



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA  
İNSÜLİN DİRENCİNİN HASTALIK PROGRESYONUNA  
ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK, FİBROSCAN VE  
LABORATUVAR BULGULARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ONUR EKŞİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. İKBAL BİLLUR CANBAKAN**

**İSTANBUL - 2020**

T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA  
İNSÜLİN DİRENCİNİN HASTALIK PROGRESYONUNA  
ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK, FİBROSCAN VE  
LABORATUVAR BULGULARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ONUR EKŞİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. İKBAL BİLLUR CANBAKAN**

**İSTANBUL - 2020**

## TEŞEKKÜR

Tez hazırlık sürecinde ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, duruşuyla örnek olan tez hocam Prof. Dr. İkbal Billur Canbakan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini her zaman hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız Fuat Demirelli adına hitaben tüm saygıdeğer ve kıymetli hocalarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, çırağı olarak yetişmekten zevk aldığım kıdemlilerime, fedakâr doktor arkadaşlarıma ve tüm dahiliye kliniğı çalışanlarına,

Varlığı mutluluk sebebim olan Elif Dede'ye,

Beni bugüne getiren, desteğıyle hep yanımda olan, başarımdaki en büyük pay sahibi canım aileme (Annem Aynur Ekşi, babam İlyas Ekşi, kardeşim Ömer Ekşi),

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum

Dr. Onur Ekşi

Ocak 2020

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** NAYKH patogenezindeki ana nokta insülin direncidir. Karaciğerdeki fibrozisi değerlendirmede biyopsi altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak invaziv olması, muhtemel komplikasyonları ve örneklem hataları kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle biyopsiye alternatif olarak noninvaziv testler geliştirilmektedir. Çalışmamızda insülin direncinin hastalığın progresyonuna olan etkisini ve noninvaziv testlerin fibrozisi göstermedeki değerini araştırdık.

**MATERYAL VE METOD:** Çalışmaya İ.Ü.C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji-Hepatoloji polikliniğinde izlenen NAYKH tanısı biyopsi ile doğrulanmış 30 hasta dahil edildi. Hastaların insülin direnci HOMA-IR skoru ile hesaplandı, biyopsi ve fibroscan sonuçlarına göre ileri-hafif fibrozis gruplarına ayrılarak aralarındaki ilişki incelendi.

**BULGULAR:** Transaminaz seviyesinin normal olması NAYKH'ı ekarte ettirmeyeceği gözlemlendi. Hastaları biyopsi fibrozis düzeylerine göre hafif ve ileri olarak iki gruba ayırıp ALT, GGT, AST düzeylerini karşılaştırdığımızda ileri fibrozis bulunan grupta anlamlı yüksekliğin sadece AST de olduğunu gördük (p değerleri sırasıyla 0,666-0,353-0,005). Fibroscan ve biyopsi arasında orta düzeyde bir korelasyon saptadık. Fibroscanın sensitivitesi %89, spesifitesi %62 olarak hesaplandı. VKİ ile karaciğer yağlanması arasında anlamlı bir ilişki bulundu (USG (p=0,009), fibroscan (p=0,039), biyopsi (p=0,043)). VKİ ile karaciğerdeki fibrozis düzeyi arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı. İnsülin direncinin hastalık prognozu üzerindeki olumsuz etkisi gösterildi. Hastalar biyopsi fibrozis sonuçlarına göre hafif ve ileri fibrozis bulunan gruplar olarak incelendiğinde ileri fibrozis grubunda HOMA-IR skoru anlamlı yüksek bulundu (p=0,021). Aynı ayırım fibroscan F skorlarına göre yapıldığında; F skor yüksekliği ile HOMA-IR arasında anlamlı ilişki bulundu (p=0,032).

**SONUÇ:** Bu çalışmada insülin direnci ve yüksek AST değerleri olan NAYKH hastalarının ileri fibröz gelişimi için yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir. Fibrozisi göstermede fibroscanın noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilmesi görüşüne varıldı.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION AND AIM:** The main point in the pathogenesis of NAFLD is insulin resistance. Biopsy is considered the gold Standard for the evaluation of liver fibrosis. However, being invasive limits potential complications and the use of sample errors. Therefore, noninvasive tests are being developed as an alternative to biopsy. In this study, we investigated the effect of insulin resistance on the progression of the disease and the value of noninvasive tests to show fibrosis.

**METHOD:** Thirty patients with NAFLD confirmed at the Gastroenterology-Hepatology outpatient clinic of I.U.C. Cerrahpaşa Medical Faculty Hospital were included in the study. Insulin resistance of the patients was calculated by HOMA-IR score, and the relationship between the patients was divided into advanced-mild fibrosis groups according to biopsy and fibroscan results.

**RESULTS:** It was observed that the normal level of transaminase did not rule out NAFLD. When the patients were divided into two groups as mild and advanced according to their biopsy fibrosis levels, when ALT, GGT and AST levels were compared, only AST was found to be significantly higher in the group with advanced fibrosis (p values were 0,666-0,353-0,005 respectively). We found a moderate correlation between fibroscan and biopsy. The sensitivity and specificity of fibroscan were 89% and 62%, respectively. There was a significant relationship between BMI and liver fattening (USG (p = 0.009), fibroscan (p = 0.039), biopsy (p = 0.043). There was no significant relationship between BMI and liver fibrosis level. The negative effect of insulin resistance on disease prognosis was demonstrated. According to biopsy fibrosis results, HOMA-IR score was significantly higher in advanced fibrosis group (p = 0.021). When the same distinction is made according to fibroscan F scores; A significant correlation was found between F score height and HOMA-IR (p = 0.032).

**CONCLUSION:** In this study, it was shown that NAFLD patients with insulin resistance and high AST values carry a high risk for advanced fibrous development. It was concluded that fibroscan can be used as a noninvasive method for demonstrating fibrosis.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii.
ÖZET.....	iii.
ABSTRACT.....	iv.
KISALTMALAR.....	vi.
TABLolar DİZİNİ.....	vii.
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1.
2. GENEL BİLGİLER.....	2.
2.1. TANIM.....	2.
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	2.
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	3.
2.4. GENETİK.....	5.
2.5. PATOGENEZ.....	5.
2.6. HİSTOPATOLOJİ.....	5.
2.7. TANI.....	6.
2.8. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	6.
2.9. TAKİP.....	9.
2.10. TEDAVİ.....	9.
3. MATERYAL VE METOD.....	12.
4. BULGULAR .....	14.
5. TARTIŞMA.....	25.
6. KAYNAKLAR.....	31.

## KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUROC	: Area Under The Receiver Operating Curve
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
GGT	: Gamma Glutamik Transferaz
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HDL	: High Density Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance
IR	: İnsülin Direnci
kPa	: Kilopaskal
LDL	: Low Density Lipoprotein
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NAFL	: Non Alcoholic Fatty Liver
NAYKH	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
TG	: Trigliserit
USG	: Ultrason
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein
VKİ	: Vücut kitle indeksi

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Tüm hastaların özellikleri.....	14
Tablo 2. İnsülin direnci olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.....	15
Tablo 3. HOMA-IR indeksi ile görüntüleme ve biyopsi parametrelerinin karşılaştırılması..	16
Tablo 4. NAFL-NASH hastalarının diyabet oranlarının karşılaştırılması.....	16
Tablo 5. NAFL-NASH grupları arasındaki farklılık.....	17
Tablo 6. ALT normal ve yüksek grupların karşılaştırılması.....	18
Tablo 7. GGT normal ve yüksek grupların karşılaştırılması.....	20
Tablo 8. Biyopside hafif fibrozis(f 0-1), ileri fibrozis (f 2-4).....	22
Tablo 9. Biyopside hafif ve ileri fibrozis çıkan hastaların USG gradelerine göre dağılımı.	22
Tablo 10. Biyopside hafif ve ileri fibrozis olarak gruplara ayrılan hastaların fibroscan fibrozis düzeylerine göre dağılımı.....	22
Tablo 11. Fibroscan kPA değeriyle biyopside fibrozis olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.....	23
Tablo 12. Biyopsideki fibrozis düzeyinin vücut kitle indeksi ile olan ilişkisi.....	24
Tablo 13. Karaciğer yağlanması vücut kitle indeksi ile olan ilişkisi.....	24



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH); alkol tüketimi ya da sekonder nedenler olmadan karaciğerde yağlanma ile sonuçlanan patolojiyi tanımlamaktadır. Dünyadaki sıklığı değişkenlik göstermektedir. En yüksek prevalans Ortadoğu ve Güney Amerika'da görülürken (%30-31), en düşük prevalans ise Afrika'da izlenmektedir (%13). Ülkemizde görülme sıklığının %25'lerde olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Obezite, diyabet ve hiperlipidemi NAYKH gelişimindeki en önemli risk faktörlerindedir. Aslında non-alkolik yağlı karaciğer metabolik sendromun karaciğeri etkileyen bir komponenti olarakda düşünülebilir. Bu patoloji basit karaciğer yağlanmasından (steatozis-NAFL), yağlı hepatite (non-alkolik steatohepatitis -NASH) ve karaciğer sirozuna kadar değişken bir spektrum içerisinde karşımıza çıkabilir.

İnsülin direnci hastalığın gelişiminde çok önemli bir role sahiptir. İnsülin direnci üzerinden gelişen lipid metabolizmasındaki değişiklikler normal bir karaciğerin yağlı karaciğer haline dönüşmesine yol açar ve insülin direncinin şiddeti ile karaciğer yağlanmasına bağlı hasarın şiddeti pozitif korelasyon göstermektedir.

Hastalığın başlangıcındaki fibrozisin derecesi prognozun en iyi göstergelerinden biridir. Fibrozisi göstermede altın standart ise karaciğer biyopsisidir. Ancak biyopsi işleminin invaziv olması, kanama gibi komplikasyonların gelişme ihtimali ve maliyetinin yüksek oluşu bizleri noninvaziv belirteçleri daha sık kullanmaya yöneltmektedir.

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hepatoloji Polikliniği'nden takipli, karaciğer biyopsisi ile NAYKH tanısı kesinleşmiş hastalarda insülin direncinin hastalık progresyonuna etkisinin histopatolojik, fibroscan ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TANIM

Non-alkolik yağlı karaciğer; karaciğer ağırlığının en az %5' inin yağ olduğu ve bu duruma neden olacak alkol (erkeklerde 30g/gün, kadınlarda 20g/günün üzeri) ve alkol dışı sekonder nedenlerin saptanmadığı klinik tabloyu tarifler(1). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı basit yağlanma (NAFL) ve non-alkolik steatohepatiti (NASH) kapsar. NAFL'da karaciğer ağırlığının %5'inden fazlasında steatoz olmakla birlikte inflamasyon ve hücre hasarı (balonlaşma) bulunmazken NASH'te steatoza inflamasyon ve hücre hasarı eşlik eder. Ayrıca NASH'te fibrozis de görülebilir (2). NAFL'ın siroza ilerleme ihtimali çok düşük iken NASH hastalarının %10-15'inde ilerleyen yıllarda siroz gelişebilir (3). NASH'e sekonder HCC ise siroz zemininde gelişebileceği gibi siroz gelişmeden de direkt olarak karşımıza çıkabilir.

Steatozun patoloji sınıflaması makroveziküler ve mikroveziküler olmak üzere ikiye ayrılır:

1-Makroveziküler yağlanma (Hepatositlerin sitoplazmasında büyük yağ damlacıkları): Total parenteral beslenme, uzun ciddi açlıklar, metotreksat, amiodoron, alkol, hepatit C, Wilson hastalığı, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit.

2-Mikroveziküler yağlanma (Sitoplazmada küçük yağ agregatları ile retiküler bir görünüm kazanılması-daha nadir görülür): Reye sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, ilaç toksisitesi (sodyum valproat , tetrasiklin, vd.)

### 2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Obezite ve metabolik sendromun artışıyla birlikte tüm dünyada NAYKH sıklığı artmaktadır ve NAYKH gelişmiş ülkelerde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde %14 ile %35 arasında değişkenlik göstermektedir (4). Ancak bu çalışmaların çoğu ultrason ile yapıldığından mevcut prevalans değerleri NAFL ve NASH hastalarının ikisini de kapsamaktadır. Karaciğer donörü olan ve NAYKH saptandığı için biyopsi yapılan hastalardaki NASH prevalansı %18 bulunmuştur (5). Ülkemizde genç hastalar üzerinde yapılan prevalans çalışmalarında NAYKH sıklığının %25 civarında olduğu gösterilmiştir. 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise 113239 sağlıklı bireyde ultrason ile NAYKH taranmış ve prevalans %48.3 bulunmuştur. Bu çalışmanın alt gruplarına baktığımızda NAYKH prevalansı 50 yaş üstü bireylerde %65.6, erkeklerde %64, BMI > 25 olanlarda ise

%63.5 bulunmuştur. Ayrıca Orta Anadolu ve Doğu Anadolu'daki NAYKH sıklığının diğer bölgelere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (6).

## 2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

### 2.3.1. Metabolik Sendrom ve Diyabet

Metabolik sendrom (MetS); diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttıran, birden fazla bileşenin bir arada bulunduğu metabolik bir disfonksiyonu tanımlar.

Uluslararası diyabet federasyonu (IDF) metabolik sendrom kriterleri:

- Santral obezite: Bel çevresinin erkeklerde 100 cm ve kadınlarda 90 cm in üzerinde olması (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> olması durumunda bel çevresi ölçümü yapılmaksızın santral obezite var denilebilir.)
- Trigliserid >150 mg/dl (ya da hipertrigliseridemi için ilaç kullanıyor olmak)
- HDL kolesterol erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl (ya da tedavi alıyor olmak)
- Artmış kan basıncı >135/85 mmHg (ya da antihipertansif tedavi alıyor olmak)
- Açlık glukozu >100 mg/dl (ya da mevcut tip2 DM tanısının olması)

Metabolik sendrom tanısı için bu 5 parametreden en 3 tanesinin olması yeterlidir.

Metabolik sendromun temelinde insülin direnci yatar. HOMA-IR indeksi insülin direncinin hesaplanmasında sık kullanılan bir yöntemdir.

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Açlık glukozu} \times \text{Açlık insülini}) / 405$$

TEMED 2019 kılavuzuna göre diyabet tanısı için aşağıdaki 4 kriterden herhangi birinin varlığı yeterlidir.

- 8 saat açlıkta bakılan plazma glukozunun  $\geq 126$ mg/dl olması
- OGTT de 2. saat bakılan kan glukozunun  $\geq 200$  mg/dl olması
- Diyabet semptomları olan bir kişide bakılan rastgele kan şekeri ölçümünün  $\geq 200$  mg/dl olması
- HbA1c nin  $\geq 6.5$  olması

Açlık kan şekerinin 100-125 mg/dl arasında olmasına bozulmuş açlık glukozu, OGTT de 2. saat bakılan kan glukozunun 140-200 mg/dl arasında olmasına bozulmuş glukoz toleransı

denir. Bu iki durum düşük riskli prediyabet olarak tanımlanır. Bu iki tablonun birlikte bulunduğu durumda (BAG+BGT) ve HbA1c nin %5.7 ile 6.5 arasında olduğunda yüksek riskli prediyabet olarak tanımlanır.

Tip 2 diyabetli ve non-diyabetik hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada tip 2 diyabetli hastaların %80 nin de yağ birikimi görülmüştür (7).

Türk toplumu için belirlenmiş bel çevresi sınırları:

- Erkeklerde  $\geq 90$  cm, kadında  $\geq 80$  cm (santral yağlanma)
- Erkeklerde  $\geq 100$  cm, kadında  $\geq 90$  cm (santral obezite)

BMI'ne göre obezite tanımı:

- 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> arası normal kilolu
- 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> arası fazla kilolu
- 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> arası birinci derece obez
- 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> arası ikinci derece obez
- 40 kg/m<sup>2</sup>'nin üzeri morbid obez olarak tanımlanmaktadır.

Bel çevresi ölçümü visseral yağlanmayı ve kardiyovasküler riski VKİ'ye göre daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir (8).

### **2.3.2. Etnik Köken**

Hispaniklerde ve Asyalılarda risk yüksek iken Afroamerikalılarda NAYKH riski düşüktür (9).

### **2.3.3. Cinsiyet ve Yaş**

NAYKH erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür ve daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. NAYKH kadınlarda 50 yaşından sonra artış gösterip 60-70 yaş aralığında en yüksek sıklığa ulaşır (10).

### **2.3.4. Beslenme**

Diyette fazladan yağ, karbonhidrat ve rafine tahılların alımı NAYKH ihtimalini artırır (11). Ayrıca sigara içmek de NAYKH için bağımsız bir risk faktörüdür (12).

## 2.4. GENETİK

NAYKH'da üzerinde en çok çalışılan gen PNPLA3'tür. Bu gene ait polimorfizmlerin bir kısmı hastalığın sıklığını ve şiddetini artırırken bir kısmı ise NAYKH' a karşı koruyucu etkidedir. Örneğin PNPLA3 genine ait I148M polimorfizmi (Özellikle Hispanik Amerikalılarda) hepatositler VLDL sekresyonunu bozarak karaciğer yağlanma ihtimalini belirgin bir şekilde artırır. Ayrıca bu polimorfizme sahip kişilerde HCC gelişme riskinde de artış olduğu gösterilmiştir (13). Aynı gene ait 5453I polimorfizminin (Afroamerikalılarda sık görülür) NAYKH'a karşı koruyucu bir etkisi vardır. Ayrıca TM6SF2 geninin etki mekanizması net olmamakla birlikte karaciğer yağ oranını artırdığı bulunmuştur (14).

## 2.5. PATOGENEZ

Karaciğerin serbest yağ asidi kaynakları: Adipoz doku, gıdalarla alınıp emilen serbest yağ asidi, denovo olarak sentez edilen yağ asididir. Bu serbest yağ asitleri oksitlenerek metabolize edilirler ve bir kısmında trigliserid (TG) sentezinde kullanılır ve VLDL olarak karaciğerden uzaklaştırılır. İnsülin direncinde lipoprotein lipaz enzim aktivasyonunda artış gerçekleşerek karaciğere ulaşan serbest yağ asidi miktarı artar. Karaciğerin metabolize edebileceğinden daha fazla serbest yağ asidi girişi olursa bu durum karaciğerde artmış TG sentezine yol açar. Hiperinsülinemi ile birlikte karaciğerin oksidasyon yeteğinde ve trigliseridlerin VLDL olarak salınım kapasitesinde azalma meydana gelir. Tüm bunların sonucunda hepatositlerde yağ damlacıkları birikir ve bu durum klinikte basit yağlanma (NAFL) olarak adlandırılır. Biriken yağ damlacıklarını temelde trigliseridler oluşturmakla beraber buna yağ asitleri, kolesterol ve fosfolipitler de eşlik eder. Özellikle trigliserid dışı yağlar karaciğer hücresi üzerinde lipotoksik etkiye sahiptir. Oluşan oksidatif stres karaciğerde inflamasyonu ve fibrozisi tetikler. Bu durum NAFL'dan NASH'e, hatta siroza doğru gidişe yol açar (15).

## 2.6. HİSTOPATOLOJİ

NAFL'de sadece yağlanma varken (hepatositlerin en az %5'ini etkileyen) NASH'de ise buna ek olarak inflamasyon ve hepatositlerde balonlaşma mevcuttur. Ayrıca NASH'e fibrozis de eşlik edebilir. Hepatositlerdeki yağlanma patolojik olarak 0'dan 3'e kadar toplam dört dereceye ayrılır. Grade 0 (normal karaciğer) :%5'in altında yağlanma,, Grade 1: %5-33 arası, Grade 2: %33-66, Grade 3: %66'nın üzerinde yağlanmaolduğunu ifade eder (16).

## 2.7. TANI

Metabolik sendrom/obezitesi olan bir hastada ya da karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanması durumunda NAYKH'dan şüphelenilir. Şüphe duyulan hastada görüntüleme yöntemi olarak ultrason seçilmesi iyi bir seçenektir. Ancak ultrasonda yağlanmanın görülmesi direkt olarak NAYKH tanısını koydurmaz. NAYKH bir dışlama tanısıdır. Bu hastada öncelikle alkol olmak üzere viral hepatit, otoimmün hepatit, kalıtsal karaciğer hastalıkları ve ilaç ilişkili karaciğer hastalığı gibi diğer yağlı karaciğer yapabilecek durumların dışlanması gerekir.

Karaciğer enzimlerinin normal olması NAYKH hastalığını ekarte ettirmez. Yağlı karaciğer hastalarında aminotransferazları yüksek olarak sebat edenlerde NASH görülme sıklığı arttığı bilinmekle birlikte, NASH hastalarının yaklaşık 1/3'ünün karaciğer enzimleri normal sınırlardadır.

Yağlı karaciğer tanısı konan hastalarda atılması gereken ikinci adım ise fibrozis derecesinin belirlenmesidir. Çünkü hastalığın başlangıcındaki fibrozisin derecesi progresyonun en önemli göstergelerinden biridir. 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada F2 fibrozisin ağırlıklı olduğu 108 tane NASH hastası ortalama 6.4 yıl, F0 fibrozisin ağırlıkta olduğu 70 tane NASH hastası ortalama 13.2 yıl takip edilmiştir. Bu süre içerisinde birinci gruptaki hastaların %12'si siroza ilerlerken ikinci gruptaki hastaların %6'sında siroz görülmüştür (17). Fibrozis derecesi arttıkça NASH'li hastalarda siroz ve buna sekonder HCC gelişme potansiyeli artar.

NASH ile ilişkili HCC'li hastaların presirotik olma ihtimali farklı etyolojilerdeki HCC'li hastalara göre daha fazladır. NASH zemininde HCC gelişen hastalarda geriye yönelik yapılan bir çalışmada, hastaların yaklaşık %13'ünde siroz gözlenmemiştir (18).

## 2.8. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

### 2.8.1. Ultrasonografi

Steatoz tanısında tarama testi olarak kullanılır. Ucuz, hızlı ve non-invaziv olması avantajlarıdır. Ancak karaciğerdeki yağ miktarı %25'lere ulaştığında ultrason NAYKH'ı tespit edebilir.

Ultrasonda karaciğer, böbrek ekojenitesi ile mukayese edilerek değerlendirilir. Karaciğerin ekojenitesinin böbreğe göre artmış izlenmesi yağlanma olarak raporlanır ve radyoloğun subjektif bir değerlendirmesiyle üç dereceye ayrılır:

**Grade 1:** Hafif diffüz eko artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir.

**Grade 2:** Orta derecede ekojenite artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.

**Grade 3:** İleri derecede ekojenite artışı mevcuttur. Diyafram ve intrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme izlenir.

Ultrason ile NASH ve NAFL ayrımı yapılmaz.

### **2.8.2. Bilgisayarlı tomografi**

Hızlı ve yapana bağlı olmaması nedeniyle avantajlı, radyasyon maruziyeti ve pahalı olması nedeniyle dezavantajlı bir yöntemdir. Orta ve ileri yağlanmayı %82 sensitivite, %100 spesifite ile gösterebilir. Ancak erken evre fibrozisi göstermede rolü yoktur (19).

### **2.8.3. Manyetik rezonans görüntüleme**

NAYKH'nda 3 temel amaçla kullanılabilir:

1. Karaciğerin yapısını değerlendirme

2. MR spektroskopisi ile yağ ölçümü

3. MR elastografi ile fibrozisin ölçümü. Ancak pahalı olması, çekim süresinin uzunluğu ve obez hastalardaki teknik zorlukları nedeniyle dezavantajlı bir yöntemdir. MR elastografi fibrozisin değerlendirilmesinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (20).

### **2.8.4. Fibroscan**

Karaciğerdeki fibrozisi değerlendirmede biyopsi altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak örnekleme hatası, yaşamı tehdit eden komplikasyonların oluşabilmesi önemli kısıtlayıcı yönleridir. Ayrıca hastalığın seyri boyunca birden çok kez biyopsi ihtiyacı doğan (tedavi kararı, tedaviye cevap, izlem, vb.) kronik karaciğer hastalıklarında biyopsinin tekrarı çoğu kez kabul edilebilir bir yaklaşım değildir. Bu sebeplerden ötürü karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde doğruluğu güvenilir, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir yöntem ihtiyacı duyulmuştur.

Fibroskan probundaki ultrasonik dönüştürücü, karaciğer dokusuna düşük frekanslı (50 MHz) ve amplitüdü titreşimler gönderir. Bunun sonucunda oluşturulan elastik dalga (enine dalga; shear wave) doku içerisinde çoğalarak yayılır. Dalganın iletim hızı içinden geçtiği dokunun esnekliği (elastisitesi) ile ilişkilidir. Sertlik (stiffness) arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır. Fibroskan ile sertliği ölçülen karaciğer hacmi  $3 \text{ cm}^3$  'tür. Bu, karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüğündedir. Dolayısıyla bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir (21).

Fibroskan hızlı, ucuz, tekrarlanabilen ve ağrısız bir yöntem olmakla birlikte bazı kısıtlamalara sahiptir. Karında sıvı olması elastik dalgaların yayılımını değiştireceğinden asitli hastalarda kullanılamaz. Üretici firma cihazın gebelerde ve implante edilen tıbbi cihaz taşıyanlarda kullanılmamasını tavsiye etmektedir. Daha sık karşılaşılan diğer bir kısıtlayıcı faktör obezitedir. Bu kişilerdeki cilt altı yağ dokusu ses dalgalarını yavaşlattığından ölçüm kalitesi bozulur (22).

Transient elastografi NAYKH'da ilk defa Yoneda ve arkadaşları tarafından 2007 yılında kullanılmış, karaciğer sertliği ve karaciğer fibrozisi arasında belirgin pozitif bir ilişki gösterilmiştir (23). NAYKH'da karaciğerdeki yağlanma, elastik kesme dalgalarını (shear wave) zayıflatabilir ancak dalgaların hızını değiştirmez. Transient elastografi ölçümlerinin karaciğerdeki yağlanmadan etkilenmediği ve sertlik ölçümünde kullanılabileceği Wong ve arkadaşlarının yaptığı geniş serili çalışmada gösterilmiştir (24).

Son dönemde kullanıma giren yeni ölçüm tekniği "Controlled attenuation parameter (CAP™)" geriye doğru yayılan radyofrekans dalgalarının yarattığı sinyallerin yağlanan karaciğerde zayıflaması prensibine dayanır. Sinyaldeki zayıflamanın derecesi yağlanmanın derecesi hakkında sayısal bir fikir verir. CAP transient elastografi verilerine dayandığından, sağlıklı değerler için başarılı bir transient elastografi ölçümü yapılmaz. Ölçümün kaliteli olması için ultrasonografi becerisi gerekmez. CAP ve sertlik aynı dokudan eş zamanlı ölçülür. CAP değeri metredeki desibel (dB/m) cinsinden ifade edilir. CAP ultrasondan farklı olarak yağlanmayı çok daha hassas gösterir (49).



## 2.9. TAKİP

Yağlı karaciğer tanısı konulduktan sonra atılacak en önemli adım fibrozisin varlığını ve derecesini belirlemektir. Bu aşamada fibroscan bize yol göstericidir. Ancak günümüzde fibroscan cihazının pahalı ve kolay ulaşılabilir olmayışı bu yöntemden yararlanışımızı azaltmaktadır. EASL kılavuzu fibroscane ulaşımın mümkün olmadığı durumlarda NAYKH'da fibrose score (NFS) hesaplanmasını önermektedir. Bu skora sisteminde hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, insülin direnci/diyabet varlığı, albümin, trombosit sayısı, AST/ALT oranı gerekmektedir. Çıkan sonuç  $-1.45$  ve altındaysa fibrozis yok ya da minimaldir. Bu hastaları takipten çıkarmamakla birlikte prognozu oldukça iyi olduğundan 3 yılda bir kontrole çağırarak ve yeniden NFS'lerini hesaplamak yeterlidir. NFS skoru  $+0.67$  ve üzerinde ise ileri evre fibroz/siroz mevcuttur. Bu hastaları ise 6 ayda bir kontrol edip siroz komplikasyonları için değerlendirmek gerekir. NFS nin  $-1.45$  ile  $+0.67$  arasında kalan değerlerinde ise fibrozisi belirlemede sensitivitesi azalır bundan ötürü bu hasta grubunda karaciğer biyopsisi yapılarak fibrozisin derecesini belirlemek ve ona göre takibe almak gerekir. Şayet fibroscan yapabileceğimiz imkanımız var ise karaciğerin fibrozis derecesi elastografinin kPa değeriyle belirlenir. KPa değeri  $7.5$  ve altındaysa F0/F1 fibrozis olarak kabul edilir, 2-3 yılda bir kontrol yeterli olmaktadır. Elastografide kPa değeri  $10$  ve üzerinde olması ileri düzey fibrozis  $14$  ve üzerinde olması ise siroz olarak yorumlanır. Bu iki grubunda 6 ayda bir yakın takip ederek siroz komplikasyonları açısından taramak gereklidir. Ancak  $7.5$  ile  $10$  kPa arasında kalan hasta grubunu ise karaciğer biyopsisi yaparak fibrozis derecesini tayin etmek önerilir (25).

## 2.10. TEDAVİ

Hem NAFL hem de NASH tedavisinin ana temeli yaşam tarzı değişikliğidir. Hasta hangi fibrozis derecesine sahip olursa olsun kilo vermesi/bel çevresinin azalması fibrozis derecesinde regresyona neden olabilmektedir. Verilen kilo miktarının klinik olarak anlamlı olabilmesi için en az %10 ve üzerinde olmalıdır.

Yaşam tarzı değişikliğinin bir diğer komponentini ise egzersiz oluşturmaktadır. EASL kılavuzunun önerisi yarım saatte  $3.2$  km yol gidilecek hızda, haftada 150 dakikalık yürüyüş yapılmasıdır. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada biyopsi ile tanı konmuş 293 NASH hastası, 52 hafta boyunca diyet + egzersiz programına tabi tutulmuş ve sonrasında karaciğer biyopsileri tekrarlanmıştır. 88 hastada %5 ve üzerinde kilo kaybı, 72 hastada NASH'de

rezolusyon, 138 hastada NASH de gerileme ve 56'sında ise fibroziste gerileme görülmüştür (26).

**Metformin:** NAYKH da temel problem insülin direncidir. Metformin insülin direncini azalttığından NASH seyrinde olumlu etkisi olacağı düşünülmüştür. NAFL/NASH patogenezi üzerindeki tüm bu potansiyel olumlu etkilerine rağmen prospektif randomize çalışmalarda çok kısıtlı faydası olduğu saptanmıştır. TONİC çalışmasında çocuklarda ve ergen hastalarda vitamin E ve metformin tedavilerinin etkileri karşılaştırılmıştır. Vitamin E'nin aksine, metforminin transaminazlar ve balon dejenerasyonu dışında histopatoloji üzerine olumlu bir etkisi bulunamamıştır (27). Akçam ve arkadaşlarının obez ve yağlı karaciğer hastalığı olan 67 adolesan çocukta yaptıkları çalışmada ise; hastalar 3 gruba ayrılmış ve birinci grup metformin günlük 850 mg, ikinci grup Vitamin E günlük 400 IU ve üçüncü grup diyet+egzersiz grubu olarak oluşturulmuştur ve hastalar 6 ay izlenmiştir. Çalışmanın sonunda metformin grubunda, diğer gruplara kıyasla insülin duyarlılığında belirgin düzelme olmuştur. Ancak TNF-alfa ve adiponektin düzeyinde önemli fark olmamıştır (28). Sonuç olarak kılavuzlar metformini NAFL/NASH tedavisinde primer ilaç olarak önermez, ancak destek tedavide yer alabilir (29).

**Vitamin E:** Bir antioksidan olarak Vitamin E'nin NASH'li hastalarda kullanımının oksidatif stresi azaltma yoluyla faydalı olabileceği düşünülmüştür. Sanyal ve arkadaşları, Vitamin E ve pioglitazon kombinasyonu ile yalnız Vitamin E'nin karşılaştırıldığı çalışmalarının sonucunda her iki grupta ALT düzeylerinde önemli düzelme sağlanırken, kombinasyon grubunda ayrıca önemli histolojik düzelmede tespit edilmiştir (30). Günlük E vitamini ihtiyacımız ortalama 30 ünitelerdir ve uzun süreli bu denli yüksek dozlarda (800 Ü) kullanımında hemorajik inmede ve 50 yaş üstü erkeklerde prostat kanserinde artış yapabildiğine dair analizler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda tek başına Vitamin E'nin histolojik düzelmede etkili gösterilememesi ve olası yan etkileri düşünüldüğünde güncel kılavuzlar Vitamin E tedavisini önermemektedir.

**Ursodeoksikolikasit (UDKA):** UDKA'nın hepatobiliyer sitoprotektif etkisi ve kolesterol metabolizması üzerindeki etkileri NAFL/NASH patogenezi olumlu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Ancak tıpkı metforminde olduğu gibi randomize klinik çalışmalarda UDKA tedavisi ile karaciğer enzimleri düşmekle birlikte karaciğerdeki inflamasyon ve fibrosis düzelmemektedir. Bu nedendir ki Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ortak kılavuzunda NASH tedavisi için UDKA önerilmez.

**Statinler:** NAYKH'nda hipertansiyon (HT), DM ve obezite gibi metabolik sendromun diğer bileşenlerinin dışında dislipidemi sıklıkla görülür. Bu lipid düşürücü tedavinin NAYKH'da kardiyovasküler sistem ilişkili mortalitede azalma sağlaması mümkündür. Bunun yanı sıra statin ilişkili ciddi hepatotoksisite riskinde artış söz konusu değildir (31). Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A'yı (HMGCoA) inhibe ederler. Statinlerin HMG-COA inhibisyonu dışında pleotropik etkileri vardır. Özellikle antiinflamatuvar ve antifibrinojenik etkileri nedeniyle NAYKH'da ilgi odağı haline gelmişlerdir. Ancak biyopsi ile kanıtlanmış NASH' 1 olan hastalar üzerinde yapılan statin çalışmalarının büyük bir bölümünde statinlerin karaciğerdeki fibrozisi azaltıcı etkisi bulunamamıştır. Sonuç olarak NASH hastasında kardiyovasküler sebeplerden ötürü endikasyon var ise statinler kullanılmalı ancak tek başına NASH sebebi ile başlanma endikasyonu yoktur.

**Pioglitazon:** Pioglitazon; insülin duyarlılığını artırdığından NAYKH'da kullanımı birçok çalışmada incelenmiştir. Boettcher ve arkadaşları NASH'li hastalarda yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada, pioglitazonun karaciğerdeki histolojik etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak plaseboya kıyasla pioglitazon grubunda karaciğer nekroinflamasyonunun, yağlanmanın, lobuler inflamasyonun ve balonlaşma dejenerasyonunun önemli ölçüde düzeldiği görülmüştür (32). Gastaldelli ve arkadaşları, NASH'li hastalarda pioglitazon tedavisinin adiponektin düzeylerini artırdığını ve bu durumun karaciğerin histolojik düzelmesi ile korele olduğunu yaptıkları bir çalışma ile göstermişlerdir (33). 2010 yılında yayınlanan PIVENS çalışmasında biyopsi ile tanı almış 247 NASH hastası pioglitazon – E vitamini –plasebo olmak üzere 3 gruba ayrılmış. 96 hafta tedavi verilen hastalardan tedavi bitiminden 24 hafta sonra kontrol karaciğer biyopsileri alınmıştır. Hem pioglitazon hem de vitamin E kolunda plaseboya göre histolojik düzelme istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tüm bunların sonucu olarak diyabeti olan NASH hastalarında pioglitazon öncelikli tercih edilmesi gereken bir ajandır.

## 3. MATERYAL VE METOD

### 3.1. YÖNTEM

#### 3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

İ.Ü. C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji-Hepatoloji polikliniğine 2015-2019 yılları arasında başvuran, NAYKH tanısı alıp sekonder neden saptanmayan ve NAYKH tanısı biyopsi ile doğrulanmış 30 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi.

#### 3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Alkol öyküsü (Erkeklerde  $\geq 30$ g/gün , kadınlarda  $\geq 20$ g/gün )
- HBsAg veya anti-HCV pozitifliği olan hastalar
- Otoimmün hepatit tanısı olan hastalar
- Wilson hastalığı, hemokromatozis veya diğer kronik karaciğer hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

#### 3.1.3. Çalışmanın İşleyişi

Çalışmaya alınan hastaların dosyaları incelendi. Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, bel çevresi, AST, ALT, LDL, HDL, TG, açlık kan şekeri, insülin, insülin direnci, HBA1C, TSH, albümin, trombosit, ortalama trombosit hacmi, protrombin zamanı, ultrason, fibroscan ve biyopsi sonuçları belirlendi. İnsülin direnci (IR), HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance): (Açlık insülin/22,5) x (Açlık glukoz/18) indeksi hesaplanarak belirlendi. HOMA-IR  $\geq 2,5$  olması insülin direnci olarak değerlendirildi. Fibroscan tetkikinde fibrozis ve yağlanma dereceleri belirlendi. Buna göre fibrozisin  $\geq F2$  olması ileri fibrozis olarak kabul edildi. Karaciğer biyopsisininin histopatolojik değerlendirilmesi Brunt sınıflandırılmasına göre yapıldı (34). Karaciğer yağlanması (grade 1-3), inflamasyon derecesi (Grade 1-3) ve fibrozis değeri (Stage 0-4) olarak belirlendi. Stage  $\geq 2$  olan hastalar ileri fibrozis grubu olarak incelendi.

Vücut kitle indeksi (VKİ): Vücut ağırlığı (kg)/Boyun metrekaresi (m<sup>2</sup>) olarak hesaplandı. VKİ  $\geq 30$  olan hastalar obez hasta grubu olarak incelendi. Bel çevresinin kadınlarda 90 cm'in üstünde, erkeklerde ise 100 cm'in üstünde olması yüksek olarak değerlendirildi. ALT'nin normal üst sınırı 33 IU/ml ve GGT'nin normal üst sınırı 45 IU/ml olarak kabul edildi.

### 3.1.4. İstatistik

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20 programında hazırlanan forma kaydedilerek değerlendirildi. Faktörlerin birbiri ile ilişkisini incelemek için ANOVA (Analysis of Variance), Pearson, Spearman analiz yöntemleri uygulandı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Student-t testi ile yapıldı. Verilerin tanı değerini, duyarlılığını ve özgüllüğünü saptamak için AUROC (Area Under the Receiver Operating Curve) analizi uygulandı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya 30 hasta dahil edildi (e/k: 10/20). Hastaların yaş ortalaması  $58,5\pm 9,37$ ' idi. Yirmi üç hastada (%76) insülin direnci saptandı. Diyabetes mellitus (DM) tanısı 12 (%40) hastada mevcuttu. Bel çevresi yüksek olan 25 (%83) hasta bulundu. (Tablo 1).

**Tablo 1 : Tüm hastaların özellikleri**

Parametre	Ortalama±standart sapma	Parametre	Ortalama±standart sapma
Yaş	$58,57\pm 9,376$	Trombosit sayısı	$220,37\pm 87,95$
VKİ	$30,63\pm 4,832$	Ortalama trombosit hacmi	$9,19\pm 1,10$
BEL ÇEVRESİ	$101,83\pm 10,651$	Protrombin zamanı	$12,50\pm 3,25$
AST	$28,23\pm 11,749$	TSH	$2,25\pm 1,22$
ALT	$36,17\pm 13,049$	Fibroscan kpa	$12,52\pm 11,80$
GGT	$63,30\pm 54,439$	Albümin	$4,41\pm 0,39$
LDL	$121,17\pm 35,011$	HbA1c	$6,64\pm 1,52$
HDL	$54,13\pm 15,094$	Trigliserid	$162,77\pm 97,277$
Açlık glukoz	$122,97\pm 51,680$	İnsülin	$20,91\pm 13,50$
İnsülin direnci (HOMA-IR)	$6,57\pm 5,39$		

İnsülin direnci saptanan (IR+) 23 hastanın verileri insülin direnci olmayan (IR-) hasta grubundaki veriler ile karşılaştırıldı. IR(+) olan grubun açlık glukoz ve açlık insülin değerleri IR(-) olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla,  $p=0,008$  ve  $0,000$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2 : İnsülin direnci olan ve olmayan grupların karşılaştırılması**

	IR(-) OLAN(n=7)	IR(+) OLAN(n=23)	p değeri
Yaş	54,00±7,15	59,00±10,05	AD
VKİ	28,14±3,23	31,39±5,03	AD
Bel çevresi	96,29±8,13	103,52±10,89	AD
AST	23,57±3,35	29,65±13,03	AD
ALT	32,29±13,16	37,35±13,07	AD
GGT	74,71±55,62	59,83±54,85	AD
LDL	128,86±32,28	118,83±36,15	AD
HDL	55,00±16,72	53,87±14,95	AD
TG	139,86±98,49	169,74±98,03	AD
Açlık glukoz	88,43±7,63	133,48±54,86	<b>0,008</b>
İnsülin	9,01±2,00	24,53±13,43	<b>0,000</b>
HBA1C	5,74±0,53	6,92±1,62	AD
TSH	2,42±1,33	2,19±1,21	AD
Albümin	4,64±0,23	4,34±0,40	AD
PLT	207,57±115,65	224,26±80,50	AD
MPV	9,22±1,39	9,17±1,03	AD
PT	11,65±1,03	12,76±3,65	AD
Fibroscan kPA	13,88±18,01	12,10±9,71	AD

AD:İstatistiksel olarak anlamlı değil

Hastalar fibroscan fibrozis derecesine göre gruplandırıldıklarında fibrozis derecesi arttıkça insülin direncinde anlamlı bir artış gözlemlendi (p=0,032).

Fibroscan yağlanma derecesine göre gruplara ayrıldıklarında grade 2 yağlanması olanların insülin direnci grade 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,041).

Hastalar biyopsi yağlanma derecelerine göre gruplara ayrıldıklarında grade 3 yağlanması olanların grade 1'e göre insülin direnci anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,041)

Biyopsisinde fibrozis olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldığında ise fibrozis olan grupta olmayanlara göre insülin direnci anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,021).

HOMA-IR skoru ile fibroscan kpa değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı fakat düşük kuvvette (%38) bir ilişki bulundu (Tablo 3).

**Tablo 3 : HOMA-IR indeksi ile görüntüleme ve biyopsi parametrelerinin karşılaştırılması**

	HOMA-IR SKORU	p değeri
Fibroscan de F0 fibrozis	4,73±5,26	<b>0,032</b>
Fibroscan de F1 fibrozis	5,10±3,79	
Fibroscan de F2 fibrozis	8,81±7,74	
Fibroscan de F4 fibrozis	7,46±4,38	
Fibroscan de grade 0 yağlanma	3,02±1,39	<b>0,041</b>
Fibroscan de grade 1 yağlanma	4,54±2,46	
Fibroscan de grade 2 yağlanma	10,22±6,95	
Fibroscan de grade 3 yağlanma	7,02±5,43	
USG de grade 1 yağlanma	5,18±3,94	AD
USG de grade 2 yağlanma	5,46±3,06	
USG de grade 3 yağlanma	9,97±8,21	
Biyopside grade 1 yağlanma	5,11±6,62	<b>0,041</b>
Biyopside grade 2 yağlanma	6,85±4,63	
Biyopside grade 3 yağlanma	8,42±4,01	
Biyopside hafif iltihap	6,90±5,88	AD
Biyopside şiddetli iltihap	5,68±3,92	
Biyopside F0 fibrozis	4,36±2,74	AD
Biyopside F1 fibrozis	12,68±8,82	
Biyopside F2 fibrozis	7,79±4,86	
Biyopside F3 fibrozis	5,75±3,50	
Biyopside fibrozis yok	4,36±2,74	<b>0,021</b>
Biyopside fibrozis var	9,10±6,57	
NAFL	6,34±5,86	AD
NASH	7,11±4,35	

AD:İstatistiksel olarak anlamlı değil

**Tablo 4 : NAFL-NASH hastalarının diyabet oranlarının karşılaştırılması**

	NAFL(n=21)	NASH(n=9)
Diyabet yok	13 (%61)	5 (%55)
Diyabet var	8 (%39)	4 (%45)

NASH olan grupta NAFL grubuna göre diyabet oranı daha fazla saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=1,00) (Tablo4).

Hastalar NAFL ve NASH olarak gruplandırıldığında, NAFL grubunda 21 hasta NASH grubunda ise 9 hasta bulundu.

VKİ değerlerine göre NAFL grubunda 9 hasta normal kilolu, 12 hasta obez, NASH grubunda 4 hasta normal kilolu 5 hasta obezdi.



NAFL grubunda USG de 5 hastada grade 1 yağlanma, 10 hastada grade 2 yağlanma, 6 hastada ise grade 3 yağlanma saptandı. NASH grubunda 5 hastada grade 1 yağlanma, 2 hastada grade 2 yağlanma, 2 hastada grade 3 yağlanma saptandı.

NAFL grubunda fibroscande 4 hastada grade 0 (%5'in altında) yağlanma, 6 hastada grade 1 (%5-33 arasında) yağlanma, 5 hastada grade 2 (%33-66 arasında) yağlanma, 6 hastada grade 3 (%66'dan fazla) yağlanma bulundu. NASH grubunda 1 hastada grade 0 yağlanma, 3 hastada grade 1, 4 hastada grade 2, 1 hastada grade 3 yağlanma bulundu.

Bel çevresi NAFL grubunda 2 hastada normal, 19 hastada yüksek, NASH grubunda ise 3 hastada normal, 6 hastada yüksek bulundu.

21 NAFL hastasının 8 tanesinde, 9 NASH hastasının 4 tanesinde diyabet saptandı.

ALT, NAFL grubunda 16 hastada, NASH grubunda 6 hastada normal bulundu.

AST, NAFL grubunda 20 hastada, NASH grubunda 4 hastada normal bulundu.

HOMA-IR indeksi, NAFL grubunda 16 hastada yüksek 5 hastada normal, NASH grubunda 7 hastada yüksek, 5 hastada normaldi.

**Tablo 5 : NAFL-NASH grupları arasındaki farklılık**

n=30	NAFL(n=21)	NASH(n=9)	p değeri
Fibroscan kPA	7,17±2,52	25,0±15,4	<b>0,017</b>
HDL	55,7±16,20	50,44±12,15	AD
TG	178,00±105,13	127,22±68,10	AD
Açlık glukoz	122,62±52,62	123,78±52,51	AD
İnsülin	19,29±12,33	24,68±16,06	AD
HBA1C	6,52±1,31	6,93±1,99	AD
HOMA-IR	6,34±5,86	7,11±4,35	AD
Albümin	4,41±0,37	4,41±0,43	AD
TSH	2,36±1,36	1,97±0,81	AD
Yaş	60,14±7,37	54,8±12,6	AD
PT	12,5±3,86	12,38±0,96	AD
MPV	9,05±0,98	9,51±1,35	AD
PLT	257,86±75,11	132,89±40,47	<b>0,000</b>
LDL	126,48±30,68	108,78±42,92	AD
GGT	62,76±60,12	64,56±41,27	AD
ALT	34,24±12,72	40,67±13,42	AD
AST	26,38±9,08	32,56±16,25	<b>0,005</b>
Bel çevresi	103,48±10,00	98,00±11,71	AD
VKİ	31,00±4,2	29,78±6,24	AD

AD:İstatistiksel olarak anlamlı değil

Trombosit sayısı NASH grubunda NAFL grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (p=0,00). NASH grubundaki fibroscan kPA değeri NAFL grubundaki fibroscan kPA değerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,017). AST değeri yüksek olan hastalar düşük olanlara göre istatistiksel anlamlı şekilde NASH grubunda yer almıştır (p=0,005) (Tablo 5).

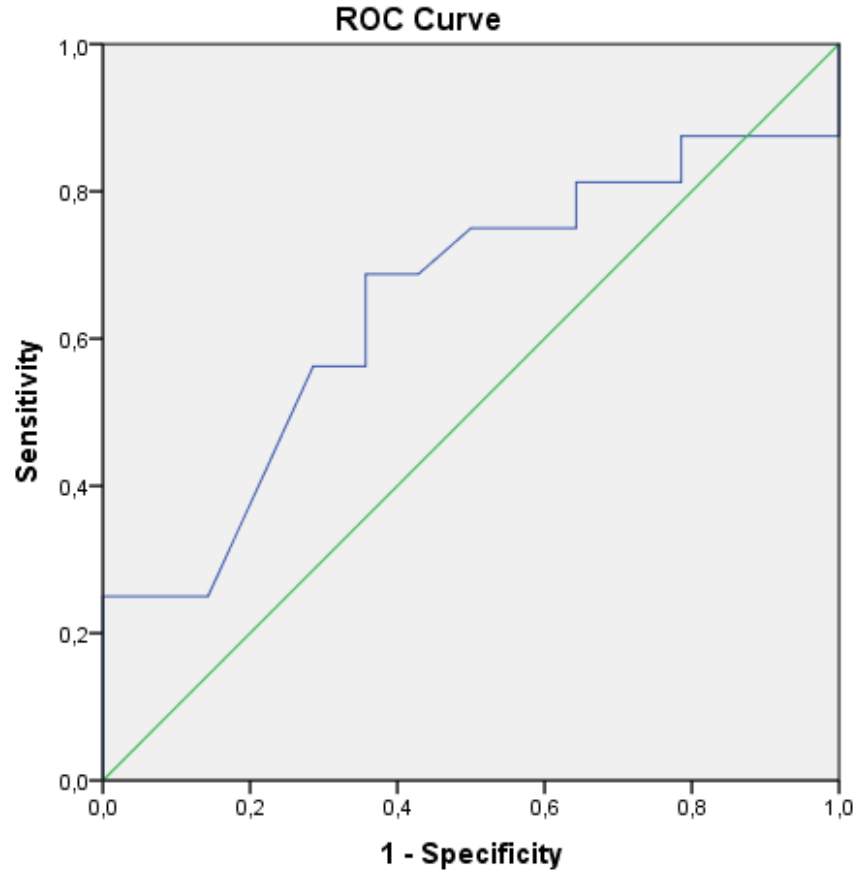
ALT ve GGT değerlerinin yüksek bulunduğu hasta grupları verilerinin normal ALT ve GGT olan hasta verileri ile karşılaştırıldı (Tablo 6 ve 7)

**Tablo 6 : ALT normal ve yüksek grupların karşılaştırılması**

n=30	ALT normal(n=22)	ALT yüksek(n=8)	p değeri
Yaş	59,00±7,81	57,5±13,39	AD
VKİ	31,23±4,40	29,00±5,85	AD
Bel çevresi	104,14±9,32	95,50±12,11	AD
AST	24,18±6,75	39,38±15,53	<b>0,029</b>
GGT	47,09±37,95	107,88±69±70	<b>0,01</b>
LDL	125,23±37,22	110,00±26,94	AD
HDL	52,77±15,50	57,88±14,17	AD
TG	173,95±96,95	132,00±97,62	AD
Açlık glukoz	123,05±54,50	122,75±46,41	AD
İnsülin	20,21±14,70	22,85±10,06	AD
HOMA-IR	6,51±3,85	6,74±3,18	AD
HBA1C	6,58±1,52	6,82±1,62	AD
TSH	2,36±1,35	1,92±0,75	AD
Albümin	4,43±0,344	4,37±0,52	AD
PLT	224,50±96,32	209,00±63,34	AD
MPV	9,10±1,244	9,41±0,58	AD
PT	12,74±3,76	11,85±0,730	AD
Fibroscan kPA	11,54±11,69	15,20±12,48	AD

AD:İstatistiksel olarak anlamlı değil

ALT değeri normal ve yüksek olan hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında AST (p=0,003) ve GGT (p=0,01) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Biyopsi fibrozis düzeylerine göre hastalar hafif ve ileri olarak iki gruba ayrılıp ALT düzeyleri karşılaştırıldığında; hafif fibrozis grubunda 16 hastanın ALT seviyesi düşük 5 hastanın yüksek, ileri fibrozis grubunda 6 hastanın ALT düzeyi düşük 3 hastanın yüksek bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,666) (Tablo 6).



Diagonal segments are produced by ties.

**AUROC : 0,536**

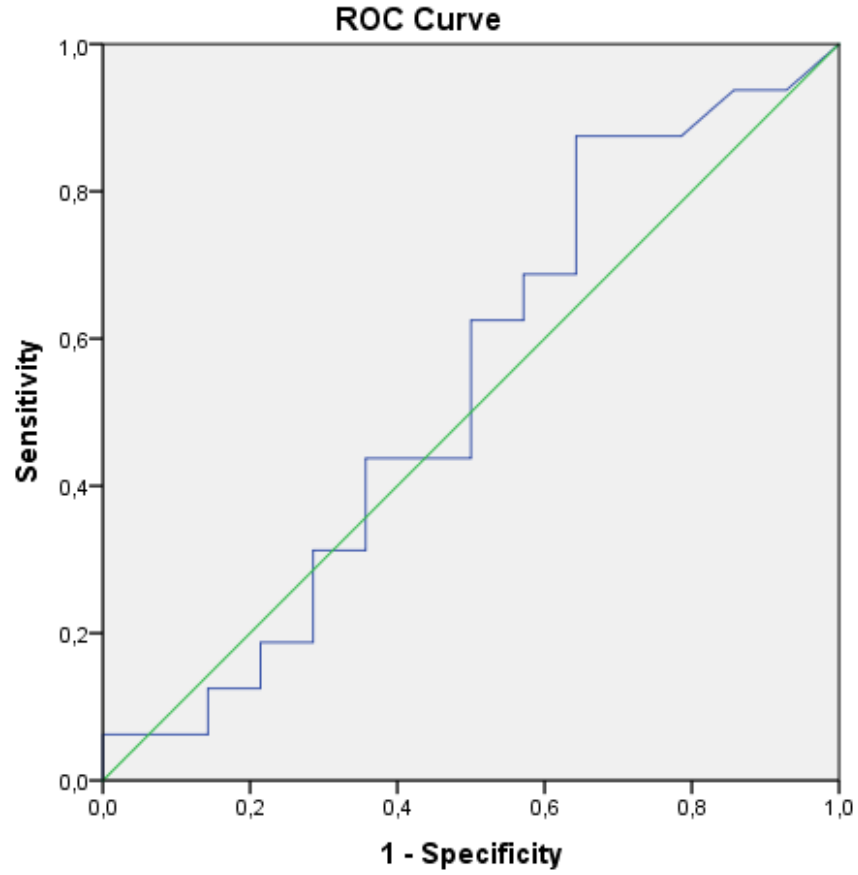
ROC CURVE analizinde ALT fibroscande saptanan fibrozisin belirlenmesinde anlamlı bulunmadı.

**Tablo 7 : GGT normal ve yüksek grupların karşılaştırılması**

	GGT değeri	p değeri
Obez olan	58,35±51,32	AD
Obez olmayan	69,77±59,74	
Bel çevresi fazla	55,88±50,69	AD
Bel çevresi normal	100,40±63,25	
AST yüksek	75,17±45,66	AD
AST normal	60,33±56,89	
ALT yüksek	107,88±69,70	<b>0,010</b>
ALT normal	47,09±37,95	
Diyabeti olan	85,58±67,41	AD
Diyabeti olmayan	48,44±39,12	
İnsülin direnci olan	59,83±54,85	AD
İnsülin direnci olmayan	74,71±55,62	
Fibroscan hafif fibrozis	62,86±53,72	AD
Fibroscan ileri fibrozis	63,69±56,81	
Biyopside hafif fibrozis	62,76±60,12	AD
Biyopside ileri fibrozis	64,56±41,27	
Biyopside grade 1 yağlanma	79,00±72,9	AD
Biyopside grade 2 yağlanma	58,00±46,09	
Biyopside grade 3 yağlanma	46,38±19,69	
USG de grade 1 yağlanma	65,40±57,72	AD
USG de grade 2 yağlanma	51,58±39,46	
USG de grade 3 yağlanma	78,25±71,05	
Fibroscande grade 0 yağlanma	40,00±30,52	AD
Fibroscande grade 1 yağlanma	64,89±60,72	
Fibroscande grade 2 yağlanma	70,56±62,12	
Fibroscande grade 3 yağlanma	68,57±55,43	

AD:İstatistiksel olarak anlamlı değil

ALT'si yüksek olan grubun GGT değeri, ALT'si düşük olan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p= 0,01). GGT karaciğer fibrozisini ve yağlanmasını tahmin etmede anlamlı bulunmadı (Tablo 7).



Diagonal segments are produced by ties.

**AUROC : 0,645**

ROC CURVE analizinde GGT fibroscande saptanan fibrozisin belirlenmesinde anlamlı bulunmadı.

İleri fibrozis olan ve olmayan hasta gruplarının karşılaştırılmasında AST ve PLT değerleri ileri fibrozis bulunan hasta grubunda istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla,  $p=0,005$  ve  $0.000$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8 : Biyopside hafif fibrozis(f 0-1), ileri fibrozis (f 2-4) karşılaştırılması**

n=30	F 0-1 (n=21)	F 2-4 (n=9)	p değeri
Yaş	60,14±7,37	54,89±12,69	AD
VKİ	31,00±4,21	29,78±6,24	AD
Bel çevresi	103,48±10,00	98,00±11,71	AD
AST	26,38±9,08	32,56±16,25	<b>0,005</b>
ALT	34,24±12,72	40,67±13,42	AD
GGT	62,76±60,12	64,56±41,27	AD
LDL	126,48±30,68	108,78±42,92	AD
HDL	55,71±16,20	50,44±12,15	AD
TG	178,00±105,138	127,22±68,10	AD
Açlık glukoz	122,62±52,62	123,78±52,51	AD
İnsülin	19,29±12,33	24,68±16,06	AD
HOMA-IR	6,34±5,86	7,11±4,35	AD
TSH	2,36±1,36	1,97±0,81	AD
Albümin	4,41±0,37	4,41±0,43	AD
PLT	257,86±75,11	132,89±40,47	<b>0,000</b>
MPV	9,05±0,98	9,51±1,35	AD
PT	12,55±3,86	12,38±0,96	AD
Fibroscan kPA	7,17±2,52	25,00±15,45	<b>0,000</b>

AD:İstatistiksel olarak anlamlı değil

**Tablo 9 : Biyopside hafif ve ileri fibrozis çıkan hastaların USG gradelerine göre dağılımı**

	Biyopside hafif fibrozis (n=21)	Biyopside ileri fibrozis (n=9)
USG'de grade 1 yağlanma	5 (%23)	5 (%55)
USG'de grade 2 yağlanma	10 (%47)	2 (%22)
USG'de grade 3 yağlanma	6 (%28)	2 (%22)

Biyopside hafif ve ileri fibrozis olarak iki gruba ayrılan hastaların USG deki yağlanma derecesi dağılımlarına bakıldığında USG grade'i ile biyopsi fibrozis düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamadı (p=0,226) (Tablo 9).

**Tablo 10 : Biyopside hafif ve ileri fibrozis olarak gruplara ayrılan hastaların fibroscan fibrozis düzeylerine göre dağılımı**

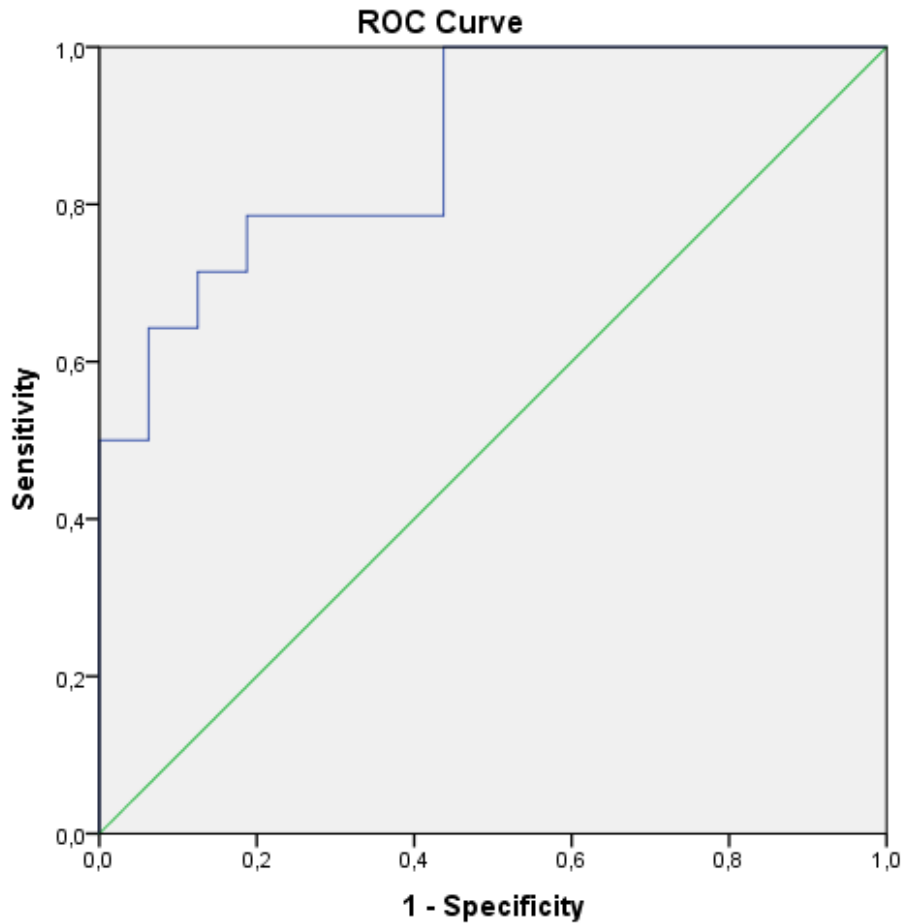
	Biyopsi fibrozis hafif (n=21)	Biyopsi fibrozis ileri (n=9)
Fibroscan fibrozis hafif	13 (%61)	1 (%11)
Fibroscan fibrozis ileri	8 (%39)	8 (%89)

Burada biyopsi altın standart fibroscan tanı testi olarak alındı. Fibroscanın biyopsiyi tahmin etme gücüne bakıldı.  $p=0,011$  olarak bulundu (aralarında anlamlı ve orta güçte (%42) bir uyum var ). Fibroscanın sensitivitesi %89 spesifitesi %62 olarak hesaplandı (Tablo 10).

**Tablo 11 : Fibroscan kPA değeriyle biyopside fibrozis olan ve olmayan grupların karşılaştırılması**

	Biyopside fibrozis yok(n=16)	Biyopside fibrozis var(n=14)	p değeri
Fibroscan kPA	6,78±2,50	19,07±14,72	<b>0,000</b>

Mann-Whitney testi ile yapılan analizde biyopside fibrozis var olan grubun fibroscan kPA değeri, biyopside fibrozisi olmayan grubun fibroscan kPA değerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 11).



ROC CURVE analizinde fibroscan kPA değeri biyopsinin fibrozis derecesinin belirlenmesinde anlamlı bulundu. Fibroscan kPA daki cut-off değerimiz %79 sensitivite ve %81 spesifite ile 8,7 çıkmıştır.

**Tablo 12 : Biyopsideki fibrozis düzeyinin vücut kitle indeksi ile olan ilişkisi**

	VKİ	p değeri
Biyopside hafif fibrozis	31,00±4,21	AD
Biyopside ileri fibrozis	29,78±6,24	
Biyopside fibrozis var	31,29±5,64	AD
Biyopside fibrozis yok	30,06±4,09	
Biyopside F0 fibrozis	30,06±4,09	AD
Biyopside F1 fibrozis	34,00±3,09	
Biyopside F2 fibrozis	28,50±6,02	
Biyopside F3 fibrozis	32,33±7,09	
Fibroscande hafif fibrozis	29,43±4,27	AD
Fibroscande ileri fibrozis	31,69±5,17	

AD:İstatistiksel olarak anlamlı değil

**Tablo 13 : Karaciğer yağlanması vücut kitle indeksi ile olan ilişkisi**

	VKİ	p değeri
Fibroscan de grade 0 yağlanma	26,80±2,28	<b>0,039</b>
Fibroscan de grade 1 yağlanma	28,22±4,89	
Fibroscan de grade 2 yağlanma	33,11±3,58	
Fibroscan de grade 3 yağlanma	33,29±4,68	
USG de grade 1 yağlanma	27,80±4,15	<b>0,009</b>
USG de grade 2 yağlanma	30,33±4,49	
USG de grade 3 yağlanma	34,63±3,58	
Biyopside grade 1 yağlanma	28,00±4,15	<b>0,043</b>
Biyopside grade 2 yağlanma	33,10±4,25	
Biyopside grade 3 yağlanma	31,50±4,98	
Biyopside hafif inflamasyon	30,35±4,77	AD
Biyopside şiddetli inflamasyon	31,38±5,23	

AD:İstatistiksel olarak anlamlı değil

Vücut kütle indeksinin karaciğer yağlanması ve inflamasyon derecesi ve fibrozis düzeyi ile korelasyonun belirlenmesinde fibrozis ve inflamasyon ile istatistiksel anlamlı ilişki görülmezken, yağlanması ile anlamlı korelasyon saptanmıştır (Tablo 12 ve 13).



## 5.TARTIŞMA

NAYKH dünya popülasyonunun yaklaşık üçte birini etkileyen ve çok geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilen bir hastalıktır. NAFL oldukça iyi seyirli bir klinik antite iken, NASH zemininde siroz ve HCC gelişebilmektedir.

Literatürdeki NAYKH çalışmalarının büyük bir çoğunluğu USG ile yapıldığından NASH prevalansı hakkında bilgi vermemektedir. Younossi ve arkadaşlarının karaciğer donörleri ile yaptığı bir çalışmada, donörler USG ile taranmış ve yağlı karaciğer tespit edilen hastalardan biyopsi alınmıştır. Bu çalışma sonucunda NAYKH hastalarının %18'inde NASH tespit edilmiştir (5). ADA (American Diabetes Association) 2019 kılavuzunda da NAYKH vakalarının %10-20'sinde NASH olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın 9'unda (%30) NASH olduğu saptanmıştır.

NAYKH gelişiminde en önemli mekanizma insülin direnci varlığıdır. Karaciğere ulaşan serbest yağ asitlerinin %60'tan fazlası, adipoz dokuda insülin direnci sonucu artan lipoliz kaynaklıdır. İnsülin direnci karaciğerin beta-oksidasyon kapasitesinde ve yağları VLDL olarak sekrete etme yeteneğinde azalmaya yol açarak NAYKH gelişimine neden olur. Biriken yağlar, hücrede endoplazmik retikulum stresini artırarak apoptozisi başlatır, serbest oksijen radikalleri ve inflamatuvar sitokin salınımını tetikler, kupffer hücrelerini aktive ederek NASH gelişimine neden olur. Bu nedenle insülin direnci bulunan NAYKH hastalarında NASH gelişim riski yüksektir. 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada biyopsi ile NAYKH olduğu kanıtlanan 31 hastanın HOMA-IR skorları hesaplandı. İnsülin direnci olan 21 hasta ve insülin direnci olmayan 10 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu hastaların karaciğer doku örneklerinde antioksidan molekül seviyeleri ölçüldü (Glutatyon, Süperoksit dismutaz). IR'si olan grupta, olmayanlara göre bu moleküllerin seviyesi anlamlı oranda düşük bulundu (sırasıyla, p=0,001 ve 0,002). Ayrıca histolojik olarak steatoz ve nekroinflamatuvar derecesi IR + olan grupta anlamlı olarak yüksek geldi (sırasıyla, p=0,035 ve 0,003) (35). Dvorak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hafif ve ileri fibröz bulunan NAYKH hastaları karşılaştırıldığında ileri fibröz grubunda açlık insülin seviyesi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (36). Bizim çalışmamızda biyopsi ile NAYKH olduğu ispatlanmış 30 hastanın 23'ünde insülin direnci mevcuttu. Hastaları fibroscan fibrozis düzeylerine göre gruplandırdığımızda (F0-F1-F2-F4); fibrozis düzeyindeki artış ile HOMA-IR skorundaki artışın birbiriyle korelasyon gösterdiği gözlemlendi (p=0,032). Hastalar biyopsi sonuçlarına göre fibrozisi olan (n=14) ve olmayan (n=16) şeklinde iki gruba ayrıldığında;

biyopside fibrozisi olan grubun HOMA-IR skoru fibrozis olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,021$ ). Fakat hastaları biyopsi sonuçlarına göre hafif ( $n=21$ ) ve ileri ( $n=9$ ) fibrozis olarak ikiye ayırdığımızda aralarında insülin direnci açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. İnsülin direncinin karaciğerdeki yağ miktarı üzerindeki etkisini incelemek için de hastaları fibroscan yağlanma düzeyine göre derecelendirdik (grade 0-1-2-3). Grade 2 yağlanması olanlarda insülin direnci grade 1 e göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,040$ ). Hastaları biyopsi yağlanma derecelerine göre ayırdığımızda (grade1-2-3); grade 3 yağlanması olanlarda insülin direnci grade 1'e göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,045$ ). USG'deki yağlanma grade ile HOMA-IR skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamadı.

Hastalığın oluşumunda temel patoloji insülin direnci olmakla birlikte; yağlı karaciğer seyrinde, insülin direncinin aşikar diyabete ilerlemesi, NAYKH seyrini daha da alevlendirmektedir. ADA 2019 kılavuzuna göre diyabet NAYKH riskini normal popülasyona göre 2 kat artırmaktadır. Diyabetik hastalarda NAYKH sıklığını araştıran 24 çalışma ve toplamda 35559 tip2 DM hastasının değerlendirildiği bir metaanalizde, NAYKH prevalansı %59 olarak bildirilmiştir. Bu oranın bu derece yüksek olması, tip 2 DM ve NAYKH'nın ortak metabolik risk faktörlerine sahip olması ile açıklanmıştır (46). Younossi ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı bir araştırmada NASH hastalarında NAYKH'a göre tip 2 diyabet daha sık gözlenmektedir (%44'e karşılık %22). Çalışmada NASH hastalarında NAYKH'a göre tip 2 diyabet daha sık gözlendiği sonucuna varılmıştır (5). Ooi ve arkadaşlarının çalışmasında NAYKH hastalarında ileri fibroz grubunda tip 2 diyabet oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (37). Bizim çalışmamızda hastaları biyopsi fibrozis düzeyine göre NAFL ( $n=21$ ) ve NASH ( $n=9$ ) grubu olarak ikiye ayırdık. NAFL grubundaki diyabet oranı %38'ken NASH'de bu oran %44 olarak bulundu. NASH'de diyabet oranı artmakla birlikte aralarında istatistiksel bir fark bulunamadı.

NAYKH genellikle asemptomatiktir. %25 hastada fizik muayenede hepatomegali ve nonspesifik semptomlar olabilir. Bu yüzden risk grubunda olan hastaların taranması büyük önem taşımaktadır. Riskli grubun önemli bir kısmını obezitesi veya metabolik sendromu olan hastalar oluşturmaktadır. Ayrıca EASL 2016 kılavuzu NAYKH'ı diyabetin yeni bir komplikasyonu olarak görmektedir. Dolayısıyla tip2 diyabetik veya prediyabetik bireylerin NAYKH açısından taranması önerilmektedir. Her ne kadar kolay ulaşılabilen bir test olsa da aminotransferazlar NAYKH'de iyi bir tanı yöntemi değildir. Kenneth Cusi ve arkadaşlarının 2017'de yayınladığı bir çalışmada diyabeti olup MR spektroskopisi ile NAYKH tanısı konan hastalarda ALT yüksekliği %20 olarak bulunmuştur (38). Bizim çalışmamızda 30

NAYKH hastasının 22'sinde (%73) ALT, 24'ünde (%80) AST normal sınırlarda bulunmuştur. Bu nedenle aminotransferaz yüksekliğinin NAYKH'da tanı koydurucu özelliğe sahip olamadığı düşünülmüştür.

Aminotransferazlar NAYKH tanısını koymada iyi bir yöntem olmamakla birlikte ADA 2019 kılavuzunda bir yağlı karaciğer hastasında aminotransferazların yüksek olarak sebat etmesi bu hastanın NASH olma ihtimalini artırdığı bildirilip kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmiştir. Ancak ALT yüksekliği olan ve olmayan hastaların değerlendirildiği çalışmalarda farklı görüşler savunulmaktadır. Canbakan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; biyopsi yapılan normal ALT düzeyli 24 NAYKH hastası ile ALT'si yüksek olan 26 NAYKH hastası karşılaştırılmıştır. ALT yüksekliği ile biyopsideki inflamasyon ve fibrozis derecesi arasında bir ilişki kurulamamıştır (39). Francanzani ve arkadaşlarının biyopsi verileri olan 458 NAYKH hastasının ile yaptıkları çalışmada ise normal ALT grubunda %59 NASH saptanırken, yüksek ALT grubunda %74 NASH saptanmış ve ALT'nin NASH için öngörücü bir marker olduğu kanaatine varılmıştır (40). Ultrason değerlendirmesi ile NAYKH tespit edilen 98 tip2 DM hastasının histopatolojik olarak değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %78'inde NASH ile uyumlu bulgular gözlenmiştir. Yüksek ALT seviyesi ile NASH varlığı korele bulunmuştur(48). Bizim çalışmamızda hastalar biyopsi fibrozis derecelerine göre hafif ve ileri olarak iki gruba ayrıldıklarında ileri grupta ALT ortalaması biraz daha yüksek bulunmakla birlikte (34/40) istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,66$ ). Fibroscan değerlendirmesinde de hastalar ALT'si yüksek ve normal olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yüksek olan grupta fibroscan kPA değeri bir miktar daha fazla bulmakla birlikte (11/15) anlamlı bir fark saptanmadı. Çiçek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada biyopsi ile NASH tanısı konan 64 hasta biyopsideki NASH skorlarına göre hafif-orta-şiddetli olarak 3'e ayrılarak incelenmiştir. AST orta ve şiddetli NASH'te hafif NASH'e göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (41). Bizim çalışmamızda da hastalar NAFL ve NASH olarak ikiye ayrıldığında AST değeri NASH grubunda anlamlı olarak yüksek çıktı ( $p=0,005$ ). Bu veriler ışığında aminotransferazlardan AST yüksekliğinin NASH progresyonu açısından anlamlı olabileceği görüşüne vardık.

GGT yüksekliğinin NAYKH progresyonu için gösterge olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalardan farklı sonuçlar çıkmıştır. Biyopsi yapılan 50 NAYKH hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastalar GGT si yüksek ve normal olanlar şeklinde iki gruba ayrılmış. GGT'si yüksek olan 25 hasta ile normal olan hastaların verileri karşılaştırılmıştır. Histopatolojik steatoz ve inflamasyon derecesinde anlamlı bir farklılık saptanmamış, ancak fibroz derecesi ve apoptoz parametreleri GGT yüksek olan grupta

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (42). Bizim çalışmamızda hastalar hem fibroscan hem de biyopsideki fibrozis düzeylerine göre hafif ve ileri olarak iki gruba ayrıldı. Biyopside ve fibroscande iki grup arasında GGT düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı.

USG yağlı karaciğer taramasında ilk yapılması gereken yöntemdir. Karaciğer biyopsisinin altın standart olarak kullanıldığı, 4720 hastayı içeren 49 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, karaciğer yağlanmasını tespit etmede USG' nin sensitivitesi %85, spesifitesi %94 olarak bildirilmiştir (45). Yağlı karaciğerde USG'de ekojenite artışı saptanır. Sanford N.L. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalar karaciğer biyopsisi ile fibrozis bulunan NASH ve NAFL hasta grubu olarak iki gruba ayrılarak incelenmiş ve hastalar arasında USG'de anlamlı ekojenite farkı gözlemlenmemiştir(43). Bizim çalışmamızda biyopsi ile hafif fibrozis olduğu gösterilen hastaların %23'ünde grade 1, %47'inde grade 2, %28'inde grade 3 steatoz; biyopsisinde ileri fibrozis saptanan hastaların %55'inde grade 1, %22'sinde grade 2, %22'sinde grade 3 steatoz saptanmıştır. USG'deki grade artışı ile biyopsi fibrozisi arasında anlamlı bir ilişki kuralamamıştır (p=0,226). USG NAFL-NASH ayırımında uygun bir yöntem değildir.

NAYKH'nın hangi aşamada olduğunu belirlemede altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) tarafından tanımlandığı şekliyle ideal karaciğer biyopsisi en az 20 mm uzunluğunda olmalı veya en az 11 portal alan içermelidir. Buna rağmen %30'a varan örnekleme hataları olabilmektedir. Yapılan çift biyopsili çalışmada biyopsilerden biri F1 fibrozis gösterirken, diğer biyopsinin F3 olma oranı %30'lara ulaşmaktadır. Ayrıca biyopsinin invaziv bir yöntem oluşu ve kanama gibi komplikasyonlarının olmasından dolayı non-invaziv belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla geliştirilen fibroscan ilk olarak 2007 yılında Yoneda ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Tanısı karaciğer biyopsisi ile doğrulanmış 67 NAYKH hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Biyopsi fibrozisinin histolojik şiddeti arttığında fibroscan kPA değerinde kademeli olarak arttığı gösterilmiştir (p=0,0001). Aynı araştırmacılar daha geniş seride yaptıkları bir başka çalışmada da bu bulguyu teyit etmişlerdir (23). Biyopsiyi altın standart olarak kabul ettiğimiz bizim çalışmamızda NAYKH hastalarını hafif fibrozlu (n=21) ve ileri fibrozlu (n=9) olarak iki gruba ayırdık. Fibroscanın bu iki grubu tahmin etme gücüne baktığımızda aralarında anlamlı ve orta güçte (%42) bir uyum bulduk (p=0,011). Fibroscanın biyopsiyi tahmin etme sensitivitesi %89 spesifitesi %62 olarak hesaplandı. Yaptığımız bir başka analizde hastaları biyopsi sonuçlarına göre fibrozisi olan (n=14) ve olmayan (n=16) şeklinde ikiye ayırdık. Bu iki

grubun fibroscan kPA değerlerini karşılaştırdığımızda; fibrozisi olan grubun kPA değeri anlamlı olarak yüksek çıktı ( $p=0,000$ ). Bu verileri ROC-curve analizi ile incelediğimizde fibroscan kPA değerinin fibrozis cut-off sınırını 8,7kPA olarak bulduk (%79 sensitivite,%81 spesifite). Fibrozisi saptamada fibroscan kPA değeri ROC- curve analizinde anlamlı bulundu (AUROC=0,87).

NAYKH oluşumunda, obeziteye bağlı olan yağ asidi artışı patogenezdaki önemli faktörlerden biridir. Obez hasta grubunda yapılan çalışmalarda sıklıkla NAYKH tanısı mevcuttur. Leite ve arkadaşlarının 180 tip2 DM hastası ile yaptıkları çalışmada obezite varlığı hepatik steatoz açısından bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (47). Younossi ve arkadaşlarının yaptıkları meta analizde obezite NAYKH grubunda %51 saptanmış olup, bu oran bizim çalışmamızda %56 bulunmuştur. Ayrıca hastaların USG, fibroscan ve biyopsideki yağlanma gradelerini vücut kitle indeksi (VKİ) ile olan ilişkisine baktığımızda her 3 yöntemde de grade artışı ile VKİ arasında anlamlı bir artış bulduk ( $p$  değerleri sırasıyla 0,009-0,039-0,043). Vücut kitle indeksinin NAFL-NASH ayırımındaki anlamlılığı üzerine yapılan bir çalışmada; biyopsi ile yağlı karaciğer olduğu kanıtlanan 39 hasta NAFL ( $n=15$ ) ve NASH ( $n=24$ ) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve iki grup arasında vücut kitle indeksi değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. NAFL'ı NASH'den ayırmak için en uygun VKİ cut-off değerini 28,9 olarak belirlemişlerdir ( $p=0,01$ ) (44). Bizim alışmamızda hastalar hem fibroscan hem de biyopsi sonuçlarına göre hafif ve ileri fibrozis olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grupta VKİ'leri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak :

Çalışmamızda hasta sayısının az olması bulguların güvenilirliğini kısıtlayıcı faktördür.

Elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda vardığımız sonuçlar:

- Yağlı karaciğer hastaları içindeki NASH sıklığı %30 civarında olduğu
- Yağlı karaciğer tanısı konulmasında aminotransferaz yüksekliğine bakmanın güvenilir bir yöntem olmadığı
- USG ile NAFL-NASH ayırımı yapılamayacağı
- Serum ALT yüksekliğinin NAYKH'da prognostik gösterge olmamakla birlikte, AST'nin yüksek seyretmesinin NASH olasılığını artırdığı
- Uygun hastalarda karaciğer biyopsisinin yerine fibroscan'ında kullanılabileceği

- İnsülin direncinin hastalığın gelişimi ve prognozu ile yakından ilişkili olduğu
- Obezitenin NAYKH sıklığını artırmak ile birlikte obezite düzeyi ile karaciğer fibrozisi arasında ilişki olmadığı belirlendi.



## 6. KAYNAKLAR

- 1- Saka M, Köseleler E, Metin S Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi. Editör Alphan Tüfekçi E Hastalıklarda Beslenme Tedavisi, 2 . Baskı , Ankara, Hatipoğlu Yayınları 2014 ; 600-7
- 2- Kanwar P, KOWDLEY KV. The metabolic Syndrome and its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis . Clin Liver Dis. 2016;20:225-243
- 3- Challasani N, Younossi Z, Lavine JE et. Al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. Practice guidance from the American Association for the study of liver diseases.Hepatology.2018Jan;67(1):328-357
- 4- Younossi Z. Gastroenterology 2016; 150:1778-1785
- 5- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry I, Wymer M, Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes HEPATOLOGY 2016;64:73-84
- 6- Younossi Z et. Al.Hepatology 2018 sep 4 10.1002/hep 30251
- 7- Lonardo A , Bellantini S, Argo CK , Ballestri S ,Byrne CD , Caldwell SH , Cortez-Pinto H, Grieco A ,Machado MV , Miele L , et.al.Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease:Focus on high risk groups .Dig liver Dis.2015;47:997-1006
- 8- Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği 2019 Obezitede Tanı ve Tedavi Kılavuzu
- 9- Mohanty SR, Troy TN, Huo D, O'Brien BL, Jensen DM, Hart J. Influence of ethnicity on histological differences in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2009;50:797-804
- 10- Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, Cortez-Pinto H, Grieco A, Machado MV, Miele L, et.al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease : Focus on high risk groups . Dig Liver Dis. 2015;47:997-1006
- 11- Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Semin Liver Dis. 2015;35:221-235
- 12- Hmabe A, Uto H, Imamura Y, Kusano K, Mawatari S, Kumagai K, Kure T et.al. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. J Gastroenterol . 2011;46:769-778

- 13- Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, Beg MS, Marrero JA, Gopal P, Waljee AK. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma . A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 ; 109 :325-334
- 14- Mahdessian H, Taxiarchis A, Popov S, Silveria A, Franco-Cereceda A, Hamsten A, Eriksson P, van't Hooft F. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:8913-8918.(PubMed)
- 15- Medina J, Garcia-Buey L, Fernandez-Salazar LI et.al. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis . *Diabetes Care* 2004;27:2057-2066
- 16- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et.al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321
- 17- Mc pherson et.al. 2015 . Ekstedt et.al. *Hepatology* 2006
- 18- Dufour JF. *Hepatology* 2015 , Villanueva A. *Hepatology* 2015
- 19- Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR.* 1995;16:16-33
- 20- Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology.* 2013;268:411-419
- 21- Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004;41:48-54.
- 22 Kelleher TB, Afdhal N. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Clin Liver Dis* 2005;9:667-83
- 23- Yoneda M, Fujita K, Inamori M, et al. Transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007;56:1330-1.
- 24- Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-62.
- 25- Alkhoury N. *Metabolism* 2016 Aug;65(8):1087-95
- 26- Vilar Gomez E . Et.al. *Gastro* 2015;149:307-78
- 27- Federico A, Zulli C, de Sio I, Del Prete A, Dallio M, Masarone M, et al. Focus on



emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16841-57.

28- Akcam M, Boyaci A, Pirgon O et al. Therapeutic effect of metformin and vitamin E versus prescriptive diet in obese adolescents with fatty liver. *Int J Vitam Nutr Res* 2011;81(6): 398-406.

29- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23.

30- Sanyal AJ, Contos MJ, Sargeant C. A randomized controlled pilot study of pioglitazone and vitamin E versus vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002;36:A-382.

31. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2012;32(1):22-9.

32- Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Looma R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(1):66-75

33- Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguilar R et al. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(6):769-75.

34- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.

35- Köroğlu E, Canbakan B. Role of oxidative stress and insulin resistance in disease severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Turk J Gastroenterol.* 2016 jul;27(4):361-6.

36- Dvorak K, Stritesky J. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice—an exploratory case-control study. *PLoS One.* 2014 Oct 28;9(10):e111551

37. Ooi GJ, Burton PR. Modified thresholds for fibrosis risk scores in nonalcoholic fatty liver disease are necessary in the obese. *Obes Surg.* 2017 Jan;27(1):115-125

38- Bril F, Cusi k et al. 2017 Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action.

- 39- Canbakan B, Sentürk H. Is alanine aminotransferase level a surrogate biomarker of hepatic apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Biomarker in medicine*,2010
- 40- Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 48(3) 2008
- 41- Bahattin ÇİÇEK, Dilek OĞUZ, Esra ERDEN, Tülin ŞAHİN The value of clinical and laboratory findings in non-alcoholic steohepatitis
- 42- Tahan V, Canbakan B. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepatogastroenterology*.2008
- 43- Sanford N.L., Walsh P., Matis C., et al. Is hepatic ultrasonography a valid alternative tool to liver biopsy? *Dig Dis Sci* 1988; 33: 467-471.
- 44- Park JW, Jeong, Kim SJ, Park SM Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients. *Gastroenterol Hepatol* 2007 Apr.
- 45- Hernaez, R., M. Lazo, S. Bonekamp, I. Kamel, F. L. Brancati, E. Guallar, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
- 46- Dai, W., L. Ye, A. Liu, S. W. Wen, J. Deng, X. Wu, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8179.
- 47- Leite, N. C., G. F. Salles, A. L. Araujo, C. A. Villela-Nogueira and C. R. Cardoso. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29(1):113-9.
- 48- Leite, N. C., C. A. Villela-Nogueira, V. L. Pannain, A. C. Bottino, G. F. Rezende, C. R. Cardoso, et al. Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated factors. *Liver Int*. 2011;31(5):700-6.
- 49- Güncel gastroenteroloji dergisi 17/1: transient elastografi karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yeni ufuk