T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TROMBOSİT SAYISININ DALAK ÇAPINA ORANININ, ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA CİDDİ FİBROZİS VE SİROZU ÖNGÖRMEDE NON-İNVAZİV BİR BELİRTEÇ OLARAK DOĞRULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI

DR. İPEK ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

2023

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TROMBOSİT SAYISININ DALAK ÇAPINA ORANININ, ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA CİDDİ FİBROZİS VE SİROZU ÖNGÖRMEDE NON-İNVAZİV BİR BELİRTEÇ OLARAK DOĞRULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI

DR. İPEK ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HASAN YILMAZ

Tarih : 24/11/2022 Karar No: KÜ GOKAEK-2022/19.19 Proje No: 2022/327

2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, bu tezin yazılmasında öneri ve görüşleri ile yol gösteren değerli hocam, tez danışmanım, Doç. Dr. Hasan YILMAZ'a saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve birikimlerini esirgemeyerek, iyi birer hekim olarak yetişmemizde emeği olan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Berrin Çetinarslan Arslan olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma teşekkür ediyorum.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan başta anne ve babam olmak üzere tüm aileme sevgi ve saygılarımı sunuyorum. Değerli eşim, meslektaşım Uzm. Dr. Anıl Şahin'e tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olarak bana destek olduğu, bilgi ve tecrübesi ile yol gösterdiği için sonsuz sevgilerimi sunuyorum.

Bu zorlu eğitim sürecini keyifli hale getiren, birlikte çalışmaktan ve beraber öğrenmekten her zaman mutluluk duyduğum, her daim yanımda olan ve her konuda desteğini hissettiğim arkadaşım, meslektaşım Uzm. Dr. Aylin Bekiroğlu'na ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

KISALTMALAR

A2M:α-2 Makroglobulin

ALT: Alanin Aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

APRI: '*AST to Platelet Ratio Index'*

AST: Aspartat Aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CAP: Kontrollü Zayıflatma Parametresi

CVID: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

DM: Diyabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ELF: '*Enhanced Liver Fibrosis'*

FDA: *'Food and Drug Administration'*

FIB-4: Fibrozis-4

FLİ: ' *Fatty Liver Index'*

FXR: Farnesoid X Reseptörleri

GLP-1: *'Glukagon Like Peptit-1'*

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HBV: Hepatit B Virüsü

HCC: Hepatosellüler Karsinom

HCV: Hepatit C Virüsü

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HELLP: '*Hemolysis, Elevated Liver Enyzmes, Low Platelets'*

HMG-COA: 3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril-Koa Reduktaz

HOMA-IR: '*Homeostasis Model Assessment-İnsulin Resistans'*

Hs-CRP: Yüksek Duyarlıklı C Reaktif Protein

HSİ: '*Hepatic Steatosis İndex'*

IDL: Ara Yoğunluklu Lipoprotein

ION: Index of NASH

IR: İnsülin Direnci

KC: Karaciğer

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KVS: Kardiyovasküler Sistem

LAP: '*Lipid Accumulation Product'*

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MAFLD: '*Metabolic Associated Fatty Liver Disease'*

MR: Manyetik Rezonans

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

NAFL: Nonalkolik Yağlı Karaciğer

NAFLD: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NAFLD-LFS: ‘*Liver Fat Score’*

NAS: ‘*NAFLD* Activity Score’

NASH: Nonalkolik Steatohepatit

NFS: NAFLD Fibroz Skoru

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

OUA: Obstruktif Uyku Apnesi

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PLT: Platelet

PNL: Polimorf Nüveli Lökosit

PNLPA3:’ *Patatin Like Phospholipase Domain Containing 3’*

PPAR: ‘*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor’*

RNA: Ribonükleik Asit

ROC: ‘*Receiver Operating Characteristic’*

SGLT-2: Sodyum-Glukoz Ko-Transporter-2

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

TG: Trigliserit

THR: Tiroid Hormon Reseptörü

TM6SF2: ‘*Transmembrane 6 Superfamily Member 2’*

TNF-α: Tümör Nekroz Faktör-A

TRH: Tirotropin Salgılattırıcı Hormon

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

USG: Ultrasonografi

VKI: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR 3
KISALTMALAR 4
ÇİZİMLER DİZELGESİ 10
1. GİRİŞ VE AMAÇ 11
2. EPİDEMİYOLOJİ 13
3. ETİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ 14
4. NAFLD DOĞAL SEYRİ 18
5. PATOFİZYOLOJİ 20
6. TANI 23
6.1. NAFLD HASTALARINDA KLİNİK ve LABORATUAR BULGULARI 23
6.2. BİYOBELİRTEÇLER 24
6.3. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ 26
6.3.1. ULTRASONOGRAFİ (USG) 26
6.3.2. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT) 27
6.3.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRI) 27
6.3.4. KONTROLLÜ ZAYIFLATMA PARAMETRESİ (CAP) ve KARACİĞER SERTLİK ÖLÇÜMÜ (LSM) 27
6.3.5. MR ELASTOGRAFİ 27
6.4. İNVAZİV TANI YÖNTEMİ 27
6.5. KARACİĞER BİYOPSİSİ 28
7. TEDAVİ 32
7.1. Yaşam Tarzı Değişikliği (Diyet ve Egzersiz) 32
7.1.1. Diyet 32
7.1.2. Egzersiz 33
7.2. Farmakolojik Tedavi 33
7.2.1. Antidiyabetik Ajanlar 33
7.2.1.1. Metformin 33
7.2.1.2. Tiyazolidinedionlar 34

7.2.1.3. GLP-1 reseptör agonistleri 35
7.2.1.4. DPP-4 İnhibitörleri 35
7.2.1.5. SGLT-2 İnhibitörleri 35
7.2.2. Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar 36
7.2.2.1. Statinler 36
7.2.2.2. Fibratlar 36
7.2.3. Antioksidanlar 36
7.2.3.1. E vitamini 36
7.2.3.2. Pentoksifilin 37
7.2.4. Nükleer Transkripsiyon Faktörlerinin Düzenlenmesi 37
7.2.4.1. Farnesoid X Reseptörü Agonistleri 37
7.2.4.2. Obetikolik Asit 37
7.2.4.3. Tropifeksör 38
7.2.5. Antihipertansifler 38
7.2.5.1. Telmisartan 38
7.2.6. PPAR Agonistleri 38
7.2.6.1. Elafibranor 39
7.2.6.2. Saroglitazar 39
7.2.7. THR- β agonisti 39
7.2.7.1 Resmeretiron 39
7.3. Bağırsak Disbiyozunun Düzenlenmesi 39
7.4. Bariatrik Cerrahi 40
8. METOT VE MATERYAL 43
9. BULGULAR 44
10. TARTIŞMA 47
11. SONUÇ VE ÖNERİLER 48
12. ÖZET 49
13. SUMMARY 51
14. KAYNAKÇA 53

ÇİZİMLER DİZELGESİ

Şekil 1Türk Karaciğer Araştırma Derneği 2021 tarihli NAFLD Klinik Rehberi tanı önerileri. 26
Şekil 2 PLT sayısı/dalak çapı oranı için ROC eğrisi. 45

Tablo 1 Sekonder hepatosteatoz nedenleri(119). 11
Tablo 2 NAFLD riskini arttıran faktörler(119). 14
Tablo 3 Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında steatozu teşhis etmede kullanılan noninvaziv serum biyobelirteçleri. 24
Tablo 4 Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında fibrozis derecesini göstermede kullanılan noninvaziv serum biyobelirteçleri. 25
Tablo 5 NASH derecelendirme ve evrelendirilmesi (131) 29
Tablo 6 NAS skoru bileşenleri (132) 29
Tablo 7 Modifiye HAİ derecelendirilmesi / nekroinflamatuar skorlar(140). 30
Tablo 8 Modifiye HAİ evrelendirmesi / yapısal değişiklikler fibrozis ve siroz(140) 31
Tablo 9 Uluslararası Obezite Cerrahisi Derneği'ne (IFSO) göre metabolik cerrahi endikasyonları(119) 41
Tablo 10 Endoskopik yöntemlerin avantaj ve dezavantajları(119). 42
Tablo 11 Çalışma grubunun özellikleri (n=201). 44
Tablo 12 PLT sayısı/dalak çapı oranı ile FİB-4 skoru tablosu 46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, dünya genelinde % 25'lik prevalans ile kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinomun en sık nedenlerinden biridir. Hepatik yağ birikimine neden olan diğer nedenlerin dışlanması (steatojenik ilaçlar, aşırı alkol tüketimi, kalıtsal bozukluklar vb.) ve karaciğerde görüntüleme yöntemleri veya biyopsi ile % 5 ve üzerinde steatoz varlığının gösterilmesi ile tanı konur(158).

Tablo 1 Sekonder hepatosteatoz nedenleri(119).

MİKROVEZİKÜLER	**MAKROVEZİKÜLER**	**STEATOHEPATİT YAPAN İLAÇLAR**
GEBELİĞİN AKUT YAĞLI KARACİĞERİ	AŞIRI ALKOL TÜKETİMİ(ERKEK ≥30 GR/GÜN VE KADIN ≥20 GR/GÜN)	- Amiodaron - Metotreksat - Tamoksifen - İrinotekan
REYE SENDROMU	OTOİMMÜN HEPATİT	
VİRAL ENFEKSİYONLAR (ÖRN: DELTA HEPATİTİ)	WİLSON HASTALIĞI	
HELLP SENDROMU	ABETALİPOPROTEİNEMİ	
İLAÇLAR: -Tetrasiklin (yüksek doz intravenöz uygulama) -Valproik asit -Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri -Kortikosteroidler -Kokain	LİPODİSTROFİ	
GENETİK BAZI HASTALIKLAR*	KWASHİORKOR	
	VİRAL ENFEKSİYONLAR(ÖRN: HEPATİT C)	
	İLAÇLAR: - Amiodaron - Kortikosteroidler - Metotreksat - Kemoterapi ilaçları (Tamoksifen, 5-Florourasil, İrinotekan, Sisplatin, Asparajinaz) - Total parenteral nütrisyon	

*lesitin kolesterol açil transferaz eksikliği, kolesterol depo hastalıkları, üre siklus defekti, yağ asidi beta oksidasyon kusurları, lizozomal asit lipaz eksikliği

NAFLD, hafif inflamasyonun eşlik ettiği veya etmediği basit yağlanma (NAFL) ve hepatosellüler hasar ile karakterize steatohepatit (NASH) tablosunu içeren bir kavramdır(158).

NAFLD özellikle siroza ve HCC'ye neden olabilen progresif bir hastalık olması nedeni ile dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni haline gelmiştir. NAFLD aslında tanıdan 10-20 yıl sonra hastaların %10'dan azında kronik karaciğer hastalığı, sirotik komplikasyonlar ve HCC'ye neden olmaktadır(159,160). Bunlara neden olan diğer hastalıklar göz önünde bulundurulduğunda bu düşük bir oran gibi gözükse de, hastalığın artan prevalansı ve karaciğer yağlanmasına neden olan diğer hastalıklarla birlikte bulunarak kronik karaciğer hastalığına gidişi kolaylaştırabilmesi nedeni ile önemi oldukça fazladır (161). Ayrıca bu artan prevalans nedeni ile bu hastaların sağlık hizmetinden yararlanma ihtiyacı da giderek artmakta ve bu da ekonomik yükte de artmaya neden olmaktadır(162-165). Bu nedenlerle tanı ve tedavisi daha çok önem kazanmaktadır. Tanı için geliştirilen biyobelirteçlere dayalı birçok skorlama sistemi ve görüntüleme yöntemi bulunmaktadır. Ancak hala bilinen en güvenilir tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Ancak invaziv olması kullanımını kısıtlandırmaktadır. Karaciğer fibrozis derecesini öngörmek için geliştirilen noninvaziv yöntemlerden FIB-4 skoru ((Yaş x AST) / (PLT sayısı x√ALT)) NAFLD hastalarında, sık kullanılan noninvaziv yöntemlerden biridir. Yapılan bir çalışmada, otoimmün hepatit tanılı hastalarda trombosit sayısının dalak çapına oranının ciddi fibrozis ve sirozu olan hastaları saptamada noninvaziv ve basit bir tanı aracı olarak doğruluğu kanıtlanmıştır. Bu hastalarda karaciğer biyopsisi gereksinimini azaltmıştır (154). Bu çalışmadan yola çıkarak, yeni bir noninvaziv belirteç olarak trombosit sayısının dalak çapına oranının NAFLD hastalarında fibrozisi öngörmede FIB-4 skoruna kıyasla doğruluğunu araştıran bir çalışma yapmayı amaçladık.

2. EPİDEMİYOLOJİ

NAFLD, dünyada en yaygın kronik karaciğer hastalığı nedenlerinden biri haline gelmiştir. Sıklığı Afrika'da %13,5, Orta Doğu'da % 31,8'e ulaşmıştır. Bölgeler arası bu farklılığın nedeninin beslenme alışkanlıkları, genetik farklılıklar, fiziksel aktivite, vücut yağ dağılımı gibi özelliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (257). Etnik kökenlere göre cinsiyet dağılımda da farklılıklar mevcuttur. Beyaz ırkta erkeklerde daha sık iken, siyah ırk ve Hispaniklerde kadın erkek oranı eşittir (120). Hastalığın görülme sıklığı ve şiddeti yaş ilerledikçe artmaktadır (121-123). 45-64 yaş arasında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (124). Çin'de yapılan, 60 yaşın üzerindeki 4.226 yetişkin ve rastgele seçilen 60 yaşından küçük 3.145 kişilik kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, 60 yaşından büyük olan grupta yağlı karaciğer hastalığı oranı % 26,7 iken 60 yaşından küçük olanlarda % 22,8 olarak saptanmıştır. Yağlı karaciğeri olmayan 60 yaş altı bireylerde obezite yaşla artmakta iken, yağlı karaciğeri olan 60 yaş üstünde obezitenin artmadığı görüldü. Bu nedenle yaşlılıkta NAFLD sebebinin obezite olmadığı düşünülüyor. Yaşla birlikte yağ dokusu dağılımdaki değişiklikler, mitokondrial disfonksiyon ve lipit depolanmasındaki bozukluğa bağlı olarak metabolik hastalıkların kötüleşmesinin NAFLD gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir(110).

Dünyada obezite sıklığının artmasıyla yetişkinlerde olduğu gibi pediatrik yaş grubunda da, NAFLD batılı ülkelerde en sık görülen karaciğer hastalığı haline gelmiştir (111,112). Pediatrik NAFLD'ın seyri erişkine benzerdir. Basit karaciğer yağlanması, steatohepatit, siroz ve HCC görülebilir. Çalışmalarda, 2 yaş ve 8-9 yaşlarında siroz olguları bildirilmiştir (113-115). Pediatrik NAFLD tanısı alan yetişkinler, NAFLD'a bağlı komplikasyonların daha erken veya ciddi seyretmesi açısından yüksek risk taşımaktadırlar (116). Bu nedenle erken tanı önem taşımaktadır.

Ülkemiz, DSÖ 2016 verilerine göre Avrupa'daki en yüksek obezite oranına sahip ülkedir(%32). Ülkemizde Tip 2 DM sıklığı ve obezite sıklığı giderek artmaktadır buna bağlı olarak NAFLD sıklığının da arttığı düşünülmektedir ve prevalansının %30'dan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde yapılan tarama çalışmalarında, NAFLD sıklığı % 48-60 arasında saptanmıştır(117,118).

3. ETİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

NAFLD (alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı) aslında metabolik sendromun hepatik bileşeni olarak kabul edilebilir. Bu hastalara Tip 2 DM, hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon gibi metabolik sendromun diğer bileşenleri sıklıkla eşlik etmektedir. Dünya genelinde özellikle obezitenin ve buna bağlı metabolik sendromun da artması ile birlikte NAFLD prevalansı giderek artmaktadır. 2020 yılında bir grup uzmanın görüşü ile NAFLD isminin, hem yağlı karaciğer hastalığının patogenezini daha iyi açıkladığı hem de hastalığın metabolik disfonksiyon ile ilişkisini daha iyi gösterdiği gerekçesi ile Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) olarak değiştirilmesi önerildi(2,3). Bu tanımlamaya göre MAFLD tanısı için görüntüleme yöntemleri ve/veya biyopsi ile hepatositlerde yağ birikimin gösterilmesine ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az biri olmalıdır:

- Tip 2 DM
- Kilolu olmak veya obezite
- Metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az ikisinin olması

- Bel çevresinin kadınlarda ≥88 cm, erkeklerde ≥102 cm olması
- Plazma TG düzeyi ≥150 mg/dL veya tedavi alıyor olmak
- Kan basıncı ≥130/85 mm/Hg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
- Plazma HDL düzeyi erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL
- HOMA-IR ≥2,5
- Plazma hs-CRP > 2mg/dL
- Prediyabet varlığı (serum açlık glukoz değeri 100-125 mg/dL veya 2.saat OGTT glukoz 140-199 mg/dL veya HbA1c: %5,7-%6.4

Tablo 2 NAFLD riskini arttıran faktörler(119).

MAJOR RİSK FAKTÖRLERİ	MİNÖR RİSK FAKTÖRLERİ
OBEZİTE YA DA KİLOLU OLMAK	BARSAK MİKROBİYOTASI
TİP 2 DM	HİPOTİROİDİ
İNSÜLİN DİRENCİ	PKOS
HİPERTANSİYON	UYKU APNE SENDROMU
DİSLİPİDEMİ	HİPERÜRİSEMİ
METABOLİK SENDROM	GENETİK FAKTÖRLER(PNLPA3, TM6SF2)
	EPİGENETİK FAKTÖRLER(DNA METİLASYONU, MİKRO RNA)

Bu risk faktörlerinin belirlenmesi NAFLD tanısının daha erken konulabilmesi açısından önemlidir. Çünkü NAFLD sinsi ve yavaş seyirli bir hastalıktır.

Dünya ve Türkiye genelinde NAFLD hastalarına en sık eşlik eden metabolik bozukluk dislipidemidir (%70,%90) (119).

Risk faktörlerinden obezite, vücut kitle indeksi (VKI) >30 kg / m², morbid obezite ise VKI >40 kg / m² olarak tanımlanır (189). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı obez bireylerde % 80 olarak tespit edilmiştir(190). Hastaların çoğu obez olmakla birlikte bazı hastalar normal VKİ'ye (<25kg/m2) sahip de olabilmektedir. Bu hastalara obez olmayan NAFLD veya lean (zayıf) NAFLD adı verilmektedir. Bu hastalarda diğer metabolik risk faktörleri ya da santral obezite bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar, diyabetin NAFLD ve NASH için önemli bir risk faktörü olduğunu ve ileri evre fibrozis gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (191-194). Kişinin hem kendisinde hem de aile öyküsünde Tip 2 DM varlığı NAFLD hastalarında ileri fibrozis riskini arttırmaktadır (195). Bu nedenle nondiyabetik erişkinlerde aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Ayrıca uzun süreli diyabet NASH hastalarında HCC ve siroz riskini arttıran bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir(196-198).

Sedanter yaşam tarzı NAFLD için önemli bir risk faktörüdür. Özellikle visseral yağlanmayı engelleyecek egzersizler NAFLD gelişimini önlemektedir. İsrail'deki büyük bir epidemiyolojik çalışmanın bir kesitinden alınan çalışmada, boş zamanlardaki fiziksel aktivite (özellikle anaerobik olanlar), daha düşük NAFLD prevalansı ile ilişkili bulunmuştur. Bunun büyük ölçüde abdominal obezite oranındaki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(199).

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda en yaygın görülen endokrin bozukluklardan biridir(200). PKOS, ovulatuar disfonksiyon, hiperandrojenizm ve/veya USG ile gösterilen polikistik over morfolojisi ile karakterize bir endokrinopatidir(201). PKOS'un patogenezinde ana rolü olduğu düşünülen obezite ve insülin direnci bu sendromun özelliklerindendir (202-204). Son çalışmalar göstermektedir ki, PKOS kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus ve serebrovasküler hastalık gibi birçok sistemik hastalığa neden olan metabolik bir hastalıktır (205-208). 2007 ile 2017 yılları arasında yayınlanan, benzer yaş ve vücut kitle indeksine (VKİ) sahip 2.734 PKOS hastası ve 2.561

kontrolü içeren 17 çalışmadan oluşan bir meta analizde, PKOS'ta, androjen fazlalığının mı, yoksa metabolik bozuklukların mı NAFLD riskini etkilediği araştırılmıştır. Bu araştırmada PKOS'lu hastaların NAFLD riskinde 2,5 kat artış olduğu saptanmıştır. Hiperandrojenizmi olan PKOS'lu kadınlar, hiperandrojenizmi olmayan PKOS'lu kadınlara kıyasla daha yüksek NAFLD prevalansına sahiptir. Serum androjenlerinin PKOS'lu kadınlarda NAFLD riskinin bağımsız öngördürücüsü olduğu çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir(209).

Obstrüktif uyku apnesi, uyku sırasında aralıklı hipoksiye yol açan tekrarlayan üst solunum yolu tıkanma atakları ile karakterize, uyku bölünmesine yol açan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar, obstrüktif uyku apnesinin (OUA), obezite veya diğer ortak risk faktörlerinden bağımsız olarak, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hayvan modellerinde, aralıklı hipoksinin doku hipoksisine yol açtığı ve oksidatif strese neden olabildiği gösterilmiştir. Bu da mitokondrial işlev bozukluğu ve inflamasyona neden olmaktadır ve bu mekanizmalar da aslında NAFLD gelişimde oldukça önemli olan insülin direncine ve hepatik lipid metabolizmasındaki enzimlerin çalışmasında bozukluklara neden olmaktadır. Bunun sonuncunda da hepatik steatoz ve fibrozise neden olabildiği gösterilmiştir. Obstrüktif uyku apnesinin dünyada yaygınlığı obezitenin artması ile birlikte giderek artmaktadır. Obez ve metabolik sendromlu bireylerde yaygınlığının %50-60 civarında olduğu düşünülmektedir (210,211). Gece polisomnografik kaydı olan ve alkol kullanmayan 163 hasta ile yapılan bir çalışmada karaciğer hasarını araştırmak için karaciğer enzimlerinin serum düzeyleri ölçülmüş. Karaciğer enzimleri yüksek olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılması önerilmiş ve 32 hastanın 18'ine karaciğer biyopsisi yapılmış. 12 vakada steatohepatit, 7 vakada fibrozis görülmüş. Şiddetli OUA'sı olan hastalarda homeostaz modeli değerlendirmesine göre insülin direnci daha yüksek saptanmıştır. Benzer VKİ'ye rağmen steatoz yüzdesi daha yüksek saptanmış ayrıca fibrozis ve nekroz skorları da yüksek görülmüş. Bu çalışma sonucunda şiddetli OUA, vücut ağırlığından bağımsız olarak karaciğer enzimlerinde yükselme ve steatohepatit için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bunun muhtemel sebebi olarak OUA'nın insülin direncine neden olması düşünülebilir (211).

Tiroid hormonlarının hücre içi aktif formu olan T3, nükleer reseptör süper ailesine ait bir transkripsiyon faktörü olan tiroid hormonu reseptörüne (THR) bağlanır. THR, THR-α

ve THR-β olmak üzere iki izoformda bulunur. THR-α izoformu kalp, kas ve adipoz dokuda yüksek oranda eksprese edilirken, THR-β karaciğerde baskın olan izoformdur (212). THR-β reseptörünün trigliseritlerin ve kolesterolün düşürülmesinde, insülin duyarlılığının artmasında, karaciğer rejenerasyonunda ve apoptozun önlenmesinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (89). Çalışmalarda, NAFLD hastalarında daha düşük tiroid hormon konsantrasyonu saptanmıştır (213). Yüksek TSH düzeylerinin daha yüksek metabolik sendrom riski ve prevalansı ile ilişkili olduğu (214) ve TSH'nin NAFLD/NASH'in gelişmesi ve ilerlemesinde rolü olduğu saptanmıştır (215).

Kadınlarda >6mg/dL, erkeklerde> 7 mg/dL serum ürik asit seviyeleri hiperürisemi olarak kabul edilir (216). Hiperüriseminin insülin direnci ile ilişkisi birçok çalışmada kanıtlanmıştır (217-219). Yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) seviyesi insülin direncinin bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilmektedir ve hiperürisemik hastalarda yüksek saptanmaktadır (220,221). Adipoz dokuda oksidatif stres insüline karşı azalmış duyarlılık gösterilmesine neden olmaktadır. Çözünebilir ürik asit NADPH oksidazın doku seviyesini ve adipoz dokuda reaktif oksijen türlerinin oluşmasını arttırarak oksidatif strese neden olabileceği düşünülmektedir (222). Bir çalışmada, NAFLD hastalarında serum ürik asit düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır (223). Ürik asidin direkt kendisi veya fruktozun ilk fosforilasyonuyla üretilen bir yan ürünü olarak, mitokondriyal oksidatif stres oluşumuna yol açtığı ve hepatik lipogenezi doğrudan düzenlediği gösterilmiş (224). HepG2 hücrelerinin insanlarda hiperürisemik olarak kabul edilen seviyelerde ürik aside maruz kalmasının, de novo lipogenezde artışa neden olarak, hepatik steatoz gelişimine yol açtığı saptanmıştır (225). Ancak hiperüriseminin insülin direncine ve steatoza neden olduğu kanıtlanmış olsa da mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

4. NAFLD DOĞAL SEYRİ

NAFLD hastaları normal popülasyona göre daha kısa bir sağkalıma sahiptir. Hastalığın gidişatını etkileyen en önemli faktör karaciğer fibrozis derecesidir. Bu hastaların yıllar içerisinde fibrozis derecesi ilerleyebilmekte, gerileyebilmekte ve durağan kalabilmektedir (5-9).1985-2013 yılları arasında veritabanında kayıtlı, biyopsi kanıtlı 411 NAFLD hastasında yapılan bir meta analizde, hastaların başlangıçta 150 tanesi NAFL, 261 tanesi ise NASH idi. Takiplerde %33,6'sında fibroziste progresyon, %43,1'inde stabil fibrozis ve %22,3'ünde fibrozis evresinde iyileşme görüldü. Başlangıçta evre 0 fibrozisi olan NAFL hastalarında yıllık fibrozis ilerleme oranı 0,07 iken, NASH hastalarında 0,14 evre olarak saptanmış. Bu bulgulara göre NAFL hastalarında fibroziste 1 evre ilerleme olması için ortalama süre 14,3 yıl iken, NASH hastalarında bu süre 7,1 yıl olarak hesaplanmış (226). Tedavi edilmemiş, 1 yıldan fazla arayla karaciğer biyopsisi olan 70 NAFLD hastasında yapılan başka bir çalışmada başlangıçta 25 hastada NAFL, 45 hastada NASH ve/veya ilerlemiş fibrozis mevcut idi. Ortalama 3,7 yıllık takipten sonra, 16 NAFL hastasında NASH geliştiği görülmüş. Hafif lobüler inflamasyonu veya herhangi bir derecede fibrozisi olan hastaların, tek başına steatozu olanlara göre daha yüksek progresyon riski taşıdığı saptanmış. Metabolik risk parametrelerinde kötüleşme (daha fazla kilo alımı, yüksek diyabet insidansı gibi) ve daha yaşlı olanlarda progresyonun daha fazla olduğu görülmüş (227).

Amerika Birleşik Devletleri'nde alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) artan prevalansı ile birlikte, tahminler, NASH in, 2025-2035 yılları arasında karaciğer nakli bekleyen hastalarda sirozun önde gelen nedeni haline geleceğini göstermektedir (228,229). Kronik karaciğer hasarı inflamasyona ve hepatik fibrozise neden olarak, fibröz septa ve nodüllerin oluşumuna, karaciğer yapılarının çökmesine, hepatik parankim ve vasküler yapının bozulmasına neden olabilir. Progresif fibrozis ve siroz daha sonra karaciğer disfonksiyonuna yol açarak bilirubinde artış ve pıhtılaşma faktörleri üretiminin azalması, portal basıncın yükselmesi, asit ve özofagus varislerinin gelişmesine neden olur (170). Yeni araştırmalar, karaciğer fibrozisinin dinamik bir süreç olduğunu ve erken sirozun geriye döndürülebilir olduğunu ortaya koymuştur (171). Çalışmalarda, HBV ve HCV hastalarında antiviral tedaviden sonra % 88'e kadar ve NASH'i olan hastalarda bariatrik

cerrahiden sonra % 85'e kadar fibroziste biyopsi ile kanıtlanmış iyileşme gösterilmiştir (172,173).

Yapılan bir sistematik araştırmada, NASH ve sirozu olan hastalarda HCC riskinin 7 yılda %2,4 ila 3 yılda %12,8 arasında değiştiği saptanmıştır. Aynı çalışmada HCC riskinin, hepatit C ile ilişkili sirozu olan vakalara göre önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur (174).

NAFLD seyrini etkileyen en önemli faktörler metabolik sendrom varlığı, Tip 2 DM, kadın cinsiyet, ileri yaş (>50), obezite ve ferritin yüksekliğidir. Bu faktörler gidişatı olumsuz yönde etkilemektedir (10,11). Yine başka bir çalışmada ileri fibrozis, yaş, obezite, hepatik demir birikimi, Tip 2 DM ve sirozun NASH'te HCC gelişimi için risk faktörü olduğundan bahsedilmiştir (175). Obezitenin, HCC gelişimi için 1,5-4 kat artmış risk oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir (176-179). Bu riskin iki faktör ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Birincisi obezitenin NAFL'dan NASH'e progresyonu kolaylaştırması, ikincisi ise obezitenin tek başına karsinojenik etkisinin olmasıdır (180). Diyabet ile HCC ilişkisini araştıran bir çalışmada, 173.643 diyabetik hastayı 10-15 yıl boyunca 650.620 diyabetik olmayan kontrolle karşılaştırılmış (181). HCC insidansı, diyabetik hastalarda iki kattan fazla artmış olup, takip süresi arttıkça risk de artmıştır. Takip sırasında herhangi bir zamanda HCV, HBV, alkol kullanımı ve/veya yağlı karaciğer hastalığı teşhisi konulan hastalar dışlandıktan sonra bile diyabetik hastalarda HCC riskinin yüksek kaldığı saptanmıştı. Bu çalışma göstermektedir ki diyabet, HCC için bağımsız bir risk faktörüdür. Destekleyici veriler sınırlı olmasına rağmen, hepatik demirin aşırı miktarda olması, NASH riskini ve HCC de dahil olmak üzere ileri evre karaciğer hastalığına gidiş riskini arttırdığı söylenebilir (182). NASH ile ilişkili sirozu olan HCC'li 51 hasta ile NASH ile ilişkili sirozu olan yaş, cinsiyet ve hastalık uyumlu HCC'si olmayan 102 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada hepatik demir birikimi retrospektif olarak değerlendirilmiş (183). NASH'e bağlı HCC gelişen hastalarda demir skoru, HCC'siz NASH kontrollerinden önemli ölçüde daha yüksek saptanmış.

NAFLD'da birinci sırada ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. İkinci sırada ise karaciğer dışı kanserler vardır. HCC dahil karaciğere ait nedenler ölüm nedenleri arasında 3. sıradadır (12,13).

5. PATOFİZYOLOJİ

NAFLD'ın gelişimi ve ilerlemesinde altta yatan mekanizma karmaşık ve çok faktörlüdür. Başlangıçta 'iki vuruş hipotezi' kabul edilmekteydi. Buna göre, sedanter yaşam tarzı, yüksek yağlı diyet, obezite ve insülin direncine bağlı olarak hepatik lipid birikimi meydana gelmekte ve ilk darbe olarak etki ederek, karaciğeri daha sonraki saldırılara karşı duyarlı hale getirmektedir. 'İkinci vuruş' ise hasarlı hepatositlerde inflamatuar kaskadları ve fibrogenezi aktive etmektedir (232). Ancak günümüzde bu hipotezin mekanizmayı tam olarak açıklamadığı düşünülmektedir ve bu teori yerini çoklu vuruş hipotezine bırakmıştır. Bu hipoteze göre diyet ve çevresel faktörler, obezite ile birlikte, serum yağ asitleri ve kolesterol düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda insülin direncini gelişmekte, adipositlerde proliferasyon ve disfonksiyon meydana gelmektedir. Ayrıca bağırsak mikrobiyomunda da değişiklikler oluşmaktadır. Bütün bu süreçler sonrasında artan hepatik serbest yağ asidi hepatik inflamasyona yol açmaktadır. Genetik faktörler veya epigenetik modifikasyonlar da hepatositlerdeki yağ içeriğini, enzimatik süreçleri ve karaciğerdeki inflamasyon ortamını etkileyerek steatohepatit gelişme riskini etkilemektedir (233).

Beslenmenin patogeneze etkisini inceleyecek olursak, yağ dokusunda disfonksiyonun NAFLD ve insülin direnci gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Yağ dokusu disfonksiyonuna neden olan durumlardan biri de obezitedir. Obez kişilerde artan serbest yağ asitleri insülin direncine neden olabilmektedir. Ayrıca portal sistem aracılığı ile karaciğere ulaşan serbest yağ asitleri lipid sentezini ve glukoneogenezi uyarır, sitokin üretimini arttırarak da inflamasyona katkı sağlar ve bu şekilde NAFLD patogenezinde rol oynamaktadır (157). Yüksek kalorili diyetler, doymuş yağ asitlerinden zengin beslenme serbest yağ asidi artışı, insülin direnci, obezite ve karaciğer yağlanması ile ilişkilidir. Aksine çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin beslenmenin hepatik stetatozu iyileştirdiği yönünde bilgiler de mevcuttur. Yüksek kalorili, karbonhidrat ve yağdan zengin beslenme yağ dokusunda hipertrofiye, bu da yağ dokusundan sentezlenen adipokinlerin dengesinin bozulmasına neden olur. Bu adipokinlerden, adiponektinin seviyesi NAFLD ciddiyeti ile negatif korelasyon göstermektedir (1). Adiponektinin, inflamasyon ile ilişkili mediatörlerin üretimini baskılayarak inflamasyonu önleme, insülin duyarlılığını arttırma gibi fonksiyonları vardır. Diğer bir adipokin olan leptin ise serbest yağ asitlerinin

oksidasyonunu sağlar ve glukoz alımını uyarır, seviyesi NAFLD ciddiyeti ile pozitif korelasyon göstermektedir(166). Beslenme şeklinin kalorisinden bağımsız olarak aslında içeriği de NAFLD ile oldukça ilişkilidir. Bu konuda özellikle işlenmiş gıdalarda bulunan ve lipojenik özelliği olan bir monosakkarit olan fruktozun NAFLD mekanizmasında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Fruktoz karaciğer tarafından metabolize edilir. Portal sistem aracılığı ile hepatositlere ulaşan fruktozun metabolizasyonu sonucu oluşan ürünler glikoneogenez, glikojen sentezi, lipogenez gibi yolaklarda kullanılır. Hepatosteatoz oluşabilmesi için karaciğer içerisine giren lipit miktarının çıkan lipit miktarını aşması gerekir(146).Yapılan çalışmalarda de novo lipit sentezinin steatozu olan bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre 3 kat fazla olduğu görülmüş(147). Sürekli olarak fruktoza maruz kalma de novo lipit sentezine substrat sağlayarak steatozu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca fruktoz karaciğer içerisinde metabolize olurken ürik asit oluşumuna neden olmakta ve hiperüriseminin de insülin direnci ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır (14).

Genetiğin patogenezdeki etkisi incelendiğinde, ilk tespit edilen gen $PNPLA_3$ genidir. Bu gen trigliseritlerin hidrolizasyon ve transaçilasyonunda görevlidir. Bu gende meydana gelen mutasyonun karaciğer yağlanmasına neden olduğu bilinmektedir ancak bunun gendeki aşırı ekspresyona mı yoksa fonksiyon azalmasına mı bağlı olduğu netleştirilememiştir(155).

Bilinen diğer bir gen ise triaçilgliserol sentezinde rol oynayan diaçilgliserol açiltransferazdır. Bu enzimin aşırı ekspresyonu steatoza neden olmaktadır. Bu iki genin insülin direncinde rol oynamadığı yapılan çalışmalarda görülmüştür. Bu da insülin direnci olmadan da karaciğer yağlanması olabildiğini göstermektedir (155).

Apolipoprotein B-100, VLDL yapısında bulunan ve yapısal bütünlüğünü sağlayan önemli proteinlerden biridir. Mikrozomal transfer protein de VLDL sentezinde rol oynayan proteinlerdendir. Bunların eksikliği karaciğer yağlanması ile ilişkilendirilmiştir(155).

Karaciğer yağlanmasının patogenezinde bağırsak mikrobiyotasının rolü olduğu da düşünülmektedir. Hatta Boursier ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış NASH'li hastaların mikrobiyomları analiz edilmiş ve Bacteroides'in NASH ile ilişkili olduğu, Ruminococcus cinsinin ise fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(156). Bağırsak mikrobiyotasındaki bozukluk bağırsak geçirgenliğini arttırarak serbest yağ

asitlerinin emiliminin artmasına yol açar bu da inflamasyona katkıda bulunur. Ayrıca karaciğerde kolesterolden sentezlenerek, safra kesesinde depolanan safra asitleri; distal ince barsak ve kolonda bulunan bağırsak mikrobiyotası ile deoksikolik asit, litokolik asit ve ursodeoksikolik asit gibi ikincil safra asitlerine dönüştürülür(141). Safra asitleri, ileum ve karaciğerde yaygın olarak bulunan FXR aracılığı ile antimikrobiyal etki, karaciğerde yağ asidi ve trigliserit sentezinin azaltılmasını sağlar. Bu da yağlı karaciğer oluşumunda etkisi olduğunu düşündürmektedir (142-145).

6. TANI

NAFLD tanısı için geliştirilen birçok görüntüleme yöntemi ve noninvaziv skorlama sistemi oluşturulmasına rağmen tanıda altın standart yöntem hala karaciğer biyopsisi olarak kabul edilmektedir. Tanı için karaciğerde yağlanmaya neden olan diğer nedenler dışlanmalıdır (aşırı alkol alımı, genetik bazı hastalıklar, viral hepatitler, steatoza neden olan ilaçlar vs) ve biyopsi ile hepatositlerin %5 ve daha fazlasında yağlanma gösterilmeli ya da MR ile intrahepatik trigliserit içeriğinin %5,5 ve üzerinde olması gerekmektedir. Biyopside alkole bağlı olmayan steatohepatitte özellikle zon 3'te makroveziküler steatoz, lobüler inflamasyon, hepatosellüler balonlaşma görülür. Biyopsinin invaziv bir yöntem oluşu, kanama komplikasyonunun olması geniş kitlelerde tanı yöntemi olarak kullanılabilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca karaciğerin büyük hacminin yalnızca küçük bir kısmını örneklemesi nedeniyle teşhiste yanılgılara neden olabileceği düşünülmektedir. NASH histopatolojik görünümlerinin yorumlanmasında da gözlemciler arası farklılıklar olabildiği gösterilmiştir. Bu nedenlerle tanı için alternatif yöntemler araştırılmaktadır. Tanı için biyokimyasal belirteçler, görüntüleme yöntemleri, genetik testler ve omiklerle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

6.1. NAFLD HASTALARINDA KLİNİK ve LABORATUAR BULGULARI

Hastalar genelde asemptomatiktir. Bazen sağ yan ağrısı, halsizlik, yorgunluk gibi nonspesifik şikayetleri olabilir. Fizik muayanede abdominal obezite ve hepatomegali tespit edilebilir. Genelde başka nedenlerle yapılan görüntülemede hepatosteatoz saptanması, ya da kan tahlillerinde ALT, AST yüksekliği görülmesi nedeni ile yapılan ileri araştırmada tespit edilir(118).

NAFLD'da ALT, AST yüksekliği genelde hafif-orta derecededir (1,5-4 kat). NAFLD hastalarında yapılan geniş retrospektif bir çalışmada, ortalama ALT ve AST düzeyleri sırasıyla 83 ve 62 IU / mL olarak gösterilmiş (186). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada NAFLD hastalarının %79'unun normal serum ALT seviyelerine sahip olduğu görülmüş (184). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise ALT seviyeleri normal olan Japon NAFLD hastalarının % 16,1'inde ileri evre fibrozis (evre 3–4) tespit edilmiş (185). Bu çalışmalar göstermektedir ki serum ALT düzeyleri NAFLD hastalarında

histolojik şiddeti tahmin etmede yeterli bir parametre değildir. Hastalarda ALP ve GGT yüksekliği de olabilir ancak siroz gelişen hastalar dışında albumin, bilirubin ve protrombin zamanı değerlerinde değişiklik olması beklenmez. Biyopsi kanıtlı 50 NAFLD hastasında yapılan bir çalışmada artmış GGT düzeyinin NAFLD'da ilerlemiş fibrozis için bir risk faktörü olduğu gösterilmiş. Histolojik steatoz derecesi ve inflamasyona ilişkin farklılıklar anlamlı bulunmamış (187). NAFLD hastalarında kanda yüksek ürik asit ve ferritin düzeyleri de saptanabilir.

6.2. BİYOBELİRTEÇLER

Klinik pratikte en sık kullanılan kan belirteçleri olan karaciğer enzimleri tek başlarına teşhiste yeterli bilgi vermemektedirler. NAFLD hastalarında normal veya anormal olabilmektedirler. Ayrıca ileri seviye karaciğer hasarı olan olgularda da ALT seviyesinde düşme görülmektedir. Tüm bu nedenlerle tanıda tek başlarına güvenilir değildirler. Ancak karaciğer enzimleri diğer belirteçler ile birlikte kullanılarak birçok skorlama sistemine dahil edilmişlerdir.

Tablo 3 Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında steatozu teşhis etmede kullanılan noninvaziv serum biyobelirteçleri.

	ION	STEATO TEST	HSİ	NAFLD-LFS	FLİ	LAP
YAŞ		✓				
CİNSİYET	✓	✓				✓
ALT	✓	✓				
AST						
AST/ALT			✓	✓		
BEL ÇEVRESİ						
PLT SAYISI						
TG DÜZEYİ	✓	✓			✓	✓
GGT DÜZEYİ		✓			✓	
TİP 2 DM			✓	✓		
VKİ		✓	✓		✓	
DİĞER	Bel çevresi/kalça (erkeklerde) HOMA	A2M ApoA1 Haptoglobulin T.bilirubin Kolesterol Glukoz	-	Metabolik sendrom İnsülin	Bel çevresi	Bel çevresi

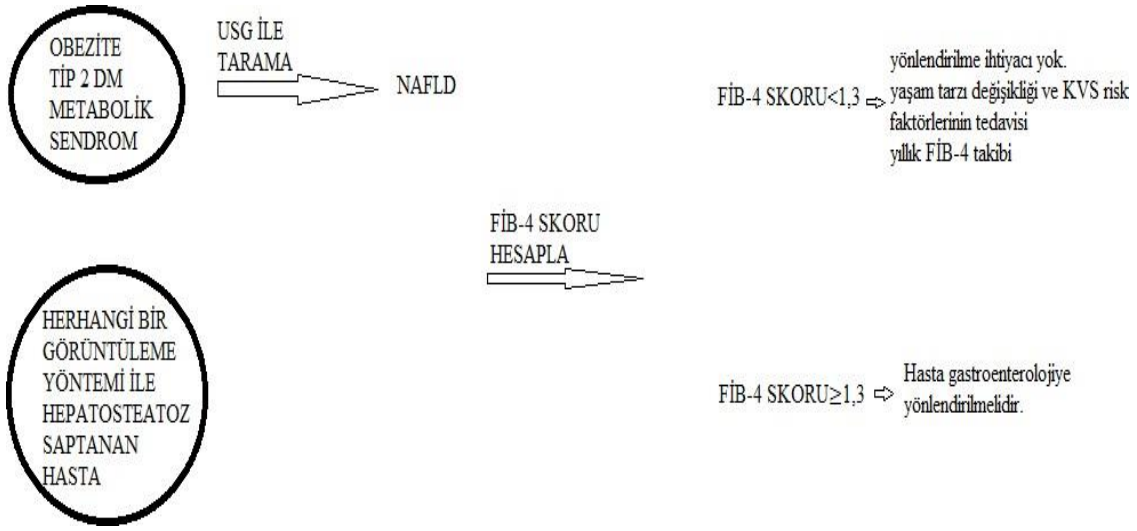
Tablo 4 Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında fibrozis derecesini göstermede kullanılan noninvaziv serum biyobelirteçleri.

	FİBRO SPECT	APRI	FİBROTEST	FİB-4	NFS	ELF	FİBROMETER NAFLD	HEPACORE	BARD SCORE
YAŞ			✓	✓	✓		✓	✓	
CİNSİYET			✓		✓			✓	
ALT				✓			✓		
AST		✓		✓			✓		
AST/ALT					✓				✓
BEL ÇEVRESİ									
PLT SAYISI		✓		✓	✓		✓		
TG DÜZEYİ									
GGT DÜZEYİ			✓					✓	
TİP 2 DM					✓				✓
BMİ			✓						✓
DİĞER	Hyaluronik asit Metallo proteinaz-1 doku inhibitörü A2M		A2M ApoA1 Haptoglobulin T.bilirubin	-	Albumin	Hyaluronik asit Prokollajen tip3 N-terminal peptit Metallo proteinaz-1 doku inhibitörü	Glukoz Ferritin Kilo	A2M T.bilirubin Hyaluronik asit	-

Bu testlerde kullanılan parametrelerin hemen hemen tüm laboratuarlarda uygulanabilir olması testlerin kullanışlılığını arttırmaktadır ancak bu parametrelerin hiç biri karaciğere özgü testler değildir. Bu nedenle hastaların komorbid koşullarından etkilenebilmektedir. Bu da güvenilirliğini azaltmaktadır. HSİ ve FLİ referans olarak USG'yi kullanan hesaplama yöntemleridir. USG'nin subjektif oluşu (operatöre bağlı) ve hafif steatozu belirlemede yetersiz olması gibi nedenler bu skorların zayıf noktalarıdır. Steato Test ve Fibro Test ticari olarak ulaşılabilen hesaplama araçlarıdır. Bunların ticari ürünler oluşu genel populasyonda kullanımını kısıtlamaktadır. FİB-4, NFS, APRI ve Bard skoru negatif prediktif değeri yüksek, pozitif prediktif değeri düşük skorlardır(125-128). Bu nedenle bu testlerin erken evre fibrozisi belirlemede yetersiz olacağı ancak ileri dereceli fibrozisi olmayan hastaları saptayabilmesi nedeni ile karaciğer biyopsisi uygulanma gereksinimini azaltacağı düşünülmektedir(129). Ayrıca FİB-4, NFS, APRI skorlarının yüksek olması, bu

testlerin fibrozis derecesini göstermesi nedeni ile yüksek kardiyovasküler ve karaciğer nedenli mortalite riski ile de ilişkili bulunmuştur. Bahsedilen bu yöntemlerden hiç biri tedavi yanıtı değerlendirilmesinde kullanıma uygun değildir. Çünkü steatoz derecesini belirlemede yetersizdirler.

NAFLD'da fibrozis derecesini öngörmede ilk önerilen test FİB-4 skorudur. İleri derece fibrozis düşünülen hastalarda ise biyopsi önerilmektedir. FİB-4 skorunun USG veya MR gibi görüntüleme cihazları ile kombine kullanımı doğruluğunu arttırmaktadır.



Şekil 1Türk Karaciğer Araştırma Derneği 2021 tarihli NAFLD Klinik Rehberi tanı önerileri.

6.3. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

6.3.1. ULTRASONOGRAFİ (USG)

Konvansiyonel USG kolay ulaşılabilir olması ve diğer yöntemlere göre daha ucuz olması nedeni ile NAFLD tanısında sık kullanılan bir yöntemdir. Yapılan çalışmalara göre duyarlılığı % 60-94, özgüllüğü %66-97'dir (167, 168, 271). Orta ve şiddetli steatozu göstermede iyi bir yöntem olmakla birlikte hafif steatozu ayırt etmede iyi değildir. USG'de sağ böbrek parankimi ekojenitesine göre hiperekojen görünüm steatozu değerlendirmede kullanılır. Bu nedenle böbrek hastalığı olanlarda doğruluğu şüphelidir. Ayrıca obez hastalarda da yanlış sonuçlar verebilir.

Yine de Avrupa kılavuzlarında NAFLD riski taşıyan erişkinlerde tarama amacıyla önerilen ilk görüntüleme yöntemidir.

6.3.2. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

BT, fokal steatozu belirlemede USG'ye göre üstün olmakla birlikte genel olarak benzer doğrulukla çalışmaktadır. Steatoz en iyi kontrastsız BT'de gösterilir. Karaciğer parankiminde X ışını tutma derecesinde azalma gözlenir. Dalak dansitesi ile karşılaştırılarak steatoz belirlenir. %100 özgüllüğü olan bu yöntemin, doğruluğu ise oldukça düşüktür (169). BT'nin, radyasyon maruziyetine neden olması ve diğer karaciğer hastalıklarının varlığında X ışını tutma derecesini etkilemesi gibi nedenlerle kullanımı sınırlanmaktadır.

6.3.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRI)

MR, karaciğer parankimindeki trigliserit miktarını ölçerek, %3 ve üzerindeki steatoz varlığını saptamada başarılıdır. Bu özelliği ile USG'ye göre daha üstündür. Ancak pahalı bir yöntemdir.

6.3.4. KONTROLLÜ ZAYIFLATMA PARAMETRESİ (CAP) ve KARACİĞER SERTLİK ÖLÇÜMÜ (LSM)

FibroScan ticari bir araç olarak transient elastografi probu ile karaciğerdeki yağlanma ve fibrozisin derecesini göstermede bilgi veren bir yöntemdir. Ölçümlerin sırt üstü pozisyonda ve en az 2 saatlik açlık sonrası yapılması önerilmektedir. Radyasyona maruziyet olmaması, kolay olması ve objektif oluşu olumlu özellikleridir. Ayrıca biyopsiye kıyasla daha büyük bir karaciğer hacminin değerlendirilmesine de olanak sağlar.

6.3.5. MR ELASTOGRAFİ

MR elastografi, yağ ve su arasındaki farklı rezonanstan kaynaklı ölçüme dayanan bir yöntem ile karaciğerdeki steatoz miktarını en doğru şekilde tespit eden noninvaziv görüntüleme yöntemidir. CAP, steatozu belirlemede oldukça iyi bir yöntem olmasına karşın, karaciğerdeki yağlanma derecesindeki değişikleri ölçmede MR elastografi CAP'a göre daha başarılı bir yöntemdir. Bu nedenle tedavi sonrası değişiklikleri takip etmede daha faydalı olacağı düşünülmektedir.

6.4. İNVAZİV TANI YÖNTEMİ

6.4.1. KARACİĞER BİYOPSİSİ

NAFL/NASH tanısında birçok klinik skorlama sistemi ve görüntüleme yöntemleri geliştirilmiş olsa da hala altın standart tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. NASH tanısı için histopatolojik olarak lobüler inflamasyon, hepatosellüler balonlaşma ve steatoz mutlak gereklidir. Hepatosellüler steatoz makroveziküler ve mikroveziküler olmak üzere 2 tiptir. Makroveziküler steatozda tek bir büyük yağ damlacığı ya da belirgin küçük yağ damlacıkları hepatosit sitoplazmasında bulunur ve çekirdeği kenara iter. Mikroveziküler steatozda ise hepatosit sitoplazmasında birçok küçük yağ damlacığı vardır ve çekirdek merkezdedir(130). Hepatositlerin en az %5'inde görülmelidir. Steatoz şiddetindeki artış fibrozis ve steatohepatit ile pozitif korelasyon göstermektedir(133). Steatoz daha çok zon 3'te yoğunlaşmıştır ve ağırlıklı olarak makrovezikülerdir. Hepatosellüler balonlaşma steatozun eşlik ettiği hücrelerin etrafında yine ağırlıklı olarak zon 3'te görülür. Hepatosellüler balonlaşma hepatosit hasarının göstergesidir. NAFLD'da portal inflamasyon genellikle yoktur veya hafiftir. Eğer şiddetli bir portal inflamasyon varsa eşlik eden diğer karaciğer hastalıkları açısından araştırılma yapılması önerilir. Bu bulgulara ek olarak perisinüzoidal fibrozis, balonlu hepatositlerde Mallory- Denk cisimcikleri, lipogranülomlar, hepatositlerde demir birikimi, yağ kistleri, asidofil gövdeli veya periyodik-asit Schiff lekeli Kupfer hücreleri, hepatosellüler glikojenli nükleuslar, hepatositlerde megamitokondri görülebilir (130). İleri fibrozis veya siroz bulunan hastalarda karaciğerde steatoz bulguları kaybolabilir (136-139). Bu hastalar kriptojenik siroz tanısı alırlar. Bu nedenle NAFL/NASH'in aslında kriptojenik sirozun en sık nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir (134,135). Bir çalışmada NASH için bu bulgulara dayanarak derecelendirme ve evreleme sistemi oluşturulmuştur(169).

Tablo 5 NASH derecelendirme ve evrelendirilmesi (131).

	DERECELENDİRME	EVRELENDİRME
1	HAFİF→%66'ya kadar olan steatoz zon 3'te yer yer balonlaşma portal inflamasyon yok veya hafif şiddette intralobüler bölgede PNL∓lenfosit infiltrasyonu	zon 3'te bölgesel veya yaygın perisinüzoidal/perisellüler fibrozis
2	ORTA→ herhangi bir derecede steatoz ağırlıklı olarak zon 3'te belirgin balonlaşma portal inflamasyon hafif veya orta intralobüler bölgede PNL ve kronik inflamasyon bulguları	zon 3'te perisinüzoidal/perisellüler fibrozis+periportal bölgede bölgesel veya yaygın fibrozis
3	ŞİDDETLİ→ panasiner bölgede steatoz ağırlıklı olarak zon 3'te belirgin balonlaşma ve düzensizlik portal inflamasyon hafif veya orta intralobüler bölgede PNL∓ hafif kronik inflamasyon	zon 3'te perisinüzoidal/perisellüler fibrozis+portal alanda fibrozis+köprüleşme fibrozisi
4		siroz

Zamanla oluşan histolojik değişiklikleri değerlendirilebilmek için ise NAFLD aktivite skoru (NAS) oluşturulmuştur (130).

Tablo 6 NAS skoru bileşenleri (132).

STEATOZ	LOBÜLER İNFLAMASYON	BALONLAŞMA	PUAN
<%5	YOK	YOK	0
%5-%33	200'LÜK BÜYÜTMEDE ALAN BAŞINA<2 ODAK	BİRKAÇ HÜCREDE BALONLAŞMA	1
%33-%66	2-4 ODAK	BİRÇOK HÜCREDE/BELİRGİN BALONLAŞMA	2
>%66	>4 ODAK		3

Kronik hepatit derecelendirme ve evrelendirilmesinde kullanılan histolojik aktivite indeksi (Knodell skorlama sistemi) NAFLD'da da kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemine daha sonra yapılan revizyonlar ile modifiye histolojik aktivite indeksi (Ishak skoru) ortaya çıkarılmıştır(140).

Tablo 7 Modifiye HAİ derecelendirilmesi / nekroinflamatuar skorlar(140).

PERİPORTAL VEYA PERİSEPTAL İNTERFACE HEPATİT	**KONFLUENT NEKROZ**	**FOKAL LİTİK NEKROZ, APOPTOZ VE FOKAL İNFLAMASYON**	**PORTAL İNFLAMASYON**	**PUAN**
YOK	YOK	YOK	YOK	0
HAFİF (FOKAL, BİRKAÇ PORTAL ALANDA)	FOKAL KONFLUENT NEKROZ	100'LÜK BÜYÜTMEDE ≤1 ODAK	HAFİF (BAZI VEYA TÜM PORTAL ALANLARDA)	1
HAFİF/ORTA (PORTAL ALANLARIN ÇOĞUNDA)	ZON 3 NEKROZ (BAZI BÖLGELER)	100'LÜK BÜYÜTMEDE 2-4 ODAK	ORTA (BAZI VEYA TÜM PORTAL ALANLARDA)	2
ORTA (TRAKT YA DA SEPTALARIN %50'DEN AZINDA, ÇEVRESİNDE DEVAMLILIK GÖSTEREN)	ZON 3 NEKROZ (ÇOĞU BÖLGEDE)	100'LÜK BÜYÜTMEDE 5-10 ODAK	ORTA/BELİRGİN (TÜM PORTAL ALANLARDA)	3
ŞİDDETLİ (TRAKT YA DA SEPTALARIN %50'DEN FAZLASINDA, ÇEVRESİNDE DEVAMLILIK GÖSTEREN)	ZON 3 NEKROZ + SEYREK PORTAL-SANTRAL KÖPRÜLEŞME	100'LÜK BÜYÜTMEDE 10'DAN FAZLA ODAK	BELİRGİN (TÜM PORTAL ALANLARDA)	4
	ZON 3 NEKROZ + SIK PORTAL-SANTRAL KÖPRÜLEŞME			5
	PANASİNER YA DA MULTİASİNER NEKROZ			6

Tablo 8 Modifiye HAİ evrelendirmesi / yapısal değişiklikler fibrozis ve siroz(140).

DEĞİŞİKLİK	PUAN
FİBROZİS YOK	0
BİRKAÇ PORTAL ALANDA FİBRÖZ GENİŞLEME ∓ KISA FİBRÖZ SEPTA	1
PORTAL ALANLARIN ÇOĞUNDA FİBRÖZ GENİŞLEME ∓ KISA FİBRÖZ SEPTA	2
PORTAL ALANLARIN ÇOĞUNDA FİBRÖZ GENİŞLEME VE SEYREK P-P KÖPRÜLEŞME	3
PORTAL ALANLARDA FİBRÖZ GENİŞLEME VE BELİRGİN P-P VE P-C KÖPRÜLEŞME	4
BELİRGİN P-P VE P-C KÖPRÜLEŞME VE SEYREK NODÜL(İNKOMPLET SİROZ	5
SİROZ(OLASI VEYA KESİN)	6

*P-P: PORTAL PORTAL P-C: PORTAL-SANTRAL

Karaciğer biyopsisinin invaziv oluşundan kaynaklı komplikasyon riski ve karaciğer dokusunun belirli bir bölgesinin değerlendirilmesinden kaynaklı yanlış tanı ve evrelendirmeye neden olabilmesi gibi nedenlerle dezavantajları vardır ancak hala diğer tanı yöntemlerinden daha üstün kabul edilmektedir.

7. TEDAVİ

7.1. Yaşam Tarzı Değişikliği (Diyet ve Egzersiz)

NAFLD tedavisinde amaç, karaciğer yağlanmasını azaltmak, fibroziste iyileşme sağlamak ve bununla birlikte eşlik eden komorbid hastalıkların da tedavisini sağlamak ve gelişmesini de önlemektir. NAFLD tedavisinde hala tedavinin önemli bir parçası metabolik bozuklukları ve vücut ağırlığını kontrol altına almayı amaçlayan yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersizdir.

7.1.1. Diyet

NAFLD gelişmesi için bilinen en önemli risk faktörlerinden biri obezitedir. Obeziteye neden olan en önemli sebep de aşırı kalori alımıdır. Düşük karbonhidratlı, doymamış yağ asitlerinden, sebze, meyve ve sert kabuklu yemişlerden zengin lifli diyetler NAFLD riskini azaltmaktadır. Diyette karbonhidratın azaltılması, glisemik yükün azalmasını, pankreas β-hücrelerinden insülin sekresyonun artmasını ve insülin direncinde iyileşmeyi sağlar ayrıca kandaki trigliserit ve glukoz düzeylerini azaltır, HDL düzeyini arttırır (15,16). Daha önce de bahsedildiği gibi fruktoz serbest radikal oluşumunu arttırma, barsak geçirgenliğini bozma ve bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olma, lipogenezi arttırma gibi nedenlerle NAFLD etyolojisinde oldukça önemlidir (17,18). Bu nedenle NAFLD hastalarının yapay tatlandırılmış ürünlerden kaçınması hastalık tedavisinde önemli bir yere sahiptir.

Son zamanlarda yaygın uygulanır hale gelen aralıklı oruç yani gıda alımının belirli bir saat içerisine kısıtlandığı sonrasında da açlık ile devam eden beslenme şeklinin (genelde 8 saatlik beslenme sonrası 16 saat açlık şeklinde uygulanır) bazı çalışmalarda NAFLD hastalarında kilo kaybı ve lipit profilinde iyileşme sağladığı gösterilmiş (20).Yine yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde yapılan, kalori alımı kısıtlanmadan zaman kısıtlı beslenmenin uygulandığı bir çalışmada hiperinsülinemi, hepatik steatoz ve inflamasyonda iyileşme tespit edilmiş. Yani aslında metabolik hastalıkların yalnızca yüksek yağlı diyet ile beslenmeden değil de bu şekilde beslenme alışkanlığı olan bireylerin sık sık ve belirsiz saatlerde gıda alımının vücudun normal beslenme döngüsünü bozması sonucunda da ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüş(21). Zaman kısıtlı beslenmenin NAFLD hastalarına faydası üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu hastalarda alkolün kullanımı da kısıtlanmalıdır. Çalışmalarda güvenilir bir alkol alım miktarı saptanamamıştır. Bu nedenle alkolden tamamen uzak durulması önerilmektedir (19).

Sigara kullanımı ile NAFLD arasındaki ilişki tartışmalıdır. Daha önce bu konuda yapılmış 20 çalışmanın sistematik bir gözden geçirmesi ve meta analizinde sigara içmenin NAFLD ile büyük ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur(148). Ancak 368 sigara içen ve 565 sigara içmeyen kontrol grubunu içeren kesitsel bir çalışmada, iki grup arasında NAFLD prevalansında bir fark bulunamamış(149). Yine de sigara içmenin, kanser, Tip 2 DM, solunumsal ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir(150). Bu nedenle NAFLD hastalarına sigaranın komorbid koşulları kötüleştirmemesi açısından bırakılması önerilebilir.

7.1.2. Egzersiz

NAFLD hastaları genelde sedanter yaşam süren hastalardır. Özellikle düzenli yapılan egzersizin karaciğer testlerini önemli ölçüde düzelttiği gösterilmiştir (22). Bu nedenle kişinin yaşına, fiziksel kapasitesine ve tercihlerine en uygun, sürdürülebilir egzersiz tipini bulmak önemlidir. Egzersiz diyabet, HT ve metabolik sendrom gelişme riskini azaltır (23, 24). Bir meta analizde kilo kaybından bağımsız olarak hepatik yağlanmayı düzelttiği gösterilmiştir (25).

7.2. Farmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişiklikleri NAFLD tedavisinde etkisi kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir. Ancak sürdürülebilirliği ve etkisi sınırlıdır. Bu nedenle farmakolojik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde NAFLD tedavisinde sağlık otoriteleri tarafından kabul görmüş herhangi bir farmakolojik tedavi yoktur. Kılavuzlarda sadece pioglitazon ve E vitamini önerilmektedir. Halihazırda başka hastalıkların tedavisinde endikasyonu olan bazı ilaçlar da NAFLD tedavisinde denenmektedir. Bu ilaçların tedavideki yerinden bahsedeceğiz.

7.2.1. Antidiyabetik Ajanlar

7.2.1.1.Metformin

Biguanid grubundan ve Tip 2 DM tedavisinde birinci basamakta güvenilir bir ilaç olarak kullanılan metforminin hepatik glukoz kullanımı azaltma ve periferik glukoz

kullanımı arttırma etkisi mevcuttur. Yağ asidi sentezini bozar ve glukoz emilimini azaltır. Ayrıca katabolizmayı attırır, anti-tümör etkisi ve KVS yararı mevcuttur. Ancak yapılan çalışmalarda NAFLD tedavisinde histolojik iyileşme sağladığına dair kanıt bulunamamıştır (26). Hatta bir meta analizde lobüler inflamasyonu kötüleştirdiği, diğer histolojik ve biyokimyasal parametreleri değiştirmediği saptanmıştır (27). Bu nedenle NAFLD tedavisinde önerilmemektedir. Ama diyabetik hastalarda HCC riskini azalttığına dair bulgular da mevcuttur (28, 29, 30).

7.2.1.2. Tiyazolidinedionlar

Bu grup ilaçlar, NASH için test edilen ilaçlardan en güçlü kanıta sahip olanlardır (31). Adipoz dokuda yüksek düzeyde eksprese edilen PPAR-γ aktivasyonu yaparak etki gösterirler. PPAR-γ adiposit farklılaşmasında, lipit ve glikoz metabolizmasındaki rolünün yanı sıra inflamasyonu baskılamada da kritik bir role sahip olan nükleer reseptördür. Adipoz dokuda lipoliz azalır, yağ asidi depolanması artar, insülin duyarlılığı artar, adiponektin salınımı artar, inflamasyon baskılanır, hepatik glukoz alımı artar, glukoneogenez baskılanır. İnsülin duyarlılığının artması ile kaslarda ve yağ dokusunda glukoz alımı artar. Pioglitazonun ayrıca PPAR-α reseptörü üzerinden trigliserit üretimini azaltma etkisi de mevcuttur. Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda glitazonların hepatik fibrozisi azalttığına dair kanıtlar da bulunmuştur (32, 33). Pioglitazon ile yapılan çalışmalarda hem diyabetik hem de diyabetik olmayan NAFLD hastalarında fibrozisi azalttığına dair kanıtlar elde edilmiştir (34, 35, 36). Bu grupta onay alan iki ilaç rosiglitazon ve pioglitazondur. Bunlardan rosiglitazon 2007'de yayınlanan bir çalışmada miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (37). FDA bu nedenle ilaç kullanımını kısıtlandırmıştır ancak daha sonraki çalışmalarda bu risklerle ilgili bulgular tekrar kanıtlanamadığı için kısıtlama kaldırılsa da rosiglitazon Tip 2 DM tedavisinde nadiren kullanılan bir ilaç haline gelmiştir (38). Pioglitazon ayrıca rosiglitazona göre daha az yan etki oluşturması nedeni ile de daha fazla tercih edilmektedir. Pioglitazon böbreklerden Na^+ tutulumunu attırarak ödem ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Az da olsa iştah arttırma ve subkutan yağ dokusunda artışa neden olma etkileri ile kilo artışına neden olabilmektedir. Bu etkisi doza bağımlıdır. Ayrıca osteoklast aktivasyonu ve osteoblastların adipositlere dönüşümünü aktive ederek özellikle postmenapozal dönemdeki kadınlarda osteoporoza ve kemik kırıklarına neden olabilmektedir (39-41).

7.2.1.3. GLP-1 reseptör agonistleri

GLP-1 insülin salınımını ve üretimini uyaran, dolaylı yoldan glukagon salınımını inhibe eden ve gıda alımını azaltan bir hormondur. GLP-1 reseptörleri aracılığıyla etki eder. DPP-4 ile parçalanır. Dolaşımda bulunma süresi kısadır (1-2 dakika). GLP-1 reseptör agonistleri olan liraglutide, exenatide, semaglutide ile yapılan çalışmalarda hepatik lipit içeriğinde azalma, karaciğer enzimleri ve inflamatuar belirteçleri düzeltme etkileri saptanmıştır. Ancak bu etkilerin, bu ilaçların kilo verdirici etkisi sayesinde ortaya çıktığı düşünülmektedir (42-45). 72 haftalık bir çalışmada, günde 0,4 mg'lık subkutan semaglutide tedavisi ile fibroziste ilerleme olmaksızın NASH'te %59 oranında gerileme sağlanmıştır (46). GLP-1 reseptörleri karaciğerde fazla miktarda eksprese edilmezler (47,48). Bu nedenle bu ilaçların olumlu etkilerinin direkt olarak karaciğer üzerindeki etkilerinden değil de metabolik bozuklukları düzeltmeleri üzerinden olduğu düşünülmektedir.

7.2.1.4. DPP-4 İnhibitörleri

DPP-4 inhibisyonu yapan ilaçlarla GLP-1'in dolaşımda daha uzun süre kalması hedeflenmiştir. NAFLD, obezite ve Tip 2 DM'i olan hastalarda DPP-4 seviyesinin arttığına dair çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca DPP-4 seviyesinin hepatosit apoptozu ve fibrozis ile de korele olduğu saptanmıştır (49,50). DPP-4 inhibitörlerinin NASH'i olan fare modellerinde yapılan çalışmalarda hepatik inflamasyon, fibrozis ve HCC gelişimini azalttığı tespit edilmiştir (49,51). Ancak sitagliptin ile yapılan çalışmalarda HbA1c'de anlamlı bir düşme olmasına rağmen hepatositlerdeki lipit içeriğinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (52,53). Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle DPP-4 inhibitörlerinin NAFLD tedavisindeki yeri tartışmalıdır.

7.2.1.5. SGLT-2 İnhibitörleri

SGLT-2 proksimal tübüllerde bulunan sodyum bağımlı bir glukoz taşıyıcıdır. SGLT-2 inhibitörleri üriner glikoz atılımını arttırarak antihiperglisemik etki gösterirler. Ayrıca kilo kaybı ve major KVH oluşumunu da azaltıcı etkileri vardır (54). Yapılan çalışmalarda SGLT-2 inhibitörleri de aynı GLP-1 agonistleri gibi kilo verdirici etkileri ile paralel olarak hepatik lipid içeriğinde azalma sağlamışlardır (55). Önceki tip 2 DM tedavisine (metformin, insülin veya sülfonilüre) eklenen kanagliflozin, dapagliflozin, liraglutid veya sitagliptini karşılaştıran geniş bir retrospektif çalışmada yalnızca kanagliflozin ve

dapagliflozin HbA1c'de düzelme ve kilo kaybından bağımsız olarak ALT seviyesinde düşüş sağladığı saptanmıştır (56). Genel olarak bakıldığında SGLT-2 inhibitörleri glisemik kontrolde ve hepatik lipid içeriğini iyileştirmede etkili ajanlardır ancak NASH hastalarındaki faydalarını kanıtlamak için histolojik düzeyde çalışmalar gerekmektedir.

7.2.2. Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar

7.2.2.1.Statinler

HMG-CoA redüktaz inhibitörü olarak görev yaparlar. Bu enzimin inhibisyonu kolesterol sentezindeki ürünlerden biri olan mevalonat sentezini bloke eder. Böylece karaciğerde kolesterol düzeyi azalır ve hepatosit yüzeyinde LDL reseptör ekspresyonu artar. Bu da kanda VLDL, LDL ve IDL düzeylerinin düşmesine neden olur. NAFLD hastalarında komorbid olarak hiperlipidemi sık bulunur bu nedenle NAFLD hastalarında statin tedavisi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda NAFLD hastalarında transaminaz düzeylerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (57-59). Ancak NASH hastalarında karaciğer histolojisi üzerinde herhangi bir yararlı etkisi olmamıştır (60). NAFLD hastalarında en sık ölüm nedeni KVS hastalıklarıdır bu nedenle metabolik komorbiditeleri düzeltmek amacı ile NAFLD hastalarında statin önerilmektedir. Ancak NASH hastalarında tedavide faydası gösterilmediği için önerilmemektedir.

7.2.2.2. Fibratlar

PPAR-α agonisti olarak etki gösterirler ve yağ asidi sentezini, dolayısıyla TG ve VLDL sentezini azaltıp, lipoprotein lipazı aktifleştirerek TG yıkımını arttırırlar. Yapılan bir çalışmada 48 hafta boyunca 200 mg/gün dozunda fenofibrat kullanan hastalarda karaciğer enzimleri ve insülin direnci düzelmiştir. Hepatosit balonlaşmasında iyileşme görülmüştür. Ancak lobüler inflamasyon, karaciğer yağ içeriği ve inflamasyonda düzelme olmamıştır (61). Fibratların kendi endikasyonları dışında NAFLD tedavisinde kullanılmaları henüz önerilmemektedir.

7.2.3. Antioksidanlar

7.2.3.1 E vitamini

E vitamini hücre zarının fosfolipit çift katlı tabakasında yer alan, hücreyi oksidatif hasara karşı koruyan yağda çözünen bir vitamindir (62). Yapılan en büyük randomize kontrollü çalışmada 2 yıl boyunca 800 IU/gün dozunda E vitamini sirozu ve diyabeti

olmayan NASH hastalarına verilmiştir. E vitamininin hepatosteatozu, hepatosit balonlaşmasını ve inflamasyonu iyileştirdiği saptanmıştır (63). Ancak E vitaminin genel mortaliteyi arttırması (64), hemorajik inmeye neden olması (65,66) ve prostat kanseri riskini arttırması (67) gibi risklerden dolayı uzun süreli kullanımı önerilmemektedir.

7.2.3.2. Pentoksifilin

Pentoksifilin selektif olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörüdür ve TNF-α düzeylerini azaltırken, cAMP düzeylerini arttırır. Bu nedenle güçlü bir antiinflamatuar etkiye sahiptir (68). 55 NASH hastasında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada pentoksifilin ile plasebo karşılaştırılmıştır. 1 yılda karaciğer enzimlerinde düzelme ve NASH histolojisinde iyileşme sağladığı görülmüştür. Ancak fibrozis üzerinde ciddi bir etkisi olmamıştır (69). Başka bir çalışmada hiperlipidemik ve diyabetik fare modelleri oluşturulmuş ve bunlarda pentoksifilin etkisi test edilmiştir. Bu farelerde de metabolik bozukluklarda düzelme ve NAFLD'da iyileşme gözlenmiştir (70). Pentoksifilinin NAFLD hastalarında kullanımı için yeterli insan çalışması yoktur. Daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

7.2.4.Nükleer Transkripsiyon Faktörlerinin Düzenlenmesi

Spesifik ligandlarına bağlandıktan sonra bu genlerin transkripsiyonunu düzenleyen moleküllerin NASH tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

7.2.4.1. Farnesoid X Reseptörü Agonistleri

Farnesoid X reseptörü karaciğer, böbrek, adrenal bez ve barsaklarda eksprese edilen, glikoz metabolizması, inflamatuar ve fibrinojenik yolaklarda etkili bir nükleer reseptördür. Safra asidi sentezi ve enterohepatik dolaşımında, lipoprotein metabolizmasında görev alır. NASH hastalarında hastalık ciddiyeti ile FXR sayısı negatif koreledir (71,72). Diyet ile NASH gelişen kemirgen modellerinde FXR agonistleri stetatohepatit ve fibroziste iyileşmeye neden olmuştur ayrıca NASH gelişimini engellemiştir (73). FXR agonistleri NASH ve diğer hepatik bozuklukların tedavisinde test edilmeye devam etmektedir (74,75).

7.2.4.2. Obetikolik Asit

Obetikolik asit, kenodeoksikolik asitin sentetik bir türevidir. Glikoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan FXR üzerinde agonistik etkiye sahiptir. Kenodeoksikolik asite göre FXR'nü 100 kat daha fazla uyarır ayrıca diğer safra asidi reseptörleri ile minimal aktivite gösterir ve yüksek seçicidir (76,77). NASH hastalarında

yapılan bir çalışmada (FLINT) günlük 25 mg oral obetikolik asit verilen 141 hasta ile plasebo verilen 142 hasta 72 hafta boyunca takip edilmiş. Yapılan değerlendirmede fibroziste kötüleşme olmadan NAS skorunda en az 2 puanlık azalma gösteren histolojik iyileşme tespit edilmiş (78). Hala devam etmekte olan bir başka çalışma olan REGENERATE çalışması ise sirotik olmayan, evre 1-2-3 karaciğer fibrozisi kanıtı olan 2.400 yetişkin hastayı değerlendiren faz 3, prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada günlük tek doz 10 mg veya 25 mg obetikolik asit ile plasebo karşılaştırılmıştır. Birincil analizde F2 ve F3 fibrozisi olan 931 hasta değerlendirilmiş. Plasebo grubunda % 12, 10 mg obetikolik asit alan grupta % 18 (p=0.045), 25 mg obetikolik asit alan grupta % 2 (p=0.0002) oranında fibroziste iyileşme saptanmış. Hastaların hiçbirinde NASH'te rezolüsyon görülmemiş (79).

7.2.4.3. Tropifeksör

FXR'nün safra asidi türevi olmayan bir agonistidir. Devam etmekte olan bir faz 2 randomize kontrollü çalışmada NASH hastalarında tropifeksör ve senikrivirok (kemokin reseptör tip 2 ve 5 antagonisti, antiinflamatuar ve antifibrotik etkileri mevcut)'un monoterapi olarak ve kombine kullanımının etkinliği ve güvenilirliği test edilmektedir (80).

7.2.5. Antihipertansifler

7.2.5.1.Telmisartan

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin inflamasyon ve oksidasyonu arttıran etkileri mevcuttur(81). Bu nedenle anjiyotensin 2 reseptör blokerleri bu metabolik etkileri bloke ederler. Telmisartanın, diğer anjiyotensin reseptör blokerlerine göre bu etkisi daha fazladır. Çünkü parsiyel PPAR-γ agonistik etkisi vardır (82). Yapılan çalışmalarda NAFLD hastalarında insülin direncini ve karaciğer histolojisini düzeltici etkisi gösterilmiştir (82-84). Hipertansif olmayan NAFLD hastalarında denenmemesi ve yeterli kanıt olmaması nedeni ile tedavide önerilmez ancak NAFLD hastalarında antihipertansif olarak tercih edilebilir.

7.2.6. PPAR Agonistleri

PPAR-α, β(diğer adı δ) ve γ olmak üzere üç izotipi olan nükleer reseptörlerdir. Karaciğer, kalp, iskelet kası, böbrek ve yağ dokusunda bulunurlar. Glukoneogenez, β oksidasyon, lipit taşınması gibi birçok metabolik süreçte görev alırlar (112 85).

7.2.6.1. Elafibranor

PPAR-α ve δ agonistidir. GOLDEN çalışması sirozu olmayan NASH hastalarını 52 hafta boyunca her gün 80 mg, 120 mg elafibranor veya plasebo ile karşılaştırdı. Plasebo grubuna kıyasla 120 mg elafibranor alan grupta NASH, fibroziste kötüleşme olmadan iyileşme gösterdi (86). NAS ≥4 ve F1-F3 fibrozisli, skordaki her bir bileşeni ≥1 olan 2.000 NASH hastası üzerinde yapılan RESOLVE-IT çalışması erken sonlandırılmıştır. Elafibranor NASH'te hedeflenen iyileşme noktasına ulaşamamıştır (87).

7.2.6.2. Saroglitazar

PPAR-α ve δ agonist etki (baskın PPAR-α ve orta düzeyde PPAR-y etkileri) göstererek, lipid ve glisemik parametrelerde düzelme sağladığı gösterilmiştir. ALT ≥50 U/L, VKİ ≥25kg/m² olan 106 NAFLD hastasında yapılan faz-2, prospektif, çok merkezli, çift kör, randomize çalışmada plaseboya kıyasla saroglitazar 4 mg ile hastaların daha yüksek bir yüzdesinde karaciğer yağ içeriğinde >%30 azalma olmuştur (%40.7'ye karşılık %8, P = .006)(88).

7.2.7. THR- β agonisti

7.2.7.1.Resmeretiron

Hepatik THR-β reseptörleri üzerinden etkinlik göstererek, kolesterol metabolizmasında ve safrayla atılımında artışa neden olur. Resmetirom, kolesterolün yanında serum ve karaciğer trigliseritini de düşürmektedir. Faz-2 çalışmada, NASH hastalarında, karaciğer yağ miktarında azalmada ve NASH'de iyileşmede plaseboya üstün olduğu saptanmıştır. NAS skorunda ≥2 puan azalma sağlamıştır (89).

7.3. Bağırsak Disbiyozunun Düzenlenmesi

Bağırsak mikrobiyotasından üretilen maddelerin bağışıklık, çeşitli metabolik yolakların düzenlenmesi, beslenme üzerinde etkileri vardır (90-92). Birçok bakteri lipid ve karbonhidrat metabolizması ile ilişkilidir. Çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının obezite, Tip 2 DM, NAFLD oluşumuna katkısı bulunan yolaklarda etkili olduğunu göstermektedir (93,94).

Antibiyotik kullanımı, diyetteki değişiklikler, alkol alımı, genetik faktörler gibi nedenler bağırsak disbiyozuna neden olmaktadır (95,96). Hayvan deneylerinde probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik kullanımının bağırsak disbiyozunu düzenleyerek, lipit

metabolizmasındaki bozuklukları düzelttiği, insülin duyarlılığını arttırdığı, hepatik inflamasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (97,98).

Dışkı mikrobiyota nakli sağlıklı bir donörden bağırsak mikrobiyotasını yeniden oluşturmak için bakteri nakli yapılması işlemidir. Çeşitli hastalıkların tedavisinde denenmektedir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada sağlıklı donörlerden metabolik sendromlu hastalara dışkı mikrobiyota nakli yapılmış ve bu hastalarda insülin duyarlılığında artış gözlenmiştir (99). Dışkı mikrobiyota nakli NAFLD tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olabilir bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.4. Bariatrik Cerrahi

Obezite, NAFLD gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Diyet uygulamaları, egzersiz, davranış tedavileri ve medikal uygulamalar ile obezitenin tedavisi denense de uzun dönem sürdürülebilir kilo kaybını sağlayan en etkili tedavi yöntemi bariatrik cerrahi olarak kabul edilmiştir (100-102). Medikal tedavi ile yeterli yanıt alınamayan ve VKİ ≥35 kg/m² olan obez ve Tip 2 DM olgularında bariatrik cerrahinin, kilo kaybından bağımsız olarak, metabolik bozuklukları düzelttiği, diyabet hastalığında remisyon sağladığı ve KVH risk faktörlerini azalttığı gösterilmiştir (100-103).

Obezite cerrahisinin kilo vermeye ek olarak komorbid metabolik hatalıklarda da ciddi düzelme sağladığını vurgulama amacı ile metabolik cerrahi olarak adlandırılması uygun görülmüştür (104).

Tablo 9 Uluslararası Obezite Cerrahisi Derneği'ne (IFSO) göre metabolik cerrahi endikasyonları(119).

1)18-65 yaş aralığı
2)Ek hastalık olmaksızın VKİ >40 kg/m² ya da VKİ >35 kg/m² olması ve birlikte NAFLD'ın içinde bulunduğu obezite ilişkili eşlik eden hastalıklardan en az birisinin olması durumunda Komorbid hastalıklar (metabolik sendrom gibi) dikkate alınarak VKİ 30-35kg/m2 aralığına esnetilebilir.
3)Hastanın cinsiyetine ve boyuna göre hesaplanmış ideal vücut ağırlığından 45 kg daha fazla olması
4)Psikiyatrik durumun uygun olması İlaç bağımlılığının olmaması
5)Hastanın ameliyatla ile ilgili riskleri ve ameliyattan sonrası yapması gerekenleri anlama kapasitesine sahip olması

Yapılan bir çalışmada, NAFLD tanılı, metabolik cerrahi geçiren obez hastaların 6. ayda fazla kilolarının ortalama %55'ini kaybettikleri ve MR takiplerinde karaciğer volümü, steatoz ve fibroziste gerileme olduğu gösterilmiştir (105). Bir meta-analizde de bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybını takiben steatoz, fibrozis ve steatohepatitte iyileşme gösterilmiştir (106).

Bariatrik cerrahinin erken ve geç komplikasyonları %30'lara kadar ulaşabilmektedir. (107,108). Bu nedenle VKİ 30-40 kg/m2 arasında, diyet ve orta derecede yaşam tarzı değişikliği ile ve/veya farmakoterapi ile yeterli kilo kaybı sağlanamayan ve bariatrik cerrahiyi kabul etmeyen hastalara endoskopik bariatrik ve metabolik tedaviler uygulanabilir. Bu yöntemlerden FDA tarafından onaylı ve en sık uygulanan güvenilir yöntem intragastrik balondur (109).

Tablo 10 Endoskopik yöntemlerin avantaj ve dezavantajları(119).

AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI
-Cerrahiye göre daha az komplikasyon -Geri dönüşümlü ve anatomi koruyucu -Düşük maliyet -Vücut ağırlığında %10 üzerinde kayıp	-Kilo kaybının daha az kalıcı olması -Tekrar kilo alımının sık olması -Hastanın ağırlığının korunması için davranışsal tedavilere gereksinim ve bazı olgularda farmakoterapi ile tedavinin devamını gerektirmesi

8. METOT VE MATERYAL

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran, 2018-2022 yılları arasında herhangi bir nedenle batın USG çekilen ve USG'de hepatosteatoz saptanan 1098 hasta retrospektif olarak hastane nucleus sisteminden tarandı. Bu hastalardan USG'de dalak boyutları belirtilen ve kanda yine herhangi bir nedenle aynı tarihe ait ALT, AST ve trombosit sayısı bakılanlar çalışmaya dahil edilerek örneklem büyüklüğü belirlendi. Çalışmamızda hepatik steatozun otoimmün hepatit, Wilson, alkolik hepatit, kronik viral hepatitler gibi diğer nedenleri, splenomegali yapan hastalıklar (myeloproliferatif hastalıklar, CVID, SLE vb.), 18 yaş altındaki hastalar ve splenektomili hastalar çalışma dışında bırakıldı. Kriterleri karşılayan 201 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastanın FİB-4 skoru ve PLT sayısı/dalak çapı oranı hesaplandı.

FİB-4 skoru yaş [yıl] x AST [IU/L]/(trombosit sayısı [10^9 /L] x √ALT [IU/L])formülü ile hesaplandı(230). Değerlendirilirken:

<1,3 ise hasta düşük riskli

>2,67 ise orta-yüksek riskli olarak değerlendirildi. 1,3 ile 2,67 arasında kalan grup riski belirsiz olan hasta grubu olarak kabul edildi.

Trombosit sayısı/ dalak çapı oranı = trombosit sayısı [N/mm^3]/dalak çapı [mm] formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve MedCalc 14 programları ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kesim noktasını belirlemek için ROC analizi yapıldı. Uyum analizi için Kappa katsayısı kullanıldı. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

9. BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 19 ile 82 arasında değişen 201 hasta dahil edildi. Ortanca yaş 55 olarak tespit edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 121 tanesi kadın (%60,2), 80 tanesi erkek idi (%39,8).

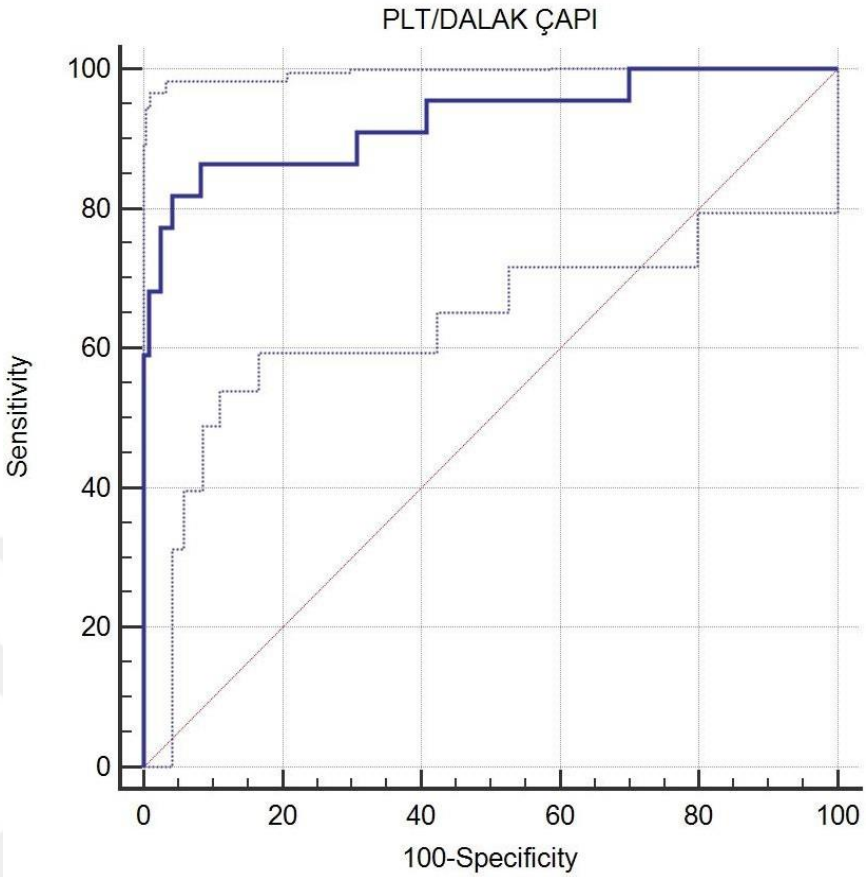
Tablo 11 Çalışma grubunun özellikleri (n=201).

KADIN CİNSİYET (%)	**121(%60,2)**
YAŞ (YIL)	**55**
AST(IU/L)	**21**
ALT(IU/L)	**23**
TROMBOSİT SAYISI (10^9/L)	**225**
DALAK ÇAPI (mm)	**115**
FİB-4 SKORU	**1,1306**
PLT SAYISI/ DALAK ÇAPI ORANI	**2,0192**

Hastaların FİB-4 skoruna göre risk grubu değerlendirildiğinde 120 hastanın düşük risk (%59,7), 22 hastanın ise orta-yüksek risk grubunda (%10,9) olduğu tespit edildi. 59 hasta ise risk grubu belirsiz olan aralıkta kaldı.

FİB-4 skoru ile PLT sayısı/ dalak çapı oranı arasında negatif korelasyon mevcuttu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı saptandı.(Spearman Correlation Coefficient=-,635, p<0,001)

FİB-4 skoru ile risk grubu belirsiz olan 59 hasta inceleme dışında bırakılarak kalan 142 hasta ile yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan 0,927 olarak saptandı (p<0,0001). Kesim noktası ROC analizi ile ≤1,5385 olarak hesaplandı ve bu değere göre hastaların 114 tanesi (%80,3) düşük riskli, 28 tanesi (%19,7) ise orta-yüksek riskli saptandı.



Şekil 2 PLT sayısı/dalak çapı oranı için ROC eğrisi.

PLT sayısı /dalak çapı oranının sensitivitesi % 86,36, spesifitesi % 91,67 olarak hesaplandı.

Tablo 12 PLT sayısı/dalak çapı oranı ile FİB-4 skoru tablosu.

			FİB4SKORU_grup		Total
			düşük risk	Orta-yüksek risk	
PLTDALAKÇAPI_grup	düşük risk	Count	110	4	114
		% within PLTDALAKÇAPI_grup	96,5%	3,5%	100,0%
		% within FİB4SKORU_grup	91,7%	18,2%	80,3%
	Orta-yüksek risk	Count	10	18	28
		% within PLTDALAKÇAPI_grup	35,7%	64,3%	100,0%
		% within FİB4SKORU_grup	8,3%	81,8%	19,7%
Total		Count	120	22	142
		% within PLTDALAKÇAPI_grup	84,5%	15,5%	100,0%
		% within FİB4SKORU_grup	100,0%	100,0%	100,0%

FİB-4 skoruna göre düşük riskli olan 120 hasta var iken, PLT sayısı/dalak çapı oranında kesim değeri 1,5385(≅1,54) kabul edildiğinde düşük riskli hasta sayısı 114 olarak saptanmıştır. FİB-4 skoruna göre düşük riskli olan hastaların %91,7'si PLT sayısı/dalak çapı oranına göre de düşük riskli idi ($p<0,001$).

FİB-4 skoruna göre 22 hasta orta-yüksek riskli gruptaydı. PLT sayısı/dalak çapı oranına göre ise 28 hasta orta-yüksek riskli olarak değerlendirildi. FİB-4 skoruna göre orta-yüksek riskli olan hastaların %81,8'i PLT sayısı/dalak çapı oranına göre de orta-yüksek risk grubunda idi ($p<0,001$).

10. TARTIŞMA

Portal hipertansiyonun iki göstergesini içeren trombosit sayısı/dalak çapı oranı ilk olarak karaciğer sirozu olan hastalarda özofagus varislerini öngörmede kullanılmak üzere tasarlanmıştır (151,152). Sonrasında kronik hepatit C ve otoimmün hepatit tanılı hastalarda belirgin fibrozisin tespit edilmesinde doğruluğu gösterilmiştir (153,154). Biz de 201 hastadan oluşan bu retrospektif çalışmamızda, karaciğer fibrozisinin öngörülmesinde trombosit sayısı/ dalak çapı oranının noninvaziv yöntemlerden biri olan FİB-4 skoru ile karşılaştırılarak tanısal performansının değerlendirilmesini amaçladık. FİB-4 skoru ile trombosit sayısı/dalak çapı oranı arasında fibrozis evresini öngörmede güçlü bir negatif korelasyon saptadık. PLT sayısı/dalak çapı oranının orta-yüksek riskli hastaları saptama oranı %81,8 iken, düşük riskli hastaları saptama oranı %91,7 idi. Bu verilere göre düşük riskli hastaları belirleme performansının, orta-yüksek riskli hastaları belirleme performansına göre daha iyi olduğu yorumu yapılabilir. Bu da FİB-4 skoruna göre daha az veri kullanılarak ve daha kolay bir hesaplama yöntemi ile düşük riskli hastaların tespit edilebileceğini ve bu sayede karaciğer biyopsisi gereksinimini azaltacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızın retrospektif olması kısıtlayıcı bir yön olarak gözükmektedir. Verilerin doğruluğu objektif laboratuar verileri ile garanti edilmeye çalışılmıştır ancak USG aynı merkezde çalışan, farklı operatörler tarafından yapılmış olup bu nedenle dalak boyutlarının ölçümünde operatöre bağlı farklı ölçümler olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca FİB-4 skoruna göre skoru 1,3 ile 2,67 arasında kalan grubun riskinin belirsiz olması bu hasta grubunun PLT sayısı/dalak çapı oranına göre de riskinin FİB-4 skoru ile karşılaştırmasının yapılamamasına neden olmuştur. Bu dezavantajlara rağmen literatürdeki farklı hasta grupları ile yapılan benzer çalışmalara kıyasla daha fazla hasta sayısı üzerinde çalışma yapılmış olması da çalışmanın olumlu yönleri arasında gösterilebilir.

11. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamıza göre FİB-4 skoru ile trombosit sayısı/dalak çapı oranı arasında fibrozis evresini öngörmede güçlü bir negatif korelasyon saptadık. PLT sayısı/dalak çapı oranının orta-yüksek riskli hastaları saptama oranı %81,8 iken, düşük riskli hastaları saptama oranı %91,7 idi. Bu verilere göre düşük riskli hastaları belirleme performansının, orta-yüksek riskli hastaları belirleme performansına göre daha iyi olduğu yorumu yapılabilir. Bu da FİB-4 skoruna göre daha az veri kullanılarak ve daha kolay bir hesaplama yöntemi ile düşük riskli hastaların tespit edilebileceğini ve bu sayede karaciğer biyopsisi gereksinimini azaltacağını düşündürmektedir. Çalışmamızın desteklenmesi için noninvaziv skorlama sistemlerinin ve PLT sayısı/dalak çapı oranının karaciğer biyopsisi ile belirlenmiş fibrozis evrelerini tahmin etmedeki doğruluğunun karşılaştırıldığı farklı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

12. ÖZET

TROMBOSİT SAYISININ DALAK ÇAPINA ORANININ, ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA CİDDİ FİBROZİS VE SİROZU ÖNGÖRMEDE NON-İNVAZİV BİR BELİRTEÇ OLARAK DOĞRULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom ve obezitenin artması ile birlikte dünya genelinde kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinomun en sık nedenlerinden biri haline gelmiştir. Bu nedenle hastalığın tanısı giderek daha önemli bir hale gelmektedir. NAFLD'da fibrozis derecesini öngörmede ilk önerilen test FİB-4 skorudur. Biz de trombosit sayısı/dalak çapı oranının FİB-4 skoru ile karşılaştırıldığında fibrozisi öngörmedeki başarısını araştıran bir çalışma yaparak, bu oranının alternatif bir noninvaziv yöntem olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran, 2018-2022 yılları arasında herhangi bir nedenle batın USG çekilen ve USG'de hepatosteatoz saptanan 1098 hasta retrospektif olarak hastane nucleus sisteminden tarandı. USG'de dalak boyutları belirtilen ve kanda yine herhangi bir nedenle aynı tarihe ait ALT, AST ve trombosit sayısı bakılanlar çalışmaya dahil edilerek örneklem büyüklüğü belirlendi. Hepatik steatozun otoimmün hepatit, Wilson, alkolik hepatit, kronik viral hepatitler gibi diğer nedenleri, splenomegali yapan hastalıklar, 18 yaş altındaki hastalar ve splenektomili hastalar çalışma dışında bırakıldı. Kriterleri karşılayan 201 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastanın FİB-4 skoru ve PLT sayısı/dalak çapı oranı hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve MedCalc 14 programları ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testiile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kesim noktasını belirlemek için ROC analizi yapıldı. Uyum analizi için Kappa katsayısı kullanıldı. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

Bulgular: FİB-4 skoru ile trombosit sayısı/dalak çapı oranı arasında fibrozis evresini

öngörmede güçlü bir negatif korelasyon saptadık. FİB-4 skoruna göre düşük riskli olan 120 hasta var iken, PLT sayısı/dalak çapı oranında kesim değeri 1,5385(≦1,54) kabul edildiğinde düşük riskli hasta sayısı 114 olarak saptanmıştır. FİB-4 skoruna göre düşük riskli olan hastaların %91,7'si PLT sayısı/dalak çapı oranına göre de düşük riskli idi ($p<0,001$). FİB-4 skoruna göre 22 hasta orta-yüksek riskli gruptaydı. PLT sayısı/dalak çapı oranınagöre ise 28 hasta orta-yüksek riskli olarak değerlendirildi. FİB-4 skoruna göre orta-yüksek riskli olan hastaların %81,8'i PLT sayısı/dalak çapı oranına göre de orta-yüksek risk grubunda idi ($p<0,001$).

Sonuç: Verilerimize göre, PLT sayısı/dalak çapı oranının düşük riskli hastaları belirleme performansının, orta-yüksek riskli hastaları belirleme performansına göre daha iyi olduğu yorumu yapılabilir. Bu da FİB-4 skoruna göre daha az veri kullanılarak ve daha kolay bir hesaplama yöntemi ile düşük riskli hastaların tespit edilebileceğini ve bu sayede karaciğer biyopsisi gereksinimini azaltacağını düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı; FİB-4 skoru; karaciğer biyopsisi; alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında noninvaziv tanı yöntemleri.

13. SUMMARY

INVESTIGATING THE ACCURACY OF THE RATIO OF PLATELET COUNT TO SPLEEN DIAMETER AS A NON-INVASIVE PREDICTOR OF SEVERE FIBROSIS AND CİRRHOSİS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Objective: Non-alcoholic fatty liver disease has become one of the most common causes of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma worldwide, with the increase in metabolic syndrome and obesity. Therefore, the diagnosis of the disease is becoming more and more important. The first recommended test to predict the degree of fibrosis in NAFLD is the FIB-4 score. We aimed to evaluate the use of this ratio as an alternative noninvasive method by conducting a study investigating the success of the platelet count/splenic diameter ratio in predicting fibrosis when compared to the FIB-4 score.

Materials and Methods: 1098 patients who applied to Kocaeli University Research and Application Hospital, underwent abdominal USG for any reason between 2018-2022 and were found to have hepatosteatosis on USG were retrospectively scanned from the hospital nucleus system. The sample size of these patients was determined by including those whose spleen dimensions were determined on USG and ALT, AST and platelet counts of the same date were measured in the blood for any reason. In our study, other causes of hepatic steatosis such as autoimmune hepatitis, Wilson, alcoholic hepatitis, chronic viral hepatitis, splenomegaly Diseases, patients under the age of 18 and patients with splenectomy were excluded from the study. 201 patients who met the criteria were included in the study. Each patient's FIB-4 score and PLT number/splenic diameter ratio were calculated. Statistical analysis was performed with IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) and MedCalc 14 programs. Normal distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Numerical variables were given as mean±standard deviation, and categorical variables were given as frequency (percentage). Relationships between numerical variables were evaluated with Spearman correlation analysis. ROC analysis was performed to determine the cutoff point. Kappa coefficient was used for concordance analysis. $P<0.05$ was considered sufficient for statistical significance in hypothesis tests.

Results: We found a strong negative correlation between the FIB-4 score and the platelet count/splenic diameter ratio in predicting the stage of fibrosis. While there were 120 patients

with low risk according to the FIB-4 score, when the cut-off value in the ratio of PLT number/spleen diameter was accepted as 1.5385(≅1.54), the number of low-risk patients was determined as 114. 91.7% of the patients who were at low risk according to the FIB-4 score were also low risk according to the PLT number/splenic diameter ratio ($p<0.001$). According to the FIB-4 score, 22 patients were in the medium-high risk group. According to the ratio of PLT number/splenic diameter, 28 patients were considered as medium-high risk. 81.8% of the patients who were at medium-high risk according to the FIB-4 score were also in the medium-high risk group according to the PLT number/splenic diameter ratio ($p<0.001$).

Conclusion: According to our data, it can be interpreted that the PLT number/splenic diameter ratio is better in identifying low-risk patients than in identifying moderate-high-risk patients. This suggests that low-risk patients can be identified using less data and an easier calculation method compared to the FIB-4 score, thus reducing the need for liver biopsy.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease; FIB-4 score; liver biopsy; Noninvasive diagnostic methods in nonalcoholic fatty liver disease.

14. KAYNAKÇA

1) Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review andmeta-analysis
Stergios A Polyzos, Konstantinos A Toulis, Dimitrios G Goulis, Christos Zavos, JannisKountouras DOI: 10.1016/j.metabol.2010.09.003

1) Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, et al. A new definition formetabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol 2020;73:202-9. 6.

2) Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease.
Gastroenterology 2020;158:1999-2014

3) Satman IKS, Salman S, Sengul A, Sargin M, Karsidag K, et al. Defining a population- specific waist circumference in Turkish population. In: 89th Annual Meeting ENDO 07,June 2-5, 2007, Toronto, Canada.

4) Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis.Hepatology 2017;65:1557-65. 55 24.

5) Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patientswith advanced nonalcoholic fatty liver disease: A multi-national cohort study.

6) Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways betweenprimary healtcare and liver clinics. Liver Intern 2020;S1:77-81. 26. Tovo CV, Villela- 8)Nogueira CA, Leite NC, Panke CL, Port GZ, et al. Transient hepatic elastography has the best performance to evaluate liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Ann Hepatol 2019;18:445-9. 27.

9) Mustapic S, Ziga S, Matic V, Bokun T, Radic B, et al. Ultrasound grade of liver steatosisis independently associated with the risk of metabolic syndrome. Can J Gastroenterol Hepatol 2018;2018:8490242

10) Dam-Larsen S, Franzmann M et all. Long-term prognosis of fatty liver: chronic liver disease and risk of death.

11) Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2012;18:3782-6.
12) Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. Gut 2020;69:1691-705. 21.
13) Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. BMJ 2011;343:d6891
14) European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;64:1388-402.
15) LudwigD. S EbbelingC. B The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond "Calories In, Calories Out"JAMA Intern Med2018178810981103DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.2933
16) DongT GuoM ZhangP SunG ChenB The effects of low-carbohydrate diets on cardiovascular risk factors: A meta-analysisPLoS ONE2020151e0225348DOI: 10.1371/journal.pone.0225348
17) JensenT AbdelmalekM. F. SullivanS NadeauK. J GreenM RoncalC NakagawaT KuwabaraM SatoY KangD. H TolanD. R Sanchez-LozadaL. G RosenH. R LanaspaM. A DiehlA. M JohnsonR. J Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver diseaseJ. Hepatol201868510631075DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
18) VosM. B LavineJ. E Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver diseaseHepatology2013576252531DOI: 10.1002/hep.26299
19) GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2018;392:1015-35.
20) CaiH QinY. L ShiZ. Y ChenJ. H ZengM. J ZhouW ChenR. Q ChenZ. Y Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trialBMC Gastroenterol2019191219 DOI: 10.1186/s12876-019-1132-8

21) Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet
22) Wang ST, Zheng J, Peng HW, Cai XL, Pan XT, et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Gastroenterol 2020;20:66
23) WenC. P WaiJ. P TsaiM. K YangY. C ChengT. Y LeeM. C ChanH. T TsaoC. K TsaiS. P WuX Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study*Lancet*20113789798124453DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60749-6
24) LeeI. M ShiromaE. J LobeloF PuskaP BlairS. N KatzmarzykP. T WorkingG. Lancet Physical Activity Series Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy*Lancet*2012380983821929 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9
25) KeatingS. E HackettD. A GeorgeJ JohnsonN. A Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysisJ Hepatol201257115766 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.023
26) SodenJ. S DevereauxM. W HaasJ. E GumprichtE DahlR GrallaJ TraberM. G SokolR. J Subcutaneous vitamin E ameliorates liver injury in an in vivo model of steatocholestasis Hepatology200746248595DOI: 10.1002/hep.21690
27) Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. Hepatology 2014;60:2008-16.
28) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, et al; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010;362:1675-85.
29) Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Biomed Rep 2013;1:57-64.
30) Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. Hepatology 2014;60:2008-16.

31) VuppalanchiR ChalasaniN Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management Hepatology200949130617 DOI: 10.1002/hep.22603
32) GalliA CrabbD. W CeniE SalzanoR MelloT Svegliati-BaroniG RidolfiF TrozziL SurrentiC CasiniA Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation *in vivo* and *in vitroGastroenterology*20021227192440 DOI: 10.1053/gast.2002.33666
33) LeclercqI. A SempouxC StarkelP HorsmansY Limited therapeutic efficacy of pioglitazone on progression of hepatic fibrosis in rats*Gut*200655710209DOI: 10.1136/gut.2005.079194
34) Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006;355:2297-307.
35) Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A randomized trial. Ann Intern Med 2016;165:305-15.
36) Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2008;135:1176-84.
37) Nissen, S. E. & Wolski, K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Eng. J. Med.* 356, 2457–2471 (2007)
38)Hickson, R. P., Cole, A. L. & Dusetzina, S. B. Implications of removing rosiglitazone's black box warning and restricted access program on the uptake of thiazolidinediones and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors among patients with type 2 diabetes. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 25, 72–79 (2019).
39) Portillo-Sanchez P, Bril F, Lomonaco R, Barb D, Orsak B, et al. Effect of pioglitazone on bone mineral density in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A 36-month clinical trial. J Diabetes 2019;11:223-31. 203.
40) Zhu Z-N, Jiang Y-F, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. Bone 2014;68:115- 23
41) Bełtowski J, Rachańczyk J, Włodarczyk M. Thiazolidinedione-induced fluid retention: Recent insights into the molecular mechanisms. PPAR Res 2013;2013:628628.

42) Dutour, A. et al. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes Obes. Metab.* 18, 882–891 (2016).
43) Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. Matthew J Armstrong , Diana Hull , Kathy Guo , Darren Barton , Jonathan M Hazlehurst , Laura L Gathercole , Maryam Nasiri , Jinglei Yu , Stephen C Gough , Philip N Newsome , Jeremy W Tomlinson
44) Armstrong, M. J. et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 387, 679–690 (2016).
45) Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. Philip Newsome , Sven Francque , Stephen Harrison , Vlad Ratziu , Luc Van Gaal ,Salvatore Calanna , Morten Hansen , Martin Linder , Arun Sanyal
46)Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2016;387:679-90.
47) Muller, T. D. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol. Metab.* 30, 72–130 (2019).
48) Ferrannini, E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell Metab.* 26, 27–38 (2017).
49) Watt, M. J., Miotto, P. M., De Nardo, W. & Montgomery, M. K. The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. *Endocr. Rev.* 40, 1367–1393 (2019).
50) Williams, K. H. et al. Circulating dipeptidyl peptidase-4 activity correlates with measures of hepatocyte apoptosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus and obesity: a dual cohort cross-sectional study. *J. Diabetes* 7, 809–819 (2015).
51) Kawakubo, M. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevents nonalcoholic steatohepatitis-associated liver fibrosis and tumor development in mice independently of its anti-diabetic effects. *Sci. Rep.* 10, 983 (2020)
52) Cui, J. et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J. Hepatol.* 65, 369–376 (2016).

53) Joy, T. R. et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, placebo-controlled trial. *World J. Gastroenterol.* 23, 141–150 (2017).
54) Heerspink, H. J., Perkins, B. A., Fitchett, D. H., Husain, M. & Cherney, D. Z. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 134, 752–772 (2016).
55) Cusi, K. et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 21, 812–821 (2019).
56) Bajaj, H. S. et al. SGLT2 inhibitors and incretin agents: associations with alanine aminotransferase activity in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 44, 493–499 (2018).
57) Gomez-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1643-7. 219.
58) Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M, Kokkoris S, Giannoulis G. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. Atherosclerosis 2006;184:233-4. 220.
59) Abel T, Feher J, Dinya E, Eldin MG, Kovacs A. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Med Sci Monit 2009;15:MS6-11.
60) EkstedtM FranzenL. E MathiesenU. L HolmqvistM BodemarG KechagiasS Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up studyJ Hepatol200747113541DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.013
61) Fernandez-Miranda C, Perez-Carreras M, Colina F, Lopez-Alonso G, Vargas C, et al. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis 2008;40:200-5.
62) XuA WangY KeshawH XuL. Y LamK. S CooperG. J The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in miceJ Clin Invest2003112191100DOI: 10.1172/JCI17797
63) SanyalA. J ChalasaniN KowdleyK. V McCulloughA DiehlA. M BassN. M Neuschwander-TetriB. A LavineJ. E TonasciaJ UnalpA NattaM. Van ClarkJ BruntE. M

KleinerD. E HoofnagleJ. H RobuckP. R NashC. R. N Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitisN Engl J Med201036218167585 DOI: 10.1056/NEJMoa0907929

64) Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Inter Med 2005;142:37-46.

65) Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2010;341:c5702. 212.

66) Cheng P, Wang L, Ning S, Liu Z, Lin H, et al. Vitamin E intake and risk of stroke: A meta-analysis. Br J Nutr 2018;120:1181-8

67) Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2011;306:1549-56.

68) A randomized controlled trial comparing the effects of Vitamin E, Ursodeoxycholic acid and Pentoxifylline on Egyptian non-alcoholic steatohepatitis patients
A. Fouda, A.E. Abdelaziz, M. Hussien, A.A. Ali, K.S. Abdelkawy, F. Elbarbry

69)ZeinC. O YerianL. M GogateP LopezR KirwanJ. P FeldsteinA. E McCulloughA. J Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trialHepatology201154516109 DOI: 10.1002/hep.24544

70) Pentoxifylline ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in hyperglycaemic and dyslipidaemic mice by upregulating fatty acid β-oxidation
Jia-Hung Ye, Jung Chao, Ming-Ling Chang, Wen-Huang Peng, Hao-Yuan Cheng, Jiunn-Wang Liao, Li-Heng Pao

71) MinH. K KapoorA FuchsM MirshahiF ZhouH MaherJ KellumJ WarnickR ContosM. J SanyalA. J Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver diseaseCell Metab201215566574DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.004

72) JhaveriM. A KowdleyK. V New developments in the treatment of primary biliary cholangitis—Role of obeticholic acid. Ther. Clin. Risk Manag,20171310531060 DOI: 10.2147/TCRM. S113052

73) FiorucciS RizzoG AntonelliE RengaB MencarelliA RiccardiL OrlandiS PruzanskiM MorelliA PellicciariR A farnesoid x receptor-small heterodimer partner regulatory cascade

modulates tissue metalloproteinase inhibitor-1 and matrix metalloprotease expression in hepatic stellate cells and promotes resolution of liver fibrosisJ Pharmacol Exp Ther2005314258495 DOI: 10.1124/jpet.105.084905
74) DingL PangS SunY TianY YuL DangN Coordinated Actions of FXR and LXR in Metabolism: From Pathogenesis to Pharmacological Targets for Type 2 DiabetesInt J Endocrinol20142014751859DOI: 10.1155/2014/751859
75) RodaA PellicciariR GioielloA NeriF CamborataC PasseriD FrancoF. De SpinozziS CollivaC AdoriniL MontagnaniM AldiniR Semisynthetic bile acid FXR and TGR5 agonists: physicochemical properties, pharmacokinetics, and metabolism in the ratJ Pharmacol Exp Ther201435015668DOI: 10.1124/jpet.114.214650
76) MudaliarS HenryR. R SanyalA. J MorrowL MarschallH. U KipnesM. AdoriniL SciaccaC. I CloptonP CastelloeE DillonP PruzanskiM ShapiroD Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology, 145(3), 574-5822013e1DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042
77) RizzoG PasseriD FrancoF. De CiaccioliG DonadioL RizzoG OrlandiS SadeghpourB WangX. X JiangT LeviM PruzanskiM AdoriniL Functional characterization of the semisynthetic bile acid derivative INT-767, a dual farnesoid X receptor and TGR5 agonist. Mol Pharmacol.2010784617630DOI: 10.1124/mol.110.064501.
78) Neuschwander-TetriB. A LoombaR SanyalA. J LavineJ. E NattaM. L. Van AbdelmalekM. F ChalasaniN DasarathyS DiehlA. M HameedB KowdleyK. V McCulloughA TerraultN ClarkJ. M TonasciaJ BruntE. M KleinerD. E DooE NetworkN. C. R Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trialLancet2015385997295665 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
79) REGENERATE: Design of a pivotal, randomised, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of obeticholic acid in patients with fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis VladRatziuaArun J.SanyalbRohitLoombacMaryRinelladStephenHarrisoneQuentin M.AnsteefZacharyGoodmangPierreBedossahLeighMacConelliReshmaShringarpureiAmrik ShahiZobairYounossig
80) PedrosaM SeyedkazemiS FrancqueS SanyalA RinellaM CharltonM LoombaR RatziuV KochuparampilJ FischerL VaidyanathanS AnsteeQ. M A randomized, double-blind,

multicenter, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of a combination of tropifexor and cenicriviroc in patients with nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: Study design of the TANDEM trialContemp Clin Trials202088105889 DOI: 10.1016/j.cct.2019.105889

81) Borem LMA, Neto JFR, Brandi IV, Lelis DF, Santos SHS. The role of the angiotensin II type I receptor blocker telmisartan in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a brief review. Hypertens Res 2018;41:394-405.

82) Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. J Endocrinol 2013;216:R1-R17.

83) Alam S, Abrar M, Islam S, Kamal M, Hasan MJ, et al. Effect of telmisartan and vitamin E on liver histopathology with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, open-label, noninferiority trial. JGH Open 2020;4:663-9.

84) Park JG, Mok JS, Han YI, Park TS, Kang KW, et al. Connectivity mapping of angiotensin-PPAR interactions involved in the amelioration of non-alcoholic steatohepatitis by Telmisartan. Sci Rep 2019;9:4003.

85) LamichaneS LamichaneB. Dahal KwonS. M Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Signal Cascade for Cellular and Whole-Body Energy HomeostasisInt J Mol Sci2018194

86) Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α and -δ, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. Ratziu V, Harrison SA,Francque S,Bedossa P, Lehert P,Serfaty L,Romero-Gomez M,Boursier J,Abdelmalek M,Caldwell S,Drenth J,Anstee QM,Hum D,Hanf R,Roudot A,Megnien S,Staels B,Sanyal A,GOLDEN-505 Investigator Study Group

87) Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor Versus Placebo in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) (RESOLVE-IT) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02704403

88) New drugs for non-alcoholic steatohepatitis Ana-Carolina Cardoso,Claudio de Figueiredo-Mendes,Cristiane A. Villela-Nogueira,Arun J. Sanyal

89) Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2019;394:2012-24.
90) LiX LiC Analysis of changes in intestinal flora and intravascular inflammation and coronary heart disease in obese patients*Exp Ther Med*201815545384542
91) LiC. Y DempseyJ. L WangD LeeS WeigelK. M FeiQ BhattD.
K PrasadB RafteryD GuH CuiJ. Y PBDEs Altered Gut Microbiome and Bile Acid Homeostasis in Male C57BL/6 Mice*Drug Metab Dispos*201846812261240
92)VahedS. Zununi SaniH. Moghaddas SaadatY. Rahbar BarzegariA OmidiY Type 1 diabetes: Through the lens of human genome and metagenome interplay*Biomed Pharmacother*2018104332342
93) QinJ LiR RaesJ ArumugamM BurgdorfK.
S ManichanhC NielsenT PonsN LevenezF YamadaT MendeD.
R LiJ XuJ LiS LiD CaoJ WangB LiangH ZhengH XieY TapJ LepageP BertalanM BattoJ.
M HansenT PaslierD. Le LinnebergA NielsenH. B PelletierE RenaultP Sicheritz-PontenT TurnerK ZhuH YuC LiS JianM ZhouY LiY ZhangX LiS QinN YangH WangJ Br unakS DoreJ GuarnerF KristiansenK PedersenO ParkhillJ WeissenbachJ MetaH. I. T.
C BorkP EhrlichS. D WangJ A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing *Nature*201046472855965
94) SantacruzA ColladoM. C Garcia-ValdesL SeguraM. T Martin-LagosJ. A AnjosT Marti-RomeroM LopezR. M FloridoJ CampoyC SanzY Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women*Br J Nutr*201010418392
95) ZhangC BjorkmanA CaiK LiuG WangC LiY XiaH SunL KristiansenK WangJ HanJ Ha mmarstromL Pan-HammarstromQ Impact of a 3-Months Vegetarian Diet on the Gut Microbiota and Immune Repertoire*Front Immunol*20189908
96) ShinN. R WhonT. W ProteobacteriaJ. W. Bae microbial signature of dysbiosis in gut microbiota*Trends Biotechnol*2015339496503
97) BeleiO OlariuL DobrescuA MarcoviciT MargineanO The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth among overweight and obese children and adolescents*J Pediatr Endocrinol Metab*2017301111611168

98) AlvesC. C WaitzbergD. L AndradeL. S. de AguiarL. Dos Santos ReisM. B GuanabaraC. C JuniorO. A RibeiroD. A SalaP Prebiotic and Synbiotic Modifications of Beta Oxidation and Lipogenic Gene Expression after Experimental Hypercholesterolemia in Rat Liver*Front Microbiol*201782010
99) VriezeA NoodE. Van HollemanF SalojarviJ KootteR. S BartelsmanJ. F Dallinga-ThieG. M AckermansM. T SerlieM. J OozeerR DerrienM DruesneA VliegJ. E. Van Hylckama BloksV. W GroenA. K HeiligH. G ZoetendalE. G StroesE. S VosW. M. de HoekstraJ. B NieuwdorpM Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome
100) Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf
101) Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2004;292:1724-37. 64
102) Karlsson J, Taft C, Ryden A, Sjostrom L, Sullivan M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. Int J Obes (Lond) 2007;31:1248-61.
103) Carlsson LMS, Sjoholm K, Karlsson C, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:271-9.
104) IFSO. https://www.ifso.com/are-you-a-candidate
105) Luo RB, Suzuki T, Hooker JC, Covarrubias Y, Schlein A, et al. How bariatric surgery affects liver volume and fat density in NAFLD patients. Surg Endosc 2018;32:1675-82.
106) Chavez-TapiaN. C Tellez-AvilaF. I Barrientos-GutierrezT Mendez-SanchezN Lizardi-CerveraJ UribeM Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patientsCochrane Database Syst Rev2010CD0073401
107) Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. Obesity (Silver Spring) 2014;22:5-13.

108) Daniel S, Soleymani T, Garvey WT. A complications-based clinical staging of obesity to guide treatment modality and intensity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2013;20:377-88.
109) ASGE Bariatric Endoscopy Task Force, Sullivan S, Kumar N, Edmundowicz SA, Abu Dayyeh BK, Jonnalagadda SS, Larsen M, et al. ASGE position statement on endoscopic bariatric therapies in clinical practice. Gastrointest Endosc 2015;82:767-72
110) Wang Z, Xu M, Peng J, Jiang L, Hu Z, Wang H, vd. Prevalence and associated metabolic factors of fatty liver disease in the elderly. Exp Gerontol. Ağustos 2013;48(8):705-9.
111) Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, , et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:319-34.
112) Mann JP, Valenti L, Scorletti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. Semin Liver Dis 2018;38:1-13.
113) Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;42:641-9.
114)Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. Pediatrics 2006;118:1388- 93.
115) A-Kader HH, Henderson J, Vanhoesen K, Ghishan F, Bhattacharyya A. Nonalcoholic fatty liver disease in children: a single center experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:799-802
116) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;67:328-57.
117) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016;64:73-84
118) Non-Alkolik Steatohepatit Mustafa YALÇIN, Göksel BENGİ, Mesut AKARSU Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İnciraltı, İzmir
119) NAFLD klinik rehberi-2021 (Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği)

120) J.D. Browning, L.S. Szczepaniak, R. Dobbins, *et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity Hepatology, 40 (2004), pp. 1387-1395
121) Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif, *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes Hepatology, 64 (2016), pp. 73-84
122) E.M. Koehler, J.N.L. Schouten, B.E. Hansen, *et al.* Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study J Hepatol, 57 (2012), pp. 1305-1311
123) K.S. Park, Y.S. Lee, H.W. Park, *et al.* Factors associated or related to with pathological severity of nonalcoholic fatty liver disease Korean J Intern Med, 19 (2004), pp. 19-26
124) Z.M. Younossi, D. Blissett, R. Blissett, *et al.* The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe Hepatology, 64 (2016), pp. 1577-1586
125) P. Angulo, J.M. Hui, G. Marchesini, E. Bugianesi, J. George, G.C. Farrell, *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD Hepatology, 45 (2007), pp. 846-854
126) R.K. Sterling, E. Lissen, N. Clumeck, R. Sola, M.C. Correa, J. Montaner, *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection Hepatology, 43 (2006), pp. 1317-1325
127) Z.H. Lin, Y.N. Xin, Q.J. Dong, Q. Wang, X.J. Jiang, S.H. Zhan, *et al.* Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis Hepatology, 53 (2011), pp. 726-736
128) S.A. Harrison, D. Oliver, H.L. Arnold, S. Gogia, B.A. Neuschwander-Tetri Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease Gut, 57 (2008), pp. 1441-1447
129) Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers EduardoVilar-GomezNagaChalasani
130) Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis Yoshihisa Takahashi, Toshio Fukusato Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of

nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol 2014; 20(42): 15539-15548

131) 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;94:2467-2474.

132) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41:1313-1321.

133) Chalasani N, Wilson L, Kleiner DE, Cummings OW, Brunt EM, Unalp A; NASH Clinical Research Network. Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2008;48:829-834

134) Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22:643-650.

135) Caldwell SH, Lee VD, Kleiner DE, Al-Osaimi AM, Argo CK, Northup PG, Berg CL. NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis. Ann Hepatol. 2009;8:346-352.

136) Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology. 1999;29:664-669.

137) Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. Hepatology. 2000;32:689-692.

138) Struben VM, Hespenheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. Am J Med. 2000;108:9-13.

139) Ong J, Younossi ZM, Reddy V, Price LL, Gramlich T, Mayes J, Boparai N. Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. Liver Transpl. 2001;7:797-801.

140) Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases Zachary D.Goodman

141) Wahlstrom, A.; Sayin, S.I.; Marschall, H.U.; Backhed, F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab.* 2016, *24*, 41–50
142) Tremblay, S.; Romain, G.; Roux, M.; Chen, X.L.; Brown, K.; Gibson, D.L.; Ramanathan, S.; Menendez, A. Bile Acid Administration Elicits an Intestinal Antimicrobial Program and Reduces the Bacterial Burden in Two Mouse Models of Enteric Infection. *Infect. Immun.* 2017, *85*, e00942-16.
143) Hofmann, A.F.; Eckmann, L. How bile acids confer gut mucosal protection against bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, *103*, 4333–4334.
144) Zhang, L.; Xie, C.; Nichols, R.G.; Chan, S.H.; Jiang, C.; Hao, R.; Smith, P.B.; Cai, J.; Simons, M.N.; Hatzakis, E.; et al. Farnesoid X Receptor Signaling Shapes the Gut Microbiota and Controls Hepatic Lipid Metabolism. *MSystems* 2016, *1*, e00070-16.
145) Yang, Z.X.; Shen, W.; Sun, H. Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Int.* 2010, *4*, 741–748.
146) Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Kasper W Ter Horst , Mireille J Serlie
147) Lambert, J.E.; Ramos-Roman, M.A.; Browning, J.D.; Parks, E.J. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014, *146*, 726–735.
148) Al-Dayyat HM, Rayyan YM, Tayyem RF. Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. Diabetes Metab Syndr. 2018;12(4):569–75.
149)Chavez-Tapia NC, Lizardi-Cervera J, Perez-Bautista O, Ramos-Ostos MH, Uribe M. Smoking is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2006;12(32):5196–200.
150) Current cigarette smoking among adults - United States, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(44):889–94.
151) Giannini EG, Zaman A, Kreil A et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. Am. J. Gastroenterol. 2006; 101: 2511–2519.

152) Ying L, Lin X, Xie ZL, Hu YP, Shi KQ. Performance of platelet count/spleen diameter ratio for diagnosis of esophageal varices in cirrhosis: a meta-analysis. Dig. Dis. Sci. 2012; 57: 1672–1681.
153) Testa R, Testa E, Giannini E et al. Noninvasive ratio indexes to evaluate fibrosis staging in chronic hepatitis C: role of platelet count/spleen diameter ratio index. J. Intern. Med. 2006; 260: 142–150.
154) Platelet count to spleen diameter ratio non-invasively identifies severe fibrosis and cirrhosis in patients with autoimmune hepatitis
Anna Sheptulina, Elena Shirokova, Tatiana Nekrasova, Hubert Blum, Vladimir Ivashkin
https://doi.org/10.1111/jgh.13407
155) Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis
Vignan Manne , Priya Handa, Kris V Kowdley DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.007
156)Boursier J., Mueller O., Barret M., et. al.: The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. Hepatology 2016; 63: pp. 764-775.
157) https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014 Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics Stergios A.Polyzosa JannisKountourasb Christos S.Mantzorosc
158) https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3 Non-alcoholic fatty liver disease ProfElizabeth EPowellMDabProfVincent Wai-SunWongMDcdProfMaryRinellaMDe
159) M Ekstedt, H Hagström, P Nasr, *et al.* Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up
Hepatology, 61 (2015), pp. 1547-1554
160) P Angulo, DE Kleiner, S Dam-Larsen, *et al.* Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease Gastroenterology, 149 (2015), p. 389
161) EE Powell, JR Jonsson, AD Clouston
Steatosis: co-factor in other liver diseases
Hepatology, 42 (2005), pp. 5
162) C Estes, QM Anstee, MT Arias-Loste, *et al.* Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030 J Hepatol, 69 (2018), pp. 896

163) C Estes, HLY Chan, RN Chien, *et al.*Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030 Aliment Pharmacol Ther, 51 (2020), pp. 801
164) C Estes, HLY Chan, RN Chien, JA Talwalkar, RG McCoy Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030 Aliment Pharmacol Ther, 51 (2020), pp. 801-811
165)ZM Younossi, R Tampi, M Priyadarshini, F Nader, IM Younossi, A Racila Burden of illness and economic model for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. Aliment Pharmacol Ther, 69 (2019)
166) S.A. Polyzos, K.N. Aronis, J. Kountouras, *et al.* Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis Diabetologia, 59 (2016), pp. 30-43
167) S.H. Saverymuttu, A.E. Joseph, J.D. Maxwell Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis BMJ, 292 (1986), pp. 13-15
168) M. Graif, M. Yanuka, M. Baraz, A. Blank, M. Moshkovitz, A. Kessler, *et al.* - Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease Invest Radiol, 35 (2000), pp. 319-324
169) 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;94:2467-2474.
170) Cirrhosis: Diagnosis and Management ANDREW SMITH, MD, KATRINA BAUMGARTNER, MD, AND CHRISTOPHER BOSITIS, MD Am Fam Physician. 2019;100(12):759-770
171) Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible?. N Engl JMed. 2001;344(6):452-454.
172) Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med.* 2017;32(2):213-228.
173) Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology.* 2015;149(2):379-388
174) Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review
Donna L White , Fasiha Kanwal, Hashem B El-Serag

175) Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: A weighty connection Brad Q. Starley, Christopher J. Calcagno, Stephen A. Harrison
176) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003; 348: 1625-1638
177) Moller H, Mellemgaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. Eur J Cancer 1994; 30A: 344-350.
178) Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. J Clin Oncol 2005; 23: 4742-4754.
179) Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyren O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). Cancer Causes Control 2001; 12: 13-21.
180) Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. Clin Liver Dis 2007; 11: 191-207, x-xi.
181) El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 126: 460-468.
182) George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. Gastroenterology 1998; 114: 311-318.
183) Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U, Micheli P, Bracigliano A, Vecchione R. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steato-hepatitis. J Hepatol 2009; 50: 351-357.
184) Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, vd. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med. 02 Temmuz 2002;137(1):1-10.
185) Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, vd. Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. J Gastroenterol. Eylül 2013;48(9):1051-60.
186) Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease DOI: 10.1136/gut.2007.146019

187) Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk.Veysel Tahan , Billur Canbakan, Huriye Balci, Faysal Dane, Hakan Akin, Guray Can, Ibrahim Hatemi, Vakur Olgac, Abdullah Sonsuz, Gulsen Ozbay, Ibrahim Yurdakul, Hakan Senturk
188) Kaya E, Yılmaz Y. Türkiye'de ve dünyada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı epidemiyolojisi. In: Sonsuz A, ed. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. 1. Baskı, Ankara. Türkiye Klinikleri 2019;1-7.
189) The impact of bariatric surgery on psychological health DOI: 10.1155/2013/837989
190)Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, vd. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology. Ocak 2011;140(1):124-31.
191) Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatol Baltim Md. Aralık 1999;30(6):1356-62.
192) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, vd. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatol Baltim Md. Nisan 2007;45(4):846-54.
193) Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, vd. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol Baltim Md. Eylül 2010;52(3):913-24.
194) Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, vd. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med. Kasım 1999;107(5):450-5.
195) Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis DOI: 10.1002/hep.25772
196) Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatol Baltim Md. Ocak 1990;11(1):74-80.
197) El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. Şubat 2004;126(2):460-8.

198) Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, vd. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. Temmuz 2002;123(1):134-40.
199) Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study Shira Zelber-Sagi, Dorit Nitzan-Kaluski, Rebecca Goldsmith, Muriel Webb, Izabel Zvibel, Ilana Goldiner, Laurie Blendis, Zamir Halpern, Ran Oren
200)Hoeger, K.M.; Dokras, A.; Piltonen, T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021, *106*, e1071–e1083
201)Michaliszyn, S.F.; Lee, S.; Tfayli, H.; Arslanian, S. Polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver in obese adolescents: Association with metabolic risk profile. *Fertil. Steril.* 2013, *100*, 1745–1751.
202) Norman, R.J.; Dewailly, D.; Legro, R.S.; Hickey, T.E. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007, *370*, 685–697.
203) Moghetti, P. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2016, *22*, 5526–5534.
204) Glueck, C.J.; Goldenberg, N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism* 2019, *92*, 108–120.
205) Li, Y.; Chen, C.; Ma, Y.; Xiao, J.; Luo, G.; Li, Y.; Wu, D. Multi-system reproductive metabolic disorder: Significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sci.* 2019, *228*, 167–175.
206) Wekker, V.; van Dammen, L.; Koning, A.; Heida, K.Y.; Painter, R.C.; Limpens, J.; Laven, J.S.E.; Roeters van Lennep, J.E.; Roseboom, T.J.; Hoek, A. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2020, *26*, 942–960.
207) Zhu, T.; Cui, J.; Goodarzi, M.O. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes* 2021, *70*, 627–637.
208) Osibogun, O.; Ogunmoroti, O.; Michos, E.D. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc. Med.* 2020, *30*, 399–404.
209) Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis
210) Obstructive Sleep Apnea, Hypoxia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Omar A Mesarwi, Rohit Loomba, Atul Malhotra
211) Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome
Luciano F Drager , Sônia M Togeiro, Vsevolod Y Polotsky, Geraldo Lorenzi-Filho
212)Chronic liver injury during obstructive sleep apnea
Florence Tanné , Frédéric Gagnadoux, Olivier Chazouillères, Bernard Fleury, Dominique Wendum, Elisabeth Lasnier, Bernard Lebeau, Raoul Poupon, Lawrence Serfaty
213)Quantitation of rat tissue thyroid hormone binding receptor isoforms by immunoprecipitation of nuclear triiodothyronine binding capacity
J. Biol. Chem., 267 (1992), pp. 11794-11799
214) Lin H.Y., Tang H.Y., Leinung M., Mousa S.A., Hercbergs A., Davis P.J. Action of reverse T3 on cancer cells. *Endocr. Res.* 2019;3:1–5.
doi: 10.1080/07435800.2019.1600536.
215) Pandrc M.S., Ristić A., Kostovski V., Stanković M., Antić V., Milin-Lazović J., Ćirić J. The Effect of Early Substitution of Subclinical Hypothyroidism on Biochemical Blood Parameters and the Quality of Life. *J. Med. Biochem.* 2017;36:127–136.
doi: 10.1515/jomb-2017-0007.
216) Efstathiadou Z.A., Kita M.D., Polyzos S.A. Thyroid dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2018;43:367–376. doi: 10.23736/S0391-1977.17.02617-7.
217) K. Chizynski, M. Rozycka Hyperuricemia Pol. Merkur. Lekarski, 19 (2005), pp. 693-696
218) E. Abreu, M.J. Fonseca, A.C. Santos Association between hyperuricemia and insulin resistance Acta Med. Port. (Suppl. 2) (2011), pp. 565-574
219) Z. Jiao, H.L. Gao, H. Li, *et al.* Pre-diabetes mellitus influenced by hyperuricemia Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 34 (7) (2013)
220) E. Krishnan, B.J. Pandya, L. Chung, *et al.* Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study Am. J. Epidemiol., 176 (2) (2012)
221) C.C. Kelly, H. Lyall, J.R. Petrie, *et al.* Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome J. Clin. Endocrinol. Metab., 86 (6) (2001),

222) A. Festa, R. D'Agostino Jr., G. Howard, *et al.* Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Circulation, 102 (1) (2000),
223) Y.Y. Sautin, T. Nakagawa, S. Zharikov, *et al.* Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stres J. Am. J. Physiol. Cell Physiol., 293 (2) (2007), pp. C584-C596
224) Y. Li, C. Xu, C. Yu, L. Xu, M. Miao Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study J Hepatol, 50 (2009), pp. 1029-1034
225)M.A. Lanaspa, L.G. Sanchez-
Lozada, Y.J. Choi, C. Cicerchi, M. Kanbay, C.A. Roncal-Jimenez, *et al.* Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver J Biol Chem, 287 (2012), pp. 40732-40744
226)M.A. Lanaspa, L.G. Sanchez-
Lozada, Y.J. Choi, C. Cicerchi, M. Kanbay, C.A. Roncal-Jimenez, *et al.*
Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver J Biol Chem, 287 (2012), pp. 40732-40744
227) Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies.
Siddharth Singh, Alina M. Allen, Zhen Wang, Larry J. Prokop, Mohammad H. Murad and Rohit Loomba. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2015-04-01, Volume 13, Issue 4, Pages 643-654.
228) A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver
Raluca Pais , Fréderic Charlotte, Larissa Fedchuk, Pierre Bedossa, Pascal Lebray, Thierry Poynard, Vlad Ratziu; LIDO Study Group
229) Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Gastroenterology. 2015;148(3):547-555.
230) Ge PS, Runyon BA. Treatment of patients with cirrhosis. N Engl J
Med. 2016;375(8):767-777.

231) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 2006;43:1317-25.
232) Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation William Peverill Lawrie, W. Powell and Richard Skoien
233) The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) Elena Buzzetti, Massimo Pinzani, Emmanuel A Tsochatzis.
DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012