



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



**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER (NAYK) HASTALARINDA NON
İNVAZİV FİBROZ GÖSTERGELERİNİN VE FİBROSCAN
BULGULARININ HİSTOPATOLOJİK VERİLERLE
KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Elgun ABISHOV

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İkbal Billur CANBAKAN

İSTANBUL – 2020

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

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER (NAYK) HASTALARINDA
NON İNVAZİV FİBROZ GÖSTERGELERİNİN VE FİBROSCAN
BULGULARININ HİSTOPATOLOJİK VERİLERLE
KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Elgun ABISHOV

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İkbal Billur CANBAKAN

İSTANBUL – 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. İ. Billur Canbakana

Uzmanlık eğitimimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde katkısı olan Anabilim Dalı Başkanımız Fuat Hulusi Demirelli adına hitaben tüm saygıdeğer ve kıymetli hocalarıma

Tez çalışmam süresinde yardımlarını esirgemeyen meslektaşım Dr. Nurbanu İnciye

Beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma

Hayatım boyunca sonsuz sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiğim, fikri ve vicdanı hür yaşamağı öğreten değerli aileme

Sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum

Dr. Elgun Abişhov

Ocak 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 TANIM.....	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3 GENETİK.....	4
2.4 PATOGENEZ.....	4
2.5 DOĞAL SEYİR.....	5
2.6 NAYK RİSK FAKTORLERİ.....	7
2.7 KARACİĞER BİYOPSİ.....	8
2.8 TANI.....	9
2.9 TEDAVİ.....	13
3. MATERYEL METOD.....	15
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	34
6. KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
AUROC	: Area Under The Receiver Operating Curve
GGT	: Gamma Glutamik Transferaz
HCC	: hepatosellüler Karsinom
HDL	: High Density Lipoprotein
LDL	: Low Density Lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatic Model of Assessment-İnsulin Resistance
LSM	: Liver Stiffness Measurement
KPA	: Kilopaskal
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NAYKH	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NAFL	: Non Alcoholic Fatty Liver
USG	: Ultrason
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
PLT	: Platelet
DM	: Diyabetes Mellitus

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. NAYKH RİSK FAKTORLERİ	8
Tablo 2. Tüm hastaların özellikleri.....	18
Tablo 3. Hafif ve ileri fibroz olan hasta gruplarının özellikleri.....	20
Tablo 4. Naykh nash grupları arasındaki farklılıklar.....	21
Tablo 5. Alt normal ve yüksek grupların karşılaştırılması.....	22
Tablo 6. Ggt normal ve yüksek grupların karşılaştırılması.....	24
Tablo7. Obezitesi olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.....	26
Tablo 8. Fibroscanın biyopsideki fibrozis ile karşılaştırılması.....	27
Tablo 9. Fibroscan kpa değerinin fibroz derecesine göre anlamı.....	28
Tablo 10. Fib 4 skorunun fibrozis derecesine göre anlamı.....	30
Tablo 11. FİB 4 indeks ileri (F2-4) fibroz dışlama ve saptama oranları.....	30
Tablo 12. Nfs skorunun fibroz derecesine göre anlamı.....	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Karaciğer yağlanma ve NASH patogenezi.....	5
Şekil 2. NAYKH'nın doğal seyri.....	7
Şekil 3. ALT nin fibroz saptama ROC eğrisi.....	23
Şekil 4. GGT nin fibroz saptama ROC eğrisi.....	25
Şekil 5. Fibroscan kPa değerinin fibroz saptama ROC eğrisi.....	28
Şekil 6. Fibroscan kPa değerinin ileri fibroz saptama ROC eğrisi.....	29
Şekil 7. FİB4 skorunun fibroz saptama ROC eğrisi.....	31
Şekil 8. NFS skorunun fibroz saptama ROC eğrisi.....	32

ÖZET

Giriş ve amaç: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan bireylerde önemli orandaki fibrozisin tanısında noninvaziv yöntemlerin doğruluğu klinik pratikte halen sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı yağlı karaciğerli hastalarda karaciğer fibrozisinin saptanmasında 3 farklı noninvaziv metodun FİB 4 skor, NAFLD Fibrosis skor (NFS), ve Transient Elastografi (TE)] tanısal performanslarını karşılaştırmaktır.

MATERYEL VE METOD: Çalışmaya biyopsi ile kanıtlanmış 33 NAFLD hastası dâhil edilmiştir. NFS skoru; yaş, hiperglisemi, vücut kitle indeksi, trombosit, albümin ve serum aminotransferaz seviyeleri kullanılarak, FİB 4 skoru ise yaş, trombosit, serum aminotransferaz seviyeleri kullanılarak hesaplandı. TE, Fibroscan aleti kullanılarak yapılmıştır. Karaciğer biyopsi ve Fibroscan sonuçları hafif ve ileri fibrozis gruplarına ayrılarak aralarındaki ilişki incelendi.

BULGULAR: Hastaları karaciğer biyopsisine göre hafif ve ileri fibrozis olarak 2 grupta incelendi. Trombosit seviyesi ve Fibroscan kPa değeri ileri fibrozis grubunda anlamlı saptandı. Fibroscanın biyopsiyi tahmin etme gücüne bakıldığında, Fibroscanın sensitivitesi %90, spesifitesi %64 ve doğruluğu %72 olarak hesaplandı. FİB 4 indeksi kesim değeri 1,30'un altında olduğunda ileri fibrozis dışlama açısından FİB 4 indeksinin negatif prediktif değeri %94 (sensitivite %90, spesifite %72)ü pozitif prediktif değeri %60, ileri fibrozis saptamada FİB 4 indeksinin en iyi alt kesim 2,67 olarak baz alındığında bu değer üstünde olduğunda pozitif prediktif değeri %83, (sensitivite %50, spesifite %98) negatif prediktif değer ise %80 saptandı. NFS skoru ileri fibrozis saptama >0,65 ve dışlama < -1,445 kesimleri baz alındığında ileri fibrozis saptama ve dışlamada anlamlı bulunmadı.

SONUÇ: FIB-4 skoru ve Fibroscan kombine kullanımı NFS ve Fibroscan'ın kombine kullanımına göre daha yüksek tanısal performansa sahipti. FIB-4 veya NFS'nin ardından Fibroscan kullanımı karaciğer biyopsisi olmadan FIB-4 ve NFS için belirsiz bölgedeki ileri evre fibrozisli hastaları saptamada fayda sağladı. Bu nedenle bu testlerin tek başına kullanımı yerine kombine kullanımı daha uygun olabilir.

ABSTRACT

Introduction and purpose: The accuracy of noninvasive methods in the diagnosis of significant fibrosis in individuals with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is still limited in clinical practice. The aim of this study is to compare the diagnostic performance of 3 different noninvasive methods FIB 4 scores, NAFLD Fibrosis score (NFS), and Transient Elastography (TE) in the detection of liver fibrosis in patients with fatty liver.

MATERIAL AND METHOD: 33 NAFLD patients proven by biopsy were included in the study. NFS score; age, hyperglycemia, body mass index, platelet, albumin and serum aminotransferase levels were calculated, and FIB 4 score was calculated using age, platelet, serum aminotransferase levels. TE was made using the Fibroscan tool. Liver biopsy and fibroscan results were divided into mild and advanced fibrosis groups, and the relationship between them was examined.

RESULTS: Patients were examined in two groups as mild and advanced fibrosis according to liver biopsy. Platelet level and fibroscan kPa value were detected significantly in the advanced fibrosis group. When looking at the ability of fibroscan to predict biopsy, the sensitivity of Fibroscan was calculated as 90%, specificity 64% and accuracy 72%. In terms of excluding advanced fibrosis when the FIB 4 index cut-off value is below 1.30, the negative predictive value of the FIB 4 index is 94% (sensitive 90%, specificity 72%), the positive predictive value is 60%, the best subsection of FIB 4 index in determining advanced fibrosis. On the basis of 2.67, the positive predictive value was 83% (sensitive 50%, specificity 98%) and the negative predictive value 80%. NFS score was not significant in detecting advanced fibrosis > 0.65 and exclusion <-1.445 sections in detecting and excluding advanced fibrosis.

CONCLUSION: The FIB-4 score and the combined use of Fibroscan had higher diagnostic performance than the combined use of NFS and Fibroscan. The use of Fibroscan after FIB-4 or NFS benefited the detection of patients with advanced fibrosis in the uncertain region for FIB-4 and NFS without liver biopsy. Therefore, instead of using these tests alone, combined use may be more appropriate.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

NAYKH (non alkolik yağlı karaciğer hastalığı), karaciğer hastalığına neden olacak diğer etyolojilerinin yokluğunda aşırı hepatik steatoz (% 5 veya daha fazla) varlığı ile tanımlanır. NAYKH dünya çapında en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır ve küresel yaygınlığı dünya nüfusunun %25'ini tahmin etmektedir, ancak coğrafi değişkenlik göstermektedir ve en yüksek yaygınlık batı ülkeleri arasında görülmüştür (1,2). NAYKH, obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve diğer metabolik risk faktörleri ile yakından ilişkilidir ve genellikle metabolik sendromun hepatik komponenti olarak kabul edilir (1,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde, NASH (non alkolik steatohepatit) ile ilişkili siroz, karaciğer nakli için en hızlı progresyon gösteren endikasyondur. Genel popülasyona göre, NAYKH olanlarda kardiyovasküler, malignite ve karaciğerle ilişkili nedenlere bağlı mortalitenin arttığı bildirilmiştir. NASH'li hastaların üçte birine kadarı karaciğer sirozu ve HCC (hepatoselüler karsinom) gibi karaciğerle ilişkili diğer komplikasyonlara kadar ilerleyebilir (4). Özellikle tanı anında önemli fibrozun varlığı, diğer histolojik özelliklerin varlığına veya şiddetine bakılmaksızın NASH'de mortalite ile ilişkili en önemli histolojik özelliştir (5).

Karaciğer hastalığı ve fibroz, NAYKH hastalarında genellikle tanınmaz ve olası komplikasyonların gecikmesine neden olur. Bu nedenle, NAYKH'de ileri fibrozun erken tanısı çok önemlidir ve serum biyobelirteçleri (örn., NAYKH Fibrozis Skoru, Fib-4 İndeksi veya BARD) veya invaziv olmayan görüntüleme teknikleri (Fibroscan elastografi, Acoustic radiation force impulse elastography (ARFI), Magnetic resonance elastography (MRE)) kullanılarak saptanabilir. Obezite veya tip 2 diyabetes mellituslu hastalar gibi risk gruplarının, bu invaziv olmayan yöntemlerle NAYKH gelişimi açısından taranması, ileri evrede fibrozu erken tespit edebilir. Ek olarak, ilerlemiş fibroz riski düşük olan hastalar tanımlanabilir ve karaciğer biyopsilerine duyulan ihtiyaç en aza indirilebilir.

NAYKH hastalarındaki kilit konular NASH'in basit steatozdan ayrılması ve ileri hepatik fibrozisin tanımlanmasıdır. Şimdiye kadar, karaciğer biyopsisi bu 2 kritik son noktayı tanımlamak için altın standart olmuştur, fakat bununla birlikte, karaciğer biyopsileri sorunsuz değildir.

İlk olarak, invaziv yapısının doğasında kanama, viseral yaralanma ve hatta ölüm gibi riskleri vardır. İkincisi, biyopsi tüm karaciğer parankiminin sadece küçük bir kısmını (1/50.000) değerlendirir (6) . Steatozun kendisi yaygın olsa da, karaciğerdeki steatohepatit ve fibrozun dağılımı ve derecesi heterojen olabilir; dolayısıyla, yanlış örnekleme ve evreleme ile sonuçlanabilir. Ayrıca, dünya çapında NAYKH'li bireylerin epidemik oranı nedeniyle, karaciğer biyopsi değerlendirmesi pratik değildir. NASH ve fibrozis tanısı için invaziv olmayan bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Bu nedenle; güvenilir, tekrarlanabilir, gerçekleştirilmesi kolay ve ucuz olan fibrozu değerlendirmek için non invaziv araçların savunulmasına yönelik artan bir güç vardır. Optimal test sadece etkili derecelendirme ve evreleme için değil, aynı zamanda hastalık ilerlemesinin ve tedaviye yanıtın izlenmesine de izin vermelidir.

Bu çalışmada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı saptanan hastalarda fibroz göstergesi olan noninvaziv yöntemlerin karaciğer biyopsi ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi ve fibroz göstergesi açısından tanı değerinin saptanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) hepatositlerde lipid damlacığı (LD) şeklinde trigliserit birikimiyle karakterizedir. Hepatositlerin %5'inden fazlasında trigliserit birikimi steatoza neden olmaktadır. NAYKH basit makroveziküler steatozdan steatohepatit, fibroz ve siroza kadar ilerleyen geniş spektrum gösteren heterojen hastalıktır. NAYKH tanısı hastaların alkol kullanmadığı ya da çok düşük miktarlarda alkol alımının olduğu (<30g/gün erkeklerde, <20g/gün kadınlarda) , karaciğer yağlanmasına sebep olan diğer nedenlerin endokrin patolojiler (PKOS, hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği vb.), ilaç kullanımı (amiodaron, metotreksat, tamoksifen vb.), jejunioileal bypass, açlık, total parenteral beslenmenin dışlanması sonucunda konulur (7).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

NAYKH dünya çapında en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır. NAYKH'nın global prevalansının % 25 , NASH'in ise % 3 ila% 5 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (1,8,9). Younossi ve arkadaşlarının yaptığı NAYKH prevalansını yansıtan 2016 yılında yayınlanmış olan bir metaanalizde global prevalansı %25 olarak bildirilmiştir. ABD'de en sık Hispanik Amerikanlar'da görüldüğü en az ise Afrikalı Amerikanlar'da görüldüğü saptanmıştır (9). Yakın zamanda yayımlanmamış bir epidemiyolojik araştırmada, Türkiye'de NAYKH'nın yaygınlığının % 48,3 olduğu ve 50 yaşından büyük (% 65,6), erkeklerde (% 64,0) ve 25 kg / m² BMI'li bireylerde en yüksek (% 63.5) yaygınlık oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Halk sağlığı açısından bakıldığında, NAYKH tanılı bir hastanın doğrudan tıbbi bakım maliyetinin, ABD ve Avrupa'da yıllık olarak yaklaşık 1.613 \$ veya 1.163 € olduğu ve bu durumun önemli bir ekonomik yük oluşturduğu tahmin edilmektedir (10). Bu, karaciğer hastalığının gelecekteki manzarası için endişe verici bir emsaldır.

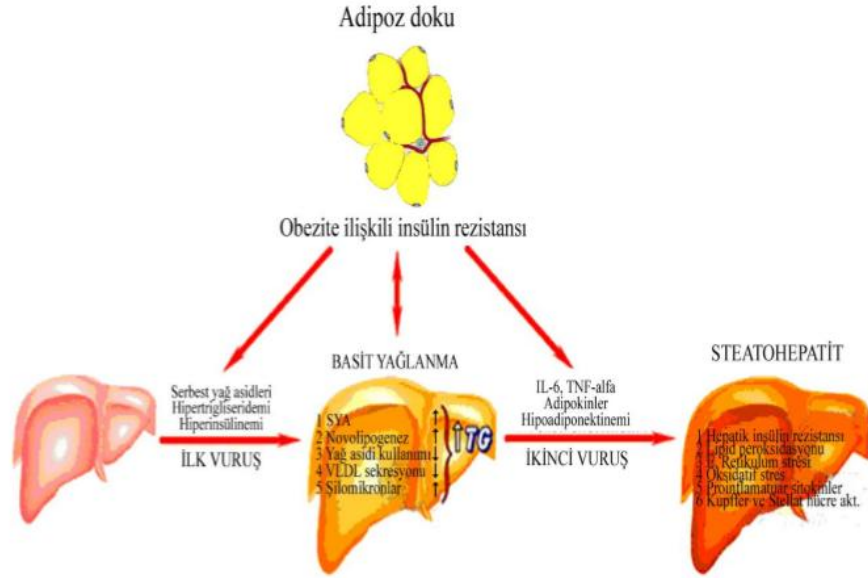
2.3 GENETİK

NAYKH ve NASH gelişimi, popülasyonlardaki farklı genetik faktörlerden etkilenebilir. Bu genetik belirteçlerden biri, adipositlerde triasilgliserol lipazı kodlayan 3 gen (PNPLA3) içeren patatin benzeri fosfolipaz alanındaki rs738409 G (1148M) allelidir. Bu gen erişkinlerde ciddi steatoz, NASH ve karaciğer fibrozu ile ilişkilendirilmiş olup karaciğerde artan serbest yağ asiti içeriği ile bağlantılıdır. ABD'de bu allel, Hispaniklerde daha yüksek, Afrikalı Amerikalılarda daha düşük oranda tespit edilmiştir. Diğer genetik varyantlar arasında, insülin direnci ile bağlantılı olan NCAN, GCKR, LYPLAL1, APOC'deki C-482T ve T-455C polimorfizmleri de ilişkilendirilmiştir (11,12,13).

2.4 PATOGENEZ

Day ve James geliştirdikleri “çift vuruş” hipotezi ile steatoz (ilk vuruş) ve inflamasyon-fibrozis (ikinci vuruş) sürecini açıklamaya çalışmıştır Şekil 1 (14). Ancak patogenetik çeşitlilikle “çoklu paralel vuruş” hipotezi ve “substrat aşırı yüklenmesi lipotoksik hasar (SOLLI)” modeli geliştirilmiştir. SOLLI modeline göre NAYKH/NASH patogenezinde önemli olay diyetle aşırı miktarda karbonhidret ve yağ alınmasıdır (15,16). Karaciğere lipoliz ve diyet yoluyla aşırı miktarda serbest yağ asitlerinin (FFA) gelmesi sonucunda VLDL (very low density lipoprotein) atılımında azalma, hepatositlerde trigliserit birikmesi, serbest yağ asitleri yüküne rağmen lipogenezin artması (serbest yağ asiti sentezinin baskılanmaması ve TG sentezinin artması) sonucunda hepatositlerde yağ damlacıkları oluşur. Karaciğerden glukoz atılımının artması ve adipoz dokunun yağ asitleri insülin direncini uyarması serbest yağ asid metabolizmasını bozar. Sonuç olarak diyetle gelen aşırı metabolik substrat (glukoz, fruktoz, yağ asitleri) veya yağ metabolizmasının genetik, kazanılmış bozuklukları sonucunda oluşan lipotoksik ürünler [diasilgliserol (DAG), seramidler, lizofosfatidil kolin ürünleri (LPCs)] endoplazmik retikulumda oksidatif stress, mitokondriyal disfonksiyon, hepatosellüler hasar, inflamasyon ve apoptoz yoluyla NASH'ın histopatolojik fenotipini oluşturur. Muhtemelen mevcut mekanizma daha sonra fibrozis ve karsinogen yollarında aktive etmektedir.

Karaciğerde oluşan ektojik adipoz dokuda üretilen transforme edici büyüme faktörü (TGF)-beta ve IL-6 gibi adipokinlerin hepatik proinflamatuvar M1 tip makrofajlardan CCL2 ve CCL5 salınımını artırarak inflamasyonu uyardığı saptanmıştır. İntestinal mikrobiyom ve geçirgenlikteki bozulma sonucu inflamasyon ve endotoksinlerin portal ven yoluyla karaciğere ulaşarak TLR4 ve TLR9 üzerinden nükleer reseptörleri [hedgehog (Hh), farnesoid X reseptörü (FXR), peroxisome proliferator-activated reseptörleri (PPAR), vitamin D reseptörü, retinoid reseptörleri, Reverba ve liver-X-reseptörü] uyarması ve böylece aktifleşen hepatik ito hücrelerinin fibrozisi başlatmasıyla NASH'a zemin yaratmaktadır.



Şekil 1. Karaciğer Yağlanması ve NASH patogenezi

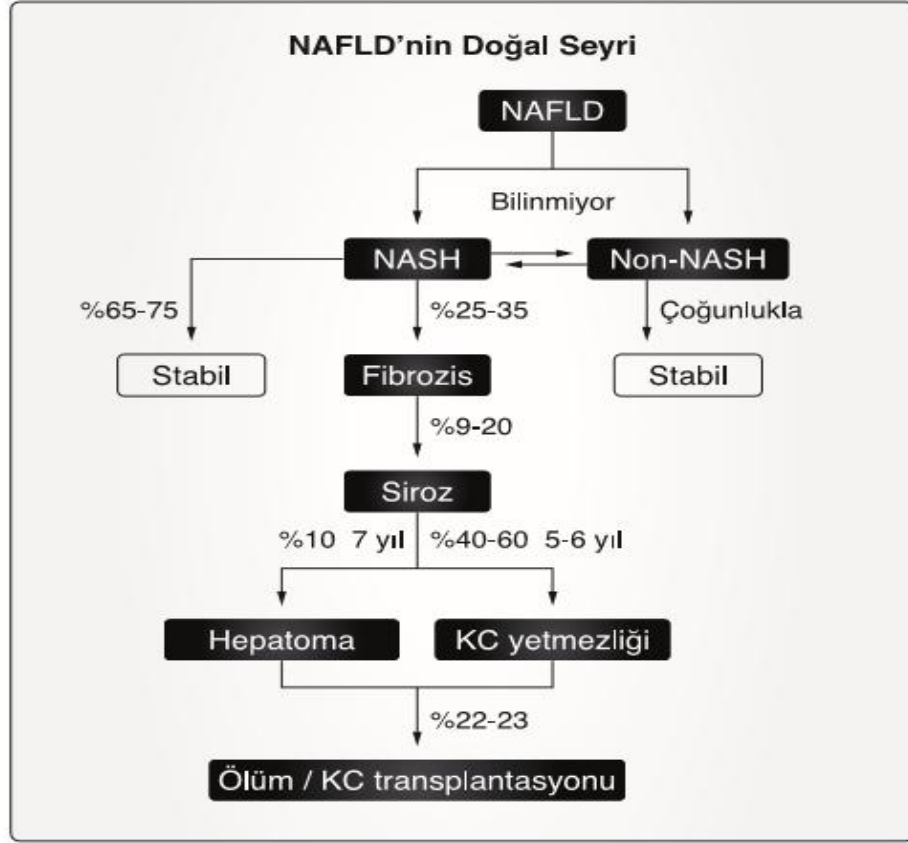
2.5 DOĞAL SEYİR

NAYKH hastalarının %90'ında mortalitede genel bir artış olmadan nispeten iyi huylu bir prognoz taşıyan basit steatoz vardır. Ancak yaklaşık %10-30 kadarında, hepatoselüler hasar ve iltihaplanmayla giden ve progresif olan NASH formuna ilerlemektedir. NASH seyirinde %25-40'ında hepatik fibrozis gelişmekte ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma, siroz, HCC, karaciğer transplantasyonu ve ölüme neden olabilir. Bu ilerleme süreci uzun süreç almakta; bir çalışmada, her adımın ortalama

7,7 yıl sürdüğü bulunmuştur Şekil 2 (17). NASH'ye bağlı siroz gelişimi, uzun süreli kötü prognoz ile ilişkilidir. Chid-Pugh A hastalığı olan kişiler için 10 yıllık mortalite oranı %20'dir ve %45'i tanıdan 10 yıl sonra dekompanse olmaktadır. NASH'a bağlı siroz olan hastalar hepatoselüler karsinom (yılda % 2.6) gelişmesi açısından önemli risk altındadır (18).

NAYKH progresyonu ile ilişkili faktörler arasında yaşlılık, obezite varlığı, tip 2 DM veya insülin direnci varlığı önemlidir. Bir çalışmada; NAYKH hastalarının % 51'inde obezite, % 23'ünde tip 2 DM , % 69' unda hiperlipidemi, % 39'unda hipertansiyon ve % 42'sinde metabolik sendrom olduğu bulunmuştur (19). 33 çalışmanın meta analizinde NAYK ile ilişkili kronik böbrek hastalığı (KBH) riskinde 2 kat artış saptanmıştır. Benzer şekilde, fibrozisin varlığı yada ilerlemesi de daha yüksek bir KBH prevalansı ve insidansı ile ilişkili bulunmuştur (20).

NAYKH hastalarında karaciğere özgü mortalitenin %0.077, NASH'li hastalarda %1.17 ve genel mortalitenin NAYKH hastaları için %1.54 ve NASH hastaları için %2.55 olduğu bildirilmiştir (21). NAYKH hastalarında genel mortalite ile doğrudan ilişkili olan faktör steatozdan ziyade fibrozisin varlığıdır. NAYKH hastalarında, özellikle yağsız NAYKH hastalarında en yaygın ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Hastaların %5-10'unun kardiyovasküler hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir (22,23). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, metabolik sendrom bileşenlerinin sayısının NAYK hastalarında ölüm riskini artırdığı bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde, tüm metabolik sendrom bileşenlerine sahip olmak genel, kardiyak ve karaciğere özgül mortalite ile ilişkili bulunmuştur.



Şekil 2. NAYKH'nın Doğal Seyri

2.6 NAYKH'DA RİSK FAKTÖRLERİ

NAYKH da en önemli risk faktörleri yaş, metabolik sendrom, cinsiyet, etnik grup diyet faktörü, uyku apne sendromu ve genetik faktörlerdir Tablo 1. NAYKH Obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve diğer metabolik risk faktörleri ile yakından ilişkilidir ve genellikle metabolik sendromun hepatik bileşeni olarak kabul edilir. Çalışmalar, obezite ve metabolik sendroma paralel olarak hastalık prevalansının arttığını göstermektedir. NAYKH'nın şiddeti, metabolik sendromun şiddeti ile ilişkilidir ve daha fazla metabolik risk faktörü olan hastalarda fibrozis daha yaygındır. İnsülin direnci NAYKH ve metabolik sendromu birbirine bağlayan önemli bir araçtır.

Tablo 1. NAYKH Risk Faktorleri

YAŞ	Yaşla risk artar
Metabolik sendrom	%70-80 hastada NAYKH mevcut. Fibroz için bağımsız faktör
Cinsiyet	Genelde erkek Kadınlarda ileri fibroz riski
Etnik grup	Hispaniklerde yüksek risk Siyahilerde düşük risk
Uyku apne sendromu	Artmış hepatik fibroz riski
Genetik faktörler	PNPLA3 geni
Diyet faktörleri	Yüksek kolesterol ve doymuş yağ asitleri Yüksek früktoz alımı

2.7 NAYKH'DA KARACİĞER BİYOPSİSİ

Karaciğer biyopsisi NAYKH da hepatik steatoz, hepatosellüler hasar, inflamasyon ve fibrozisin değerlendirilmesini sağlar. "NAYK aktivite skoru" (NAS), NAYKH için en yaygın kullanılan histolojik derecelendirme ve evreleme sistemidir. SAF skoru ise (steatoz (S), aktivite (A) ve fibrozis (F)) NASH'in tanımlanmasında kullanılmaktadır. Karaciğer histolojisinde NASH tipik olarak perisinüzoidal fibrozis varlığından asılı olmayarak, steatoz, lobüler iltihab ve balonlaşma da dahil olmak üzere spesifik bir patern ile karakterizedir. Bu nedenle, NAYKH hastalarındaki kilit konular NASH'in basit steatozdan ayrılması ve ileri hepatik fibrozisin tanımlanmasıdır. Şimdiye kadar, karaciğer biyopsisi bu 2 kritik son noktayı tanımlamak için altın standart olmuştur, fakat bununla birlikte, karaciğer biyopsileri sorunsuz değildir. İlk olarak, invaziv yapısının doğasında kanama, viseral yaralanma ve hatta ölüm gibi riskler vardır. İkincisi, biyopsi tüm karaciğer parankiminin sadece küçük bir kısmını (1 / 50.000) değerlendirir. Steatozun kendisi yaygın olsa da, karaciğerdeki steatohepatit ve fibrozun dağılımı ve derecesi heterojen olabilir; dolayısıyla, yanlış örnekleme ve evreleme ile sonuçlanabilir. Ayrıca, dünya çapında NAYKH'li bireylerin epidemik oranı nedeniyle, karaciğer biyopsi değerlendirmesi pratik değildir ve NASH ve fibrozis tanısı için invaziv olmayan bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır (24).

2.8 TANI

NAYKH genellikle asemptomatik seyr eder, bu nedenle tanı genellikle anormal karaciğer enzimlerinin veya görüntüleme sırasında steatozun tesadüfı saptanmasıyla konulur. NAYKH da genellikle kanda düzeyi artan transaminazlar alaninaminotransferaz (ALT) , aspartataminotransferaz (AST) veya gama-glutamiltansferaz (GGT) dir. Bununla birlikte, hastaların ~% 80'inin normal aralıkta ALT seviyeleri vardır (erkekler <40 IU / L ve kadınlar <31 IU / L) ve yükselse bile karaciğer fibrozu siroza ilerledikçe kan seviyesi düşer (ve AST yükselebilir) (25,26). Anormal karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda ilk olarak, aşırı alkol alımı, ilaca bağılı karaciğer hasarı, viral hepatit, otoimmün hepatit, hemokromatoz, çölyak hastalığı ve Wilson hastalığı (45 yaşın altındaki hastalarda) ekarte edilmelidir (27). NAYKH da ALT değerleri histolojik bulgularla korele değildir ve hem hastalık tanısında hem de hastalık şiddetinin belirlenmesinde önemi yoktur. Klinisyenler, NAYK hastalarını tanımlamak için anormal karaciğer enzimlerine aşırı derecede güvenir, bu nedenle önemli karaciğer hastalığı olan hastalar gözden kaçabilir. Santral obezitesi olan hastalarının % 70-80'inde ve tip 2 diyabetli hastalarının% 50-80'inde görüntüleme yöntemleriyle NAYKH' na sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca olarak otoantikörler (antinükleer antikor (ANA) $\geq 1: 160$ ve / veya antismooth kas antikoru (ASMA) $\geq 1: 40$) NAYKH da düşük titrede saptanabilir ve normal IgG seviyeleriyle seyrederek (28,29). Yüksek ferritin seviyeleri NAYKH'da altta yatan enflamatuar aktiviteyi veya insülin direncini gösterir. Transferrin saturasyonu <% 45 olması hemokromatozu dışlar. NAYKH tanısı hakkında belirsizlik varsa, karaciğer biyopsisi düşünülmelidir.

2.8.1 USG

Ultrasonografi karaciğerin yağ infiltrasyonunun kalitatif değerlendirmesini sağlayan hepatik steatoz tanısında tarama testi olarak yaygın kullanılmaktadır. Ultrason, hepatositlerin % 33'ünden fazlasının steatotik olduğu durumlarda güvenilirdir. Bu nedenle, ultrasonda normal bir karaciğerin bulunması, karaciğerin hafif yağ infiltrasyonunu dışlayamaz. Kolay ulaşabilirliği, noninvaziv, ve ucuz görüntüleme yöntemi olması avantajlarıdır (30).

2.8.2 FİBROSCAN

Fibroscan® bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşur. Probtaki 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 (31). Fibroscan® ile sertliği ölçülen karaciğer hacmi 3 cm³'tür, bu da karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüktedir. Dolayısıyla bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir (32,33). Ölçüm derinliği kullanılan proba göre 15-75 mm arasında değişir. Fibroscan® uygulaması sadece birkaç dakika sürer, ağrısızdır, rahatsızlık vermez. Geçerli ölçümlerin median değeri karaciğer elastisitesi yansıtan sonuç değer olarak 2,5 ila 75 kPa aralığında rapor edilir. Fibroscan® hızlı, ucuz, tekrarlanabilen ve ağrısız bir yöntem olmakla birlikte bazı kısıtlamalara sahiptir. Karında sıvı olması elastik dalgaların yayılımını değiştireceğinden asitli hastalarda kullanılamaz. İnterkostal aralığı dar olanlarda küçük prob (S) kullanılarak ölçüm yapılabilir. Daha sık karşılaşılan diğer bir kısıtlayıcı faktör obezitedir. Bu kişilerdeki cilt altı yağ dokusu ses dalgalarını yavaşlattığından ölçüm kalitesi bozulur (34). Cihazın kullanıldığı ilk yıllarda vücut kitle indeksi >28 kg/m²'den fazla olanlarda istenilen başarılı ölçüm sayısına ulaşılamamıştır (35). Sonraları teknolojik gelişmeler sayesinde obezlerde kullanılacak nitelikte yeni bir prob üretilmiş (XL prob), geniş serilerde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda normal prob ile benzer kalitede ölçüm yapabildiği gösterilmiştir (36). Ancak XL proba rağmen, özellikle vücut kitle indeksi >40 kg/m² olanlarda obezite hala önemli bir kısıtlayıcı faktör olarak karşımıza çıkabilmektedir (37). Viral hepatit hastalarında nekroinflamatuvar aktivitenin transient elastografi ölçümlerini etkilediği bildirilmiştir (38,39). Şimdilik akut hepatit evresinde transient elastografinin kullanılmaması tavsiye edilmektedir (40, 41). Ekstrahepatik kolestazi olanlarda da değerler yanlış olarak yüksek çıkabileceğinden kullanılmamalıdır (42).

2.8.3 NAFLD FİBROZİS SKORU (NFS)

NFS günümüzde en çok çalışılan puanlama sistemidir ve ileri fibrozis hastalarının değerlendirilmesinde Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği (2012) ve Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği (2015) tarafından önerilmektedir. İleri fibrozis için diğer kompozit skora kıyasla, NFS'nin olumlu performans gösterdiği bulunmuştur (43). NFS, biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH olan 733 hastanın çok merkezli bir çalışmada geliştirilmiştir. Skorlama sistemini geliştirmek için 480 hasta, geri kalan 253 hasta ise validasyon amacıyla kullanılmıştır. Yaş, hiperglisemi, vücut kitle indeksi (VKİ), trombosit sayısı, albümin ve AST / ALT oranı gibi altı değişkenin ileri fibrozisin bağımsız göstergeleri olduğu belirlenmiştir. Bu değişkenleri kullanarak, NFS skorunu oluşturmak için bir regresyon formülü uygulanmıştır. Biri ileri fibrozis dışlamak için < -1.455 ve diğeri ileri fibrozisin varlığını > 0.676 göstermek için iki optimal cut-off tanımlanmıştır. < -1.455 skoru ileri fibrozis hariç tutmada % 90 sensitiviteye ve % 60 spesifiteye sahipken, > 0.67 skoru ileri fibrozis varlığını belirlemek için % 67 sensitiviteye ve % 97 spesifiteye sahipti (44). NFS, rutin klinik parametreleri içeren ve kolay tanılama performansına sahip olan kolay erişilebilir bir aracı temsil ederken, hastaların önemli bir kısmı (% 20-58 arasında) belirsiz "gri bölgeye" düşmektedir.

2.8.4 FIB-4

FIB-4 başlangıçta hepatit C virüsü / insan immün yetmezlik virüsü ko-enfekte popülasyonunda fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Skor yaş, AST, ALT ve trombosit sayımlarının hazır klinik verilerini içermektedir. Shah ve diğ. NASH CRN ağından 541 hastadan oluşan bir kohort kullanarak, diğer invazif olmayan skorlama sistemlerine (FT, Fibroscan, BARD, NFS ve NASH skoru) karşı karşılaştırmalı çalışmalarında NAYKH'da kullanım için FIB - 4'ü doğruladı. FIB-4 skoru ileri fibrozis saptamak için ≥ 2.67 , % 80 pozitif prediktif değere ve FIB-4 skoru ileri fibrozis dışlamak için ≤ 1.30 % 90 negatif prediktif değere sahipti (45). Bu sonuçlar, NASH'deki invazif olmayan ileri fibrozis belirteçlerinin performansını karşılaştıran diğer benzer çalışmalarda da desteklenmiştir (46,47). FIB-4 ayrıca NAYKH'da hafif ila orta derecede fibrozun ön görülmesinde iyi bir performans göstermiştir.

Hepatik fibrozu tahmin etmek için birkaç noninvaziv modelle karşılaştırıldığında, 1.43'lük bir FIB-4 kesimi, evre 1 fibrozu veya daha yüksek fibrozu saptamak için en iyi AUROC'a (0.821;% 95 CI: 0.75-0.891) sahiptir (48).

2.8.5 ELF (Enhanced liver fibrosis) TESTİ

ELF testi, karaciğerde fibrozis oluşumunda rol alan ve hücre dışı matriks biyolojisini yansıtan biyobelirteçlerden HA (hyaluronik asit) , TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteases-1) ve PIIINP (prokollajen III N-terminal propeptidi) serum düzeylerinin kullanıldığı bir algoritma ile ELF puanı hesaplanması esasına dayanan bir serum indeks test panelidir (49). Panelde yer alan tüm parametrelerin ölçümü serumda yapıldığı için invazif olmayan bir testtir. Bu nedenle karaciğer biyopsisine alternatif bir yöntem olarak araştırılmaktadır. ELF testi, karaciğerde fibrozisin derecesini hücre dışı matriksteki değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirmesi ve kronik karaciğer hastalıkları ile ilişkili klinik beklentilerin doğru öngörülebilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Girişimsel yöntemlere göre komplikasyon riskinin çok düşük olması bu testi avantajlı kılmaktadır.

2.8.6 FibroTest® (FT) / Fibrosure®

FibroTest® (FT) veya Fibrosure, sırasıyla Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da farklı isimler altında kullanılan aynı testi temsil eder. Yaş ve cinsiyet için düzeltilmiş total bilirubin, GGT, a2-makroglobulin, haptogloblin ve apolipoprotein A1 içeren bir paneldir. Rutin klinik laboratuvarlarda a2-makroglobulin, haptogloblin ve apolipoprotein kolayca ölçülemediğinden, kullanımı kısıtlıdır (50).

2.9 TEDAVİ

NAYKH tedavi hedefleri : karaciğer hastalığının ilerleyişini durdurmak ve ya geriletmek, metabolik ve kardiyovasküler riski yönetmek.

NAYKH tedavisi 3 ana başlıkta toplanmıştır:

- 1) Non farmakolojik tedavi
- 2) Farmakolojik tedavi
- 3) Metabolik cerrahi

2.9.1 YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ

Hastalığın hangi evresinde olmasından asılı olmayarak her hastaya önerilmektedir. Kilo fazlalığı olan hastaları kilo kayb etmeleri yönünde motive etmek gerekir. Hastaların %3 den fazla kilo vermeleri steatoz üzerine anlamlı etkisi gösterilmiştir. Bu oran %7 olduğunda inflamasyon ve histolijik düzelme, %10 u bulduğunda fibrozisi geriletme ve fibrozisteki ilerlemenin durdurulması sağlana bilinir (51,52). Fazla fruktoz ve işlenmiş gıda tüketiminden kaçınılmalı ve günlük lif alımının artırılması önerilmektedir. Günlük total yağ alımı kalori ihtiyacının %20-35 ni oluşturmalıdır. Akdeniz diyetinin ve kahvenin NAYKH üzerine faydası ve koruyucu etkisi gösterilmiştir (53). Bilindiği üzere fiziksel inaktivite NAYKH'ında progresyonu ve komorbit riskleri artırmaktadır. Bu nedenle fiziksel aktivitenin artırılması yürüyüş ve aerobik egzersiz önerilmektedir (54,55).

2.9.2 FARMOKOLOJİK TEDAVİ

Metformin: Yapılan çalışmalarda metformin tedavisinin karaciğer enzim düzeylerini azaltma etkisini gösterilsede, karaciğer histolojisi ve progresyon üzerine etkisi gösterilememiştir. NASH hastalarında spesifik tedavi olarak önerilmemektedir (56,57).

E VİTAMİNİ: 96 haftaya kadar ve günlük 800ü kullanımında NASH üzerne yararları gösterilmiştir. E vitamininin lobuler inflamasyon, hepatosteatoz, karaciğer enzim düzeylerini azaltdığı gösterilsede fibroz skoru üzerine etkisi yoktur (58). E vitaminin yüksek dozda kullanımında tüm nedenlere bağı mortalitede artma : hemorajik inmede ve 50 yaş üzeri erkeklerde prostat kanseri riskinde artış yapabildiğine dair bazı analizler mevcuttur (59,60). Diyabet, koroner arter hastalığı ve siroz hastalarında kullanımı önerilmemektedir

PIOGLİTAZON: Birçok çalışma, diyabetli ve diyabetsiz NASH hastalarında tiazolidindionların fayda sağladığını göstermiştir (61,62). Aithal ve arkadaşları, 30 mg / gün pioglitazon ile 12 aylık tedavinin, plaseboya kıyasla hepatosellüler hasarı ve fibrozu azalttığını göstermiştir (62). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz NASH'deki pioglitazon tedavisinin steatozu, inflamasyonu ve daha az derecede fibrozu önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir(63). Pioglitazon NASH için etkili bir tedavi gibi görünse de, uzun vadeli güvenirligi hakkında bazı endişeler vardır. Pioglitazon ile tedavi kilo alımı (PIVENS çalışmasında% 4.7) (62) ile ilişkilidir ve konjestif kalp yetmezliğı, mesane kanseri ve azalmış kemik yoğunluğu riskinde artış olduğu bildirilmiştir (64,65,66). Bununla birlikte, pioglitazon ile tedavi edilen tip 2 diabetes mellituslu 16390 hastanın meta-analizi ölüm, miyokard enfarktüsü ve inmede % 18'lik bir azalma göstermiştir (67). Bu nedenle, risk ve fayda değerlendirildikten sonra, yaşam tarzı değışikliğı başarısız olan daha agresif NASH hastaları için pioglitazon tedavisi önerilebilir. Pioglitazon tedavisi düşünülmeden önce kardiyak hastalığı (NAYKH hastalarında sık görülen bir komorbidite) olan ve ekokardiyografi yapılan hastalara dikkat edilmelidir. Optimum doz ve tedavi süresi bilinmemektedir.

3. MATERYEL VE METOD

3.1.1 Çalışmaya dahil edilme kriterleri

İ.Ü. Cerrahpaşa, Cerrahpaşa tıp fakültesi hastanesi gastroenteroloji - hepatoloji polikliniğine 2001-2019 tarihleri arasında çeşitli şikayetlerle veya aseptomatik olarak başvuran ve batın USG ile hepatosteatoz tanısı alıp karaciğer biyopsi yapılarak tanısı doğrulanmış, fibroscan takibi yapılan 33 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi.

3.1.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Alkol kullanım öyküsü (erkekler >30gr/gün, kadınlar >20gr/gün)
- HBsAg ve /veya AntiHCV pozitif hastalar
- Otoimmün hepatit tanısı olan hastalar
- Wilson hastalığı, hemakromatozis ve diğer kronik kc hastalığı olanlar
- Steatojenik ilaç kullanan hastalar (tamoksifen, steroid, metotreksat vb)

3.1.3 Çalışmanın İşleyişi

Çalışmaya 33 adet hasta dosyası dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Aşağıda belirtilen çalışma parametreleri, batın usg, fibroscan, karaciğer biyopsi sonuçları, fib 4, nfs skor sonuçları kaydedildi.

Çalışma parametreleri

- Yaş, cinsiyet, VKİ, bel çevresi
- AST, ALT, GGT, albümin değerleri
- Açlık insülin, açlık glukoz, HbA1C, HOMA İR
- Lipid profili (HDL, LDL, Trigliserit, total Kolesterol)
- TSH, PLT, MPV

ALT'nin üst sınırı 33ıu/ml ve GGT 'nin üst sınırı 45 ıu/ml olarak kabul edildi

Karaciğer biyopsisinin histopatolojik değerlendirilmesi Brunt sınıflandırılmasına göre yapıldı. Karaciğer yağlanması (Grade 1-3), inflamasyon derecesi (Grade 1-3) ve fibrozis değeri (stage 0-4) olarak belirlendi. Stage ≥ 2 olanları ileri fibrozis grubu olarak incelendi. Fibroscan tetkikinde fibrozis ve yağlanma dereceleri belirlendi. Buna göre fibrozisin $\geq F2$ olması ireli fibrozis olarak kabul edildi.

İnsülin direnci HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) : $(\text{Açlık insülin}/22,5) \times (\text{Açlık glukoz}/18)$ indeksi hesaplanarak belirlendi. HOMA-IR $\geq 2,5$ olması insülin direnci olarak kabul edildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ): vücut ağırlığı (kg)/Boyun metrekaresi (m²) olarak hesaplandı. VKİ ≥ 30 olan hastalar obez hasta grubu olarak incelendi. Bel çevresi kadınlarda 90cm üstü, erkeklerde 100 cm'in üstünde olması yüksek olarak değerlendirildi. ALT üst sınırı 33 IU/ml ve GGT' nin üst sınırı 45 IU/ml olarak kabul edildi

NAFLD fibrozis skoru (NFS): $-1,675 + 0,037 \times \text{yaş (yıl)} + 0,094 * \text{BMI (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{bozulmuş glikoz toleransı ya da diyabetes mellitus (evet=1, hayır=0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT oranı} - 0,013 \times \text{trombosit (x 10}^9/\text{L)} - 0,66 \times \text{albümin (g/dL)}$ formülü kullanılarak hesaplandı.

FIB-4 skoru: $\text{yaş (yıl)} \times \text{AST} / \text{trombosit (x 10}^9/\text{L)} / \sqrt{\text{ALT}}$ formülü kullanılarak hesaplandı.

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

3.1.4 İSTATİSTİK

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Scienses) 20 programında hazırlanan forma kaydedilerek hazırlandı. Faktörlerin birbiri ile olan 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 Curce) analizi uygulandı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya 2001-2019 tarihleri arasında hepatosteatoz tanısı alan usg, fibroscan ve karaciğer biyopsisi mevcut 33 hasta dahil edildi. Hastaların 12'si (%36) erkek ve 21'i (%64) kadın olup yaş ortalaması 59.61 ± 9.70 idi. Hastaların VKİ ortalaması 30.45 ± 5.03 , bel çevresi ortalaması 101.64 ± 11.02 , HOMA-IR ortalaması 6.58 ± 5.21 , AST ortalaması 29.82 ± 12.97 , ALT ortalaması 35.12 ± 15.29 , GGT ortalaması 64.53 ± 54.69 idi. Fibroscan KPA değeri ortalaması 12.77 ± 11.91 olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Tüm hastaların özellikleri

PARAMETRE	ORTALAMA \pm SS	PARAMETRE	ORTALAMA \pm SS
YAŞ (yıl)	59.61 ± 9.70	TROMBOSİT	218.33 ± 86.92
CİNSİYET (E/K)	12/21 (%36/ %64)	TSH	2.26 ± 1.20
VKİ	30.45 ± 5.03	HB A1C	6.65 ± 1.48
BEL ÇEVRESİ	101.64 ± 11.02	TRİGLİSERİD	157.67 ± 94.25
AST	29.82 ± 12.97	HOMA-IR	6.58 ± 5.21
ALT	35.12 ± 15.29	FİBROSCAN LSM(kPA)	12.77 ± 11.91
GGT	64.53 ± 54.69		

Karaciğer biyopsisinde F0-1 olanlar hafif, F2-4 olanlar ileri fibroz olarak kabul edildi. Fibroz derecesine göre hastalar incelendiğinde 22 hastada F0-1, 10 hastada F2-4 fibroz mevcuttu. Bu 2 grup hastanın verileri tablo 3 de gösterilmiştir.

Hafif fibrozlu veya fibrozu olmayan grubun yaş ortalaması 60.50 ± 7.39 , ileri fibroz grubunun ise 55.80 ± 12.31 olup yaş açısından anlamlı fark saptanmadı.

Cinsiyete göre bakıldığında erkek ve kadın grupları arasında fibroz derecesinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.425$). Kadın hastaların 8'inde (%80) erkek hastaların ise 2'sinde (%20) ileri fibroz vardı. Kadın hastaların 13 (%59), erkek hastaların ise 9'unda (%41) hafif fibroz mevcuttu ya da fibroz yoktu.

Hafif fibrozlu veya fibrozu olmayan grubun VKİ ortalaması 31.00 ± 4.12 kg/m^2 iken ileri fibroz grubunda 30.30 ± 6.11 kg/m^2 olarak hesaplandı. VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.759$).

Hafif fibrozlu veya fibrozu olmayan grubun bel çevresi ortalaması 103.82 ± 9.90 cm, ileri fibroz grubunda ise 99.00 ± 11.49 cm bulundu. Bel çevresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.192$).

Hafif fibrozlu veya fibrozu olmayan grubun AST ortalaması 26.55 ± 8.80 U/l bulunurken, ileri fibrozu olan grupta ise 38.50 ± 16.80 U/l bulundu. AST açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.080$).

Hafif fibrozlu veya fibrozu olmayan grubun ALT ortalaması 34.05 ± 13.27 U/l bulunurken, ileri fibrozu olan grupta ise 40.10 ± 17.72 U/l bulundu. ALT açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.371$).

Hafif fibrozlu veya fibrozu olmayan grubun trombosit değeri ortalaması 257.82 ± 73.31 /mm³ bulunurken, ileri fibrozu olan grupta 129.10 ± 39.99 /mm³ bulundu. Trombosit değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$)

Hafif fibrozlu veya fibrozu olmayan grubun fibroscan KPA değeri ortalaması 7.24 ± 2.48 /mm³ bulunurken, ileri fibrozu olan grupta 25.80 ± 14.79 bulundu. Fibroscan KPA değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$)

Hafif fibrozlu veya fibrozu olmayan grubun NFS skoru ortalaması -0.73 ± 1.51 bulunurken, ileri fibrozu olan grupta NFS skoru -0.37 ± 1.66 idi. NFS skoru açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.038$)

Hafif fibrozlu veya fibrozu olmayan grubun FİB-4 skoru ortalaması 1.21 ± 0.55 bulunurken, ileri fibrozu olan grupta FİB-4 skoru 2.92 ± 1.49 idi. FİB-4 skoru açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.001$)

Tablo 3: Hafif ve ileri fibrozu olan hasta gruplarının özellikleri

Parametre	Fibrozis 0-1 (n=22)	Fibrozis 2-4 (n=10)	P değeri
YAŞ (yıl)	60.50±7.39	55.80±12.31	AD
CİNSİYET (E/K)	9/13 (%41/ %59)	2/8 (%20/ %80)	AD
VKİ	31.00±4.12	30.30±6.11	AD
BEL ÇEVRESİ	103.82±9.90	99.00±11.49	AD
AST	26.55±8.80	38.50±16.80	AD
ALT	34.05±13.27	40.10±17.72	AD
GGT	62.76±60.12	71.90±45.32	AD
TROMBOSİT	257.82±73.31	129.10±39.99	<0.001
TSH	2.36±1.36	2.04±7.96	AD
HB A1C	6.55±1.29	6.89±1.88	AD
TRİGLİSERİD	175.95±103.05	124.90±64.62	AD
HOMA-IR	6.37±5.72	7.05±4.11	AD
FİBROSCAN LSM(kPa)	7.24±2.48	25.80±14.79	<0.001
FİB-4	1.21±0.55	2.92±1.49	0.001
NFS	-0.73±1.51	-0.37±1.66	0.038

Karaciğer biyopsisinde NAYKH olarak kabul edilen 23(%70), NASH olarak kabul edilen 10(%30) hasta mevcut olup Tablo 4’de genel bilgileri verildi.

NAYKH olan grubun yaş ortalaması 61.26±8.08, NASH olan grubun ise 55.80±12.31 bulundu. Yaş açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Cinsiyete göre bakıldığında erkek ve kadın grupları arasında NAYKH/NASH ayrımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Kadın hastaların 13’ünde (%57) erkek hastaların ise 10’unda (%43) NAYKH mevcuttu. Kadın hastaların 8 (%80), erkek hastaların ise 2’sinde (%20) NASH mevcuttu.

NAYKH olan grubun ALT ortalaması 32.96±13.98, NASH olan grubun ise 40.10±17.72 bulundu. ALT açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

NAYKH olan grubun trombosit değeri ortalaması 257.13±71.70 mm³, NASH olan grubun ise 129.10±39.99 mm³ bulundu. Trombosit değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p<0.001).

NAYKH olan grubun fibroscan KPA değeri ortalaması 7.10 ± 2.51 , NASH olan grubun ise 25.80 ± 14.79 bulundu. Fibroscan KPA değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$).

NAYKH olan grubun FİB-4 değeri ortalaması 1.22 ± 0.54 , NASH olan grubun ise 2.92 ± 1.49 bulundu. FİB-4 değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0.001$).

NAYKH olan grubun NFS değeri ortalaması -0.74 ± 1.47 , NASH olan grubun ise -0.37 ± 1.66 bulundu. NFS değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0.031$).

Tablo 4: NAYKH-NASH grupları arasındaki farklılıklar

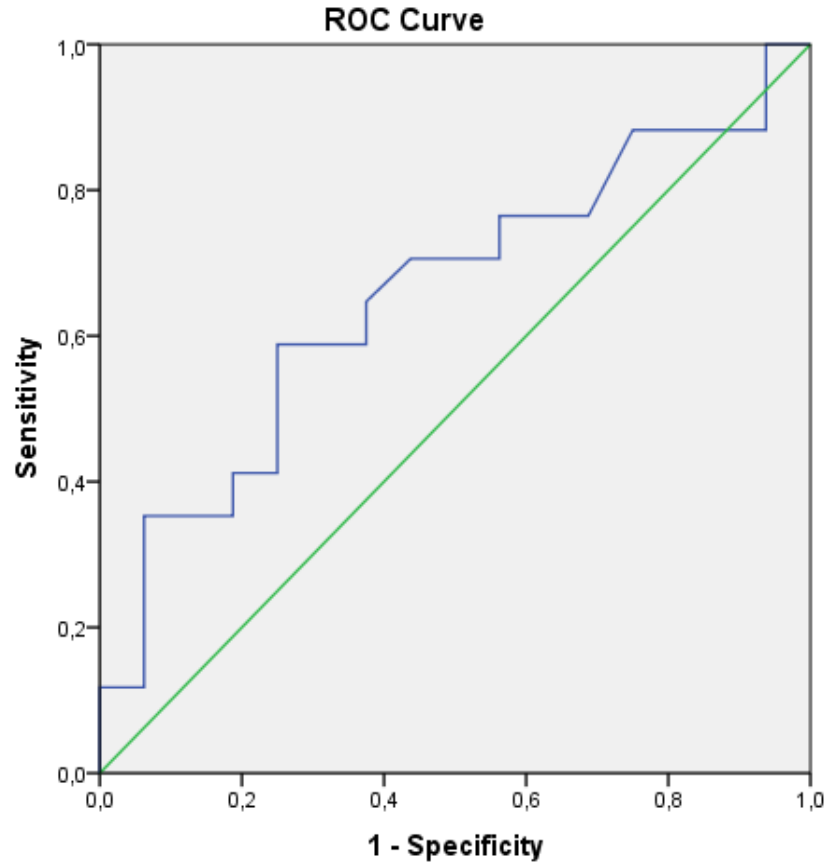
Parametre	NAYKH (n=23)	NASH (n=10)	P değeri
YAŞ (yıl)	61.26 ± 8.08	55.80 ± 12.31	AD
CİNSİYET (E/K)	10/13 (%43/ %57)	2/8 (%20/%80)	AD
VKİ	30.52 ± 4.63	30.30 ± 6.11	AD
BEL ÇEVRESİ	102.78 ± 10.87	99.00 ± 11.49	AD
AST	26.04 ± 8.94	38.50 ± 16.81	AD
ALT	32.96 ± 13.98	40.10 ± 17.72	AD
GGT	61.18 ± 59.14	71.90 ± 45.32	AD
TROMBOSİT	257.13 ± 71.70	129.10 ± 39.99	<0.001
TSH	2.36 ± 1.36	2.04 ± 0.79	AD
HB A1C	6.55 ± 1.29	6.89 ± 1.88	AD
TRİGLİSERİD	171.91 ± 102.53	124.90 ± 64.62	AD
HOMA-IR	6.37 ± 5.72	7.05 ± 4.11	AD
FİBROSCAN LSM(kPa)	7.10 ± 2.51	25.80 ± 14.79	<0.001
FİB-4	1.22 ± 0.54	2.92 ± 1.49	0.001
NFS	-0.74 ± 1.47	-0.37 ± 1.66	0.031

ALT normal ve yüksek grup karşılaştırıldığında ALT normal olan grubun AST ortalaması 24.96 ± 8.69 U/l bulunurken ALT yüksek grubun ise 41.00 ± 14.62 bulundu. AST açısından ALT grubunda anlamlı fark bulundu ($p = 0.001$) . Bu iki grubun verileri tablo 5 de görülmektedir.

ALT normal grupta GGT ortalaması 46.26 ± 37.30 U/l bulunurken, ALT yüksek grupta GGT 111.22 ± 65.97 bulundu. GGT açısından ALT grubunda anlamlı fark bulundu. ($p = 0.004$)

Tablo 5: ALT normal ve yüksek grupların karşılaştırılması

Parametre	ALT normal (n=23)	ALT yüksek (n=10)	P değeri
YAŞ (yıl)	59.78±8.60	59.20±12.38	AD
CİNSİYET (E/K)	8/15 (%35/ %65)	4/6 (%40/%60)	AD
VKİ	30.74±4.90	29.80±5.51	AD
BEL ÇEVRESİ	103.09±10.40	98.30±12.23	AD
AST	24.96±8.69	41.00±14.62	0.001
GGT	46.26±37.30	111.22±65.97	0.004
TROMBOSİT	225.26±94.18	202.40±69.09	AD
TSH	2.37±1.35	2.00±0.74	AD
HB A1C	6.58±1.52	6.83±1.44	AD
TRİGLİSERİD	170.00±96.60	129.30±86.55	AD
HOMA-IR	6.51±6.06	6.74±2.81	AD
FİBROSCAN LSM(kPa)	11.22±11.53	16.32±12.64	AD
BİYOPSİ FİBROZ	34.05±13.72	40.10±17.72	AD



Diagonal segments are produced by ties.

AUROC : 0,656

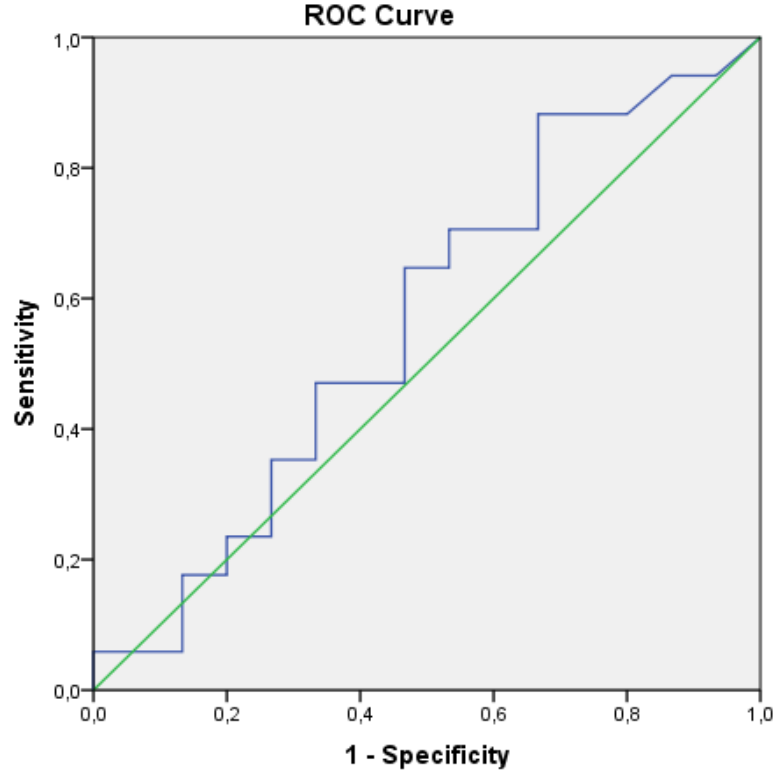
Şekil 3. ALT nin fibroz saptama ROC eğrisi.

ROC analizinde ALT fibroscanda saptanan fibrozisin belirlenmesinde anlamlı bulunmadı.

GGT normal ve yüksek olan gruplar diğ er parametrelerle karşı laştırıldı ğ ında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı . Gruplar arası değ erler tablo 6 de g örü lmektedir.

Tablo 6: GGT normal ve yüksek grupların karşı laştırılması

Parametre	GGT normal (n=19)	GGT yüksek (n=13)	P değ eri
YAŞ (yıl)	60.00±9.66	58.89±10.02	AD
CİNSİYET (E/K)	6/7 (%46/ %54)	5/14 (%26/ %74)	AD
VKİ	29.38±5.14	31.16±5.09	AD
BEL ÇEVRESİ	102.15±10.97	100.79±11.39	AD
ALT	27.77±9.67	38.89±16.35	AD
AST	25.23±10.22	33.21±14.17	AD
TROMBOSİT	223.31±73.68	212.89±98.37	AD
TSH	2.30±1.55	2.24±0.97	AD
HB A1C	6.46±1.71	6.75±1.38	AD
TRİGLİSERİD	175.38±109.68	146.84±85.95	AD
HOMA-IR	7.33±7.22	6.09±3.77	AD
FİBROSCAN LSM (kPa)	10.70±13.13	14.39±11.43	AD



Şekil 4. GGT 'nin fibroz saptama ROC eğrisi

ROC CURVE analizinde GGT fibroscanda saptanan fibrozisin belirlenmesinde anlamlı bulunmadı.

VKİ \geq 30 olan hastalar obez, VKİ <30 olanlar obez olmayan grup olarak kabul edildi. Hastaların 14'ünde obezite yoktu, 19 hastada obezite mevcuttu (Tablo 7).

Obez olmayan grubun fibroscan KPA değeri ortalaması 11.39 \pm 14.65, obez olan grubun 13.78 \pm 9.74 bulundu. Fibroscan KPA değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0.009).

Obez olmayan grubun ultrasondaki yağlanma dereceleri incelendiğinde grade 1 olan 8 (%67) hasta, grade 2 olan 5 (%42) hasta ve grade 3 olan 1 (%13) hasta mevcuttu. Obez olan hastaların ultrasondaki yağlanma gradeleri incelendiğinde grade 1 olan 4 (%33) hasta, grade 2 olan 7 (%58) hasta ve grade 3 olan 7 (%87) hasta mevcuttu.

Obezite ile ultrasondaki yağlanma derecesi açısından anlamlı fark saptandı (p=0.044). Ultrasonda grade 3 yağlanma olanların daha çok obez hastalar olduğu, grade 1 olanların ise obez olmayan hastalar olduğu görüldü.

Obez olmayan grubun NFS değeri ortalaması -1.17 ± 1.54 , obez olan grubun 0.16 ± 1.42 bulundu. NFS değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0.035).

Biyopsideki yağlanma, iltihap ve fibrozis dağılımı homojen olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

Tablo 7: Obezitesi olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

Parametre (n=33)	Obez olmayan (n=14)	Obez olan (n=19)	P değeri
FİBROSCAN LSM(kPa)	11.39±14.65	13.78±9.74	0.009
ULTRASONDA YAĞLANMA (n=32)			0.044
-GRADE 1	8(%67)	4(%33)	
-GRADE 2	5(%42)	7(%58)	
-GRADE 3	1(%13)	7(%87)	
FİB-4	1.65±1.18	1.81±1.25	AD
NFS	-1.17±1.54	0.16±1.42	0.035
BİYOPSİDE YAĞLANMA (n=31)			AD
-GRADE 1	8(%67)	4(%33)	
-GRADE 2	2(%18)	9(%82)	
-GRADE 3	3(%37)	5(%63)	
BİYOPSİDE İLTİHAP (n=32)			AD
-GRADE 1	10(%45)	12(%55)	
-GRADE 2	3(%37)	5(%63)	
-GRADE 3	0*	2(%100)	
BİYOPSİDE FİBROZİS (n=32)			AD
-F0	9(%56)	7(%44)	
-F1	0*	6(%100)	
-F2	3(%43)	4(%57)	
-F3	1(%33)	2(%67)	

*Dağılımdan dolayı analiz yapılamadı.

Fibroscan'ın karaciğer biyopsisindeki fibrozisi tahmin etme gücü bakıldığında aralarında anlamlı ve orta güçte (%45) bir uyum bulundu ($p=0.005$). Karaciğer biyopsisi ile 22 hastada fibroz stage'i F0-1, 10 hastada ise ileri fibroz F2-4 mevcuttu. Fibroscan ile bakıldığında 15 hastada fibroz stage'i F0-1, 17 hastada ileri fibroz olarak değerlendirildi. Fibroscan'ın hafif fibroz ya da fibroz yok dediği 15 hasta içinden 1 hastanın biyopsisinde ileri fibroz mevcuttu. Fibroscan'ın ileri fibroz dediği 17 hastadan 9'unda (%53) biyopsi ile ileri fibroz saptandı. 8 hastada ise biyopsi ile F0-1 fibroz görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Fibroscan'ın biyopsideki fibrozis ile karşılaştırılması

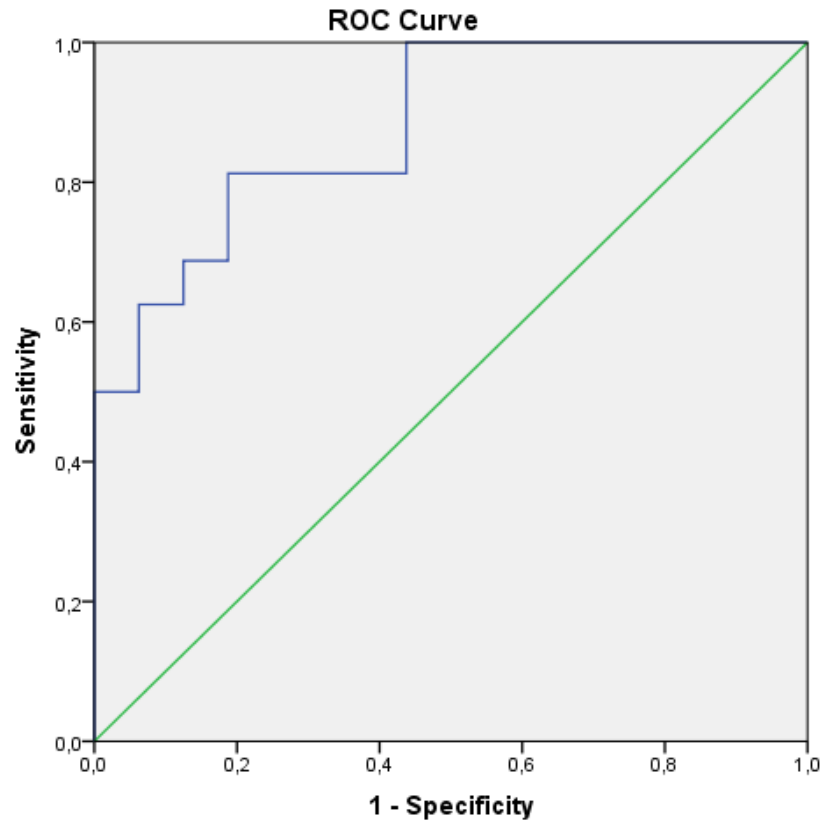
	Biyopsideki fibrozis			
		Hafif (F0-1)	İleri (F3-4)	total
Fibroscan fibrozis	Hafif (F0-1)	14	1	15
	İleri (F3-4)	8	9	17
	total	22	10	

Fibroscan'ın tarama testi olarak sensitivitesi %90, spesifitesi %64 ve doğruluğu %72 olarak hesaplandı.

ROC curve analizinde fibroscan kPa değeri biyopsinin fibroz derecesinin belirlenmesinde anlamlı bulundu. Fibroscan kPa cut-off değerimiz %81 sensitivite ve %81 spesifite ile 8,40 saptandı (AUC:0,879; %95 güven aralığı 0,764-0,994). Hasta gruplarını karaciğerde hafif fibroz ve ileri fibroz olarak 2 gruba ayırdığımızda fibroscanın ileri fibrozu tahmin gücü ROC CURVE analizinde cut-off değerimiz; %90 sensitivite ve %91 spesifite ile 10,65 (AUC:0,934; %95 güven aralığı 0,823-0,999) olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 9: FİBROSCAN KPA'nın fibrozis derecesine göre anlamı

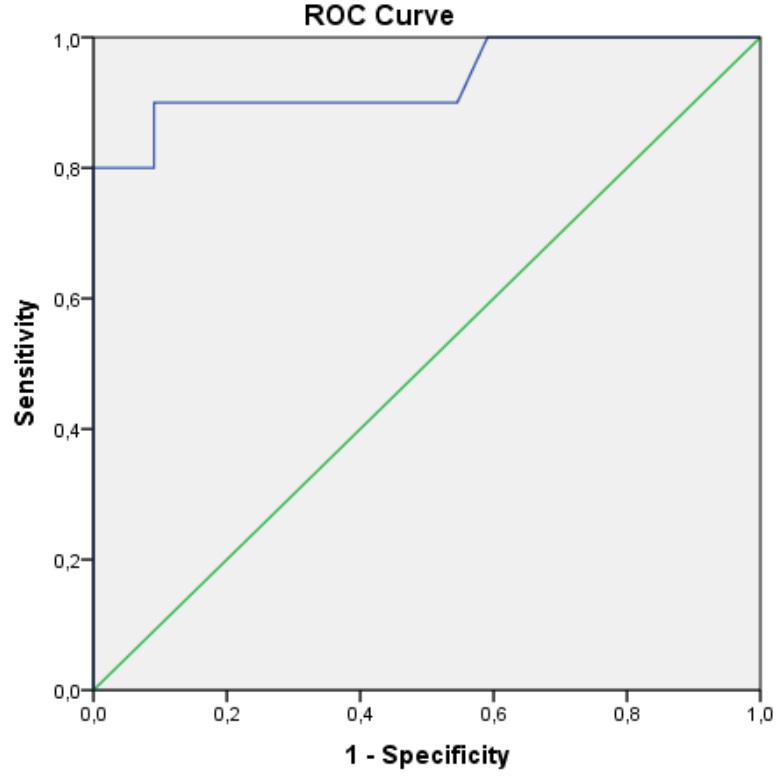
Fibrozis derecesi	LSM (kPa)	Sensitivite	Spesifite	AUC	Güven aralığı
Var	>8.40	%81	%81	0.879	%95
İleri	>10.65	%90	%91	0.934	%95



AUC:0,879

Şekil 5. Fibroscan kPa değerinin fibroz saptama ROC eğrisi.

Fibroscan kPa'nın fibrozu saptama cut-off değeri 8,40 le %81 sensitivite ve %81 spesifite ile anlamlı bulunmuştur.



Şekil 6. Fibroscan kPa değerinin ileri fibroz saptama ROC eğrisi.

Fibroscan kpa değeri ileri fibrozu göstermedeki cut-off değeri 10,65 %90 sensitivite, %91 spesifite ile anlamlı bulunmuştur.

FİB-4 indeksi sonuçları değerlendirildiğinde, hafif fibrozu (F0-1) bulunan hastalarda FİB-4 ortalama indeksi 1.21 ± 0.55 ve ileri fibrozu (F2-4) olan hastalarda ise 2.92 ± 1.49 hesaplandı. İstatiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptandı (**p=0.001**). ROC curve analizi ile FİB 4 ileri fibrozu saptamada üst değeri 1,31 (%90 sensitivite ve %73 spesifite) olarak saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: FİB-4 skorunun fibrozis derecesine göre anlamı

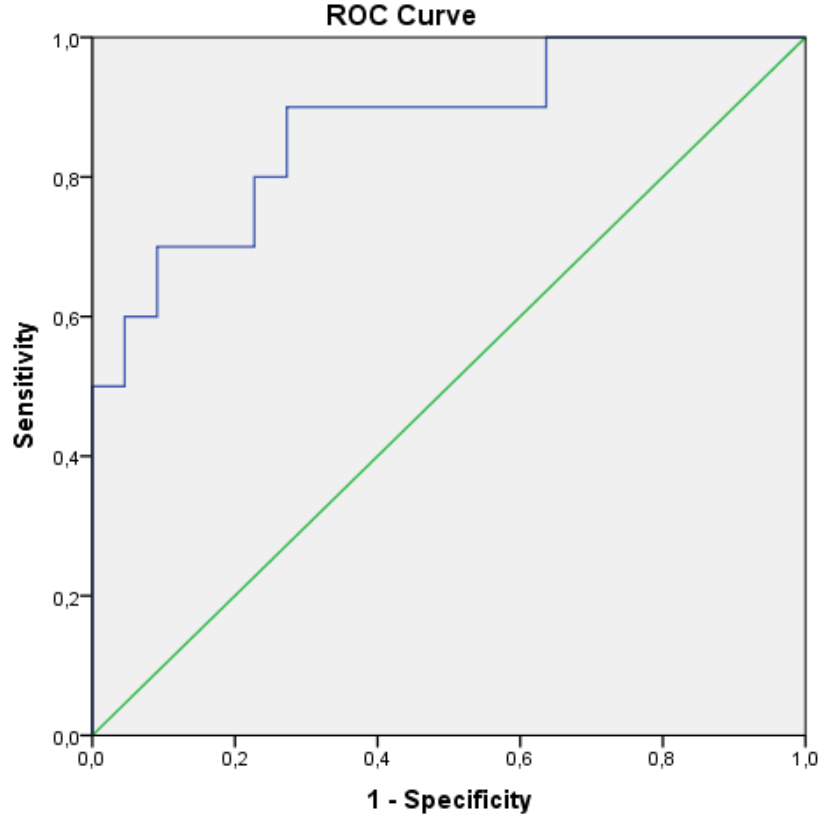
Fibrozis	FİB-4 skoru	Sensitivite	Spesifite	AUC	Güven aralığı
Var	>1.31	%90	%73	0.873	%95

FİB 4 indeksi kesim değeri 1,30'un altında olduğunda ileri fibrozu dışlama açısından FİB 4 indeksinin negatif prediktif değeri %94 (sensitivite %90, spesifite %72) pozitif prediktif değeri %60 idi. FİB 4 indeksi 1,30'un altında olan vakalarda biyopside saptanan fibrozis derecesi ile aralarında orta güçte %55 uyum saptandı.

İleri fibrozu saptamada FİB 4 indeksinin en iyi alt kesim 2,67 olarak baz alındığında FİB 4 indeksinin bu değer üstünde olduğunda pozitif prediktif değeri %83, (sensitivite %50, spesifite %98) negatif prediktif değer ise %80 idi. FİB4 değeri 2,67 üstünde olduğunda biyopsi fibroz derecesi ile aralarında %51 uyum saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. FİB 4 indeksi ileri (F2-4) fibroz dışlama ve saptama oranları

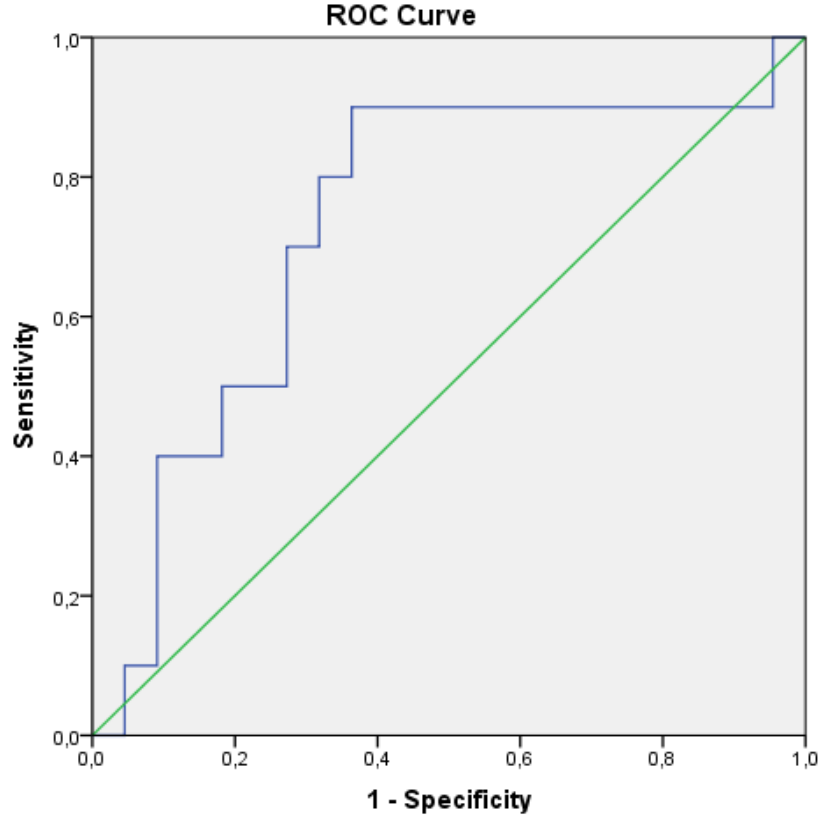
FİB4 indeksi	<1,30	≥2,67
	%	%
Sensitivite	90	50
Spesifite	72	98
Pozitif prediktif değer	60	83
Negatif prediktif değer	94	80



AUC:0,873

Şekil 7. FİB-4 skorunun fibroz saptama ROC eğrisi

ROC curve analizi ile FİB 4 ileri fibrozu saptamada üst değeri 1,31 (%90 sensitivite ve %73 spesifite) olarak saptandı



AUC:0,732 (%95 güven aralığı 0,535-0,929)

Şekil 8. NFS fibrozu saptama ROC eğrisi

Biyopsideki fibroz varlığını göstermede NFS indeksi cut-off değeri -0,64 (%90 sensitivite ve %64 spesifite) olarak saptandı

Tablo 12: NFS skorunun fibrozis derecesine göre anlamı

Fibrozis derecesi	NFS skoru	Sensitivite	Spesifite	AUC	Güven aralığı
Var	>-0.64	%90	%64	0.732	%95



5. TARTIŞMA

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı non alkolik yağlı karaciğer (NAYK) ve nonaalkolik stetaohepatit (NASH) olmak üzere iki ayrı kliniği kapsamaktadır.

Metabolik bozukluklar hem etyolojide hemde hastalığın progresyonunda önemli yer tutmaktadır. Dünyadaki yetişkin nüfusun % 13'ünün obez ve % 39'unun fazla kilolu olduğu tahmin edilmektedir (68). NAYKH prevalansı obezite ile yaklaşık aynı oranda artmaktadır. Obezlerde NAYKH prevalansı çalışmalara göre farklı olmakla beraber obezite derecesine göre %30-%100 arasında değişmektedir (69).

Boza ve arkadaşlarının bariatrik cerrahi planlanan obez hastalarda yaptığı çalışmada NAYKH prevelansı %63, siroz prevelansı %2 bulunmuştur (70). Ong ve arkadaşlarının morbid obez hastalarda yaptığı çalışmada ise hastaların %95 de NAYK %20-30 NASH ve %10 unda ileri fibroz saptanmıştır (71). Sonuç olarak morbid obezlerde NASH prevalansı ortalama %33 olup (%10-%56) NASH gelişimi için normal popülasyona göre artmış risk bulunmaktadır. Çalışmamızda hastalarımızın 19 unda(%58) VKİ >30 idi. Obez olan 19 hastanın 7'sinde(%37) hafif fibroz ve 12'sinde(%63) ileri fibroz saptandı. Obezitenin fibroz gelişimi için bir risk faktörü olmadığı görüldü. Obez olmayan grubun ultrasondaki yağlanma gradeleri incelendiğinde grade 1 olan 8 (%67) hasta, grade 2 olan 5 (%42) hasta ve grade 3 olan 1 (%13) hasta mevcuttu. Obez olan hastaların ultrasondaki yağlanma gradeleri incelendiğinde grade 1 olan 4 (%33) hasta, grade 2 olan 7 (%58) hasta ve grade 3 olan 7 (%87) hasta mevcuttu. Obezite ile ultrasondaki yağlanma grade'i açısından anlamlı fark saptandı. Ultrasonda grade 3 yağlanma olanların daha çok obez hastalar olduğu, grade 1 olanların ise obez olmayan hastalar olduğu görüldü.

FIB-4 başlangıçta hepatit C virüsü / insan immün yetmezlik virüsü ko-enfekte popülasyonunda fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Skor; yaş, AST, ALT ve trombosit sayımlarının hazır klinik verilerini içermektedir.

Shah ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 541 hasta değerlendirilmiş ve 126 hastada ileri fibroz saptanmıştır. Çalışmada ROC curve analizi ileri fibrozu dışlama için üst kesim değeri 1,31 olarak bulunmuştur. 327 hastada FİB-4 indeksinin kesim değerinin altında olduğu görülmüştür. Fib 4 indeksi kesim değerinin altında

olduğundan ileri fibrozu dışlama açısından FİB 4 indeksinin negatif prediktif değeri %90 olarak bildirilmiştir (sensitivite %74, spesifite %71, pozitif prediktif %43). Yine bu çalışmada ROC curve analizi ile ileri fibrozu en iyi predikte edecek alt kesim değeri 2,67 olarak hesaplanmıştır. FİB 4 indeksi bu kesim değerinin üstünde olduğunda, pozitif prediktif değer %80 (sensitivite %33, spesifite %98, negatif prediktif değer %83) olarak bulunmuştur (44,45,46).

Bizim yaptığımız çalışmada hastalarımızı hafif fibroz (F0-1) ve ileri fibroz (F2-4) olarak iki gruba ayırdığımızda FİB-4 skoru hafif fibroz grupunda 1.21 ± 0.55 , ileri fibroz grupunda 2.92 ± 1.49 bulunmuştur. ROC curve analizi ile ileri fibrozu dışlayacak cut-off değerimiz; %90 Sensitivite ve %73 Spesifite ile 1,31 çıkmıştır. FİB 4 indeksi kesim değerinin (1,30) altında olduğunda ileri fibrozu dışlama açısından FİB 4 indeksinin negatif prediktif değeri %94 (sensitive %90, spesifite %72) pozitif prediktif değeri %60 idi. FİB 4 indeksi 1,30'un altında olan vakalarda biyopside saptanan fibroz stage'i ile aralarında orta güçte (%55) uyum saptandı.

İleri fibrozu saptamada FİB 4 indeksinin en iyi alt kesim 2,67 olarak baz alındığında bizim çalışmamızda FİB 4 indeksinin bu değer üstünde olduğunda pozitif prediktif değeri %83, (sensitivite %50, spesifite %98) negatif prediktif değer ise %80 idi. FİB4 değeri 2,67 üstünde olduğunda biyopsi fibroz derecesi ile aralarında %51 uyum saptandı.

Sonuç olarak FİB 4 skoru ileri fibrozu dışlama amacıyla kullanıldığında saptamaya göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir.

NFS, biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD'si olan 733 hastanın olduğu çok merkezli bir çalışmada geliştirilmiştir. Biri ileri fibrozu dışlamak için (< -1.455) ve diğeri ileri fibrozisin (> 0.676) varlığını göstermek için iki optimal cut-off tanımlanmıştır (44).

NFS'nin ileri fibrozu tahmin etmek için 0.85'lik bir AUROC'u vardı ($F \geq 3$). NFS skoru < -1.455 ileri fibrozis dışlamada % 90 sensitivite ve % 60 spesifiteye sahipken, NFS skoru > 0.67 ileri fibrozis varlığını belirlemek için % 97 sensitivite ve % 67 spesifiteye sahipti (44).

Bizim yaptığımız çalışmada ROC CURVE analizinde ileri fibrozu dışlama cut-off değerimiz -0,64 (%90 sensitivite ve %64 spesifite) olarak saptandı.

NAYKH da ALT değerleri histolojik bulgularla korele değildir ve hem hastalık tanısında hem de hastalık Şiddetinin belirlenmesinde önemi yoktur. Yüksek ALT seviyeleri genellikle daha fazla abdominal görüntüleme veya histolojik değerlendirmeye yol açsa da, normal ALT seviyeleri olanlarda NAYKH'nin ileri evresi tanısında gecikme potansiyeli vardır. 222 NAYKH hastası olan bir çalışmada,% 23'ünde normal ALT vardı. İleri fibrozisli hastaların oranı normal ve yüksek ALT olanlarda benzerdi. Bununla birlikte, hastaların ~% 80'nin normal aralıkta ALT seviyeleri vardır ve yükselse bile karaciğer fibrozu siroza ilerledikçe kan seviyesi düşer (25,26).

Bizim çalışmamızda hastalar hafif fibrozlu veya fibrozu olmayan gruplara bölündüğünde, hafif fibroz olan grupta ALT ortalaması 34.05 ± 13.27 U/l bulunurken, ileri fibrozu olan grupta ise 40.10 ± 17.72 U/l bulundu. ALT açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastalar NAYKH ve NASH olarak iki gruba bölündüğünde NAYKH grubunda 23 hastadan 17'sinde (%74), NASH grubunda 6 hastada (%60) ALT değeri normal bulunmuştur.

Asya çalışmalarında, AST, maksimum normal değerin en az iki katı ise, hepatik fibrozisin Şiddeti için bağımsız bir belirteç olarak kabul edilir. Bizim çalışmamızda AST değeri NASH grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Bizim verilerde ALT değerlerinin histopatolojik bulgularla korele olmadığı AST değerlerinin NAYKH progresyonu açısından anlamlı olabileceği, aminotransferaz yüksekliğinin NAYKH da tanı koydurucu özelliğe sahip olmadığı saptanmıştır.

Trombositopeni, tüm kronik hepatik hastalıkların ileri evrelerinde yaygın bir bulgudur ve trombosit sayısı, kronik hepatik hastalıkları olan hastalarda hepatik fibrozisin durumunu tahmin etmek için klinik olarak önemlidir (72). NAYLH'da trombositler hem hacim hem de mutlak sayı açısından önemlidir. Farklı çalışmalarda, trombositlerin 160 mm^3 den düşük değerlerinin, hepatik fibrozis Şiddeti için bağımsız bir belirteç olarak kabul edilmiştir (73). Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ileri hepatik fibrozlu hastalarda (evre 3-4) trombosit sayısının, diğer evrelere göre ($180 \pm 17 \text{ 10}^3 / \text{mm}^3$ vs $247 \pm 10 \text{ 10}^3 / \text{mm}^3$), önemli ölçüde daha düşük olduğu bildirilmiştir (74). Yoneda ve arkadaşlarının yaptığı biyopsiyle NAYKH

tanısı alan 1047 hastanın katıldığı çalışmada hepatik fibrozun histolojik şiddetinin artmasıyla trombosit sayısında lineer bir azalma olduğu görülmüştür (75).

Bizim yaptığımız çalışmada NAYKH olan grubun trombosit değeri ortalaması $257.13 \pm 71.70 \text{ mm}^3$, NASH olan grubun ise $129.10 \pm 39.99 \text{ mm}^3$ bulundu. Trombosit değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Bizim çalışmamızda NAYKH hastalarının takibinde trombosit düşüklüğünün fibroz progresyonu açısından anlamlı olabileceği saptandı.

Transient elastografi NAYKH'da ilk defa Yoneda ve arkadaşları tarafından 2007 yılında kullanılmış, karaciğer sertliği ve karaciğer fibrozisi arasında belirgin pozitif bir ilişki gösterilmiştir (76). Aynı araştırmacıların daha geniş bir seri ile yaptıkları çalışmada doğrulanmıştır (77). Bu grubun dört yıllık izleme hastalık progresyonunu araştırdığı çalışma, transient elastografi sonuçlarının diğer non-invaziv yöntemlerle korele olduğunu göstermiş ve ilk defa transient elastografinin hastalık takibinde kullanılmasını gündeme getirmiştir (78). Avrupa'da sağlıklı kişilerde normal transient elastografi değeri erkeklerde 5.81 ± 1.54 [3.8-8.0 arasında] kPa; kadınlarda 5.23 ± 1.59 [3.3-7.8 arasında] kPa bulunmuştur (79). Asya'da iki farklı çalışmada sağlıklı kimselerde normal değerler 2.0-7.1 ve 3.9-5.3 kPa aralığında tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda NAYKH olan grubun fibroscan KPA değeri ortalaması 7.10 ± 2.51 , NASH olan grubun ise 25.80 ± 14.79 bulundu. Fibroscan kPa değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı. Fibroscanin karaciğer biyopsisindeki fibrozisi tahmin etme gücü bakıldığında karaciğer biyopsisi ile 22 hastada hafif fibroz ya da fibroz yok, 10 hastada ileri fibroz mevcuttu. Fibroscan ile bakıldığında 15 hastada hafif fibroz ya da fibroz yok, 17 hastada ileri fibroz olarak değerlendirildi. Fibroscan'ın hafif fibroz ya da fibroz yok dediği 15 hasta içinden 1 hastanın biyopsisinde ileri fibroz mevcuttu. Fibroscan'ın ileri fibroz dediği 17 hastadan 9 hastada biyopsi ile ileri fibroz mevcuttu, 8 hastada ise biyopsi ile hafif fibroz veya fibroz olmadığı görüldü. Bu verilerle aralarında %90 sensitivite, %63 spesifite, %71 doğruluk, yanlış negatiflik oranı %10, yanlış pozitiflik oranı %36 olarak anlamlı ve orta güçte (%45) bir uyum bulundu ($p = 0.005$). Hasta gruplarını biyopside fibroz mevcut ve fibroz yok olarak 2 gruba ayırdığımızda ROC curve analizinde fibroscan kPa değerinin biyopsinin fibroz derecesini belirlenmesinde anlamlı bulundu.

Fibroscan kPa cut-off değerimiz %81 sensitivite ve %81 spesifite ile 8,40 olarak saptandı (AUC:0,879; %95 güven aralığı 0,764-0,994). Hasta gruplarını karaciğerde hafif fibroz ve ileri fibroz olarak 2 gruba ayırdığımızda fibroscanın ileri fibroz tahmin gücü ROC CURVE analizinde cut-off değerimiz; %90 sensitivite ve %91 spesifite ile 10,65 (AUC:0,934: %95 güven aralığı 0,823-0,999) olarak saptandı.

Sonuç olarak: Çalışmamızda hasta sayısının az olması bulguların güvenirliğinin kısıtlayıcı faktörüdür.

Elde ettiğimiz bulgularla vardığımız sonuçlar:

- Yağlı karaciğer hastaları içindeki NASH sıklığı %30 olduğu.
- Trombosit seviyesinde düşme NASH da fibroz progresyonu göstermede kullanılabileceği
- Transaminaz seviyelerinin NAYKH veya NASH tanısal değerinin olmadığı
- Serum ALT yüksekliğinin NAYKH da prognostik gösterge olmamakla birlikte AST yüksek seyretmesinin NASH olasılığını artırdığı
- FIB-4 ve Fibroscan kullanımı karaciğer biyopsisi olmadan FIB-4 için belirsiz bölgedeki ileri evre fibrozisli hastaları saptamada fayda sağladığı. Bu nedenle bu testlerin tek başına kullanımı yerine kombine kullanımı daha uygun olabileceği
- Obezitenin NAYKH sıklığını artırmak ile birlikte obezite düzeyi ile karaciğer fibrozisi arasında ilişki olmadığı belirlendi

6.KAYNAKLAR

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016 Jul;64:73–84.
2. Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia—as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:307–318.
3. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:686–690.
4. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49:608–612.
5. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389–397.
6. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898–1906.
7. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012;56:234–40
8. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
9. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11–20.
10. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016;64:1577–1586.
11. Kalia HS, Gaglio PJ. The prevalence and pathobiology of non alcoholic fatty liver disease in patients of different races or ethnicities. *Clin Liver Dis* 2016;20:215–224.

12. Walker RW, Lê KA, Davis J, Alderete TL, Cherry R, Lebel S, Goran MI. High rates of fructose malabsorption are associated with reduced liver fat in obese African Americans. *J Am Coll Nutr* 2012;31:369–374.
13. Kotronen A, Johansson LE, Johansson LM, Roos C, Westerbacka J, Hamsten A, et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia* 2009;52:1056–1060.
14. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842-5.
15. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017;15(1):45.
16. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-46.
17. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13, 643–654.e1-9.
18. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682–9
19. Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, Greenway FL, Johnson WD, Newton RL, et al. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity* 2011;19:402–408.
20. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11 001680
21. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Nonalcoholic steatofibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun* 2017;1:421–428.
22. Spahillari A, Mukamal KJ, DeFilippi C, Kizer JR, Gottdiener JS, Djoussé L, et al. The association of lean and fat mass with all-cause mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:1039–1047.

23. Cheah MC, McCullough AJ, Goh GB. Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(3):261–271.
24. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286–92.
25. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265–9
26. Cobbold JF, Anstee QM, Thomas HC. Investigating mildly abnormal serum aminotransferase values. *BMJ* 2010;341: c4039.
27. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1316–20.
28. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatol Int* 2012;6:379–85
29. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745–5
30. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:46774.
31. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-13.
32. 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.
33. Kelleher TB, Afdhal N. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Clin Liver Dis* 2005;9:667-83
34. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:411-2.

35. de Lédinghen V, Wong VW, Vergniol J, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J Hepatol* 2012;56:833-9.
36. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using fibroscan XL probe. *J Hepatol* 2012;56:564-70.
37. Corradi F, Piscaglia F, Flori S, et al. Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis* 2009;41:217-25.
38. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-4.
39. Fung J, Lai CL, But D, et al. Reduction of liver stiffness following resolution of acute flares of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2010;4:716-22.
40. Park H, Kim SU, Kim do Y, et al. Optimal time for restoring the reliability of liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B experiencing acute exacerbation. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:602-7.
41. Duarte-Rojo A, Altamirano JT, Feld JJ. Noninvasive markers of fibrosis: key concepts for improving accuracy in daily clinical practice. *Ann Hepatol* 2012;4:426-3
42. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265–1269.
43. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–854.
44. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1104–1112.
45. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatol Res* 2016;46:862–870.

46. Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, Luketic VA, Puri P, Sanyal AJ. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2016;36: 572–579.
47. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012;12:2.
48. Rosenberg, W.M.C., Voelker, M., Thiel, R., Becka, M., Burt, A., Schuppan, D. ve diğçerleri. (2004) Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology*, 127 (6), 1704-1713
49. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6. doi: 10.1186/1471-230X-6-6.
50. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–9
51. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 2007;30:683–8.
52. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138–43.
53. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255–66.
54. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011;60:1278–83.
55. Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, Yilmaz F, Batur Y, Yilmaz C, et al. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:18-23.
56. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013;1:57-64.

57. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *NEJM* 2010;362:1675–85
58. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c5702.
59. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39–51.
60. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-84.
61. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *NEJM* 2010;362:1675–85.
62. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:66–75.
63. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129–36.
64. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011;34:1369–71.
65. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:178–84.
66. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180–8.
67. Yoneda, M., Fujii, H., Sumida, Y. *et al.* Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* **46**, 1300–1306 (2011)
68. Tenfold increase in childhood and adolescent obesity in four decades: new study by Imperial College London and WHO 11 October 2017 News Release LONDON
69. Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA, Kotler DP.

Am J Gastroenterol. 2007 Feb;102(2):399-408

70. Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, Soza A, Fernandez JI, Raddatz A, Guzman S, Arrese M. *Obes Surg*. 2005 Sep;15(8):1148-53.

71. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, Goodman Z, Younossi ZM. *Obes Surg*. 2005 Mar;15(3):310-5.

72. Mawatari H, Yoneda M, Kirikoshi H, Maeda S, Nakajima A, Saito S. Thrombocytopenia is more severe in patients with chronic hepatitis C than in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2012;47:606-607;

73. Wilson S, Chalasani N. Noninvasive markers of advanced histology in nonalcoholic fatty liver disease: are we there yet? *Gastroenterology*. 2007;133:1377-1378; discussion 1378-1379.

74. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2005;25:779-786.

75. Kaneda H, Hashimoto E, Yatsuji S, Tokushige K, Shiratori K. Hyaluronic acid levels can predict severe fibrosis and platelet counts can predict cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1459-1465.

76. Yoneda M, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, et al. Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2011;46(11):1300-6

77. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, et al. Transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007;56:1330-1.

78. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40:371-8.

79. Suzuki K, Yoneda M, Imajo K, et al. Transient elastography for monitoring the fibrosis of non-alcoholic fatty liver disease for 4 years. *Hepatol Res* 2012 Dec.

80. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H et al. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606-13.