

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETROSPEKTİF OLARAK NONİNVAZİV SERUM BİYOMARKERLERİNİN
KARACİĞER BİYOPSİ SONUÇLARI İLE BİRLİKTE FİBROZİS GELİŞİMİ
ÜZERİNE PREDİKTİF DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. KÜBRA ÖZCAN GÜNER

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2024

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RETROSPEKTİF OLARAK NONİNVAZİV SERUM BİYOMARKERLERİNİN
KARACİĞER BİYOPSİ SONUÇLARI İLE BİRLİKTE FİBROZİS GELİŞİMİ
ÜZERİNE PREDİKTİF DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. KÜBRA ÖZCAN GÜNER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. MUHARREM KESKİN

KONYA-2024

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitim sürecimde büyük yardım ve katkıları olan değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Muharrem KESKİN' e;

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte çalıőmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk baőta olmak üzere tüm hocalarıma;

Uzmanlık eğitim sürecinde birlikte görev aldığımız, iç arkadaşlığının ötesinde dostluklar kurduğumuz, bu süreçte aramızdan uzman olarak ayrılan ve şu an asistanlık eğitimine devam etmekte olan tüm fedakâr ve kıymetli asistan arkadaşlarıma;

Ve hayatımın her döneminde olduğu gibi uzmanlık tez sürecimde de maddi ve manevi destekleri her daim benimle birlikte olan baőta annem olmak üzere ailemin tüm fertlerine;

Bu süreçte ve her zaman sevgisini, ilgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eőim ve aynı zamanda meslektaőım olan Dr. Abdullah GÜNER' e

Bu süreçte bolca vaktinden aldığım canım kızım İpek' e sonsuz teşekkür, sevgi ve minnetle...

Dr. Kübra ÖZCAN GÜNER

KONYA/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Patogenez.....	3
2.4. Genetik	6
2.5. Risk Faktörleri	6
2.6. Koruyucu Faktörler	7
2.7. Tanı Ve Klinik	7
2.8. Eşlik Eden Metabolik Hastalıklar	9
2.8.1 Diyabet, obezite, hiperlipidemi ve hiperürisemi	9
2.8.2. Kardiyovasküler hastalık (KVH).....	9
2.8.3. Kronik böbrek hastalığı (KBH).....	10
2.8.4. NAFLD ve kombine kronik karaciğer hastalığı	10
2.9. NAFLD’de Karaciğer Biyopsisinin Rolü	11
2.10. NAFLD Tanısında Kullanılan Noninvaziv Yöntemler	12
2.10.1. NAFLD fibrozis skoru (NFS).....	12
2.10.2. FIB-4	13
2.10.3. APRI (ast/platelet oranı indeksi) skorlaması.....	13

2.10.4. BARD skoru	13
2.11. NAFLD Tedavisi.....	14
2.11.1. Nonfarmakolojik tedavi	14
2.11.2. Farmakolojik tedavi	15
2.11.3. Bariyatrik cerrahi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Çalışmanın İşleyişi	17
3.2. Klinik Ve Biyokimyasal Özellikler.....	19
3.3. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39

ÖZET

RETROSPEKTİF OLARAK NONİNVAZİV SERUM BİYOMARKERLERİNİN KARACİĞER BİYOPSİ SONUÇLARI İLE BİRLİKTE FİBROZİS GELİŞİMİ ÜZERİNE PREDİKTİF DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Kübra ÖZCAN GÜNER

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

Giriş: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD), karaciğere bağlı morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Hastalığın tanısı genellikle tesadüfi olarak konur ve tanı için günümüzde kabul edilen altın standart test karaciğer biyopsisidir. Bu hastaların hangisinde ileri evre fibrozis gelişeceğini belirlemek zor ve önemlidir. Bundan dolayı invaziv olmayan biyobelirteçlerin biyopsiye alternatif olabilirliği açısından birçok çalışma yapılmıştır. Biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD ve/veya nonalkolik steatohepatit (NASH) olan hastalarda, noninvaziv testlerden NAFLD fibrozis skoru (NFS), BARD skoru, APRI indeksi ve FIB-4 skorunu fibrozisi tahmin etme açısından karşılaştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya; 2013-2023 yılları arasında merkezimize başvuran, çeşitli nedenlerle karaciğer biyopsisi yapılan ve biyopsi sonucunda hepatosteatoz saptanan 454 hasta dahil edildi. Bu hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal verileri retrospektif olarak toplandı. BARD, NFS, APRI ve FIB-4 skorları hesaplandı.

Bulgular: Çalışmada değerlendirilen bu dört testin hepsi ayrı ayrı incelendiğinde histolojik ve klinik karaciğer fibrozisini öngörmeye istatistiki olarak anlamlı bulundu. Bu testler ikili gruplar halinde birbirleriyle anlamlılığı incelendiğinde BARD ve APRI skorları arasında anlamlı bir uyum saptanmadı ($p=0,565$). Diğer taraftan NFS–FIB-4 skorları ($p<0,001$; $\kappa = 0,418$) arasında daha güçlü bir uyum saptadık. Testlerin klinik ve histolojik olarak karaciğer fibrozisini öngörmeye BARD skorunun en yüksek sensitivite değerine (%87,76, %87,5) sahip olduğu, FIB-4 skorunun ise en yüksek spesifite değerine (%95,5, %95,21) sahip olduğu bulundu.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda bu dört skorun fibrozisi öngörmeye değişik derecelerde faydalı olduğu saptandı. Tarama testi olarak kullanımda, bu dört test arasından en yüksek sensitivite değerine sahip olan BARD skoru tercih edilebilir. Ayrıca fibrozisi öngörmeye, uygulanabilirlik ve prediktivite açısından en uygun skorun FIB-4 olduğu sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: NAFLD, NASH, NFS, BARD, APRI, FIB-4

ABSTRACT

A RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF THE PREDICTIVE VALUE OF NON-INVASIVE SERUM BIOMARKERS FOR THE DEVELOPMENT OF FIBROSIS IN ASSOCIATION WITH LIVER BIOPSY RESULTS

Kübra ÖZCAN GÜNER, MD

DOCTORATE THESIS

KONYA, 2024

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a leading cause of liver-related morbidity and mortality. Diagnosis of the disease is usually incidental and the currently accepted gold standard test for diagnosis is liver biopsy. It is difficult and important to determine which of these patients will develop advanced fibrosis. Therefore, many studies have been conducted to evaluate the feasibility of non-invasive biomarkers as an alternative to biopsy. We aimed to compare the non-invasive tests NAFLD fibrosis score (NFS), BARD score, APRI index and FIB-4 score in predicting fibrosis in patients with biopsy-proven NAFLD and/or non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

Materials and Methods: The study included 454 patients admitted to our centre between 2013 and 2023, who underwent liver biopsy for various reasons and were found to have hepatosteatosis by biopsy. The demographic characteristics and biochemical data of these patients were collected retrospectively. BARD, NFS, APRI and FIB-4 scores were calculated.

Results: All four tests evaluated in the study were statistically significant in predicting histological and clinical liver fibrosis when analysed separately. When these tests were analysed in paired groups, no significant correlation was found between BARD and APRI scores ($p=0.565$). On the other hand, we found a stronger agreement between NFS-FIB-4 scores ($p<0.001$; $\kappa=0.418$). BARD score had the highest sensitivity value (87.76%, 87.5%) and FIB-4 score had the highest specificity value (95.5%, 95.21%) in predicting clinical and histological liver fibrosis.

Conclusion: As a result of our study, these four scores were found to be useful in predicting fibrosis to varying degrees. When used as a screening test, the BARD score, which has the highest sensitivity value among these four tests, may be preferred. In addition, we concluded that FIB-4 is the most appropriate score in terms of applicability and predictivity in predicting fibrosis.

Keywords: NAFLD, NASH, NFS, BARD, APRI, FIB-4

KISALTMALAR

ALP	:Alkale Fosfataz
ALT	:Alanin Aminotransferaz
APRI	:Ast/Platelet Oranı İndeksi
AST	:Aspartat Aminotransferaz
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
DM	:Diabetes Mellitus
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
EKO	:Ekokardiyografi
FIB-4	:Fibrosis 4
GGT	:Gama Glutamil Transpeptidaz
GWAS	:Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HBV	:Hepatit B Virüs
HCC	:Hepatoselüler Karsinoma
HCV	:Hepatit C Virüsü
Hg	:Hemoglobin
HL	:Hiperlipidemi
HT	:Hipertansiyon
Htc	:Hematocrit
IFNL4	:İnterferon Lambda-4
IL-6	:İnterlökin-6
INR	:International Normalized Ratio
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
KAOH	:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KBH	:Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	:Kronik Böbrek Yetmezliği
KVH	:Kardiyovasküler Hastalık
MASH	:Metabolik İlişkili Steatohepatit
MASLD	:Metabolik Fonksiyon Bozukluğuna Bağlı Steatotik Karaciğer Hastalığı
MR	:Manyetik Rezonans

NAFLD	:Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	:Nonalkolik Steatohepatit
NFS	:NAFLD Fibrozis Skoru
NPV	:Negatif Prediktif Değer
OIH	:Otoimmün Hepatit
OSAS	:Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PKOS	:Polikistik Over Sendromu
PLT	:Trombosit
PNPLA3	:Patatin Benzeri Fosfolipaz-3
PPV	:Pozitif Prediktif Değer
PTZ	:Protrombin Zamanı
RAAS	:Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
ROS	:Reaktif Oksijen Türleri
SOLLI	:Substrat Aşırı Yüklenmesi Lipotoksik Hasar Modeli
SYA	:Serbest Yağ Asitleri
TG	:Trigliserit
TNF-alfa	:Tümör Nekrozis Faktör-alfa
UNOS	:Amerika Birleşik Devletleri Birleşik Organ Paylaşımı
USG	:Ultrasonografi
VCTE	:Titreşim Kontrollü Geçici Elastografi
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
VLDL	:Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WBC	:White Blood Cell

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2. 1. NAFLD ile ilişkili değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri	7
Tablo 3. 1. Skorların fibrozis için kesme değerleri (148)	18
Tablo 3. 2. FIB-4, APRI, NFS ve BARD skorlarının formülleri	18
Tablo 3. 3. Modifiye HAI Skorunda Evreleme	19
Tablo 4. 1. Çalışma grubuna alınan hastaların demografik verileri, skor ve laboratuvar değerleri	21
Tablo 4. 2. Hastaların genel tanımlayıcı özellikleri.....	22
Tablo 4. 3. Skorlamalar ve histolojik evrelemenin genel dağılımları.....	23
Tablo 4. 4. Karaciğer sirozu varlığına göre parametrelerin karşılaştırılması.....	24
Tablo 4. 5. Skorlama sistemlerinin klinik karaciğer sirozu varlığına göre incelenmesi	25
Tablo 4. 6. Histolojik karaciğer sirozuna göre skorlamaların incelenmesi.....	26
Tablo 4. 7. Klinik tanıya göre parametrelerin karşılaştırılması.....	27
Tablo 4. 8. Genel obezite gruplarına göre hastaların demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	28
Tablo 4. 9. İkili obezite durumuna (obezite varlığı) göre nicel parametrelerin karşılaştırılması	29
Tablo 4. 10. Karaciğer sirozu ile skorlamalar arasındaki uyum.....	30
Tablo 4. 11. Histolojik olarak karaciğer sirozu olan hastaların skorlamalar arasındaki uyumu	30
Tablo 4. 12. Skorlamaların birbiriyle uyumlarının ağırlıklı kappa analizleri	31
Tablo 4. 13. Skorlamaların karaciğer siroz durumundaki uyumlarının ağırlıklı kappa analizleri	31
Tablo 4. 14. Skorlamaların histolojik karaciğer siroz durumu (sirotik ve non-sirotik) ile 2x2 çapraz karşılaştırmalarına ait istatistiksel bilgiler ve skorlamaların <i>histolojik karaciğer siroz prediksyonuna</i> yönelik tanısal özellikleri	32
Tablo 4. 15. Skorlamaların klinik karaciğer siroz durumu (siroz var veya yok) ile 2x2 çapraz karşılaştırmalarına ait istatistiksel bilgiler ve <i>siroz prediksyonuna</i> yönelik tanısal özellikleri.....	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Substrat aşırı yüklenmesi lipotoksik hasar modeli (SOLLI) (38)5

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD), karaciğere bağlı morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (1). 2016 yılında yapılan bir meta analizde 1990-2015 yılları arasında yapılan çalışmalar incelenmiş ve NAFLD'nin kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni olduğu ortaya çıkmıştır (2). Amerika Birleşik Devletleri Birleşik Organ Paylaşımı (UNOS)'nın son verilerine göre NAFLD karaciğer nakilleri için en sık ikinci endikasyon durumuna gelmiştir (2, 3). Bu duruma en fazla katkısı olan nedenler ise obezite ve tip 2 diyabetin kontrolsüz artışıdır (4, 5). Bu metabolik hastalıklar yalnızca NAFLD riskini artırmakla kalmayıp ilerlemiş karaciğer hastalığına gidişatı ve mortalite riskini de beraberinde artırır (6, 7).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının histolojik özellikleri basit yağlanmadan lobüler inflamasyonla beraber steatoza ve hepatosit balonlaşması yani steatohepatite kadar değişen bir spektrumdadır ve fibrozis bu evrelere değişik derecelerde eşlik edebilir (8). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı için günümüzde kabul edilen altın standart test histolojik özellikleri gösterebilen karaciğer biyopsisidir (9). Bununla birlikte karaciğer biyopsisinin; invaziv olması, komplikasyon riskleri olması, örneklem hatalarının yaşanması (yeterli uzunlukta parça olmaması veya yeterli portal alan içermemesi gibi) ve raporlamada gözlemciye bağlı değişkenlikler göstermesi sınırlayıcı taraflarıdır (10-13).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı, hastada saptanan transaminaz yüksekliği, radyolojik görüntülemelerde yağlanmanın saptanması veya siroz bulgularının görülmesi ile çoğunlukla tesadüfen konur. Bu hastaların hangisinde ileri evre fibrozis gelişeceği ve klinik açıdan yüksek risk taşıdığını belirlemek zordur (8). Bu nedenle invaziv olmayan biyobelirteçlerin histolojiye alternatif olabilirliği açısından birçok araştırma yapılmıştır (8, 14). Ancak noninvaziv testlerin karaciğer histolojisi ile karşılaştırmalı çalışmaları sayıca az olup henüz hiçbir test karaciğer biyopsisi ihtiyacını karşılayamamıştır (15).

Bizim bu çalışmadaki amacımız biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD ve/veya nonalkolik steatohepatit (NASH) olan hastalarda noninvaziv testlerin biyopsi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir. Kullandığımız noninvaziv biyobelirteçler NAFLD fibrozis skoru (NFS), BARD skoru, APRI indeksi ve FIB-4 skorudur. Çalışmamız retrospektif olarak yapılmış olup çalışmaya dahil edilen hastalardan herhangi bir ek numune alınmamıştır. Hastaların hastane

sistemindeki mevcut verileri kullanılmıştır. Testler hesaplanırken mevcut formüllerden yararlanılmıştır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı yakın zamanda metabolik fonksiyon bozukluğuna bağlı steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) olarak yeniden adlandırılmıştır. Bu hastalık obezite ile ilişkili, oldukça yaygın bir karaciğer hastalığıdır. MASLD genellikle 'metabolik sendromun hepatik tezahürü' olarak adlandırılır ve hastalık spektrumu hepatik steatozdan (yağlı karaciğer) metabolik ilişkili steatohepatit (MASH) ve siroza kadar uzanır (16).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), bilinen yağlı karaciğer hastalığı nedenleri (ilaçlar, genetik bozukluklar, alkol tüketimi gibi) dışında hepatositlerde yüzde 5'ten fazla trigliserit şeklinde lipid birikimi ile karakterize bir karaciğer bozukluğudur (17). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı; steatoz ile başlayıp steatohepatit, hepatik fibroz ve siroza hatta hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar ilerleyebilir (18). NAFLD tanısı için; alkol kullanımının hiç olmaması veya tüketilen alkol miktarının kadınlarda günlük 20 gramı, erkeklerde günlük 30 gramı geçmemesi gerekmektedir. Ayrıca steatoz için endokrin patolojilerin (Polikistik Over Sendromu {PKOS}, hipotiroidi vb.) dışlanması, ilaç kullanımının (amiodaron, metotreksat, tamoksifen vb.) olmaması, jejunioileal bypass, açlık, total parenteral beslenmenin dışlanması gereklidir. (19-21).

2.2. Epidemiyoloji

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının dünya çapında görülme sıklığı endişe verici hızla artmaktadır (22). Genel popülasyonda tahmini prevalansın %30 olduğu, erkeklerde %40 oranında görülürken kadınlarda ise %26 oranında görülmektedir (23, 24). Coğrafi bölgeye ve tanı yöntemine göre görülme sıklığı değişkenlik gösterebilmektedir; örneğin ultrasonografi (USG) taraması ile yapılan meta analizlerde en yüksek Güney Amerika'da görülürken, en düşük oran olarak Batı Avrupa'da saptanmıştır (1). Oysa ki Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) VCTE (titreşim kontrollü geçici elastografi) ile 4000 kişide yapılan çalışmada karaciğer steatoz prevalansı %57 saptanmıştır (24).

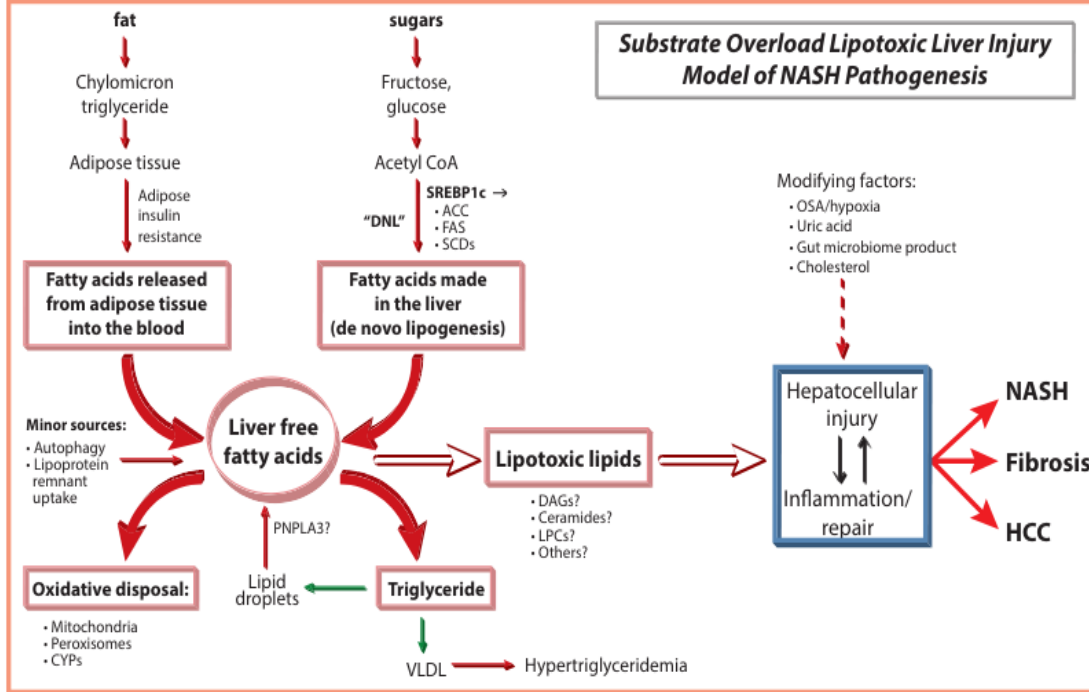
2.3. Patogenez

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının etyopatogenezi tam olarak belirlenememiştir. Birçok teori ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan en yaygın kabul gören teori ise insülin direncidir (25). Metabolik ihtiyaçlar ve enerji alımı arasındaki uyumsuzluk, sistemik inflamasyon diğer nedenler arasında sayılabilir. Patolojik süreç Day ve James tarafından çift vuruş hipotezi ile açıklanmaya çalışılmıştır ve ilk vuruş steatoz, ikinci vuruş ise inflamasyon ve fibrozis sürecini temsil etmiştir (26). İlk vuruş, insülin direnci ve hepatositlerdeki lipid birikiminin rol aldığı metabolik süreçlerin kontrolündedir. Patogenez çalışmalarında

hiperinsülinemi ve hipergliseminin, karaciğerde serbest yağ asitleri (SYA) oksidasyonunu ve lipid eksportunu inhibe edip, de novo lipogenezi uyararak hepatositlerde lipit birikiminin artmasına yol açtığı gözlenmiştir (27). İnsülin direncini etkileyen faktörlerin, adipositokinler olarak adlandırılan peptid mediyatörler etkisinde olduğu düşünülmektedir. Bu maddelerin en bilinenleri; tümör nekrozis faktör- alfa (TNF-alfa), leptin ve adiponektindir. TNF-alfa, steatoz oluşumunu adipoz dokudan karaciğere SYA'nın salınımını uyararak artırır ve stellat hücrelerde aktivasyon yapar ve fibrozisi uyararak, hepatositlerde apoptozise gidişi hızlandırabilir (28). Leptinin, fibrozise ilerleyişi trombosit ilişkili büyüme faktörü ve hepatosit stellat hücrelerinin proliferasyonunu uyararak yaptığı düşünülmektedir (29). Adiponektin düzeylerinin NAFLD hastalarında kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu saptanmış ve insülin direnci ile adiponektin arasında ters orantı olduğu görülmüştür. Adiponektinin NAFLD'ye karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (30). İkinci vuruş ise hepatositlerdeki lipit birikimi toksik düzeye ulaşınca başlar ve hepatositte inflamasyon ve oksidatif stres oluşumuna neden olur. Sonuçta apoptoz ve nekroz başlayarak fibrozis ve NASH oluşur (31). Nonalkolik steatohepatitte aşırı oksidatif strese bağlı olarak mitokondriyal, peroksizomal ve mikrozoal reaktif oksijen türleri (ROS) indüklenir, mitokondriyal ve nükleer deoksiribonükleik asitte (DNA) hasar oluşur ve programlı hücre ölümü başlar (27). Diğer bir hipoteze göre bakteriyel aşırı çoğalma durumunda artan bakteriyel translokasyon portal ve sistemik dolaşımdaki lipopolisakkaridler, endotoksinler, TNF-alfa, interlökin-6 (IL-6) gibi NASH patogenezinde yer alan maddelerin yükselmesine neden olur. Bunun da inflamasyonu tetikleyerek NAFLD ve NASH gelişimine neden oluğu düşünülmektedir (32). Malat ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise karaciğerde nekroz, inflamasyon ve fibrojenin, endokannabinoid sistemin pozitif uyarımı sonucunda olduğu gösterilmiştir (33).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), hepatik lipit birikimi üzerindeki etkileriyle steatozdan NASH'e ilerleme riski ile ilişkili genetik varyantları tanımlamıştır (34, 35). Progresif hastalıkla ilişkili predispozan genetik varyantlar arasında patatin benzeri fosfolipaz-3 (PNPLA3) ve interferon lambda-4 (IFNL4) yer alır ve bunların fenotipik ekspresyonu, adipozite ve diyet faktörleri gibi faktörler tarafından tetiklenir (35). Bu çalışmalar NASH gelişiminde patogenetik çeşitliliğin de dahil olduğu 'çoklu vuruş' teorisini gündeme getirmiştir (36). Günümüzde en çok kabul gören 'çift vuruş' ve 'çoklu vuruş' teoremlerinde karaciğerdeki hasarın zaman içerisinde ilerlediği ve hastalık progresyonunun doğrusal olarak şiddetlendiği düşünülmektedir. Bu teorilere göre NASH ve NAFLD iç içe geçmiş iki klinik spektrum olarak kabul görmektedir (37). Bir diğer model olan SOLLI modeli ise substrat aşırı

yüklenmesi lipotoksik hasar modelidir (Şekil 2.1). Bu modele göre NAFLD/NASH patogenezinde önemli olay diyetle fazla miktarda karbonhidrat ve yağ alınmasıdır (36, 38). Eş zamanlı çalışan ve birbirlerini güçlendiren kısır mekanizmalar karaciğer hasarını oluştururlar.



Şekil 2. 1. Substrat aşırı yüklenmesi lipotoksik hasar modeli (SOLLI) (38)

Primer metabolik substratlar olan monosakkarit; glukoz ve fruktoz karaciğerde yağ asitlerine dönüştürülür. Yağ asitleri, mitokondrilerinde beta oksidasyon ile yakılır ve fazlası ise trigliserit (TG) formunda hepatositlerde biriktirilir ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) formunda depolanmak üzere adipoz dokuya gönderilir. Hepatik glukoz atılımının artması ve adipoz dokudaki yağ asitleri, insülin direncini uyararak serbest yağ asitleri metabolizmasını bozar. Sonuç olarak diyetle gelen aşırı metabolik substrat (glukoz, fruktoz, yağ asitleri) ve/veya yağ metabolizmasının genetik, kazanılmış bozuklukları sonucunda oluşan lipotoksik ürünler [diaçilgliserol (DAG), seramidler, lizofosfatidil kolin ürünleri (LPCs)] oluşur. Bu ürünler endoplazmik retikulumda oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, hepatosellüler hasar, inflamasyon ve apoptoz yoluyla NASH'in histopatolojik fenotipini oluşturur. Bu yolak daha sonra fibrozis ve olası ihtimalle karsinogenezis yolaklarını da tetikleyebilir (38). İnflamasyonu uyardığı bilinen kemokin ligandı 2 (CCL2) ve kemokin ligandı 5 (CCL5) salınımı, ektopik adipoz dokuda üretilen transforming growth faktör beta (TGF beta) ve IL-6 gibi adipokinlerin karaciğerdeki proinflamatuvar bir makrofaj tipi olan M1 tipi makrofajları uyarmasıyla gerçekleşir (38). İntestinal mikrobiyom ve geçirgenlikteki

bozulma sonucu inflamazom ve endotoksinlerin portal ven aracılığıyla karaciğere ulaşarak TLR4 ve TLR9 üzerinden nükleer reseptörleri [hedgehog (Hh), farnesoid X reseptörü (FXR), peroxisome proliferator-activated reseptörleri (PPAR), vitamin D reseptörü, retinoid reseptörleri, Reverba ve liver-X-reseptörü] uyarmasıdır. Böylece aktifleşen hepatik Ito hücrelerinin fibrozisi indüklemesi NASH zemininde önemlidir (38).

2.4. Genetik

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve NASH gelişimi, popülasyonlardaki farklı genetik faktörlerden etkilenebilir. Bu genetik belirteçlerden biri, adipositlerde triaçilgliserol lipazı kodlayan 3 gen (PNPLA3) içeren patatin benzeri fosfolipaz alanındaki rs738409 G (I148M) alelidir. Bu gen erişkinlerde ciddi steatoz, NASH ve karaciğer fibrozu ile ilişkilendirilmiş olup karaciğerde artan serbest yağ asidi içeriği ile bağlantılıdır. ABD'de bu alel, Hispaniklerde daha yüksek, Afrikalı Amerikalılarda daha düşük oranda tespit edilmiştir. Diğer genetik varyantlar arasında, insülin direnci ile bağlantılı olan NCAN, GCKR, LYPLAL1, APOC'deki C-482T ve T-455C polimorfizmleri de ilişkilendirilmiştir (39-41).

2.5. Risk Faktörleri

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı hem çevresel hem de genetik katkıları olan karmaşık bir hastalıktır. İkiz çalışmaları, hepatik lipit içeriğinde ve hepatik fibrozda kuvvetli bir genetik bileşen (yaklaşık %50) olduğunu göstermiştir (42). Hepatik lipit metabolizmasını düzenleyici proteinleri kodlamaktan sorumlu dört farklı gendeki en az dört genetik varyant, NAFLD'nin gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilidir (43, 44).

NAFLD ile ilişkili hem klinik hem de yaşam tarzına bağlı olan risk faktörleri de vardır (Tablo 2.1) (45).

Tablo 2. 1. NAFLD ile ilişkili değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri

Değiştirilebilen Risk Faktörleri	Değiştirilemeyen Risk Faktörleri
Obezite	İrk
Tip 2 DM	Yaş
İnsülin Direnci	Cinsiyet
Metabolik Hastalık	Ailede hastalık (Obezite, DM)
Kardiyovasküler Hastalık	
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	
Açlık/Malnütrisyon	
Batı Ülkelerinde Yaşamak	
Batı Tipi Beslenme	
Fiziksel İnaktivite	

DM: Diabetes Mellitus

2.6. Koruyucu Faktörler

Yapılan son çalışmalarda tanımlanan bazı fonksiyon kaybı olan genetik varyantların, NASH ve siroz dahil olmak üzere karaciğer hastalıklarına karşı koruyucu etkileri olduğu bulunmuştur (46, 47). Klinik verileri (örn. karaciğer enzimleri, karaciğer histolojisi) içeren geniş bir ekzon dizileme çalışmasında, *CIDEB* geninin iki kopyasından birinde fonksiyon kaybı mutasyonu olan bireylerin, NAFLD ve siroza yakalanma riski daha düşük olarak bulunmuştur (47). Çünkü *CIDEB* geni, hepatositlerde lipit depolanmasıyla ilişkili bir lipit damlacık proteinini kodlayan bir gendir ve fonksiyon kaybı mutasyonunda karaciğer hücrelerinde yağ birikmesini önleyebilir (48, 49).

2.7. Tanı ve Klinik

NAFLD/NASH tanısı için belirlenmiş bir tanısal test yoktur. Tanı; klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde yapılan değerlendirme, karaciğer görüntülemeleri ve karaciğer biyopsisi ile diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması ile konur. Ancak NASH'in diğer birçok karaciğer hastalığına eşlik edebileceği ve mevcut hastalıkların seyrini kötüleştirebileceği de akılda tutulmalıdır. NAFLD tanısını koymada görüntüleme yöntemlerinden de yararlanır. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) gibi yöntemler karaciğerde steatozu gösterebilir de basit yağlanma ile NASH ayrımını yapamazlar. Pratikte en sık kullanılan USG; karaciğerde histolojik olarak %33'den daha fazla yağlanma olduğunda tanı için tatmin edici duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup, karaciğer yağ oranı azaldıkça USG'nin duyarlılık ve özgüllüğü ciddi oranda düşer (50).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı çoğunlukla diğer hastalıkların test edilmesi veya taranması esnasında, karaciğer enzimlerinde anormallik saptanması veya anormal abdominal görüntüleme sonuçlarının bulunması üzerine tesadüfen teşhis edilir (51, 52). NAFLD hastalarının %90'da mortalitede genel bir artış olmadan nispeten iyi huylu bir prognoz taşıyan basit steatoz vardır. Ancak yaklaşık %10-30 kadarında, hepatoselüler hasar ve iltihaplanmayla giden ve ilerleyici olan NASH haline dönüşmektedir. NASH seyrinde %25-40'ında hepatik fibroz gelişmekte ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma, siroz, hepatoselüler karsinom (HCC) ve ölüme neden olabilir. Bu progresyon süreci uzun zaman almakta olup bir çalışmada, her adımın ortalama 7,7 yıl sürdüğü tespit edilmiştir (53). İlerleyici karaciğer hastalığı çoğunlukla müdahalenin daha az etkili olduğu ve ölüm oranlarının yüksek olduğu dekompanse siroz aşamasında geç teşhis edilir. NAFLD'li kişilerin çoğunda ileri fibroz/siroz gelişmeyecektir, ancak son kılavuzlar hastalık geliştirecek azınlığın belirlenmesinin önemini vurgulamıştır (54). NAFLD'li hastaların çoğunda fizik muayenede karaciğerle ilişkili anormallikler görülmez. Ancak bazı hastalarda karaciğerde yağ infiltrasyonu nedeniyle hepatomegali görülebilmektedir. NAFLD hastalarında hepatomegali prevalansı %5 ile %18 arasında değişmektedir (55, 56). NAFLD; önemli alkol kullanımı, ilaçlar veya genetik bozukluklar gibi yağlı karaciğer hastalığının bilinen bir nedeninin yokluğunda, karaciğer hepatositlerinin %5'inden fazlasının yağ infiltrasyonundan kaynaklanır (57). NAFLD, hastalarında birinci sıradaki ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır, ikinci sırada karaciğer dışı kanserler gelir (58, 59). Hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere, karaciğerle ilgili ölüm nedenleri ise 3. sırada yer almaktadır. ABD kaynaklı istatistiklere göre, karaciğer hastalığına bağlı ölümler toplum genelinde 12. sırada yer alırken NAFLD hastalarında ise 3. sıradadır (60).

Karaciğer fibrozis düzeyi, NAFLD klinik gidişatını ve mortaliteyi gösterebilen güvenilir bir bulgudur (14, 61-64). NAFLD'nin doğal seyri üzerinde olumsuz yönde etkili risk faktörleri ise kadın cinsiyet, ileri yaş (>50), tip 2 DM varlığı, obezite, metabolik sendrom ve ferritin yüksekliği tanımlanmaktadır (65, 66).

NAFLD hastalarının çoğunda; başvuru anında hafif transaminaz yüksekliği saptanır ve bu yükseklik dalgalı seyir gösterir (67). Aminotransferaz düzeylerinde yükseklik olmaması steatohepatiti ve fibrozisi dışlamaz. Mofrad ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri normal olan 51 hasta incelenmiş ve 12'sinde köprüleşme fibrozu, 6'sında ise siroz saptanmıştır. (67).

2.8. Eşlik Eden Metabolik Hastalıklar

NAFLD ile birlikte, endokrin, metabolik, kardiyak ve diğer hastalıklar bulunabilir. Eşlik eden bu hastalıkla; NAFLD gelişmesini, seyrini ve tedavi yanıtını etkiler.

2.8.1 Diyabet, obezite, hiperlipidemi ve hiperürisemi

Obezite (vücut kitle indeksi $>25 \text{ kg/m}^2$, Asyalı bireylerde $>23 \text{ kg/m}^2$), Tip 2 diyabet (T2 DM), metabolik sendrom, hipertansiyon (HT) dislipidemi/hiperlipidemi ve hiperürisemi; NAFLD ile ilişkili hastalıklar arasında sayılabilir (54, 68-70). Obezite ile ilişkisinden bağımsız olarak NAFLD ile ilişkilendirilen diğer durumlar; PKOS, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), kronik böbrek hastalığı ve kolesistektomi öyküsü yer almaktadır (68, 71-74). NASH'in T2 DM riskini 2-5 kat, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini ise 2-3 kat arttırdığı saptanmıştır (54, 65, 75, 76).

NAFLD'da retinol bağlayan protein 4 (RBP4), fetuin-A ve fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF-21) gibi diyabetojenik hepatokinlerin salınımının artması, C-reaktif protein (CRP), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) ve interlökin 6 (IL-6) gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin artışı, hepatik glukoneogenez ve glikojen sentezinin artması T2 DM gelişme riskinde artışla ilişkilidir (70, 75-78). Ayrıca hepatik lipit (diaçil gliserol) birikimi insülin direncine, insülin sinyalini bozarak neden olur ve bu da diyabet gelişimine katkı sağlar (75, 76).

Sedanter yaşam, sağlıksız beslenme ve fruktoz tüketiminin artması karaciğerde de novo lipogenezi artırarak NAFLD gelişimine katkı sağlar (54, 76, 79). Fruktoz; oksidatif stresi arttırarak, mitokondriyal disfonksiyona ve endoplazmik retikulum (ER) stresine yol açarak hepatosteatoz oluşumuna neden olur (54). Aynı zamanda fruktozun karaciğerde metabolizması sonucu artan ürik asidin, insülin direnci ile ilişkili olarak NASH gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (54). Bir çalışmada NAFLD'li hastalar arasında T2 DM'nin global prevalansının %22,51 olduğu, histolojik olarak kanıtlanmış NASH hastalarında ise T2 DM prevalansının %43,63 olduğu bildirilmiştir (2). NAFLD'li hastaların HCC gelişimi, karaciğerle ilişkili mortalite ve genel mortalite gibi uzun vadeli sonuçları da T2 DM varlığından olumsuz etkilenmektedir (80-82). T2 DM'li hastalarda kronik karaciğer hastalığına bağlı ölüm riski, diyabeti olmayan popülasyona göre yaklaşık 3 kat daha yüksektir (83). T2 DM ve NASH beraberliğinde siroz ve HCC gelişme riski 2-4 kat artmaktadır (54, 68, 69, 75, 77, 84, 85).

2.8.2. Kardiyovasküler hastalık (KVH)

Klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak NAFLD'nin, kardiyovasküler hastalık sebepleri arasında yer aldığı düşünülmektedir (86). NAFLD'a eşlik

eden hiperürisemi, hipoadiponektinemi, proinflamatuvar sitokinler gibi pek çok sekonder risk faktörünün de NAFLD’li bireylerde KVH sıklığındaki artışa neden oluğu ileri sürülmektedir (87). NAFLD hastalarında ölümcül olmayan kardiyovasküler olay ya da kardiyak sebepli ölüm ihtimalinin genel topluma göre 2 kat arttığı tespit edilmiştir (88). Bir çalışmada, NAFLD’li bireylerin yaklaşık yarısında, 10 yıllık aterosklerotik KVH riski orta ya da yüksek olduğu bulunmuştur (89). USG ile saptanan hepatosteatozun şiddeti ile aterosklerotik KVH risk skorları koreledir (90).

2.8.3. Kronik böbrek hastalığı (KBH)

NAFLD’li bireylerde, kronik böbrek hastalığı (KBH) görülme sıklığının arttığı ve bunun diyabet, hipertansiyon, obezite gibi her iki hastalığın ortak risk faktörlerinden bağımsız olduğu, başlangıçta böbrek fonksiyonları normal olan bireylerde NAFLD varlığının KBH prevalansını arttırdığı düşünülmektedir (91). Ayrıca NASH olan hastalarda KBH prevalansının, NAFLD olanlara oranla daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir (92, 93). NAFLD’li olgularda mikroalbüminüri varlığı ile ileri fibrozis evresi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (94). NAFLD hastalarında mikroalbüminüri saptanması halinde kontrendikasyon yoksa tedavide renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokajı yapan ajanlar verilmesi önerilmektedir (95).

2.8.4. NAFLD ve kombine kronik karaciğer hastalığı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile diğer kronik karaciğer hastalıkları beraber görülebilir. Bu durum mevcut hastalık ilerleyişini ve prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir. (96-98). Aynı hastada NAFLD ve alkol etiyojisi olarak beraber görülebilir. NASH’in ilerlemesinde alkol kullanım miktarı, süresi, tipi önemli derecede etkilidir. Karaciğerdeki hasarı alkol kullanımı artırır (96). Kronik viral hepatitle birlikte NAFLD görülebilir. Yapılan bir çalışmada, kronik hepatit B’li hastalarda NAFLD sıklığı %40 olarak saptanmış olup siroz oranı daha yüksek çıkmıştır (99). Aynı zamanda bu hastalarda fibrozisin daha ileri evrede olduğu ve mortalitenin daha kısa sürede meydana geldiği tespit edilmiştir (98).

Yapılan bir çalışmada, hepatit B core antikor (anti-HBc) pozitifliği, NAFLD olanlarda siroz, sirotik komplikasyonlar ve HCC ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (100). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, anti-HBc pozitifliğinin NAFLD’de siroz gelişmesinde bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (101). Hepatit C virüsü (HCV) genotip 3 ile enfekte hastalarda görülen hepatosteatoz viral yüküyle bağlantılıdır ve bu hastalarda yağlanma NAFLD hastalarının aksine sentrilobüler alandan değil de periportal alandan başlamaktadır (102, 103). Bu durum sadece HCV genotip 3’e ait bir özellik olup diğer HCV tiplerinde stetaoz; diyabet, insülin direnci ve

obezite ile ilişkilidir. NAFLD ve HCV birlikte görülen hastalarda antiviral tedavi bittikten sonra bile steatoz açısından takip edilmelidir.

Karaciğer sirozu ve HCC gelişme riski NASH'te yüksek bulunmuştur. (104). Aynı zamanda NASH olgularında siroz gelişmeden HCC gelişebildiği saptanmıştır (105).

2.9. NAFLD'de Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Karaciğerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi NAFLD tanısını koymada rutin kullanılan bir yöntem değildir. Ancak NAFLD ve NASH ayrımı yapmada, NAFLD tanısı koymada, steatoz, HCC, inflamasyon ve fibrozisi göstermede en güvenilir yöntemdir. Aynı zamanda hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında bilgi verir (106).

NAFLD hastalarında histopatolojik olarak yağ damlacıklarının hepatositte trigliserit halinde biriktiği gözlenir. Histolojik tanı için bu birikimin %5'den fazla olması gerekmektedir (107). Steatoz, hücre çekirdeğini hücre membranına doğru iten büyük bir yağ damlacığı olarak veya hücre çekirdeğinin korunduğu küçük yağ damlacıkları şeklinde olabilir (108).

NASH'de hepatosellüler hasar, genellikle hücre şişmesi ve yuvarlaklaşması ile görülen balon dejenerasyon formunda veya lobüler inflamasyon şeklindedir. Hasar genellikle perivenüler alanda lokalizedir, ciddi steatozda tüm asinus tutulmuş olabilir. NASH tanısı için fibrozis zorunlu değildir, çünkü NASH'e fibrozis eşlik edebilir veya etmeyebilir. NASH'de hepatositlerde görülen balonlaşmanın varlığı daha kötü prognoz ve daha yüksek siroz ile ilişkilidir (109). NAFLD'da görülen lobüler inflamasyon; lenfosit, eozinofil ve birkaç adet nötrofilden oluşan karışık tiptedir ve çoğunlukla hafif düzeydedir. Hafif düzeyde portal/periportal mononükleer inflamasyon izlenebilir. Periportal/portal mononükleer inflamasyonun ciddi düzeyde olması NAFLD dışı olası diğer kronik karaciğer hastalıklarını düşündürmelidir (110).

NASH patolojisinde diğer karaciğer hastalıklarında görülen Mallory Denk Cisimciği, megamitokondria, glikojenli nükleuslar ve demir birikimi görülebilir. Bunlar arasında Mallory cisimciğinin inflamatuvar aktivite ve sirozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (111).

Karaciğer biyopsisi; fibrozis hakkında bilgi vermesi NASH ile basit steatoz ayrımı yapabilmesi ve prognozu tayin edebilmeleri açısından altın standart yöntemlerdir, ancak invaziv olmasından dolayı kanama, yaralanma hatta ölüm gibi riskleri de beraberinde getirir. Ayrıca karaciğer biyopsilerinde karaciğerinde sadece küçük bir alanın incelenbilmesi örneklem hatasına neden olabilmektedir. Steatoz yaygın olsa da karaciğerde heterojen

dağılabilmesinden dolayı yanıltıcı olabilir. Yeterli uzunlukta (özellikle fibrozisi göstermede 15 mm ya da daha uzun doku), yeterli sayıda (2 ya da daha fazla doku örneği) doku örneği alınması ve incelemede en az 10 portal alanın incelenmesi örneklem hatasını en aza indirir (112). Dünya çapında NAFLD prevalansının artması, çoğunda basit steatoz görülmesi ayrıca karaciğer biyopsisinin invaziv olması ve komplikasyonları beraberinde getirmesi nedeniyle rutin olarak uygulanmaz. Fibrozisi saptamada gereksiz biyopsinin önlenmesi için noninvaziv yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (113).

2.10. NAFLD Tanısında Kullanılan Noninvaziv Yöntemler

NAFLD spektrumu içerisinde izole steatozların aksine takip edilmesi gereken kesim olası komplikasyonlar nedeniyle ileri fibrozisi olan hastalardır. Bu nedenle fibrozisin varlığından haberdar olmak ve evresini bilmek her zaman önemlidir. Kronik karaciğer hastalıklarında ve NAFLD’de fibrozis derecesi F0 dan F4 e kadar olacak şekilde 5 evrede incelenir. F0 fibrozisin olmadığını, F1 fibrozisin perisinüzoidal veya periportal olduğunu, F2 perisinüzoidal ve portal/periportal fibrozisi, F3 köprüleşme fibrozisini, F4 ise sirozu temsil etmektedir. Önemli derecede fibrozis (F2+F3+F4), ileri fibrozis F3+F4 düşündürürken; siroz F4 olarak belirtilir (114).

Karaciğerdeki fibrozisinin derecesini tahmin etmek için çeşitli serolojik belirteçler değerlendirilmiş ve öngörme yeteneğini geliştirmek için birden fazla belirtecin tahlillerini birleştiren paneller geliştirilmiştir.

2.10.1. NAFLD fibrozis skoru (NFS)

NFS, hastanın yaşını, vücut kitle indeksini (VKİ), kan şekeri seviyelerini, aminotransferaz [aşpartat aminotransferaz (AST), ALT] seviyelerini, trombosit (PLT) sayısını ve albümini dikkate alır (114).

Bu altı değişkenli skora sisteminin formülü ise şöyledir:

$$NFS = -1,675 + 0,037 \times \text{yaş (yıl)} + 0,094 \times \text{VKİ (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{Bozulmuş Açlık glukozu (IFG)/diyabet (evet = 1, hayır = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT oranı} - 0,013 \times \text{PLT sayısı (} \times 10^9\text{/L)} - 0,66 \times \text{albümin (g/dl)}$$

Bu değişkenler kullanılarak uygulanan formüle göre; ileri evre fibrozisi dışlamak için $<-1,455$, ileri fibrozisin varlığını göstermek için ise $>0,676$ olan iki cut-off tanımlanmıştır (114). Buna göre; NFS $>0,676$ olan hastalar yüksek olasılıklı; NFS $<-1,455$ olanlar düşük olasılıklı, NFS $0,676$ ile $-1,455$ arasında olanlar ise orta olasılıklı olarak değerlendirilir (114).

Kolay uygulanabilir ve basit bir skorlama olan NFS, NAFLD'li hastalarda fibrozis hakkında bilgi vermesi ve ileri fibrozisi tahmin edebilmesi nedeniyle birçok hastada karaciğer biyopsi ihtiyacını azaltır (114).

2.10.2. FIB-4

Sterling ve arkadaşları tarafından HCV ve HIV ile koinfekte hastaların fibrozis derecesini belirlemek amacıyla 2006 yılında FIB-4 skoru tanımlanmış ve formülize edilmiştir (115). Bu skorda hastanın yaşı, aminotransferaz düzeyleri (AST, ALT) ve trombosit sayıları yer almaktadır. Formülü ise şu şekildedir:

$$\text{FIB-4} = \text{yaş (yıl)} \times \text{AST (U/L)} / \text{PLT sayısı (x } 10^9 / \text{L)} \times \text{ALT (U/L)}.$$

Bu skora göre; sonuç $\geq 2,67$ ise ileri evre fibrozisi gösterir ve %80 pozitif prediktif değere sahiptir. Sonucun $\leq 1,30$ olması ise ileri evre fibrozisi dışlar ve %90 negatif prediktif değere sahiptir (116).

2.10.3. APRI (ast/platelet oranı indeksi) skorlaması

APRI skoru; 2003 yılında Wai ve arkadaşları tarafından kronik hepatit C hastalarında fibrozisi ve sirozu öngörme amacıyla geliştirilen bir skordur. Formülü ise şöyledir:

$$\text{APRI} = (\text{AST/AST laboratuvar üst sınırı}) / (\text{Hasta PLT sayısı (} 10^9 / \text{L)}) \times 100 \quad (117).$$

Sirozun tespiti için, 2,0'lık bir APRI kesme skoru kullanmak daha spesifik (%91) ancak daha az duyarlı (%46) olmuştur. APRI skoru ne kadar düşükse (0,5'ten az), negatif prediktif değer (sirozu ekarte etme yeteneği) o kadar yüksektir ve değer ne kadar yüksekse (1,5'ten büyük) pozitif prediktif değer (sirozu tespit etme yeteneği) o kadar yüksektir; orta aralık değerleri daha az faydalıdır (118).

APRI skoru ilk kronik hepatit C hastalarında kullanılmasına rağmen ilerleyen dönemlerde birçok karaciğer hastalıklarında denenmiş ve olumlu sonuçlar vermiştir. Diğer noninvaziv belirteçler gibi APRI indeksi için de çalışmalar devam etmektedir.

2.10.4. BARD skoru

NAFLD'nin demografik özelliklerini ve ilerlemiş hastalık için risk faktörlerini daha iyi anlamak için 2008 yılında Harrison ve ark.'nın 827 NAFLD'li hastada yaptığı çalışma sonucu tanımlanan bir skordur. Bu hastaların karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış NAFLD tanılarını mevcuttur. Formülünde VKİ, AST/ALT oranı ve diyabet varlığı bulunmaktadır (119).

Şöyle ki:

$$\text{VKİ} \geq 28 \text{ kg/m}^2 = 1 \text{ puan}$$

$$\text{AST/ALT} \geq 0,8 = 2 \text{ puan}$$

$$\text{Diyabet varlığı} = 1 \text{ puan}$$

$$\text{VKİ} < 28 \text{ kg/m}^2 = 0 \text{ puan}$$

$$\text{AST/ALT} < 0,8 = 0 \text{ puan}$$

$$\text{Diyabet yokluğu} = 0 \text{ puan}$$

Bu skorlama sistemine göre 2 ile 4 arası değerler ileri fibrozisi gösterirken 0-2 arası değerler düşük fibrozis ile ilişkilendirilmiştir (119).

BARD skoru; tıpkı diğer noninvaziv biyobelirteçler gibi, ileri fibrozisi dışlamada yararlı bulunmuştur. Karaciğer biyopsi gereksinimini azaltması, noninvaziv olması ve kolay hesaplanabilmesi diğer avantajları arasındadır.

2.11. NAFLD Tedavisi

NAFLD tedavisi temel olarak 3 başlık altında incelenebilir:

1-Non farmakolojik tedavi

2-Farmakolojik tedavi

3-Bariatrik cerrahi

2.11.1. Non-farmakolojik tedavi

Bu tedavinin temelini yaşam tarzı değişikliği oluşturur. NAFLD tedavisi yapılırken amaç sadece karaciğerdeki hasarı azaltmak olmamalıdır. Eşlik edebilecek metabolik ve kardiyovasküler riskler de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz eş zamanlı yürütülmelidir (68, 120). Kilo kaybı sağlanması metabolik sendrom, kardiyovasküler riskler, hipertansiyon ve tip 2 diyabetin de tedavisini kolaylaştırıp komplikasyonlarını azaltmaktadır. 373 hastayı içeren sekiz çalışmanın meta-analizinde, vücut ağırlığının %5'inden fazlasını kaybetmek hepatik steatozda iyileşmeyle sonuçlanırken, vücut ağırlığının %7'sinden fazlasını kaybetmek hastalık aktivitesinin derecesinde iyileşme ile ilişkilendirildi (121). 2022 yılında yapılan bir çalışmada VKİ 27-40 kg/m² olan 60 yaşlarında 138 metabolik sendromlu hastada hayat tarzı değişikliğinden sonra Akdeniz tipi beslenmenin intrahepatik yağ ölümlerini azalttığı yani NAFLD'yi tersine çevirdiği gösterilmiştir (122). Bu çalışmada diyete sıkı bağlılık gösterenlerde VKİ, vücut ağırlığı, sistolik ve diyastolik kan basıncında da düşüşler saptanmıştır (123). Artmış fiziksel aktivite de NAFLD'li hastalar için daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (122). Yapılan bir çalışmada, en yüksek fiziksel aktiviteye sahip kişilerle en düşük fiziksel aktiviteye sahip kişiler kıyaslanmış ve yüksek fiziksel aktiviteye sahip kişilerde NAFLD olasılığı daha düşük saptanmıştır (124). Ayrıca 4 aydan daha uzun yapılan düzenli fiziksel aktivitenin karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin düzelme sağladığı görülmüştür (125). Kahve ve kafein tüketiminin de NAFLD ye karşı koruyucu olduğu, sigara içiminin ise NAFLD gelişme ihtimalini artırdığı tespit edilmiştir (126). NAFLD gelişmesinde kısıtlı alkol kullanımının yeri tartışmalıdır. Bazı alışmalar orta derece

alkol kullanımının NAFLD'ye karşı koruyucu olduğunu gösterirken, başka bir çalışmada alkol kullanılmamasının sağlık için daha doğru olduğu belirtilmiştir (126, 127).

2.11.2. Farmakolojik tedavi

2.11.2.1. Metformin

Glukoz emilimini azaltma ve metabolizmasını hızlandırma, yağ asidi sentezini engelleme özellikleri olan metformin NAFLD/NASH hastalarında denenmiş ve sonuçlar tartışmalı çıkmıştır. Bir çalışmada serum ALT düzeylerini azalttığı, metabolik olarak parametreleri kontrol altına aldığı gözlenmiş, aynı zamanda hastalarda histolojik olarak da intrahepatik yağ miktarında ve fibroziste iyileşme sağlamıştır (128). Ancak daha sonra yapılan meta-analizlerde AST-ALT değerlerinde sınırdan bir düşme ve VKİ'de azalma sağlarken histolojik olarak düzelmeye gözlenmemiştir (129). Başka bir meta analizde ise histolojik ve biyokimyasal olarak herhangi bir değişim yapmadığı görülmüştür (130). Bu ve benzer çalışmalar ışığında NAFLD için metformin iyi bir seçenek olarak görülmemektedir.

2.11.2.2. Pioglitazon

Bir peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör-gama (PPAR-gama) agonisti olup insülin duyarlılaştırıcı etkisi vardır. Diyabetli olsun ya da olmasın NAFLD hastalarında fayda sağladığı gösterilmiştir (104). Diyabetli NAFLD hastalarında ödem yapma sıklığı plaseboya göre daha fazla bulunmuştur (131). Pioglitazon ile tedavide kilo alımında artış olması, artmış mesane kanser riski olması, kemik yoğunluğu azaltması ve konjestif kalp yetmezliğinde artış olması dikkat edilmesi gereken noktalar (132-134). Ancak 2023'te bilinen aterosklerotik kalp hastalığı olmayan tip 2 DM'li (metformin ile tedavi edilen) NAFLD hastalarında pioglitazon ve empagliflozinin sol ventrikül üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmaya alınan 73 hastada karaciğer fibrozisi elastografi ile, sol ventrikül fonksiyonu ise ekokardiyografi (EKO) kullanılarak ölçülmüştür. Çalışma sonucunda empagliflozin ve pioglitazonun sol ventrikül mekaniği ve karaciğer fibrozisi üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır. Ayrıca hepatik stetaozu iyileştirmede empagliflozin, pioglitazona göre daha başarılı bulunmuştur (135).

Pioglitazonun etkinliği ve güvenilirliği için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.11.2.3. GLP-1 agonistleri

Bu grupta yer alan liraglutid ve semaglutid NAFLD tedavisinde yeri araştırılmıştır. Liraglutid ile plasebo veya diğer anti-diyabetiklerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda; liraglutid kullananlarda kiloda azalma, aminotransferazların düzelmeye, gama glutamil transferaz (GGT) düzelmeye, stetaozda azalma sağlanmıştır (136, 137). Liraglutidin NAFLD

deki olumlu etkilerinin kilo azalmasına bağılı oluşabileceğı düşünölmektedir. Diğer bir ajan olan semaglutid için ise çalışmalar devam etmektedir.

2.11.2.4. E vitamini

Oksidatif stres, NAFLD hastalığın seyirinde önemli bir rol oynar (138). Bir antioksidan olan E vitamininin NAFLD etkisi üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır. E vitaminin AST, ALT, GGT, steatoz ve fibrozis üzerine etkilerini tespit etmek amacıyla; Haziran 2023'e kadar yayınlanan makaleler incelenmiştir. İlgili makaleleri belirlemek için PubMed, MEDLINE, SCOPUS, EMBASE ve Web of Science araştırılmıştır. Sonuç olarak; E vitamini uygulamasının NAFLD hastalarında AST, ALT, GGT, steatoz ve fibrozis üzerinde olumlu etkileri olduğu anlaşılmıştır. En az 12 ay süreyle > 600 IU/gün dozunda kullanılması fibrozis skorlarını belirgin şekilde geriletmiştir (139). Ancak E vitamininin hemorajik inme riskini, prostat kanseri riskini ve mortaliteyi artırdığını belirten çalışmalar da mevcuttur (140-143).

E vitaminin NAFLD'de etkinliği ve güvenliği açaşından daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tüm bu farmakolojik tedaviler dışında lipid düzenleyiciler, anti-hipertansifler ve çeşitli tedavilerin (ursodeoksikolik asit, omega-3 gibi) NAFLD'de de rolü araştırılmaya devam etmektedir. şunu da belirtmek gerekir ki günümüzde NAFLD tedavisinde kullanılmak üzere onaylanan hiçbir farmakolojik tedavi yoktur.

2.11.3. Bariyatrik cerrahi

NAFLD gelişimi için en büyük risk faktörlerinden biri obezitedir. Yaşam tarzı değişikliği, diyet uyumu ve egzersize rağmen kilo verme hedeflerine ulaşamayan hastalar obezite cerrahisine yönlendirilebilir.

Obezitede uzun dönem en etkili tedavi ise bariyatrik cerrahidir (144-146). NAFLD tanılı hastaların obezite cerrahisi sonrası takiplerinde karaciğerdeki steatozda %84, fibroziste %50 gerileme olduğu görölmüştür (147).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2013-2023 yılları arasında çeşitli nedenlerle karaciğer biyopsi örneklenmesi yapılan ve hepatosteatoz saptanan hastalar alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (Karar sayısı:2024/4782 Başvuru ID:17918 Tarih:02/02/2024). Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya; arşiv verileri tam olan, 18 yaşından büyük ve hastanemizde 2013-2023 yılları arasında çeşitli nedenlerle karaciğer biyopsi örneklenmesi yapılan ve hepatosteatoz saptanan hastalar alınmıştır. Arşiv verileri eksik ya da yetersiz olanlar ile, 18 yaş altı, gebe ve/veya emziren ve biyopsi ile NAFLD olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Çalışmanın İşleyişi

Çalışmaya 454 hasta dosyası dahil edildi. Retrospektif olarak hasta dosyaları incelendi. Aşağıda belirtilen çalışma parametreleri, batın USG, karaciğer biyopsi sonuçları, FIB-4, NFS, BARD ve APRI skor sonuçları kaydedildi.

Çalışma parametreleri;

- Yaş, cinsiyet, VKİ
- AST, ALT, GGT, albümin değerleri
- Trigliserit düzeyleri

PLT, protrombin zamanı (PTZ) ve international normalized ratio (INR) değerleri

Vücut kitle indeksi (VKİ): vücut ağırlığı (kg)/Boyun metrekaresi (m²) olarak hesaplandı. VKİ \geq 30 olan hastalar obez hasta grubu, VKİ \geq 40 olan hastalar morbid obez hasta grubu olarak incelendi.

Kullanılan NFS, FİB-4, BARD ve APRI skorları ile fibrozis ilişkisi Tablo 3.1' de açıklandı.

Tablo 3. 1. Skorların fibrozis için kesme değerleri (148)

Skorlar	Derece ya da Puanlar	Yorumlaması
APRI	<0,5	Fibrozis işareti yok
	0,5-0,7	Bir tür karaciğer hasarı
	>1	Siroz
NFS	<-1,455	F0-F2
	-1,455 ile 0,675 arası	Belirsiz puan
	>0,675	F3-F4
BARD	0-1	Düşük risk
	2-4	Yüksek Risk
FIB-4	<0,68	Fibrozis yok
	0,69-1,37	F0-F2
	1,38-3,08	F3-F4

APRI= AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4

NAFLD fibrozis skoru (NFS), FIB-4, APRI ve BARD skorları Tablo3.2'deki yöntemler kullanılarak hesaplandı.

Tablo 3. 2. FIB-4, APRI, NFS ve BARD skorlarının formülleri

	İçerik	Formül
FIB-4	Yaş	$\text{Yaş (yıl)} * \text{AST (IU/L)} \div [\text{PLT (10}^9\text{/L)} * \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}]$
	AST	
	ALT	
	Platelet (PLT)	
APRI	AST	$\left[\frac{\text{AST} \left(\frac{\text{IU}}{\text{L}} \right)}{\text{AST} \left(\text{Üst limit} \frac{\text{IU}}{\text{L}} \right)} \right] * \text{PLT (10}^9\text{/L)}$
	Platelet (PLT)	
NFS	Yaş	$-1,675 + [0,037 * \text{Yaş (yıl)}] + \left[0,094 * \text{VKİ} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right) \right] + [1,13 * \text{Bozulmuş açlık glikozu veya DM (evet = 1 hayır = 0)}] + \left[0,99 * \frac{\text{AST (IU/L)}}{\text{ALT (IU/L)}} \text{ oranı} \right] - \left[0,013 * \text{PLT} \left(\frac{10^9}{\text{L}} \right) \right] - [0,66 * \text{Albumin (g/dl)}]$
	Hiperglisemi	
	VKİ	
	Platelet (PLT)	
	Albümin	
	AST	
ALT		
BARD	AST	$\frac{\text{AST} \left(\frac{\text{IU}}{\text{L}} \right)}{\text{ALT} \left(\frac{\text{IU}}{\text{L}} \right)} \geq 0,8 = 2 \text{ puan, VKİ} \geq 28 = 1 \text{ puan, DM} = 1 \text{ puan}$
	ALT	
	VKİ	
	Diabetes Mellitus (DM)	

VKİ=Vücut Kitle İndeksi, APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4, AST=Aspartat Aminotransferaz, ALT=Alanin Aminotransferaz,

Yapılan hesaplamalar ile elde edilen skorlar, ileri fibrozu göstermede ve ekarte etmede karaciğer biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Ishak Skoru (modifiye HAI skoru): Ishak skoru, fibrozisin altı aşamasını içeren Knodell skorunun bir modifikasyonudur. Bu, yalnızca dört aşamalı olan standart Knodell fibroz skoruyla karşılaştırıldığında fibrozdaki küçük değişikliklerin belgelenmesine olanak tanır. Bu evreleme sistemi, fibrozisteki hafif değişiklikleri tespit edebilme yeteneği nedeniyle klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir. Bu puanlama sistemi sonucunda alınan skorlar, 0'dan 6'ya kadar değişen evrelerde fibrozis seviyesini değerlendirir (Tablo 3. 3).

Tablo 3. 3. Modifiye HAI Skorunda Evreleme

Tanımlar	Evre (Stage)
Fibrozis yok	0
Kısa fibröz septalı veya septasız bazı portal alanlarda fibröz genişleme	1
Kısa fibröz septalı veya septasız çoğu portal alanlarda fibröz genişleme	2
Ara sıra portaldan portala (P-P) köprüleşme ile çoğu portal alanda fibröz genişleme	3
Belirgin köprüleşme ile portal alanlarda fibröz genişleme [portaldan portala (P-P) ve portaldan merkeze (P-C)]	4
Ara sıra nodüllerle birlikte belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) (inkomplet siroz)	5
Siroz, muhtemel veya kesin	6

Biz de çalışmamızda karaciğer biyopsi sonuçlarını modifiye HAI skoruna göre değerlendirdik. Bu skora göre fibrozis skoru ≥ 4 olanları, histolojik olarak karaciğer sirozu kabul ettik.

3.2. Klinik ve Biyokimyasal Özellikler

Tüm vakaların vücut kitle indeksleri, boy ve kilo ölçümleri, laboratuvar tetkikleri görüntülemeleri ve biyopsi sonuçları klinikte mevcut olan kayıtlarından elde edildi. Hastaların NFS, FIB-4, APRI ve BARD skorları için gereken bilgileri hastanenin veri tabanı sisteminden elde edildi. Hastaların NFS, FIB-4, APRI ve BARD skorları hesaplamaları mevcut formülleri kullanılarak yapılmıştır (114, 115, 117, 119).

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 27.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada elde edilen sayısal ve kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri analiz edildi ve sayısal parametreler median (IQR) şeklinde ifade edildi. Kategorik

değişkenler ise frekans ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi için Kolmogrov-Smirnov testi, histogram analizleri ve skewness/kurtosis verileri kullanıldı. Sayısal parametreler normal dağılım özelliği göstermediğinden istatistiksel metod olarak non-parametrik testler kullanıldı. İki bağımsız grup karşılaştırması için Mann-Witney U testi, bağımsız çoklu grup karşılaştırılması için Kruskal-Wallis-H testi kullanıldı. Sayısal parametreler arası korelasyon ilişkisi için Spearman's korelasyon analizi testi uygulandı. Gruplar arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri (hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanılarak karşılaştırıldı. Skorların uyumluluğu ve aykırılığı Cochran's Q testi ile değerlendirilmiştir; p-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. İkişerli karşılaştırmalarda toplam tip-1 hata %10 ile sınırlandırıldı. Diğer tüm analiz incelemelerinde tip-I hata oranı %5 olarak baz alınmış ve $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Cohen's kappa yorumu:

Cohen's kappa uyumluluk analizlerindeki uyum gücü, genel literatürde kabul görmüş olan aşağıdaki sınıflamaya göre, kappa değerine göre kategorize edilmiş ve yorumlanmıştır.

Kappa	Interpretation
0	Poor agreement
0.0 – 0.20	Slight agreement
0.21 – 0.40	Fair agreement
0.41 – 0.60	Moderate agreement
0.61 – 0.80	Substantial agreement
0.81 – 1.00	Almost perfect agreement

4. BULGULAR

Çalışmaya; dışlanma ve dâhil edilme kriterleri kullanılarak onam veren 454 hasta (230 kadın, 224 erkek, ortalama yaşları: 49,51±13 yıl) alınmıştır. Hasta grubunun ortalama VKİ 30,0±5,46 kg/m² olarak bulunmuştur. Çalışma grubunun genel özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1. Çalışma grubuna alınan hastaların demografik verileri, skor ve laboratuvar değerleri

	Medyan (IQR %25-%75)
Yaş	50 (40,7-57,5)
Steatoz Oranı	20 (10-30)
Histolojik Evre (Stage)	2 (1-3)
HAI (ISHAK)	7 (6-9)
VKİ (kg/m²)	30 (26,7-33,4)
Trigliserit (mg/dL)	148 (102-208,5)
FIB-4 Skoru	0,97 (0,63-1,6)
APRI Skoru	0,36 (0,21-0,68)
NFS Skoru	-2,35(-3,76-0,85)
BARD Skoru	2 (1-3)
AST (IU/L)	44 (24-138)
ALT (IU/L)	67 (29-183)
ALP (IU/L)	82 (67-108)
GGT (IU/L)	41 (26-92)
Total Bilirubin (mg/dL)	0,63 (0,43-0,97)
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,23 (0,15-0,35)
Total Protein (g/dL)	7,3 (6,9-7,7)
Albümin (mg/dL)	4,2 (4-4,6)
Prothrombin Time (saniye)	1,33 (1,25-1,42)
INR	1,04 (0,98-1,11)
White Blood Cell (WBC) (10⁹/L)	7,40 (5,92-8,86)
Hemoglobin (Hg) (g/dL)	14,3 (13,1-15,6)
Hematocrit (Htc) (%)	42,7 (39,6-46,1)
Platelet (PLT) (10⁹/L)	240 (185-286)

VKİ=Vücut Kitle İndeksi, APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4 HAI=Histologic Activity Index, AST=Aspartat Aminotransferaz, ALT=Alanin Aminotransferaz, GGT=Gama Glutamil Transpeptidaz INR= International Normalized Ratio

Çalışmaya alınan hastaların kategorik parametrelerin genel tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.2’de açıklandı.

Tablo 4. 2. Hastaların genel tanımlayıcı özellikleri

	Alt gruplar	Frekans (N)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	230	%50,7
	Erkek	224	%49,3
Klinik Tanı	NAFLD	325	%71,6
	NASH	129	%28,4
Steatoz Tipi	Makroveziküler	425	%93,6
	Mikroveziküler	29	%6,4
USG Steatoz	Yok	99	%23,9
	Grade I	118	%28,4
	Grade II	156	%37,6
	Grade III	42	%10,1
Morbidite	Yok	124	%27,3
	DM	161	%35,4
	HT	169	%37,2
	HL	91	%20
	KAH	54	%11,8
	KBY	2	%0,4
	KOAH	84	%18,5
	Malignite	35	%7,7
	Diğer	136	%29,9
	Çoklu	215	%47,4
Karaciğer Sirozu	Yok	405	%89,2
	Var	49	%10,8
Kronik Hepatit	Yok	165	%36,3
	HBV	232	%51,1
	HCV	24	%5,3
	OIH	17	%3,7
	Alkol	10	%2,2
	Diğer	6	%1,3
HCC Varlığı	Yok	447	%98,5
	Var	7	%1,5
Diabetes Mellitus (DM)	Yok	293	%64,6
	Var	161	%35,4
Obezite (genel)*	Yok	153	%33,7
	Obez	142	%31,3
	Morbid obez	21	%4,6
Obezite (2 grup)*	Yok	153	%33,7
	Obez	163	%35,9

*138 hasta (%30,4) için VKİ verisi not edilmemiştir. USG=Ultrasonografi, HCC=Hepatosellüler Karsinom, NAFLD=Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, NASH=Nonalkolik Steatohepatit, DM=Diabetes Mellitus, HT=Hipertansiyon, HL=hiperlipidemi, KAH=Koroner Arter Hastalığı, KBY=Kronik Böbrek Hastalığı, KOAH=Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, HBV=Hepatit B Virüs, HCV=Hepatit C Virüs, OIH=Otoimmün Hepatit.

Hastaların skorlamaları ve histolojik evrelemelerinin dağılımları ise Tablo 4.3'te incelendi.

Tablo 4. 3. Skorlamalar ve histolojik evrelemenin genel dağılımları

Skorlamalar	Subgrup	Frekans (N)	Yüzde (%)
BARD	Non-sirotik	213	%47,4
	Sirotik	236	%52,6
NFS	Non-sirotik	413	%92
	Sirotik	36	%8
FIB-4	Non-sirotik	412	%91,8
	Sirotik	37	%8,2
APRI	Non-sirotik	385	%85,4
	Sirotik	66	%14,6
Histolojik Karaciğer Sirozu	Non-sirotik	401	%89,1
	Sirotik	49	%10,9

APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4

Karaciğer sirozu varlığına göre nicel parametreler kıyaslanmış ve gruplar arasındaki anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan incelemede; yaş ($p<0,001$), histolojik evre (stage) ($p<0,001$), HAI (ISHAK) ($p<0,001$), FIB-4 skoru ($p<0,001$), APRI skoru ($p<0,001$), NFS ($p<0,001$), BARD skoru ($p<0,001$), ALP ($p=0,006$), GGT ($p<0,001$), Direkt bilirubin ($p=0,003$), Protrombin zamanı ($p<0,001$) ve INR ($p<0,001$) değerleri karaciğer sirozu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek seyretmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Diğer taraftan ALT ($p=0,007$), Albümin ($p<0,001$), WBC ($p<0,001$), Hg ($p<0,001$), Htc ($p<0,001$) ve Platelet ($p<0,001$) değerleri ise karaciğer sirozu olan grupta daha düşük değerlerde olduğu görülmüş ve gruplar arasında anlamlı farklılık not edilmiştir. Diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. Karaciğer sirozu varlığına göre parametrelerin karşılaştırılması

	KARACİĞER SİROZU		P*
	Yok (n=405, %89,2)	Var (n=49, %10,8)	
	Medyan (IQR %25-%75)		
Yaş	50 (42 -57)	52 (42,5 - 61,5)	<0,001
Steatoz Oranı	20 (10 – 40)	15 (5 - 25)	0,24
Histolojik Evre (Stage)	2 (1 - 2,75)	3 (2 - 4)	<0,001
HAI (ISHAK)	7 (6 – 8)	10 (7 - 12)	<0,001
VKİ (kg/m ²)	28,4 (22,3 - 32,3)	29,8 (25,1 - 34,3)	0,11
Trigliserit (mg/dL)	188,5 (122 - 407,25)	148 (111,5 - 537,5)	0,44
FIB-4 Skoru	0,95 (0,63 - 1,37)	2,57 (0,93 - 4,64)	<0,001
APRI Skoru	0,34 (0,23 - 0,65)	0,8 (0,39 - 1,32)	<0,001
NFS Skoru	-1,93(-3,2 , -0,94)	-0,16 (-0,89 - 1,73)	<0,001
BARD Skoru	2 (1 – 3)	3 (2 - 4)	<0,001
AST (IU/L)	47,5 (25 - 136,25)	47 (27 - 184)	0,93
ALT (IU/L)	81,5 (35,25 - 205,25)	41 (28 - 141,5)	0,017
ALP (IU/L)	80,5 (66 – 106)	100 (80,5 - 149,5)	0,006
GGT (IU/L)	39 (25 - 83,75)	71 (48 - 180)	<0,001
Total Bilirubin (mg/dL)	0,61 (0,43 - 0,94)	0,67 (0,41 - 1,20)	0,08
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,22 (0,15 - 0,32)	0,29 (0,09 - 0,67)	0,003
Total Protein (g/dL)	7,3 (7 - 7,64)	7,04 (6,7 - 7,65)	0,08
Albümin (mg/dL)	4,47 (4,2 - 4,7)	3,9 (3,1 - 4,45)	<0,001
Prothrombin Time (saniye)	1,31 (1,23 - 1,39)	1,48 (1,38 - 1,57)	<0,001
INR	1,02 (0,97 - 1,09)	1,2 (1,09 - 1,27)	<0,001
White Blood Cell (WBC) (10 ⁹ /L)	7,41 (6,24 - 8,82)	5,6 (4,65 - 7,41)	<0,001
Hemoglobin (Hg) (g/dL)	14,6 (13,43 – 16)	12,7 (10,35 - 14,55)	<0,001
Hematocrit (Htc) (%)	44,25 (40,43 - 46,5)	38,1 (31,8 - 43,95)	<0,001
Platelet (PLT) (10 ⁹ /L)	241,5 (197,25 - 283,75)	132 (105,5 - 197,5)	<0,001

* Mann-Whitney U testi. VKİ=Vücut Kitle İndeksi, APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4 HAI=Histologic Activity Index, AST=Aspartat Aminotransferaz, ALT=Alanin Aminotransferaz, GGT=Gama Glutamil Transferaz, INR= International Normalized Ratio

Skorlama sistemleri binary (iki gruplu sistem) olarak iki gruba indirgenmiş ve karaciğer siroz durumu ile arasındaki dağılımsal ilişkiler not edilmiş, skorlama sistemlerinin hastaların siroz durumu hangi ölçüde gruplandığı detaylandırılmıştır. Yapılan incelemede klinik karaciğer sirozu olmayan hasta için BARD skorlama sisteminde n=207 (%51,8) non-sirotik olarak gruplanırken, n=43 (%87,8) hasta da ise sirotik olarak not edilmiştir (p<0,001). Klinik karaciğer sirozu olmayan hasta için NFS skorlama sisteminde n=379 (94,8%) non-sirotik olarak gruplanırken, n=15 (30,6%) hasta da ise sirotik olarak not edilmiştir (p<0,001). Klinik karaciğer sirozu olmayan hasta için FIB-4 skorlama sisteminde n=382 (95,5%) non-sirotik olarak gruplanırken, n=19 (38,8%) hasta da ise sirotik olarak gruplandırılmıştır (p<0,001). Diğer taraftan klinik karaciğer sirozu olmayan hasta için APRI skorlama sisteminde n=351 (87,3%)

non-sirotik olarak not edilirken, n=15 (30,6%) hasta da ise sirotik olarak not gruplandırılmıştır (p<0,001) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. Skorlama sistemlerinin klinik karaciğer sirozu varlığına göre incelenmesi

		KLİNİK KARACİĞER SİROZU		P
		Yok (n=405, %89,2)	Var (n=49, %10,8)	
Skorlar	Subgrup	Dağılım*		
BARD	Non-sirotik	207 (%51,8)	6 (%12,2)	<0,001 ^a
	Sirotik	193 (%48,3)	43 (%87,8)	
NFS	Non-sirotik	379 (%94,8)	34 (%69,4)	<0,001 ^b
	Sirotik	21 (%5,3)	15 (%30,6)	
FIB-4	Non-sirotik	382 (%95,5)	30 (%61,2)	<0,001 ^b
	Sirotik	18 (%4,5)	19 (%38,8)	
APRI	Non-sirotik	351 (%87,3)	34 (%69,4)	0,001 ^a
	Sirotik	51 (%12,7)	15 (%30,6)	

*Parametreler frekans ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

^a Pearson ki-kare analizi ^b Fisher's exact test.

APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4

Skorlama sistemleri ve histolojik evrelemeleri (iki gruplu sistem) olarak iki gruba indirgenmiş ve histolojik evreleme ile arasındaki dağılımsal ilişkiler not edilmiş, skorlama sistemlerinin hastaların histolojik evrelerini hangi ölçüde gruplandığı detaylandırılmıştır. Yapılan incelemede non-sirotik evredeki hastalar BARD skorlama sisteminde n=204 (51,4%) hasta non-sirotik olarak gruplandırılırken, sirotik evredeki n=42 (87,5%) hasta skorlamaya göre sirotik olarak gruplandırılmıştır (p<0,001). Non-sirotik evredeki hastalar NFS skorlama sisteminde n=375 (94,5%) hasta non-sirotik olarak gruplandırılırken, sirotik evredeki n=14 (29,2%) hasta skorlamaya göre sirotik olarak gruplandırılmıştır (p<0,001). Non-sirotik evredeki hastalar FIB-4 skorlama sisteminde n=378 (95,2%) hasta non-sirotik olarak gruplandırılırken, sirotik evredeki n=18 (37,5%) hasta skorlamaya göre sirotik olarak gruplandırılmıştır (p<0,001). Non-sirotik evredeki hastalar APRI skorlama sisteminde n=353 (88,5%) hasta non-sirotik olarak gruplandırılırken, sirotik evredeki n=20 (41,7%) hasta skorlamaya göre sirotik olarak gruplandırılmıştır (p<0,001) (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. Histolojik karaciğer sirozuna göre skorlamaların incelenmesi

		HİSTOLOJİK KARACİĞER SİROZU[†]		P
		Non-sirotik (n=401, %88,3)	Sirotik (n=49, %10,8)	
Skorlar	Subgrup	Dağılım[*]		
BARD	Non-sirotik	204 (%51,4)	6 (%12,5)	<0,001^a
	Sirotik	193 (%48,6)	42 (%87,5)	
NFS	Non-sirotik	375 (%94,5)	34 (%70,8)	<0,001^b
	Sirotik	22 (%5,5)	14 (%29,2)	
FIB-4	Non-sirotik	378 (%95,2)	30 (%62,5)	<0,001^b
	Sirotik	19 (%4,8)	18 (%37,5)	
APRI	Non-sirotik	353 (%88,5)	28 (%58,3)	<0,001^a
	Sirotik	46 (%11,5)	20 (%41,7)	

**Parametreler frekans ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.*

† 4 hasta (%0,9) için evre tanımlanmadığından analizde hariç tutulmuştur.

^a Pearson ki-kare analizi ^b Fisher's exact test.

APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4

Klinik tanıya göre (NAFLD veya NASH) göre nicel parametreler kıyaslanmış ve gruplar arasındaki anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan incelemede VKİ (p=0,027), steatoz oranı (p<0,001), APRI skoru (p<0,001), AST (p<0,001), ALT (p<0,001), GGT (p<0,001) ve Total bilirubin (p=0,041) düzeyleri NASH grubunda daha yüksek seyrederken; yaş (p<0,001) ve BARD skorları (p=0,017) ise NAFLD grubunda daha yüksek seyretmiş ve ilgili farklılıklar gruplar arasında anlamlılık teşkil etmiştir. Diğer parametrelerde ise gruplara arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7. Klinik tanıya göre parametrelerin karşılaştırılması

	Klinik Tanı		P*
	NAFLD (n=325, %71,6)	NASH (n=129, %28,4)	
	Medyan (IQR)		
Yaş	51 (42 – 59)	50 (40,25 – 55)	<0,001
Steatoz Oranı	10 (5 – 20)	45 (30 - 62,5)	<0,001
Histolojik Evre (Stage)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0,98
HAI (ISHAK)	7 (6 – 9)	7 (6- 9)	0,86
VKİ (kg/m ²)	28,9 (22,9 – 31,7)	28,25 (23,63 – 33,53)	0,027
Trigliserit (mg/dL)	186 (114 – 371)	185 (120,25 – 780)	0,65
FIB-4 Skoru	0,96 (0,64 – 1,37)	1,21 (0,69 – 1,69)	0,29
APRI Skoru	0,29 (0,21 – 0,53)	0,62 (0,4 – 0,97)	<0,001
NFS Skoru	-1,65 (-3,05 , -0,82)	-1,83 (-3,17 , -0,3)	0,87
BARD Skoru	2 (1 – 3)	1,5 (1 – 2)	0,017
AST (IU/L)	31 (23 – 89)	84,5 (47,75 – 75,25)	<0,001
ALT (IU/L)	52 (25 – 144)	138,5 (79,75 – 308,75)	<0,001
ALP (IU/L)	82 (65 – 108)	83 (70,75 – 106,25)	0,18
GGT (IU/L)	36 (23 – 71)	67,5 (36,5 – 106,25)	<0,001
Total Bilirubin (mg/dL)	0,6 (0,41 – 0,91)	0,66 (0,44 – 1,1)	0,041
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,21 (0,15 – 0,33)	0,24 (0,16 – 0,36)	0,06
Total Protein (g/dL)	7,3 (6,9 – 7,59)	7,49 (7,03 – 7,8)	0,06
Albümin (mg/dL)	4,4 (4,1 – 4,6)	4,54 (4,2 – 4,76)	0,06
Prothrombin Time (saniye)	1,33 (1,24 – 1,42)	1,31 (1,21 – 1,4)	0,11
INR	1,03 (0,98 – 1,12)	1,03 (0,98 – 1,08)	0,57
White Blood Cell (WBC) (10 ⁹ /L)	7,3 (5,99 – 8,83)	7,11 (5,84 – 8,72)	0,69
Hemoglobin (Hg) (g/dL)	14,6 (13,2 – 15,8)	14,45 (13,2 – 16,03)	0,48
Hematocrit (Htc) (%)	43,8 (39,9 – 46,2)	43,35 (39,53 – 47,03)	0,33
Platelet (PLT) (10 ⁹ /L)	232 (185 – 284)	237,5 (191,75 – 270,25)	0,91

* Mann-Whitney U testi. VKİ=Vücut Kitle İndeksi, APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4 HAI=Histologic Activity Index, AST=Aspartat Aminotransferaz, ALT=Alanin Aminotransferaz, GGT=Gama Glutamil Transferaz INR=International Normalized Ratio

Genel obezite durumuna göre, üç grup arasında göre nicel parametreler kıyaslanmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan incelemede yaş (p=0,037), VKİ (p<0,001), NFS (p<0,001) ve BARD skoru (p<0,001) değerleri morbid obez grubunda en yüksek düzeyde seyrederken, obezitenin olmadığı grupta en düşük düzeyde olduğu görülmüş ve gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Diğer taraftan total protein (p=0,019) ve albümin (p=0,004) değerleri, obezitenin olmadığı grupta en yüksek düzeylerde seyrederken, morbid obezite grubunda ise en düşük düzeylerde olduğu görülmüş ve ilgili farklılıklar gruplar arasında anlamlılık teşkil etmiştir. Diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. Genel obezite gruplarına göre hastaların demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Obezite Grupları*			P*
	Yok (n=153, %33,7)	Obez (n=142, %31,3)	Morbid Obez (n=21, %4,6)	
	Medyan (IQR)			
Yaş	50 (40 – 57)	50 (43 – 57)	59 (50 – 62)	0,037
Steatoz Oranı	20 (10 – 30)	20 (10 – 35)	20 (12,5 – 35)	0,59
Histolojik Evre (Stage)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	3 (1 - 3,5)	0,19
HAI (ISHAK)	8 (6 – 9)	7 (6 – 9)	8 (6 – 10)	0,14
VKİ (kg/m ²)	26,2 (22,7 - 28,25)	31,6 (30,8 - 33,9)	42,6 (41,65 - 44,55)	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	181 (117,5 - 821,5)	186 (114 - 295)	234 (117,5 - 1100,5)	0,40
FIB-4 Skoru	0,92 (0,62 - 1,61)	0,98 (0,63 - 1,52)	1,2 (0,88 - 1,69)	0,13
APRI Skoru	0,38 (0,24 - 0,74)	0,39 (0,24 - 0,75)	0,37 (0,21 - 0,47)	0,81
NFS Skoru	-2,22 (-3,37 , -1,1)	-1,59 (-2,94 , -0,23)	0,12 (-0,78 - 1,46)	<0,001
BARD Skoru	1 (0 – 2)	2 (1 – 3)	3 (2 – 4)	<0,001
AST (IU/L)	47 (25,5 – 133)	48 (25 – 162)	51 (29 - 143,5)	0,81
ALT (IU/L)	82 (34,5 – 221)	80 (31 – 197)	52 (29 - 158,5)	0,66
ALP (IU/L)	85 (66 – 111)	81 (66 – 103)	84 (72,5 – 108)	0,46
GGT (IU/L)	42 (25 – 103)	51 (26 – 88)	38 (26,5 – 72)	0,69
Total Bilirubin (mg/dL)	0,6 (0,45 - 0,96)	0,63 (0,4 - 0,94)	0,59 (0,4 - 0,94)	0,93
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,22 (0,16 - 0,34)	0,23 (0,14 - 0,34)	0,22 (0,16 - 0,41)	0,94
Total Protein (g/dL)	7,33 (7 - 7,65)	7,3 (7 - 7,7)	7 (6,75 - 7,25)	0,019
Albümin (mg/dL)	4,48 (4,2 - 4,68)	4,4 (4,1 - 4,7)	4,2 (3,74 - 4,39)	0,004
Prothrombin Time (saniye)	1,33 (1,24 - 1,43)	1,31 (1,23 - 1,4)	1,38 (1,26 - 1,42)	0,45
INR	1,03 (0,97 - 1,12)	1,03 (0,98 - 1,09)	1,05 (0,97 - 1,09)	0,82
White Blood Cell (WBC) (10 ⁹ /L)	7,01 (5,75 - 8,6)	7,4 (5,9 - 8,87)	7,1 (6,15 - 9,5)	0,82
Hemoglobin (Hg) (g/dL)	14,8 (13,35 – 16)	14,5 (13,2 - 15,7)	13,6 (11,65 - 14,85)	0,11
Hematocrit (Htc) (%)	43,8 (40 - 46,5)	44,2 (39,8 - 46,3)	41,4 (36,85 - 43,65)	0,19
Platelet (PLT) (10 ⁹ /L)	237 (182,5 – 285)	228 (190 – 271)	241 (185 – 295)	0,64

*138 hasta (%30,4) için VKİ verisi not edilmemiştir.

**Kruskal Wallis-H testi. VKİ=Vücut Kitle İndeksi, SS=standart sapma, APRI=AST to Platelet Ratio İndeksi, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4 HAI=Histologic Activity Index, AST=Aspartat Aminotransferaz, ALT=Alanin Aminotransferaz, GGT=Gama Glutamil Transferaz INR= International Normalized Ratio

Obezite durumu binary (ikili sistem) olarak iki gruba indirgenmiş (*obez veya obez değil*), iki grup arasında nicel parametreler kıyaslanmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Beklenildiği üzere VKİ indeksi obez grubunda daha yüksek olarak not edilmiştir (p<0,001). Ek olarak NFS (p<0,001) ve BARD skoru (p<0,001) değerleri obez grubunda daha yüksek seyretmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık not edilmiştir. Diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık not edilmemiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9. İkili obezite durumuna (obezite varlığı) göre nicel parametrelerin karşılaştırılması

	Obezite (iki grup)*		P**
	Yok (n=153, %33,7)	Obez (n=163, %35,9)	
	Medyan (IQR)		
Yaş	50 (39,75 – 57)	51 (43 – 58)	0,21
Steatoz Oram	20 (10 - 32,5)	20 (10 – 30)	0,46
Histolojik Evre (Stage)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0,92
HAI (ISHAK)	7 (6 – 9)	7 (6 – 9)	0,83
VKİ (kg/m ²)	26,5 (24,43 - 28,55)	33,2 (31,2 - 36,5)	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	147,5 (96,75 - 192,5)	151 (108 – 221)	0,19
FIB-4 Skoru	0,92 (0,62 - 1,6)	0,99 (0,66 - 1,52)	0,46
APRI Skoru	0,37 (0,23 - 0,73)	0,37 (0,23 - 0,71)	0,58
NFS Skoru	-2,31 (-3,42 , -1,2)	-1,38 (-2,62 , -0,13)	<0,001
BARD Skoru	1 (0 – 2)	2 (1 – 4)	<0,001
AST (IU/L)	47 (26 - 151,5)	49 (26 – 157)	0,91
ALT (IU/L)	86,5 (35,75 - 219,5)	73 (32 – 193)	0,61
ALP (IU/L)	84 (65,5 - 110,25)	81 (67 – 104)	0,42
GGT (IU/L)	40,5 (25 - 97,5)	47 (26 – 83)	0,41
Total Bilirubin (mg/dL)	0,61 (0,45 - 0,97)	0,63 (0,4 - 0,94)	0,76
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,22 (0,16 - 0,34)	0,24 (0,14 - 0,34)	0,81
Total Protein (g/dL)	7,4 (7 - 7,7)	7,3 (6,9 - 7,7)	0,32
Albümin (mg/dL)	4,5 (4,2 - 4,7)	4,4 (4,1 - 4,68)	0,36
Prothrombin Time (saniye)	1,33 (1,24 - 1,42)	1,32 (1,23 - 1,4)	0,91
INR	1,03 (0,97 - 1,11)	1,04 (0,98 - 1,09)	0,98
White Blood Cell (WBC) (10 ⁹ /L)	6,97 (5,77 - 8,45)	7,29 (5,91 - 8,8)	0,71
Hemoglobin (Hg) (g/dL)	14,85 (13,38 – 16)	14,4 (13,1 - 15,7)	0,28
Hematocrit (Htc) (%)	43,95 (40 - 46,58)	43,1 (39,8 - 46,2)	0,62
Platelet (PLT) (10 ⁹ /L)	235,5 (183,25 - 284,5)	232 (190 – 274)	0,36

*138 hasta (%30,4) için VKİ verisi not edilmemiştir. **Mann-Whitney U testi. VKİ=Vücut Kütle İndeksi, SS=standart sapma, APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4 HAI=Histologic Activity Index, AST=Aspartat Aminotransferaz, ALT=Alanin Aminotransferaz, GGT=Gama Glutamil Transferaz INR= International Normalized Ratio

Skorlama sistemlerinin klinik karaciğer sirozu üzerindeki öngörüsü ile hastaların siroz durumu arasındaki uyum incelenmiş ve kappaya uyumluluk analizleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan incelemede farklı oranlarda, tüm skorlama sistemlerinin siroz öngörüsü ile siroz varlığı durumunda arasında uyumluluk not edilmiştir. Yapılan detaylı incelemede BARD (p<0,001; κ = 0,148) ve APRI skorları (p=0,001; κ = 0,156) ile karaciğer siroz durumu arasında zayıf düzeyde, hafif bir uyum olduğu, ilgili uyumun ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Diğer taraftan NFS (p<0,001; κ = 0,287) ve FIB-4 skorları (p<0,001; κ = 0,384) ile karaciğer siroz durumu arasında kabul edilebilir düzeyde zayıf bir uyum olduğu ve ilgili uyumların ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 4.10).

Tablo 4. 10. Karaciğer sirozu ile skorlamalar arasındaki uyum

	Klinik Karaciğer Sirozu	
	Kappa (κ)	P
BARD	0,148	<0,001
NFS	0,287	<0,001
FIB4	0,384	<0,001
APRI	0,156	0,001

APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4

Skorlama sistemlerinin klinik siroz evresi üzerindeki öngörüsü ile hastaların histolojik karaciğer siroz durumu arasındaki uyum incelenmiş ve kappa uyumluluk analizleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan detaylı incelemede BARD skoru ile histolojik karaciğer siroz durumu arasında zayıf düzeyde, hafif bir uyum olduğu, ilgili uyumun ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$; $\kappa = 0,143$). Diğer taraftan NFS ($p<0,001$; $\kappa = 0,265$), FIB-4 ($p<0,001$; $\kappa = 0,364$) ve APRI skorları ($p<0,001$; $\kappa = 0,259$) ile histolojik karaciğer siroz durumu arasında kabul edilebilir düzeyde, zayıf bir uyum olduğu ve ilgili uyumların ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11. Histolojik olarak karaciğer sirozu olan hastaların skorlamalar arasındaki uyumu

	Histolojik Karaciğer Sirozu	
	Kappa (κ)	P
BARD	0,143	<0,001
NFS	0,265	<0,001
FIB4	0,364	<0,001
APRI	0,259	<0,001

APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4

Skorlama sistemlerinin birbirleri ile uyumu ayrıca incelenmiş, bu bağlamda ağırlıklı (weighted) kappa analizleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan incelemede BARD ve APRI skorları arasında anlamlı bir uyum görülmemiştir ($p=0,565$). Diğer parametreler arasında ise belli düzeylerde uyumluluk görülmüştür ($p<0,05$). Yapılan detaylı incelemede BARD–NFS arasında ($p<0,001$; $\kappa = 0,120$) ve BARD–FIB-4 arasında ($p<0,001$; $\kappa = 0,107$) zayıf, hafif düzeyde bir uyumluluk olduğu not edilmiştir. Diğer taraftan NFS – FIB-4 skorları ($p<0,001$; $\kappa = 0,418$) ve FIB-4 – APRI skorları ($p<0,001$; $\kappa = 0,415$) arasında ise orta düzeyde bir uyumluluk görülmüştür (Tablo 4.12).

Tablo 4. 12. Skorlamaların birbiriyle uyumlarının ağırlıklı kapa analizleri

Eşleşmeler	Ağırlıklı (weighted) Kappa		%95 Güven Aralığı	
	Kappa (κ)	P	Alt sınır	Üst sınır
BARD- NFS	0,120	<0,001	0,074	0,167
BARD- FIB-4	0,107	<0,001	0,060	0,154
BARD- APRI	0,019	0,56	-0,044	0,082
NFS- FIB-4	0,418	<0,001	0,268	0,569
NFS- APRI	0,177	<0,001	0,059	0,296
FIB-4- APRI	0,415	<0,001	0,289	0,542

APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4

Skorlama sistemleri, klinik karaciğer sirozu ve histolojik karaciğer siroz durumu arasındaki uyumluluk incelenmiş, bu bağlamda ağırlıklı (weighted) kapa analizleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan incelemede tüm eşleştirmeler arasında ise belli düzeylerde uyumluluk görülmüştür ($p<0,05$). Detaylı incelemede BARD–Klinik karaciğer sirozu ($p<0,001$; $\kappa = 0,148$) ve BARD–Histolojik karaciğer sirozu ($p<0,001$; $\kappa = 0,143$) eşleştirmeleri arasında zayıf, hafif düzeyde bir uyumluluk olduğu not edilmiştir. Diğer tüm eşleştirmelerde ise kabul edilebilir düzeyde, zayıf bir uyum olduğu ve ilgili uyumların ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 4.13).

Tablo 4. 13. Skorlamaların karaciğer siroz durumundaki uyumlarının ağırlıklı kapa analizleri

Eşleşmeler	Ağırlıklı (weighted) Kappa		%95 Güven Aralığı	
	Kappa (κ)	P	Alt sınır	Üst sınır
BARD–Klinik Karaciğer Sirozu	0,148	<0,001	0,094	0,201
BARD–Histolojik Karaciğer Sirozu	0,143	<0,001	0,090	0,196
NFS–Klinik Karaciğer Sirozu	0,287	<0,001	0,149	0,425
NFS–Histolojik Karaciğer Sirozu	0,265	<0,001	0,127	0,403
FIB-4–Klinik Karaciğer Sirozu	0,384	<0,001	0,245	0,523
FIB-4–Histolojik Karaciğer Sirozu	0,364	<0,001	0,223	0,504
APRI–Klinik Karaciğer Sirozu	0,156	0,001	0,041	0,270
APRI–Histolojik Karaciğer Sirozu	0,259	<0,001	0,137	0,381

APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4

APRI, BARD, FIB-4 ve NFS skorlamalarının histolojik karaciğer sirozu üzerindeki prediktif kabiliyetleri detaylandırılmıştır. Yapılan incelemede en yüksek sensitivite BARD skorlamasında görülürken (%87,5), diğer skorlamaların evre üzerindeki sensitiviteilerinin yeterli düzeyde olmadığı ve zayıf olduğu anlaşılmıştır. Diğer taraftan evre üzerindeki en yüksek spesifisite değerleri FIB-4, NFS ve APRI skorlamalarında görülmüştür (sırasıyla %95,21; %94,46; %88,47). İlgili skorlamaların hiçbirinin PPV değerlerinin yeterli düzeyde olmadığı (tümünde <%50), NPV değerlerinin ise tüm skorlamalarda iyi düzeyde olduğu not edilmiştir (tümünde>%90). Evre üzerindeki prediktif özellikler ve tüm istatistiksel özellikler detaylı olarak Tablo 4.14'te özetlenmiştir.

Tablo 4. 14. Skorlamaların histolojik karaciğer siroz durumu (sirotik ve non-sirotik) ile 2x2 çapraz karşılaştırmalarına ait istatistiksel bilgiler ve skorlamaların *histolojik karaciğer siroz prediksyonuna* yönelik tanısal özellikleri

<i>Skorlar</i>	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV	LR (+)	LR (-)
APRI	%41,67	%88,47	%30,3	%92,65	3,6	0,66
BARD	%87,5	%51,39	%17,87	%97,14	1,8	0,24
FIB-4	%37,5	%95,21	%48,65	%92,65	7,8	0,66
NFS	%29,17	%94,46	%38,89	%91,69	5,3	0,75

PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer; LR (+): Pozitif olabilirlik (likelihood-ratio); LR (-): Negatif olabilirlik (likelihood-ratio), APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4

APRI, BARD, FIB-4 ve NFS skorlamalarının *linik karaciğer sirozu* üzerindeki prediktif kabiliyetleri detaylandırılmıştır. Yapılan incelemede en yüksek sensitivite BARD skorlamasında görülürken (%87,76), diğer skorlamaların klinik karaciğer sirozu üzerindeki sensitiviteilerinin yeterli düzeyde olmadığı ve zayıf olduğu anlaşılmıştır. Diğer taraftan klinik karaciğer sirozu üzerindeki en yüksek spesifisite FIB-4, NFS ve APRI skorlamalarında görülmüştür (sırasıyla %95,5; %94,75; %87,31). İlgili skorlamaların hiçbirinin PPV değerlerinin yeterli düzeyde olmadığı (tümünde <%50), NPV değerlerinin ise tüm skorlamalarda iyi düzeyde olduğu not edilmiştir (tümünde>%90). Klinik karaciğer sirozuna yönelik prediktif özellikler ve tüm istatistiksel özellikler detaylı olarak Tablo 4.15'te özetlenmiştir.

Tablo 4. 15. Skorlamaların klinik karaciğer siroz durumu (siroz var veya yok) ile 2x2 çapraz karşılaştırmalarına ait istatistiksel bilgiler ve *siroz prediksyonuna* yönelik tanısal özellikleri

<i>Skorlar</i>	<i>Sensitivite</i>	<i>Spesifisite</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR (+)</i>	<i>LR (-)</i>
APRI	%30,61	%87,31	%22,73	%91,17	2,4	0,79
BARD	%87,76	%51,75	%18,22	%97,18	1,8	0,24
FIB-4	%38,78	%95,5	%51,35	%92,72	8,6	0,64
NFS	%30,61	%94,75	%41,67	%91,77	5,8	0,73

PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer; LR (+): Pozitif olabilirlik (likelihood-ratio); LR (-): Negatif olabilirlik (likelihood-ratio), APRI=AST to Platelet Ratio İndeks, NFS=NAFLD Fibrosis Score, FIB-4=Fibrosis 4

5. TARTIŞMA

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve/veya NASH hastalarında ileri evre fibrozisi saptamak, tedavi ve takip açısından çok önemlidir. Özellikle önemli oranda fibrozisin olması mortalite ve morbidite oranlarının artmasına neden olmaktadır (149). Kişisel risk faktörleri değişkenlik göstermekte ve tanı koymada kullanışsız olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda NAFLD için altın standart olan karaciğer biyopsisine alternatif olarak çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (150). Bu skorlama sistemleri genellikle basit biyokimyasal parametrelerden yararlanılarak hesaplanır. Çeşitli çalışmalar, invaziv olmayan testler kullanarak karaciğer fibrozisini değerlendirmenin en iyi yöntemini araştırmıştır. Biz de çalışmamızda APRI, BARD, FIB-4 ve NFS skorlama sistemlerini ele aldık ve bu dört testin fibrozis belirleme ve öngörebilme yeteneklerini araştırmayı amaçladık.

Türker ve ark. (151)'nin 2021 yılında yaptığı bir çalışmada NAFLD, NASH ve sağlıklı gruplar üzerinde APRI, FIB-4 ve NFS skorlarını karşılaştırmışlar. Tüm skorlar NASH grubunda sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuş. Trigliserit düzeyleri ve VKİ NAFLD grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. APRI, NFS ve FIB-4 skorları NASH grubunda sağlıklı guruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Biz de bu çalışmaya benzer olarak; klinik NAFLD veya NASH tanısı konulan hastalarda yaptığımız çalışmada; NASH hastalarında, steatoz oranı ($p<0,001$), APRI skoru ($p<0,001$), AST ($p<0,001$), ALT ($p<0,001$), GGT ($p<0,001$) ve total bilirubin ($p=0,041$) düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. NAFLD grubunda ise; yaş ($p<0,001$) ve BARD skorları ($p=0,017$) ise daha yüksek seyretmiş ve ilgili farklılıklar gruplar arasında anlamlılık teşkil etmiştir. Bizim çalışmamızda; BARD skorunda diğer çalışma ile görülen farklılığın, çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmamasından kaynaklanabileceği lehinde yorumladık.

Lavin ve arkadaşlarının bariatrik cerrahi planlanan obezite hastalarında yaptığı çalışmada NAFLD prevalansı %63, siroz prevalansı %2 bulunmuştur (152). Ong ve arkadaşlarının morbid obez hastalarda yaptığı çalışmada ise hastaların %95'inde NAFLD %20-30 NASH ve %10'unda ileri fibroz saptanmıştır (153). Sonuç olarak morbid obezitelere NASH prevalansı ortalama %33 olup (%10-%56) NASH gelişimi için normal popülasyona göre artmış risk bulunmaktadır. Çalışmamızda hastalarımızın 142'sinde (%31,3) obezite ($VKİ\geq 30$) vardı. Aynı zamanda hastaların 21'i (%4,6) morbid obez ($VKİ\geq 40$) olarak saptandı. Obezite olmayan ise 153 (%33,7) hastamız vardı. Bu hasta grupları (obeziteye sahip olmayan, obez ve morbid obez) arasında fibrozis evreleri arasında anlamlı bir farklılık saptayamadık. Bu sonuç

bizim çalışmamızın retrospektif karakterde olması ve bazı hastaların VKİ değerlerine tam sahip olamamız nedeniyle olmuş olabileceğini düşündük.

Qadri ve ark. (154)'nin yaptığı bir çalışmada obeziteye sahip ve karaciğer biyopsisi yapılan NAFLD'li hastalarda en iyi fibrozis belirteci FIB-4 olarak bulunurken, NFS'nin tekrar kesme değerine ihtiyaç duyduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki obezite ile uyumlu olan hasta grubunda ise; NFS ve BARD skoru diğer skorlara göre istatistiki olarak anlamlı gelmiştir. Bizim çalışmamızda ki farklılığın; çalışmamızın retrospektif olması ve bazı hastaların VKİ değerlerine tam olarak sahip olmamız nedeniyle olmuş olabileceğini düşündük.

Yonussi ve ark. (155)'nin 2016 yılında yaptığı bir meta analizde; 729 çalışmanın incelenmesinde NAFLD'li hastalarda Tip 2 DM oranını %22,5 olarak saptamışlar. Muzica ve ark. (156)'nin 2020 yılında yaptığı başka bir çalışmada ise NAFLD'li hastalarda Tip 2 DM görülme oranı %9,8 ila %17,8 arasında değişen oranlarda bulmuşlardı. Biz de çalışmamızda NAFLD ve/veya NASH'e sahip olan hastalarda Tip 2 DM görülme oranı %35,4 olarak tespit ettik. Bizim çalışmamızda literatürden daha yüksek oranda Tip 2 DM bulunması; çalışma grubumuzda NASH hasta grubunun yer alması ve bu da sadece NAFLD grubunun olduğu örneklem kümelerine göre daha spesifik bir örneklem içinde olmamızdan kaynaklanabileceğini düşündük.

Mcperson ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada biyopsiyle kanıtlanmış NAFLD olan 145 hasta incelendi. NFS, FIB-4 skoru, BARD skoru, APRI skoru ve AST/ALT oranı birlikte değerlendirildi. Buna göre FIB-4 skoru ileri evre fibrozisi saptamada diğerlerine göre üstün bulundu (113). ABD de 541 hasta ile yapılan başka bir çalışmada FIB -4 skoru beraber değerlendirildiği diğer noninvaziv skorlamalara göre fibrozis tahmininde daha üstün olduğu tespit edildi (AUROC: 0,802) (150). Yine NAFLD'li 320 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada karaciğerle ilgili olumsuz durumları öngörmede AUROC: 0,81, karaciğer nakli ve ölüm riski öngörmede AUROC: 0,67 olarak saptandı (157).

Tüm bu çalışmalar ışığında FIB-4 skorunun; ileri evre fibrozisi diğer testlere kıyasla daha iyi oranda saptaması, kolay hesaplanması ve vücut kitle indeksinden etkilenmemesi bu skorlamanın avantajları olarak tespit edildi (158).

Wai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada karaciğer fibrozunun AST ve PLT üzerindeki etkilerini güçlendirmek amacıyla AST/ PLT indeksi geliştirilmiş ve AUROC değeri 0,8 olarak saptanmıştır (117). Hastaların %51'inde anlamlı fibrozisi, %81'inde sirozu doğru tahmin edebilmiştir (117). Bu çalışmada ileri evre fibrozis için eşik değer > 1,5 olarak alınmıştır (117). 2008 yılında Khan DA ve arkadaşları tarafından karaciğer biyopsisi yapılan ve henüz

tedavi almamış 120 kronik hepatit C hastası incelenmiştir. APRI indeksi, bu hastaların %48 inde anlamlı fibrozisi, %66'da ileri fibrozisi doğru şekilde öngörebilmiştir (159).

2012 yılına ait 126 NAFLD hastası ile yapılan çalışmada ileri fibrozisi değerlendirmede karaciğer biyopsisi ile beraber NFS ve BARD skorları değerlendirilmiştir. AUROC değeri BARD ve NFS'de sırasıyla 0,86 ve 0,91 olarak bulunmuştur. Her iki skor da ilerlemiş fibrozisi dışlamada ve karaciğer biyopsi sıklığını azaltmada etkili bulunmuştur (160). Aynı çalışmada NAFLD hastalarında; diyabet olması, yaşın ileri olması, PLT sayısının 200'ün altında olması, AST/ALT oranının 0,8 veya üzerinde olması ileri fibrozis için risk faktörleri olarak belirtilmiştir (160).

Bizim çalışmamızda; karaciğer sirozu olmayan hastalar için BARD, NFS, FIB-4, APRI skorlarının etkinliğini incelediğimizde bütün skorlama sistemlerinin karaciğer sirozunu tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Aynı zamanda her bir skor non-sirotik grupta, sirotik gruplara göre daha yüksek tahmin edicilik gösterdi.

Çalışmamızda, karaciğer sirozu tanısı koymak için FIB-4, BARD, NFS ve APRI skorlarına Cohen's Kappa analizi yapılmıştır ve farklı oranlarda tüm skorlama sistemlerinin siroz öngörüsü ile siroz varlığını saptaması bakımından skorlar arasında uyumluluk saptanmıştır. Çalışmamızda; FIB-4 skoru ($p < 0,001$; $\kappa = 0,384$) ile klinik olarak karaciğer sirozu tanısını saptama bakımından diğer üç skora göre en yüksek Kappa değerine sahip olup, siroz tanısı elde etmek için en güçlü öngörücü olarak saptanmıştır. NFS ($p < 0,001$; $\kappa = 0,287$) ve APRI skorları ($p = 0,001$; $\kappa = 0,156$) ise orta düzeyde uyum göstermiştir. Diğer taraftan BARD ($p < 0,001$; $\kappa = 0,148$) skoru en düşük kappa değerine sahip olup, en düşük uyumu göstermiştir. Ayrıca HAI evrelemesine göre fibrozis skoru 4 ve üzerinde olan hastalarda; FIB-4 ($p < 0,001$; $\kappa = 0,364$) skoru en yüksek Cohen's Kappa değerine sahiptir ve diğer testlere göre en güçlü öngörücü olarak kabul edilebilir. NFS ($p < 0,001$; $\kappa = 0,265$) ve APRI skorları ($p < 0,001$; $\kappa = 0,259$) benzer uyum düzeylerine sahip ve orta düzeyde güçlü bir uyumu gösterdi. BARD skoru ($p < 0,001$; $\kappa = 0,143$) ise diğer üç skorlama sistemine göre daha düşük uyumu sergilemektedir. Literatürde; bu dört skoru klinik karaciğer sirozu ve histolojik karaciğer sirozu açısından, kappa analizi ile karşılaştıran çalışmalar yetersizdir ve bu sonuçlarla literatüre katkıda bulunduğumuzu düşünüyoruz.

Xiago ve ark. (161)'nin yaptığı bir çalışmada NFS, FIB-4, APRI, shear dalga elastografisi ve manyetik rezonans elastografinin karşılaştırması yapılmış ve NFS ve FIB-4 skorları muhtemel ileri fibrozisi tespit etmek için en iyi tanısal performansı sunmuştur. Biz de çalışmamızda literatürle benzer olarak; NFS, FIB-4, APRI ve BARD skorlarını ikili gruplar halinde ağırlıklı (weighted) Kappa analizi ve %95 güven aralığında incelediğimizde; BARD–

NFS arasında ($p < 0,001$; $\kappa = 0,120$) ve BARD–FIB-4 arasında ($p < 0,001$; $\kappa = 0,107$) zayıf, hafif düzeyde bir uyumluluk olduğu görülmüş ve bu uyum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. BARD ve APRI skorları arasında ise anlamlı bir uyum ($\kappa = 0,019$) görülmemiştir ($p = 0,565$). NFS – FIB-4 skorları ($p < 0,001$; $\kappa = 0,418$) ve FIB-4 – APRI skorları ($p < 0,001$; $\kappa = 0,415$) arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı ve bu testler arasındaki uyum, diğer çiftlerden daha güçlü olarak saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda bu dört skorlama sistemi klinik olarak karaciğer sirozu tanısı ve histolojik karaciğer sirozu tanısı (HAI Skoru) arasındaki uyumluluk, ikili gruplar halinde ağırlıklı (weighted) Kappa analizi ve %95 güven aralığında incelendi. Yapılan incelemede tüm eşleştirmeler arasında ise belli düzeylerde uyumluluk görülmüştür ($p < 0,05$). FIB-4 skoru ile klinik karaciğer sirozu ($\kappa = 0,384$), histolojik karaciğer sirozu arasındaki ($\kappa = 0,364$) ağırlıklı Kappa değeri en yüksektir ve bu iki skorlama sistemi arasındaki uyum diğer çiftlerden daha güçlüdür. BARD–Klinik Karaciğer sirozu tanısı ($p < 0,001$; $\kappa = 0,148$) ve BARD–Histolojik Karaciğer Siroz tanısı ($p < 0,001$; $\kappa = 0,143$) eşleştirmeleri arasında ise uyum en düşüktür. Diğer çiftlerde ise orta düzeyde uyum gözlemlenmiştir.

Yukarıda anlatılan literatür çalışmalarında, bu dört skorun değişik derecelerde fibrozisi öngörmeye önemli olduğu görülmektedir. Biz de yaptığımız bu çalışmada karaciğer sirozu ve HAI evrelemelerinde APRI, BARD, NFS ve FIB-4 skorlarının prediktif değerlerini araştırdık. Yapılan incelemede BARD skorunun klinik karaciğer sirozu tanısı (%87,76), histolojik karaciğer sirozu tanısı (%87,50) için en yüksek sensitivite değerine sahip olduğunu gördük. Diğer skorların ise sensitivite değerlerinin zayıf olduğunu tespit ettik. BARD skoruna bu açıdan bakıldığında uygun bir tarama testi olarak kullanmanın çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu görüldü. Ancak BARD skorunun klinik karaciğer sirozu tanısı (%51,75) ve histolojik karaciğer sirozu tanısı (%51,39) için diğer skorlara göre düşük spesifitesinin olması nedeniyle tarama testi olarak kullanımında biyopsiye yanlış yönlendirme açısından zayıf bir test olduğu saptanmış olup diğer testlerin kullanımının da gözden kaçırılmaması gerektiği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamız sonucunda; FIB-4 skorunun klinik karaciğer sirozu tanısı için (%95,5), histolojik karaciğer sirozu tanısı (%95,21) için spesifitesi en yüksek skorlama olarak bulundu. Çalışmamızda hem klinik olarak hem de histolojik olarak karaciğer sirozunu gösteren fibrozisi öngörebilmek ve saptamak için en uygun skorlamanın FIB-4 olduğu saptandı. Bu bilgiler ışığında bu dört testin tarama testi olarak kullanımında spesifite ve sensitivite farklılıkları akıldan çıkarılmamalıdır. Ayrıca çalışmamızın retrospektif karakterde olması, sağlıklı grubumuzun olmaması ve tek bir ırk üzerinde çalışmamız, bu çalışmanın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve/veya NASH'e sahip olan ve karaciğer biyopsisi yapılmış 454 hastanın sonuçlarını retrospektif olarak inceledik. Hastaların arşiv verilerini kullanarak NFS, FIB-4, APRI ve BARD skorlarını hesaplayarak bu skorları karşılaştırdık. Bu testler arasında, çalışmamız sonucunda uygulanabilirlik ve prediktivite açısından en uygun skorun FIB-4 olduğu sonucuna vardık. Ayrıca; çalışmamız sonucunda bu dört skorun fibrozisi belirlemede değişik derecelerde faydalı olduğunu saptadık. Ancak bu çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı, bu dört skoru karşılaştırmak için daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
3. Doycheva I, Issa D, Watt KD, Lopez R, Rifai G, Alkhouri N. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly increasing indication for liver transplantation in young adults in the United States. *Journal of clinical gastroenterology*. 2018;52(4):339-46.
4. Tinajero MG, Malik VS. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: a global perspective. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2021;50(3):337-55.
5. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-11.
6. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine*. 2018;97(13):e0214.
7. Powell EE, Wong VW-S, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*. 2021;397(10290):2212-24.
8. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022;71(5):1006-19.
9. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
10. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1898-906.
11. Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors. *World journal of gastroenterology*. 1999;5(4):301.
12. Standish R, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs A, Dhillon A. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut*. 2006;55(4):569-78.
13. Davison BA, Harrison SA, Cotter G, Alkhouri N, Sanyal A, Edwards C, et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *Journal of hepatology*. 2020;73(6):1322-32.
14. Vali Y, Lee J, Boursier J, Petta S, Wonders K, Tiniakos D, et al. Biomarkers for staging fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease (the LITMUS project): a comparative diagnostic accuracy study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2023;8(8):714-25.
15. Mózes FE, Lee JA, Vali Y, Alzoubi O, Stauffer K, Trauner M, et al. Performance of non-invasive tests and histology for the prediction of clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant data meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2023;8(8):704-13.
16. Dobbie LJ, Burgess J, Hamid A, Nevitt SJ, Hydes TJ, Alam U, et al. Effect of a Low-Calorie Dietary Intervention on Liver Health and Body Weight in Adults with Metabolic-Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2024;16(7):1030.

17. Tomic D, Kemp WW, Roberts SK. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(10):1103-15.
18. Smith BW, Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2011;48(3):97-113.
19. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *Journal of hepatology*. 2012;56(1):234-40.
20. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N, editors. *Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Seminars in liver disease; 2012: Thieme Medical Publishers.
21. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase A, Mandolesi D, Montrone L, et al. the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease—availability and accuracy of non-invasive methods. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(4):392-400.
22. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The lancet gastroenterology & hepatology*. 2022;7(9):851-61.
23. Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *Journal of Hepatology*. 2023.
24. Zhang X, Heredia NI, Balakrishnan M, Thrift AP. Prevalence and factors associated with NAFLD detected by vibration controlled transient elastography among US adults: Results from NHANES 2017–2018. *PloS one*. 2021;16(6):e0252164.
25. Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Suman A, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;65(4):1132-44.
26. Day CP, James OF. *Steatohepatitis: a tale of two “hits”?* : Elsevier; 1998. p. 842-5.
27. Perry RJ, Kim T, Zhang X-M, Lee H-Y, Pesta D, Popov VB, et al. Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver-targeted mitochondrial uncoupler. *Cell metabolism*. 2013;18(5):740-8.
28. Novo E, Parola M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis. *Fibrogenesis & tissue repair*. 2008;1:1-58.
29. Ikejima K, Okumura K, Lang T, Honda H, Abe W, Yamashina S, et al. The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology research*. 2005;33(2):151-4.
30. Sargin H, Sargin M, Gozu H, Orcun A, Baloglu G, Ozisik M, et al. Is adiponectin level a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic male patients? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2005;11(37):5874.
31. Sanyal AJ, Campbell–Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1183-92.
32. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012;18(21):2609.
33. Mallat A, Lotersztajn S. Endocannabinoids and liver disease. I. Endocannabinoids and their receptors in the liver. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2008;294(1):G9-G12.
34. Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, Mancina R, Cespiati A, Petta S, et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *Journal of internal medicine*. 2018;283(4):356-70.
35. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Alkhoury N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019;16(9):517-30.

36. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-46.
37. 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):815-23.
38. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC medicine*. 2017;15:1-6.
39. Kalia HS, Gaglio PJ. The prevalence and pathobiology of nonalcoholic fatty liver disease in patients of different races or ethnicities. *Clinics in liver disease*. 2016;20(2):215-24.
40. Kotronen A, Johansson L, Johansson L, Roos C, Westerbacka J, Hamsten A, et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia*. 2009;52:1056-60.
41. Walker RW, Lê K-A, Davis J, Alderete TL, Cherry R, Lebel S, et al. High rates of fructose malabsorption are associated with reduced liver fat in obese African Americans. *Journal of the American College of Nutrition*. 2012;31(5):369-74.
42. Loomba R, Schork N, Chen C-H, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B, et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1784-93.
43. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis. *BioMed research international*. 2015;2015.
44. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *Journal of hepatology*. 2018;68(2):268-79.
45. Caldwell SH, Ikura Y, Iezzoni JC, Liu Z. Has natural selection in human populations produced two types of metabolic syndrome (with and without fatty liver)? *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22:S11-S9.
46. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(12):1096-106.
47. Verweij N, Haas ME, Nielsen JB, Sosina OA, Kim M, Akbari P, et al. Germline mutations in CIDEB and protection against liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(4):332-44.
48. Chen FJ, Yin Y, Chua BT, Li P. CIDE family proteins control lipid homeostasis and the development of metabolic diseases. *Traffic*. 2020;21(1):94-105.
49. Xu W, Wu L, Yu M, Chen F-J, Arshad M, Xia X, et al. Differential roles of cell death-inducing DNA fragmentation factor- α -like effector (cide) proteins in promoting lipid droplet fusion and growth in subpopulations of hepatocytes* \diamond . *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291(9):4282-93.
50. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):745-50.
51. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, 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(7):1592-609.
52. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Jama*. 2015;313(22):2263-73.
53. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2015;13(4):643-54. e9.

54. Sberna A, Bouillet B, Rouland A, Brindisi M, Nguyen A, Mouillot T, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2018;35(3):368-75.
55. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Annals of hepatology*. 2007;6(3):161-3.
56. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30(6):1356-62.
57. Padda J, Khalid K, Khedr A, Tasnim F, Al-Ewaidat OA, Cooper AC, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with diabetes mellitus. *Cureus*. 2021;13(8).
58. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *Bmj*. 2011;343.
59. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691-705.
60. Younossi Z, Henry L. Contribution of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver-related morbidity and mortality. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1778-85.
61. Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics. *Liver International*. 2020;40:77-81.
62. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-65.
63. Mustapic S, Ziga S, Matic V, Bokun T, Radic B, Lucijanac M, et al. Ultrasound grade of liver steatosis is independently associated with the risk of metabolic syndrome. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;2018.
64. Tovo CV, Villela-Nogueira CA, Leite NC, Panke CL, Port GZ, Fernandes S, et al. Transient hepatic elastography has the best performance to evaluate liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of hepatology*. 2019;18(3):445-9.
65. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen I, Christoffersen P, Jensen L, Sørensen T, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*. 2004;53(5):750-5.
66. Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012;18(29):3782.
67. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
68. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
69. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS medicine*. 2020;17(4):e1003100.
70. Wong VWS, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017—part 1: definition, risk factors and assessment. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018;33(1):70-85.

71. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS medicine*. 2018;15(3):e1002542.
72. Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;199(7):830-41.
73. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2014;11(7):e1001680.
74. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2013;108(6):952-8.
75. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *Journal of hepatology*. 2015;62(1):S47-S64.
76. Jegatheesan P, De Bandt J-P. Fructose and NAFLD: the multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients*. 2017;9(3):230.
77. Alswat KA, Fallatah HI, Al-Judaibi B, Hussien A, Al-Hamoudi WK, Qutub AN, et al. Position statement on the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Saudi Medical Journal*. 2019;40(6):531.
78. Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, Levistky J, Tokat Y, Ghobrial M, et al. International liver transplantation consensus statement on end-stage liver disease due to nonalcoholic steatohepatitis and liver transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):45-56.
79. Yilmaz Y. fructose in non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(10):1135-44.
80. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *Journal of hepatology*. 2012;56(6):1384-91.
81. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2009;7(2):234-8.
82. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut*. 2010;59(10):1410-5.
83. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2019;71(4):793-801.
84. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42(1):44-52.
85. Williams R, Alexander G, Armstrong I, Baker A, Bhala N, Camps-Walsh G, et al. Disease burden and costs from excess alcohol consumption, obesity, and viral hepatitis: fourth report of the Lancet Standing Commission on Liver Disease in the UK. *The Lancet*. 2018;391(10125):1097-107.
86. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013;230(2):258-67.
87. Velasco JV-R, García-Jiménez E, García-Zermeño K, Morel-Cerda E, Aldana-Ledesma J, Castro-Narro G, et al. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*. 2019;84(4):472-81.

88. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of medicine*. 2011;43(8):617-49.
89. Golabi P, Fukui N, Paik J, Sayiner M, Mishra A, Younossi ZM. Mortality risk detected by atherosclerotic cardiovascular disease score in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology communications*. 2019;3(8):1050-60.
90. Pisetta C, Chillè C, Pelizzari G, Pigozzi MG, Salvetti M, Painsi A, et al. Evaluation of cardiovascular risk in patient with primary non-alcoholic fatty liver disease. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2020;27:321-30.
91. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;64(4):638-52.
92. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(12):2166-71.
93. Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism*. 2011;60(5):735-9.
94. Yilmaz Y, Alahdab YO, Yonal O, Kurt R, Kedrah AE, Celikel CA, et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Metabolism*. 2010;59(9):1327-30.
95. Kipridou S, Liava C, Kalogirou M, Akriviadis E, Sinakos E. Chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: What the Hepatologist should know? *Annals of Hepatology*. 2020;19(2):134-44.
96. Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: cofactors for progressive fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2018;68(2):251-67.
97. Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, Neuschwander-Tetri BA, Janney CG, Bacon BR, et al. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Modern pathology*. 2003;16(1):49-56.
98. Choi HS, Brouwer WP, Zanjir WM, de Man RA, Feld JJ, Hansen BE, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with liver-related outcomes and all-cause mortality in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2020;71(2):539-48.
99. Chan AW, Wong GL, Chan HY, Tong JH, Yu YH, Choi PC, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2017;32(3):667-76.
100. Chan TT, Chan WK, Wong GL-H, Chan AW-H, Mustapha NRN, Chan SL, et al. Positive hepatitis B core antibody is associated with cirrhosis and hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2020;115(6):867-75.
101. Ergenc I, Gokcen P, Adali G, Kani HT, Demirtas CO, Gunduz F, et al., editors. High incidence of hepatitis B core antibody positivity in metabolic-associated fatty liver disease-related cirrhosis. *Hepatology Forum*; 2021: Turkish Association for the Study of the Liver.
102. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallée M, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *Journal of hepatology*. 2004;40(3):484-90.
103. Paziienza V, Clément S, Pugnale P, Conzelman S, Foti M, Mangia A, et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology*. 2007;45(5):1164-71.
104. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(18):1675-85.

105. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*. 2011;54(2):463-71.
106. Duvnjak M, Lerotić I, Baršić N, Tomašić V, Jukić LV, Velagić V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007;13(34):4539.
107. Farrell GC, Van Rooyen D, Gan L, Chitturi S. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications. *Gut and liver*. 2012;6(2):149.
108. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(42):5286.
109. Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(6):643-50.
110. Hübscher S. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology*. 2006;49(5):450-65.
111. Zatloukal K, French SW, Stumtpner C, Strnad P, Harada M, Toivola DM, et al. From Mallory to Mallory–Denk bodies: what, how and why? *Experimental cell research*. 2007;313(10):2033-49.
112. Goldstein NS, Hastah F, Galan MV, Gordon SC. Fibrosis heterogeneity in nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus needle core biopsy specimens. *American journal of clinical pathology*. 2005;123(3):382-7.
113. 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(9):1265-9.
114. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
115. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
116. Park H, Kim SU, Kim D, Ahn SH, Han K-H, Chon CY, et al. Optimal time for restoring the reliability of liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B experiencing acute exacerbation. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(7):602-7.
117. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
118. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2013;158(11):807-20.
119. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008;57(10):1441-7.
120. Berná G, Romero-Gomez M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management. *Liver International*. 2020;40:102-8.
121. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55:885-904.

122. Kim D, Murag S, Cholankeril G, Cheung A, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Physical activity, measured objectively, is associated with lower mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(6):1240-7. e5.
123. Montemayor S, Mascaró CM, Ugarriza L, Casares M, Llompарт I, Abete I, et al. Adherence to mediterranean diet and NAFLD in patients with metabolic syndrome: the FLIPAN study. *Nutrients*. 2022;14(15):3186.
124. Qiu S, Cai X, Sun Z, Li L, Zügel M, Steinacker JM, et al. Association between physical activity and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2017;10(9):701-13.
125. Wang S-t, Zheng J, Peng H-w, Cai X-l, Pan X-t, Li H-q, et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC gastroenterology*. 2020;20:1-12.
126. Yuan S, Chen J, Li X, Fan R, Arsenault B, Gill D, et al. Lifestyle and metabolic factors for nonalcoholic fatty liver disease: Mendelian randomization study. *European journal of epidemiology*. 2022;37(7):723-33.
127. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SR, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2018;392(10152):1015-35.
128. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical reports*. 2013;1(1):57-64.
129. Said A, Akhter A. Meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis. *Annals of hepatology*. 2017;16(4):538-47.
130. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology*. 2014;60(6):2008-16.
131. Wang Z, Du H, Zhao Y, Ren Y, Ma C, Chen H, et al. Response to pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with vs. without type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1111430.
132. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Current osteoporosis reports*. 2010;8:178-84.
133. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Jama*. 2007;298(10):1180-8.
134. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes care*. 2011;34(6):1369-71.
135. Attaran F, Emami S, Sohrabi M, Malek M, Ajdarkosh H, Khoonsari M, et al. Effect of Empagliflozin and Pioglitazone on left ventricular function in patients with type two diabetes and nonalcoholic fatty liver disease without established cardiovascular disease: a randomized single-blind clinical trial. *BMC gastroenterology*. 2023;23(1):327.
136. Mantovani A, Beatrice G, Petracca G, Pampagnin F, Sandri D, Targher G. GLP-1 receptor agonists for NAFLD treatment in patients with and without type 2 diabetes: an updated meta-analysis. *Open Exploration*; 2020. p. 108-23.
137. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, Toda N, et al. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *The Scientific World Journal*. 2012;2012.
138. Vogli S, Naska A, Marinos G, Kasdagli M-I, Orfanos P. The Effect of Vitamin E Supplementation on Serum Aminotransferases in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(17):3733.

139. Wang MY, Prabakar K, Găman MA, Zhang JL. Vitamin E supplementation in the treatment on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Evidence from an umbrella review of meta-analysis on randomized controlled trials. *Journal of Digestive Diseases*. 2023;24(6-7):380-9.
140. Cheng P, Wang L, Ning S, Liu Z, Lin H, Chen S, et al. Vitamin E intake and risk of stroke: a meta-analysis. *British journal of nutrition*. 2018;120(10):1181-8.
141. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*. 2011;306(14):1549-56.
142. Miller III ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of internal medicine*. 2005;142(1):37-46.
143. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2010;341.
144. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2004;292(14):1724-37.
145. Karlsson J, Taft C, Ryden A, Sjöström L, Sullivan M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *International journal of obesity*. 2007;31(8):1248-61.
146. Özalp B, KÜRKLÜ NS. Obezite ve COVID-19. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2020;5(2):211-4.
147. Luo RB, Suzuki T, Hooker JC, Covarrubias Y, Schlein A, Liu S, et al. How bariatric surgery affects liver volume and fat density in NAFLD patients. *Surgical endoscopy*. 2018;32:1675-82.
148. Meritsi A, Latsou D, Manesis E, Gatos I, Theotokas I, Zoumpoulis P, et al. Noninvasive, Blood-Based Biomarkers as Screening Tools for Hepatic Fibrosis in People With Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2022;40(3):327-38.
149. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54.
150. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2009;7(10):1104-12.
151. Türker F, Oral A, Şahin T, Türker BÇ, Kocak E, Ataoğlu HE, et al. Does the FT3-to-FT4 ratio easily predict the progression of NAFLD and NASH cirrhosis? *Journal of International Medical Research*. 2021;49(11):03000605211056841.
152. Lavín-Alconero L, Fernández-Lanas T, Iruzubieta-Coz P, Arias-Loste MT, Rodriguez-Duque JC, Rivas C, et al. Efficacy and safety of endoscopic sleeve gastropasty versus laparoscopic sleeve gastrectomy in obese subjects with Non-Alcoholic SteatoHepatitis (NASH): study protocol for a randomized controlled trial (TESLA-NASH study). *Trials*. 2021;22:1-11.
153. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obesity surgery*. 2005;15(3):310-5.
154. Qadri S, Ahlholm N, Lønsmann I, Pellegrini P, Poikola A, Luukkonen PK, et al. Obesity modifies the performance of fibrosis biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(5):e2008-e20.
155. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.

156. Muzica CM, Sfarti C, Trifan A, Zenovia S, Cuciureanu T, Nastasa R, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020;2020:6638306.
157. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(4):782-9. e4.
158. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(2):475.
159. Khan DA, Fatima-Tuz-Zuhra KF, Mubarak A. Evaluation of diagnostic accuracy of APRI for prediction of fibrosis in hepatitis C patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008;20(4):122-6.
160. Cichoż-Lach H, Celiński K, Prozorow-Król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2012;18(12):CR735.
161. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486-501.