



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NONALKOLİK STEATOHEPATİT HASTALARININ RETROSPEKTİF ONUNCU
YIL DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Duygu YANIK

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2021



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NONALKOLİK STEATOHEPATİT HASTALARININ RETROSPEKTİF ONUNCU
YIL DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Duygu YANIK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Murat KIYICI

Bursa-2021

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Şekiller Listesi.....	iv
Tablolar Listesi.....	v
Özet.....	vi
İngilizce Özet.....	vii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	27
Bulgular.....	29
Tartışma ve Sonuç.....	46
Kaynaklar.....	51
Teşekkür.....	56
Özgeçmiş.....	57

KISALTMALAR

- 2D SWE:** 2 boyutlu shear-wave elastography
- AASLD:** American Association for the Study of Liver Diseases
- ADA:** American Diabetes Association
- AKŞ:** Açlık kan şekeri
- ALB:** Albümin
- ALP:** Alkalen fosfataz
- ALT:** Alanin aminotransferaz
- AMA:** Anti mitokondriyal antikor
- ANA:** Anti nükleer antikor
- ASMA:** Anti düz kas antikoru
- AST:** Aspartat aminotransferaz
- BKİ:** Beden kitle indeksi
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- DB:** Direkt bilirubin
- DM:** Diyabetes mellitus
- EASD:** European Association for the Study of Diabetes
- Fibroscan:** Vibration-controlled transient elastography (VCTE)
- GGT:** Gama glutamil transferaz
- GLP-1R:** Glukagon benzeri peptid reseptör-1
- HbA1c:** Glikolize hemoglobin
- HCC:** Hepatosellüler kanser
- HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein
- HGB:** Hemoglobin
- HOMA-IR:** Homeostasis model assessment of insulin resistance
- HU:** Hounsfield ünite
- IL-8:** İnterlökin 8
- LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein
- MR:** Manyetik rezonans
- MRE:** Manyetik rezonans elastografi
- MRS:** Manyetik rezonans spektroskopi

NAFLD: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NAS: NAFLD aktivite skoru
NASH: Nonalkolik steatohepatit
PDFF: Proton density fat fraction
PLT: Platelet
PPAR- α : Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör alfa
PPAR- γ : Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama
pSWE: Point shear-wave elastography
PT: Protrombin zamanı
ROS: Reaktif oksijen radikalleri
SGLT-2: Sodyum glukoz kotransporter-2
T.CHO: Total kolesterol
T.Prot: Total protein
TB: Total bilirubin
TG: Trigliserit
TGF- β : Transforming growth faktör beta
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
TNP: Tek nükleotid polimorfizmi
TURDEP: Turkish Diabetes Epidemiology
UDKA: Ursodeoksikolik asit
US: Ultrason
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WBC: Beyaz kan hücresi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) tanı şeması

Şekil-2: NASH patogenezinde çift vuruş hipotezi

Şekil-3: NAFLD/NASH Patogenezine katkıda bulunan faktörler

Şekil-4: NASH karaciğer biyopsisi

Şekil 5: NASH'deki histolojik paternler

Şekil-6: Komorbit hastalıkların dağılımı

Şekil-7: Tanı anı ve takip sonundaki LDL ölçümleri

Şekil-8: Tanı anı ve takip sonundaki AST ölçümleri

Şekil-9: Tanı anı ve takip sonundaki ALT ölçümleri

Şekil-10: Tanı anı ve takip sonundaki AST / ALT ölçümleri

Şekil-11: Tanı anı ve takip sonundaki albümin ölçümleri

Şekil-12: Tanı anı ve takip sonundaki Hba1c ölçümleri

Şekil-13: Tanı anı ve takip sonundaki HDL ölçümlerinin BKI grupları içerisindeki değişimi

Şekil-14: Tanı anı ve takip sonundaki Hba1c ölçümlerinin BKI grupları içerisindeki değişimi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1: NAFLD klinik spektrum ve tanımları

Tablo-2: Karaciğer yağlanması'nın sekonder nedenleri

Tablo-3: Nonalkolik Steatohepatit(NASH) Etiyolojisi

Tablo-4: NAFLD'nin histomorfolojik bulguları

Tablo-5: NAFLD'nin histopatolojik bulgularına göre sınıflandırması

Tablo-6: NAFLD aktivite skoru (NAS)

Tablo-7: NASH derecelendirme ve evreleme sistemi

Tablo-8: NAFLD tanısında kullanılan biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleri

Tablo-9: US ile NAFLD derecelendirmesi

Tablo-10: Hastaların demografik özellikleri

Tablo-11: Hastalarda ilaç, sigara, alkol kullanımı ve komorbid hastalıkların sıklığı

Tablo-12: Hastaların tanı anı ve 10. yıl laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo-13: BKİ grupları arasında HDL ve Hba1c ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo-14: Hastaların NAS skoru, steatoz skorlaması, balonlaşma sayısı, lobüler enflamasyon ve fibrozis puanlarının dağılımı

ÖZET

Çalışmamızın amacı karaciğer biyopsisi yapıp nonalkolik steatohepatit (NASH) tanısı koyulan ve gastroenteroloji polikliniğinde takibe alınan hastaların; tanı anından itibaren 10 yıllık süreçte takipleri yapılarak tanı anı ve onuncu yıl karşılaştırmalı değerlendirmesinin yapılması, NASH varlığında belirtilen klinik ve laboratuvar parametreleri eşliğinde hastaların onuncu yıl üst batin ultrasonografileri de yapılarak siroza ilerleme, hepatosellüler kanser gelişmesi, mortalite üzerine etkilerinin incelenmesi, hastalığın takibinde kullanılacak klinik parametrelerin belirlenmesi, hastalığın seyrinde etkili olabilecek değişken laboratuvar parametrelerinin tespit edilmesidir.

Bu çalışmada; Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde Ocak 2004 – Ocak 2020 tarihleri arasında karaciğer biyopsisi yapılarak NASH tanısı almış 18 yaş üstü hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri, patoloji raporları, tanı ve tedavileri retrospektif olarak incelendi. Yapılan karaciğer biyopsisi ile tanı almış hastaların 10 yıllık takip süreçlerinde hastaların tanı anı ve onuncu yıl verileri karşılaştırıldı. Varolan komorbid hastalıklar değerlendirildi ve en sık olarak %85,20 (n=23) oranında en sık olarak diyabet varlığı gözlemlendi. Tanı anı ve 10 yıl sonundaki AST ve ALT ölçümleri incelendiğinde anlamlı farklılık mevcuttu. 10 yıllık takip sonundaki ölçümlerde AST (p=0,017) ve ALT (p=0,002) değerlerinde düşüş gözlemlendi. Komorbid hastalık olarak diyabet varlığı ve laboratuvar parametresi olarak AST ve ALT değerlerinin düzeyi hastalığın takibinde hastalık gidişatını belirlemek için klinik pratiğimize katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Nonalkolik steatohepatit, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, hepatosteatoz

SUMMARY

Retrospective Tenth Year Evaluation of Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis

The aim of our study was to evaluate the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) who were diagnosed 10 years ago in terms of survival and clinical and laboratory parameters that may be effective in the course of the disease.

In this study; demographic and clinical characteristics, laboratory and imaging tests, pathology reports and treatment modalities of patients over the age of 18 who were diagnosed with NASH by performing liver biopsy at Uludağ University Health Application and Research Center between January 2004 and January 2020 were retrospectively analyzed.

The data at the time of diagnosis and the tenth year were compared. Existing comorbid diseases were evaluated. Diabetes was the most common comorbidity and observed in 85.20% (n=23) of the patients included in the study. There were significant difference in AST and ALT levels. A decrease was observed in the AST ($p=0.017$) and ALT ($p=0.002$) values at the end of the 10-year follow-up. It is concluded that the presence of diabetes as a comorbid disease and the AST and ALT values as laboratory parameters will contribute to our clinical practice to determine the course of the disease in the follow-up of the disease.

Keywords: Nonalcoholic steatohepatitis, nonalcoholic fatty liver disease, hepatosteatosis

GİRİŞ

Dünya çapında sedanter yaşam tarzı ve batı tipi beslenmenin yaygınlaşması ile NAFLD (nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı) sıklığında da artış görülmektedir. Batı toplumunda ve ülkemizde erişkinlerde ve çocuklarda kronik karaciğer hastalığının en sık sebeplerinden biridir. NAFLD prevalansının dünya genelinde ortalama %25 olduğu ve zaman içerisinde giderek artacağı tahmin edilmektedir(1). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı izole hepatik steatozdan siroza ve karaciğer yetmezliğine bağlı mortaliteye kadar yol açabilen inflamasyon ve steatoz ile ilişkili olan yağlı karaciğer hastalığının ilerleyici formu NASH (nonalkolik steatohepatit) e kadar bir hastalık spektrumunu içerir(2). Yağlı karaciğer, steatohepatit (SH), karaciğerde fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HCC) kadar uzanan geniş bir klinik yelpaze içinde NAFLD karşımıza çıkmaktadır(3).

Tablo 1 : NAFLD klinik spektrum ve tanımları

NAFLD (nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı)
Karaciğerde alkol kullanımı olmadan anormal derecede yağ birikimi ile karakterizedir. Yağlı karaciğer, steatohepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere kadar uzanan geniş bir klinik yelpaze içinde karşımıza çıkabilen bir hastalıktır.
NAFL (nonalkolik yağlı karaciğer)
Sadece yağlanma şeklinde olabileceği gibi, yağlanmaya balonlaşma olmaksızın, hafif derecede lobüler inflamasyon da eşlik edebilir. Bazı olgularda fibrozis bulunabilir, özellikle lobüler inflamasyonu olanlarda bu durum daha olasıdır. NAFL'in siroza ilerleme riski çok düşüktür.
NASH (nonalkolik steatohepatit)
Karaciğer yağlanmasına inflamasyon ve balonlaşma beraber eşlik eder. Fibrozis görülme olasılığı daha yüksektir. NAFLD'in ilerleyici formudur. Tanısı histopatolojik olarak konur.
NASH sirozu
Daha önceden varolan ya da yeni saptanan karaciğer yağlanması olan hastalarda fibrozis derecesinin yüksek olduğu karaciğer hastalığı durumudur.
Hepatosellüler kanser (HCC)
NASH zemininde siroz olmadan da gelişebilir.

NAFLD tanısının koyulabilmesi için başlıca 3 kriterin sağlanmış olması gerekmektedir. Bunların ilki; karaciğer yağlanmasının radyolojik olarak abdominal ultrasonografide (USG) herhangi bir derecede görülmesi ya da başka bir görüntüleme yönteminde (BT, MR gibi) belirlenen eşik değerinin üzerinde yağlanma saptanması veya karaciğer biyopsisinde histolojik olarak hepatositlerin %5'ten fazlasında yağlanma bulunmasıdır. İkincisi; belirlenen sınırların üzerinde alkol kullanımının olmaması (Kadınlarda günlük alkol tüketiminin ≤ 20 g/gün, erkeklerde ≤ 30 g/gün olması), üçüncüsü; sekonder karaciğer yağlanmasına yol açabilecek nedenlerin veya eşlik edebilecek diğer kronik karaciğer hastalıklarının bulunmamasıdır. Karaciğer yağlanmasının sekonder nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir. NASH tanısı ise histolojik olarak koyulmaktadır ve tanısında referans standart olarak kabul edilen yöntem karaciğer biyopsisidir.

Tablo 2: Karaciğer yağlanmasının sekonder nedenleri (4)

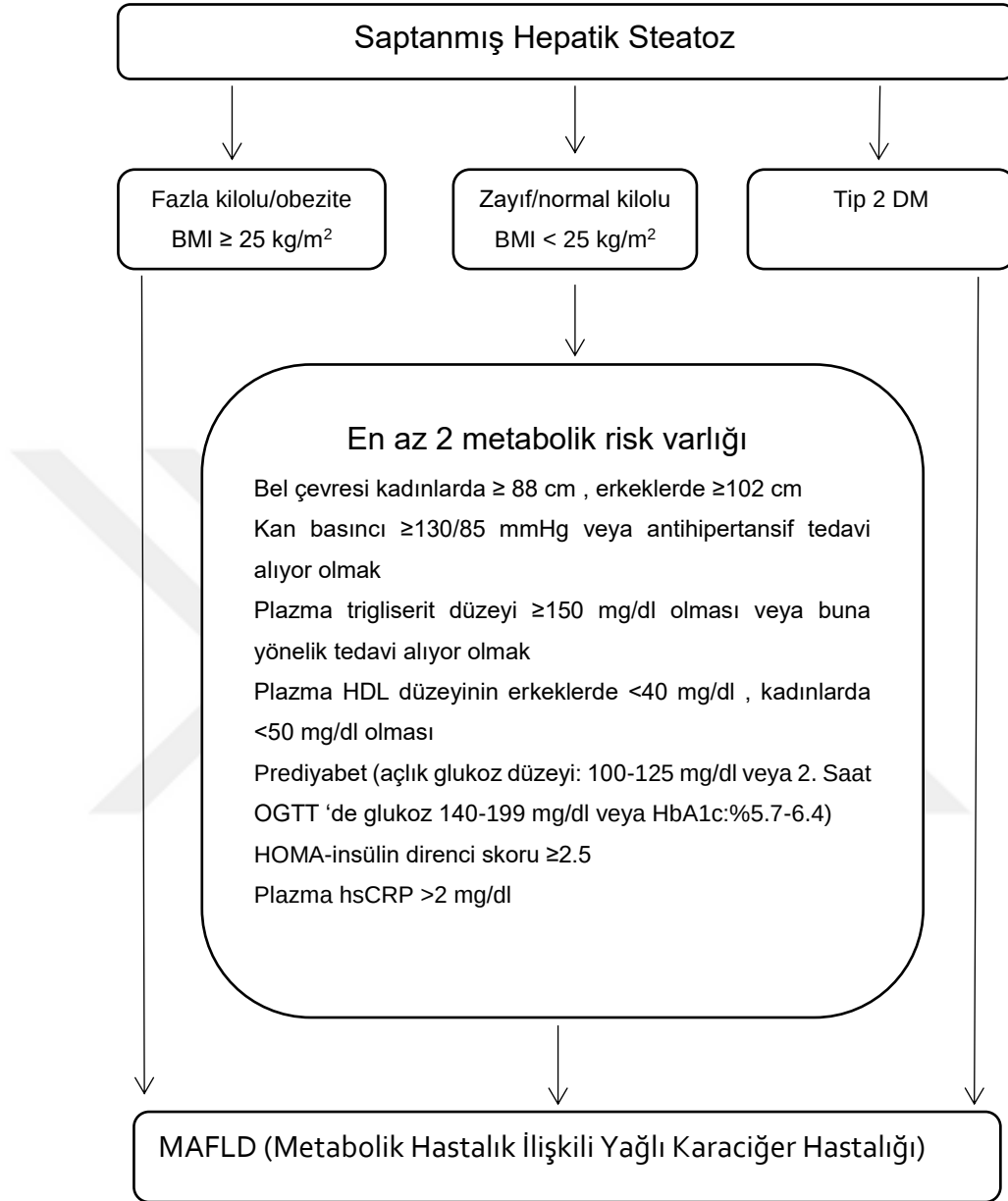
Hastalıklar	Alkole bağlı karaciğer hastalığı HCV enfeksiyonu Abetalipoproteinemi Hipobetalipoproteinemi Wilson hastalığı Lipodistrofi Uzun süreli açlık Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği Kolesterol ester depo hastalığı Glikojen depo hastalığı Cerrahi sonrası şiddetli kilo kaybı Weber-Christian hastalığı
İlaçlar	Makroveziküler steatoz Amiodaron, kortikosteroid, metotreksat Total parenteral nutrisyon Kemoterapi ilaçları (tamoksifen, 5-florourasil, irinotekan, sisplatin, asparajinaz) Mikroveziküler steatoz Tetrasiklin (yüksek doz intravenöz uygulama) Valproik asit, kokain, kortikosteroidler Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri Steatohepatit Amiodaron, metotreksat, tamoksifen, irinotekan

İlk tanımlandığı zamandan bu yana nonalkolik yağlı karaciğer (NAFL) ve nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak değerlendirilen bu hastalık spektrumunun metabolik bozukluklarla yakın ilişkisinin gösterilmesinden sonra NAFLD tanımının yeniden ele alınması gerekliliğini duyurmuştur. Bu sebeple 2020 yılında 22 farklı ülkeden bu konu ile ilgilenen uzmanların görüş birliğiyle NAFLD isminin “Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD)” olarak değiştirilmesi önerilmiştir(5). MAFLD’nin artan prevalansı diğer kronik karaciğer hastalıklarıyla birlikteliğini arttırmakta ve eşlik eden diğer hastalıkların dışlanmasına dayalı tanıdan bizi uzaklaştırmaktadır(5). MAFLD için önerilen tanı kriterleri Şekil 1’de gösterilmiştir.

Steatozun tespiti için ilk aşamada önerilen ve en yaygın kullanılan birinci basamak tanı yöntemi USG’dir. USG’nin steatoz tespiti konusunda hassasiyeti sınırlı olup yapan kişiye bağımlıdır, aynı zamanda da BMI>40 kg/m² olan bireylerde performansı yetersizdir. Orta ve şiddetli steatozu teşhis etmek için BT veya MR kullanılabilir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ise karaciğer yağlanması kantitatif ölçümünü sağlar, ancak pahalıdır, ulaşılabilirliği sınırlıdır ve özel bir yazılım gerektirir. Bundan dolayı MRS’ye yakın olan, ancak daha pratik olan, MRG türevli proton yoğunluklu yağ fraksiyonu yöntemi genellikle tercih edilir(6).

Histolojik olarak nonalkolik yağlı karaciğer (basit steatoz) ve nonalkolik steatohepatit (steatoza fibrozis ve enflamasyonun eşlik etmesi) olmak üzere ikiye ayrılır. NAFLD karaciğer transplantasyonunun en sık ikinci sebebi olarak bilinmektedir. Ayrıca karaciğer transplantasyonu bekleme listesindeki HCC (hepatosellüler karsinom) nedenleri arasında en sık artış gösteren etyolojik neden NASH (nonalkolik steatohepatit) dir.

Nonalkolik steatohepatitte; steatozun yanısıra hepatosit hasarı (balonlaşma) ve inflamasyon ve fibrozis saptanabilir.



Şekil 1: Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) tanı şeması (5)

Genetik varyasyonlar, anormal lipid metabolizması, oksidatif ve/veya endoplazmik retikulum stresi, bozulmuş immün yanıt ve barsak mikrobiotasındaki bozukluk gibi birçok patolojik durumun sonucunda oluşmaktadır ve fibrozis gelişiminin ana nedeni steatozdan ziyade hepatik

inflamasyondur. NASH klinik olarak sessiz olmasına rağmen zamanla siroza veya bir karaciğer nakli ihtiyacına kadar ilerleyebilir(7). Obezlerde, diyabetik hastalarda ve metabolik sendromlu hastalarda daha sık görülür. NASH aynı zamanda diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı için de risk faktörüdür.

NAFLD ve NASH önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. NAFLD'li kişilerin, özellikle de NASH alt tipine sahip olanların, NAFLD veya karaciğer hastalığı olmayanlara göre hem karaciğer dışı, hem de karaciğerle ilişkili bir komplikasyonlardan ölme olasılığı daha yüksektir(8). NAFLD hastaları genel popülasyona göre daha yüksek bir morbidite/mortaliteye ve daha kısa sağkalım süresine sahiptir. NAFLD hastalarındaki morbidite ve mortalite mevcut olan karaciğer hastalığından ve/veya hastalığa eşlik eden metabolik hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Hastalarda birinci sırada görülen ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar olup, ikinci sıradaki neden karaciğer dışı kanserlerdir. HCC de dahil olmak üzere karaciğerle ilgili hastalıklar ancak 3. sırada ölüm nedeni olarak yer almaktadır. ABD kaynaklı istatistiksel çalışmalar sonucunda karaciğer hastalığına bağlı ölümler toplum genelinde 12. sırada yer alırken NAFLD tanısı ile takip edilen hasta popülasyonunda 3. sırada yer almaktadır(9). Karaciğer biyopsisi ile doğru ve erken tanı koyulabilmesi hastalığın prognozunu belirlemede, hasta ve hastalığın yönetiminde ve gerekli tedavi protokollerinin belirlenmesinde önem arz etmektedir.

Bu çalışmada; on yıldan önce yapılan karaciğer biyopsisi ile tanısı doğrulanmış nanalkolik steatohepatit olan hastalarının klinik, laboratuvar, radyolojik özelliklerinin ve komorbid hastalıklar ile survi açısından, retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastaların başlangıçta var olan ve izlemde ortaya çıkan komorbid hastalıkları yanında, karaciğer biyopsi sonucu, vücut kitle indeksleri, metabolik sendrom varlığı, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, dislipidemi varlığı, antropometrik ölçümleri (boy, kilo, bel çevresi), laboratuvar verileri (üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, bilirubinler, tam kan sayımı, glukoz, HbA1c, lipid profili) karşılaştırmalı olarak değerlendirilerek NASH hastalarının

prognozuna etkili parametreleri saptamak, siroza ilerleme, HCC gelişimi ve mortalite üzerine etkilerinin incelenmesi planlanmıştır.

1.Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

1.1.Epidemiyoloji

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD); karaciğerin makroveziküler yağlanması ile karakterizedir. Trigliseridin aşırı sitoplazmik birikimi sonucunda, basit steatozdan NASH a kadar değişen ve metabolik sendromla güçlü bir şekilde ilişkili olan bir kronik karaciğer hastalığı spektrumudur. NASH'te fibroz derecesinin NAFLD'ın ilerlemesini yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla ilişkilendiren güçlü prediktif faktör olduğu kabul edilir.

NAFLD dünyada santral obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi başlıca risk faktörlerinin yaygın olduğu ülkelerde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Batı dünyasında kronik karaciğer hastalığının yanı sıra anormal serum aminotransferaz seviyelerinin en sık nedenidir(7). NAFLD insidansı ve prevalansı giderek artan diyabet ve obezite nedeni ile dünyada artmaktadır. Tip 2 diyabet ve ailede diyabet öyküsünün olması NAFLD'lı hastalarda steatohepatit gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür(10). Tip 2 diyabetin artan yaygınlığı ile NASH gelişimi arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Günümüzde dünyada NAFLD prevalansının yaklaşık %25 olduğu tespit edilmiştir. Son 30 yılda NAFLD ve NASH dünya çapında kronik karaciğer hastalığının en belirgin nedeni haline gelmiştir(11). NAFLD dünyadaki tüm kıtalarda oldukça yaygındır ve en yüksek sıklık oranları Güney Amerika(%31) ve Orta Doğu'da(%32) olup, en düşük prevalans ise Afrika'dan(%14) bildirilmiştir(1). NASH'in genel prevalansının %1.5 ile %6.45 arasında olduğu gösterilmiştir(1). NASH bir çok ülkede, HCC gelişimi ve karaciğer nakline kadar ilerleyen kronik karaciğer hastalığının en önemli etyolojik sebebi haline gelmiştir(11). Küresel olarak obezite oranlarında izlenen artış ve Tip 2 diyabetin yaygınlaşması sonucunda 2030 yılına kadar NASH ilişkili karaciğer kaynaklı mortalitede %178'lik bir artış olacağı

öngörülmektedir(12). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda NAFLD prevalansı yüzde 10 ile 46 arasında iken, karaciğer biyopsisi temel alınarak yapılan çalışmalarda NASH prevalansının yüzde 3 ile 5 arasında olduğu bildirilmiştir(13). Metabolik sendrom varlığı, yıllar içinde gittikçe artan obezite NAFLD ve NASH prevalansında da artışa sebep olmuştur. NASH'in obezite, dislipidemi, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ile güçlü bir ilişkisi vardır. NASH'li hastaların tahminen %20'sinde sirozun gelişeceği ve Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer nakli için en önde gelen endikasyon olacağı tahmin edilmektedir(14). Tüm yaş gruplarını etkileyen hepatosteatoz en sık 40-49 yaş arasında görülmekte olup her iki cinsiyette de eşit sıklıkta rastlanmaktadır. Ülkemizde yetişkin toplumun obezite, diyabet, hipertansiyon prevalansını ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla 540 merkezde gerçekleştirilen TURDEP (Turkish Diabetes Epidemiology) 1998 (TURDEP I) ve 2010 (TURDEP II) çalışmaları verilerine göre, 12 yıl içerisinde ülkemizde Diyabetes Mellitus (DM) sıklığı %7.2'den %16.5'e, obezite sıklığı ise %22'den %36'ya yükselmiştir. Ülkemizdeki obezite ve DM prevalansında artış eğilimine paralel olarak NAFLD prevalansının %30'dan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan tarama çalışmalarında, NAFLD sıklığının %48-60 arasında saptanması ülkemizin dünyada yüksek NAFLD prevalansına sahip ülkeler arasında olduğunu göstermektedir(15).

Yapılan çalışmalara bakıldığında yaş, kadın cinsiyet, siyah ırk, sigara kullanımı gibi bağımsız risk faktörleri metabolik sendrom ve obezitenin yanısıra NASH 'in fibrozis ve siroza ilerlemesinde etkili olmaktadır.

1.2.Etyoloji

NASH'in tanımlanabilir nedenleri arasında jejunoileal bypass cerrahisi, hızlı ve derin kilo kaybı, total parenteral nütrisyon, farmakolojik tedaviler, endüstriyel toksinler, bakır toksisitesi, viral ve otoimmün hepatitler ve insülin direnci ile karakterize olan bozukluklar yer almaktadır. Bununla birlikte vakaların çoğunda etyopatogeneze multifaktöriyeldir. Obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertrigliseridemi hepatik steatoza sebebiyet verir. Bu her zaman NASH ile sonuçlanmasa da yağlanmış karaciğerde reaktif oksijen türevleri (ROS) tarafından hepatositlerde hasar oluşturulur. Normal kilolu bireyler ile

obez bireyler karşılaştırıldığında obezitesi olanlarda NASH 6 kat daha fazla görülmektedir(16).

İnsülin direncinin olduğu her durum NASH için bir risk faktörüdür. Bu sebeple başta Tip 2 DM olmak üzere, artmış bel/kalça oranı, artmış beden kitle indeksi (BMI), obezite, sedanter yaşam, ileri yaş, metabolik sendrom başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır. Toplam vücut ağırlığı ve total vücut yağından bağımsız olarak, yağlanmanın abdominal dağılımı (santral obezite) nedeni ile karaciğer yağlanmasının erkeklerde kadınlardan daha fazla olarak görüldüğü saptanmıştır. Obezite yaş ve diyabetten bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili bulunmuştur(16). NASH'li hastaların %20 ile 81'inde lipid metabolizması bozukluğu vardır(17). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı hiperkolesterolemisi olan bireylerden daha ziyade trigliserid (TG) seviyesi yüksek olan ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) seviyesi düşük olanlarda görülmüştür.

NAFLD etyolojisinde en başta diyabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik sendromda da mevcut olan nedenler yer almaktadır. Bunların dışında genetik faktörler, kullanılan bazı ilaçlar, çevresel faktörler de bu tabloya sebebiyet verebilmektedir(18).

1.3. Nonalkolik Steatohepatit Patogenezi

Berson ve ark. 1998 yılında lipid peroksidasyonunun karaciğer hasarlanması üzerinde etkilerini araştıran bir çalışma yayınlamışlardır(19). Brunt ve ark. ise 1999 yılında nekroinflamatuvar aktiviteyi derecelendirmek ve fibrozisi evrelemek için bir çalışma yapmışlardır. Sonucunda NASH için anlamlı olarak düşünülen histolojik lezyonlar; steatoz, balonlaşma, intraasiner ve portal inflamasyondur. Fibrozisin hem yerine hem de kapsamına göre bir evreleme skoru geliştirmişlerdir. Evre 1; zon 3 perisinüzoidal fibrozis, evre 2; portal fibrozis, evre 3; köprüleşme fibrozisi, evre 4; siroz olarak belirlemişlerdir(20). Day ve ark. 1998 yılında NAFLD'nin patogenezi ortaya koyan 2 vuruş hipotezini bulmuşlardır(19). İlk vuruş; hepatositlerde lipid birikimi ve insülin direnci ile oluşan hepatik steatoz gelişimidir. İkinci vuruş; oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, proinflamatuvar sitokinler ve bağırsak kaynaklı bakteriyel endotoksin gibi çeşitli faktörler olabilir.

Tablo 3: Nonalkolik Steatohepatit(NASH) Etiyolojisi (18)

1-İnsülin direnciyle ilişkili durumlar Tip 2 DM Hiperlipidemi Obezite Trunkal obezite	4-Cerrahi uygulamalar Jejunoileal bypass cerrahisi Bariatik cerrahi Gastropleksi
2-Diğer metabolik durumlar Akut açlık Hızlı ve fazla miktarda kilo kaybı Total parenteral nütrisyon tedavisi Sedanter yaşam Protein enerji malnütrisyonu Aşırı bakteriyel çoğalma	5-Genetik hastalıklar Abetalipoproteinemi Hipobetalipoproteinemi Weber-Christian hastalığı Wilson hastalığı Lipodistrofi Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği Kolesterol ester depo hastalığı
3-İlaçlar Tamoksifen, Metotreksat Amiodaron, Kortikosteroidler Tetrasiklin, Valproik asit Sentetik östrojenler Klorakin, Zidovudin	

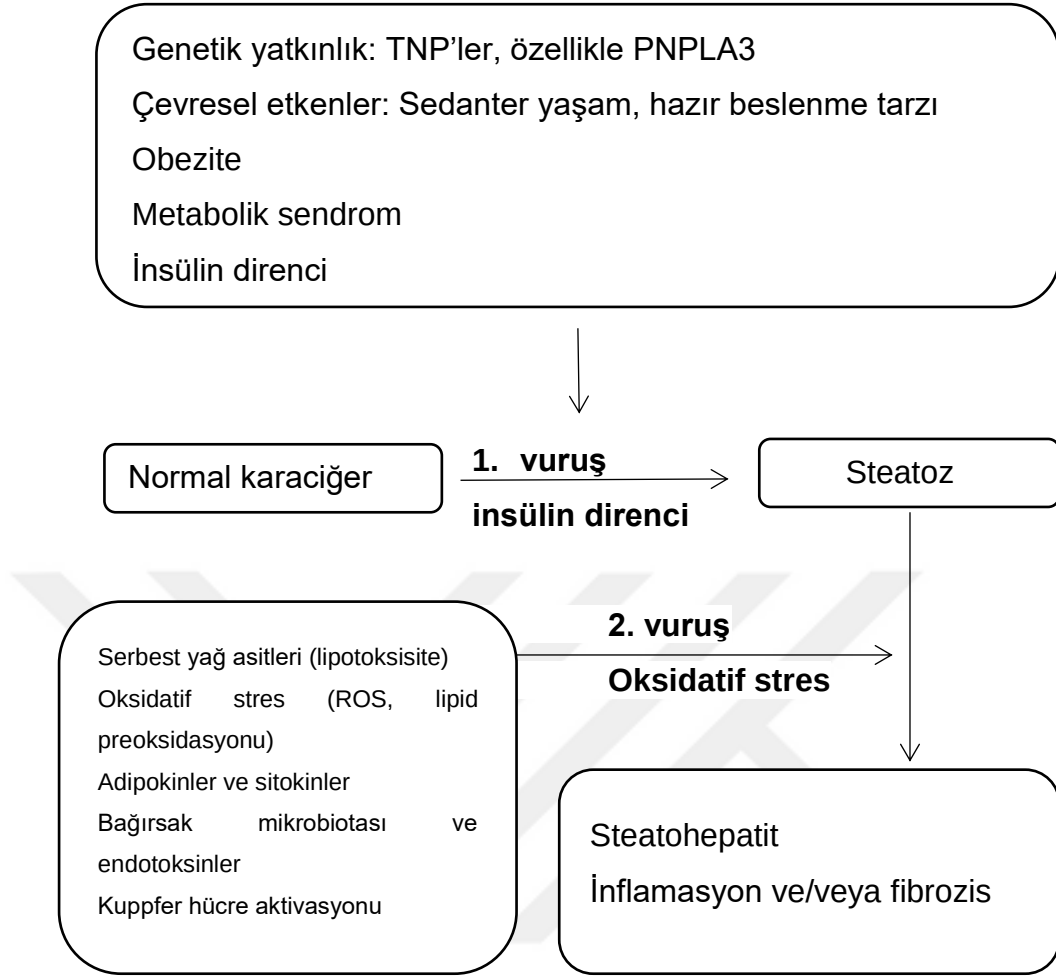
1.3.1. İlk Vuruş: İnsülin Direnci

İnsülin direnci hepatositlerde lipid birikimi ve steatohepatit gelişiminde önemli bir role sahiptir. NAFLD olan hastaların çoğunda obezite, tip 2 DM, periferik insülin direnci ile ilişkili durumlar görülür. İnsülin adipoz dokuda lipogenezi uyarır lipolizi inhibe eder. Kas ve adipositlere okside lipidler alınıp serbest yağ asitleri salınır. Salınan serbest yağ asitleri ya karaciğerde trigliseritlerle birleşir ya da mitokondrilerde, peroksizomlarda ve mikrozomlarda oksidasyona uğrayarak reaktif oksijen radikallerine dönüşür. Bu reaktif ürünler karaciğer hasarı ve fibrozisine neden olur. İnsülin direnci apolipoprotein B-100 sentezini engeller. Apolipoprotein B-100 trigliseridlerin ve kolesterol esterlerinin hepatositlerden perifere taşınmasını sağlar. Böylece hepatositlerde de novo lipogenezi indüklenir. Bunun sonucu olarak hepatik steatoz meydana gelir(21). Karaciğerin ikincil vuruya karşı duyarlılığı artırılmış olur.

1.3.2. İkinci Vuruş: Oksidatif Stres, Serbest Yağ Asitleri, İnflamasyon

Yağlanmayla sonuçlanan insülin direnci ile hassas duruma gelen karaciğerde ikinci darbenin etkisiyle iltihabi infiltrasyon ve hepatik fibrozis süreci başlar. Mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, TNF α ve benzeri sitokinlerin salınımı, adiponektin, bağırsak mikrobiyası ve endotoksinler yağlanmış karaciğerde ikinci vuruyu yapar ve hepatik fibrozise giden süreci başlatır(22). Steatozdan steatohepatit oluşumuna giden süreç başlamış olur. Trigliseridler NAFLD'lı hastaların karaciğerinde depolanan başlıca lipidlerdir. Serbest yağ asitleri ve kolesterol; özellikle mitokondrilerde biriktiği zaman tümör nekroz faktör alfa (TNF α) aracılı karaciğer hasarına ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna (ROS) sebebiyet verir. ROS karaciğer hasarında ve fibrozis gelişiminde önemli rol oynamaktadır. ROS çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFAs) saldırarak hücre içinde lipid peroksidasyonunu başlatabilir, bu da 4-hidroksi-2-nonenal (HNE) ve malondialdehit (MDA) gibi aldehit yan ürünlerinin oluşumuna neden olur. HNE ve MDA, ROS'dan daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir, böylece oksidatif stresin etkisini artırırlar(23). Hepatositler üzerindeki Fas-ligandın ROS kaynaklı ekspresyonu hepatositlerde apoptozise neden olur. Lipid

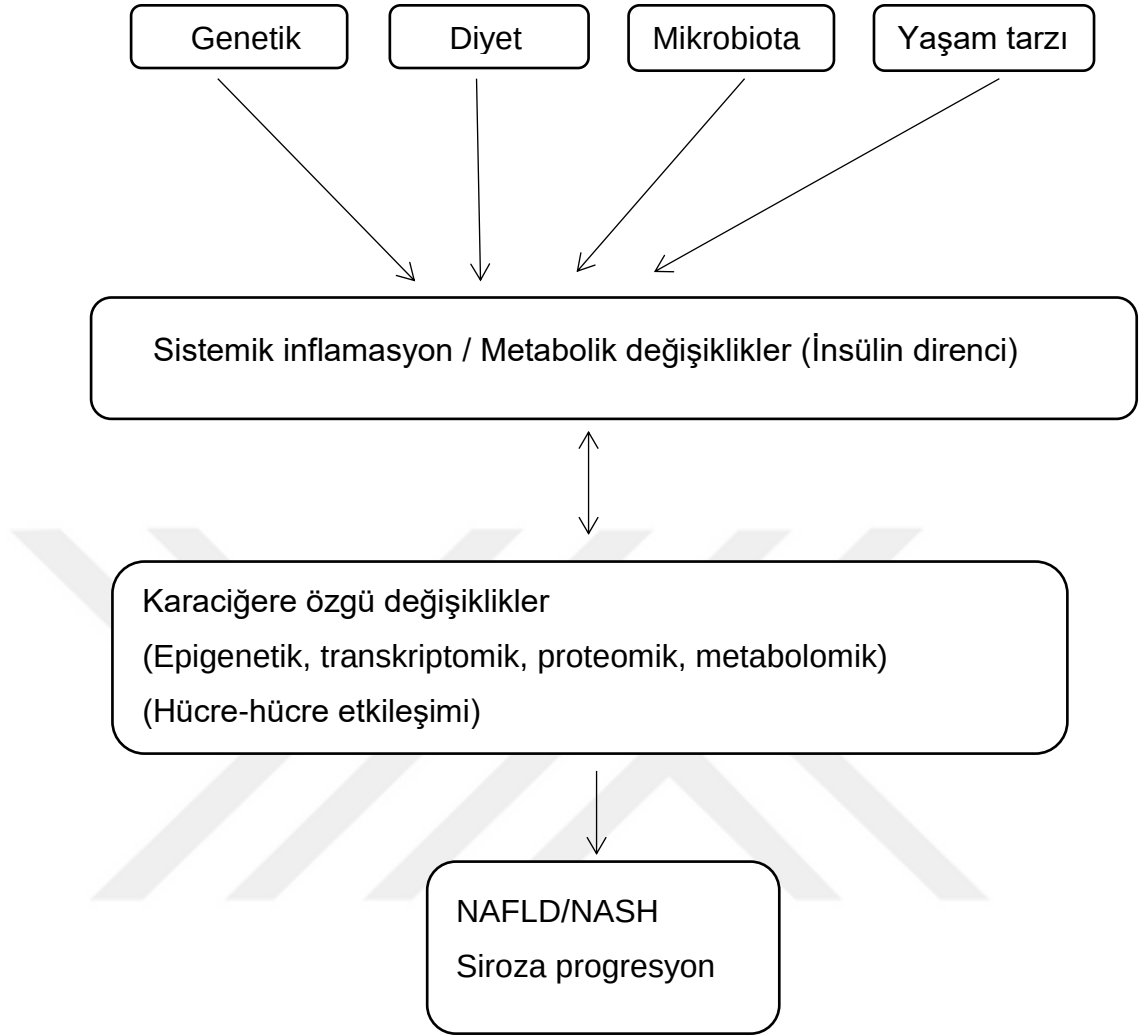
peroksidasyonu ile ortaya çıkan reaktif lipid türevleri ROS'nin hücre dışı alana yayılmasına aracılık ederek hücre içi hasarı artırma potansiyeline sahiptir, böylece doku hasarına neden olurlar(19). ROS yanında $TNF\alpha$, transforming growth faktör beta ($TGF-\beta$) ve interlökin-8 (IL-8) benzeri sitokinlerin üretimi ve salınımı da artar. $TNF\alpha$ ve $TGF-\beta$ hücreSEL apoptozise neden olur. Aynı zamanda $TGF-\beta$ fibrozise sebebiyet veren İto hücreleri tarafından kollajen sentezini uyarır. $TNF\alpha$ ise mitokondrilerde solunum zincirindeki elektronların transferini bozar ve mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin artmasını stimüle ederek hepatik antioksidanların tükenmesine ve sonuç olarak da daha reaktif durumda olan oksijen türlerinin birikimine neden olur. IL-8 ise nötrofil infiltrasyonun oluşmasına neden olur(23). Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve yıldız hücrelerinin aktivasyonunun artması kollajen birikimine ve fibrozise, lizozomal metabolizmanın düzensizliğine ve endoplazmik retikulum stresine yol açarak apoptotik ve nekrotik hücre ölümünü tetikler(23). NAFLD'da hepatik lipidlerin çoğunluğu trigliseridler şeklinde depolansa da, farklı serbest yağ asitleri (FFA), diaçilgliseroller, serbest kolesterol (FE), kolesterol esterleri (CE), seramid ve fosfolipidler gibi birçok lipid birikimi olur. Bazı kaynaklara göre TG birikiminin hepatositlere zararlı olmadığı ve aslında FFA kaynaklı lipotoksisiteye karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir(24). Diaçilgliserol açıltransferaz 2 (DGAT2) hepatositlerdeki trigliserit biyosentezinde son adımı katalizler ve hepatik steatozda önemli bir rol oynar. 2007'de Kanji Yamaguchi ve ark. yaptığı bir çalışmada trigliseridlerin kendilerinin hepatotoksik olmadığı, aslında trigliserid sentezinin FFA birikimini tamponlayarak hepatositleri lipotoksisiteden korumaya yardımcı olduğunu göstermiştir. FFA birkaç mekanizma ile hepatosit hasarını tetikler. FFA; Cyp2E1 gibi ROS üreten mikrozomal enzimler için substrattırlar ve böylece hepatosit ROS üretimini arttırırlar. Trigliserit sentezini inhibe etmek hepatik FFA içeriğini, Cyp2E1'i arttırır ve hepatositlerdeki oksidatif hasarı şiddetlendirir(25). NASH, hepatosit lipotoksisitesine karşı yara iyileştirici yanıtın histolojik tezahürüdür. Düzensiz yara iyileştirme yanıtları, siroz ve karaciğer kanseri gelişimini teşvik ederek klinik sonuçları kötüleştirir.



Şekil 2: NASH patogenezinde çift vuruş hipotezi (26)

1.3.3. Paralel Vuru Hipotezi

2010 yılında yapılan bir çalışmada ise NASH gelişmesinde çoklu paralel vuru hipotezinin etkili olduğu öne sürülmüştür. Birçok darbenin paralel olarak etki edip karaciğer inflamasyonu ile sonuçlanacağı, özellikle bağırsak kaynaklı ve yağ dokusundan türetilmiş faktörlerin merkezi bir rol oynayacağı önerilmiştir(27). Patogeneizde hastalıkla birlikte görülen inflamasyon, hücre ölümü ve fibrozisle sonuçlanan çoklu paralel vuruşlar söz konusudur. Bunlar; oksidatif stres, endoplazmik retikulum (ER) stresi, değiştirilmiş lipid metabolizması, adipokin ve sitokinlerin değiştirilmiş salınımı, mitokondriyal disfonksiyon ve mitokondriyal stres, lipotoksosite, glukotoksosite, bağırsak mikrobiyotası ve genetik yatkınlıktır(28). Patogeneze katkısı olan faktörler Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3 : NAFLD/NASH patogenezinde katkıda bulunan faktörler (28)

1.3.3.1. Genetik Faktörler

Macaluso ve ark. tarafından 2015 yılında yaptıkları genom çapındaki ilişki çalışmalarında (GWAS) belirli popülasyonlarda NAFLD riskinden sorumlu olabilecek birden fazla polimorfizimli düzinelerce gen keşfedilmiştir. Daha büyük ölçekli GWAS tamamlandıkça, daha fazla genin tanımlanabileceğine inanılmaktadır. 2016'nın başlarında Avrupa kökenli bireylerde NAFLD'nin gelişimi ve şiddeti ile ilişkili yeni bir varyant MBOAT7 rs641738 bildirilmiştir. Birden fazla büyük ölçekli çalışmada bildirilen tüm genler arasında sadece PNPLA3 ve TM6SF2 polimorfizimleri NASH ile ilişkili olduğu doğrulanmış potansiyel loküsler olarak tanımlanmışlardır. Bu iki anahtar gendeki

genotiplere ve insüline duyarlılığa göre, NAFLD hastaları farklı alt gruplara ayrılabilir(19). PNPLA3 geni (adiponutrin) hepatositlerin ve yağ dokusunun endoplazmik retikulum ve lipid zarlarında yüksek oranda sunulan trigliserit hidrolaz aktivitesi gösteren bir transmembran polipeptit zincirini kodlamaktadır. Ile148Met'i kodlayan PNPLA3'ün rs738409[G] alelinin daha yüksek karaciğer yağ içeriği, daha yüksek nekroinflamatuvar skorlar ve daha yüksek fibrozis gelişme riskine neden olduğu gösterilmiştir(29). PNPLA3-I148M'nin hepatik yıldız hücrelerinin (HSC) profibrojenik ve pro-enflamatuar özelliklerini güçlü hale getirdiği gözlenmiştir. Bu varyant ile NAFLD arasındaki ilişki metabolik sendromdan bağımsızdır(19). Diğer bir genetik varyant ise E167K amino asit ikamesi kodlayan TM6SF2'nin rs58542926 alelidir. TM6SF2 geni hepatik trigliserid salgısını düzenler, normal VLDL salınımı için gereklidir. Genin işlevinin susturulması durumunda hepatik trigliserid seviyelerinde 3 kat artış ve TG, HDL, LDL, VLDL'nin plazma seviyelerinde azalma gözlenmiştir. Bu durum NAFLD gelişimine katkıda bulunmaktadır(30).

1.3.3.2. Mikrobiyota ve Bakteriye Endotoksinler İle İlişki

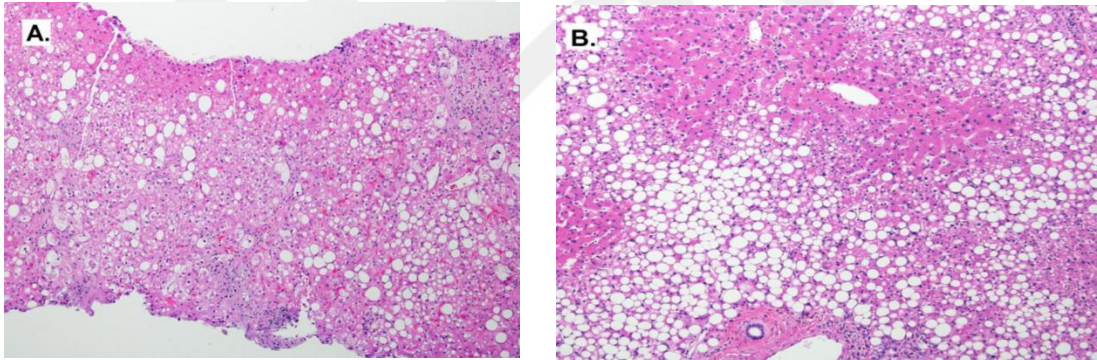
Bağırsak mikrobiotasının kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda değiştiğinin tespit edilmesi yaklaşık 80 yıldan daha uzun bir süre önce olmuştur(19). Bu değişiklik proenflamatuar ve antienflamatuar sinyaller arasındaki dengeyi bozar ve böylece NASH'e ilerlemeyle sonuçlanacak inflamasyona katkıda bulunur. Mikrobiyota bileşimi ve işlevi fiziksel aktivite, diyet, sirkadiyen ritm, yaşanan coğrafya gibi çeşitli bireysel ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir(31). Bağırsak mikrobiyotası temel olarak yiyeceklerin sindirimine katılır ve besin moleküllerinin emilerek portal ve sistemik dolaşıma geçişinde görev alır. Bağırsak kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin artması ve emilimi de dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla NAFLD patogeneze katkıda bulunabilir. Portal kanda; besinlere ek olarak, bağırsaktan kana aktif veya pasif olarak geçen başka moleküller de bulunur. Bu da karaciğeri bağırsak bakterilerinden ve bakteri türevlerinden kaynaklanan ürünlere en çok maruz kalan organlardan biri yapar. Bağırsak geçirgenliğinde artış özellikle NASH hastalarında daha belirgindir ve NASH'de gözlenen inflamatuvar değişikliklerin artan bağırsak geçirgenliğinden kaynaklanabileceği

düşünülmektedir(32). Aynı zamanda erken faz hepatik inflamasyonun, TNF- α ve miyozin hafif zincir kinazdan bağımsız bir şekilde değişen bağırsak geçirgenliğine katkıda bulunduğu gösterilmiştir(32). Bakteriyel endotoksinler yani lipopolisakkaritlerin (LPS) NASH patogenezinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Endotokseminin obez sıçanlarda ve farelerde steatohepatiti indüklediği yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir. Endotoksinin, TNF α da dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indüklediği bilinmektedir. TNF, karaciğer de dahil olmak üzere birçok dokuda endotoksin kaynaklı hasarı başlatan faktör olarak tanımlanmıştır(33). Sonuç olarak bağırsak patojenik bakterileri NAFLD patogenezinde çeşitli yollarla katkıda bulunur; birincisi hepatik immünite hücrelerinde toll like reseptör-4'e (TLR4) bağlanan LPS'yi arttırarak, NF- κ B (nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells) yolunun ve ilgili inflamatuvar yollarının aktivasyonu ile sonuçlanan hepatik yaralanmaya, nekroza ve son olarak fibrozise yol açarak, ikinci olarak lipoprotein lipaz (LPL) ve lipogenez aktivitesini arttıran açlık ilişkili yağ faktörü (FIAF) inhibe ederek; üçüncüsü kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) ve hepatik lipogenez üretimini arttıran polisakkarit sindirimini ve emilimini arttırarak ve dördüncüsü kolinin metilaminlere dönüştürerek kolini kullanılabilişliğini azaltır ve karaciğerde yağ birikimini ve reaktif oksijen türleri üretimini teşvik eder(34).

1.4. Histopatolojik Bulgular

Birçok durumda NAFLD'nin histolojik özellikleri alkole bağlı olan karaciğer hastalığından ayırt edilemez. Bu nedenle NAFLD tanısında alkol kullanımının klinisyen tarafından dışlanması gerekmektedir. NAFLD patolojik olarak; NAFL (nonalkolik yağlı karaciğer) ve NASH olarak ikiye ayrılır. Makroveziküler steatoz, hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, lobüler inflamasyon, Mallory cisimcikleri, apoptotik cisimler NASH'ın histolojik özellikleri arasındadır(35). Makroveziküler steatozda; tek bir büyük yağ damlacığı veya daha küçük iyi sınırlanmış yağ damlacıkları hepatositlerin sitoplazmasını doldurarak hücre çekirdeğini çevreye iter. Mikroveziküler steatozda ise; hepatositlerin sitoplazması küçük lipid damlacıkları ile dolar ve hücrenin çekirdeği merkezi pozisyonda bulunmaya devam eder. NAFLD'da

daha çok makroveziküler steatoz görülmesine rağmen, mikroveziküler steatozda mevcut olabilir(36). Hepatosellüler balonlaşma sitoplazma ile şişmiş hepatositler olarak karakterizedir ve hepatosellüler hasarı gösterir. Balonlaşmış hepatositlerde yağ damlacıkları ve Mallory cisimcikleri de görülür. Mallory cisimcikleri, hepatositlerin sitoplazmasında görülen eozinofilik düzensiz şekilli agregatlardır. Genellikle zon 3'teki balonlaşmış hepatositlerde görülürler. NASH'e özgü değildir; alkolik hepatit, kronik kolestaz, HCC gibi diğer karaciğer hastalıklarında da görülebilir. Alkole bağlı hepatitte balonlaşma olmayan hepatositlerde de görülebilir. Tipik olarak zon 3'ten başlayan perisellüler/perisinüzoidal fibrozis görülür. NASH ilerledikçe portal/periportal fibrozis köprüleşme fibrozisine ve siroza kadar evrilir. Apoptotik hepatositler(asidofil cisimler); hiperkromatik nükleer parçalar olsun ya da olmasın derin eozinofilik yuvarlak cisimlerdir. NASH'de sıklıkla sinüzoidlerde görülürler(36).



Şekil 4. NASH karaciğer biyopsisi(35)

A: Steatoz, balonlaşma, lobüler inflamasyon, balon hücreleri

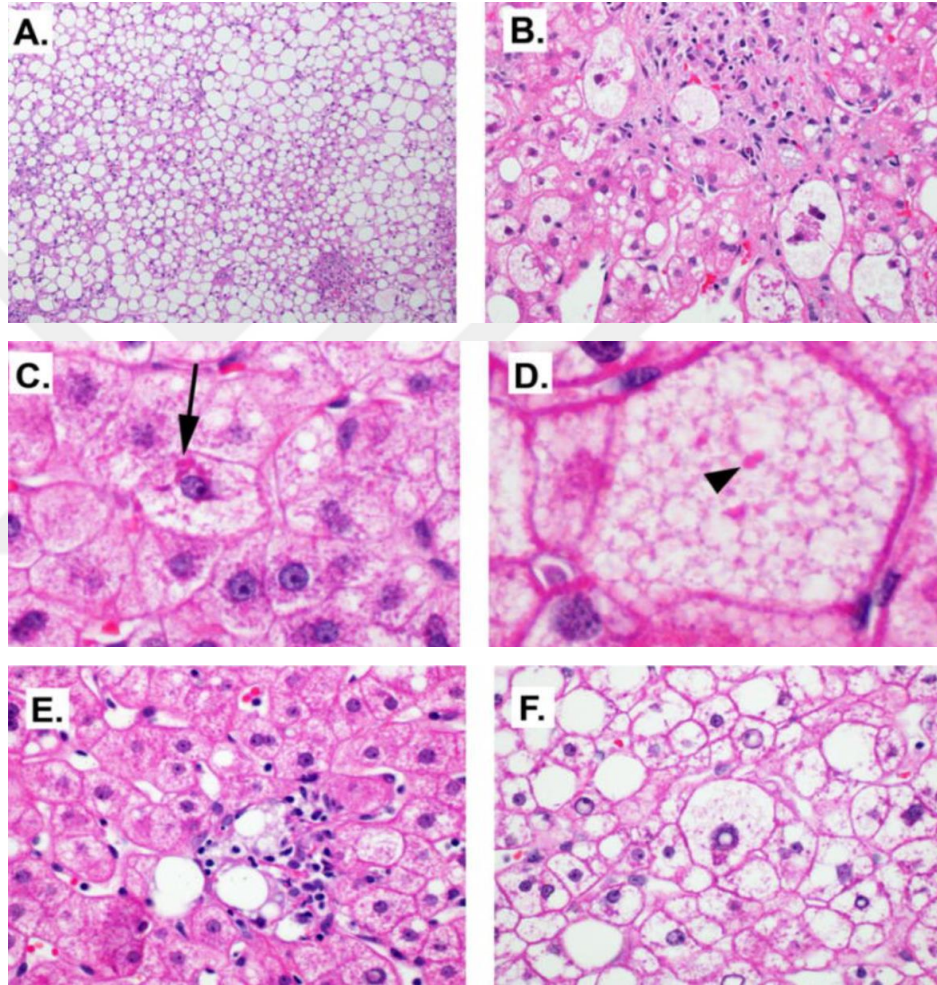
B: Zone 1 steatozun dağılımı değişkenlik gösterir

Tablo 4. NAFLD'in histomorfolojik bulguları(15)

Yağlanma	Makrosteatoz	Tanı için ≥ 5 hepatositte izlenmelidir. Hücre çekirdeğini hücre membranına doğru iten iri yağ damlacığı ve/veya çekirdeğin hücre merkezinde korunduğu orta/küçük boyutta yağ damlacıkları şeklindedir.
Hepatosit hasarı	Balonlaşma dejenerasyonu (BD)	Hücre şişer, yuvarlaklaşır Çekirdek büzüşür ve hiperkromatiktir, sitoplazma gevşek ve soluk eozinofiliktir. Hafif BD (nonklasik); hepatosit boyutu değişmez. Belirgin BD (klasik); hepatosit boyutu en az 2 kat artar.
İnflamasyon	Lobüler inflamasyon	Nekroz odakları görülür, mononükleer hücre baskındır veya nötrofilleri de içerir. Mikrogranülom ve/veya lipogranülom görülür.
	Portal/periportal inflamasyon	Mononükleer hücrelerin portal alanda hafif/orta derecede artması ve hafif arayüz hepatiti aktivitesi ile sınırlıdır. Portal/periportal alanda baskın inflamasyon NAFLD dışı etiyolojileri düşündürmelidir. Pediyatrik yaş grubunda genellikle ön plandadır.
Fibrozis	Sinüzoidal ve perisellüler fibrozis	Santral ven çevresinden başlar. Sinüzoidler boyunca, hepatositleri saran ağı görünümündedir. Fibrogenez sürecinde septa oluşumuna (santral-santral, porta-santral, nadiren porto-portal) ve sonrasında inkomplet ve komplet nodülasyona (ileri evre fibrozis) yol açar.
Hepatosit hasarı	Mikrosteatoz	Mitokondri fonksiyon kaybına bağlıdır. Hepatosit çekirdeği hücre merkezindedir, sitoplazma soluk ve köpüksüdür. Hafif derecede ve fokal olarak görülür. Yaygın görülmesi farklı etiyolojileri düşündürür.
	Mallory cisimcikleri	Hücre iskelet hasarına bağlı gelişir. Sitoplazma içinde keratin kümelenmesidir.
	Apoptoz	Hepatosit çekirdeği parçalanmış, sitoplazması büzüşmüş ve koyu eozinofiliktir.
	Megamitokondri	Genellikle mikrosteatoza eşlik eder. Hepatosit sitoplazmalarında yuvarlak ve iğne şeklinde eozinofilik inklüzyonlardır.

Tablo 5. NAFLD'ın histopatolojik bulgularına göre sınıflandırması(37)

Tip 1	İltihabi infiltrasyon yok sadece yağlanma var
Tip 2	Yağlanma + lobüler iltihabi infiltrasyon
Tip 3	Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma
Tip 4	Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma + fibrozis veya Mallory cisimcikleri



Şekil 5. NASH'deki histolojik paternler(35)

A: Steatoz **B: Balonlaşma** **C:** Mallory cisimcikleri

D: Mikroveziküler steatozlu bir hücrede megamitokondri

E: Lipogranülom **F:** Glikojen çekirdekleri

Kleiner ve ark. 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada 14 tane histopatolojik kriteri bir araya toplayarak NAFLD aktivite skorunu (NAS)

tanımlamışlardır. Puanlama, steatoz (0-3), lobüler inflamasyon (0-3) ve balonlama (0-2) için puanların toplamı olarak hesaplanır ve 0 ile 8 arasında değişir. Fibrozis NAS'a dahil değildir. NAS'taki temel amaç NASH için tanı kriterleri olarak hizmet etmek yerine, zaman içinde olabilecek histolojik değişiklikleri değerlendirmektir(36). Buna göre skoru 5 ve üzeri olanların NASH olduğu, 4 olanların Borderline (muhtemel steatohepatit) olduğu ve skor 3'ün altında olanların ise NASH olmadığı kabul edilmiştir(38). (NAS için tablo 6'ya bakınız)

Tablo 6: NAFLD aktivite skoru (NAS)(38)

Derece	Yağlanma	Balonlaşma dejenerasyonu	Lobüler inflamasyon (x200 büyütmede)
0	<%5	Yok	Yok
1	%5-33	Hafif (az sayıda, perisantral)	< 2 odak
2	%33-66	Belirgin (çok sayıda, dağınık)	2-4 odak
3	>%66		> 4 odak

*NAS skorunun değeri 0-8 arasındadır.

NASH'deki fibrozis tipik olarak zon 3 te olan perisinüzoidal/perisellüler fibrozistir. 1999'da Brunt ve ark. NASH için bir derecelendirme ve evreleme sistemi önermiştir. Önerilen sistemde fibrozis 4 evreye ayrılmıştır, steatohepatit derecesini de hafif, orta, şiddetli olarak kategorize etmiştir. Tablo 7'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 7: NASH derecelendirme ve evreleme sistemi (35)

Steatohepatit derecesi					Fibrozis evresi	
Derece	Steatoz	Balonlaşma	Lobüler inflamasyon	Portal inflamasyon	0	Fibrozis yok
Hafif	2/3'üne kadar	Ara sıra Zon 3	Dağınık, hafif akut ve kronik	Yok veya hafif	1	Zon 3 perisinüzoidal fibrozis
Orta	Herhangi bir derecede	Belirgin Zon 3	Hafif, balonlaşma ile ilişkili	Hafif/orta	2	Zon 3 perisinüzoidal ve periportal fibrozis
Şiddetli	2/3'ten fazla	Çoğunlukla Zon 3	Hafif/orta	Hafif/orta	3	Köprüleşme fibrozisi
					4	Siroz

1.5. Klinik Bulgular ve Laboratuvar Bulguları

NASH hastalarının çoğu hastalık karaciğer sirozuna ilerleyene kadar asemptomatiktir. Bu nedenle NAFLD/NASH genellikle rutin sağlık kontrollerinde veya alkol kullanmayan bireylerin diğer hastalıklar için yapılan testlerde karaciğer yağlanması ve/veya transaminaz yüksekliği tespit edilmesi ile tanı konur. NAFLD'lı hastaların çoğunda insülin direnci vardır, aynı zamanda insülin direncinin etyopatogeneze rolü de söz konusudur(39). Obezite ile de güçlü bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Obez hastalarda %80 oranında NAFLD görülürken, VKİ'i normal olan hastalarda yaygınlığı %7-16 olarak bulunmuştur(40). Visseral yağ dokusu deri altı yağdan birim ağırlık bazında daha lipolitik olarak aktif olduğundan visseral adipozite (bel çevresi olarak ölçülür) ile daha yakından ilişkilidir. Klinik olarak çoğunlukla herhangi bir bulgu vermemesine rağmen bazen hastalarda yorgunluk, sağ yan ağrısı, batın sağ üst kadranda dolgunluk hissi gibi nonspesifik şikayetlerle başvurabilir(41). Karaciğerde yağ infiltrasyonu sebebi ile fizik muayenede hepatomegali görülebilir. Obezitesi olan hastalarda hepatomegaliyi fizik muayene ile saptamak zordur. NAFLD hastalarının yaklaşık %20'sinde karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanır(40). Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri normal veya orta derecede yükselebilir (normal üst sınırının 1.5-2 katı). AST/ALT oranı sirotik evre dışındaki hastalarda 1'den azdır. Ön planda ALT yüksekliği görülür. Alkolik karaciğer hastalığında ise daha AST yüksekliği olmasını bekleriz ki; bu iki hastalık grubunun ayırımında önemlidir. Aminotransferazların yükselme derecesi hepatik inflamasyon ve fibrozisin derecesini öngöremez iken, normal bir ALT düzeyi de klinik olarak önemli histolojik hasarı dışlayamaz(41). Siroz gelişen hastalar dışında; albümin, bilirubin, globülin, protrombin zamanı, trombosit sayısı gibi laboratuvar parametreleri normal sınırlar içindedir. Yüksek serum ferritin ve transferrin saturasyonu düzeyi görülebilir. Normalin üst sınırının 1.5 katından daha yüksek bir serum ferritin düzeyinin yüksek NAFLD aktivite skoru (ve dolayısıyla NASH) ve ilerlemiş hepatik fibrozis ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır(42). Diğer sebeplerle oluşan karaciğer hastalıklarında da aynı

biyokimyasal bulgular bulunduğu için karaciğer yağlanması spesifik bir biyokimyasal verisi bulunmamaktadır.

1.6. Tanı ve tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri

NAFLD tanısını koymak üç kriterin varlığına dayanır; anlamlı düzeyde alkol kullanımının olmaması, steatoz varlığının görüntüleme yöntemi veya histopatolojik olarak saptanması ve diğer karaciğer hastalıklarının (alkole bağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit, viral hepatit, metabolik hastalıklar, kalıtsal karaciğer hastalıkları) varlığının dışlanması... NASH ise karaciğer biyopsisinde steatohepatit varlığıyla teşhis edilir. Hepatik steatozlu hastaların %50-80'i normal serum transaminaz seviyelerine sahiptir. Bu nedenle tanı aşamasında serum transaminaz seviyeleri yardımcı olamamaktadır(39). NASH'ı basit steatozdan ayırt etmek için hassas ve spesifik testler mevcut değildir. Bununla birlikte kan biyobelirteçleri kullanılarak tanısal doğruluk artırılabilir. Tanıda kullanılan biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleri tablo 8'de verilmiştir. NAFLD fibrozis skoru ve FIB-4 indeksi, ileri fibrozisli hastaları dışlamak için hem maliyet açısından uygun, hem de son derece hassas araçlardır(43). Karaciğer sertliğini ölçen elastografi, NAFLD'de ileri fibrozisi değerlendirmede yüksek negatif ve ılımlı pozitif prediktif değere sahiptir. Bu nedenle ileri fibrozisi dışlamada tarama testi olarak kullanılabilir(36).

Abdominal US, steatozu değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan noninvaziv tanı testidir. Maliyeti ucuzdur, ancak yapan kişi bağımlıdır, bu nedenle sübjektiftir. Ayrıca obez hastalarda kullanımı zordur, %30'un altındaki histolojik yağlanmada ise duyarlılığı düşüktür. Karaciğer biyopsisi ile yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda, US'nin duyarlılığı %55-100 ve özgüllüğü %26-100 gibi çok geniş aralıkta saptanmıştır(44). US elastografi yöntemlerinden pSWE (point shear-wave elastography) ve 2D (2 boyutlu) SWE son dönemde NAFLD'a eşlik eden fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılan incelemelerdir. Yapılan çalışmalarda 2D SWE'nin ve pSWE'nin NAFLD hastalarında F2, F3 fibrozis tanısında yüksek performansa sahip olduğu saptanmıştır.

Tablo 8: NAFLD tanısında kullanılan biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleri(45)

Serolojik testler	AST	Bazı NAFLD hastalarında AST ve ALT düzeyleri normal olabilir.
	ALT	
	AST/ALT	>1 fibrozisi öngörür
Görüntüleme teknikleri	US	Steatoz hepatositlerin >%30'unda olduğunda hassastır. Steatoz ve NASH arasında ayırım yapamaz.
	BT ve MR	US'den daha hassastır. Steatoz ve NASH ayırımını yapamaz. Pahalıdır.
	Elastografi	Fibrozisi tespit eder ancak pahalı bir tekniktir.
Karaciğer biyopsisi	Histopatolojik bir değerlendirmedir. Steatoz, inflamasyon ve balonlaşma gibi hepatik hasarın derecesini belirler. Fibrozisi gösterir.	Altın standart tanı yöntemidir. İnvazivdir. Komplikasyon riski olabilir. Steatoz ve inflamasyonu tespit eder. Takipte kullanmak güçtür.

Tablo 9: US ile NAFLD derecelendirmesi(15)

Grade 1	Hafif diffüz ekojenite artışı
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azalması
Grade 3	İleri derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posterior kısmının görülememesi

Fibroscan [Vibration-controlled transient elastography (VCTE)] 3 cm³ hacmindeki alanda karaciğer sertliğini ölçerek fibrozis evresini tahmin etmede kullanılır. Karaciğer biyopsisinde alınan dokunun yaklaşık 100 katı büyüklükte

olan bu hacmin karaciğer parankimini yansıtmada daha iyi olduğu ileri sürülmektedir(46-48). BT ve MR ise steatozu göstermede daha objektif ve hassas tanı yöntemleridirler, ancak maliyet açısından pahalıdır ve yaygın kullanımları mümkün değildir(39). Kontrastsız BT incelemesinde karaciğer yağlanması, karaciğer parankim dansitesindeki diffüz azalma olarak saptanır. Karaciğer parankiminden yapılan ölçümde 40 HU (hounsfield ünite) altında olan ölçüm %30 ve üstü yağlanma olarak derecelendirilir(49). Aynı zamanda karaciğer ile dalak arasında yapılan karşılaştırmalı incelemede karaciğer/dalak dansite oranının 0.8 altında olması ya da her ikisi arasındaki dansite farkının 9 HU'dan fazla olması karaciğerde %30'un üstünde yağlanma olduğunu gösterir(49). MR; iyonize radyasyon içermemesi, yağlanma miktarını kantitatif olarak ölçebilmesi sebebiyle tanıda ve izlemde başvurulan görüntüleme yöntemlerinden biri olmuştur. MR spektroskopi (MRS) karaciğer yağlanma miktarını göstermede etkin bir yöntem olmasına rağmen özel ekipman gerektirdiği için her MR cihazında kullanılamamaktadır(15). Dixon bazlı yöntemlerden olan MR-PDFF tekniği yine karaciğer yağlanmasını göstermede etkin bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda NAFLD hastalarındaki steatoz derecesini belirlemede tanısal doğruluğunun çok yüksek olduğu saptanmıştır. Karaciğer yağlanmasının derecelendirilmesinde yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllüğe sahiptir(50). Yapılan bir çalışmada MR-PDFF'nin karaciğerin yağ içeriğindeki ufak değişiklikleri tespit etmede histolojik incelemeden daha hassas olduğunu bulunmuştur(51). Fibroscan ve MR elastografi (MRE); karaciğer fibrozisini değerlendirmede rutin kullanımda olan güvenilir noninvaziv yöntemlerdir. Ultrason bazlı diğer elastografik yöntemlerle ilgili yeterli çalışma olmaması ve net standardizasyonunun olmaması nedeni ile rutin kullanımda önerilmemektedir(15).

1.7. Tedavi

NAFLD tedavisinde ideal olan sadece karaciğerdeki yağlanmayı ve karaciğerdeki hasarı azaltmak değil, aynı zamanda da birliktelik gösteren metabolik ve kardivasküler hastalık risklerini de iyileştirmektir. Düzenli fiziksel egzersiz ve hipokalorik diyetin (harcanan kalorigen daha az kalori alımını hedefleyen diyet türü) oluşturduğu yaşam tarzı değişikliği NAFLD tedavisinin

temelini oluşturur(52). Hipokalik diyetle kademeli olarak haftada 500-1500 gram kilo kaybı hedeflenmelidir. Kilo kaybının sağlanması eşlik eden metabolik sendrom, Tip2 DM, kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyonun tedavisini de kolaylaştırmaktadır. NASH'li hastalarda kilo kaybı eşlik etmese bile metabolizma üzerindeki belirgin faydaları nedeniyle egzersiz yapılması birincil öneri olmaya devam etmektedir(53). Haftada 5 gün, 30 dakika/gün orta-yoğun düzeyde egzersiz veya haftada 3 gün ≥ 20 dakika/gün ağır yoğunlukta egzersiz yapılması önerilmektedir(15). Genellikle NASH'te iyileşmenin sağlanabilmesi için vücut ağırlığında $\geq$ % 5-10 oranında bir azalma olması gerekir. Fazla kilolu ve obez 293 hastayı kapsayan, biyopsi kontrollü, 52 haftalık diyet ve yaşam alışkanlıklarında düzenleme yapılan bir çalışmada, kilo kaybının derecesi ile NASH'in histolojik parametrelerindeki düzelme arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. %10 ve üzeri kilo kaybı olanların %90'ında NASH'de iyileşme saptanmış ve NAS skorunda belirgin azalma sağlamıştır(54). Karaciğerde yağlanmanın düzelmesi için en az %5'lik kilo kaybı, eşlik eden fibroziste ciddi oranda düzelme sağlanması için ise en az %10 kilo kaybı hedeflenmelidir. NAFLD tedavisinde tek bir diyet tipini destekleyen güçlü bir kanıt yoktur ancak düşük karbonhidratlı diyetler, ketojenik diyetler, az yağlı Akdeniz tipi beslenme tarzı diyetler fayda sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada Akdeniz tipi diyet uygulanan diyabetik NAFLD hastalarında, diyet uyumunun fibrozis oluşumundan koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir(15)(55). Yüksek miktarda fruktoz tüketimi; bağırsak mikrobiyatasındaki değişikliklere, artmış bağırsak geçirgenliğine, endotoksemi, lipid peroksidasyonu, karaciğerde tümör nekrozis faktör (TNF) üretiminin ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin artışına neden olabilir. Bu etkiler NAFLD progresyonuna katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle fruktoz oranı yüksek olan yiyecekler ve içeceklerin fazla miktarda tüketiminden kaçınmak gerekmektedir(56).

NAFLD/NASH farmakolojik tedavisinde hedef popülasyonunun ne olacağı sorusu henüz yanıt bulamamıştır. 2016 yılında Avrupa'dan önerilen uygulama kılavuzuna göre; fibrozis evresi 2 veya daha yüksek olan veya fibrozis ilerleme riski yüksek olan erken evre fibrozisli NASH hastaları için farmakoterapiler düşünülmelidir(57). AASLD kılavuzu farmakoterapinin NASH

ve fibrozisi olan hastalarla sınırlı olması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle, agresif olmayan NAFLD tipi (NAFL veya NASH evre 0) olan hastalara karaciğere özgü tedavi verilmesi gerekmez(57). Günümüzde NASH tedavisinde onaylanmış bir ilaç yoktur, ancak çok sayıda molekül faz 2 ve faz 3 çalışmalar ile değerlendirilmektedir. Bunlar dışında pioglitazon ve E vitamini tedavide kullanılmaktadır. E vitamini ROS ve inflamasyon kaynaklı karaciğer hasarını azaltarak etki eden bir antioksidandır. 96 haftalık çok merkezli, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmanın sonucuna göre; günlük 800IU E vitamini ile tedavi edilen diyabetik olmayan NAFLD tanılı hastaların %43'ünde karaciğer histolojisindeki inflamasyon, steatoz ve balonlaşmada iyileşme olduğu gözlenmiştir(58). Ancak E vitamininin uzun süreli kullanımda güvenilirliği konusunda şüpheler vardır. Yüksek dozda kullanımının hemorajik inme riskini, mortaliteyi ve prostat kanseri riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur(15). Pioglitazon; insülin direncini düzeltten peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama'yı (PPAR- γ) hedef alır. PPAR- γ aktivasyonu yapar; yağ dokusundaki lipolizis azalır, yağ asidi depolanması artar, lipotoksisitenin yaptığı insülin direnci düzelir, adiponektin salınımı artar, fibroblast büyüme faktörü-21 aktive olur, inflamasyon baskılanır, hepatik glukoz alımı artar, glukoneogenez baskılanır. Artan insülin duyarlılığı kaslarda ve yağ dokusunda glukoz alımını artırır. Kısmen PPAR- α agonist etkisi de vardır, bu yolla trigliserit üretimini azaltır, HDL kolesterolü yükseltir ve ek olarak plazma serbest yağ asidi düzeyini önemli ölçüde azaltır. Sanyal ve ark. 2010 yılında yaptığı 96 haftalık çok merkezli plasebo kontrollü çalışmada günde 30 mg olarak verilen pioglitazonun diyabetik olmayan NASH hastalarının %34'ünde histolojik bulgularında iyileştirme sağladığı gözlemlenmiştir(58).

Diabetik NASH hastalarında pioglitazon kullanımı önerilebilir(57). ADA/EASD kılavuzlarına göre diyabet tedavisinde birinci basamak ilaç olan metforminin düşük maliyeti, kilo azaltıcı etkisi, kardiyovasküler olaylar üzerine önleyici etkisi ve iyi güvenlik profili mevcuttur; ancak NASH ve NAFLD'da karaciğer enzimlerinde ve histolojisinde iyileşmeye dair verisi yoktur(57). Tip 2 DM tedavisinde onaylı olarak kullanılan sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri günlük 250-350 kilokalori glukozun böbrekten atılımına

sebebe olur. SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozinin 20 hafta boyunca yapılan bir çalışmasında karaciğer yağlanması ve serum ALT seviyelerinde azalma olduğu görülmüştür(59). Glukagon benzeri peptid 1 reseptör (GLP-1R) agonistlerinin de kilo kaybına neden olduğu, ALT seviyelerini düşürdüğü ve bu bağlamda NASH üzerinde faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiştir(53). NAFLD hastalarının çoğunda var olan kolesterol yüksekliği gibi gerekçelerden ötürü statinler bu hastalarda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda statin kullanımının NAFLD hastalarında transaminaz düzeyini düşürdüğü, ancak NASH olgularında histolojik iyileşmeyi sağlamadığı görülmüştür. Bu sebeple kullanılmasını gerektiren metabolik bir bozukluk olmadığı sürece NAFLD'da statin kullanımı tavsiye edilmez(60). Ursodeoksikolik asit (UDKA); pregnane X reseptör agonisti etkisiyle safra asidi transport proteinlerinin etkisini artırır, safra asitlerinin hepatositlerden safraya ve plazmaya atılmasını kolaylaştırır, idrardan atılımını artırır. NAFLD ve NASH tedavisinde histolojik kontrollerin yapıldığı üç randomize plasebo kontrollü çalışmada, transaminazları düzeltme ve histolojik düzelme bakımından plasebodan farklı bulunmamıştır(61-63). Bu sebeple bugün için UDKA'nın NAFLD tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. Omega-3 yağ asitleri, serum ALT düzeyinde sınırda bir düşüş sağlamakta ve karaciğer yağ miktarında azalma yapabilmektedir. Ancak histolojik olarak steatohepatit bulgularında veya fibroziste düzelmeyi gösteren bir çalışma yoktur. Sonuç olarak omega-3 yağ asitlerinin de NAFLD tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. NASH tedavisinde faz 3 çalışması halen devam eden birtakım ilaçlar da mevcuttur. Bunlar; obetikolik asit, elafibranor, cenicriviroc, selonsertib, aramchol, semaglutide, resmetirom ve belaepectindir. Bu ajanlar; insülin rezistansı veya lipit metabolizmasını, lipotoksisite ve oksidatif stresi, inflamasyonu ve immün aktivasyonu, apoptozis ve nekrozu, fibrojenizasyonu ve kollajen döngüsünü hedef almaktadırlar(15).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapıldı. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04 Kasım 2020 tarih ve 2020-19/6 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı. Retrospektif olarak 92 hastanın dosyası incelendi.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

2004 - 2020 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine başvurup karaciğer biyopsisi yapılan ve patoloji raporuna göre NASH tanısı alan 92 hastanın verisi kayıt edildi. Eksik verisi olan 64 hasta çalışmaya alınmadı. 18 yaşından büyük, karaciğer biyopsisi ile kanıtlı NASH tanısı alan, 28 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların bilgileri arşiv kayıtlarından ve/veya hastane otomasyon sisteminde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Hastaların on yıllık takipleri gözönüne alınarak tanı anındaki ve onuncu yılındaki klinik bulguları, eklenen komorbid hastalıkları, biyokimyasal ve görüntüleme sonuçları karşılaştırılarak retrospektif olarak incelendi. Bazal ve izlemdeki komorbid hastalıkları, karaciğer biyopsi sonucu, vücut kitle indeksleri, metabolik sendrom varlığı, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, dislipidemi varlığı, antropometrik ölçümleri (boy, kilo, bel çevresi), laboratuvar verileri (AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, PT, INR, tam kan sayımı, glukoz, HbA1c, insülin, lipid profili, ANA, AMA, ASMA, LKM-1, HBsAg, Anti-HCV) incelendi.

3. İstatistik Yöntemi

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro – Wilk testi ile incelenmiştir. Test sonucuna değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum: maksimum) ya da medyan (minimum: maksimum) değerleri ile ifade edilmiş olup, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. HDL ve HbA1c ölçümlerinin beden kitle indeksi grupları arasında yapılan karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Laboratuvar ölçümlerinin tanı anı ve 10 yıllık takip sonucunda elde edilen ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar ise Wilcoxon işaretli sıra testi ve eşleştirilmiş örneklemeler için -t testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 16'sı (%59.30) kadın, 11'i (%40.70) erkek olmak üzere toplamda 27 hasta dahil edildi. Bireylerin tanı anı yaşları 31-58 arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 43.7 ± 7.18 idi. Hastaların demografik özellikleri tablo-10'da verilmiştir.

Tablo-10: Hastaların demografik özellikleri

		n=27
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	16(%59.30)
	<i>Erkek</i>	11(%40.70)
Tanı Yaşı (Yıl)		43.37 $\pm$ 7.18 (31:58)
Çalışma Durumu	<i>Çalışıyor</i>	8(%29.60)
	<i>Çalışmıyor</i>	19(%70.40)
Soy Geçmişi (ailede siroz öyküsü)	<i>Var</i>	1(%3.70)
	<i>Yok</i>	26(%96.30)
BKI (kg / m²)	<i>Tanı Anı</i>	29.31 $\pm$ 4,27 (23.80 :42)
	<i>10. yıl</i>	29.09 $\pm$ 3,74 (23:38)
	<i>%$\Delta_{10. \text{ yıl} \rightarrow \text{ Tanı anı}}$</i>	0(-19.05: 22.48)
BKI Değişim	<i>Artış Var</i>	10(%37)
	<i>Azalma Var</i>	12(%44.40)
	<i>Değişiklik Yok</i>	5(%18.50)

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum: maksimum), medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

% $\Delta_{10. \text{ yıl} \rightarrow \text{ Tanı anı}}$: 10 yılda elde edilen ölçüm değerinin tanı anına göre yüzde değişimini göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde %59.30'unun kadın, %40.70'inin ise erkek olduğu belirlenmiştir. Ortalama tanı yaşı 43.37 ± 7.18 yıl idi. Hastaların %28.90'ının bir meslek sahibi olup çalıştığı, buna karşın %70.40'ının ise çalışmadığı belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 1 tanesinin (%3.70) soy geçmişinde siroz varlığı mevcuttu. Beden kitle indeksine göre incelendiğinde ise; tanı anındaki

ortalama BKİ ölçümü 29.31 ± 4.27 ve 10. yıl sonundaki ortalama ölçüm değeri ise 29.09 ± 3.74 olarak belirlenmiştir. Onuncu yıl sonunda tanı anındaki BKİ ölçümüne göre hesaplanan medyan değişim miktarı ise 0 (minimum: $\downarrow \%19.05$ – maksimum: $\uparrow \%22.48$) olarak belirlenmiştir. Ek olarak hastaların $\%37$ 'sinde tanı anına göre BKİ düzeyinde artış, $\%44.40$ 'ında azalma gözlenmiş olup $\%18.50$ 'sinin ise BKİ düzeyinde değişme olmadığı görülmüştür.

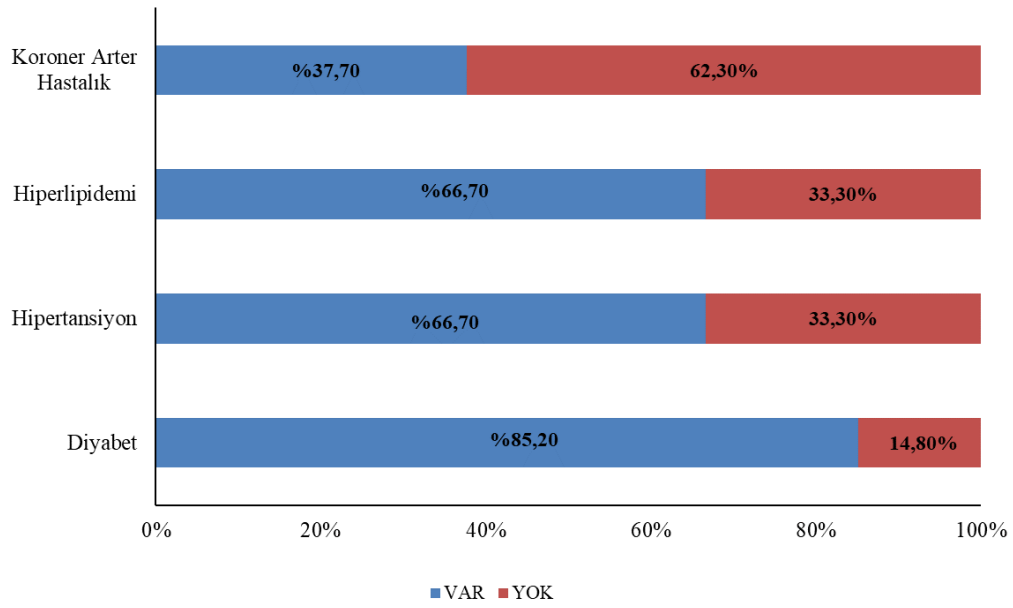
Çalışmaya dahil edilen hastaların ilaç kullanımı, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve komorbid hastalıklara göre dağılımı tablo-11 de verilmiştir.

Tablo-11: Hastalarda ilaç, sigara, alkol kullanımı ve komorbid hastalıkların sıklığı

	n=27
İlaç Kullanımı	25($\%92.60$)
Sigara Kullanımı	4($\%14.80$)
Alkol Kullanımı	1($\%3.70$)
Komorbid Hastalık	
<i>Diyabet</i>	23($\%85.20$)
<i>Hipertansiyon</i>	18($\%66.70$)
<i>Hiperlipidemi</i>	18($\%66.70$)
<i>Koroner Arter Hastalık</i>	10($\%37.70$)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların $\%92.60$ 'ının ilaç kullandığı görülmektedir. Bu ilaçlar; oral antidiyabetikler, insülinler, antihiperlipidemikler ve antihipertansifler şeklinde sınıflandırılabilir. Bununla birlikte $\%14.80$ 'inin ise sigara, $\%3.70$ 'inin ise alkol kullandığı saptanmıştır. Komorbid hastalık dağılımına göre incelendiğinde ise çalışmaya dahil edilen hastalarda $\%85.20$ oranında en sık diyabet varlığı gözlenmiştir. Hastaların $\%66.70$ 'inde hipertansiyon ve hiperlipidemi gözlenirken; koroner arter hastalık gözlenme oranı ise $\%37.70$ olarak belirlenmiştir. Komorbid hastalıkların dağılımı şekil-6'da gösterilmiştir.



Şekil-6: Komorbit hastalıkların dağılımı

Hastaların %92.60'ında (n=25) transaminaz yüksekliği mevcuttu. Medyan transaminaz yüksekliği süresi ise 512 gün (minimum: 0 gün – maksimum: 3676 gün) olarak belirlenmiştir.

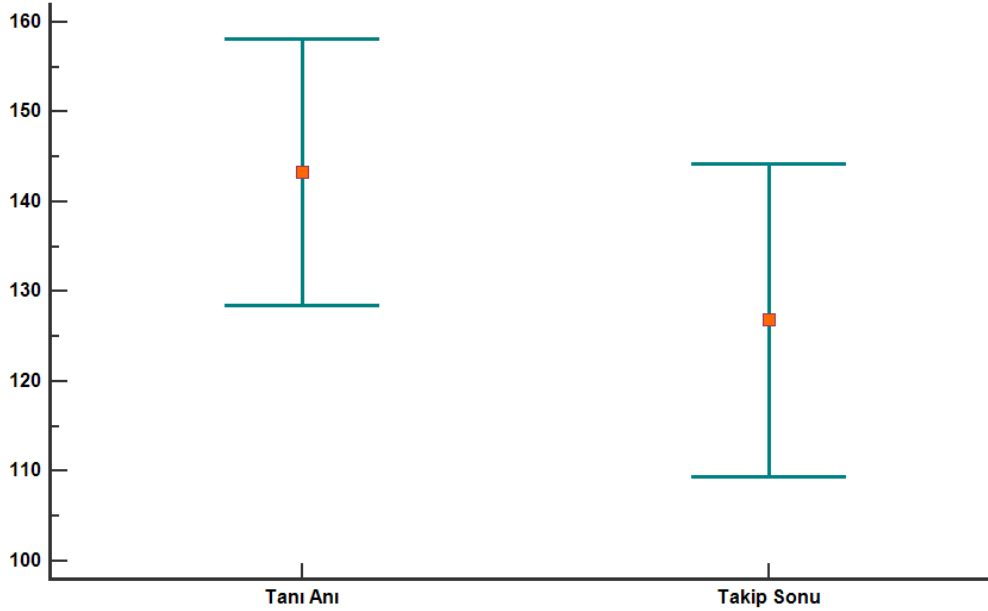
Laboratuvar ölçümlerinin tanı anı ve 10 yıla ait değerleri ve bu dönemler arasında yapılan karşılaştırmalar tablo-3 de verilmiştir.

Açlık kan şekerinin tanı anı ve 10 yıl sonundaki ölçümleri incelendiğinde tanı anındaki medyan AKŞ ölçümünün 102 mg/dl ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 128 mg/dl olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki AKŞ ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür (p=0.167).

Tanı anında ölçülen ortalama total kolesterol ölçümü 221.04 mg/dl ve 10 yıl takip sonundaki ortalama değeri ise 207.96 mg/dl olup; tanı anı ve 10 yıl takip sonucunda elde edilen ölçümler arasında fark olmadığı belirlenmiştir (p=0.094).

Tanı anındaki ortalama LDL düzeyi 143.27 mg/dl olarak belirlenmiştir. On yıllık takip sonucunda ölçülen ortalama LDL düzeyi ise 126.85 mg/dl olup, tanı anı ve 10 yıllık takip sonundaki LDL ölçümleri karşılaştırıldığında tanı anı ölçümlerine göre LDL düzeyinde anlamlı düşüş meydana geldiği belirlenmiştir

($p=0.036$). Tanı anına göre ortalama düşüş miktarının ise %9.50 düzeyinde olduğu saptanmıştır. LDL ölçümlerinin tanı anı ve takip sonundaki değişimi şekil-7'de verilmiştir.



Şekil-7: Tanı anı ve takip sonundaki LDL ölçümleri

Tablo-12: Hastaların tanı anı ve 10. yıl laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

AKŞ (mg/dl)	
Tanı Anı (n=27)	102(71:253)
10. yıl (n=27)	128(81:350)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	11.83(-46.88 : 170.45)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.167 ^a
T. CHO (mg/dl)	
Tanı Anı (n=27)	221.04±44.46 (148:310)
10. yıl (n=27)	207.96±42.97 (150:312)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-4.37±16,47 (-44.60:22.35)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.094 ^b

Veriler ortalama ± standart sapma (minimum: maksimum) ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

%Δ_{10. yıl→ Tanı anı}: 10 yılda elde edilen ölçüm değerinin tanı anına göre yüzde değişimini göstermektedir.

a: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi, b:Eşleştirilmiş Örneklem için t-Testi

Tablo-12 (Devam): Hastaların tanı anı ve 10. yıl laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

LDL (mg/dl)	
Tanı Anı (n=27)	143.27±37.45 (81:216)
10. yıl (n=27)	126.85±44.01 (63:264)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-9.50±24.24 (-65 : 30.43)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.036^b
HDL (mg/dl)	
Tanı Anı (n=27)	43(30:75)
10. yıl (n=27)	44(25:95)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	8.33(-19.35:79.41)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.030^a
TG (mg/dl)	
Tanı Anı (n=27)	178(58:524)
10. yıl (n=27)	152(46:433)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-3.13(-78.24:102.25)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.442 ^a
AST	
Tanı Anı (n=27)	35(17:134)
10. yıl (n=27)	25(16:77)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-17.50(-85.07:285)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.017^a
ALT (U/L)	
Tanı Anı (n=27)	44(10:172)
10. yıl (n=27)	29(12:101)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-40(-85,47:248.28)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.002^a
AST / ALT	
Tanı Anı (n=27)	0.76(0.35:2)
10. yıl (n=27)	0.89(0.39:1.92)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	18.67(-39.13 :145.31)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.009^a
ALP	
Tanı Anı (n=27)	65(45:143)
10. yıl (n=27)	70(50:206)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-6.25(-44.68:114.58)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.692 ^a
GGT	
Tanı Anı (n=27)	58(17:162)
10. yıl (n=27)	40(12:355)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-29,17(-61,54:281,72)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0,045^a
Total Bilirubin	
Tanı Anı (n=27)	0.64(0.26:1.40)
10. yıl (n=27)	0.50(0.23:1.80)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-26.47(-66.23:269.23)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.160 ^a
Direkt Bilirubin	
Tanı Anı (n=27)	0.25(0.12:0.50)
10. yıl (n=27)	0.20(0.09:0.55)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-18.18(-57.14:150)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.137 ^a

Veriler ortalama ± standart sapma (minimum: maksimum) ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

%Δ_{10. yıl→ Tanı anı}: 10 yılda elde edilen ölçüm değerinin tanı anına göre yüzde değişimini göstermektedir.

a: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi, b:Eşleştirilmiş Örneklem için t-Testi

Tablo-12 (Devam): Hastaların tanı anı ve 10. yıl laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

TPROT	
Tanı Anı (n=27)	74.11±3.13(68:79)
10. yıl (n=27)	73.63±4.64(61:81)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-0.61±5.26(-11.59:13.04)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.517 ^b
ALB	
Tanı Anı (n=27)	46.44±4.68(37:59)
10. yıl (n=27)	44.22±2.56(38:51)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-4.06±9.04(-25.49:16.22)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.013^b
Demir	
Tanı Anı (n=25)	75(37:183)
10. yıl (n=25)	61(21:130)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=25)	-13.01(-75:100)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.146 ^a
Demir bağlama	
Tanı Anı (n=25)	368.40±87.71(133:489)
10. yıl (n=25)	372.52±74(141:509)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=25)	-2.59(-27.64:62.62)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.764 ^b
Ferritin	
Tanı Anı (n=26)	57(10:293)
10. yıl (n=26)	33(5:317)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=26)	-17.50(-98.29:151.92)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.073 ^a
INR	
Tanı Anı (n=27)	1(0.80:1.10)
10. yıl (n=27)	0.90(0.78:1.40)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-3(-20:40)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.079 ^a
PT	
Tanı Anı (n=27)	11.20(10:13.30)
10. yıl (n=27)	11.30(9.40:18.40)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	0(-23,08:54.62)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.407 ^a
WBC	
Tanı Anı (n=27)	7681.48±1634.73(5300:11000)
10. yıl (n=27)	6841.85±1896.53(2000:10300)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-9.07±26.54(-70.15:60.94)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.016^b
HB	
Tanı Anı (n=27)	13.87±1.52(9:16)
10. yıl (n=27)	13.52±1.57(10,40:16)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-2.92±12.79(-35:22.22)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.146 ^b
PLT	
Tanı Anı (n=27)	231296.30±77620.29(18000:434000)
10. yıl (n=27)	227896.30±84084.30(46300:396000)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	-5.88(-71,42:588.33)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.746 ^b

Veriler ortalama ± standart sapma (minimum: maksimum) ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

%Δ_{10. yıl→ Tanı anı}: 10 yılda elde edilen ölçüm değerinin tanı anına göre yüzde değişimini göstermektedir.

a: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi, b: Eşleştirilmiş Örneklem için t-Testi

Tablo-12 (Devam): Hastaların tanı anı ve 10. yıl laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

Hba1c	
Tanı Anı (n=27)	6.20(5.10:9.60)
10. yıl (n=27)	7(5.30:11.80)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=27)	8.96(-15.63:55.38)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.007^a
HOMA - IR	
Tanı Anı (n=15)	4.30(1.40:11.30)
10. yıl (n=19)	3.70(0.30:34.60)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=15)	-25.66(-100:288.89)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.583 ^a
İnsülin	
Tanı Anı (n=16)	15.20(5.70:35.90)
10. yıl (n=20)	14.70(5.10:123)
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı} (n=16)	-26.18(-100:583.33)
p _{10. yıl→ Tanı anı}	0.778 ^a

Veriler ortalama ± standart sapma (minimum: maksimum) ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

%Δ_{10. yıl→ Tanı anı}: 10 yılda elde edilen ölçüm değerinin tanı anına göre yüzde değişimini göstermektedir.

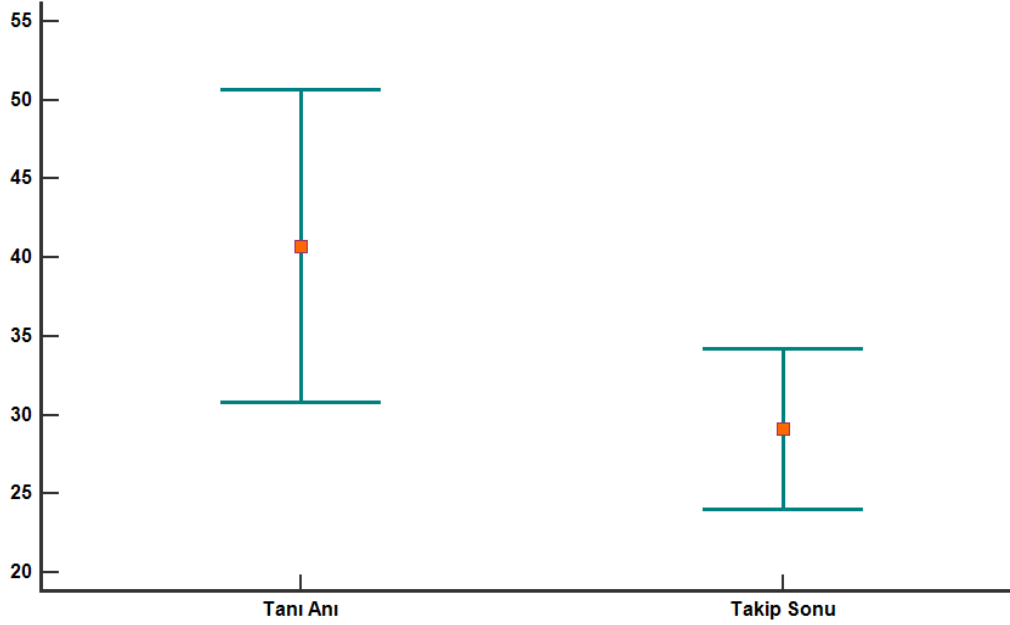
a: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi, b: Eşleştirilmiş Örneklemeler için t-Testi

HDL ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki düzeyleri incelendiğinde tanı anındaki medyan HDL ölçümünün 43 mg/dl ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 44 mg/dl olduğu belirlenmiştir. Onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki HDL ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmış olup, 10 yıllık takip sonundaki ölçümlerde artış gözlenmiştir (**p=0.030**). On yıl takip sonucunda elde edilen ölçüm değerinin tanı anındaki ölçüme göre hesaplanan medyan artış miktarının %8.33 düzeyinde olduğu saptanmıştır.

Trigliserid ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde tanı anındaki medyan trigliserid ölçümünün 178 mg/dl ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 152 mg/dl olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki trigliserid ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür (**p=0.442**).

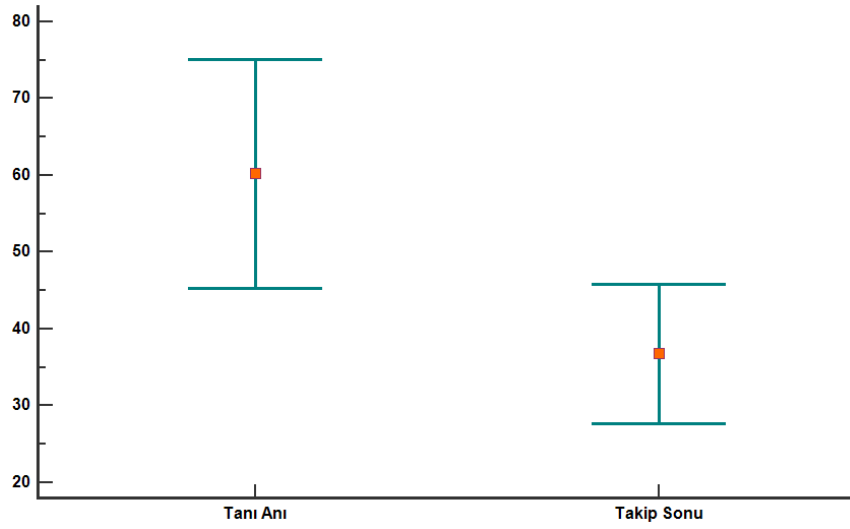
AST'nin tanı anı ve 10 yıl sonundaki ölçümleri incelendiğinde tanı anındaki medyan AST ölçümünün 35 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 25 U/L olduğu belirlenmiştir. Onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki AST ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmış olup, 10 yıllık takip sonundaki ölçümlerde düşüş gözlenmiştir (**p=0.017**). On yıl takip

sonucunda elde edilen ölçüm değerinin tanı anındaki ölçüme göre hesaplanan medyan azalma miktarının %17.50 düzeyinde olduğu saptanmıştır. AST ölçümlerinin tanı anı ve takip sonundaki değişimi şekil-8'de verilmiştir.



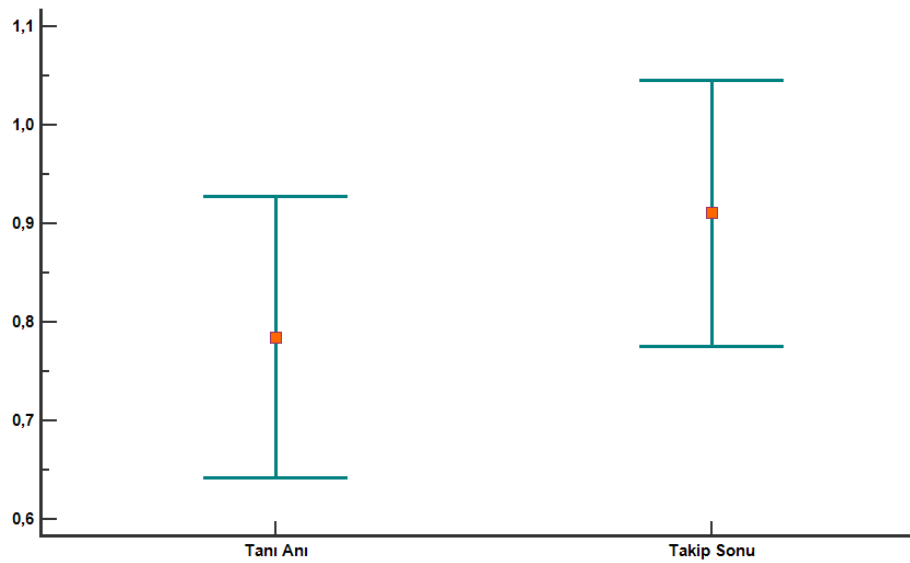
Şekil-8: Tanı anı ve takip sonundaki AST ölçümleri

ALT'nin tanı anı ve 10 yıl sonundaki ölçümleri incelendiğinde tanı anındaki medyan ALT ölçümünün 44 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 29 U/L olduğu belirlenmiştir. Onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki ALT ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmış olup, 10 yıllık takip sonundaki ölçümlerde düşüş gözlenmiştir ($p=0.002$). On yıl takip sonucunda elde edilen ölçüm değerinin tanı anındaki ölçüme göre hesaplanan medyan azalma miktarının %40 düzeyinde olduğu saptanmıştır. ALT ölçümlerinin tanı anı ve takip sonundaki değişimi şekil-9'da verilmiştir.



Şekil-9: Tanı anı ve takip sonundaki ALT ölçümleri

AST/ALT oranının tanı anı ve 10 yıl sonundaki ölçümleri incelendiğinde tanı anındaki medyan AST/ALT ölçümünün 0.76 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 0.89 U/L olduğu belirlenmiştir. Onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki AST/ALT oranları arasında anlamlı farklılık saptanmış olup, 10 yıllık takip sonundaki ölçümlerde artış gözlenmiştir ($p=0.009$). On yıl takip sonucunda elde edilen ölçüm değerinin tanı anındaki ölçüme göre hesaplanan medyan artış miktarının %18.67 düzeyinde olduğu saptanmıştır. AST/ALT ölçümlerinin tanı anı ve takip sonundaki değişimi şekil-10'da verilmiştir.



Şekil-10: Tanı anı ve takip sonundaki AST/ALT ölçümleri

ALP ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde tanı anındaki medyan ALP ölçümünün 65 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 70 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki ALP ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0,692$).

GGT ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde tanı anındaki medyan GGT ölçümünün 58 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 40 U/L olduğu belirlenmiştir. Onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki GGT ölçümleri arasında farklılık saptanmış olup, 10 yıllık takip sonundaki ölçümlerde düşüş gözlenmiştir ($p=0.045$). On yıl takip sonucunda elde edilen ölçüm değerinin tanı anındaki ölçüme göre hesaplanan medyan düşüş miktarının %29.17 düzeyinde olduğu saptanmıştır.

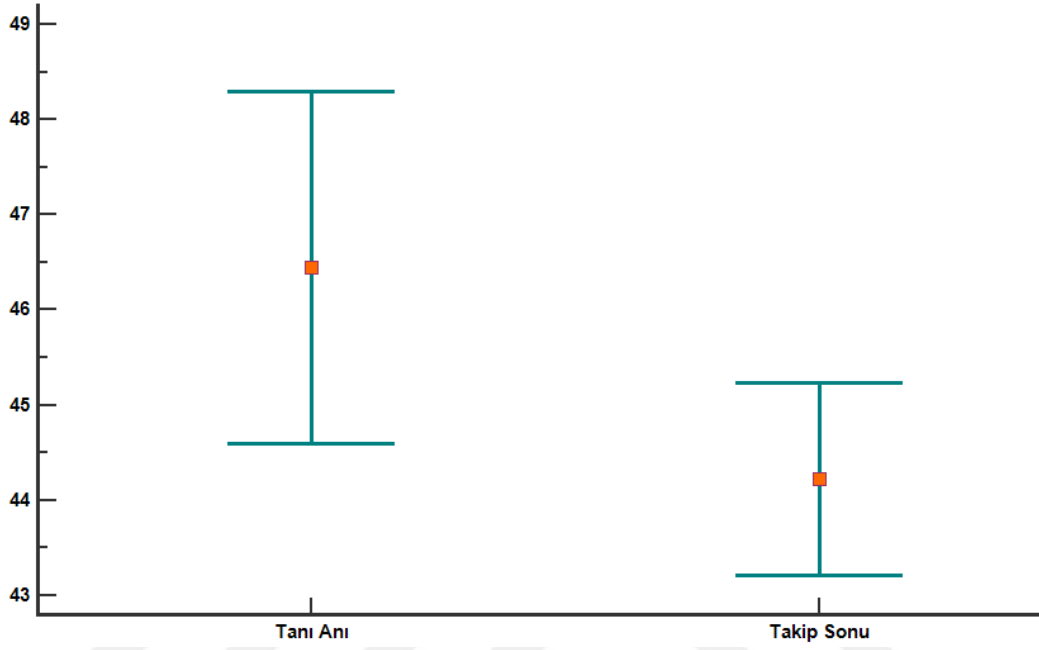
Total Bilirubin ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde; tanı anındaki medyan total bilirubin ölçümünün 0.64 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 0.50 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki total bilirubin ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.160$).

Direkt Bilirubin ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde tanı anındaki medyan direkt bilirubin ölçümünün 0.25 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 0.20 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki direkt bilirubin ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.137$).

Total Protein ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde tanı anındaki ortalama total protein ölçümünün 74.11 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 73.63 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki total protein ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.517$).

Serum albumininin tanı anı ve 10 yıl sonundaki ölçümleri incelendiğinde tanı anındaki ortalama albumin ölçümünün 46.44 U/L ve 10 yıl takip sonundaki ortalama ölçüm değerinin ise 44.22 U/L olduğu belirlenmiştir. Onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki albumin ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmış olup, 10 yıllık takip sonundaki ölçümlerde düşüş

gözlenmiştir ($p=0.013$). On yıl takip sonucunda elde edilen ölçüm değerinin tanı anındaki ölçüme göre hesaplanan ortalama azalma miktarının %4.06 düzeyinde olduğu saptanmıştır. Albümin ölçümlerinin tanı anı ve takip sonundaki değişimi şekil-11'de verilmiştir.



Şekil-11: Tanı anı ve takip sonundaki albümin ölçümleri

Serum demir, ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde tanı anındaki medyan demir ölçümünün 75 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 61 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki demir ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0,146$).

Serum demir bağlama ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde; tanı anındaki ortalama demir bağlama ölçümünün 368.40 U/L ve 10 yıl takip sonundaki ortalama ölçüm değerinin ise 372.52 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki demir bağlama ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.764$).

Ferritin ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde; tanı anındaki medyan demir ölçümünün 57 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 33 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu

yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki ferritin ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.073$).

INR ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde tanı anındaki medyan INR ölçümünün 1U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 0.90 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki INR ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.079$).

PT ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde tanı anındaki medyan demir ölçümünün 11.20 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 11.30 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki PT ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.407$).

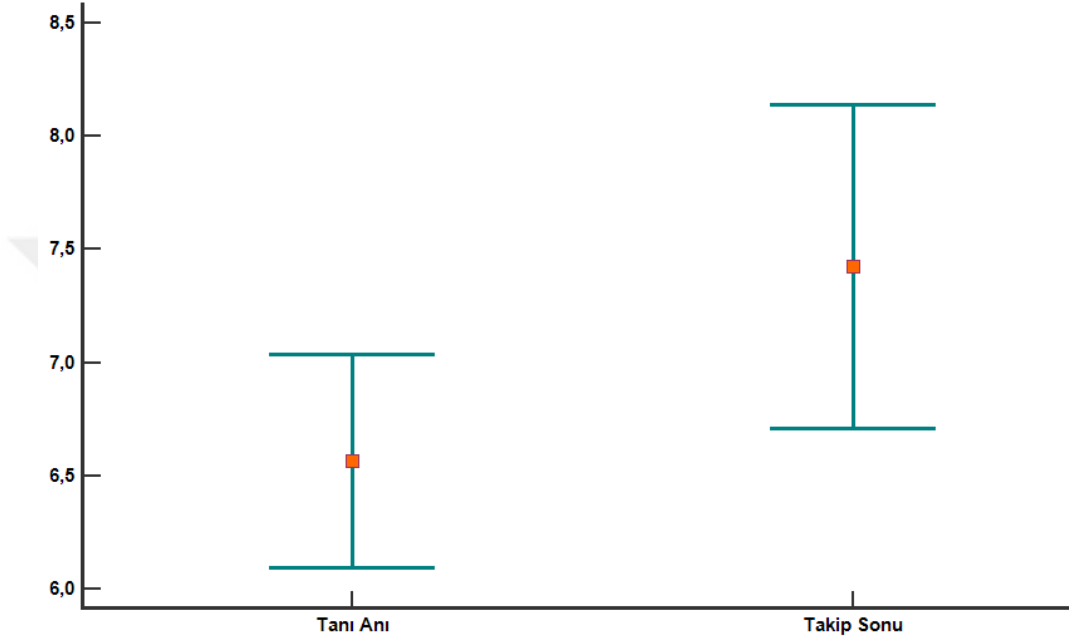
Lökosit sayısının tanı anı ve 10 yıl sonundaki ölçümleri incelendiğinde tanı anındaki ortalama lökosit ölçümünün 7681.48 U/L ve 10 yıl takip sonundaki ortalama ölçüm değerinin ise 6841.85 U/L olduğu belirlenmiştir. Onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki lökosit ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmış olup, 10 yıllık takip sonundaki ölçümlerde düşüş gözlenmiştir (**$p=0.016$**). On yıl takip sonucunda elde edilen ölçüm değerinin tanı anındaki ölçüme göre hesaplanan ortalama azalma miktarının %9,07 düzeyinde olduğu saptanmıştır.

Hemoglobin ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde tanı anındaki ortalama hemoglobin ölçümünün 13.87 U/L ve 10 yıl takip sonundaki ortalama ölçüm değerinin ise 13.52 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki hemoglobin ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.146$).

Trombosit sayısı ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde tanı anındaki ortalama trombosit ölçümünün 231296.30 U/L ve 10 yıl takip sonundaki ortalama ölçüm değerinin ise 227896.30 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki trombosit ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.746$).

HbA1c ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde tanı anındaki medyan HbA1c ölçümünün 6.20 U/L ve 10 yıl

takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 7 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki HbA1c ölçümleri arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p=0.007$). On yıllık takip sonucunda elde edilen ölçüm değerinin tanı anındaki ölçüme göre artış gösterdiği belirlenmiş, hesaplanan medyan artış miktarının %8.96 düzeyinde olduğu saptanmıştır. HbA1c ölçümlerinin tanı anı ve takip sonundaki değişimi Şekil-12'de verilmiştir.



Şekil-12: Tanı anı ve takip sonundaki Hba1c ölçümleri

HOMA-IR ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde; tanı anındaki medyan HOMA-IR ölçümünün 4.30 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 3.70 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki HOMA-IR ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.583$).

İnsülin ölçümünün tanı anı ve 10 yıl sonundaki değerleri incelendiğinde; tanı anındaki medyan insülin ölçümünün 15.20 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 14.70 U/L olduğu belirlenmiş olup onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki insülin ölçümleri arasında farklılık olmadığı görülmüştür ($p=0.778$).

Onuncu yıl sonunda elde edilen beden kitle indeksi ölçümünün tanı anına göre belirlenen değişimi sonucunda çalışmaya alınan hastalar beden

kitle indeksi ölçümünün değişimine göre “artış gözlenenler”, “azalma gözlenenler” ve “değişiklik gözlenmeyen” hastalar olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Tablo-13 bu gruplar arasında HDL ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırmasını içermektedir. Beden kitle indeksinde azalma HDL düzeyinde artış ile HbA1c düzeyinde düşüş olarak yansıtacağı düşünüldüğünden bu karşılaştırma yapılmıştır.

Tablo-13: BKI grupları arasında HDL ve Hba1c ölçümlerinin karşılaştırılması

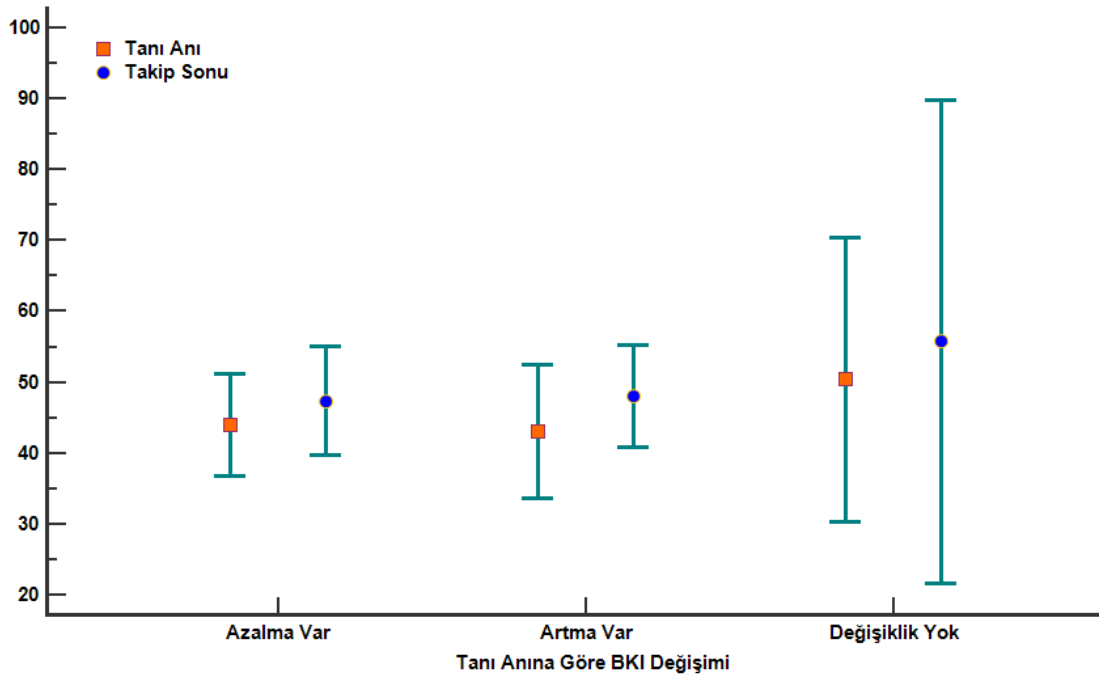
BKİ Değişimi				
	Artış (n=10)	Azalma (n=12)	Stabil (n=5)	p-değeri ^c
HDL				
Tanı Anı	37.50(32:67)	43(30:75)	43.50(34:78)	0.530
10. yıl	49(30:61)	43.50(34:78)	53(25:95)	-
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı}	↑%12.99 (-17.07: 44.44)	↑%4.38 (-17.07:44.44)	↑%13.11 (-19.35: 31.94)	0.686
Hba1c				
Tanı Anı	5.95(5.10:9)	6.60(5.40:9.60)	6.30(5.80:8.10)	0.344
10. yıl	6.65(5.70:11.80)	7.15(5.30:11.70)	8(6.20:10.10)	-
%Δ _{10. yıl→ Tanı anı}	↑%15.31 (-13.33: 54.90)	↑%5.38 (-15.63: 53.95)	↑%6.90 (2.47: 55.38)	0.478

Veriler medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

%Δ_{10. yıl→ Tanı anı}: 10 yılda elde edilen ölçüm değerinin tanı anına göre yüzde değişimini göstermektedir.

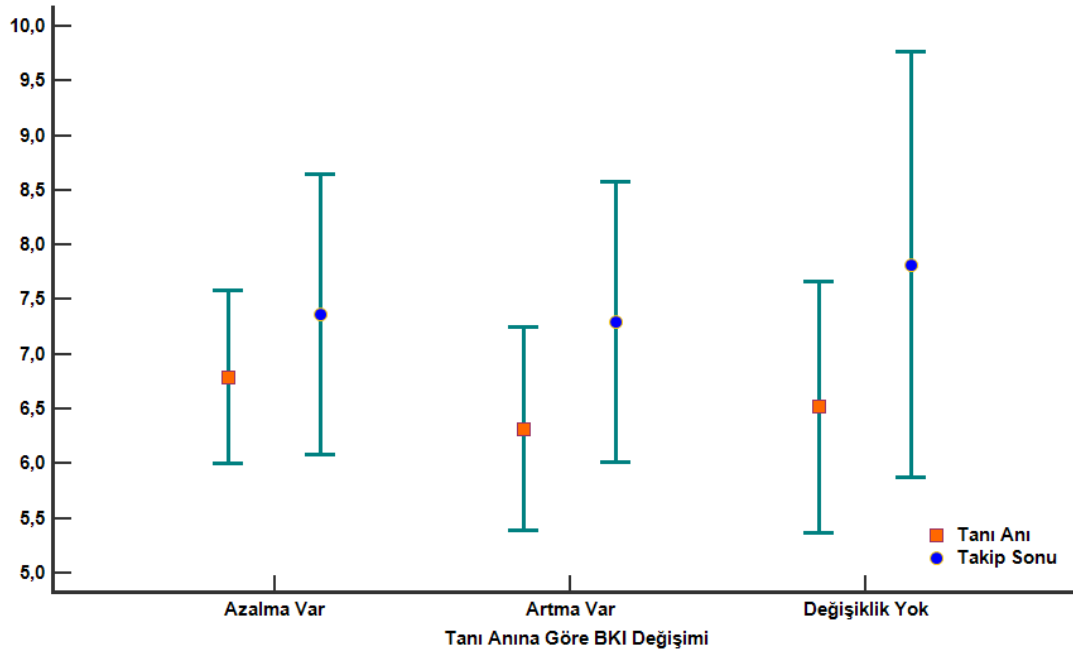
c: Kruskal Wallis Testi

Tablo-13 incelendiğinde tanı anına göre BKİ düzeyinde artış, azalma ve değişim gözlenmeyen hastalarda tanı anındaki HDL ölçümlerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0.530). Tanı anına göre 10 yıllık takip sonucunda elde edilen ölçüm değerinin yüzde değişim değeri hesaplanmış ve BKİ ölçümünde artış gözlenen grupta HDL düzeyinin %12.99 düzeyinde artış gerçekleştiği, BKİ düzeyinde azalma gözlenen grupta ise bu değerinin %4.38 düzeyinde yine artış yönünde olduğu ve BKİ düzeyi tanı anına göre değişmeyen grupta ise HDL düzeyinin yine %13.11 düzeyinde arttığı belirlenmiştir. Ancak gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonucunda ilgili artış miktarları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0.686). HDL'nin tanı anı ve takip sonundaki ölçümlerinin BKİ gruplarına göre dağılımı şekil-13'de verilmiştir.



Şekil-13: Tanı anı ve takip sonundaki HDL ölçümlerinin BkI grupları içerisindeki değişimi

Benzer şekilde HbA1c ölçümü için yürütülen analizlerde tanı anına göre BkI düzeyinde artış, azalma ve değişim gözlenmeyen hastalarda tanı anındaki HbA1c ölçümlerinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0.344$). Beden kitle indeksindeki artış; bel çevresinde yağlanma ve santral obezite ile ilişkilendirilip insülin direncinde artış olması ve bunun sonucunda da HbA1c seviyelerinde artış şeklinde laboratuvara yansıtacağı düşünülmüştür. Tanı anına göre 10 yıllık takip sonucunda elde edilen ölçüm değerinin yüzde değişim değeri hesaplanmış ve BkI ölçümünde artış gözlenen grupta HbA1c düzeyinin %15.31 düzeyinde artış gerçekleştiği, BkI düzeyinde azalma gözlenen grupta ise bu değerinin %5.38 düzeyinde yine artış yönünde olduğu ve BkI düzeyi tanı anına göre değişmeyen grupta ise HDL düzeyinin yine %6.90 düzeyinde arttığı belirlenmiştir. Ancak gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonucunda ilgili artış miktarları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p=0.478$). HbA1c'nin tanı anı ve takip sonundaki ölçümlerinin BkI gruplarına göre dağılımı Şekil-14'te verilmiştir.



Şekil-14: Tanı anı ve takip sonundaki HbA1c ölçümlerinin BKI grupları içerisindeki değişimi

Tablo-14'te hastalara ait NAS skoru, steatozis skorlaması, balonlaşma sayısı, lobuler enflamasyon ve fibrozis puanlarının dağılımı verilmiştir.

Tablo-14: Hastaların tanı anı ve 10. yıl laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

	n=27
NAS Skoru (n=9)	5(1:6)
Steatozis (n=9)	2(1:5)
Balonlaşma (n=25)	
Skor 1	15(%60)
Skor 2	10(%40)
Lobuler Enflamasyon	1(1:4)
Fibrozis	1(0:3)

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo-14 incelendiğinde, hastalara ait medyan NAS skoru değerinin 5 (minimum:1 – maksimum:6) ve steatozis evrelemesine göre ise medyan skorunun 2 (minimum:1 – maksimum:5) olduğu görülmektedir. Çalışmaya alınan 27 hastadan 25'inde balonlaşma gözlenmiş olup, bu hastalarda balonlaşma skoru 1 olanların oranı %60 (n=15) ve balonlaşma skoru 2 olanların oranı ise %40 (n=10) olarak belirlenmiştir.

Lobular inflamasyon evrelemesi sonucunda medyan evre skoru 1(minimum:1 – maksimum:4) ve medyan fibrozis skoru ise 1(minimum:0- maksimum:3) olarak belirenmiştir. Hastaların sadece 2 tanesinde siroza ilerleme görülmüş olup bunlar da ileri fibrozis skoruna sahip olan hastalardır.

Hastaların %3.7 (n=1) inde HBsAg pozitif olarak saptanmıştır. Benzer şekilde AntiHCV pozitifliği yine 1 hastada görülmüştür. ANA dağılımına göre incelendiğinde ise %18.50'sinin (n=5) pozitif olduğu belirlenmiştir. AMA dağılımına göre incelendiğinde ise tamamının negatif olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde hastaların tamamında LKM negatif idi. Ultrason bulgularına göre ise %7.4'ü (n=2) siroz ve %92.6'sı (n=25) ise steatoz tanısı almıştır.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro – Wilk testi ile incelenmiştir. Test sonucuna değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum: maksimum) ya da medyan (minimum: maksimum) değerleri ile ifade edilmiş olup, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. HDL ve HbA1c ölçümlerinin beden kitle indeksi grupları arasında yapılan karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Laboratuvar ölçümlerinin tanı anı ve 10 yıllık takip sonucunda elde edilen ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar ise Wilcoxon işaretli sıra testi ve eşleştirilmiş örneklem için -t testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada; gastroenteroloji polikliniğinde 10 yıl ve daha önce karaciğer biyopsisi yapılarak NASH tanısı alan hastaların survileri, demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, BKİ, laboratuvar bulguları, komorbid hastalıkları değerlendirildi. Bu parametrelerin tanı anı ve tanıdan 10 yıl sonraki değerleri karşılaştırıldı. Çalışmamızda; AST, ALT, AST/ALT oranı, HDL, LDL, HbA1c, BKİ, GGT değerlerinin tanı anındaki sonuçları ile onuncu yıl sonundaki sonuçları arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Eşlik eden komorbid hastalıklar arasında en çok diyabetin bulunduğu saptandı.

Marchesini G. ve ark.(21); NAFLD'ın diyabet ve obeziteden bağımsız insülin direnci ile arasındaki ilişkisini değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada kronik olarak serum aminotransferaz düzeyleri, ultrason taramasında 'parlak karaciğer' ve normal glukoz toleransı olan 46 hastada antropometrik ve metabolik değişkenleri ölçtüler. NAFLD'ın normal glukoz toleransı olan normal kilolu deneklerde bile insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu bulundu. İnsülin duyarlılığını azaltan ve serum trigliserit düzeyini arttıran genetik faktörlerin NAFLD gelişiminde rolü olabileceği gösterildi.

Younossi ve ark.(1); dünya çapında NAFLD'lı hastaların prevalansını, insidansını, risk faktörlerini ve uzun vadeli sonuçlarını belirlemek için yaptığı 8.515.431 kişiyi içeren bir metaanalizde Dünya'da yetişkin nüfusun ortalama %25'inin NAFLD olduğu bildirildi. Aminotransferaz düzeylerinin NAFLD hastalarının %78'inde normal olduğu, teşhiste AST/ALT oranının tek başınak kullanılmaması gerektiği belirtildi. Biz de yaptığımız çalışmamızda dahil ettiğimiz 28 hastanın sadece 2 tanesinde tanı anında karaciğer enzim yüksekliği olduğunu gördük. Bu iki hastanın 10 yıl sonraki kontrolünde bakılan tetkiklerinde ve antropometrik değerlendirmelerinde kilo vermiş oldukları ve beden kitle indekslerinde azalma olduğunu saptadık. Baktığımız karaciğer enzim düzeyleri de bunlarla paralel ilişkili olarak normal sınırlar içerisine indiğini gördük. Çalışmaya aldığımız diğer hastaların tanı anı karaciğer enzim düzeyleri normal sınırlardaydı. Bu hastaların da 10 yıllık takip sonunda bakılan

tetkiklerinde bazılarında kilo kaybı olduğunu bazılarında ise kilonun değişmediğini saptadık. Karaciğer enzimlerinde ise anlamlı bir değişiklik görmedik. Diyabet NAFLD vakarının %23'ünde, NASH vakalarının %47'sinde tanımlanmış olup, diyabet varlığının NAFLD'da NASH, siroz ve mortaliteye ilerleme için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. NAFLD hastalarında metabolik sendrom ve hiperlipidemi prevalansı da yüksektir ve bu durum kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Çalışmamızda da NASH saptanan hastaların %85.20'sinde diyabet, %66.70'inde hipertansiyon ve hiperlipidemi gözlenirken; koroner arter hastalık gözlenme oranı ise %37.70 olarak bulunmuştur.

Jarvis ve ark.(64); nüfusa dayalı kohort çalışmalarının sistematik bir incelemesini ve metaanalizini yaptığı çalışmada Tip-2 DM'lu kişilerde gelecekteki ağır karaciğer hastalığı riskinin önemli ölçüde arttığını ve obezitenin de risk üzerinde etkisi olduğuna dair kanıtlar öne sürülmüştür. NAFLD olan kişilerde metabolik risk faktörlerinin varlığı ileri karaciğer hastalığına gidiş konusunda etkili olduğu saptanmıştır.

Xuefeng ve ark. (65); 4084 hasta ile toplam 11 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde NAFLD hastalarında normal ALT değerine sahip hasta oranı %25, NASH hastalarında normal ALT değerine sahip hasta oranı %19 olarak bulundu. Biz de yaptığımız çalışmamızda ALT' nin tanı anı ve 10 yıl sonundaki ölçümlerini inceledik. Tanı anındaki medyan ALT ölçümünün 44 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 29 U/L olduğu belirledik. Onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki ALT ölçümleri arasında anlamlı düşüş gözlemlendi (**p=0.002**). On yıl takip sonucunda elde edilen ölçüm değerinin tanı anındaki ölçüme göre hesaplanan medyan azalma miktarının %40 düzeyinde olduğu saptandı. Xuefeng ve ark. ALT yükselmiş grup ile normal ALT'si olan grup arasında klinik açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdi. Bizim çalışmamızda da ALT değeri normal olan NASH hastaları ile ALT değeri yükselmiş olan NASH hastalarının klinik değerlendirmesinde survi, komorbid hastalıkların birlikteliği açısından anlamlı bir fark saptamadık.

Marieke de Vries ve ark.(66); 2009-2019 yılları arasında 3901 hastadan oluşan 20 çalışmayı dahil ettikleri bir meta-analizde tip 1 DM'li

hastalarda NAFLD prevalansını tahmin etmeyi amaçlamışlar ve tip 1 DM popülasyonunda NAFLD'ın ilişkili özelliklerini ve sonuçlarını araştırmışlardır. Tip 1 diyabetli erişkin ve çocuk/ergenlerde NAFLD prevalansı sırasıyla %22.0 ve %7.9 şeklinde bulunmuştur. Genel NAFLD prevalansının %19.3 olduğu saptanmıştır. Tip-1 popülasyonunda artan obezite prevalansı, NAFLD ilerlemesi ile ilişkili önemli bir faktör olan insülin direncinde artış olabileceği vurgulanmıştır. Bu meta-analizde; tanınmış NAFLD risk faktörlerinden olan obezite ve tip 2 DM dışında tip 1 DM ve değişken fenotiplerin de NAFLD için önemli bir risk grubu oluşturduğunu gösterilmiştir.

Li-Li Wang ve ark.(67); tip 2 DM tanılı 56 katılımcının alındığı prospektif tek-kör randomize kontrollü çalışmada katılımcıların yarısına düşük karbonhidratlı diyet (LCD) , diğer yarısına düşük yağlı diyet (LFD) uygulanmış ve hastalar 1 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 63.94 ± 10.79 olup, 26 tanesi de erkekti. Her 2 grupta da temel HbA1c seviyeleri benzerdi, ancak çalışma sonrasında LCD grubunda HbA1c düzeyinde önemli ölçüde azalma gözlemlendi. Biz çalışmamızda hastaların tanı anı ve 10 yıl sonundaki BKİ, HbA1c düzeyi ve kilolarını karşılaştırdık. BKİ ölçümünde artış gözlenen grupta HbA1c düzeyinin %15.31 düzeyinde artış gerçekleştiğini saptadık. Düşük karbonhidratlı diyet, tip 2 DM olan hastalarda kan lipid düzeylerini azaltıp BKİ'ni düşürür. Bu sayede NAFLD için hazırlayıcı faktör olan hiperinsülineminin azalmasında etkili olmaktadır.

Kimberly P. Newton ve ark.(68); 8-17 yaş arası ve $NAS \geq 4$ olan NAFLD'lı çocukları aldığı bir çalışmada, yaygın kullanılan laboratuvar testlerinden olan GGT'nin NAS'daki iyileşme ile en güçlü ilişkiye sahip parametre olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda GGT'nin NAFLD ile hem çocuklarda, hem de yetişkinlerde daha şiddetli karaciğer histolojisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. GGT tip 2 DM, hipertansiyon ve dislipidemi gibi NAFLD ile ilişkili ekstrahepatik komorbiditelerin bir göstergesidir. Bizim çalışmamızda tanı anındaki medyan GGT ölçümünün 58 U/L ve 10 yıl takip sonundaki medyan ölçüm değerinin ise 40 U/L olduğu belirlenmiştir. Onuncu yıl sonunda yapılan ölçüm ile tanı anındaki GGT ölçümleri arasında anlamlı düşüş saptanmıştır. Hastalarımızın tanı anı karaciğer biyopsisi olup NAS skorları mevcuttur, ancak 10.yıl karaciğer

biyopsileri yapılamamıştır. Bu nedenle GGT düzeylerindeki düşüşün histopatolojik incelemede NAS skoruna etkisi değerlendirilemedi.

John Willy Haukeland ve ark.(69); karaciğer biyopsisi ile kanıtlı NASH tanısı olan 48 hastanın dahil edildiği çift-kör plasebo kontrollü çalışmada metforminin NASH hastalarında karaciğer histolojisini iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirmek amaçlanmıştır. Hastalar 6 ay boyunca izlenmiş, 24 hasta metformin alırken, 24 hasta plasebo olarak randomize edilmiştir. 6 ay sonunda tüm deneklere kontrol karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Histolojik olarak metformin ve plasebo ile tedavi edilen iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşılık metforminin vücut ağırlığı ($p<0.001$), serum kolesterol düzeyleri ($p=0.004$), LDL-kolesterol ($p<0.001$), glukoz ($p=0.032$) ve HbA1c ($p=0.020$) üzerinde olumlu etkileri gözlenmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz karaciğer biyopsisi ile kanıtlı olan 27 hastanın 23'ünün tip-2 DM tanısı mevcut olup, hepsinin diyabet regülasyonu için metformin kullandığı görüldü. Metformin kullanan hastaların 10 yıllık takiplerinin sonunda hepsinde kilo kaybı olduğu gözlemlendi. Metformin kullanmayan hastamız yoktu. Metforminin gerçek bir insülin duyarlaştırıcı olmaması, metformin ile tedavinin NAFLD'lı hastalarda karaciğer histolojisini neden iyileştiremediğini açıklayabilir. Metformin tedavisi alan diyabetik hastalarda iyileştirilmiş insülin duyarlılığının insülin sinyaline doğrudan bir etkiyi yansıtmak yerine glukoz seviyelerinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.(69)

Sonuç olarak; literatürde NAFLD/NASH ile ilgili pek çok çalışma yapıldığı görülmüştür. Dünya genelinde NAFLD sıklığının %25 olduğu, artan obezite ve diyabet sıklığı ile birlikte ilerleyen yıllarda görülme sıklığının daha da artacağı düşünülmektedir. NASH tanısını koyabilmenin hala tek yöntemi karaciğer biyopsisidir. Yapılan çalışmalarda hastalık progresyonunu belirlemede eşlik eden komorbid hastalıkların varlığı ve karaciğer enzim yüksekliğinin tanı anında saptanmış olmasının önemli olduğu görülmüştür. Fibrozis skorunun yüksek olması da siroz gelişimi açısından en önemli risk faktörüdür. Hastalığın tedavisi için onaylanmış herhangi bir farmakolojik tedavi ajanı bulunmamaktadır. Diyet ve egzersiz yanında E vitamini ve pioglitazon

uygun hasta gruplarında kullanılabilir. Çalışmamızda da 10 yıl sonunda siroz gelişen iki hastanın da tanı anında AST ve ALT değerlerinin yüksek olduğu, komorbid hastalık olarak diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı bulundurduğu görülmüştür. Çalışmamızda diyabeti olan hastalarda metformin kullanımının kilo kaybına katkı sağladığı saptanmıştır. Çalışmaya katılan hasta sayısının azlığı ve mortalite olmaması nedeni ile NASH için surviyi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi yapılamamıştır. Hastaların sadece 2 tanesinde siroza ilerleme görülmüş olup bunlar da ileri fibrozis skoruna sahip olan hastalardır ve mortalite görülmemiştir. Bu bulgular ışığında çalışmamızın NASH tanılı olan hastaların uzun dönem takibinde kullanılacak laboratuvar parametrelerini belirlemek açısından klinik pratiğimize katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul 1;64(1):73–84.
2. Noureddin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med*. 2015 Jun 12;240(6):809.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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 Jan 1;67(1):328–57.
4. Kneeman JM, Misdraji J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(3):199.
5. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul 1;73(1):202–9.
6. Wong VW-S, Chan W-K, Chitturi S, et al. Asia–Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017—Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Jan 1;33(1):70–85.
7. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 1011. 2013 Sep 17;10(11):686–90.
8. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008 Oct 1;49(4):608–12.
9. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology*. 2016 Jun 1;150(8):1778–85.
10. Loomba R, Abraham M, Tech B, et al. Association between diabetes, family history of diabetes and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*. 2012 Sep;56(3):943.
11. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019 Jun 1;69(6):2672–82.
12. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan ;67(1):123–33.
13. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *Gastroenterology*. 2011 Jan 1;140(1):124–31.

14. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020 Mar 24;323(12):1175–83.
15. ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD) KLİNİK REHBERİ ANKARA-2021
16. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2001 Dec 31;21(01):027–42.
17. Oliver F. James, Christopher P. Day. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol*. 1998;29(3):495–501.
18. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. Metabolic and Nutritional Considerations in Nonalcoholic Fatty Liver. 2000;
19. Yu J, Marsh S, Hu J, Feng W, Wu C. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016: 2862173.
20. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999 Sep;94(9):2467–74.
21. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999 Nov 1;107(5):450–5.
22. Acay A. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Medikal Tedavi. *Kocatepe Tıp Derg*. 2015 May 8;16(1):67–76.
23. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med*. 2012 Jan 1;52(1):59–69.
24. McClain CJ, Barve S, Deaciuc I. Good fat/bad fat. *Hepatology*. 2007 Jun 1;45(6):1343–6.
25. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2007 Jun 1;45(6):1366–74.
26. Yang M, Gong S, Ye SQ, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children: Focus on Nutritional Interventions. *Nutrients*. 2014 Oct 28;6(11):4691.
27. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010 Nov 1;52(5):1836–46.
28. Nouredin M, Sanyal AJ. Pathogenesis of NASH: The Impact of Multiple Pathways. *Curr Hepatol reports*. 2018 Dec;17(4):350.
29. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008 Dec;40(12):1461.
30. Liu Y-L, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014 Jun 30;5.
31. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med*. 2019 Feb;11(2).

32. Luther J, Garber JJ, Khalili H, et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar 1;1(2):222.
33. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: Implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Mar 18;94(6):2557.
34. Mokhtari Z, Gibson DL, Hekmatdoost A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, the Gut Microbiome, and Diet. *Adv Nutr*. 2017 Mar 1;8(2):240.
35. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Metabolism*. 2016 Aug 1;65(8):1080.
36. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 14;20(42):15539
37. C. Matteoni, Z. Younossi, T. Gramlich, N. Bopari, Y. Liu, A. McCullough. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413–9.
38. Kleiner DE, Brunt EM, Natta M Van, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun 1;41(6):1313–21.
39. Hashimoto E, Tanai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(S4):64–70.
40. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28;20(28):9330.
41. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994 Oct 1;107(4):1103–9.
42. Kris V. Kowdley, Belt P, Wilson LA, et al. Elevated serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):77.
43. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018 Feb 1;68(2):305–15.
44. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011 Sep 2;54(3):1082–90.
45. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) - Pathogenesis, Classification, and Effect on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *Drug Metab Rev*. 2017 Apr 3;49(2):197.
46. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: US-based Acoustic Radiation Force Impulse Elastography1. 2010 Aug 1;256(2):640–7.
47. Cui J, Heba E, Hernandez C, et al. MRE is superior to ARFI for the diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven NAFLD: A prospective study. *Hepatology*. 2016 Feb 1;63(2):453
48. Cassinotto C, Boursier J, Lédighen V de, et al. Liver stiffness in

- nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016 Jun 1;63(6):1817–27.
49. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, et al. Comparison of CT Methods for Determining the Fat Content of the Liver.. 2012 Nov 23;188(5):1307–12.
 50. Gu J, Liu S, Du S, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2019 297. 2019 Mar 21;29(7):3564–73.
 51. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of Magnetic Resonance Imaging Versus Histology for Quantifying Changes in Liver Fat in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Trials. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):1930.
 52. Peng C, Stewart AG, Woodman OL, Ritchie RH, Qin CX. Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Review of Its Mechanism, Models and Medical Treatments. *Front Pharmacol*. 2020 Dec 3;11.
 53. Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic Landscape for NAFLD in 2020. *Gastroenterology*. 2020 May 1;158(7):1984-1998.e3.
 54. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug 1;149(2):367-378.e5.
 55. Aller R, Sigüenza R, Pina M, et al. Insulin resistance is related with liver fibrosis in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease proven biopsy and Mediterranean diet pattern as a protective factor. *Endocrine* 2020 Apr 1;68(3):557–63.
 56. Yilmaz Y. Review article: fructose in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 May 1;35(10):1135–44.
 57. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Mar 1;53(3):362.
 58. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V., et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675.
 59. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 2018 Aug 1;41(8):1801–8.
 60. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: A histopathological follow-up study. *J Hepatol*. 2007 Jul 1;47(1):135–41.
 61. Lindor KD, Kowdley K V., Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004 Mar 1;39(3):770–8.
 62. Leuschner UFH, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010 Aug 1;52(2):472–9.
 63. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Randomized Placebo-

- Controlled Trial of Ursodeoxycholic Acid With Vitamin E in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Dec 1;4(12):1537–43.
64. Jarvis H, Craig D, Barker R, 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 Med*. 2020 Apr 1;17(4).
 65. Ma X, Liu S, Zhang J, et al. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020 Jan 14;20(1).
 66. Vries M de, Westerink J, Kaasjager KHAH, Valk HW de. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):3842.
 67. Wang L-L, Wang Q, Hong Y, et al. The Effect of Low-Carbohydrate Diet on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2018 Jun 1;10(6).
 68. Newton KP, Lavine JE, Wilson L, Behling C, Vos MB, Molleston JP, et al. Alanine Aminotransferase and Gamma-Glutamyl Transpeptidase Predict Histologic Improvement in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2021 Mar 1;73(3):937–51.
 69. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. 2009;44(7):853–60.

TEŞEKKÜR

Hazırlamış olduğum tez çalışmamda tıbbi bilgi ve birikimi ile bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Murat Kıyıcı hocama, 4 yıllık asistanlık sürecimin geçtiği Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki bilgilerini, tecrübelerini ve klinik deneyimlerini bizimle paylaşan hocalarıma ve anaokulundan bu yana eğitim hayatım boyunca yoluma ışık tutan, iyi bir hekim olmamda emeği geçen tüm öğretmenlerime,

Tezimin verilerin toplanması aşamasında hastaların ultrasonlarının yapılabilmesi için yardımı dokunan gastroenteroloji yandal uzmanı Dr. Selcan Cesur'a, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Gökhan Öngen ve Dr. Başak Erdemli Gürsel'e,

Zorlu asistanlık sürecinde birbirimize hep destek olduğumuz, zorluklara hep gülümseyerek göğüs gerdiğimiz çalışma arkadaşlarım Dr. Aynur Kamburoğlu, Dr. Hatice Demirci ve Dr. Neslişah Arslan'a, hiçbir zaman teknik desteğini esirgemeyen Dr. Yusuf Çeşmeci'ye,

Uzakta olsa da her zaman ve her şekilde yanımda olduğunu bildiğim çocukluğum, dostum, kardeşim Dr. Emine Kübra Şen'e,

Hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen, hep arkamda olduklarını bildiğim teyzelerim Fatma Köse ve Hediye Yaşar Ateş'e,

Hep yanımda olan, her an gülmemi sağlayabilen, hayattaki iyikim, canım Samet Yörük'e,

Son olarak beni ben yapan, bugünlere gelmemi sağlayan, bana herşeyden önce iyi kalpli ve vicdanlı bir insan olmayı öğreten, her zaman ve her yaptığım işte beni destekleyen, arkamda olan, evlatları olduğum için şükrettiğim iyikilerim; canım annem Remziye Yanık ve canım babam Kemal Yanık'a,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Duygu YANIK

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Duygu YANIK

Doğum Tarihi ve Yeri: [REDACTED]

Görev Yeri ve Akademik Ünvanı:

Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi Doktor

Mezun Olduğu Üniversite / Fakülte ve Mezuniyet Tarihi:

Lisans / Yüksek Lisans: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi / 01.07.2016

Uzmanlık: Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlığı / 2017-2021