*	-0,064	0,083	0,096	0,005	-0,055	-0,009	-0,226
	p	0,425	*0,015	0,645	0,559	0,490	0,969	0,694	0,951	0,107
	n	54	52	54	52	54	52	54	52	52
HDL	r	-0,207	0,142	-0,087	0,125	-0,068	-0,243	-0,078	-0,201	-0,259

	p	0,134	0,317	0,533	0,377	0,627	0,082	0,574	0,152	0,064
	n	54	52	54	52	54	52	54	52	52
Trigliserid	r	0,009	-0,129	-0,033	-0,034	,390**	,355*	0,100	0,198	,350*
	p	0,946	0,362	0,810	0,809	*0,004	*0,010	0,472	0,159	*0,011
	n	54	52	54	52	54	52	54	52	52
PLT	r	-,551**	-,433**	-,621**	-,451**	-0,236	-0,088	-0,156	-0,185	0,041
	p	*0,000	*0,001	*0,000	*0,001	0,086	0,535	0,260	0,189	0,773
	n	54	52	54	52	54	52	54	52	52
HGB	r	0,216	-0,022	0,111	-0,233	,380**	0,042	,286*	0,150	-0,247
	p	0,117	0,876	0,424	0,097	*0,005	0,768	*0,036	0,288	0,078
	n	54	52	54	52	54	52	54	52	52

*p<0,05, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, *0,05 düzeyinde anlamlı, **0,01 düzeyinde anlamlı.

Genel çalışma popülasyonunda (n:106) karaciğer fibrozis ve steatoz evreleme yöntemleri, Fibroscan fibrozis evreleme yöntemi ile ‘evre’ düzeyinde uyumluluk açısından değerlendirildi. Sadece Fibroscan steatoz evresi (CAP) ile Fibroscan fibrozis evrelemesi (Lsm/kPa) arasında çok düşük bir uyum gözlemlendi (Kappa=0,094, P=0,003). Diğer yöntemler arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (p<0,05). İlgili veriler Tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.10 Fibrozis ve steatoz evrelemeleri ile Fibroscan fibrozis evrelemesi arasındaki ilişki

Fibrozis ve Steatoz Evrelemeleri		Fibroscan Fibrozis Evresi							
		Fibrozis Yok		F1+F2 Fibrozis		F4 Fibrozis			
		n	%	n	%	n	%	Kappa	P
Ultrason	Steatoz Yok	17	23,6	2	7,7	0	0,0	0,045	0,209
Steatoz Evresi	Evre 1	21	29,2	3	11,5	1	12,5		
	Evre 2	31	43,1	14	53,8	3	37,5		
	Evre 3	3	4,2	7	26,9	4	50,0		
FIB-4	Fibrozis Yok	67	93,1	23	88,5	6	75,0	0,067	0,300
Evresi	Belirsiz	5	6,9	3	11,5	1	12,5		

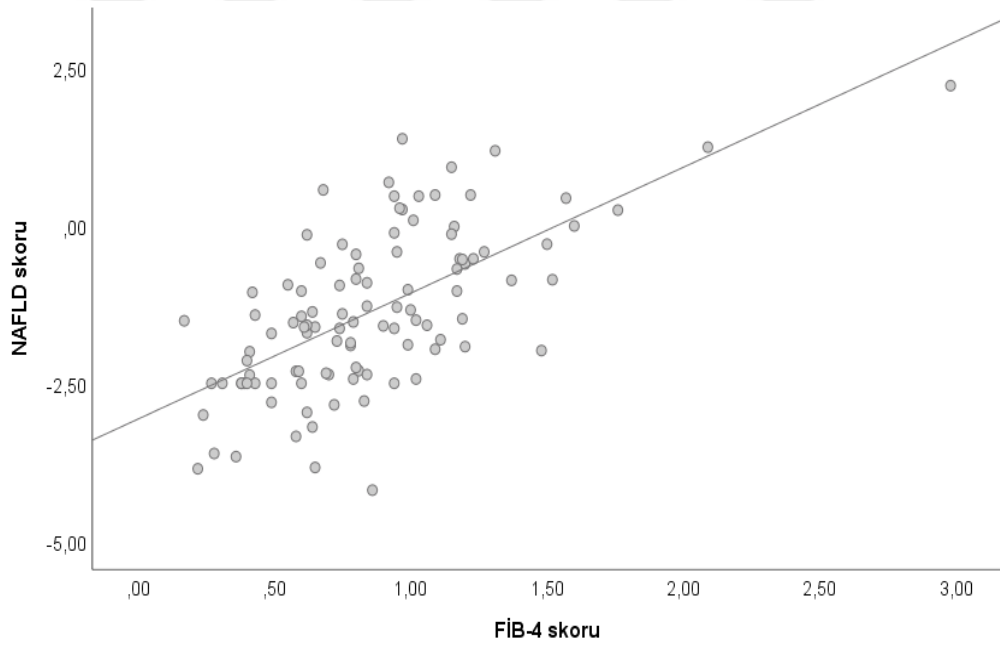
	F3-F4 Fibrozis	0	0,0	0	0,0	1	12,5		
NFS Evresi	Fibrozis yok	42	58,3	13	50,0	1	12,5	0,090	0,226
	Belirsiz	27	37,5	12	46,2	5	62,5		
	F3-F4 Fibrozis	3	4,2	1	3,8	2	25,0		
Fibroscan Steatoz Evresi	SteatozYok	17	23,6	2	7,7	0	0,0	0,094	0,003 *
	Hafif Steatoz	6	8,3	2	7,7	0	0,0		
	Orta Steatoz	31	43,1	10	38,5	1	12,5		
	Şiddetli Steatoz	18	25,0	12	46,2	7	87,5		

Skorlamalar ve diyabet durumuna göre bu skorlamaların birbirleri arasındaki istatistiksel ilişkiler incelendi ve korelasyon analizleri yapıldı. FIB-4 skoru ile NFS arasında hem diyabetik hem non-diyabetik grupta pozitif yönde güçlü ilişkili, anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $r=0,659$ $p=0,001$, $r=0,619$). (Şekil 4.5) FIB-4 skoruyla sadece diyabetik gruptaki Fibroscan steatoz skoru ve Fibroscan fibrozis skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla $p=0,023$, $r=0,309$ $p=0,026$, $r=0,304$). NFS ile diyabetik olmayan gruptaki Fibroscan steatoz skoru ve diyabetik gruptaki Fibroscan fibrozis skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,026$ $r=0,309$ $p=0,025$, $r=0,306$). Fibroscan steatoz skoru ile hem diyabetik hem non-diyabetik gruptaki Fibroscan fibrozis skorları arasında pozitif yönde orta şiddette ilişkili, anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $r=0,482$ $p=0,001$, $r=0,512$). (Şekil 4.6) Ayrıca Fibroscan steatoz skoru ile diyabetik olmayan gruptaki HOMA skoru arasında da pozitif yönde orta şiddette ilişkili, anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,001$ $r=0,460$). Fibroscan fibrozis skoruyla diyabetik olmayan gruptaki HOMA skoru arasında pozitif yönde zayıf ilişkili, anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,043$, $r=0,282$) İlgili korelasyonlar Tablo 4.11’de sunuldu.

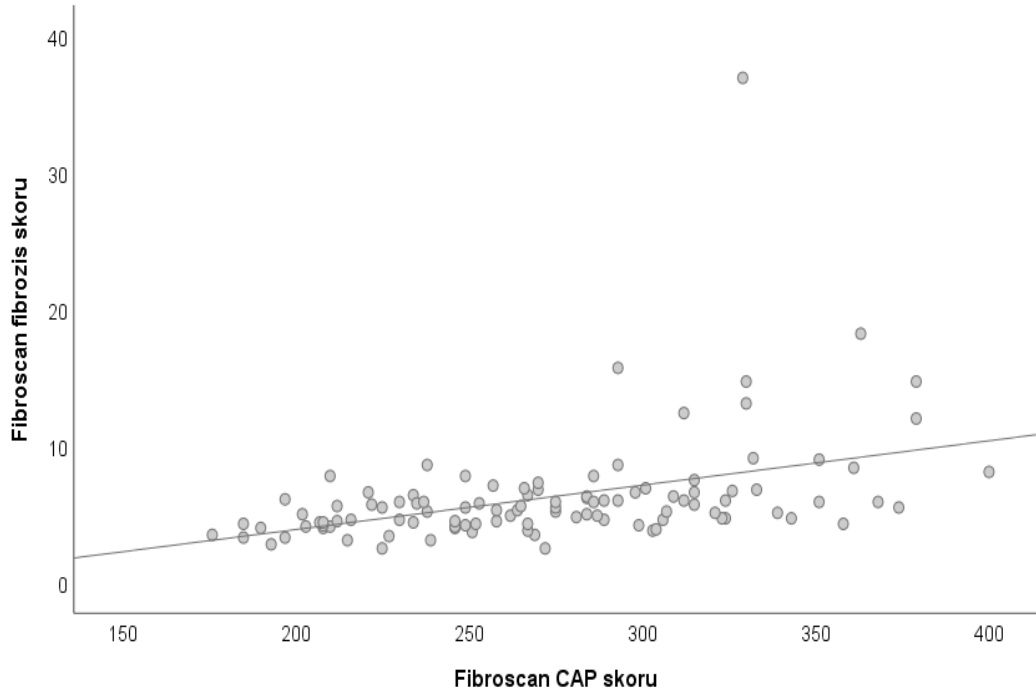
Tablo 4.11 Skorlamalar ve korelasyonları

		DM	NonDM	DM	NonDM	DM	NonDM	NonDM
Skorlamalar		NFS	NFS	Fibroscan Steatoz	Fibroscan Steatoz	Fibroscan Fibrozis	Fibroscan Fibrozis	HOMA
FIB-4	r	0,659**	0,619**	0,309*	0,159	0,304*	0,034	-0,239
	p	0,001	0,001	0,023	0,261	0,026	0,814	0,088
NFS	r	1,000	1,000	0,197	0,309*	0,306*	0,196	0,140
	p			0,153	0,026	0,025	0,163	0,323
Fibroscan Steatoz	r			1,000	1,000	0,482**	0,512**	0,460**
	p					0,001	0,001	0,001
Fibroscan Fibrozis	r					1,000	1,000	0,282*
	p							0,043

* $p < 0,05$, r: Sperman rank korelasyon katsayısı, *0,05 düzeyinde anlamlı, **0,01 düzeyinde anlamlı.



Şekil 4.5 NAFLD skoru (NFS) - FIB-4 skoru



Şekil 4.6 Fibroscan fibrozis skoru (Lsm/kPa) – Fibroscan CAP steatoz skoru

Çalışmada karaciğer steatoz ve evresi tüm hastalarda USG ve Fibroscan CAP yöntemleriyle ölçüldü (n=106). Bu 2 yöntemin steatoz evrelerine göre % uyumları incelendi. Fibroscan CAP’de ‘Steatoz Yok’ olarak ölçülen 19 hastadan 6’sının (%31,5) USG’si de ‘Steatoz Yok’ olarak saptandı. 8’inde (%42,1) USG ‘Evre 1 steatoz’ saptadı. 5’inde (%26,3) USG ‘Evre 2 steatoz’ ölçtü. Fibroscan CAP yönteminin ‘Steatoz Yok’ dediği hastalarda USG’nin ‘Evre 3 steatoz’ saptadığı hasta olmadı. Fibroscan CAP yöntemiyle ‘Hafif Steatoz’ saptanan 8 hastadan 4 tanesine (%50) USG ‘steatoz yok’, 4 tanesine (%50) ise USG ‘Evre 1 Steatoz’ dedi. Fibroscan CAP yönteminin ‘Orta Düzey Steatoz’ ölçtüğü 42 hasta mevcuttu. USG 42 hastadan 7’sini (%16,7) ‘Steatoz Yok’ olarak değerlendirdi. Hastalardan 11 tanesinin (%26,2) USG’sinde ‘Evre 1 Steatoz’ saptandı. Hastaların 21’inde (%50) USG ‘Evre 2 Steatoz’ bildirdi. 3 hastada (%7,1) ise USG’de ‘Evre 3 Steatoz’ vardı. Fibroscan CAP yönteminin ‘Şiddetli Steatoz’ dediği 37 hasta vardı. Bu hastaların 2 tanesini (%5,4) USG ‘Steatoz Yok’ ve yine 2 tanesini (%5,4) ‘Evre 1 Steatoz’ olarak değerlendirdi. USG’de hastaların 22 tanesi (%59,5) ‘Evre 2 Steatoz’, 11 tanesi (%29,7) ‘Evre 3

Steatoz' olarak saptandı. Fibroscan CAP ve USG evreler arası %'lik uyumu Tablo 4.12'de sunulmuştur.

Tablo 4.12 Fibroscan CAP ve USG steatoz ölçümlerinin evreler arası %'lik uyumu

		Fibroscan CAP Steatoz Evre							
		Steatoz Yok		Hafif Steatoz		Orta Steatoz		Şiddetli Steatoz	
		n	%	n	%	n	%	n	%
USG Steatoz Evre	Steatoz Yok	6	31,6	4	50,0	7	16,7	2	5,4
	Evre 1	8	42,1	4	50,0	11	26,2	2	5,4
	Evre 2	5	26,3	0	0,0	21	50,0	22	59,5
	Evre 3	0	0,0	0	0,0	3	7,1	11	29,7

5.TARTIŞMA

NAYKH son yıllarda obezite ve T2DM'nin dünya çapında çarpıcı bir şekilde artışıyla beraber önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. NAYKH toplumda en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır (147). NAYKH basit yağlanmadan başlayıp NASH, ileri evre fibrozis ve siroza kadar yayılan geniş bir spektrumu kapsamaktadır. Siroz gelişen vakaların her yıl ortalama %2'si HCC'ye ilerlemektedir. Siroza ilerlemeyen NAYKH vakalarında da HCC gelişebilmesi NAYKH'nın tanınmasını önemli kılmaktadır. Hastaların genelde asemptomatik olması ve her zaman laboratuvar bulgusu saptanmaması tanıyı güçleştirmektedir. NAYKH'da karaciğer ile ilişkili, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski genel populasyona kıyasla yüksektir (4). Fibrozis NAYKH olan hastalarda mortalite belirteçidir (148). Bu nedenle fibrozisin saptanması önemlidir. Ayrıca kriptojenik siroz olarak takip edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri NAYKH olan hastalarla benzerlik taşımaktadır (149). Tüm bu sebeplerle sıklığı ve komplikasyonları artmakta olan NAYKH'nın erken tanınması ve NAYKH'nı önleyici ve tedavi edici yol haritaları geliştirilmesi önemlidir. NAYKH etyolojisine bakıldığında en önemli predispozan faktörler T2DM, obezite, dislipidemi ve metabolik sendromdur.

NAYKH'nın tanısında karaciğer biyopsisi altın standart olmakla beraber invaziv bir işlemdir ve hayatı tehdit eden komplikasyonlar meydana gelebilir. Bu nedenle toplumdaki prevalansı yüksek olan NAYKH'nda tarama için uygun bir yöntem değildir. Yüksek riskli hasta gruplarını belirlemek ve gereklilik durumunda biyopsiye yönlendirmek ise hastalığın yönetiminde kilit rol oynamaktadır. Bu nedenle yağlanma ve fibrozisi tahmin etmede birçok non-invaziv yöntem geliştirilmiştir. Obezite ve T2DM gibi NAYKH açısından yüksek riskli grupların non-invaziv yöntemlerle taranması ve değerlendirilmesi faydalı olacaktır. Ancak güncel kılavuzlarda bu yöntemlerin neler olması gerektiği ile ilgili henüz genel bir uzlaşma yoktur.

Sağlığı olumsuz yönde etkileyen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, günümüzde önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedenidir. Obezite başta diyabet ve prediyabet olmak üzere kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, dislipidemi, serebrovasküler hastalık, çeşitli

kanserler, obstrüktif uyku-apne sendromu, NAYKH, gastroözofageal reflü ve depresyon gibi birçok sağlık sorununa neden olmaktadır. WHO'nun tahminlerine göre, 2022 yılında dünya genelinde, yetişkinlerin %39'u fazla kilolu (kadınlarda %40, erkeklerde %39) ve %13'ü obezdir (kadınlarda %15, erkeklerde %11) (27). WHO 2022 verilerine göre ABD'de obezite oranı %36,2, Avrupa'da %23,3 iken, ülkemizde %32,1'dir (27). TURDEP-II çalışmasında ise obezite sıklığı ülkemizde %35 (kadın %44, erkek %27) bulunmuştur. Bu oranlara göre ülkemiz Avrupa'nın en obez ülkesi konumundadır (145). 1997-98 yılları arasında yapılan TURDEP-I çalışmasında obezite prevalansı %22,3, (kadın %30 erkek %13) iken 12 yıl sonra aynı merkezlerde gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında obezite sıklığı %35 (kadın %44, erkek %27) bulunmuş, çalışma sonuçları, TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edildiğinde obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği görülmüştür. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır (145). TEKHARF 1990 yılı kohortunda obezite prevalansı kadınlarda %32 erkeklerde %12,5 iken TEKHARF 2002 verilerinde obezite prevalansı kadınlarda %44,2 erkeklerde %25,3'e yükselmiştir. Obez kişi sayısı tüm popülasyonda 1990-2002 yılları arası %90 artmıştır (150).

Ülkemizde 2018 yılında yapılan 10 çalışmayı ve 93.554 hastayı kapsayan bir meta-analizde VKİ ortalaması kadınlarda 28,2 kg/m², erkeklerde 26,5 kg/m² saptanmıştır (151). Buna karşılık 2019 yılından 13.997 vakalık bir çalışmada bir obezite merkezine başvuran, büyük çoğunluğu VKİ $\geq$ 25 kg/m² olan bir popülasyonda ortalama VKİ çalışmamıza benzer (33,6kg/m²; kadınlarda 34,9 kg/m², erkeklerde 30,7 kg/m²) olarak 32,2 kg/m² (kadınlarda 33,9 kg/m², erkeklerde 29,1 kg/m²) bulunmuştur (152). Benzerlik her 2 çalışmaya da dahil edilen grupların fazla kilolu ve obez olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda diyabetik grupta ise VKİ ortalaması 32,9 kg/m² saptanmıştır. TEMD çalışmalarında da benzer şekilde diyabetik gruplarda VKİ ortalamaları 32,1 kg/m² ve 32,8 kg/m² olarak bildirilmiştir (153, 154). Araz'ın 2012 yılında merkezimizde takipli diyabetiklerle yaptığı MetS çalışmasında çalışma topluluğunda ortalama VKİ 29,8 kg/m² saptanmıştır (155).

Bel çevresi ölçümü abdominal obezite belirteçlerindendir. Yüksek bel çevresi ölçümleri MetS tanı kriterlerinden olup aynı zamanda olumsuz kardiyovasküler risk

profili ile yakından ilişkilidir. Çalışmamızda genel bel çevresi ortalaması kadınlarda 106 cm erkeklerde 109,1 cm idi. Ural ve arkadaşlarının 2018 yılındaki meta-analizinde ortalama bel çevresi kadınlarda 89,7 cm erkeklerde 93,6 cm olarak bildirilmiştir (151). Sönmez ve ark. 2013 yılında ülke genelindeki çalışmalarında bel çevresi ortalamasını genel popülasyonda 92,6cm, kadınlarda 90,3 erkeklerde 95,5 cm olarak bulmuşlardır (156). Bel çevresi VKİ ile doğru orantılı artmaktadır. Çalışmamızdaki bel çevresi oranlarının hem kadın hem de erkek cinsiyette yüksek olması sadece fazla kilolu ve obez bireylerden oluşan dar bir çalışma popülasyonuna sahip olmamızla açıklanabilir.

Çalışmamızda diyabetik grupta ortalama bel çevresi 110 cm (kadınlarda 106,9 cm, erkeklerde 114,1 cm) bulundu. Ortalama VKİ ise 32,9 kg/m² idi. Demir ve ark. NAYKH çalışmasında da diyabetik grupta ortalama VKİ 33 kg/m², bel çevresi 111 cm olarak çalışmamıza çok yakındı (89). Diyabetik popülasyonda yapılan bir Güney Kore merkezli çalışmada bel çevresi en geniş olan grupta kadınlarda 87 cm, erkeklerde 93,2 cm saptanmıştır. Bu gruptaki kadınların VKİ ortalaması 27,5 kg/m², erkeklerin 27,9 kg/m² dir (157). Kore’de obezite sıklığı 2017 OECD (Economic co-operation and development) verilerinde %5,3 iken ülkemiz için OECD’de bu oran %22,3 açıklanmıştır. İki çalışma arasındaki bu fark ülkeler arası obezite oranındaki ciddi farklılıkla ve çalışmamızda VKİ<25 kg/m² hasta olmamasıyla açıklanabilir. Avcu ve ark. NAYKH sıklığını araştırdıkları çalışmalarında VKİ≥30 kg/m² obez bireylerde ortalama bel çevresini 117,2 cm olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda non-diyabetik grupta bel çevresi ortalaması 106,8 cm’dir (69). Her iki çalışma arasındaki fark Avcu ve ark. çalışmasının sadece obezlerden, çalışmamızın ise fazla kilolu ve obezlerden (sırasıyla %26,4, %73,6) oluşmasına bağlıdır.

Kardiyovasküler olaylar için düzeltilebilir risk faktörlerinin en önemlilerinden olan hipertansiyon; inme, kalp yetersizliği, miyokart enfarktüsü ve böbrek yetersizliği gibi birçok problem için bağımsız risk faktörüdür. TURDEP-II verilerine göre ülkemizde hipertansiyon sıklığı %31,4’dür (158). Yine benzer şekilde TURDEP-II’yi de kapsayan bir meta-analizde ülkemizde hipertansiyon sıklığı %31,2 saptanmıştır (158). Çalışmamızda genel çalışma popülasyonunda hipertansiflerin oranı %32,1 olup geniş çaplı çalışmaların ortalamalarını desteklemektedir. WHO 2015 yılı verilerine göre dünya genelinde hipertansiyon sıklığı erkeklerde yaklaşık %24,1 ve kadınlarda

ise %20,1 olarak bildirilmiştir. 1990-2019 yılları arasındaki 1201 çalışma ve 104 milyon nüfusu kapsayan bir çalışmada dünya genelindeki 30-79 yaş arası yetişkinlerde hipertansiyon sıklığı kadınlarda %32, erkeklerde %34 olarak bildirilmiştir (159). Türkiye hipertansiyon sıklığı yüksek ülkeler sınıfında yer almaktadır (160). 18-65 yaş arası hastalardan oluşan çalışmamızda hipertansiyon sıklığı kadınlarda %31,5 erkeklerde ise %33,3 saptanmıştır. Çalışmamızdaki hipertansiyon sıklığının dünya 30-79 yaş grubu ortalamasıyla benzer saptanması, çalışma grubumuzun MetS sıklığı yüksek fazla kilolu ve obezlerden oluşmasıyla ve ülkemizin yüksek hipertansiyon sıklığı olan ülkeler arasında yer almasıyla açıklanabilir.

TEMED hipertansiyon çalışmasında diyabetlilerde hipertansiyon sıklığı %67,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada diyabetik hipertansiflerin ortalama diyabet yaşı 12 yıl, hipertansiyonu olmayan diyabetik grubun ortalama diyabet yaşı ise 8,5 yıl olarak bildirilmiştir (158). Japonya’da yapılan bir çalışmada her 2 diyabetliden 1 tanesi hipertansif bulunmuştur (161). Çalışmamızda diyabetik grupta hipertansiyon sıklığı %48,1’dir. Hipertansiyon diyabetik grupta, diyabetik olmayan gruba göre (%15,4) anlamlı derecede daha sık bulunmuştur ($p=0,001$). TEMED Diyabet Kılavuzu verilerine göre ülkemizde T2DM’de hipertansiyon sıklığı tanı anında %40-50, genel olarak ise %68’tir (162). Çalışmamızda diyabetiklerde hipertansiyon sıklığının yeni tanı diyabetliler düzeyinde çıkması çalışmamızdaki diyabetlilerin ortalama diyabet yaşının 6 yıl olmasına bağlı olabilir. Amerika verilerinde ise Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centre of Disease Control and Prevention=CDC) ve Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey=NHANES) veri tabanından alınan istatistiklere göre 18 yaş ve üzeri her 4 diyabetlinin 3’ünde (%73,6) hipertansiyon vardır (163).

Metabolik sendrom, direkt olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimine etki eden birbiriyle ilişkili metabolik risk faktörlerinin birleşimidir. Son dönemde dünya genelinde yapılan çalışmaların sonucu; Amerika ve Avrupa’da erişkinlerin en az %40’ı metabolik sendromludur (164). Ülkemizde ATP-III kriterlerine göre MetS tanısı konulan çalışmaların meta-analizinde toplumda MetS sıklığı %32,9 bulunmuştur (165). Çalışmamızda MetS sıklığının %75,5 gibi yüksek çıkması şu sebeplerle açıklanabilir: bel çevresi seçtiğimiz fazla kilolu ve obez

popülasyonda yüksektir (kadınlarda 106 cm, erkeklerde 109,1 cm); çalışma popülasyonunda diyabet sıklığı %50,9'dur. Diyabet ve obezite MetS'un diğer parametreleri olan dislipidemi ve hipertansiyon için de risk faktörüdür. Tüm bu faktörler çalışmamızda topluma göre yaklaşık 2 kat daha yüksek MetS sıklığı bulunmasını açıklayabilir. Çalışmamızda non-diyabetik grupta MetS sıklığı %57,7 saptanmıştır. Fazla kilolu ve obezlerle çalıştığımız için MetS'a yatkın olan bu grupta, diyabet tanısı almamasına rağmen bazı hastalarda açlık kan şekeri ≥ 100 (bozulmuş açlık glisemisi) olması, ATP-III kriterlerinden diyabetik gibi "+1" puan almalarını sağlamıştır. Obez olan ve dislipidemi, hipertansiyon sıklıkları toplumdan yüksek saptanan bu hastaların, toplum ortalamasından yüksek oranda metabolik sendroma sahip olması beklenen bir durumdur.

T2DM ile MetS birlikteliği sıktır. Yapılan bazı çalışmalarda diyabetli hastaların çoğunun metabolik sendrom kriterlerini taşıdığı görülmüştür. Bunun aksine metabolik sendromsuz diyabet sık değildir ve diyabetlilerin az bir kısmını oluşturur (166). Çalışmamızda diyabetik grupta MetS sıklığının %92,6 olması bu bilgiyi desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda diyabetik gruptaki MetS sıklığı (%92,6), non-diyabetik gruptan (%57,7) istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık bulunmuştur ($p=0,001$). Foucan ve ark. T2DM'li Hintlilerle yaptıkları araştırmada MetS prevalansını %77 bulmuştur (167). Butler ve ark. ABD'de 3035 hastada yapmış oldukları çalışmada T2DM hastalarındaki MetS oranını %77,9 olarak bulmuştur (168). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada tamamı T2DM olan çalışma grubunda MetS prevalansı %80,4 olarak bulunmuştur (169). Araz'ın 10 yıl önce merkezimizde T2DM bireylerde MetS parametrelerini araştırarak çalışmasında diyabetiklerde MetS sıklığı %73,5 bulunmuştur (155). Bu oranlar çalışmamızda da benzer olmakla beraber daha yüksektir. Bunun sebebi diyabetik grubumuzun aynı zamanda fazla kilolu ve obez bireylerden seçilmiş olması olabilir. Araz'ın çalışmasına göre yüksek MetS oranı (%73,5 vs %92,6) bulunmasında ortalama VKİ yüksekliğimizin yanı sıra (29,8 vs 32,9 kg/m²) Araz'ın çalışmasında MetS tanı kriteri olarak TEMD algoritmasının, çalışmamızda ise ATP-III MetS kriterlerinin kullanılması olabilir. Aradaki fark TEMD'in VKİ'ni ATP-III'ün bel çevresini kullanmasıdır. Delautre ve ark. 753 hemodiyaliz hastasında yaptığı MetS çalışmasında MetS oranını %68,5 olarak

saptanmış, diyabetli ve obez olanlarda ise metabolik sendrom sıklığını %97 bulmuştur (170).

Dislipidemi aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini arttıran en önemli önlenabilir risk faktörlerindendir. Obezite ve T2DM sıklığının tüm dünyada giderek artıyor olması dislipidemi sıklığının da giderek artmasına yol açmaktadır. Avrupa ve Kuzey Amerika’da yaşayan her iki yetişkinden birinde dislipidemi mevcuttur (171). Çalışmamızda da bu oran %61,3 bulunmuştur ve Avrupa, Kuzey Amerika’daki çalışmalara benzerdir. Ülkemizde yapılan çalışmaların meta-analizinde erişkin nüfusta yaklaşık her 10 kişiden üçünde hiperkolesterolemi, her 2 kişiden birinde HDL düşüklüğü ve her 3 kişiden birinde TG yüksekliği vardır (172). TURDEP-II çalışmasına göre toplumun %44’ünde dislipidemi bulunmaktadır. Diyabetlilerde ise dislipidemi sıklığının yaklaşık iki kat daha yüksek (%79) olduğu görülmüştür (28). Çalışmamızda diyabetik grupta dislipidemi sıklığı %87 iken non-diyabetik grupta %34,6 idi ve diyabetik grupta istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,001$). Diyabetlilerdeki dislipidemi sıklığımız TURDEP-II çalışmasına yakın bir orandaydı. Çalışma grubumuzun toplumdan daha yüksek VKİ ortalamasına sahip fazla kilolu ve obez hastalardan oluşması TURDEP-II’ye göre diyabetli +dislipidemili hasta oranının bir miktar daha yüksek saptanmasında (%87 vs %79) etken olabilir. Araz’ın merkezimizde 2012 yılında diyabetli hastalarla yaptığı MetS çalışmasında dislipidemi için MetS kriterlerinden HDL ve trigliserid taranmış olup, diyabetlilerde HDL düşüklüğü %68,8 ve trigliserid yüksekliği %62,5 bulunmuştu (155). Çalışmamızda diyabetlilerde dislipidemi sıklığının %87 bulunması, LDL ve total kolesterol yüksekliği olanların da dislipidemi yüzdesine dahil edilmesiyle açıklanabilir.

İnsülin direnci (IR), müdahale edilmediğinde uzun dönemde birçok hastalığa sebep olabilir ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır. T2DM’ye ilerleyebilir. MetS’unda en önemli bileşeni IR’dır. Obeziteyle beraber dünya genelinde artış göstermektedir. Çalışmamızda sadece diyabetik olmayan ($VKİ \geq 25$) grupta HOMA-IR bakılmış, %42,3 saptanmıştır. Kar ve ark. sadece obez bireylerle yaptıkları çalışmada HOMA skoruna göre insülin direncini %67 saptamıştır (173). Çalışmamızda daha düşük IR saptamamızın nedeni diyabetlilerde IR’ye bakılmaması ve obez hastaların yanı sıra fazla kilolu hastaların da çalışmamıza dahil edilmiş olması olabilir. Avcu ve

ark. tamamı obez grupta yaptıkları NAYKH çalışmasında HOMA-IR ortalaması 4,5 bulunmuştur (69). Bu ortalama çalışmamızdaki HOMA ortalaması olan '3' değerinden yüksektir. Avcu ve ark. çalışmaya aldıkları hastaların VKİ ortalaması 38,6 kg/m² idi, diyabetik hasta oranı ise %43,4'dü. Çalışmamızla benzer diyabetik hasta oranına sahipti (%43,4 vs %50,9) ancak VKİ ortalaması (33,6 vs 38,6 kg/m²) daha yüksekti. Çalışmalar arasındaki bir diğer önemli fark ise insülin kullanmayan diyabetlilerin HOMA-IR skorlarının da veriye dahil edilmesi idi. Biz ise sadece non-diyabetik grupta HOMA-IR hesapladık. Kore'den bir çalışmada 15728 non-diyabetik hastanın HOMA skor ortalaması 1,72 olarak bildirilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar incelendiğinde ortalama VKİ'nin 25,8 kg/m² olduğu görülmektedir (174). Çalışmamızda non-diyabetik grupta HOMA ortalamasını "3" olarak saptamıştık. Non-diyabetik grupta VKİ ortalamamızın 32,2 kg/m² olması, ırksal özellikler, beslenme tarzındaki farklılıklar ve ülkemizde IR'ye eğilimi arttıracak MetS öncülü komorbid hastalıkların daha yüksek oranlarda bildirilmesi bu farkta etken olabilir.

TEMD diyabet çalışmasında T2DM'de insülin kullanma oranını %33,6 bildirmiştir (153). TEMD obezite çalışmasında ise diyabetlilerde insülin kullanma oranı %46,2 bulunmuştur (154). Çalışmamızdaki diyabetli grupta insülin kullanma oranı %44,4 ile TEMD obezite çalışmasına benzer bulunmuştur. Hem TEMD çalışmasındaki hem de çalışmamızdaki yüksek insülin kullanım oranı çalışmaların 3.basamakta yapılması kaynaklı olabilir.

NAYKH obezite ile beraber tüm dünyada artan bir prevalansa sahiptir. NAYKH basit yağlanmadan NASH, ileri evre fibrozis ve siroza kadar yayılan geniş bir spektrumu kapsar. Genelde asemptomatik olması ve her zaman laboratuvar bulgusu saptanmaması tanıda zorluklar oluşturmaktadır. NAYKH tanısı için bazı şartların bir arada bulunması gerekir: Karaciğer yağlanması seçilen bir radyolojik yöntemle belirlenen eşiğin üzerinde gösterilmeli veya histolojik olarak karaciğerde hepatositlerin %5'den fazlasında yağlanma varlığı görülmelidir. Yağlanmaya sebep olduğu kanıtlanmış ilaçların kullanılmıyor olması gerekir. NAYKH tanısı için kronik karaciğer hastalığının ikincil sebepleri olmamalıdır. Aynı zamanda alkol kullanımına bağlı hepatostetoz da dışlanmalıdır.

Çalışmamızda bu şartları sağlayan fazla kilolu ve obez hastalar NAYKH hastalığı açısından taranmıştır. Steatoz görüntüleme yöntemi olarak USG ve Fibroscan CAP kullanılmıştır. Hem USG hem de Fibroscan CAP yönteminde genel çalışma popülasyonunda NAYKH oranı %82,1 olarak saptandı. Dünya genelindeki çalışmalarda $VKİ \geq 35$ olan obezlerin %70-80'inde NAYKH saptanmıştır (2, 9). Çalışmamızda daha düşük ortalama $VKİ$ 'ne (33,6 kg/m²) rağmen daha yüksek oranda (%82,1) NAYKH saptanması, çalışma grubumuzun yarısının aynı zamanda diyabetik olmasıyla açıklanabilir. Dünya genelinde yapılan bir meta-analizde ortalama NAYKH sıklığı %25 olarak bildirilmiştir (24). Ülkemizde yapılan tarama çalışmalarında, NAYKH sıklığının genel toplumda %48-60 arasında saptanması ülkemizin dünyada en yüksek NAYKH prevalansına sahip ülkeler arasında olduğunu göstermektedir (6, 24). Avcu ve ark. obezlerde ($VKİ \geq 30$) Fibroscan CAP yöntemiyle NAYKH sıklığını %96,7 saptamıştır. Bu çalışmada yağlanma için kesim değeri olarak $CAP \geq 238$ dB/m alınmıştır (69). Çalışmamızda daha düşük CAP kesim değeri kullanmamıza rağmen ($CAP \geq 222$ dB/m) NAYKH sıklığının %82,1 çıkması $VKİ$ ortalamamızın belirgin olarak daha düşük (33,6 vs 38,65 kg/m²) olmasıyla açıklanabilir.

USG NAYKH tanısal değerlendirmesinde kolay ulaşılabilir, iyonizan radyasyon içermeyen ve ucuz bir görüntüleme yöntemidir. Hafif yağlanmalarda (histolojik olarak <%30) yetersizliği, operatör bağımlı ve kalitatif bir değerlendirme olması, fibrozis açısından bilgi verememesi en büyük dezavantajlarıdır (84). Fibroscan CAP yöntemi kantitatif bir yağlanma skoru sunması ve fibrozisi Lsm/kpa cinsinden elastografik olarak bildirmesi ve bu özelliği ile NASH ve siroz açısından bilgi vermesiyle USG'den üstündür. Çalışmamızda USG ve Fibroscan CAP de NAYKH olmayan hastaların eşit yüzdede çıkması; USG'nin toplumda NAYKH tarama ve NAYKH'ı dışlama yönünden ilk görüntüleme yöntemi olarak yeterli olduğunu düşündürmektedir. Bir metanalizde USG duyarlılığı %55-100 ve özgüllüğü %26-100 gibi çok geniş aralıkta bildirilmiştir. USG ile (histolojik yağlanma oranı $\geq$ %20-30 düzeyindeki) steatozu saptamada ise %84,8 duyarlılık ve %93,6 özgüllük saptanmıştır (175). USG'nin diğer tanı teknikleri ile karşılaştırıldığında nispeten ucuz ve erişilebilir olması nedeniyle kliniklerde ve özellikle popülasyon çalışmalarında yağlı karaciğer varlığının taranması için tercih edilebileceği belirtmiştir (175).

Çalışmamızda USG'ye göre diyabetli grupta NAYKH sıklığı %94,4; Fibroscan CAP ölçümüne göre ise %90,7 bulundu. USG'ye göre non-diyabetiklerde NAYKH sıklığı ise %69,2 idi. Çalışma grubumuzda USG'ye göre diyabetiklerde NAYKH, ileri evre steatoz sıklığı non-diyabetik gruptan anlamlı olarak yüksekti. Diyabetiklerde Fibroscan CAP'e göre NAYKH hem sıklık hem de steatoz evresi açısından non-diyabetik gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,012$). Bu istatistiksel farkı oluşturan alt grup analizlerine bakıldığında, steatozu olmayanlar non-diyabetik grupta fazlaydı ($p=0,018$). Ayrıca şiddetli steatozu olanlar diyabetik grupta daha fazlaydı ($p=0,012$). Diyabetik ve non-diyabetik grup Fibroscan CAP kantitatif steatoz derecesi (dB/m) açısından karşılaştırıldığında diyabetiklerde ortalama steatoz skoru 288,3 dB/m iken, non-diyabetiklerde 256,9 dB/m idi ve steatoz skoru diyabetiklerde anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). Genel çalışma grubumuzda steatoz ve NAYKH tanısıyla ilgili istatistikler USG ve Fibroscan CAP'de birbirleriyle aynı doğrultuydu. Aynı zamanda diyabetiklerdeki non-diyabetiklere göre şiddetli steatoz sıklığını saptama ve diyabetik olmayan grupta steatozu dışlama kabiliyetleri alt grup analizlerinde benzer anlamlılıkta çıktı. Bu nedenle USG'nin diyabetiklerde de NAYKH tanısında kullanılabileğini düşünmekteyiz. NAYKH prevalansı dünya genelinde coğrafik bölgelere ve etnik kökene göre değişmektedir. Ortadoğu, Güney Amerika ve Asya en yüksek prevalansa ($>\%27$) sahip iken Afrika kıtasında prevalans daha düşüktür (%14) (24). Dünya genelinde VKİ ≥ 35 obezlerin %70-80'inde, T2DM'li hastaların %56-70'inde NAYKH saptanmıştır (2, 9). Çalışmamızda da diyabetik grupta NAYKH sıklığının diyabetik olmayan gruba göre her 2 görüntüleme yöntemiyle de anlamlı olarak yüksek bulunması literatürle uyumluydu. Çalışmamızda NAYKH sıklığının diyabetli fazla kilolu ve obezlerde bakılması sebebiyle daha yüksek saptandığını ve bu oranların dünya ortalamasıyla uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Ülkemizde yapılan ve biyopsi kanıtlı NAYKH tanılı 280 hastanın dahil olduğu bir çalışmada üç hastanın ikisinde glukoz intoleransı (%36.4 prediyabet, %32.8 T2DM) saptanmıştır (76). T2DM hastalarında kronik karaciğer hastalığına bağlı ölüm riski, non-diyabetik popülasyona kıyasla yaklaşık 3 kat daha yüksektir (77). Demir ve ark. ortalama VKİ 33 kg/m² olan diyabetli popülasyonda NAYKH oranını Fibroscan CAP yöntemi ile %94,3 olarak bulmuştur. Bu oranın çalışmamızdaki diyabetik grupla hemen hemen aynı bulunmasındaki ana faktör tamamının diyabetli ve ortalama

VKİ'nin benzer olmasıdır. Kwok ve ark. 1799 diyabetik hastada Fibroscan CAP yöntemiyle yaptıkları prospektif çalışmada steatoz sınırı için çalışmamızda da referans değer olan $CAP \geq 222$ dB/m değerini kullanmışlar ve NAYKH sıklığını %72,7 bulmuşlardır (147). Çalışmamızda bu oranın %94,4 gibi yüksek bulunması çalışma grubumuzda ortalama VKİ'nin 32,2 kg/m², Kwok ve ark. çalışmasında ise ortalama 26,6 kg/m² olmasıdır. Ortalama VKİ'deki bu fark Kore toplumu ve Gaziantep bölgesinin yaşam tarzı, yeme içme kültürü ve ırksal özelliklerinin farklı olmasıyla açıklanabilir. Ülkemizin en az göç alan bölgelerinden olan Kapadokya bölgesinde USG ile yapılan çalışmada ortalama VKİ 29,6 kg/m² olan 2797 hastada NAYKH sıklığı %60,1 bulunmuştur. Bu oran Türk toplumunda NAYKH sıklığını yansıtmaması açısından önemlidir (176). Bütün bu oranlar NAYKH gelişiminde obezitenin primer bir rol oynadığını desteklemektedir.

Çalışmamızda NAYKH'nı dışlamada USG ve Fibroscan CAP yöntemleri aynı oranda etkindi. Her 2 yöntem de hastaların %17,9'una "Steatoz yok" dedi. Fakat steatozun vaka bazında derecesini bildirmedi 2 yöntem uyumlu bulunmadı. Her 2 yöntemin de "Steatoz yok" dediği hastaların birbirine uyumu %31,6 idi. USG'de "Evre 1 steatoz" Fibroscande "Hafif steatoz", USG'de "Evre 2 Steatoz" Fibroscande "Orta derece steatoz" USG'de "Evre 3 steatoz" Fibroscande "Şiddetli steatoz" ile eşleştirildi. Fibroscan CAP'ın "Hafif steatoz" dediği hastalarda USG'nin "Evre 1 steatoz" saptama oranı %50, Fibroscan CAP'ın "Orta düzey steatoz" dediği hastalarda USG'nin "Evre 2 steatoz" saptama oranı %50, Fibroscan CAP'ın "Siddetli steatoz" dediği hastalarda ise USG'nin "Evre 3 steatoz" saptama oranı %29,7'de kaldı. (Bkz. Tablo 4.11)

Hastaların karaciğer fibrozis ve steatoz evreleri, Fibroscan fibrozis evrelemeleri ile uyumluluk açısından değerlendirildi. Sadece Fibroscan CAP ile Fibroscan fibrozis evrelemesi arasında istatistiksel anlamlı uyum gözlemlendi ($Kappa=0,094$, $P=0,003$). Bu uyumun sebebi Fibroscan fibrozis evresine göre "F4 fibrozis" saptanan hastaların %87,5'inin Fibroscan steatoz evresine göre "Şiddetli steatoz" olmasıydı. USG steatoz evresi ile Fibroscan fibrozis evresi arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı. Hernaez ve ark. USG'nin duyarlılığının VKİ > 40 kg/m² kişilerde düştüğünü ve yağlanmayı güvenilir bir şekilde tespit edemediğini saptamıştır (175). Çalışmamızda Fibroscan CAP tarafından "Şiddetli steatoz" saptanan hastalarda USG'nin de "Evre 3 steatoz" saptaması beklenirken bu oranının %30'a kadar düşmesi bu durumu açıklamaktadır.

USG, Fibroscan CAP ile “şiddetli steatoz” saptanan hastaların %60’ına “orta derecede steatoz (evre 2)” derken bu hastaların %5’ine “hafif steatoz (evre 1)”, kalan %5’ine ise “steatoz yok” demiştir. Çoğunluğu ileri derecede steatozlu olan sınıf 2-3 obez hastalar için Fibroscan CAP steatoz ölçümünde standart olarak kullanılan M probun yanı sıra XL prob geliştirilmiştir. Fibroscan ölçümlerimizde hastaların %66’sında XL prob, %34’ünde M prob kullanıldı. İki hastada cihaz M prob önermesine rağmen XL prob ile ölçüm alınabildi.

XL prob çalışmamızdaki sınıf 3 obezlerin %83’ünde, sınıf 2 obezlerin ise %60’ında kullanılmış ve kantitatif (dB/m) steatoz değeri elde edilebilmiştir. VKİ ≥ 40 grubunda USG’nin yetersiz olması ve Fibroscan CAP XL prob ile çalışma grubumuzdaki VKİ ≥ 40 hastaların %83’ünde kantitatif steatoz değeri elde edilmesi morbid obez grupta Fibroscan CAP XL prob kullanımının standart USG’ye göre üstün olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda ileri evre Fibroscan fibrozis evresi ile ileri evre Fibroscan CAP steatoz evresinin uyumlu saptanması Fibroscan yöntemini USG’ye göre ön plana çıkarmaktadır. Diyabetik grupta XL prob kullanma sıklığı %42,5 iken diyabetik olmayanlarda bu sıklık %25 idi ($p=0,056$). İstatiksel olarak da anlamlılık sınırında kalan bu oranın 2 grubun benzer VKİ olmasına rağmen ortaya çıkması (T2DM 32,9 kg/m² vs Non-DM 32,2 kg/m²) XL prob ihtiyacını arttıran VKİ ≥ 35 (sınıf 2-3 obez) hasta oranının diyabetiklerde %38,9 iken, non-diyabetiklerde bu oranın %30,8 ile daha düşük olmasıyla açıklanabilir. Bu durum aynı zamanda abdominal obezite göstergelerinden olan bel çevresinin diyabetik grupta ortalama 110 cm, non-diyabetiklerde ise ortalama 103 cm olmasıyla desteklenebilir. Bel çevresindeki bu fark istatistiki olarak anlamlı çıkmamakla birlikte önemlidir.

Çalışmamızda Fibroscan CAP steatoz skoruyla non-diyabetiklerde hesapladığımız HOMA-IR skoru arasında anlamlı ilişki saptadık ($p=0,001$). Bu durum NAYKH patogenezindeki en önemli faktör olan IR ile steatozun birbiriyle orantılı artışını desteklemektedir. Karaciğer yağlanması derecesi arttıkça HOMA-IR ortalamalarının da arttığı bildirilmiştir (177). Steatoz ölçümüyle ilgili daha kesin yorumlar yapabilmek için 2 görüntüleme yönteminin de kullanılacağı ve biyopsi destekli geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

GGT klinik pratikte safra yolu, karaciğer ve alkol ilişkili sorunların teşhisinde kullanılan çok önemli bir tanısal testtir. Hücrede GGT’nin asıl görevi hücre dışında

bulunan indirgenmiş glutasyonu yıkmak ve hücre içi glutasyon sentezi için öncül aminoasitleri temin etmektir. Bununla birlikte, GGT antioksidan/anti-toksik savunma ve hücrel proliferasyon/apoptozis dengesi gibi önemli indirgeyici olayların düzenlenmesine aracılık eden önemli bir enzimdir. GGT seviyesindeki her 1 birimlik (I/U) artış T2DM gelişiminde %11 risk artışıyla ilişkili bulunmuştur (178). Ayrıca başka bir çalışmada GGT düzeyi T2DM için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (179). Çalışmamızda da diyabetik grupta GGT ortalaması non-diyabetik gruptan anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,005$).

NAYKH basit yağlanma veya inflamasyon, balonlaşma ve fibrozisin eşlik edebildiği non-alkolik steatohepatit (NASH) şeklinde karşımıza çıkabilir. NAYKH siroza ilerleyebilmesi ve HCC'ye neden olabilmesi sebebiyle klinik olarak önemli bir antite haline gelmiştir. NASH'de fibrozis progresyon oranı %40 ve ortalama yıllık ilerleme hızı 0,09 olarak bulunmuştur. NAYKH'da HCC insidansı 1.000 kişi-yıl başına 0,44'tür (24). TKAD NAYKH Klinik Rehberi (2021), AASL 2018 NAYKH Kılavuzu, EASL, EASD ve EASO 2015 NAYKH Kılavuzları non-invaziv testlerin (FIB-4, NFS gibi) ve Fibroscan yönteminin fibrozis saptanmasında oldukça faydalı olduğunu ve önemli sayıda hastada karaciğer biyopsisine ihtiyaç kalmadan ileri evre fibrozis ve siroz tespitine olanak sağladığını belirtmişlerdir (2, 6, 11). Çalışmamızda fibrozisin non-invaziv belirteçlerini kullanarak, hastaların NAYKH ve karaciğer fibrozisi ile ilgili değerlendirilebilmelerini amaçladık. Bu doğrultuda NFS, FIB-4 skorlamaları ve fibroscan fibrozis görüntüleme yönteminden faydalandık.

Yapılan çalışmalarda NFS skoru cut-off değerleri fibrozisi dışlamak için (<-1.455) %90 duyarlılığa ve %60 özgüllüğe; ileri fibrozis varlığını belirlemek için ise (>0.67) %67 duyarlılığa ve %97 özgüllüğe sahiptir (105, 97, 144). Genel çalışma popülasyonumuzda NFS'ye göre hastaların %52,8'i 'fibrozis yok'; %41,5'i fibrozis açısından 'belirsiz (şüpheli)' skor aralığındaydı. Hastaların %5,7'sinde ise 'F3-F4 fibrozis' skoru vardı. Çalışma popülasyonumuzdaki ortalama NFS değeri $-1,36 \pm 1,26$ idi.

Biyopsi ile kanıtlanmış 166 olgunun dâhil edildiği bir NAYKH çalışmasında ileri evre fibrozisi göstermede NFS'nin performansına bakılmış; hastaların sadece

18'inde (%11) ileri evre fibrozis saptanmıştır. 128 hasta NFS'nin ileri evre fibrozis için dışlama eşik değeri olan (<-1.455) altında kalmış, NFS'nin negatif prediktif değeri %91 olarak bulunmuştur. NFS'nin bu hasta grubunda biyopsiden önce uygulanmış olması halinde, hastaların %79'unda gereksiz karaciğer biyopsisinden kaçınılabileceği saptanmıştır (180). Başka bir çalışmada morbid obezlerde bariyatrik cerrahiye giden popülasyonda NFS ile ileri fibrosiz ayrımı doğru bir şekilde yapılabilmektedir (181). Yine çok merkezli (ABD, İtalya, Avustralya, İngiltere) bir diğer çalışmada 733 biyopsi kanıtlı NAYKH test ($n=480$) ve validasyon ($n=253$) olarak iki gruba ayırmış; NFS için düşük eşik değeri (-1.455) kullanıldığında ileri evre fibrozisin yüksek doğrulukla dışlanabildiği (negatif prediktif değeri test grubu için %93, validasyon grubu için %88) gösterilmiştir. Yüksek eşik değeri (0.676) kullanıldığında ise ileri evre fibrozis varlığının yüksek doğrulukla (pozitif prediktif değeri test grubu için %90, validasyon grubu için %82) tahmin edilebildiği ortaya konmuştur. Bu model kullanılmış olsaydı hastaların %75'ine (733 hastanın 549'u) biyopsi gerekmeyeceği vurgulanmıştır (97).

Çalışmamızda diyabetik grupta NFS evresi, diyabetik olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,039$). Diyabetiklerdeki bu anlamlı yükseklik, skor bazında çok daha belirgindi ($p=0,001$). Bu durum diyabetik grupta NAYKH yanında NASH'e progresyonun daha sık saptanmasıyla açıklanabilir (2, 182). Younossi ve ark. diyabetik popülasyonda 20 ülkede yaklaşık 49419 hastayla yaptıkları meta-analizde NAYKH sıklığını %55,5 bulmuşlardır. T2DM'li hastalarda NASH global prevalansı %37,3; ilerlemiş fibrozis prevalansı %17 bildirilmiştir (77). NFS'yi literatüre kazandıran Angulo ve ark. 733 biyopsi kanıtlı NAYKH ile yaptıkları çalışmada NFS parametrelerini belirlerken fibrozis skoruyla: yaş, cinsiyet, AST, ALT, VKİ, PLT, albumin, diyabet veya bozulmuş açlık glisemisi varlığı ile fibrozis arasındaki istatistiksel anlamlığa göre formülizasyon yapmışlardır (97).

Çalışmamızda diyabetik grupta NFS evresi, non-diyabetiklere göre yüksekti. Alt grup analizlerinde NFS evresine göre “fibrozis belirsiz (şüpheli)” olanların oranı diyabetik grupta ($p=0,028$); NFS evresi “fibrozis yok” olanların oranı ise non-diyabetik grupta yüksek bulunmuştu ($p=0,011$). İlerleyen yaş NAYKH'nda NASH progresyonunu etkileyen faktörlerdendi (77). Bu önemli faktör NFS sistemindeki 6 parametreden birisidir. Çalışmamıza dahil edilen diyabetik grupta ortalama yaş, non-

diyabetik gruptan anlamlı düzeyde yüksekti. Yaş, karaciğer fibrozisini etkileyen parametrelerdendir. Ortalama yaşların 2 grup arasında benzer düzeyde olmaması çalışmamızın handikaplarından birisidir. Çalışmamızda NFS ile yaş arasında hem diyabetik hem non-diyabetik grupta anlamlı ilişki saptamamız literatürle ve NFS formülizasyonu ile uyumluydu.

NFS parametrelerinden birisi de VKİ'dir. Obezite NASH'e ilerleyiş riskini arttıran en önemli metabolik parametredir (2, 182). Çalışmamızda NFS ile VKİ arasında diyabetten bağımsız bir ilişki saptamamız literatürle uyumluydu. Metabolik sendromun önemli belirteçlerinden olan bel çevresi ile NFS arasında sadece diyabetik grupta anlamlı ilişki saptadık. Diyabetiklerle aralarında cinsiyet, VKİ ve bel çevresi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmayan non-diyabetik grupta ise bel çevresi ile NFS arasında ilişki saptanmadı. Bu durum fibrozisin non-diyabetik grupta daha az görülmesiyle ve hasta sayımızın az olmasıyla ilişkili olabilir. Church ve ark. bel çevresinin NAYKH risk faktörü olduğunu bildirmiştir (183). Angulo ve ark. yaklaşık üçte biri diyabetiklerden oluşan çalışmalarında, fibrozis skoruyla bel çevresi arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (97). Tamamı diyabetiklerden oluşan bir başka çalışmada bel çevresi ile fibrozis arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (147). Bu veriler ve çalışma sonucumuz, bel çevresinin diyabetli hastalarda fibrozis derecesi ile daha kuvvetli ilişki gösterdiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda NFS ile HBA1C ve açlık glukozu değerleri arasında, diyabetik olmayan grupta anlamlı ilişki saptanması önemliydi. Hastalar diyabet sınırının üstünde glukoz veya HBA1C değerine sahip olmasalar dahi bu değerlerdeki artışın fibrozis skoruyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. NAYKH için açlık glukozu ve HBA1C cut-off değerlerinin araştırıldığı çalışmalar planlanmalıdır. Diyabetik grupta ise glukoz ve HBA1C ile NFS arasında ilişki saptanmadı. Younossi ve ark. Diyabetlilerde yaptıkları bir metaanalizde bizimle benzer şekilde glukoz değeriyle fibrozis değeri arasında ilişki saptamazken, diyabetlilerde HBA1C düzeyi arttıkça fibrozis seviyesinin arttığını bildirmişlerdir (77). Bu farklılık çalışmamızda NFS'de fibrozis 'belirsiz, şüpheli' grubun geniş yer tutması (%41,5) ve hasta sayımızın az olması, Younossi ve ark. çalışmalarında fibrozis değerlendirme yöntemi olarak NFS kullanmamaları ile ilişkilendirilebilir.

NAYKH olgularında yükselmiş serum AST ve ALT düzeyleri izlenebilir. Bu artış normal sınırların 2 ile 5 katını geçmez. Aminotransferazların yüksekliğinin derecesi hepatik inflamasyon ve fibrozisin bir göstergesi olmadığı gibi normal seviyelerde olması da NAYKH'nı ekarte ettirmez. ALP (<2-3 kat) ve GGT düzeyleri ise hafif artış gösterebilir ama bilirubin seviyeleri, protombin zamanı, PLT sayısı ve albumin seviyeleri siroz olmadıkça normal seviyelerdedir (70). Tamamı NAYKH olan popülasyonla yapılan bir çalışmada, hastaların %23'ünde normal ALT saptanmıştır. Normal ve yüksek ALT'si olan hastalarda benzer oranda ileri fibrozis bulunmuş; hastaların ~%80'inin normal aralıkta ALT seviyeleri saptanmıştır (184). Çalışmamızda NAYKH için klinik pratikte dikkat edilen verilerden olan AST ve ALT değerleriyle NFS arasında hem diyabetik grupta hem de non-diyabetik grupta ilişki yoktu. NFS'nin ölçüm parametrelerinden olan AST ve ALT'nin NFS üzerine etkili olması öngörülmüştür. Bu durum önceden NAYKH tanısı almayan hastalarla çalışmamızla ve AST, ALT değeri yüksek hasta sayımızın az olmasıyla açıklanabilir.

NFS parametrelerinden olan albumin ve trombosit değerleri fibrozisle aralarında ters orantı beklenen parametrelerdir. İleri düzeyde fibrozis gelişmeyen hastalarda PLT ve albumin değerleri normal kalabilir. Çalışmamızda bu doğrultuda PLT sayısı ve albumin değeri düştükçe fibrozis skorlarında artış beklemekteydik. Hem diyabetiklerde hem non-diyabetiklerde NFS artıkça trombosit değerlerinin anlamlı şekilde düştüğünü gözlemledik. Biyopsi tanıli bir çalışmada hepatik fibrozisin histolojik şiddetinin artmasıyla trombosit sayısında lineer bir azalma olduğu saptanmıştır (174). NFS'deki artış ile albumin değerindeki düşüş arasında az da olsa sadece non-diyabetik grupta anlamlılık saptandı. NFS parametrelerinden olan albumin ile fibrozis oranı daha yüksek olan diyabetik grupta anlamlı ilişki saptanmasını beklerdik. Non-diyabetik gruptaki NFS-albumin zayıf korelasyonunun klinik bir anlamı olduğunu düşünmemekteyiz. Güney Kore'de non-diyabetik hastalarla yapılan çalışmada NFS ile HOMA skoru arasında anlamlı ilişki bildirilmiş ve IR'deki artış, azalışların fibrozis düzeyi ile orantılı olduğu saptanmıştır (185). Biz HOMA ile NFS arasında ilişki saptayamadık. Bunun en önemli sebebi Güney Kore çalışmasının tamamı NAYKH olan vakalarla dizayn edilmesi ve bu hastalardaki fibrozis oranının çalışmamızdakinden yüksek olmasıdır.

Çalışmamızda NFS ve FIB-4 skorları arasında hem diyabetik hem de non-diyabetik grupta güçlü ilişkili korelasyon saptadık. İleri evre fibrozisi saptamada FIB-4 ve NFS'yi benzer etkililikte saptanmıştır. Bu 2 yöntem yüksek negatif prediktif değerleriyle (%90) diğer non-invaziv skorlamalardan daha etkili bulunmuştur (101). Kaya ve ark. FIB-4 ve NFS'nin ileri fibrozisi öngörmedeki etkinliğini hem normal transaminaz hem de artmış transaminaz düzeyleri olan hastalarda benzer bildirmiştir. Eğer çalışmada sadece FIB-4 ve/veya NFS'ye göre ileri fibrozis saptanan hastalara biyopsi yapılsaydı, hastaların %57-67'sinin gereksiz biyopsiden korunacağı vurgulanmıştır (102, 103). Bir başka çalışma ise düşük derecedeki fibrozisi dışlamada FIB-4 ve NFS'yi benzer yeterlilikte bulmuştur (96).

FIB-4 skoru parametre olarak; yaş, AST, ALT ve PLT sayımlarını kullanmaktadır. FIB-4 ileri fibrozis saptamada (≥ 2.67 skor) ile %80 PPV'de; ileri fibrozisi dışlamak için ise (≤ 1.30 skor) %90 NPV'de bulunmuştur (105, 106). Çalışmamızda FIB-4 skoru ortalaması $0,86 \pm 0,41$ bulundu. FIB-4 skorlamasına göre hastaların %90,6'sının skoru 'fibrozis yok' skor aralığında; %8,5'i fibrosiz açısından 'belirsiz (şüpheli)' aralıkta, %0,9'u ise 'F3-F4' fibrozis aralığındaydı. "Yaş" parametresi ile FIB-4 skoru arasında hem diyabetik hem non-diyabetik grupta anlamlı ilişki saptandı. Bu durum literatürle ve FIB-4'ün formülasyonu ile uyumluydu. FIB-4 skoru ve FIB-4 evresi ile diyabet arasında ilişki bulunmadı. FIB-4 skoru ile diyabetik ve diyabetik olmayan gruplardaki HBA1C ve açlık glukozu düzeyleri arasında da ilişki yoktu. FIB-4 skoru ile VKİ, bel çevresi ve diyabet yaşı arasında ilişki saptamadık. FIB-4 skoru ile diyabet, obezite, bel çevresi arasında anlamlı ilişki bulamamamız basit yağlanması olan hastaların, olası NASH ve sirozlu hastalardan daha fazla olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızdaki bir diğer skorlama olan NFS'nin diyabet varlığı, HBA1C, açlık glukozu, VKİ, bel çevresi gibi fibrozisi arttırdığı bilinen birçok antropometrik ve metabolik ölçümle artışı gösterildi. FIB-4 ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki saptayamadık. Bu nedenle obez ve diyabetli hastalarda fibrozis skorlama yöntemi olarak NFS kullanımının daha uygun olacağını düşünüyoruz. Bu öngörümüz tamamı NAYKH tanılı, geniş çalışma gruplarıyla yeni çalışma konusu yapılabilir.

Çalışmalarda NASH riski yüksek olan bir diğer hasta grubu dislipidemikler olarak bildirilmiştir (186). Çalışmamızda da NAYKH sıklığı dislipidemiklerde daha sık bulunmuştur. Diyabetik grupta dislipidemisi olanların NAYKH sıklığını dislipidemisi

olmayanlara göre yüksek saptamıştık. FIB-4 skoruyla LDL ve total kolesterol değerleri arasında sadece non-diyabetik grupta düşük düzeyde de olsa anlamlı ilişki saptadık. HDL ve trigliserid değerleri ile FIB-4 arasında ise diyabetiklerde ve non-diyabetiklerde ilişki bulunmadı. Dislipideminin NAYKH'da NASH'e progresyonu sağlayan parametrelerden biri olduğu daha bildirilmiştir (82). FIB-4 skoru ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi gösterecek geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabetiklerde yapılan bir çalışmada FIB-4 skoru >1,3 olan vakalarda diyabetik böbrek hastalığı ve proteinüri progresyonunun arttığı saptanmıştır (187). NAYKH ve kronik böbrek hastalığı (KBH) arasında ilişki bildirilmiştir. Bu ilişkinin diyabet, hipertansiyon, obezite gibi her iki hastalığın ortak risk faktörlerinden bağımsız olduğu, başlangıçta normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan bireylerde NAYKH varlığının KBH prevalansını arttırdığı ileri sürülmüştür (188). Tüm bu çalışmalar NAYKH'nın KBH olan vakalarda tanınmasının ve klinik görüntüleme, laboratuvar ve skorlamalarla değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Çalışmamızda böbrek ilişkili sonuçları araştırılmamış olup bu konu ayrı bir çalışma konusu yapılabilir.

Koroner by-pass öncesi ve sonrası FIB-4 skorları kıyaslanan bir çalışmada 2 grupta 1 aylık mortalite arasında fark bulunmamış ancak FIB-4 skoru yüksek olan grupta yoğun bakım yatış süreleri anlamlı düzeyde uzun bulunmuştur. FIB-4 skorunun kardiyovasküler hastalıklarda morbidite öngörücüsü olabileceği belirtilmiştir (189). Çalışmalarda NAYKH'da ilk sıradaki ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar ikinci sırada ise karaciğer dışı kanserler olarak bildirilmiştir (17, 190). Golabi ve ark. NAYKH olanların yaklaşık yarısında, 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini orta ya da yüksek riskli bulmuştur (191). Bir başka çalışma USG ile saptanan hepatostatoz şiddeti ile aterosklerotik kardiyovasküler risk skorlamalarını korele bulmuştur (192). Tüm bu çalışmalar NAYKH'nın kardiyovasküler sorunları olan veya kardiyovasküler riski yüksek hastalarda tanınmasının ve klinik görüntüleme, laboratuvar ve skorlamalarla değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Çalışmamızda kardiyovasküler parametreler araştırılmamış olup bu konu ayrı bir çalışma konusu yapılabilir.

FIB-4 skoru belirteçlerinden olan AST ve PLT değerini hem diyabetiklerde hem non-diyabetiklerde FIB-4 skoruyla korele bulduk. FIB-4 parametresi olan ALT

değeri ise sadece diyabetik grupta FIB-4 ile korele saptandı. Bunun sebebi diyabetik olmayan grupta fibrozisin daha az görülmesi ve hasta sayımızın az olması olabilir.

Kronik karaciğer hastalıklarında fibrosiz F0'dan F4'e kadar olacak şekilde 5 evreye ayrılır; F0: fibrozis yok, F1: perisinüzoidal veya periportal fibrozis, F2: perisinüzoidal ve portal/periportal fibrozis, F3: köprüleşme fibrozisi, F4: siroz şeklindedir (193). Ortak görüş olarak; önemli oranda fibrozis (F2+F3+F4), ileri evre fibrozis (F3+F4), siroz (F4) şeklinde derecelendirilir (193, 194). İleri evre fibrozisin ($\geq$ F3) saptanmasında Fibroscan duyarlılığı %94 özgüllüğü %95'dir (195). Fibroscan ölçümlerinde ölçüm başarısızlığı sebepli çalışma dışı bırakılan vakalar olabilmektedir (89, 147). Çalışmamızda deneyimli (>3000 ölçüm) tek uygulayıcı tüm Fibroscan ölçümlerini optimal şekilde almış ve CAP ile hepatositlerde %10'luk düzeydeki yağlanmayı dahi saptayabilmiştir. Çalışmamızda ölçüm alınamadığı için çalışma dışı bırakılan hasta olmayışı uygulayıcının tecrübesi ve obezlerde ölçüm şansını arttıran XL probun çalışmamızda kullanılmasıdır.

NASH olmaksızın NAYKH genel olarak benign seyirlidir ve karaciğer komplikasyonları geliştirme riski son derecede düşüktür. Uluslararası kılavuzlar tedavi için steatohepatite eşlik eden belirgin fibrozisin ($\geq$ F2 fibrozis) olması gerektiğini belirtmektedir (2, 11). Çalışmamızda Fibroscan ölçümüne göre çalışma popülasyonunda ortalama fibrosiz skoru medyan değeri 5,5 Lsm/kPa ölçüldü. Fibroscana hastaların göre %68'inde (n=78) fibrozis yoktu; %18,9'unda (n=20) F1, %5,6'sında (n=6) F2, %7,5'inde ise (n=8) F4 fibrozis saptandı. F3 fibrozisi olan hasta yoktu. Önemli oranda fibrozis saptanan hasta oranımız ($F\geq 2$) genel çalışma popülasyonunda %13,1 idi. Avcu ve ark. benzer metabolik özelliklere sahip tamamı obez ve daha önce NAYKH almamış 126 hastayı Fibroscan ile değerlendirmiş ve ortalama fibrozis skorunu 5,3 Lsm/kPa olarak bildirmiştir (69). Çalışmamızın ortalamasıyla yakın ortalama fibrozis skoru bildirilmesi çalışma popülasyonlarının metabolik özelliklerinin benzerliğinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamız ile benzer Lsm/kPa kesim noktası olan ($\geq 8,2$ kPa) bu çalışmada önemli derece fibrozis oranı %13 idi. Çalışmamızda bu oranın %13,1 ile benzer olması benzer hasta sayısı ve hastaların metabolik durumlarının benzer olmasıyla açıklanabilir. Her 2 ortalama fibrozis skoru da çalışmamızdaki en düşük fibrozis cut-off değeri olan 6 lsm/kPa (F1)'in altındaydı. Bunun sebebi her 2 çalışmanın da önceden NAYKH veya NASH tanısı almamış

hastalardan oluşmasıdır. Hiçbir kronik rahatsızlığı olmayan ve normal transaminaz değerlerine sahip Asyalı organ nakli vericilerinde yapılmış bir çalışmada ortalama Fibroscan fibrozis skoru 4,6 lsm/kPa olarak bulunmuştur (196). Fransa’da yapılmış bir çalışmada aralarında diyabetli ve obezlerin de bulunduğu, kronik karaciğer hastalığı dışlanmış grupta Fibroscan ile ortalama fibrozis skoru 5.49 Lsm/kPa olarak bulunmuştur (197). Çalışmamızdaki non-diyabetik grupta Fibroscan ile 4,7 Lsm/kpa’lık karaciğer sertliği ortalaması saptanmıştır. Bu oran Asya’lı popülasyonla benzerdir. Çalışma grubumuzdaki non-diyabetik grupta ortalama karaciğer sertliğinin Asya çalışmasındaki popülasyondan yüksek olmasını beklerdik. Çünkü çalışma grubumuz ortalama VKİ’si daha yüksek, diyabet dışında (hipertansiyon %15, dislipidemi %34) gibi ek komorbiditeleri olan hastaları da içeren bir gruptu. Aradaki fark çalışmamızda hasta sayısının az olması ve fibrozisin non-diyabetik grupta daha az görülmesi ile ilgili olabilir. Fransa çalışmasının ortalaması olan 5,49 ile bizim ortalama fibrozis skorumuz olan 5,3 Lsm/kPa arasındaki benzerlik, benzer metabolik özelliklere sahip gruplar arasında çalışılmasıyla açıklanabilir.

Erişkin toplumda siroz sıklığı ABD’de %0.27’dir (198). Türkiye İstatistik Yıllığı 2013 verilerine göre toplumumuzda siroz sıklığı %0.4 olarak bildirilmiştir (199). Çalışmamızda Fibroscan fibrozis skorlamasına göre F4 fibrozisli (olası sirozlu) hasta oranı %7,5’dir. Bu durum fazla kilolu, obez, yaklaşık her 2 hastadan 1’inin T2DM, her 4 hastada 3’ünün MetS, her 3 hastadan 2 sinin dislipidemik ve yaklaşık her 3 hastadan 1’inin hipertansif olduğu çalışma grubumuzdaki bu faktörlerin ileri evre karaciğer hastalığı için önemli riskler teşkil ettiğini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda TKAD 2021 NAYKH Klinik Rehberi, prediyabeti olan ya da T2DM’li hastaların NAYKH açısından 6-12 ayda bir değerlendirilmesini önermektedir (6).

Çalışmamızda diyabetik grupta yaş ortalaması non-diyabetiklerden yüksekti. Diğer parametrelere bakıldığında cinsiyet, boy, kilo, VKİ, bel çevresi, KCFT (AST, ALT, ALP, bilirubinler, albumin), lipid parametreleri (total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL), hemoglobin ve PLT değerleri arasında diyabetik ve non-diyabetik gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar karşılaştırılarak fibrozis analizlerine bakıldı. Fibroscan ölçümlerine göre diyabetik grupta 31 hastada (%57,4) fibrozis yoktu (F0), 12 hastada (%22,2) F1, 5 hastada (%9,2) F2, 6 hastada ise (%11,1) F4 fibrozis saptandı. F3 (ileri fibrozisi) olan hasta yoktu. Diyabetik olmayan grupta 41 hastada

(78,8) fibrozis yoktu (F0), 8 hastada (%15,3) F1, 1 hastada (%2) F2, 2 hastada (%3,8) ise F4 fibrozis saptandı. F3 (ileri fibrozis) saptanan hasta yoktu. Çalışmamızda diyabetiklerde fibrozis skoru 5,95 Lsm/kPa iken non-diyabetiklerde bu ortalama 4,7 Lsm/kPa saptandı. Diyabetiklerde fibrozis skoru anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). Diyabetik grupta fibrozis evre düzeyinde de diyabetik olmayan gruba göre daha yüksekti bu fark istatistiksel anlamlılık sınırındaydı ($p=0,055$). Diyabetiklerde non-diyabetiklere göre her evrede yüksek olan, skor bazında da diyabetiklerde istatistiksel olarak yüksek saptanan fibrozisin, evre düzeyinde istatistiksel olarak sınırda ($p=0,055$) çıkmasını hasta sayımızın az olmasına bağlamaktayız ve daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak bir çalışmada istatistiksel anlamlılığın sağlanacağını düşünmekteyiz. Diyabetik hastalarla Fibroscan kullanılarak yapılan ve fibrozis evre sınırlarını çalışmamızla aynı cut-off değerlerlerinde belirleyen bir çalışmada ortalama fibrozis skoru 6,3 Lsm/kPa bulunmuştur (147). Çalışmamızda diyabetik grupta ortalama fibrozis skoru 5,95 Lsm/kPa idi. Tamamı diyabetik 2 çalışma grubu arasındaki bu değer birbiriyle uyumluydu. Bu uyum benzer ek hastalıklara sahip gruplarda ve aynı fibrozis cut-off değerleriyle çalışılmasından kaynaklanmaktadır. Yine aynı çalışmada diyabetiklerde F3-4 fibrozis oranı %17,1 iken (147) çalışmamızda bu oran diyabetik grupta %11,1 (F4 fibrozis) şeklindeydi. Daha düşük oranda F3-F4 fibrozisli hasta saptamamızın sebebi hasta sayımızın az olması ve yine hasta sayısı azlığı sebebiyle F3 (ileri fibrozis) grubunda hasta saptayamamamız olabilir.

Birçok çalışmadan yola çıkılarak yapılan tahminlere göre dünya genelinde genel popülasyonda NASH prevalansının %1,5 ile %6,4 arasında değişmektedir (24). Çalışmamızda non-diyabetik grupta bu oran $\geq F2$ fibrozis %5,8 idi. Bu oran tahmin edilen ortalama aralıkta olsa da bu oranın üst sınırına yakındır. Bunun sebebi non-diyabetik grubumuzun tamamının VKİ ≥ 25 olan, %57,7'si MetS'li hastalardan oluşmasıdır. Çalışmamızda non-diyabetiklerde $\geq F2$ oranı %5,8 iken diyabetiklerde bu oran %20,3'e çıkmaktaydı. Bu oran klinik açıdan oldukça önemlidir. Literatürde NASH ve T2DM birlikteliğinin, siroz ve HCC gelişme riskini 2-4 kat arttırdığı bildirilmiştir (2). Tamamı biyopsi kanıtlı NAYKH tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada $\geq F2$ fibrozis oranı %35 saptanmıştır (18). Bu çalışmadaki yüksek NASH prevalansının sebebi; hastaların Fibroscan ile takip edilip, sadece yüksek riskli olanlara biyopsi yapılmasıdır. Aynı zamanda obezite, MetS ve T2DM hasta oranlarının

sırasıyla (%61, %63 ve %33,5) olması yüksek NASH oranını açıklayabilir (18). ABD verilerine göre NAYKH hastaları arasında NASH prevalansı %7 ile %30 arasındadır (24, 200). Çalışmamız fibrozisi öngörmeye literatürle uygun sonuçlar vermiştir ancak biyopsi yapılmadığı için net histolojik fibrozis skorlamalarıyla sınıflandırma yapılamamıştır. Biyopsi işleminin riskleri ve hastalığın toplumdaki sıklığı sebebiyle NFS, FIB-4 gibi kabul görmüş non-invaziv skorlamalar ve Fibroscan gibi değerli bir yöntem ile yüksek risk taşıyan vakaların tespit ve takiplerinin yapılabileceğini düşünmekteyiz.

Kwok ve ark. daha komplike metabolik sorunları olan ve genelde sevk sistemiyle çalışan 3. basamak bir hastanede tamamı diyabetik hastalara Fibroscan ölçümleri yapmıştır. Bu çalışmayı aynı CAP steatozis ve Lsm/kPa fibrozis skorlama cut-off'larını referans almamız ve prospektif takiple, 1799 hastayla yapılan bir çalışma olması bakımından önemli bulmaktayız. Çalışmada yüksek fibrozis skoru ile; VKİ, bel çevresi, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperglisemi, HBA1C yüksekliği, diyabet yaşı, yüksek ALT, yüksek LDL ve düşük HDL arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Fibrozis skoru ile CAP steatoz skorunun da beraber artış-azalış gösterdikleri belirtilmiştir (147). Ülkemizde yine tamamı diyabetiklerle, 3.basamak hastanede yapılan ve çalışmamızla aynı fibrozis cut-off değerlerini referans alan bir başka çalışmada fibrozis skoru ile; VKİ, bel çevresi, hipertansiyon, yüksek AST değeri ile anlamlı ilişki bildirilmiştir (89). Çalışmamızda da diyabetten bağımsız olarak, steatoz evresi (dB/m) ile fibrozis evresi (lsm/kPa) birlikte artıp, azalmaktaydı ($p=0,003$). Bu veri hastalardaki yağlanma miktarı arttıkça fibrozis ve NASH sıklığının arttığını dolayısıyla bu hastaların daha yakından takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda diyabetik grupta Fibroscan fibrozis skoruyla bel çevresi, diyabet yaşı, HBA1C, açlık glukozu, AST, ALT ve hemoglobin değeri arasında anlamlı korelasyonlar saptandı. Fibroscanla $F \geq 2$ fibrozis saptanan 14 hasta (%13,1) incelendiğinde bu hastaların %57'sinin erkek, %43'ünün kadın, %75'inin diyabetli, %83,3'ünün MetS, %57,2'sinin hipertansif, %78,5'inin dislipidemik, %21,4'ünün fazla kilolu ve %78,6'sının obez olduğu görüldü. Hastaların %83,3'ünde CAP ile şiddetli steatoz, %16,7'sinde CAP ile orta derecede steatoz saptanmıştı. $F \geq 2$ fibrozis saptanan hastaların %78,6'sının obez ($VKİ \geq 30$), %57'sinin sınıf 2+3 obez ($VKİ \geq 35$), %28,5'inin ise sınıf 3 obez ($VKİ \geq 40$) olduğu görüldü. Buna göre çalışmamızda obezite

sınıfı ilerledikçe, VKİ arttıkça Fibroscan fibrozis skoru artmıştır. Yalnızca diyabetli hastalarla ve benzer metodlarla yapılan 2 çalışmada VKİ'nin fibrozis skorunu etkilediği bulunmuştur (89,147).

Hipertansiyon ile Fibroscan fibrozis skoru arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (89, 147). Çalışmamızda da hipertansiyon fibrozisi arttıran bir faktördür. Genel çalışma popülasyonunda hipertansiyon oranı %32,1 iken $F \geq 2$ fibrozisli grupta %57,2 saptanmıştır. Kwok ve ark. dislipidemiyle fibrozis skoru arasında saptadığı ilişki (147) çalışmamızda da mevcuttur. Genel çalışma popülasyonumuzda %61,3 olan dislipidemi, $F \geq 2$ fibrozisli grupta %78,5'e yükselmiştir. Çalışmamızda diyabet ve diyabetle ilişkili parametrelerin (açık glukozu, HBA1C, diyabet yaşı) Fibroscan fibrozis skoruyla ilişkili çıkması farklı yöntemlerle (biyopsi, non-invaziv skorlamalar, Fibroscan gibi) yapılan ve diyabetin fibrozisle ilişkisini ortaya koyan çalışmaları destekler niteliktedir. Non-diyabetik grupta HOMA-IR ile Fibroscan fibrozis skoru arasında ilişki bulmamız NAYKH temel patogenezi olan insülin direncinin, diyabetik olmayan bireylerde dahi NASH riskini arttırdığı bilgisini doğrulaması açısından anlamlıdır (6, 69, 173). Çalışmamızda diyabetik alt grupta AST ve ALT düzeyi Fibroscan fibrozis skoruyla ilişkili bulundu. Bu ilişki Kwok ve ark. çalışmasında sadece ALT için (147), Demir ve ark. çalışmasında ise sadece AST için bildirilmiştir (89). Tamamı biyopsi tanıli hastalarla yapılan bir çalışmada normal ALT değeri olan grupta %59 NASH, yüksek ALT grubunda %74 NASH saptanmıştır (201). Sonuç olarak AST ve ALT yüksekliği NAYKH ve NASH için bir uyarıcı olabilmekle birlikte tanı koydurucu değildir.

Hemoglobin değeri ve Fibroscan fibrozis skoru arasında hem Kwok hem de Demir'in çalışmasında anlamlı ilişki saptanmamıştı (89,147). Çalışmamızda ise diyabetik grupta hemoglobinle Fibroscan steatoz ve fibrozis değeri arasında anlamlı ilişki saptandı. Meksika'dan bir çalışmada da karaciğer steatozu ile hemoglobin değeri arasında ilişki bildirilmiştir (202). Hemoglobinin NAYKH'nın bir yan etkisi olarak hepatik oksidasyon mekanizmalarının aktifleşmesi sonucunda artıyor olabileceğini ve NAYKH'nda hemoglobinin bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (202). Akyüz ve ark. ise "Lean NAYKH" yani VKİ<25 olan hastalarla yaptıkları çalışmada; $F \geq 2$ fibrozisli hastalıkla yüksek hemoglobin düzeyini ilişkili bulmuşlardır

(32). Çalışmamızda non-diyabetik grupta AST, ALT, VKİ ile Fibroscan fibrozis skoru arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum non-diyabetik grupta fibrozis skoru yüksek hasta sayısının az olmasıyla ve yine bu grupta VKİ'yi etkileyecek normal kilolu veya zayıf hasta olmamasıyla açıklanabilir.

Yaşlanma ile NAYKH arasında güçlü bir ilişki vardır. Artan yaş, NAYKH, NASH ve fibrozis için risk oluşturan güçlü bir epidemiyolojik faktördür. Yaş arttıkça siroz ve HCC progresyonu ile mortalite olasılığı daha da yükselir (203). Birçok epidemiyolojik çalışmada, özellikle yaşamın beşinci dekadından sonra yaşla birlikte NASH ve fibrozisde bir artış olduğu bildirilmiştir (203, 204). Çalışmamızda genel popülasyonda ortalama yaş 49,3 idi. Önemli düzeyde fibrozis saptadığımız ($\geq F2$) hastalarımızda ise ortalama yaş 61,9 bulundu. İleri fibrozisli hastalarda ortalama yaş belirgin derecede yüksek saptandı. Diyabetik ve non-diyabetik alt gruplarda ise yaş ile fibrozis skoru arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Bu durum çalışmanın bilinen fibrozisli hastalarla yapılmaması sebebiyle fibrozisli hasta sayımızın az olmasıyla ilgilidir.

Diyabetik grupta Fibroscan fibrozis skoru ile ilişkili saptadığımız diyabet yaşı, ALT, AST ve hemoglobinin Fibroscan steatoz skoruyla da ilişkili çıkması; Fibroscan steatoz skoruyla, Fibroscan fibrozis skoru arasında saptadığımız kuvvetli ilişkiyi ($p=0,003$) desteklemektedir. Non-diyabetik grupta ise bel çevresi ve VKİ'nin Fibroscan steatoz derecesiyle ilişkili olduğunu saptamamız obezite ve abdominal obezitenin NAYKH etiolojisindeki yerini göstermemiz açısından değerlidir.

Fibroscan ile hem diyabetik hem de non-diyabetik grupta trigliserid (TG) yüksekliği ve steatoz derecesi arasında anlamlı ilişki saptadık. Tayvan çalışmasında dislipidemiklerde NAYKH sıklığı %53,7 bulunmuştur. Total kolesterol/HDL kolesterol ve TG/HDL kolesterol oranlarının en düşük olduğu grupta NAYKH sıklığı %33,4, en yüksek oranlara sahip grupta %78 saptanmıştır (82). Bu durum dislipidemi sıklığının ve hipertrigliserideminin NAYKH'ndaki yerini göstermektedir ve verilerimizle uyumludur.

Çalışma amaçlarımızdan birisi de; toplumda sıklığı artan ve klinik pratikte sık rastlanan NAYKH'nda karaciğer fibrozis durumu ve siroz riskinin değerlendirilmesi

için geniş popülasyonlarda güvenle kullanılabilir, non-invaziv, ulaşılabilir, tekrarlanabilir bir kombinasyonun uyarlanabilirliği idi. Bu doğrultuda FIB-4, NFS ve Fibroscan yöntemlerini kullandık. Fibroscan ile önemli düzeyde fibrozis $F \geq 2$ saptadığımız hastaların NFS'deki evre karşılığı ileri fibrozis (F3-F4) %21,4, fibrozis açısından belirsiz (şüpheli) %57,2 ve fibrozis yok %21,4 olarak bulundu. Fibroscan'e göre önemli düzeyde fibrozis $F \geq 2$ saptadığımız hastaların FIB-4'deki evre karşılığı ise ileri fibrozis (F3-F4) %7,1, fibrozis açısından belirsiz (şüpheli) %7,1 ve fibrozis yok %85,8 olarak saptandı.

Fibroscan ile NFS arasındaki uyum FIB-4'e göre belirgin derecede daha yüksekti. Çalışma popülasyonumuzun tamamı fazla kilolu veya obez, yarısı T2DM'li, diyabeti olmayanlar önemli oranda IR (%43)'lı idi. NFS parametrelerinde FIB-4'ten farklı olarak VKİ ve diyabet/bozulmuş açlık glisemisinin bulunmasının Fibroscan fibrozis skoru ve NFS'nin uyumunu arttırdığını düşünüyoruz.

6.SONUÇ

Fazla kilolu, obez ve diyabetik popülasyonlarda NFS ile Fibroscan'ın kombine kullanımıyla birçok hastanın biyopsiye gerek kalmadan takip ve tedavi planı yapılabilir. Bu 2 non-invaziv yöntem NAYKH tanı, takip ve tedavi başarısını arttıracaktır. USG steatozu dışlamada Fibroscan ile benzer yeterliliktedir, ancak USG ile NAYKH saptandığında Fibroscan imkânı yoksa, NFS hesaplanmalı ve fibrozis riski belirlenmelidir. Fibroscan CAP steatoz evresini saptamada daha hassastır. Fibroscan CAP yönteminin kantitatif yağlanma skoru vermesi, USG'ye göre daha düşük yağlanma oranlarında da sonuç verebilmesi ve XL probuyla sonografik ölçümlerde zorlanılan morbid obez grupta ölçüm başarısının yüksek olması tanı, takip ve tedavide büyük avantajlar sağlar. USG'nin ise fibrozisi belirleme fonksiyonu yoktur; Fibroscan'ın ise aynı işlemde, aynı cihaz ile hem steatoz hem de fibrozisi skorlayabilmesi en büyük avantajıdır.

T2DM, obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve MetS NAYKH riskini arttırmakta ve fibrozis, siroz, HCC gibi karaciğer ilişkili komplikasyonlara neden olmaktadır. Artan obezite ve T2DM sıklığı nedeniyle bu hasta gruplarında NAYKH ve fibrozis riskinin değerlendirilmesi önümüzdeki yıllarda gittikçe daha çok önem arz edecektir. NAYKH aynı zamanda kardiyovasküler mortalitenin de önemli belirleyicilerindendir. Bu nedenle hastaların NAYKH açısından taranması ve non-invaziv yöntemlerle kronik karaciğer hastalığı risklerinin belirlenerek başta hayat tarzı değişiklikleri ile müdahale edilmesi önemlidir. Steatozun gerilemesi için en az %5; eşlik eden fibroziste ciddi oranda düzelme sağlanması için ise en az %10 kilo kaybı kilo kaybı hedeflenmeli; bu hasta gruplarının tedavisinde fibrozisi gerilettiği gösterilmiş farmakolojik tedaviler özellikle tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Puri P, Sanyal AJ. Non alcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors, and workup. Clin Liver Dis (Hoboken) 2012; 1:99–103. doi: 10.1002/cld.81.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018; 67: 328–357.
3. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. Gut 2020; 69: 564–568.
4. J. Weissvd, “Feasibility of liver stiffness measurement in morbidly obese patients under going bariatric surgery using XL probe”, Scand. J. Gastroenterol., c. 51, sy 10, ss. 1263-1268, Eki. 2016.
5. Ludwig, J., et al., Non alcoholic steato hepatitis: Mayo Clinic experiences with a hit hertounnamed disease. Mayo ClinicProceedings, 1980. (7): p. 434-8.
6. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) Klinik Rehberi Ankara 2021
7. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. Lancet 2011; 378: 804–814.
8. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAYKH epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10: 686–690. doi: 10.1038/nrgastro.2013.171.
9. 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 for the management of non-alcoholic fatty liver disease. JHepatol 2016; 64: 1388-402.
10. Liou, I. and K.V. Kowdley, Natural history of non alcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol, 2006. 40 Suppl 1: p. S11-6.
11. Best CH, Hartroft WS. Liver damage produced by feding alcohol or sugar and its prevention by choline. Br Med J 1949; 2:1002–1006; pl.

12. Hanssen P. Enlargement of the liver in diabetes mellitus. *JAMA* 1936; 106: 914–916.
13. Zelman S. The liver in obesity. *AMA Arch Intern Med* 1952; 90: 141–156.
14. Thaler H. [The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis]. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1962; 335:180–210.
15. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Non alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413–1419
16. Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221–1231.
17. Van Wagner LB, Rinella ME. Extra hepatic manifestations of non alcoholic fatty liver disease.
18. Yusuf Yılmaz, Haluk Tarık Kanı, Coşkun Özer Demirtaş et al. Growing Burden of Non alcoholic Fatty Liver Disease in Turkey: A Single-Center Experience. *Turk J Gastroenterol* 2019 Oct;30(10): 892-898. doi: 10.5152/tjg.2019.19072.
19. Balakrishnan M, Kanwal F, El-Serag HB, et al. Acculturation and NAYKH risk among Hispanics of Mexican-origin: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016. doi.org/10.016/j.cgh.2016.09.149.
20. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for non alcoholic fatty liver disease, non alcoholic steato hepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* 2018; 68: 349–360. *Curr Hepatol Rep* 2016;15:75–85. doi: 10.1007/s11901-016-0295-9.
21. Palmer ND, Musani SK, Yerges-Armstrong LM, et al. Characterization of European ancestry non alcoholic fatty liver disease-associated variants in individuals of African and Hispanic descent. *Hepatology* 2013; 58:966–97

22. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 59:1406–1414.
23. Li Q, Dhyan M, Grajo JR, Sirlin C, et al. Current status of imaging in non alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2018; 10: 530-42
24. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, et al. Global epidemiology of non alcoholic fatty liver disease meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64:73-84.
25. Yilmaz Y, Yilmaz N, Ateş F, Karakaya F, Gokcan H, et al. The prevalence of metabolic associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study. *Hepatology Forum* 2021; 2:37-42.
26. Marchesini G, Mazzotti A. NASH incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol* 2015; 62:15-7.
27. Call for Global Action Plan on Obesity at World Health Assembly in May 2022 The World Obesity Atlas 2022, published by the World Obesity Federation.
28. Dinccag N SI, Kalaca S, Omer B, Karsidag K, Yilmaz T, et al; TURDEP-II Study Group. The prevalence of the metabolic syndrome is comparable using the nation-specific IDF, WHO and NECP-ATP III criteria in Turkey. In: 47th EASD Annual Meeting. Lisbon, Portugal Diabetologia 2011. p. 2544.
29. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142:1592-609.
30. Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features and diagnosis of non alcoholic fatty liver disease in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed): UpToDate, Waltham, MA; 2020.

31. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of non alcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21:17-26.
32. Akyuz, Umit, Atakan Yesil, and Yusuf Yilmaz. "Characterization of lean patients with non alcoholic fatty liver disease: potential role of high hemoglobin levels." *Scandinavian journal of gastroenterology* 50.3 (2015): 341-346.
33. Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Zali MR. Non-alcohol fatty liver disease in Asia: prevention and planning. *World J Hepatol* 2015; 7(13):1788–96.
34. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NASH to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis [review]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(6):330–44.
35. Younossi ZM, Henry L, Bush H, et al. Clinical and Economic Burden of Non alcoholic Fatty Liver Disease and Non alcoholic Steato hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2018 Feb;22(1):1-10. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.001.
36. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Non alcoholic steato hepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults a waiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148(3):547–55.
37. Siroz, Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Abdullah Emre Yıldırım, Şerif Yılmaz, 2021 Hipokrat Yayınevi
38. Caliguri A, Gentilini A, Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J MolSci* 2016;17(9):1575.
39. Day CP, James O. Steato hepatitis: a tale of two ‘hits’? *Gastroenterology* 1998;114(4):842–5.
40. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65(8):1038–48.

41. Tilg, H. and A.R. Moschen, Evolution of inflammation in non alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*, 2010. 52(5): p. 1836-1846.
42. Yilmaz, Y., is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2012. 36(9): p. 815-823.
43. Hardy T, Oakley F, Anstee QM, et al. Non alcoholic fatty liver disease: pathogenesis and disease spectrum. *Annu Rev Pathol* 2016; 11: 451–496.
44. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548–56.
45. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:555–63.
46. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116:3015–25.
47. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2062–8.
48. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003; 278:45777–84.
49. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117:175–84.
50. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116(7): 1784–1792.

51. Matsubara M. Plasma adiponectin decrease in women with non alcoholic fatty liver. *Endocr J* 2004; 51(6): 587–593.
52. Poordad FF. The role of leptin in NASH contender or pretender? *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:841–3.
53. Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 537–556.
54. Donnelly K, Smith CI, Schwarzenburg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non alcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115(5):1343–51.
55. Koo SH. Non alcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms of hepatic steatosis. *Clin Mol Hepatol* 2013;19(3):210–5.
56. Basanroglu M, Basanroglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and non alcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015;4(2):109–16.
57. Tamura S, Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to non alcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115(5): 1139–1142.
58. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(Suppl 4):81–7
59. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61:1282–93.
60. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303(5): G589–99.
61. Gansky. Watts GF. Is adipose tissue lipolysis always an adaptive response to starvation? Implication for non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical science (London, England)*: 1979) 2008; 114(8): 535–5

62. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Non alcoholic Fatty Liver Disease/Non alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2018 Feb; 22(1):23-37. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.007.
63. Hardy T, Day CP. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease In: *Sherlock's Disease of the liver and Biliary System*, 13th edn. Willey Blackwell, 2018:540–560.
64. Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut Microbiome based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human non alcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* 2017;25(5):1054–62.e5.
65. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of non alcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016;63(3):764–75.
66. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55:77–85.
67. Maliken BD, Nelson JE, Klintworth HM, et al. Hepatic reticuloendothelial system cell iron deposition is associated with increased apoptosis in non alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57:1806–13.
68. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138:905–12.
69. Avcu A, Kaya E, Yilmaz Y. Feasibility of fibroscan in assessment of hepatic steatosis and fibrosis in obese patients: Report from a general internal medicine clinic. *Turk J Gastroenterol.* 2021; 32(5): 466-472.
70. McPherson S, Henderson E, Burt AD et al. Serum immunoglobulin levels predict fibrosis in patients with non alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 60 (5): 1055–1062.

71. Anstee MQ., Day CP. Epidemiology, Natural History, and Evaluation of Non alcoholic Fatty Liver Disease In: Zakım And Boyer's Hepatology: A Textbook Of Liver Disease, 7th edn. Elsevier, 2018: 391–405.
72. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C et al. Non- invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. J Hepatol 2009; 51(3): 433–445.
73. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu TEMD-2019
74. Byrne CD, Targher G. NAYKH: a multi system disease. J Hepatol 2015; 62(Suppl 1): S47-64
75. Jegatheesan P, De Bandt JP. Fructoseand NAYKH: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. Nutrients 2017; 9:230.
76. Yilmaz, Y., et al., Not only type 2 diabetes but also prediabetes is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Diabetes and its Complications, 2014. 28(3): p. 328-331.
77. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, et al. The global epidemiology of NAYKH and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2019; 71:793-801.
78. Doç. Dr. Rüştü Serter, "Obezite Atlası". S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji veMetabolizma Kliniği, 2003.
79. S. Milić, D. Lulić, ve D. Štimac, "Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations", c. 20, sy 28, s. 9.
80. S. C. Yeo, W. M. Ong, K. S. A. Cheng, ve C. H. Tan, "Weight Loss After Bariatric Surgery Predicts an Improvement in the Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Fibrosis Score", Obes. Surg., c. 29, sy 4, ss. 1295-1300, Nis. 2019.

81. B. J. Perumpail, M. A. Khan, E. R. Yoo, G. Cholankeril, D. Kim, ve A. Ahmed, “Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease”, *World J. Gastroenterol.*, c. 23, sy 47, ss. 8263-8276, Ara. 2017.
82. Wu KT, Kuo PL, Su S Bin, Chen YY, Yeh ML, Huang CI, et al. Non alcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipid ol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 May 29];10(2):420-425.e1.
83. Meral Kayıkçıoğlu et al. Data on prevalence of dyslipidemia and lipid values in Turkey: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on cardiovascular risk factors] *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018 Oct.
84. Esterson YB, Grimaldi GM. Radiologic Imaging in Non alcoholic Fatty Liver Disease and Non alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2018 Feb; 22(1):93-108. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.005.
85. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, et al. Comparison of CT methodsfordeterminingthefatcontent of theliver. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:1307-12.
86. Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced fibrosis in non alcoholic fatty liver disease: non invasive assessment with MR elastography. *Radiology.* 2013; 268:411-419
87. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in non alcoholic fatty liver disease trials *Hepatology* 2013; 58:1930–1940.
88. Karlas, T., et al., Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal Of Hepatology*, 2017. 66(5): p. 1022-1030.
89. Demir M, Deyneli O, Yılmaz Y. Screening for hepatic fibrosis and steatosis in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus: A transient elastography study. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30(3): 266-70.

90. Fung, J., et al., Reduction of liver stiffness following resolution of acute flares of chronic hepatitis B. *Hepatology international*, 2010. 4(4): p. 716-722.
91. Janiec DJ, Jacobson ER, Freeth A, Spaulding L, Blaszyk H. Histologic variation of grade and stage of non-alcoholic fatty liver disease in liver biopsies. *Obes Surg* 2005; 15:497-501.
92. *Am J Clin Pathol Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease* 2007;128:837-847 838 DOI: 10.1309/RTPM1PY6YGBL2G2R
93. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for non alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41:1313– 1321.
94. Ekstedt M, Lennart E Franzén, Ulrik L Mathiesen et al. Low clinical relevance of the non alcoholic fatty liver disease activity score (NAS) in predicting fibrosis progression. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47:108–115.
95. Bedossa P, Christine Poitou, Nicolas Veyrie, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012; 56:1751–1759
96. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59:1265-9.
97. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, et al. The NAFLD fibrosis score: a non invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45:846-54.
98. Cusi, K., et al., Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal Of Hepatology*, 2014. 60(1): p. 167-74.
99. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, Terrault NA, Yates KP, et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with non alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2017; 65:65-77.

100. Kaswala, D.H., M. Lai, and N.H. Afdhal, Fibrosis Assessment in Non alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Digestive Diseases And Sciences*, 2016. 61(5): p. 1356-64.
101. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66:1486-501.
102. Kaya E, Bakır A, Eren F, Yılmaz Y. The utility of non invasive scores in non-alcoholic fatty liver disease patients with normal and elevated serum transaminases. *Hepatol Forum*. 2020; 1:8-13.59
103. Kaya E, Bakir A, Kani HT, Demirtas CO, Keklikkiran C, et al. Simple non invasive scores are clinically useful to exclude, not predict, advanced fibrosis: A study in Turkish patients with biopsy-proven non alcoholic fatty liver disease. *Gut Liver* 2020; 14:486-91.
104. Yigit B, Boyle M, Ozler O, Erden N, Tutucu F, et al. Plasmacell-free DNA methylation: a liquid biomarker of hepatic fibrosis. *Gut* 2018; 67:1907-8.
105. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, et al; NASH Clinica lResearch Network. Comparison of non invasive markers of fibrosis in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1104-12
106. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatol Res* 2016; 46:862–870.
107. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007; 97:1005-8.
108. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Fedirko V, Jenab M, et al. Abdominal obesity, weight gain during adult hood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer* 2013; 132:645-57.

109. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:369-80
110. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014; 60:110-7.
111. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology* 2011; 53:1020-2.
112. Kim GA, Lee HC, Choe J, Kim MJ, Lee MJ, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2018; 68:140-6.
113. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Expert Review. *Gastroenterology* 2020; 158:1822-30.
114. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, Kanwal F, Duan Z, et al. Temporal trends of non alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:594-601.
115. Berna G, Romero-Gomez M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver Int* 2020; 40(Suppl 1):102-8.
116. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of non alcoholic steato hepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149:367-78.e365; quiz e314-365.
117. Hamurcu Varol P, Kaya E, Alphan E, Yilmaz Y. Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean non alcoholic fatty liver disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32:1352-7.

118. Aller R, Siguenza R, Pina M, Laserna C, Antolin B, et al. Insulin resistance is related with liver fibrosis in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease proven biopsy and Mediterranean diet pattern as a protective factor. *Endocrine* 2020; 68:557-63.
119. Yilmaz Y. Review article: fructose in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1135-44.
120. Yesil A, Yilmaz Y. Review article: coffee consumption, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:1038-44.
121. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392:1015-35.
122. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, et al; American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:1334-59.
123. Wang ST, Zheng J, Peng HW, Cai XL, Pan XT, et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2020; 20:66.
124. Orci LA, Gariani K, Oldani G, Delaune V, Morel P, et al. Exercise-based Interventions for Non alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1398-411.
125. Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, Han CK, et al. Effects of moderate and vigorous exercise on non alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176:1074-82.

126. M. Romero-Gómez, S. Zelber-Sagi, ve M. Trenell, “Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise”, J. Hepatol., c. 67, sy 4, ss. 829-846, Eki. 2017.
127. Li, Y., et al., Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Biomedical reports, 2013. 1(1): p. 57-64.
128. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Pioglitazone for advanced fibrosis in non alcoholic steatohepatitis: New evidence, new challenges. Hepatology 2017; 65:1058-61.
129. Klinik Endokrinoloji ve Diyabet Derneği (KEDD) Tip 2 Diyabet Farmakolojik Tedavi Kılavuzu 2020
130. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, et al. The effectiveness of liraglutide in non alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. Sci World Journal 2012; 2012:496453.
131. Mantovani A, Beatrice G, Petracca G, Pampagnin F, Sandri D, Targher G. GLP-1 receptor agonists for NAYKH treatment in patients with and with out type 2 diabetes: an updated meta-analysis. ExplorMed 2020; 1:1-108.
132. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steato hepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2016; 387:679-90.
133. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steato hepatitis. N Engl J Med 2010; 362(18):1675–85.
134. Hung CK, Bodenheimer HC Jr. Current Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Liver Dis. 2018; 22(1):175-187. doi:10.1016/ j.cld.2017.08.012

135. Gomez-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1643-7.
136. Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M, Kokkoris S, Giannoulis G. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2006; 184:233-4.
137. Abel T, Feher J, Dinya E, Eldin MG, Kovacs A. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *MedSciMonit* 2009; 15:MS6-11.
138. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: A histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47:135-41.
139. Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol* 2013; 216: R1-R17.
140. Alam S, Abrar M, Islam S, Kamal M, Hasan MJ, et al. Effect of telmisartan and vitamin E on liver histopathology with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, open-label, non inferiority trial. *JGH Open* 2020;4:663-9.
141. Park JG, Mok JS, Han YI, Park TS, Kang KW, et al. Connectivity mapping of angiotensin-PPAR interactions involved in the amelioration of non-alcoholic steato hepatitis by Telmisartan. *SciRep* 2019; 9:4003.
142. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steato hepatitis in obese patients. *Cochrane Database SystRev*. 2010:CD007340.
143. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: Current and potential future treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5:164.

144. American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Endocr Pract*, 2006. 12 Suppl 3: p. 4-13.
145. TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019
146. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002. 106(25): p. 3143-421.
147. Kwok, R., et al., Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*, 2016. 65(8): p. 1359-68.
148. M. E. Rinella, “Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review”, *JAMA*, c. 313, sy 22, s. 2263, Haz. 2015.
149. S. H. Caldwell, D. H. Oelsner, J. C. Iezzoni, E. E. Hespenheide, E. H. Battle, ve C. J. Driscoll, “Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease”, *Hepatology*, c. 29, sy 3, ss. 664-669, Mar. 1999.
150. TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük Prof.Dr Altan Onat
151. Dilek Ural; Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors *Archives of the Turkish Society of Cardiology* 2018; 46: 577-590 DOI: 10.5543/tkda.2018.62200
152. Özkan Sevensan N, Ertınmaz Özkan A. Bir Üniversite Hastanesinin 3 Yıllık Obezite ve Diyabet Prevalansı: Erişkin ve Çocukluk Çağı Verilerinin Retrospektif Analizi. *Türk Diyab Obez* 2019;1: 31-36.

153. Alper Sonmez et al. Turkish nation wide survEy of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMD study), Diabetes Research and Clinical Practic
154. Sonmez, Alper, et al. "Impact of obesity on the metabolic control of type 2 diabetes: results of the Turkish nation wide survey of glycemic and other metabolic parameters of patients with diabetes mellitus (TEMD obesity study)." Obesity facts 12.2 (2019): 167-178.
155. Tip 2 Diyabetik Popölasyonda Metabolik Sendrom Sıklığı, Mustafa ARAZ Gaziantep Üniversitesi İç Hastalıkları ABD/ Endokrinoloji Bilim Dalı 2012
156. Alper Sonmez, Fahri Bayram, Cem Barcin, MugeOzsan, Ahmet Kaya, Vedia Gedik, "Waist Circumference Cut off Points to Predict Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk in Turkish Adults", International Journal of Endocrinology, vol. 2013, ArticleID 767202, 7 pages, 2013.doi.10.1155/2013/767202
157. Yoon, Myung Ki et al. "Relationships between Thigh and Waist Circumference, Hemoglobin Glycation Index, and Carotid Plaque in Patients with Type 2 Diabetes." Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea) vol. 35,2 (2020): 319-328. doi:10.3803/EnM.2020.35.2.319
158. Sabuncu T et al. Characteristics of patients with hypertension in a population with type 2 diabetes mellitus. Results from the Turkish Nation wide SurvEy of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Hypertension Study)
159. Zhou, Bin, et al. "World wide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants." The Lancet 398.10304 (2021): 957-980.

160. Prevalence of Hypertension and Blood Pressure Data in Turkey: Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression of Epidemiological Studies on Cardiovascular Risk Factors October 2018 DOI:[10.5543/tkda.2018.15679](https://doi.org/10.5543/tkda.2018.15679)
161. Tatsumi, Yukako, and Takayoshi Ohkubo. "Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese." *Hypertension Research* 40.9 (2017): 795-806.
162. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020
163. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2020.
164. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(4):629-36.
165. Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018; 46(7):591-601 doi: 10.5543/tkda.2018.00878
166. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: Importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89:2601-7.
167. Foucan L, Deloumeaux J, Donnet JP et al. Metabolic syndrome components in Indian migrants with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2006; 32:337-42
168. Butler, Javed, et al. "Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults." *Journal of the American College of Cardiology* 47.8 (2006): 1595-1602.

169. İpek, S. "Tip 2 Diyabetli Hastalarda Metabolik Sendrom Prevalansı". Journal of Turgut Ozal Medical Center 15 (2008): 29-33
170. Delautre, A., Chantrel, F., Dimitrov, Y. et al. Metabolic syndrome in haemodialysis patients: prevalence, determinants and association to cardiovascular outcomes. BMC Nephrol 21, 343 (2020). doi. /10.1186/s12882-020-02004-3
171. Goff DC. Dyslipidemia Prevalence, Treatment, and Control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): 15 Gender, Ethnicity, and Coronary Artery Calcium. Circulation.2006;113(5):647-656.
172. Data on prevalence of dyslipidemia and lipid values in Turkey: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on cardiovascular risk factors Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46(7):556-574 doi: 10.5543/tkda.2018.23450
173. Kar, F., Ertalş, M., Tuna, H., Şimşek, K., Gülümsek, N. E., Uslu, S. "Obez Bireylerde İnsülin Direncine Bağlı D Vitamini Düzeyleri". Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi 2 (2020): 17-21
174. Koo, D. J., Lee, M. Y., Jung, I., Moon, S. J., Kwon, H., Park, S. E., Rhee, E. J., & Lee, W. Y. (2021). Changes in Insulin Resistance Index and the Risk of Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease without Diabetes: Kangbuk Samsung Health Study. Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea), 36(5), 1016–1028. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1110>
175. Hernaez, Ruben et al. "Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis." Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 54,3 (2011): 1082-1090. doi:10.1002/hep.24452
176. Sezgin O, Akpınar H, Ozer B, et al. Kapadokya Kohort Çalışması: Gastrointestinal hastalıkların ve Ultrasonografik Bulguların Görülme Sıklığı. 35. National Gastroenterology Congress; 2018 November 21–25; Antalya, Turkey. p. SS–085.
177. Öz, Ömer Emre. Non-alkolik karaciğer yağlanması ve homa indeks ilişkisinin retrospektif olarak araştırılması. MS thesis. Sakarya Üniversitesi, 2019.

178. Lee YS, et al. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of type 2 diabetes in the general Korean population: a Mendelian randomization study. *Hum Mol Genet.* 2016; 25:3877–3886. doi:10.1093/hmg/ddw226.
179. Ivan J Perry, S Goya Wannamethee, A Gerald Shaper; Prospective Study of Serum γ -Glutamyltransferase and Risk of NIDDM. *DiabetesCare* 1 May 1998; 21 (5): 732–737.
180. Wong VW, Chim AM, Tse AM, Tsang SW, Hui AY, Choi PC, Chan AW, So WY, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. Validation of the NAYKH fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1682-1688.
181. Qureshi K, Clements RH, Abrams GA. The utility of the “NAYKH fibrosis score” in morbidly obese subjects with NAYKH. *Obes Surg* 2008;18: 264-270.
182. Wong VW-S, Chan W-K, Chitturi S, et al. Asia-Pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-Part 1: definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33:70–85.
183. Church, Timothy S., et al. "Association of cardio respiratory fitness, body mass index and waist circumference to non alcoholic fatty liver disease." *Gastroenterology* 130.7 (2006): 2023-2030.
184. Cobbold JF, Anstee QM, Thomas HC. Investigating mildly abnormal serum aminotransferase values. *BMJ* 2010;341: c4039
185. Yoneda M, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, et al. Platelet count for predicting fibrosis in non alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2011;46(11):1300–6
186. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, et al. Non alcoholic steato hepatitis: A review. *JAMA* 2020; 323:1175-83.

187. Saito H, Tanabe H, Kudo A, et al. High FIB4 index is an independent risk factor of diabetic kidney disease in type 2 diabetes. *SciRep*. 2021;11(1):11753. Published 2021 Jun 3. doi:10.1038/s41598-021-88285-6
188. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and non alcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:638-52.
189. Hülya Yılmaz Ak, Yasemin Özşahin, Mehmet Ali Yeşiltaş, Kerem Erkalp, Ziya Salihoğlu, Barış Sandal. The Relationship of Post-Operative FIB-4 Index Value with Morbidity and Early Mortality in Cardiac Surgery: A Retrospective Study. *GKD Anest Yoğ Bak DernDerg*. 2022; 28(1): 1-6
190. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAYKH and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut* 2020; 69:1691-705.
191. Golabi P, Fukui N, Paik J, Sayiner M, Mishra A, Younossi ZM. Mortality risk detected by atherosclerotic cardiovascular disease score in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun* 2019; 3:1050-60.
192. Pisetta C, Chille C, Pelizzari G, Pigozzi MG, Salvetti M, et al. Evaluation of cardiovascular risk in patientwithprimarynon-alcoholicfattyliverdisease. *High Blood PressCardiovascPrev* 2020; 27:321-30.
193. Calès P, Boursier J, Chaigneau J, Lainé F, Sandrini J, Michalak S, Hubert I, Dib N, Oberti F, Bertrais S, Hunault G, Cavarro-Ménard C, Gallois Y, Deugnier Y, Rousselet MC. Diagnosis of different liver fibrosis characteristics by blood tests in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*.2010;30:1346-54.
194. Al Knawy B, Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver Int* 2007; 27:1166-73.
195. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAYKH) and diagnosticaccuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011; 43:617-49.

196. Kim SU, Choi GH, Han WK, Kim BK, Park JY, Kim do Y, Choi JS, Yang SC, Choi EH, Ahn SH, Han KH, Chon CY. What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver Int* 2010; 30:268-274.
197. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008; 48:606-613.
198. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, Volk ML. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49:690–696.
199. TÜİK, Türkiye İstatistik Yıllığı, 2013.
200. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of non alcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123–133.
201. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E et al.: Risk of severe liver disease in non alcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 48(3), 792–798 (2008).
202. Juárez-Hernández, Eva, et al. "Association between serum hemoglobin level and non alcoholic fatty liver disease in a mexican population." *Annals of hepatology* 17.4 (2018): 577-584.
203. Frith J, Day CP, Henderson E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009; 55:607-13.
204. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* 2014; 159:709-13.