

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARACİĞER BİYOPSİSİ İLE HEPATOSTEATOZ TANISI ALAN HASTALARIN DEMOGRAFİK, PATOLOJİK VE RUTİN LABORATUVAR VERİLERİNİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.TOPRAK KOÇAK

İZMİR 2025

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARACİĞER BİYOPSİSİ İLE HEPATOSTEATOZ TANISI ALAN HASTALARIN DEMOGRAFİK, PATOLOJİK VE RUTİN LABORATUVAR VERİLERİNİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.TOPRAK KOÇAK
ORCİD:0009-0008-5368-7391

DANIŞMAN
DOÇ.DR.NİLAY DANIŞ

İZMİR 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR----i
TABLOLAR LİSTESİ----ii
ŞEKİLLER LİSTESİ----iii
ÖZET----iv-v
ABSTRACT----vi-vii
KISALTMALAR LİSTESİ ----viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ----1
2.GENEL BİLGİLER----3
2.1. Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MASLD)----3
2.1.1 Tanım----3
2.1.2 Epidemiyoloji----3
2.1.3. Risk Faktörleri----4
2.1.4. Hepatosteatozis Patogenezi----5
2.2 Klinik ----6
2.2.1. Hasta Başvuru Şekilleri ----6
2.3 Fizik Muayene Bulguları ----7
2.4 Laboratuvar Bulguları ----7
2.4.1. Karaciğer Enzimleri----7
2.4.2. Alkalen Fosfataz ve Diğer Karaciğer Testleri----7
2.4.3. Diğer Laboratuvar Bulguları ----7
2.5 Tanısal Değerlendirme ----8
2.5.1 Öykü ve Fizik Muayene ----8
2.5.2 Laboratuvar İncelemeleri ----8
2.5.3 Tanısal Görüntüleme ----9
2.5.4 Karaciğer Biyopsisi ----9
2.6.Histolojik Bulgular----9
2.7. MASH'nin Histolojik Tanısı ----9
2.8. NAFLD Aktivite Skoru (NAS) ----10
2.9. Tanının Koyulması ----10
2.10. Ayırıcı Tanı ----11
2.10.1. Alkole Bağlı Karaciğer Hastalığı----11
2.10.2. Kronik Hepatit C Virüsü (HCV) Enfeksiyonu----11
2.10.3. Wilson Hastalığı ----11
2.10.4. Parenteral Beslenme ----11

2.10.5. İlaca Bağlı Karaciğer Hastalığı ----------11
2.10.6. Diğer Genetik Hastalıklar ----------11
2.11. Evreleme (Fibrozis Değerlendirmesi) ----------11
2.12. Ultrason Tabanlı Elastografi ile Ölçülen Karaciğer Sertliği ve Yönetim----------12
2.13. İleri Fibrozis İçin Hedeflenmiş Tarama ----------13
3.GEREÇ VE YÖNTEM ----------14
3.1 Etik Kurul Onayı ----------15
3.2 İstatistiksel Analiz ----------15
4.BULGULAR ----------16
4.1. Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri ----------16
4.2. İleri Fibrozisle İlişkili Faktörler ----------20
4.3. Sağkalım ile İlişkili Faktörler ----------23
4.4. Karaciğer Fibrozisi Evreleri için ROC Eğri Analizleri ----------24
4.5. FIB4, APRI ve NFS Skorları için Sensitivite ve Spesifiteler ----------26
4.6. De Novo Karaciğer Sirozu Gelişimi ile İlişkili Faktörler ----------27
5. TARTIŞMA ----------33
6. SONUÇ ve ÖNERİLER ----------43
7. KAYNAKÇA ----------44

TEŞEKKÜR:

‘’Tıpta Uzmanlık Eğitimi’’ zorlu bir süreçtir. Örgün eğitime başlanılan noktadan itibaren büyük emeklerle ve türlü fedakarlıklarla gelinen bir mertebedir. Bu yolun yalnız yürünmesi ise imkansızdır. Mutlaka yanınızda destekçileriniz olmalıdır. Geriye dönüp baktığımda en önemli anlarda yanımda hep annem ve babamın olduğunu görüyorum. Onların sevgisi ve desteği olmasaydı hiç şüphesiz ki asla başaramazdım. Özellikle bu zorlu yolun tıpta uzmanlık eğitimi programı sürecinde hayatıma dahil olan sevgili eşim Dr. Merve Kurt Koçak’a da özel bir teşekkür etmem gerekir. Programın ilk gününden son gününe kadar en büyük destekçim oldu. Onun varlığı hiç şüphe yok ki gücüme güç kattı.

Diğer yandan program boyunca tıp pratiği sergilerken bir yandan da bizlere akademik katkı sağlamaya çalışan hocalarıma teşekkür ederim.

Tez sürecime dahil olup benimle çok değerli tecrübesini paylaşan ve tezime büyük bir katkı sağlayan canım abim, çok değerli Uzm. Dr. Hüseyin Döngelli’ye çok teşekkür ederim.

Elbette çok değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Nilay Danış’a da özel bir teşekkür etmem gerekir. Tez sürecim boyunca güler yüzünü, ilgi ve alakasını asla esirgemedi. Çok değerli tecrübesini içtenlikle paylaştı. Gösterdiği hüsnüniyet ve değerli katkılarından dolayı kendisine çok teşekkür ederim.

Bir önemli teşekkürü de Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal Atatürk nezdinde bu topraklarda özgürce yaşamamız için canlarını feda eden kahraman ecdadımıza etmek isterim. İç Hastalıkları Uzmanı olarak bu topraklarda özgür bir şekilde hekimlik yapabileceksem bu onların sayesindedir. Ruhları şad olsun!

Dr. Toprak KOÇAK

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma grubunun klinik özellikleri-1

Tablo 2. Çalışma grubunun klinik özellikleri-2

Tablo 3. İleri fibrozis (F3-4) ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi-1

Tablo 4. İleri fibrozis (F3-4) ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi-2

Tablo 5. Cox regresyon modeli ile sağkalım ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi

Tablo 6. Karaciğer fibrozisi evreleri için FIB4, APRI ve NFS indeksleri ile ROC eğri analizleri

Tablo 7. FIB4 (eşik değer: >2.165), APRI (eşik değer: >0.542) ve NFS (eşik değer: >-1.506) skorları için sensitivite ve spesifiteler

Tablo 8. Cox regresyon modeli ile de novo karaciğer sirozu gelişimi ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi (n:167)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Karaciğerde fibrozis varlığı için ROC eğrileri; FIB4 (mavi çizgi,), APRI (kırmızı çizgi) ve NFS (yeşil çizgi)

Şekil 2. Karaciğerde fibrozis evreleri için ROC eğrileri; FIB4 (mavi çizgi,), APRI (kırmızı çizgi) ve NFS (yeşil çizgi)

Şekil 3. Karaciğerde önemli fibrozis için ROC eğrileri; FIB4 (mavi çizgi,), APRI (kırmızı çizgi) ve NFS (yeşil çizgi)

Şekil 4. Karaciğerde ileri fibrozis için ROC eğrileri; FIB4 (mavi çizgi,), APRI (kırmızı çizgi) ve NFS (yeşil çizgi)

Şekil 5. De novo karaciğer sirozu gelişimi eğrileri; fibrozis yok(mavi çizgi,), evre 1 fibrozis (kırmızı çizgi), evre 2 fibrozis (yeşil çizgi) ve evre 3 fibrozis (sarı çizgi) gruplarına göre siroz gelişimi

KARACİĞER BİYOPSİSİ İLE HEPATOSTEATOZ TANISI ALAN HASTALARIN DEMOGRAFİK, PATOLOJİK VE RUTİN LABORATUVAR VERİLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Giriş:

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH), genellikle karaciğer fibrozisi ile ilişkilendirilen, siroz ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilen bir durumdur. FIB4, APRI ve NFS skorları gibi biyopsi öncesi laboratuvar bulgularından hesaplanan non-invaziv biyobelirteçler, MASH hastalarında fibrozis derecesini öngörmek için kullanılmaktadır. Ancak bu skorların karaciğer fibrozisini değerlendirmedeki tahmin doğruluğu ve uzun dönem sonuçlardaki rolleri halen araştırılmaktadır. Ayrıca, de novo karaciğer sirozu gelişimi ve karaciğer biyopsisi sonrası sağkalım oranlarının incelenmesi önemlidir.

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, biyopsi öncesi laboratuvar skorlarının (FIB4, APRI ve NFS) MASH hastalarında karaciğer fibrozisini öngörme yeteneğini analiz etmektir. Ayrıca, bu hastalarda karaciğer biyopsisi sonrası de novo siroz insidansı ve sağkalım sonuçları değerlendirilecektir.

Gereç ve Yöntem:

Bu araştırma, retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya, 01/01/2013 ile 01/01/2024 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi'nde karaciğer biyopsisi yapılan ve patolojik değerlendirme sonucunda hepatosteatoz tanısı alan, dahil olma kriterlerini karşılayan 175 hasta dahil edilmiştir. Veriler, DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi dijital arşiv kayıtlarından elde edilmiştir. Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada, Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit (MASH) hastalarında FIB4, APRI ve NFS skorlarının karaciğer fibrozisini öngörme yeteneği değerlendirildi. Skorlar biyopsi öncesi laboratuvar bulgularına dayanılarak hesaplandı. Bu skorların karaciğer fibrozisini öngörmedeki tanısal performansı, ROC (Alıcı İşletim Karakteristiği) analizi ile değerlendirildi. Karaciğer biyopsisi sonrası sağkalım sonuçları ve de novo siroz gelişimi, Cox regresyon analizleri ile analiz edildi.

Bulgular:

Çalışmaya yaş ortalaması 49.9 ± 14.1 yıl olan, %54.9'u kadın olan 175 hasta dahil edildi. Medyan takip süresi 78 aydı. Biyopsi sonuçlarına göre, 75 hastada fibrozis yoktu, 45 hastada evre 1, 7 hastada evre 2, 42 hastada evre 3 ve 6 hastada evre 4 fibrozis tespit edildi. İleri evre fibrozisi (evre 3, 4) öngörmek için yapılan ROC analizlerinde şu sonuçlar elde edildi: FIB4 için AUC: 0.77, p=0.001, duyarlılık: %85, özgüllük: %58; APRI için AUC: 0.74, p=0.001, duyarlılık: %75, özgüllük: %63; NFS için AUC: 0.74, p=0.001, duyarlılık: %68, özgüllük: %63.

Biyopsi sırasında siroz bulunmayan 169 hastanın 25'inde de novo siroz gelişti. De novo siroz gelişimi için yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde yaş (p=0.001), biyopsi sırasında fibrozis evresi (p<0.001), NFS (p<0.001), FIB4 (p<0.001) ve hipertansiyon (HT) (p=0.002) ilişkili parametreler olarak belirlendi. Çok değişkenli analizde fibrozis evresi (HR: 3.045, p=0.001) ve hipertansiyon (HR: 4.096, p=0.047) bağımsız olarak de novo siroz gelişimi ile ilişkilendirildi. Takip sırasında hepatoselüler karsinom (HCC) gelişti.
Takip süresince 16 hasta çeşitli nedenlerden dolayı yaşamını yitirdi. Sağkalım analizinde, tek değişkenli değerlendirme yaş, FIB4 skoru, albümin ve HbA1c seviyeleri ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli analizde yaş (HR: 1.070, p=0.031), albümin (HR: 15.151, p<0.001) ve HbA1c (HR: 1.589, p<0.001) sağkalım ile bağımsız olarak ilişkilendirildi.

Sonuç:

Bu çalışmada, FIB4 skoru ileri fibrozisi öngörmede APRI ve NFS skorlarına kıyasla daha iyi bir gösterge olarak bulunmuştur. 25 hastada de novo siroz gelişmiş ve fibrozis evresi, siroz gelişimini öngörmede en güçlü belirteç olarak saptanmıştır. Klinik uygulamada hastaların takibinin fibrozis evresine göre uyarlanması faydalı olacaktır. Hipertansiyon (HT) de novo siroz gelişimi ile, HbA1c ise sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Diyabet ve hipertansiyon gibi komorbiditelerin yönetiminin önemi vurgulanmaktadır. Bu tek merkezli çalışma, fibrozis skorlarının öngörü gücünü değerlendirmesi ve MASH'ın klinik pratikteki en önemli uzun dönem komplikasyonlarını ortaya koymasıyla değerli bir katkı sunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: apri, biyopsi, fib-4, fibrozis, hepatosteatoz, karaciğer, nfs.

DEMOCRAPHIC, PATHOLOGICAL, AND ROUTINE LABORATORY DATA ANALYSIS OF PATIENTS WITH HEPATOSTEATOSIS DIAGNOSED BY LIVER BIOPSY

ABSTRACT

Introduction:

Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) is a condition commonly associated with liver fibrosis, which can progress to cirrhosis and liver failure. Non-invasive biomarkers such as FIB4, APRI, and NFS scores, calculated from pre-biopsy laboratory findings, are used to predict the degree of fibrosis in MASH patients. However, the predictive accuracy of these scores for assessing liver fibrosis and their role in long-term outcomes remain under investigation. Additionally, the development of de novo liver cirrhosis and survival rates post-liver biopsy in MASH patients are important aspects to evaluate. This study aims to analyze the ability of pre-biopsy laboratory scores (FIB4, APRI, and NFS) to predict liver fibrosis in MASH patients. Furthermore, it seeks to assess the incidence of de novo liver cirrhosis and survival outcomes following liver biopsy in these patients.

Objective:

The aim of this study is to examine the factors affecting the development of fibrosis in patients diagnosed with hepatosteatosis, evaluate the effectiveness of FIB-4, APRI, and NFS biomarkers in diagnosing and excluding significant and advanced fibrosis, and investigate factors affecting survival.

Materials and Methods:

This research was designed as a retrospective cohort study. A total of 175 patients who underwent liver biopsy at Dokuz Eylül University (DEU) Faculty of Medicine Hospital between 01/01/2013 and 01/01/2024 and were diagnosed with hepatosteatosis based on pathological evaluation and met the inclusion criteria were included in the study. Data were obtained from the digital archive records of DEU Faculty of Medicine Hospital. This retrospective, single-center study aimed to evaluate the predictive ability of FIB4, APRI, and NFS scores for liver fibrosis in patients with Metabolic Associated Steatohepatitis (MASH). The scores were calculated based on pre-biopsy laboratory findings. The diagnostic performance of these scores in predicting liver fibrosis was assessed using Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis. To evaluate the survival outcomes and the development of de novo liver cirrhosis after liver biopsy, Cox regression analyses were performed.

Results:

The study was conducted with 175 patients, with a mean age of 49.9 ± 14.1 years, and 54.9% of the participants were female. The median follow-up duration was 78 months. According to biopsy results, 75 patients had no fibrosis, 45 had stage 1, 7 had stage 2, 42 had stage 3, and 6 had stage 4 liver fibrosis. ROC analyses for predicting advanced fibrosis (stage 3, 4) revealed the following results: for FIB4, AUC: 0.77, p=0.001, sensitivity: 85%, specificity: 58%; for APRI, AUC: 0.74, p=0.001, sensitivity: 75%, specificity: 63%; and for NFS, AUC: 0.74, p=0.001, sensitivity: 68%, specificity: 63%.

Among the 169 patients without liver cirrhosis at the time of biopsy, 25 developed de novo liver cirrhosis. In the univariate Cox regression analysis for the development of de novo liver cirrhosis, age (p=0.001), fibrosis stage at biopsy (p<0.001), NFS (p<0.001), FIB4 (p<0.001), and hypertension (HT) (p=0.002) were identified as associated parameters. In the multivariate analysis, fibrosis stage (HR: 3.045, p=0.001) and hypertension (HR: 4.096, p=0.047) were found to be independently associated with the development of de novo liver cirrhosis. Hepatocellular carcinoma (HCC) developed in patients during follow up.

During the follow-up period, 16 patients died from various causes. In the survival analysis, univariate evaluation showed an association with age, FIB4 score, albumin, and HbA1c levels. In the multivariate analysis, age (HR: 1.070, p=0.031), albumin (HR: 15.151, p<0.001), and HbA1c (HR: 1.589, p<0.001) were independently associated with survival.

Conclusion:

In this study, FIB4 was found to be a better predictor of advanced fibrosis compared to APRI and NFS. De novo liver cirrhosis developed in 25 patients, and the fibrosis stage was identified as the strongest predictor of cirrhosis development. It would be beneficial to tailor the follow-up of patients based on their fibrosis stage in clinical practice. Hypertension (HT) was associated with the development of de novo liver cirrhosis, while HbA1c was associated with survival outcomes, highlighting the importance of managing comorbidities such as diabetes mellitus (DM) and hypertension. Although this is a single-center study, it adds value by evaluating the predictive power of fibrosis scores and illustrating the long-term complications of MASH, which are among the most significant in clinical practice.

KEYWORDS: apri, biopsy, fib-4, fibrosis, hepatosteatosis, liver, nfs.

KISALTMALAR LİSTESİ

AASLD: Amerikan Karaciğer Derneği

AGXT2: Alanin-glikoksilat Aminotransferaz 2

ALT: Alanin aminotransferaz

APRI: Aspartat Aminotransferaz-Trombosit Oranı İndeksi

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

FIB-4: Fibrozis-4 İndeksi

GA: Glikolize Albümin

GCKR: Glukokinaz Düzenleyici Gen

GGT: Gama glutamil transferaz

HCC: Hepatosellüler karsinom

HCV: Hepatit C Virüsü

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MASLD: Metabolik Disfonksiyon ile İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı

MASH: Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatohepatit

MetALD: Metabolik Disfonksiyon ve Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalığı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRE: Manyetik Rezonans Elastografi

NAS: NAFLD Aktivite Skoru

NAFLD: Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı

NASH: Alkole Bağlı Olmayan Steatohepatit

NFS: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Fibrozis Skoru

NPD: Negatif Prediktif Değer

RPS6KB1: Ribozomal Protein S6 Kinaz B1

Tip-2 DM: Tip-2 Diyabet

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TM6SF2: Transmembran 6 Süper Ailesi Üyesi 2

TZD: Tiazolidindion

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

GİRİŞ VE AMAÇ:

Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MASLD, Metabolic Associated Steatotic Liver Disease**)**, dünya çapında yaygın olarak görülen ve önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturan bir hastalıktır. MASLD, karaciğerde yağ birikimiyle karakterizedir ve kronik karaciğer hastalıklarının en sık görülen nedenlerinden biridir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde, karaciğerde fibrozis (skar dokusu oluşumu) gelişebilir ve daha ileri vakalarda karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom riski artabilir. Bu nedenle, MASLD hastalarında fibrozisi erken aşamalarda tespit etmek ve uygun tedavi stratejileri belirlemek büyük önem taşımaktadır. MASLD'nin tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında abdominal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yer almaktadır. USG, kolay erişilebilir olması ve iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle sıklıkla tercih edilen ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (1). MASLD, genellikle obezite, insülin direnci ve dislipidemi ile yakın ilişki içindedir (2). Hepatositlerdeki trigliserid birikimiyle karakterize edilen bu hastalık, genellikle ılımlı bir seyir izlese de bazı hastalarda progresyon göstererek karaciğerde fibroz ve siroza yol açabilmektedir. Önceki çalışmalarda, MASLD'li hastalarda trigliserid seviyelerinin yüksek ve HDL seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (3). MASLD'de fibrozisin değerlendirilmesinde, karaciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemlerin yanı sıra, non-invaziv skorlamalar da kullanılmaktadır.

Bu non-invaziv skorlamalar, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan basit testler olup, karaciğer fibrozisini değerlendirmek ve klinik karar verme sürecine yardımcı olmak için önemli araçlar sunmaktadır. Bu yöntemler, hastaların durumunu belirlemede, prognozu tahmin etmede ve tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde potansiyel yardımcılar olarak kullanılmaktadır.

Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MASLD), dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. MASLD, karaciğerde yağ birikimi ve bu durumun ilerleyen evrelerinde fibrozis, siroz ve hatta hepatosellüler karsinom gelişme riski ile karakterizedir. MASLD'nin ilerlemesinde fibrozisin derecesi, hastalığın prognozu açısından kritik bir belirleyici olup, erken dönemde tanınması ve tedavi stratejilerinin bu doğrultuda planlanması büyük önem taşımaktadır. Ancak, fibrozisin tanısında altın standart olan karaciğer biyopsisi, invaziv bir yöntem olması nedeniyle her hasta için uygulanabilir

değildir ve komplikasyon riski taşımaktadır. Bu nedenle, fibrozisin değerlendirilmesinde non-invaziv biyobelirteçlere olan ihtiyaç giderek artmaktadır.

Bu çalışma, karaciğer biyopsisi ile hepatosteatoz tanısı almış hastalarda fibrozis gelişimini etkileyebilecek demografik, laboratuvar ve klinik faktörleri analiz etmeyi ve fibrozisi öngörmede kullanılabilecek FIB-4, APRI ve NFS gibi non-invaziv biyobelirteçlerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Özellikle bu biyobelirteçlerin, ileri evre fibrozisi (F3-4) dışlamadaki güvenilirliği ve klinik pratikteki uygulanabilirliği üzerine yoğunlaşılmıştır. Böylelikle, invaziv yöntemlere duyulan ihtiyacın azaltılmasına ve klinik karar verme süreçlerinin iyileştirilmesine katkı sağlanması hedeflenmiştir.

Çalışma kapsamında, retrospektif bir tasarımla, biyopsi sonuçlarına dayalı olarak önemli ve ileri evre fibrozisin öngörülmesinde kullanılan biyobelirteçlerin negatif prediktif değerleri (NPD) analiz edilmiştir. FIB-4, APRI ve NFS gibi yaygın olarak kullanılan bu biyobelirteçlerin, ileri evre fibrozisi dışlama konusundaki başarısı kıyaslanmıştır. Sonuçlar, özellikle FIB-4'ün ileri fibrozisi dışlamada yüksek bir NPD'ye sahip olduğunu ve klinik pratikte etkili bir araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Bu çalışma, non-invaziv biyobelirteçlerin etkin bir şekilde kullanılması yoluyla karaciğer biyopsisine duyulan ihtiyacı azaltmayı ve bu sayede hastaların gereksiz invaziv işlemlerden korunmasını hedeflemektedir. Ayrıca, MASLD hastalarında de novo siroz gelişim riskini öngörmede bu biyobelirteçlerin potansiyel katkılarının da değerlendirilmesi, daha iyi bir hasta yönetimi için önemli veriler sunmaktadır. Bu bağlamda, çalışmamız, MASLD'nin fibrozis progresyonunu öngörmek için klinik uygulamalara rehberlik edecek bilgiler sağlamayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MASLD)

2.1.1 Tanım

Steatotik karaciğer hastalığı, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) dahil olmak üzere, karaciğer sağlığı açısından önemi giderek artan bir konu olarak değerlendirilmektedir.Bu hastalık şu şekilde sınıflandırılır: (4–6).

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatozlu Karaciğer Hastalığı (MASLD): MASLD olan hastalarda, karaciğer yağlanması (> %5 karaciğer yağlanması) bulunur ve dislipidemi veya obezite gibi en az bir kardiyometabolik risk faktörü mevcuttur.

Bu hastalarda karaciğer yağlanmasına neden olabilecek başka bir durum yoktur ve alkol tüketimi çok az ya da hiç yoktur (kadınlar için günde <20 g, erkekler için günde <30 g). Bu hastalık eskiden alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olarak adlandırılmıştır. (4–6).

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatohepatit (MASH) ile MASLD: MASH olan hastaların karaciğer dokusunda iltihaplanma ve hepatositlerde hasar (örneğin, balonlaşma) gibi histolojik bulgular görülür. Fibrozis olabilir ya da olmayabilir. Bu hastalık, daha önce alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH) olarak adlandırılmıştır. (4–6).

MASH Sirozu: MASH sirozu olan hastalarda, MASH'in geçmiş veya mevcut histolojik kanıtları ya da MASLD öyküsü ile birlikte siroz görülür (4–6).

Metabolik Disfonksiyon ve Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalığı (MetALD): Karaciğer yağlanması, en az bir metabolik risk faktörü ve orta düzeyde (ama aşırı olmayan) alkol kullanımı geçmişine sahip hastalar, metabolik disfonksiyon ve alkolle ilişkili karaciğer hastalığı (MetALD) olarak sınıflandırılır. (7)

Bu kategori, karaciğer yağlanmasının hem metabolik disfonksiyon hem de alkol kullanımının bir kombinasyonu olabileceğini kabul eder. Orta düzeyde alkol kullanımı, kadınlar için günde 20-50 g (haftada 140-350 g) ve erkekler için günde 30-60 g (haftada 210-420 g) olarak tanımlanmıştır. (7) Bu alkol tüketim aralığı, MASLD'nin daha baskın olduğu hastalık ile alkolün daha baskın olduğu hastalık arasında bir spektrum oluşturmaktadır. (7)

2.1.2. Epidemiyoloji

MASLD dünya genelinde yaygın olarak görülmekte olup, genel nüfusta prevalansının yaklaşık %30 olduğu tahmin edilmektedir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır (%40'a karşı %26). Ayrıca, bu oran coğrafi bölgeye ve kullanılan tanı yöntemine göre değişiklik göstermektedir (8).

2.1.3. Risk Faktörleri

MASLD hastalarında en az bir metabolik risk faktörü bulunur: (9–12) Obeziteye sahip olmak (Vücut kitle indeksi >30 kg/ m²) (VKİ) veya fazla kilolu olmak (VKİ ≥25 kg/m²), hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 Diyabet hastası olmak (9–12) Ayrıca, birden fazla metabolik risk faktörüne sahip hastalarda MASH gelişme riski daha yüksektir (13,14).

Metabolik faktörlerin MASLD ve kardiyovasküler hastalık riskiyle bağlantısı olmasına rağmen, MASLD'nin kardiyovasküler hastalıkla doğrudan ilişkili olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Yine de bazı çalışmalar, MASLD'nin aterosklerotik kalp hastalığı, aritmiler ve kalp yetmezliği ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (15–18).

MASLD'nin obeziteden bağımsız olarak ilişkili olduğu diğer durumlar arasında polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apnesi, kronik böbrek hastalığı ve kolesistektomi geçmişi yer alır (19–23).

Etnik kökenlere göre hastalığın prevelansının farklılık göstermesi altta yatan genetik farklılıkların hastalığın oluşmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir (24).

Alanin-glikoksilat aminotransferaz 2 (AGXT2), ilk olarak 1978 yılında tanımlanan çok yönlü bir mitokondriyal aminotransferazdır. AGXT2'nin fizyolojik önemi, AGXT1'in, primer hiperoksalüri tip I'de eksik olan enzimden daha az aktif olması nedeniyle otuz yıl boyunca büyük ölçüde göz ardı edilmiştir. Son zamanlarda, AGXT2'nin modern genomik ve metabolomik çalışmaların bağlamında birkaç yeni işlevi yeniden keşfedilmiştir. Şimdi, AGXT2'nin birden fazla alt madde ve ürüne sahip olduğu ve değişmiş AGXT2 aktivitesinin kardiyovasküler, renal, nörolojik ve hematolojik hastalıkların patogenezine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (25).

AGXT2'nin susturulması, endoplazmik retikulum stresini artırarak palmitat aşırı yüklü hepatosit ölümünü indükler ve NAFLD diyetinin neden olduğu karaciğer fibrozisini kötüleştirir, AGXT2'nin aşırı ekspresyonu ise karaciğer fibrozisi ve steatozu hafifletir (26).

PNPLA3 mutasyonu NAFLD riskini artırmaktadır. Ayrıca, PNPLA3 mutasyonu, NASH hastalarında karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve fibrozis ile ilişkilendirilmiştir (27).

Transmembran 6 süper ailesi üyesi 2 (TM6SF2), 19. kromozomda (19p12) bulunur ve işlevi henüz belirlenmemiş bir proteini kodlar. Genetik çalışmalar, TM6SF2'deki (E167K, rs58542926) anlamlı olmayan bir varyantın hepatik trigliserit içeriği ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, TM6SF2'nin alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) gelişimindeki rolünü doğrulamıştır. Son zamanlarda, TM6SF2'nin fare modellerinde hepatik fibroz ve hepatosellüler kanseri teşvik etmede de önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (28).

Glukokinaz düzenleyici gen (GCKR), karaciğerde glukoz metabolize eden enzim glukokinazın (GK) düzenleyicisi ve koruyucusu olan glukokinaz düzenleyici proteini (GKRP) kodlamaktan sorumludur. GCKR geninde bulunan iki yaygın varyant (rs1260326 ve rs780094), daha düşük T2 Diyabet riski ancak daha yüksek NAFLD riski ile ilişkilendirilmiştir. Son çalışmalar, T2 Diyabet varlığının GCKR geninin etkisini önemli

ölçüde artırdığını ve böylece NAFLD hastalarında NASH ve fibrozis riskini artırdığını vurgulamaktadır (29).

RPS6KB1 (Ribozomal Protein S6 Kinaz B1): Bu gen, ribozomal S6 kinaz ailesi serin/threonin kinazlarının bir üyesini kodlar. Bu genden kodlanan protein, mTOR (memeli rapamisin hedefi) sinyaline yanıt olarak protein sentezini, hücre büyümesini ve hücre çoğalmasını desteklemede görev alır. Bu genin aktivasyonu insanlarda meme ve karaciğer kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (30). Son yıllarda dolaşımdaki serbest tümör DNAsındaki RPS6KB1 kopya sayısı değişikliklerinin prognostik bir biyobelirteç olabileceği ve sağkalımı öngörmede önemli olabileceği saptanmıştır (31). Buna ek olarak 2024'te yapılan bir in vitro çalışmada, hücre hatlarında ve biyoinformatik analizlerde hepatik steatoz ile ilişkilendirilmiş ve lipotoksisitenin engellenmesi için hedef olabileceğine yönelik ön veriler elde edilmiştir (32).

NAFLD Aktivite Skoru (NAS), MASLD hastalarında hastalık aktivitesini derecelendirmek için kullanılan geçerli bir histolojik skordur. NAS, biyopsinin steatoz (0 ile 3 arası), lobüler inflamasyon (0 ile 3 arası) ve hepatosit balonlaşması (0 ile 2 arası) için bireysel skorlarının toplamıdır. Fibrozis NAS'a dahil edilmemektedir. NAS şu şekilde değerlendirilmiştir: 0 ila 2 puan arası skorlar genellikle MASH tanısı konulamayan vakalarda görülmüştür; 3 ila 4 puan arası skorlar tanısı konulamayan, sınırda veya pozitif olarak değerlendirilen vakalar arasında eşit olarak dağılmıştır ve 5 ila 8 puan arası skorlar, genellikle MASH tanısı konabilen vakalarda görülmüştür (33).

2.1.4. Hepatosteatozis Patogenezi (34)

MAFLD, alkol tüketmeyen bireylerde karaciğer yağlanmasının ortaya çıktığı yaygın bir durumdur. Bu durum, karaciğerde steatoz, steatohepatit ve siroz olmak üzere üç farklı değişiklikle kendini gösterebilir. Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatohepatit (MASH) terimi, karaciğer yetmezliğine dair belirgin klinik belirtileri (örneğin, transaminazların yükselmesi ve hepatit ile ilişkili histolojik özellikler) tanımlamak için kullanılır. MAFLD her zaman insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkilidir. (34)

Karaciğer yağlanmasının sıklıkla eşlik ettiği diğer anormallikler şunlardır: (34) Tip 2 diyabet (ya da ailenin soy geçmişinde bu tip diyabet bulunması), Obezite, özellikle santral obezite (Beyaz ırkta vücut kitle indeksi >30 kg/m², Asyalılarda >25 kg/m², Dislipidemi **(**Hipertrigliseridemi; HDL kolesterol seviyesinin düşük, LDL kolesterol seviyesinin yüksek olması), Hipertansiyon (34)

Obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi en az iki belirti varsa, bu durum metabolik sendrom olarak adlandırılır. Metabolik sendromu olan hastalarda tip 2 diyabet ve obezitenin varlığı, şiddetli fibrozis ve hastalığın ilerlemesi açısından en iyi öngörücü faktörlerdir. İnsülin direnci, trigliseritlerin hepatositlerde birikmesine neden olan üç ana mekanizma üzerinden gerçekleşir: (34) Yağ asitlerinin oksidasyonundaki bozulma, hepatositlerde yağ asidi sentezinin artması ve bu hücreler tarafından alınan yağ asitlerinin yükselmesi, karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL) sentezinin azalması (34)

Yağ yüklü hepatositler, oksidatif stres sonucu oluşan lipid peroksidasyon ürünlerine karşı oldukça hassastır ve bu ürünler mitokondri zarına ve plazma zarına zarar vererek apoptoza neden olabilir. TNF, IL-6 ve MCP-1 kemokin düzeylerinin yükselmesi, ya oksidatif stres nedeniyle ya da visseral yağ dokusundan salınması ile gerçekleşir ve bu durum karaciğerde hasar ve iltihaba katkıda bulunur. Adiponektin ve leptinin bu süreçteki düzenleyici rolleri giderek daha fazla anlaşılmaktadır (34)

Metabolik disfonksiyon ile ilişkili karaciğer yağlanması, serum transaminaz düzeylerinin yüksek bulunmasının en yaygın nedenidir. Steatozlu hastaların çoğu asemptomatiktir. Aktif steatohepatit veya fibrozisi olan hastalarda semptomlar da olmayabilir. Ancak bazı hastalarda yorgunluk, halsizlik, sağ üst karın bölgesinde hassasiyet ya da daha ileri evrelerde kronik karaciğer hastalığına dair belirtiler gözlemlenebilir. Tanı koymak için karaciğer biyopsisi gereklidir. Steatozun aktif steatohepatite ve sonrasında siroza ilerlemesi, nadiren rastlanan bir durumdur (34)

Metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığının "kriptojenik" sirozun patogenezinde önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. MAFLD hastalarında koroner arter hastalığı insidansı yüksektir, çünkü bu iki durum ortak özellikler taşımaktadır. Günümüzde MAFLD tedavisinde hedef, obeziteyi ve insülin direncini azaltmaktır. Diyabetik olmayan ve biyopsi ile kanıtlanmış steatohepatit hastalarında, insüline duyarlı genlerde modülasyona neden olan PPAR-gama transkripsiyon faktörünü uyaran pioglitazon gibi ilaçlarla yapılan klinik çalışmalar, MAFLD'deki histolojik özelliklerin geri dönüşümü açısından anlamlı faydalar sağlamıştır (34)

Yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve egzersiz), MAFLD tedavisinin en etkili yolu olarak görünmektedir. Metabolik sendrom ve MAFLD'nin epidemik boyutlara ulaşmasıyla birlikte, pediatrik MAFLD de giderek büyüyen bir sorun haline gelmektedir (34)

2.2. Klinik

Metabolik İlişkili Steatozlu Karaciğer Hastalığı (MASLD) olan hastalarda klinik tablo geniş bir yelpazede seyreder; çoğunlukla hastalar belirgin bir şikayette bulunmazken bazı durumlarda hafif ya da belirsiz semptomlar görülebilir (35,36).

2.2.1 Hasta Başvuru Şekilleri

Asemptomatik Olanlar: MASLD hastalarının büyük kısmı herhangi bir belirti göstermez ve genellikle tesadüfen teşhis edilir. Bu teşhis çoğunlukla rutin kan testlerinde karaciğer enzimlerinin yüksek bulunması veya görüntüleme yöntemlerinde karaciğerde yağlanma saptanması ile konur. (35,36).

Semptomatik Olanlar (MASH): Metabolik İlişkili Steatohepatit (MASH) bulunan bazı hastalar, şu hafif belirtilerden şikayet edebilir: Yorgunluk, genel halsizlik, sağ üst karın bölgesinde belirsiz bir rahatsızlık hissi (35,36).

İleri Dönem (Siroz): Nadir de olsa, bazı MASLD hastaları dekompanse siroz ile başvurabilir ve bu durumda şu bulgular görülebilir (35,36): Sarılık, karın bölgesinde sıvı

birikmesi (asit), hepatik ensefalopati (karaciğer kaynaklı beyin işlev bozukluğu), ileri karaciğer hastalığına özgü diğer komplikasyonlar (35,36).

2.3. Fizik Muayene Bulguları

Karaciğerle İlgili Anormal Bulgular Olmaması: MASLD hastalarının çoğunda fizik muayene karaciğerle ilişkili belirgin bir sorun göstermez. Hepatomegali (Karaciğerin Büyümesi): Bazı hastalarda (%5-18 arası) karaciğerde yağ birikimi nedeniyle büyüme görülebilir (35,36). Ultrason ile yapılan karaciğer ölçümünde normal karaciğer boyutu genellikle <16 cm olarak değerlendirilir, ancak bu kişiye göre farklılık gösterebilir (37). Siroza ilerlemiş hastalarda, kronik karaciğer hastalığına özgü bazı belirtiler gözlenebilir, örneğin (38): Avuç içlerinde kızarıklık (palmar eritem), örümcek benzeri damar genişlemeleri (örümcek anjiyomları), asit (38)

2.4. Laboratuvar Bulguları

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatozlu Karaciğer Hastalığı (MASLD) olan hastalarda çeşitli laboratuvar bulguları gözlenebilir (39–42)**.**

2.4.1. Karaciğer Enzimleri

MASLD hastalarında aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri hafif veya orta derecede yüksek olabilir, ancak bazı MASLD hastalarında bu enzimler normal sınırlarda kalabilir. AST ve ALT düzeyleri yüksek olduğunda, genellikle normalin iki ila beş katı arasında olup, AST/ALT oranı birden küçüktür (39–42). Ancak, aminotransferaz seviyelerindeki yükseklik, karaciğerdeki iltihaplanma veya fibrozisin derecesini tahmin ettirmez ve ALT seviyesinin normal olması, karaciğer dokusunda hasar olmadığını göstermez (43,44).

Ayrıca, MASLD hastalarında anormal karaciğer enzimlerinin ne kadar yaygın olduğu tam olarak bilinmemektedir, çünkü teşhis genellikle popülasyon bazlı taramalar yerine aminotransferaz yüksekliği (veya görüntüleme bulguları) ile şüphelenilerek konur (43,44).

2.4.2. Alkalen Fosfataz ve Diğer Karaciğer Testleri

Alkalen fosfataz seviyeleri normalin üst sınırının iki ila üç katına kadar çıkabilir. Serum albümin ve bilirubin düzeyleri genellikle normaldir; ancak siroz gelişmiş hastalarda bu değerlerde anormallik olabilir (45).

2.4.3. Diğer Laboratuvar Bulguları

Sirozu gelişmiş hastalarda trombositopeni ve nötropeni gibi kan anormallikleri görülebilir (45). MASLD hastalarında serum ferritin seviyesi veya transferrin satürasyonu yüksek bulunabilir. Ayrıca, MASLD hastalarında serum ferritininin normalin üst sınırının 1,5 katından fazla olması, steatohepatit ve ileri evre fibrozis riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir (45).

2.5. Tanısal Değerlendirme

MASLD (Metabolik İlişkili Steatozlu Karaciğer Hastalığı) şüphesi olan hastalarda tanı sürecinin amacı, diğer karaciğer hastalıklarını dışlamak ve MASLD tanısını koymaktır (46).

MASLD Şüphesi Ne Zaman Gündeme Gelmeli? MASLD, şu kriterlerden birini karşılayan hastalarda düşünülmelidir (46): Görüntüleme yöntemlerinde karaciğer yağlanmasının tespit edilmesi, karaciğer enzimlerinde (alanin aminotransferaz [ALT] ve aspartat aminotransferaz [AST]) nedeni açıklanamayan yükseklik, iki veya daha fazla metabolik risk faktörünün varlığı (örneğin, obezite, dislipidemi, pre-diyabet veya tanısı konmuş tip 2 diyabet, hipertansiyon), MASLD sirozu olan bir hastanın birinci derece aile üyesi (46)

2.5.1.Öykü ve Fizik Muayene

Öykü alınırken hastanın semptomları, mevcut sağlık sorunları (örneğin, tip 2 diyabet, dislipidemi, obezite), ilaç kullanımı (bitkisel takviyeler ve reçetesiz ilaçlar dahil), aile geçmişi (örneğin, siroz, MASLD veya hepatoselüler karsinom) ve alkol tüketim alışkanlıkları (miktar, kullanım şekli, süresi) sorgulanır (47–49)

Karaciğer yağlanmasıyla bağlantılı ilaçlar arasında amiodaron, glukokortikoidler, metotreksat ve tamoksifen yer almaktadır (47–49).

Fizik muayenede, vücut kitle indeksinin hesaplanması, hepatomegali olup olmadığının incelenmesi ve kronik karaciğer hastalığının bulgularının (örneğin, sarılık, asit, splenomegali) değerlendirilmesi yapılır (47–49)

2.5.2.Laboratuvar İncelemeleri (50)

MASLD şüphesi olan hastalarda, karaciğer fonksiyonunu ve eşlik eden durumları değerlendirmek için bazı laboratuvar testler yapılır (50): Aminotransferazlar – Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz, total bilirubin, serum albümin, protrombin zamanı/uluslararası normalize oran (INR), trombositlerle birlikte tam kan sayımı, açlık kan şekeri, serum total ve HDL kolesterol ve trigliseritler

Diğer karaciğer hastalığı nedenlerini değerlendirmek amacıyla şu testler yapılır: Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs), ve total hepatit B core antikoru (anti-HBc), Hepatit C virüsü antikoru ve hepatit C virüs RNA testi, plazma demir, ferritin, ve toplam demir bağlama kapasitesi (Hemokromatozis ekartasyonu), antimitokondriyal antikor (Primer Bilier Kolanjit ekartasyonu), immünglobulin G (IgG) seviyesi, antinükleer antikor, düz kas antikoru (kadın hastalar ve/veya aminotransferazları normalin üst sınırının 5 katından fazla olanlar veya otoimmün hastalık öyküsü olanlar için) (Otoimmün Hepatit ekartasyonu), seruloplazmin (50 yaş altı hastalar veya nörokognitif semptomları olan hastalar için) (Wilson Hastalığı ekartasyonu), alfa-1 antitripsin (AAT) seviyesi, anti-doku transglutaminaz antikoru (tTG-IgA) (Çölyak Hastalığı ekartasyonu) (50)

2.5.3.Tanısal Görüntüleme

İlk görüntüleme yaklaşımı, yakın tarihli görüntüleme çalışmalarının mevcut olup olmamasına göre şekillenir (51).

Eğer MASLD'den ilk olarak görüntüleme (örneğin, transabdominal ultrason, BT, MRG) ile şüphelenilmişse ve diğer tanı kriterleri sağlanıyorsa (yani, diğer primer nedenlerin dışlanması ve en az bir metabolik risk faktörünün bulunması), tanıyı doğrulamak için ek görüntülemeye ihtiyaç yoktur (51) Bununla birlikte, bu hastalarda karaciğer hastalığının evresini değerlendirmek amacıyla fibrozisin şiddeti değerlendirilmelidir (52).Son bir yıl içinde karaciğer görüntülemesi yapılmamış hastalar için transabdominal ultrason kullanılır (52). MASLD'li bireylerde ultrason sıklıkla, yaygın yağlı birikim nedeniyle hiperekojenik bir doku ya da parlak bir karaciğer görüntüsü gösterir (52)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), karaciğer yağının varlığını teşhis etmek için en doğru tekniktir ve karaciğer yağ seviyelerini niceliksel olarak ölçmek için kullanılabilir ancak maliyet ve yaygınlığı nedeniyle hâlâ esas olarak araştırma amacıyla kullanılmaktadır (53).

2.5.4.Karaciğer Biyopsisi

MASLD tanısı koymada klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları çoğunlukla yeterli olmaktadır. Bu yüzden, laboratuvar ve görüntüleme testlerine rağmen tanı hala belirsizse veya başka bir neden düşünülüyorsa, tanı amaçlı karaciğer biyopsisi yapılmasını tercih edilebilir (54,55).İleri düzeyde fibrozis için yapılan noninvaziv testler kesin bir sonuç vermezse, biyopsi yapılabilir (54,55).

2.6.Histolojik Bulgular

MASLD'nin histolojik tanısı, karaciğer doku örneğinde %5'ten fazla yağlı hepatositin bulunması ile belirlenir. [50-51] Steatozun yanı sıra, bazı hastalarda karaciğer dokusunda demir birikimi de görülebilir (54,55).

MASLD'li hastalarda gözlemlenen histolojik bulgular şunları içerir (56): Sadece steatoz, hepatosit balonlaşmasının olmadığı lobüler veya portal inflamasyon ile birlikte steatoz, inflamasyon olmaksızın hepatosit balonlaşması ile birlikte steatoz (56)

MASLD tanısını doğrulamak amacıyla karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda, karaciğer histolojisini metabolik disfonksiyon ile ilişkili steatohepatit (MASH) değerlendirmesi için kullanırız. Karaciğer biyopsisi; yapısal bozulma, hücresel hasar ve inflamasyonun şiddetini belirlemede en doğru yöntemdir. Transabdominal ultrason gibi görüntüleme teknikleri steatozu tespit edebilse de, MASH tanısında histoloji kadar güvenilir değildir (57,58).

Ancak, tüm MASLD'li hastalarda inflamasyonun derecelendirilmesi ve evrelemesi için karaciğer biyopsisi uygulanması, biyopsinin yan etkileri (örneğin, kanama) ve maliyet gibi kısıtlamalarla sınırlıdır (56).

2.7. MASH'nin Histolojik Tanısı

MASH tanısı koymak için, hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu ve karaciğer lobüler

inflamasyonu (genellikle zon 3'te) ile birlikte karaciğer steatozunun varlığı gereklidir. Fibrozis, MASH tanısı için zorunlu olmamakla birlikte, bazı durumlarda gözlemlenebilir (56).

MASH'ye özgü ek histolojik bulgular arasında şunlar yer alır (59–61): Apoptotik (asidofilik) cisimler, hafif kronik portal inflamasyon, perisinüzoidal kolajen birikimi, zon 3'te "tavuk teli" deseni şeklinde belirginleşebilir. Bu durum, zon 3'teki sinüzoidlerin ve hepatositlerin etrafındaki kolajen ve diğer ekstraselüler matris liflerinin birikiminden kaynaklanır. Portal fibrozis, perisinüzoidal veya perisellüler fibrozis olmadan görülebilir. Mallory-Denk cisimleri, megamitokondrilerin varlığı, periportal hepatositlerde glikojenli (vaküole olmuş) çekirdekler bulunabilir; bu durum, alkol ile ilişkili steatohepatitte nadiren gözlemlenir. Lobüler lipogranulomlar, PAS-diastaz dayanıklı Kupffer hücreleri, periportal hepatositleri veya panasiner retiküloendotelyal hücreleri etkileyen karaciğer siderozu (genellikle hafif).Siroz, MASH'nin son evresi olup genellikle makronodüler bir yapıda görülür (59–61).

2.8. NAFLD Aktivite Skoru (NAS)

MASLD hastalığı olan bireylerde hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan güvenilir bir histolojik ölçüttür (62). NAS, biyopsinin her bir bulgusuna ait puanların (steatoz için 0-3, lobüler inflamasyon için 0-3 ve hepatoselüler balonlaşma için 0-2) toplamından oluşur. Bu skorlama sisteminde fibrozis yer almaz. NAS'ın geliştirildiği çalışmada, 0 ile 2 arasındaki puanlar genellikle MASLD tanısı almayan vakalarda gözlenmiştir; 3 ila 4 puanlar ise tanısal olmayan, sınırda veya pozitif olarak değerlendirilen vakalar arasında eşit dağılmıştır. Öte yandan, 5 ila 8 puanlar çoğunlukla MASH tanısı almış vakalarda görülmüştür (62).

Fibrozis siroza dönüştükçe, steatoz ve inflamasyon belirgin şekilde tespit edilemeyebilir. Buna rağmen, siroza sahip ve metabolik risk faktörleri ya da metabolik sendromu olan hastalar, kriptojenik siroz olarak değil, MASLD ile ilişkili siroz olarak sınıflandırılabilir (63).

MASLD'nin yanı sıra başka bir karaciğer hastalığı etiyolojisine sahip hastalarda MASH değerlendirmesi güçlük yaratabilir. Örneğin, MASH teşhisi konan hastalarda alkolle ilişkili karaciğer hastalığı da bulunabilir; ancak karaciğer biyopsisi ile bu iki süreçten hangisinin daha baskın olduğunu ayırt etmek zordur (61).

2.9. Tanının Koyulması

MASLD tanısı, karaciğer steatozunu gösteren görüntüleme bulgularının, başka bir primer etiyolojinin (örneğin, ilaca bağlı karaciğer hasarı) yokluğunda ve hastada en az bir metabolik risk faktörünün bulunması durumunda tipik olarak konur [4]. Tanısal karaciğer biyopsisi, genellikle laboratuvar ve görüntüleme testlerine rağmen tanının belirsiz kaldığı durumlarda MASLD şüphesi olan hastalar için yapılır. Örneğin, MASLD şüphesi bulunan ve otoimmün hastalık için pozitif serolojik belirteç(ler) (örneğin, anti-düz kas antikoru) ve/veya yükselmiş immünoglobulin G düzeyine sahip olan hastalarda otoimmün hepatit açısından değerlendirme yapmak amacıyla karaciğer biyopsisi yapılabilir (64).

Ancak, tanıyı koymak için karaciğer biyopsisi genellikle gerekli değildir. Karaciğer biyopsisi yapıldığında ise MASLD tanısı, histolojide yalnızca steatozun veya steatozla birlikte

hepatosit balonlaşmasının ya da lobüler veya portal inflamasyonun gözlenmesi ile doğrulanabilir (64).

2.10. Ayırıcı Tanı

MASLD'nin ayırıcı tanısında, özellikle metabolik risk faktörlerine sahip olmayan yetişkin hastalarda karaciğer steatozu ile ilişkili diğer durumlar dikkate alınır (65).

2.10.1. Alkole Bağlı Karaciğer Hastalığı

Karaciğer steatozu ve yüksek düzeyde alkol tüketimi olan (kadınlar için günlük >50 g [haftada 350 g], erkekler için >60 g [haftada 420 g]) hastalarda çoğunlukla alkole bağlı karaciğer hastalığı ön plandadır [2]. Alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığına işaret eden diğer bir bulgu ise aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) oranının 2'den büyük olmasıdır. MASLD hastalarında ise AST/ALT oranı genellikle 1'den küçüktür; ancak ileri fibrozis görülen hastalarda AST seviyesi daha yüksek olabilir (65).

2.10.2. Kronik Hepatit C Virüsü (HCV) Enfeksiyonu

Hepatit C genotip 3'e bağlı karaciğer steatozu, anti-HCV antikor testi ile dışlanabilir (66).

2.10.3. Wilson Hastalığı

Belirgin Wilson hastalığı olan bireylerde karaciğer enzimlerinde yükselme yanı sıra, bakır birikimi belirtileri (örneğin, Kayser-Fleischer halkaları, nörokognitif etkilenim) ve ailede Wilson hastalığı öyküsü bulunabilir (67).

2.10.4. Parenteral Beslenme

Parenteral beslenme kullanımı, karaciğer enzimlerinin yükselmesine ve karaciğer steatozuna neden olabilir (68).

2.10.5. İlaca Bağlı Karaciğer Hastalığı

Amiodaron, metotreksat, tamoksifen, glukokortikoidler gibi bazı ilaçlar karaciğer steatozu ile ilişkilendirilmiştir (69).

2.10.6. Diğer Genetik Hastalıklar

MASLD'nin ayırıcı tanısında lizozomal asit lipaz eksikliği (kolesterol ester depolama hastalığı), abetalipoproteinemi ve lipodistrofi gibi diğer genetik hastalıklar da dikkate alınmalıdır; ancak bu hastalıklar genellikle çocuk yaşta ortaya çıkar. Çocuk ve ergenlerde MASLD'nin ayırıcı tanısı ayrıca ele alınır (70).

2.11. Evreleme (Fibrozis Değerlendirmesi)

MASLD hastalarının evrelemesindeki temel amaç, fibrozisin şiddetini belirlemektir. Çoğu hastada noninvaziv görüntüleme çalışmalarıyla değerlendirme yapılır ve yalnızca sonuçları belirsiz olanlar için karaciğer biyopsisi tercih edilir (71,72).

Tanı koymak için karaciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmayan MASLD hastalarında, ileri fibrozis değerlendirmesi için karaciğer sertliğini ölçmeyi sağlayan ultrason tabanlı, titreşim

kontrollü geçici elastografi kullanılır. Elastografi yerine alternatif olarak, akustik radyasyon kuvvet impulsu gibi diğer ultrason tabanlı teknikler veya manyetik rezonans elastografi gibi görüntüleme yöntemleri de tercih edilebilir (71,72).

2.12. Ultrason Tabanlı Elastografi ile Ölçülen Karaciğer Sertliği ve Yönetim

Ultrason tabanlı elastografi ile yapılan karaciğer sertliği ölçümü, tedaviye yön vermede önemli bir rehberdir; ancak fibrozis tanısı için kullanılan eşik değerler, çalışmalara ve altta yatan karaciğer hastalığına göre değişiklik gösterebilir (73): Elastografi ile Karaciğer Sertliği Ölçümü <8 kPa olan hastalarda düşük riskli fibrozis skoru (≤F1) bulunur ve bu durum klinik olarak anlamlı fibrozisin var olmadığını gösterir (74).

Elastografi ile Karaciğer Sertliği Ölçümü 8-12 kPa Arasında ise ileri fibrozis açısından belirsiz olarak değerlendirilir. Bu hastalarda, ultrason tabanlı elastografinin orta değer aralıklarında daha az kesin olması nedeniyle manyetik rezonans elastografi (MRE) yapılır (74). Eğer MRE ölçümü de anlamlı fibrozis açısından belirsiz bir sonuç verirse (örneğin, 2.55-3.63 kPa arasında), karaciğer biyopsisi yapılması hakkında hasta ile görüşülür (75). MRE ile yapılan ölçümde karaciğer sertliği <2.55 kPa ise düşük riskli fibrozis skoru (≤F1) ile uyumludur; >3.63 kPa ise ileri fibrozis veya sirozu düşündürür (75).

Elastografi ile Karaciğer Sertliği Ölçümü >12 kPa ise ileri fibrozis veya siroza işaret eder. Bu durumda, siroz komplikasyonlarının önlenmesi ve tarama yapılması için hastanın hepatoloji uzmanına yönlendirilmesi önerilir (75).

MASLD hastalarının evrelemesinde karaciğer sertliği ölçümü için ultrasonografi bazlı elastografi yöntemi tercih edilir çünkü bu yöntem, ileri fibrozisi doğru bir şekilde dışlayabilen noninvaziv ve hasta başında uygulanabilen bir tekniktir (76,77). MASLD hastalarında elastografi ile yapılan bir değerlendirmede, ileri fibrozisi (≥F3) tespit etme hassasiyeti yüzde 80 ve özgüllüğü yüzde 77 olarak bulunmuştur (77).

Bazı çalışmalar, MRE'nin MASLD hastalarında fibrozis evrelemesinde ultrason tabanlı elastografiden daha yüksek doğruluğa sahip olduğunu göstermiştir, ancak MRE'nin kullanımını sınırlayan faktörler arasında bulunabilirlik ve maliyet yer almaktadır (78).

Biyopsi ile doğrulanmış MASLD hastalarıyla yapılan üç çalışmanın birleşiminde, MRE'nin fibrozisin her aşamasını (F0'dan F4'e kadar) tespit etmede ultrason tabanlı elastografiye göre daha yüksek tanısal doğruluk gösterdiği belirtilmiştir (74).

Görüntüleme öncesinde, bazı klinisyenler başlangıçta hastanın fibrozis riskini belirlemek için Fibrozis (FIB)-4 indeksini kullanmayı tercih eder ve ardından FIB-4 ≥1.3 olan hastalar için görüntüleme (örneğin, ultrasonografi bazlı elastografi) önerirler (73). FIB-4 indeksi, biyokimyasal değerleri (trombosit sayısı, ALT ve AST) ve yaşı birleştirerek ileri fibrozis olasılığını tahmin eder (79).

FIB-4 indeksi >3.25 olan hastalar, siroz ile uyumlu olarak kabul edilir ve bu hastaların hepatoloji uzmanına yönlendirilmesi önerilir (80).

FIB-4 indeksi >2.67 olan hastalar ileri fibrozis riski taşıdığından, bu hastalar için de hepatoloji uzmanına yönlendirme önerilmektedir (80).

2.13. İleri Fibrozis İçin Hedeflenmiş Tarama

Genel popülasyonda MASLD'ye bağlı ileri fibrozis taraması yapılmamaktadır (81). Ancak, artan karaciğer fibrozisi riski taşıyan bireylerin taranıp taranmayacağı sorusu gündeme gelmektedir. Bu durum, tip 2 diyabet gibi bir ilişkilendirilen hastalık veya başka metabolik risk faktörleri nedeniyle ortaya çıkabilir.

Toplum rehberlerine göre, aşağıdaki yüksek risk gruplarındaki bireylerde ileri fibrozis için tarama önerilmektedir (81): Sirozlu hastaların birinci derece yakınları (82). Obezite ve en az bir obeziteye bağlı komorbidite (örneğin, dislipidemi) bulunan bireyler. Orta seviyede ya da daha fazla alkol tüketimi yapan bireyler (örneğin, orta seviyede alkol tüketimi, kadınlar için günde 20-50 g, erkekler için günde 30-60 g olarak tanımlanır) (83). Tip 2 diyabeti olan hastalar (84). İki veya daha fazla metabolik risk faktörüne sahip hastalar (85).

Başlangıç taraması için genellikle non-invaziv testler (örneğin, Fibrozis [FIB]-4 indeksi) kullanılır (86). FIB-4 indeksi, biyokimyasal değerleri (trombosit sayısı, ALT ve AST) ve yaşı birleştirerek ileri fibrozisi tahmin eder (87).

FIB-4 >2.67 olan ileri fibrozis riski yüksek olan hastalar hepatoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

FIB-4 ≥1.3 ve ≤2.67 olan hastalar için belirsiz bir skor söz konusu olduğunda, ultrason tabanlı geçici elastografi ile değerlendirme yapılır ve elde edilen elastografi sonuçlarına göre ileri tedavi planı belirlenir (84,86,88,89).

FIB-4 <1.3 olan düşük riskli FIB-4 indeksi olan hastalar için, altta yatan risklere bağlı olarak değerlendirme yapılır (84,86,88,89): Tip 2 diyabeti veya iki ya da daha fazla metabolik risk faktörü olan hastalar için FIB-4 indeksi her 1-2 yılda bir tekrarlanır. Tip 2 diyabeti olmayan ve birden az metabolik risk faktörü bulunan hastalar için, FIB-4 indeksi her 2-3 yılda bir tekrar yapılır. Gözlemsel veriler, tip 2 diyabeti olan hastaların çoğunda karaciğer steatozu oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir (84,86,88,89).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, FIB-4, APRI ve NFS biyobelirteçlerinin, özellikle ileri evre fibrozisi tanıma ve dışlama konusundaki etkinlikleri, sağkalımı etkileyen faktörlerle ilişkileri incelenmiştir. FIB-4, APRI ve NFS skorlamalarının tanısal değerleri, özellikle önemli ve ileri evre fibrozisi dışlamak için değerlendirilmiş, negatif prediktif değerleri (NPR) ile karşılaştırılmıştır. Bu sayede, biyopsiye gönderilen hasta sayısının azaltılması ve invaziv olmayan testlerin klinik pratikteki rolünün güçlendirilmesi hedeflenmiştir.

Bu araştırma, retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. 01/01/2013 ile 01/01/2024 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde karaciğer biyopsisi yapılan ve patolojik değerlendirme sonucunda hepatosteatoz tanısı almış, dahil olma kriterlerine uyan 175 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, hastaların klinik verileri ve biyopsi sonuçları üzerinden yapılmıştır. Veri toplama sürecinde, hastaların yaş, cinsiyet, biyopsi tarihi, biyokimyasal parametreler (AST, ALT, GGT, albümin, platelet, HDL, TGL), diyabet ve hipertansiyon varlığı, kullanılan diyabet ilaçları ve sağkalım bilgileri gibi faktörler hedeflenerek analiz edilmiştir. Ayrıca, biyopsi sonuçlarında F4 fibrozisi saptanan hastalar dışlanmış ve kalan hastalarda gözlem süresi boyunca asit, varis kanaması, sarılık ve hepatik ensefalopati gibi dekompansasyon bulguları ya da karaciğer sirozu ile uyumlu kesitsel görüntüleme bulguları görülen hastalar de novo siroz olarak değerlendirilmiştir.

3.1 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.11.2024 tarihli ve 2024/39-04 numaralı kararı ile onaylanmıştır. Retrospektif olarak planlanan çalışmamız için herhangi bir bütçe talebinde bulunulmamıştır. Çalışmamız tek merkezli yapılmıştır. Hastaların verilerinin incelenebilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Başhekimlik izinleri yazılı olarak alınmıştır

3.2 İstatistiksel Analiz

Tüm analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 24.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Normallik testleri için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Parametrik sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T test, Non-parametrik sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı ve sonuçlar mean±sd olarak ve median (iqr) olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-Square test ve Fisher's exact test kullanıldı, sonuçlar n (%) olarak verildi.

Cox regresyon analizi ile sağkalımı ve de novo karaciğer siroz gelişimini öngörmek için değişkenler önce tek daha sonra anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli olarak değerlendirildi. De novo karaciğer sirozunun biyopside fibrozis evrelerine göre hazard fonksiyonu Kaplan Meier eğrisi ile değerlendirildi. Karaciğer biyopsisi öncesi laboratuvar ve klinik özellikler kullanılarak hesaplanan FIB4, APRI ve NFS indekslerinin karaciğer fibrozisini öngörme gücü ROC eğrileri ile test edildi; sonuçlar, eğrilerin grafikleri ve AUC (eğri altında kalan alan) değerleri ile birlikte sunuldu. ROC eğrilerinden elde edilen sonuçlarla Youden indeksi bakılarak eşik değerler elde edildi. İstatistiksel anlamlılık $P < 0,05$ olarak tanımlandı.

4.BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri

Tablo 1. Çalışma grubunun klinik özellikleri-1

	Fibrozis yok (n:75)	Fibrozis var (n:100)	Total (n:175)	p-değeri
Yaş *mean±sd*	45.9±14.7	52.9±12.9	49.9±14.1	**0.001**
Cinsiyet *n(%)*				**0.005**
Kadın	32 (42.7)	64 (64)	96 (54.9)	
Erkek	43 (57.3)	36 (36)	79 (45.1)	
Gözlem süresi *ay median (iqr)*	86 (65)	73 (66)	78 (62)	**0.026**
VKI *median (iqr)*	29.8 (4.7)	29.8 (5.4)	29.8 (4.5)	0.600
HT *n(%)*	27 (36)	49 (49)	76 (43.4)	0.086
DM *n(%)*	31 (41.3)	60 (60)	91 (52)	**0.014**
İnsülin kullanımı *n(%)*	4 (5.3)	22 (22)	26 (14.9)	**0.002**
OAD *n(%)*				
Metformin	14 (18.7)	37 (37)	51 (29.1)	**0.008**
Pioglitazon	7 (9.3)	16 (16)	23 (13.1)	0.196
SGLT2 inh.	7 (9.3)	13 (13)	20 (11.4)	0.451
DPP4 inh.	7 (9.3)	9 (9)	16 (9.1)	0.940
GLP 1 ag.	0 (0)	2 (2)	2 (1.1)	0.507
AST U/L	38 (29)	51 (38)	46 (39)	**<0.001**
ALT U/L	64 (53)	70.5 (62)	67 (59)	0.240
GGT U/L	49 (65)	70.5 (55.5)	59 (62)	**0.011**
Alb g/dL	4.34 (0.45)	4.33 (0.44)	4.34 (0.44)	0.980
Plt 10*9/L	253 (82)	241.5 (107)	244 (93)	**0.017**
HDL mg/dl	47 (4)	47 (9)	47 (7)	0.329
TG mg/dl	151 (128)	193.5 (134.5)	184 (127)	0.091
Hb1Ac %	6.8 (0.9)	6.8 (1.2)	6.8 (0.8)	0.186

***** Daha önce literatürde tanımlanmış eşik değerlere göre gruplanmıştır.

Kısaltmalar: VKI, vücut kitle indeksi; HT, hipertansiyon; DM, diabetes mellitus; OAD, oral antidiyabetik ilaç; N/A, not applicable; SGLT2 inh, sodyum glukoz ko-transporter 2; DPP4, dipeptidil peptidaz-4; GLP-1, glukagon like peptit-1; AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; GGT, gama glutamil transferaz; Alb, albümin; Plt, platelet; HDL, high density lipoprotein; TG, trigliserit.

Çalışma grubunun klinik özelliklerinin incelenmesi sonucunda, yaş ortalaması açısından fibrozis olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur, fibrozis olan grubun yaş ortalaması (52.9±12.9) fibrozis olmayan gruptan (45.9±14.7) yüksek bulunmuştur **(p = 0.001).** Cinsiyet dağılımında da fibrozis varlığına göre anlamlı bir farklılık gözlenmiştir; fibrozis olan grupta kadın oranı (%64) fibrozis olmayan gruba (%42,7) göre daha yüksek bulunmuştur **(p = 0.005).**

İnsülin kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir; fibrozis olan grupta insülin kullanım oranı (%22) fibrozis olmayan gruba (%5,3) göre daha yüksektir **(p = 0.002).**

Oral antidiyabetik kullanımında metformin kullanımı fibrozis varlığı ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. Fibrozis olan grupta metformin kulanımı (%37) fibrozis olmayan gruba (%18,7) göre daha yksek bulunmuştur **(p = 0.008).**

Laboratuvar bulguları açısından, AST (aspartat aminotransferaz) düzeyleri fibrozis varlığına göre anlamlı bir farklılık göstermiştir, fibrozis olan grupta AST ortalaması 51 U/L iken fibrozis olmayan grupta 38 U/L saptanmıştır **(p < 0.001).**

Ayrıca, GGT (gamma-glutamil transferaz) düzeyleri **(p = 0.011)** ve trombosit sayıları (Plt) **(p = 0.017)** fibrozis varlığı ile ilişkili olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Fibrozis olan grupta GGT ortalaması (70,5 U/L) fibrozis olmayan gruba (49 U/L) göre yüksek saptanmıştır. Platelet sayısı ise fibrozis olan grupta (241,5 x 10*9/L) fibrozis olmayan gruba (253 x 10*9/L) göre düşük saptanmıştır.

Tablo 2. Çalışma grubunun klinik özellikleri-2

	Fibrozis yok (n:75)	Fibrozis var (n:100)	Total (n:175)	p-değeri
FIB4 *mean±sd*	2.33 (1.94)	3.39 (2.20)	2.93 (2.15)	**<0.001**
FIB4 Evre* *n(%)*				**<0.001**
Normal	30 (40)	15 (15)	45 (25.7)	
Orta	32 (42.7)	48 (48)	80 (45.7)	
Yüksek	13 (17.3)	37 (37)	50 (28.6)	
APRI *mean±sd*	0.49 (0.35)	0.79 (0.56)	0.66 (0.50)	**<0.001**
APRI Evre* *n(%)*				**<0.001**
Normal	48 (64)	35 (35)	83 (47.4)	
Orta	25 (33.3)	53 (53)	78 (44.6)	
Yüksek	2 (2.7)	12 (12)	14 (8)	
NFS *mean±sd*	-2.25 (1.69)	-1.25 (1.66)	-1.67 (1.74)	**<0.001**
NFS Evre* *n(%)*				**0.014**
Normal	51 (68)	46 (46)	97 (55.4)	
Orta	20 (26.7)	43 (43)	63 (36)	
Yüksek	4 (5.3)	11 (11)	15 (8.6)	
Fibrozis Evre *n(%)*				N/A
Evre 0	75 (100)	0 (0)	75 (42.9)	
Evre 1	0 (0)	45 (45)	45 (25.7)	
Evre 2	0 (0)	7 (7)	7 (4)	
Evre 3	0 (0)	42 (42)	42 (24)	
Evre 4	0 (0)	6 (6)	6 (3.4)	
NAS skoru *n(%)*				**0.006**
Normal	6 (8)	0 (0)	6 (3.4)	
MASH	69 (92)	100(100)	169 (96.4)	
HCC	2 (2.7)	3 (3)	5 (2.9)	0.896
De Novo Karaciğer Sirozu	1 (1.3)	24 (24)	25 (14.3)	**<0.001**
Ölüm *n (%)*	6 (8)	10 (10)	16 (9.1)	0.650

***** Daha önce literatürde tanımlanmış eşik değerlere göre gruplanmıştır.

FIB4 (<1,45;>3,25), APRI (<0,5;>1,5) ve NFS (<-1,455;>0,676)

Kısaltmalar: FIB4, fibrozis 4; APRI, AST/Trombosit Oranı İndeksi; NFS, non-alcoholic fatty liver disease fibrozis skoru; MASH, metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit; HCC, hepatosellüler karsinom.

Fibrozis varlığına göre yapılan değerlendirmelerde, FIB-4 (Fibrosis-4 Index) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur; fibrozis olan grubun FIB-4 değeri (3.39±2.20), fibrozis olmayan gruptan (2.33±1.94) daha yüksek bulunmuştur **(p < 0.001).** FIB-4 evre dağılımında da anlamlı farklılıklar gözlenmiştir; fibrozis olan grupta yüksek risk oranı (%37), fibrozis olmayan gruba (%17.3) göre daha yüksek bulunmuştur **(p < 0.001).**

APRI (AST/Platelet Ratio Index) değerleri fibrozis varlığı ile anlamlı bir ilişki göstermiştir; fibrozis olan grubun APRI değeri (0.79±0.56), fibrozis olmayan gruptan (0.49±0.35) daha yüksek bulunmuştur **(p < 0.001).** APRI evre gruplarında da anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir; fibrozis olan grupta yüksek risk oranı (%12), fibrozis olmayan gruba (%2.7) göre daha yüksek saptanmıştır **(p < 0.001).**

NFS (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur; fibrozis olan grubun NFS değeri (-1.25±1.66), fibrozis olmayan gruptan (-2.25±1.69) daha yüksek bulunmuştur **(p < 0.001).** NFS evre dağılımında, fibrozis olan grupta yüksek risk oranı (%11), fibrozis olmayan gruba (%5.3) göre daha yüksek saptanmıştır **(p = 0.014).**

NAS (Nonalcoholic Steatohepatitis) skoru açısından, fibrozis olmayan grupta MASH oranı (%92), fibrozis olan gruptan (%100) daha düşük bulunmuştur **(p = 0.006).**

Son olarak, de novo karaciğer sirozu gelişimi açısından fibrozis olan grupta oran (%24), fibrozis olmayan gruptan (%1.3) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur **(p < 0.001).**

4.2. İleri Fibrozisle İlişkili Faktörler

Tablo 3. İleri fibrozis (F3-4) ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi-1

	İleri fibrozis yok (n:127)	İleri fibrozis var (n:48)	p-değeri
Yaş *mean±sd*	47.3±14.1	56.9±11.6	**<0.001**
Cinsiyet *n(%)*			0.054
Kadın	64 (50.4)	32 (66.7)	
Erkek	63 (49.6)	16 (33.3)	
Gözlem süresi *ay median (iqr)*	82 (61)	69 (70)	0.365
VKI *median (iqr)*	29.8 (4.1)	29.5 (4.8)	0.011
HT *n(%)*	49 (38.6)	27 (56.3)	0.035
DM *n(%)*	61 (48)	31 (64.6)	0.050
İnsülin kullanımı *n(%)*	13 (10.2)	13 (27.1)	0.005
OAD *n(%)*			
Metformin	34 (26.8)	17 (35.4)	0.262
Pioglitazon	15 (11.8)	8 (16.7)	0.396
SGLT2 inh.	15 (11.8)	5 (10.4)	0.796
DPP4 inh.	12 (9.4)	4 (8.3)	0.819
GLP 1 ag.	1 (0.8)	1 (2.1)	0.474
AST U/L	43 (38)	52.5 (36.5)	0.008
ALT U/L	68 (69)	59.5 (49.5)	0.461
GGT U/L	54 (61)	78 (61)	0.007
Alb g/dL	4.34 (0.46)	4.30 (0.44)	0.160
Plt 10*9/L	253 (78)	211 (110)	<0.001
HDL mg/dl	47 (5)	47 (9)	0.179
TG mg/dl	196.5 (131)	153 (108)	0.130
Hb1Ac %	6.7 (0.9)	6.8 (0.9)	0.078

Kısaltmalar: VKI, vücut kitle indeksi; HT, hipertansiyon; DM, diabetes mellitus; OAD, oral antidiyabetik ilaç; N/A, not applicable; SGLT2 inh, sodyum glukoz ko-transporter 2; DPP4,

dipeptidil peptidaz-4; GLP-1, glukagon like peptit-1; AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; GGT, gama glutamil transferaz; Alb, albümin; Plt, platelet; HDL, high density lipoprotein; TG, trigliserit.

İleri fibrozis varlığına göre yapılan değerlendirmelerde, yaş ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur; ileri fibrozis olan grubun yaş ortalaması (56.9±11.6), ileri fibrozis olmayan gruba (47.3±14.1) göre daha yüksek saptanmıştır **(p < 0.001).**

İnsülin kullanımı açısından da anlamlı bir fark tespit edilmiştir; ileri fibrozis olan grupta insülin kullanım oranı (%27.1), ileri fibrozis olmayan gruba (%10.2) göre daha yüksektir **(p = 0.005).**

Laboratuvar bulguları açısından, AST (aspartat aminotransferaz) düzeyleri ileri fibrozis varlığında anlamlı bir farklılık göstermiştir; ileri fibrozis olan grupta AST medyan değeri 52.5 U/L iken ileri fibrozis olmayan grupta 43 U/L saptanmıştır **(p = 0.008).** GGT (gamma-glutamil transferaz) düzeyleri açısından da ileri fibrozis olan grupta medyan değer (78 U/L), ileri fibrozis olmayan gruptan (54 U/L) daha yüksek bulunmuştur **(p = 0.007).**

Platelet sayısı açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır; ileri fibrozis olan grupta medyan platelet sayısı (211 x 10□/L), ileri fibrozis olmayan gruba (253 x 10□/L) göre daha düşük bulunmuştur **(p < 0.001).**

Alt grup analizlerimizde, biyopside fibrozis derecesi F0-F3 olan ve diyabet tanısı bulunan 87 hastalık bir alt popülasyonda, pioglitazon kullanan 22 hastanın hiçbirisinde takip sürecinde karaciğer sirozu gelişmediği görülmüştür **(p=0.023).** Buna karşın diğer oral antidiyabetik ajanların ya da insülin kullanımının de novo siroz gelişimi ile anlamlı bir ilişki göstermediği tespit edilmiştir.

Tablo 4. İleri fibrozis (F3-4) ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi-2

	İleri fibrozis yok (n:127)	İleri fibrozis var (n:48)	p-değeri
FIB4 *mean±sd*	2.43 (1.76)	4.28 (2.51)	**<0.001**
APRI *mean±sd*	0.57 (0.44)	0.92 (0.58)	**<0.001**
NFS *mean±sd*	-2.06 (1.68)	-0.67 (1.50)	**<0.001**
NAS skoru *n(%)*			0.309
Normal	1 (0.8)	0 (0)	
Borderline	5 (3.9)	0 (0)	
MASH	121 (95.3)	48 (100)	
HCC *n (%)*	3 (2.4)	2 (4.2)	0.616
De novo Karaciğer Sirozu *n (%)*	3 (2.4)	22 (45.8)	**<0.001**
Ölüm *n (%)*	11 (8.7)	5 (10.4)	0.771

Kısaltmalar: FIB4, fibrozis 4; APRI, AST/Trombosit Oranı İndeksi; NFS, non-alcoholic fatty liver disease fibrozis skoru; MASH, metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit; HCC, hepatosellüler karsinom.

İleri fibrozis varlığına göre yapılan değerlendirmelerde, FIB-4 (Fibrosis-4 Index) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur; ileri fibrozis olan grubun FIB-4 değeri (4.28±2.51), ileri fibrozis olmayan gruptan (2.43±1.76) daha yüksek saptanmıştır **(p < 0.001).**

APRI (AST/Platelet Ratio Index) değerleri açısından da anlamlı bir fark tespit edilmiştir; ileri fibrozis olan grubun APRI değeri (0.92±0.58), ileri fibrozis olmayan gruptan (0.57±0.44) daha yüksek bulunmuştur **(p < 0.001).**

NFS (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) değerlerinde de anlamlı bir farklılık gözlenmiştir; ileri fibrozis olan grubun NFS değeri (-0.67±1.50), ileri fibrozis olmayan gruptan (-2.06±1.68) daha yüksek bulunmuştur **(p < 0.001).**

De novo karaciğer sirozu gelişimi açısından, ileri fibrozis olan grupta oran (%45.8), ileri fibrozis olmayan gruptan (%2.4) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur **(p < 0.001).**

4.3. Sağkalım ile İlişkili Faktörler

Tablo 5. Cox regresyon modeli ile sağkalım ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi

	Univariate			**Multivariate**		
Değişkenler	**HR**	**95% CI**	**P-değeri**	**HR**	**95% CI**	**P-değeri**
Yaş	1.076	1.029-1.125	**0.001**	1.070	1.006-1.138	**0.031**
Kadın cinsiyet	1.057	0.367-3.047	0.919	2.339	0.856-6.390	0.098
Fibrozis evre	1.117	0.759-1.643	0.574			
FIB4 evre*	5.524	1.946-15.678	**0.001**	2.159	0.729-3.392	0.165
APRI evre*	0.612	0.239-1.565	0.306			
NFS Evre*	1.914	0.847-4.321	0.118			
Albumin (her 1g/dl düşüş)	10.309	3.690-29.411	**<0.001**	15.151	4.201-55.555	**<0.001**
HbA1c (her 1 birim artış)	1.532	1.215-1.933	**<0.001**	1.589	1.232-2.050	**<0.001**
HT	1.109	0.384-31.98	0.849			
DM	0.992	0.333-2.953	0.989			

***** Daha önce literatürde tanımlanmış eşik değerlere göre analiz yapılmıştır.

FIB4 (<1,45;>3,25), APRI (<0,5;>1,5) ve NFS (<-1,455;>0,676)

Kısaltmalar: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; FIB4, fibrozis 4; APRI, AST/Trombosit Oranı İndeksi; NFS, non-alcoholic fatty liver disease fibrosis skoru; HT, hipertansiyon; DM, diabetes mellitus.

Cox regresyon analizi sonuçlarına göre, yaşın sağkalım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Univariate analizde yaş için HR (Hazard Ratio) 1.076 (95% CI: 1.029-1.125) ve **p-değeri**

0.001 olarak bulunmuş, multivariate analizde ise HR 1.070 (95% CI: 1.006-1.138) ve **p-değeri 0.031** olarak anlamlılık göstermiştir.

Albumin düzeylerindeki her 1 g/dL düşüşün sağkalım ile anlamlı bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Univariate analizde albumin için HR 10.309 (95% CI: 3.690-29.411) ve **p-değeri <0.001**, multivariate analizde ise HR 15.151 (95% CI: 4.201-55.555) ve **p-değeri <0.001** olarak bulunmuştur.

HbA1c düzeylerindeki her 1 birim artışın sağkalım ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Univariate analizde HbA1c için HR 1.532 (95% CI: 1.215-1.933) ve **p-değeri <0.001**, multivariate analizde ise HR 1.589 (95% CI: 1.232-2.050) ve **p-değeri <0.001** olarak anlamlılık göstermiştir.

4.4. Karaciğer Fibrozisi Evreleri için ROC Eğri Analizleri

Tablo 6. Karaciğer fibrozisi evreleri için FIB4 (eşik değer: >2.165), APRI (eşik değer: >0.542) ve NFS (eşik değer: >-1.506) indeksleri ile ROC eğri analizleri

	FIB4			**APRI**			**NFS**		
	AUC	**95% CI**	**P**	**AUC**	**95% CI**	**P**	**AUC**	**95% CI**	**P**
Fibrozis var	0.68	0.60-0.76	**0.001**	0.69	0.62-0.78	**0.001**	0.67	0.59-0.75	**0.001**
Evre 1	0.43	0.34-0.53	0.185	0.48	0.39-0.58	0.716	0.45	0.36-0.54	0.378
Evre 2	0.67	0.51-0.82	0.140	0.70	0.53-0.87	0.074	0.67	0.48-0.87	0.120
Evre 3	0.71	0.63-0.79	**0.001**	0.70	0.62-0.79	**0.001**	0.68	0.59-0.76	**0.001**
Evre 4	0.86	0.76-0.9	**0.003**	0.71	0.53-0.89	0.346	0.88	0.77-0.99	**0.002**
Önemli fibrozis (f2-4)	0.77	0.69-084	**0.001**	0.74	0.66-0.82	**0.001**	0.74	0.66-0.81	**0.001**
İleri Fibrozis (f3-4)	0.76	0.68-0.83	**0.001**	0.72	0.64-0.80	**0.001**	0.72	0.64-0.80	**0.001**

Kısaltmalar: AUC, area under curve; CI, confidence interval; FIB4, fibrozis 4; APRI, AST/Trombosit Oranı İndeksi; NFS, non-alcoholic fatty liver disease fibrosis skoru.

ROC (Receiver Operating Characteristic) eğri analizleri sonuçlarına göre, FIB-4, APRI ve NFS indekslerinin karaciğer fibrozisi evreleriyle olan ilişkisi incelenmiştir.

Fibrozis varlığı için FIB-4, APRI ve NFS indekslerinin AUC (Area Under Curve) değerleri sırasıyla 0.68 (95% CI: 0.60-0.76, **p = 0.001**), 0.69 (95% CI: 0.62-0.78, **p = 0.001**) ve 0.67 (95% CI: 0.59-0.75, **p = 0.001**) olarak bulunmuş ve tümü de istatistiksel olarak anlamlıdır.

Evre 3 için FIB-4, APRI ve NFS indekslerinin AUC değerleri sırasıyla 0.71 (95% CI: 0.63-0.79, **p = 0.001**), 0.70 (95% CI: 0.62-0.79, **p = 0.001**) ve 0.68 (95% CI: 0.59-0.76, **p = 0.001**) olarak anlamlıdır.

Evre 4 için FIB-4 ve NFS indekslerinin AUC değerleri sırasıyla 0.86 (95% CI: 0.76-0.90, **p = 0.003**) ve 0.88 (95% CI: 0.77-0.99, **p = 0.002**) olarak bulunmuş, buna göre FIB-4 ve NFS indeksleri istatistiksel olarak anlamlıdır.

Önemli fibrozis (F2-4) için FIB-4, APRI ve NFS indekslerinin AUC değerleri sırasıyla 0.77 (95% CI: 0.69-0.84, **p = 0.001**), 0.74 (95% CI: 0.66-0.82, p = **0.001**) ve 0.74 (95% CI: 0.66-0.81, **p = 0.001**) olarak bulunmuş ve tümü de istatistiksel olarak anlamlıdır.

İleri fibrozis (F3-4) için FIB-4, APRI ve NFS indekslerinin AUC değerleri sırasıyla 0.76 (95% CI: 0.68-0.83, **p = 0.001**), 0.72 (95% CI: 0.64-0.80, **p = 0.001**) ve 0.72 (95% CI: 0.64-0.80, **p = 0.001**) olarak bulunmuş ve tümü de istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.5. FIB4, APRI ve NFS Skorları için Sensitivite ve Spesifiteler

Tablo 7. FIB4 (eşik değer: >2.165), APRI (eşik değer: >0.542) ve NFS (eşik değer: >-1.506) skorları için sensitivite ve spesifiteler

	FIB4		**APRI**		**NFS**	
	Önemli fibrozis (f2-4)	İleri fibrozis (f3-4)	Önemli fibrozis (f2-4)	İleri fibrozis (f3-4)	Önemli fibrozis (f2-4)	İleri fibrozis (f3-4)
Sensitivite	83%	85%	76%	75%	69%	68%
Spesifite	60%	58%	65%	63%	65%	63%
Pozitif prediktif ratio	48	45	50	42	47	41
Negatif prediktif ratio	88	85	76	75	69	69

Kısaltmalar: AUC, area under curve; CI, confidence interval; FIB4, fibrozis 4; APRI, AST/Trombosit Oranı İndeksi; NFS, non-alcoholic fatty liver disease fibrosis skoru.

FIB4, APRI ve NFS skorlarının sensitivite ve spesifisite değerleri, karaciğer fibrozisi evrelerini değerlendiren testlerin etkinliğini ortaya koymaktadır. Önemli fibrozis (F2-4) için FIB4, APRI ve NFS skorlarının sensitivite değerleri sırasıyla %83, %76 ve %69 iken, spesifisite değerleri sırasıyla %60, %65 ve %65 olarak bulunmuştur.

İleri fibrozis (F3-4) için ise FIB4, APRI ve NFS skorlarının sensitivite değerleri sırasıyla %85, %75 ve %68 olarak belirlenmiş, spesifisite değerleri ise %58, %63 ve %63 olarak bulunmuştur.

Pozitif prediktif oranlar (PPV) ve negatif prediktif oranlar (NPV) açısından ise FIB4, APRI ve NFS skorları arasında önemli farklılıklar görülmektedir. Önemli fibrozis (F2-4) için FIB4'ün PPV değeri 48, NPV değeri ise 88 iken, APRI için PPV 50, NPV 76, NFS için ise PPV 47, NPV 69 olarak hesaplanmıştır. İleri fibrozis (F3-4) için FIB4'ün PPV değeri 45, NPV değeri 85; APRI'nin PPV değeri 42, NPV değeri 75; NFS'nin ise PPV değeri 41, NPV değeri 69 olarak bulunmuştur.

4.6. De Novo Karaciğer Sirozu Gelişimi ile İlişkili Faktörler

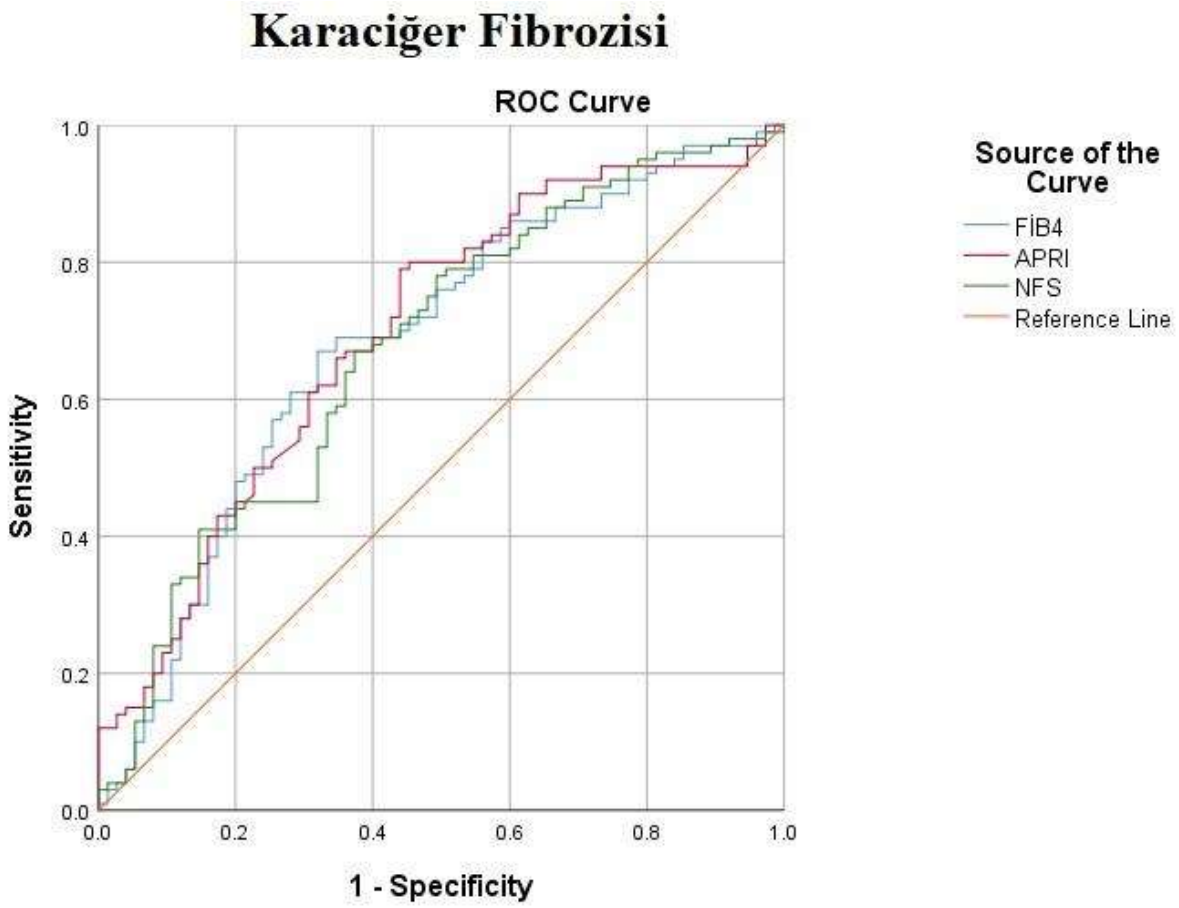
Tablo 8. Cox regresyon modeli ile de novo karaciğer sirozu gelişimi ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi (n:167)

	Univariate			**Multivariate**		
Değişkenler	**HR**	**95% CI**	**P-değeri**	**HR**	**95% CI**	**P-değeri**
Yaş	1.063	1.024-1.103	**0.001**	1.012	0.962-1.064	0.653
Kadın cinsiyet	1.774	0.674-4.667	0.246	1.128	0.408-3.119	0.816
VKI	0.913	0.817-1.020	0.106	0.955	0.843-1.083	0.473
Fibrozis evre	4.040	2.153-7.581	**<0.001**	3.045	1.559-5.948	**0.001**
FIB4 skor	1.559	1.322-1.840	**<0.001**	1.221	0.982-1.519	0.072
APRI skor	1.619	0.775-3.382	0.200			
NFS skor	2.018	1.431-2.846	**<0.001**			
HT	6.924	2.017-23.765	**0.002**	4.096	1.018-16.480	**0.047**
DM	1.976	0.751-5.199	0.168	0.823	0.281-2.409	0.722
AST	0.998	0.984-1.013	0.828			
ALT	0.978	0.963-0.994	**0.008**			
Platelet	0.989	0.982-0.996	**0.003**			
Albumin	0.304	0.108-0.860	**0.025**			
GGT	1.005	1.002-1.009	**0.006**			

Kısaltmalar: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; FIB4, fibrozis 4; APRI, AST/Trombosit Oranı İndeksi; NFS, non-alcoholic fatty liver disease fibrosis skoru; HT, hipertansiyon; DM, diabetes mellitus; AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; GGT, gama glutamil transferaz.

Cox regresyon modeli ile de novo karaciğer sirozu gelişimi ile ilişkili faktörler değerlendirilmiştir. Univariate analizde, yaş, fibrozis evresi, FIB4 skoru, NFS skoru, hipertansiyon (HT), ALT, platelet, albumin ve GGT gibi değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Multivariate analizde ise, fibrozis evresi (HR = 3.045, **p = 0.001**) ve hipertansiyon (HR = 4.096, **p = 0.047**) gibi değişkenler de novo karaciğer sirozu gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. FIB4 skoru ve NFS skoru multivariate analizde istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.



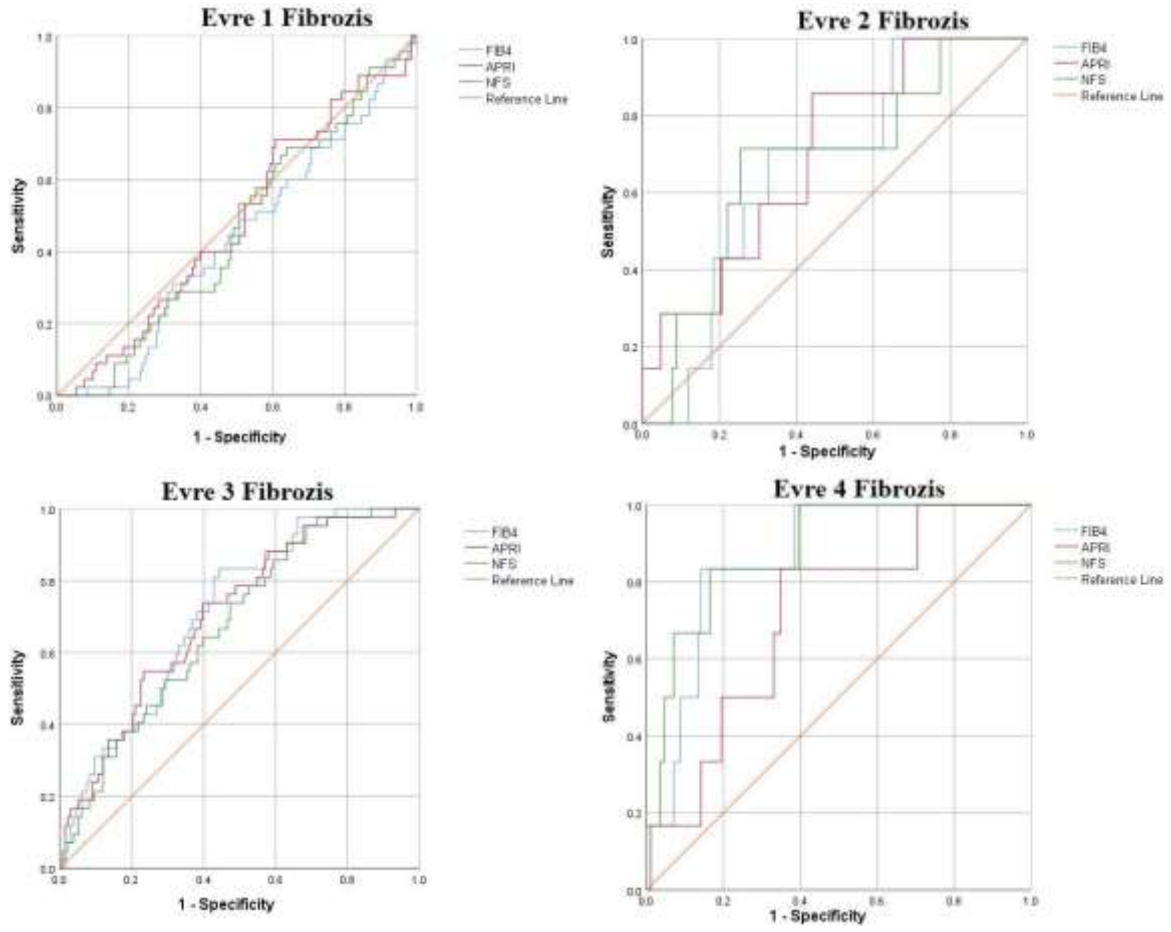
Şekil 1. Karaciğerde fibrozis varlığı için ROC eğrileri; FIB4 (mavi çizgi,), APRI (kırmızı çizgi) ve NFS (yeşil çizgi)

Karaciğerde fibrozis varlığını değerlendiren FIB-4, APRI ve NFS biyobelirteçlerinin tanısal performansları ROC eğrisi ile analiz edilmiştir. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC), testlerin duyarlılık ve özgüllük açısından etkinliğini göstermektedir. Şekilde FIB-4, APRI ve NFS'nin ROC eğrileri karşılaştırılmıştır. Mavi çizgi FIB-4'ü, kırmızı çizgi APRI'yi, yeşil çizgi ise NFS'yi temsil ederken, turuncu referans çizgi ise tesadüfi bir sınıflama (AUC=0.5) durumunu göstermektedir.

ROC eğrisi analizine göre, FIB-4 diğer iki biyobelirteçle kıyaslandığında fibrozis tanısında daha yüksek bir performans göstermektedir. APRI ve NFS eğrileri de fibrozis tanısı için belirli bir tanısal etkinlik sunmaktadır ancak FIB-4'ün doğruluğu bu iki biyobelirteçten

daha yüksektir. Bununla birlikte, her üç biyobelirtecin ROC eğrisi referans çizginin üzerinde bir performans sergilemekte olup fibrozis varlığının tanısında anlamlı katkı sağladığını göstermektedir.

Bu sonuçlara göre, fibrozis tanısında FIB-4 en yüksek tanısal doğruluğa sahip bir biyobelirteç olarak öne çıkarken, APRI ve NFS'nin de yardımcı biyobelirteçler olarak kullanılabileceği değerlendirilmektedir.



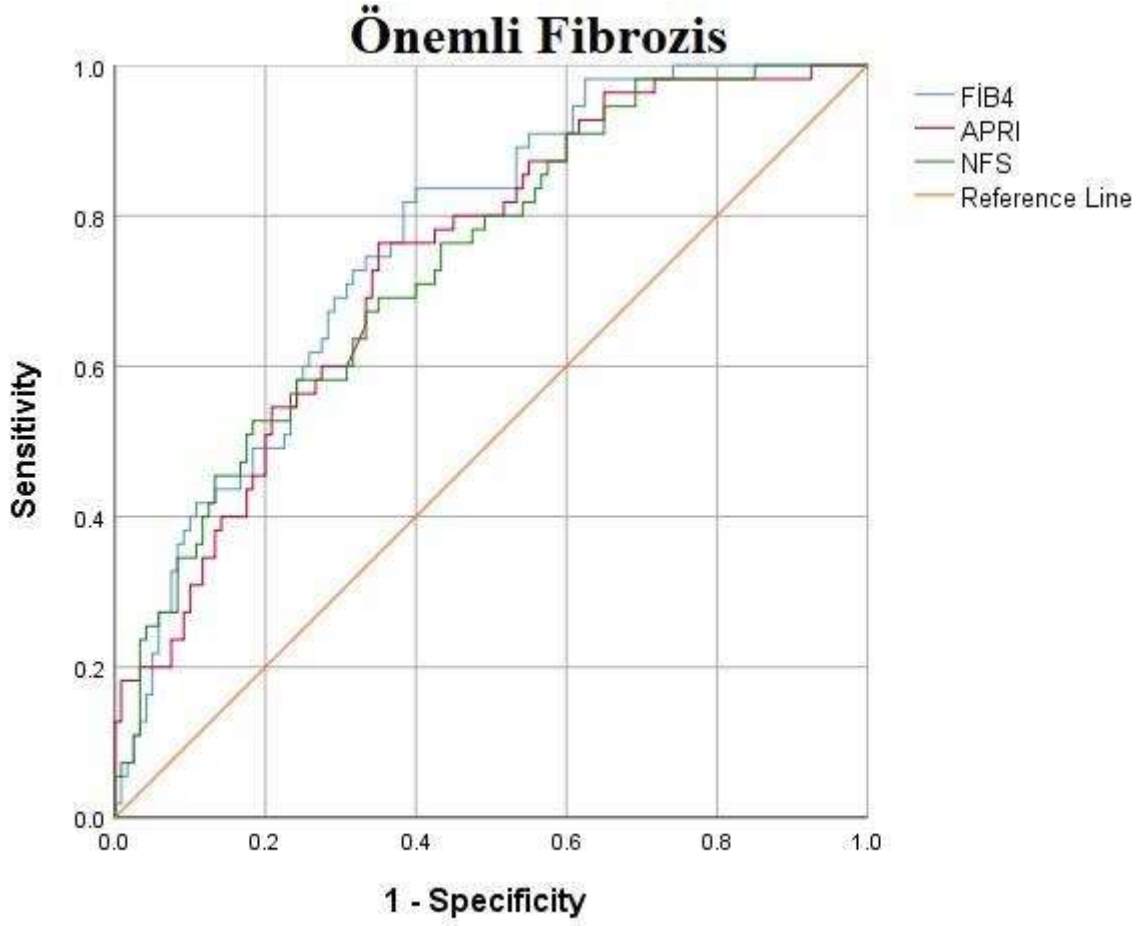
Şekil 2. Karaciğerde fibrozis evreleri için ROC eğrileri; FIB4 (mavi çizgi,), APRI (kırmızı çizgi) ve NFS (yeşil çizgi)

Evre 1 fibroziste, ROC eğrilerinin referans çizgisine yakın olması, biyobelirteçlerin erken evre fibroziste tanısal performansının düşük olduğunu göstermektedir.

Evre 2 fibroziste, APRI'nin ROC eğrisi diğer biyobelirteçlere kıyasla biraz daha yüksek bir tanısal performans sunmuş, ancak genel olarak FIB-4, APRI ve NFS'nin bu evredeki tanısal performansı sınırlı kalmıştır.

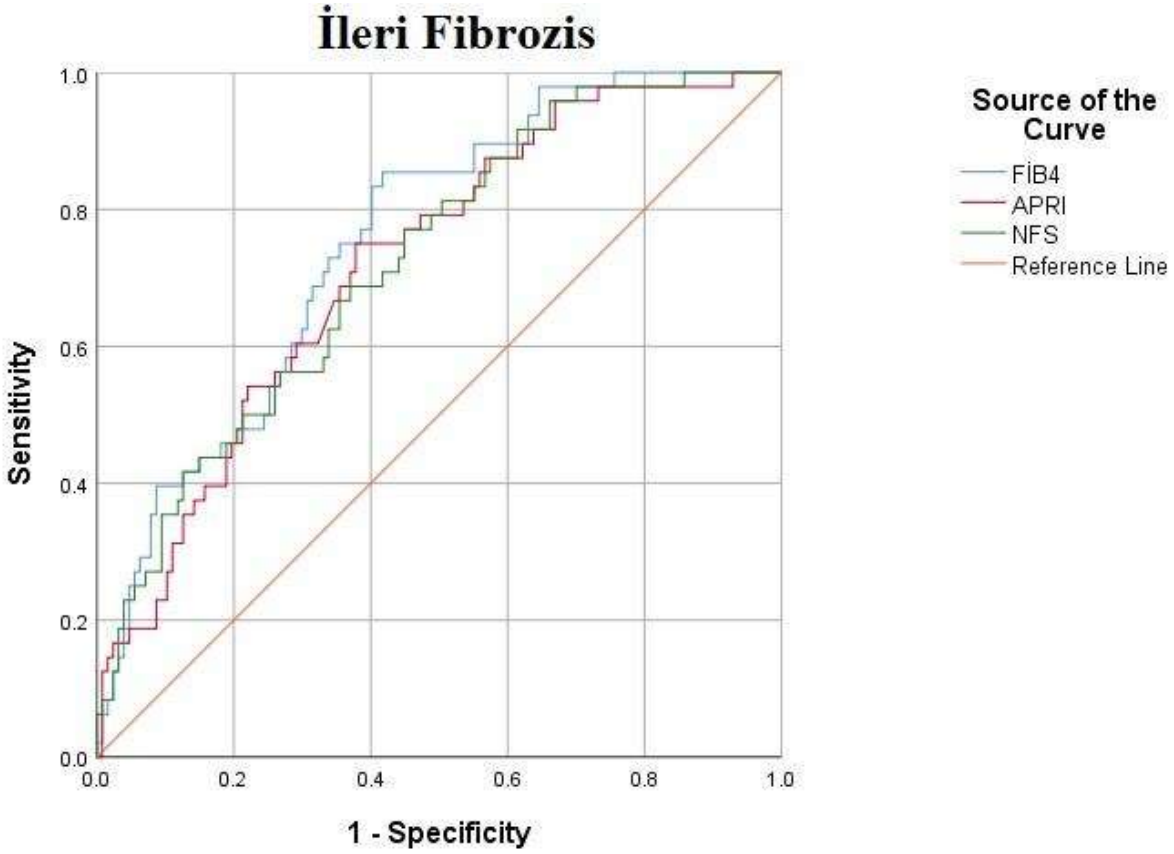
Evre 3 fibroziste, FIB-4'ün ROC eğrisi diğer biyobelirteçlere göre daha yüksek bir tanısal doğruluk göstermektedir. APRI de FIB-4'e yakın bir performans sergilerken, NFS'nin bu evredeki tanısal doğruluğu diğerlerine kıyasla daha düşük olmuştur.

Evre 4 fibroziste, FIB-4 ve NFS'nin ROC eğrileri belirgin şekilde referans çizgisinden uzaklaşmış ve ileri evre fibrozisin tanısında güçlü bir doğruluk sergilemiştir. APRI'nin performansı ise bu evrede diğer biyobelirteçlere kıyasla daha düşük kalmıştır.



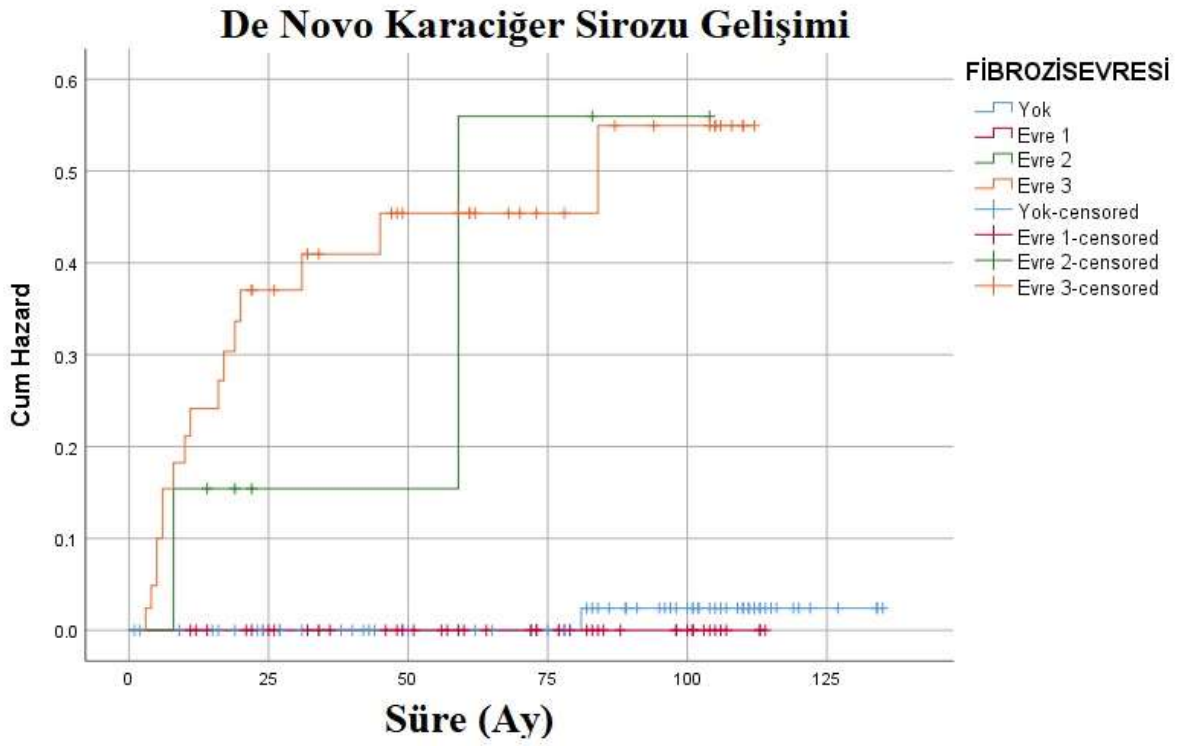
Şekil 3. Karaciğerde önemli fibrozis için ROC eğrileri; FIB4 (mavi çizgi,), APRI (kırmızı çizgi) ve NFS (yeşil çizgi)

Şekil 3'teki ROC eğrilerine göre, önemli fibrozis (F2-F4) tanısında FIB-4, en yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. NFS ve APRI'nin de önemli fibrozisi ayırt etme konusunda anlamlı ancak FIB-4'e kıyasla biraz daha düşük bir performansa sahip olduğunu göstermektedir. FIB-4'ün hafifçe üstün tanısal performansı, bu biyobelirtecin önemli fibrozisin tespitinde diğer iki biyobelirtece göre daha etkili bir araç olduğunu işaret etmektedir. Ancak genel olarak, üç biyobelirtecin de kabul edilebilir düzeyde tanısal doğruluk sunduğu ve önemli fibrozisin tespitinde kullanılabilir olduğu söylenebilir.



Şekil 4. Karaciğerde ileri fibrozis için ROC eğrileri; FIB4 (mavi çizgi,), APRI (kırmızı çizgi) ve NFS (yeşil çizgi)

Grafikte, karaciğerde ileri fibrozis (F3-4) için kullanılan FIB-4, APRI ve NFS biyobelirteçlerinin ROC eğrileri görülmektedir. FIB-4 biyobelirteci en yüksek ayırt edici güce sahipken, hemen arkasından gelen APRI ve NFS biyobelirteçleri eşit performans göstermektedir. ROC eğrilerinin şekilleri, FIB-4'ün ileri fibrozis tanısında diğer biyobelirteçlere kıyasla biraz daha iyi performans gösterdiğini, ancak APRI ve NFS'nin de tanı sürecinde dikkate alınabilecek güvenilir araçlar olduğunu göstermektedir.



Şekil 5. De novo karaciğer sirozu gelişimi eğrileri; fibrozis yok(mavi çizgi,), evre 1 fibrozis (kırmızı çizgi), evre 2 fibrozis (yeşil çizgi) ve evre 3 fibrozis (sarı çizgi) gruplarına göre siroz gelişimi

Grafikte, de novo karaciğer sirozu gelişim eğrileri fibrozis evrelerine göre (yok, evre 1, evre 2 ve evre 3) karşılaştırılmaktadır. Yatay eksende geçen süre (ay olarak) ve dikey eksende kümülatif risk (cumulative hazard) gösterilmektedir. Fibrozis yok (mavi çizgi) olan hastalarda siroz gelişim riski çok düşükken, fibrozis evresi arttıkça siroz gelişim riski belirgin şekilde artmaktadır. Özellikle evre 3 fibrozis (sarı çizgi) grubunda siroz gelişimi en hızlı ve riskli şekilde gerçekleşmektedir.

Evre 1 (kırmızı çizgi) ve evre 2 (yeşil çizgi) fibrozis gruplarında siroz riski, evre 3'e göre daha düşük ancak fibrozis olmayan gruba kıyasla belirgin şekilde yüksektir. Bu sonuçlar, fibrozis evresinin artmasının de novo karaciğer sirozu gelişimi üzerinde güçlü bir etkisi olduğunu ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, fibrozis ilerledikçe siroz gelişim riskinin arttığı ve özellikle ileri evre fibrozis hastalarının yakından izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, karaciğer biyopsisi ile hepatosteatoz tanısı alan hastalarda fibrozis gelişimini etkileyebilecek faktörleri analiz ettik ve fibrozisi öngörebilecek biyobelirteçler üzerinde bir değerlendirme gerçekleştirdik. FIB-4, APRI ve NFS biyobelirteçlerinin, klinik pratikte önemli fibrozisi (F2-4) ve ileri fibrozisi (F3-4) dışlamak için kullanılabileceği sonucuna vardık. Bu yaklaşımın, biyopsiye gönderilen hasta sayısını azaltabileceği düşünülmüştür. Aralarından, FIB-4 biyobelirteci, önemli fibrozisi (%88 Negatif Prediktif Değeri, NPR) ve ileri fibrozisi (%85 NPR) dışlamada en yüksek başarıyı gösteren biyobelirteç olarak öne çıkmıştır. APRI ise, sırasıyla önemli fibrozisi (%76 NPR) ve ileri fibrozisi dışlamada (%75 NPR) ikinci sırada yer almıştır.

NFS ise, hem önemli hem de ileri evre fibrozisin dışlanmasında diğer biyobelirteçlere kıyasla daha düşük bir performans sergilemiştir. Önemli fibrozisi dışlamada NPR değeri %69, ileri evre fibrozisi dışlamada ise %69 olarak bulunmuştur. FIB-4, APRI ve NFS biyobelirteçlerinin, özellikle önemli ve ileri evre fibrozisini yakalamada yüksek duyarlılık gösterdiği gözlemlenmiştir. Önemli ve ileri evre fibrozisi saptamada duyarlılık sırasıyla FIB-4 (%83/%85), APRI (%76/%75) ve NFS (%69/%68) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin spesifisiteleri daha düşük kalmıştır. Önemli ve ileri evre fibrozisi saptamada spesifiklik değerleri sırasıyla FIB-4 (%60/%58), APRI (%65/%63) ve NFS (%65/%63) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, FIB-4, APRI ve NFS biyobelirteçlerinin, özellikle ileri evre fibrozis tanısından çok, ileri evre fibrozisin dışlanmasında klinik yardımcı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

F4 fibrozis dışlandıktan sonra, gözlem süresi boyunca 25 hastada de novo siroz gelişimi izlenmiş olup, bunların 22'si (ileri fibrozis grubunun %45'i) ileri fibrozis grubunda yer almıştır. Bu bulgu, ileri fibrozisin dışlanmasıyla, de novo siroz gelişimi riski düşük olan hastaların dışlanabileceği ve klinik uygulamalarda gereksiz işlemlerin önlenebileceği sonucuna ulaşılmasına olanak sağlamaktadır.

Özellikle negatif prediktif değer açısından en yüksek orana sahip olan FIB-4, klinik pratikte önemli ve ileri evre fibrozisin dışlanmasında yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Bu yaklaşım, karaciğer biyopsisine gönderilen hasta sayısını azaltarak, hem maliyet etkinlik sağlanmasına hem de hastaların invaziv bir işlem olan karaciğer biyopsisinin potansiyel komplikasyonlarından korunmasına katkı sağlayacaktır.

Yağlı karaciğer hastalığının literatürde erkek cinsiyette daha çok görüldüğü ve daha erken ortaya çıktığı bilinmektedir. Örneğin bir yıl boyunca yapılan değerlendirmelerde alkol kullanımı olmayan 312 erkek ve 558 kadın incelenmiş ve bazılarına 4D Doopler USG incelemesi aracılığıyla yağlı karaciğer hastalığı tanısı konulmuştur. Yağlı karaciğer hastalığının görülme sıklığı erkeklerde %47,75 iken kadınlarda %33,51 olarak bulunmuştur. Erkeklerin yaş ortalaması 15, kadınların ise 29 saptanmıştır. (90).

Portal inflamasyon ve hepatosit balonlaşması derecesi göz önüne alındığında, cinsiyet/menopoz kategorileri fibrozis evresi ile anlamlı ilişkilidir ve postmenopozal kadınlar ve erkeklerin, premenopozal kadınlara kıyasla daha fazla şiddetli karaciğer fibrozisi yaşama riski bulunmaktadır (91).

Çalışmamızda literatüre ters olarak ileri fibrozis gelişen grubun kadın oranı %66,7 iken erkek oranı %33,3 saptanmıştır. Çalışmamızda menopoz öncesi ve sonrası ayrımı yapılmamış olup yine de ileri fibrozis geliştiren grubun yaş ortalaması 56.9±11.6 iken ileri fibrozis olmayan grubun yaş ortalaması 47.3±14.1'dir. Yaş arttıkça fibrozis şiddetinin arttığı literatürle uyumludur. Literatürle oluşan fark çalışmamızda menopoza göre ayrım yapılmamış olmasından veya çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Jenny Lee ve arkadaşlarının yaptığı sistematik bir incelemede, NAFLD'de FIB-4, NAFLD Fibrozis Skoru (NFS) ve APRI'nin prognostik doğruluğu araştırılmıştır. 2013-2019 yılları arasında yayımlanan 4510 çalışmadan belirli kriterlere göre 13 çalışma seçilmiştir (92). Çalışmalarda diyabetik hasta prevalansı %9 ile %78, hipertansiyon prevalansı ise %11 ile %55 arasında değişmiştir. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) ise 28-35 kg/m² arasında bildirilmiştir (92). Fibrozis aşamasındaki değişiklikler açısından üç çalışmada (fibrozis ilerlemesi veya regresyonu) ele alınmış ve bu çalışmalarda FIB-4, NFS ve APRI'nin prognostik doğruluğu değerlendirilmiştir (93–95). Fibrozis ilerlemesi, fibrozis skorunda en az bir puanlık artış olarak tanımlanırken, fibrozis regresyonu ise bir puanlık azalma olarak belirtilmiştir (95) . FIB-4'ün AUC değerleri 0.65 (0.54-0.76) ile 0.81 (0.73-0.89) arasında, NFS'nin 0.65 (0.56-0.73) ile 0.83 (0.74-0.92) arasında, APRI'nin ise 0.65 (0.53-0.73) ile 0.72 (0.65-0.80) arasında değişmiştir (93,96) . Karaciğerle ilgili olaylar altı çalışmada değerlendirilmiş ve bu olaylar arasında asit, özofagus varisleri, ensefalopati, varis kanaması, dekompanse karaciğer hastalığı, hepatosellüler karsinom (HCC) ve karaciğer nakli gibi klinik sonuçlar yer almıştır (94,95,97–99). FIB-4 için karaciğerle ilgili olayların prognozu AUC değeri olarak 0.71 ile 0.89 arasında, NFS için 0.72 ile 0.92 arasında, APRI için ise 0.69 ile 0.89 arasında bildirilmiştir (97,100). Bir çalışmada, non-invaziv yöntemlerin karaciğer

biyopsisine kıyasla daha yüksek prognostik doğruluk sağladığı (FIB-4 ve APRI için AUC değerleri biyopsiye kıyasla daha yüksek) belirtilmiştir (100). Sağkalım değerlendirmeleri yedi çalışmada ele alınmış olup, tüm nedenlere bağlı ölüm insidansı %5 ile %59 arasında değişmiştir (7–9,12–15). FIB-4'ün AUC değerleri 0.67 (0.58-0.76) ile 0.82 (0.75-0.90), NFS'nin 0.70 (0.62-0.78) ile 0.83 (0.73-0.93) ve APRI'nin 0.52 ile 0.73 (0.60-0.86) arasında bulunmuştur (97,101–103). Bizim çalışmamızda, 175 kişilik kohortumuzun %52'sinde diyabet, %43.4'ünde hipertansiyon saptandı. Ortalama VKİ 29.8 kg/m² olarak bulundu. Karaciğer fibrozisi evrelerinde FIB-4, NFS ve APRI indeksleri ile literatürde tanımlanmış eşik değerlere göre ROC eğrileri analiz edildi. Önemli fibrozisi öngörmede FIB-4, NFS ve APRI için sırasıyla AUC değerleri 0.77 (0.69-0.84), 0.74 (0.66-0.82) ve 0.74 (0.66-0.81), ileri fibrozisi öngörmede ise 0.76 (0.68-0.83), 0.72 (0.64-0.80) ve 0.72 (0.64-0.80) olarak tespit edildi. Tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı**.** Sağkalımla ilişkili faktörler Cox regresyon analiziyle değerlendirildiğinde, tek değişkenli analizde yaş (HR 1.076; %95 GA 1.029-1.125, p=0.001), FIB-4 evresi (HR 5.524; %95 GA 1.946-15.678, p=0.001), albümindeki her 1 g/dL düşüş (HR 10.309; %95 GA 3.690-29.411, p<0.001) ve HbA1c'deki her bir birim artışın (HR 1.532; %95 GA 1.215-1.933, p<0.001) sağkalımla anlamlı ilişkili olduğu saptandı. Çok değişkenli analizde ise yaş (HR 1.070; %95 GA 1.006-1.138, p=0.031), albümindeki düşüş (HR 15.151; %95 GA 4.201-55.555, p<0.001) ve HbA1c artışı (HR 1.589; %95 GA 1.232-2.050, p<0.001) sağkalımla bağımsız olarak ilişkili bulundu.

ABD'de NAFLD (alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı) bulunan toplam 5.295 yetişkin hastayı kapsayan bir çalışmada ortanca takip süresi olan 16,9 yıl boyunca 1.471 ölüm kaydedilmiş olup, bunlardan 419'unun kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler olduğu tespit edilmiştir. Çeşitli faktörler dikkate alındıktan sonra, yüksek GA/HbA1c oranının, NAFLD hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm riskiyle pozitif ve doğrusal olmayan bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, GA/HbA1c oranı ile tüm nedenlere bağlı ölüm arasında bir L-şeklinde ilişki olduğu ortaya konmuş olup, kırılma noktası GA/HbA1c oranının 2,21 olduğu tespit edilmiştir. GA/HbA1c oranı 2,21'i aştığında, orandaki her 1 birimlik artışın ayarlanmış tehlike oranında %33'lük bir artışla (HR 1,33; %95 CI 1,14, 1,60) ilişkili olduğu görülmüştür (104). Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan hastalarda serum albümin düzeylerindeki düşüşün ciddi olayların habercisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Kawaguchi ve arkadaşlarının 2021 yılında yayımladığı bir çalışmada, serum albümin konsantrasyonundaki azalmanın NAFLD hastalarında ciddi olayların (örneğin, karaciğerle ilişkili komplikasyonlar) bir göstergesi olduğu bulunmuştur (105). Ayrıca, başka

bir çalışmada, düşük serum albümin seviyelerinin NAFLD hastalarında daha kötü bir prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir (106). Bu bulgular, NAFLD hastalarında serum albümin düzeylerinin izlenmesinin, hastalığın ilerleyişi ve olası komplikasyonların önceden tespiti açısından önemli olabileceğini göstermektedir. Sonuçlarımız, literatürdeki bulgularla uyumlu olup, özellikle non-invaziv biyobelirteçlerin karaciğer fibrozisini öngörmedeki etkinliğini desteklemektedir. Çalışmamızda sağkalımla ilişkili belirleyiciler arasında albümin düzeyleri ve HbA1c'nin güçlü etkileri dikkat çekmiştir.

Jafarov ve arkadaşlarının yaptığı, biyopsi ile kanıtlanmış 139 ardışık non-alkolik yağlı karaciğer hastasını içeren çalışmada, non-invaziv skorlama sistemleri Fibroscan ile birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmada, ileri fibrozis için karaciğer sertliği ölçümünün optimal eşik değeri 11,0 kPa olarak belirlenmiş (Eğri Altındaki Alan [AUC]: 0,856) ve %84 duyarlılık ile %78 özgüllük sağlandığı rapor edilmiştir. Özellikle Fibrozis-4 skorunun (<1,45 düşük risk, >3,25 yüksek risk) karaciğer sertliği ölçüm eşik değerleriyle (<8,8 kPa düşük risk, >10,9 kPa yüksek risk) kombine kullanımı, tanısal performansı artırmıştır. Bu kombinasyon, %89 duyarlılık ile 0,735 pozitif prediktif değer ve %82 özgüllük ile 0,932 negatif prediktif değer sağlamıştır. Ayrıca, bu yaklaşımla ileri fibrozis tanısında en yüksek tanısal doğruluğa ulaşılmıştır (107). Bizim çalışmamızda Fibroscan kullanılmamış olmasına rağmen, literatürdeki bu bulgular, Fibroscan ile birlikte kullanılan non-invaziv skorlama sistemlerinin klinik değerlendirmede önemli bir katkı sağladığını göstermektedir. Fibroscan'in non-invaziv bir yöntem olması, hastalara daha az invaziv bir yaklaşımla tanı koyma olanağı sunar ve klinisyenlerin karar verme süreçlerini kolaylaştırabilir. Böyle bir yaklaşım, yalnızca karaciğer biyopsisinden kaçınmayı değil, aynı zamanda maliyetlerin düşürülmesini ve biyopsiye bağlı komplikasyonların azaltılmasını da mümkün kılabilir. Bu nedenle, ilerleyen çalışmalarda Fibroscan'in rutin klinik uygulamalardaki yerinin değerlendirilmesi ve bu yöntemin non-invaziv skorlama sistemleriyle kombine kullanımının doğruluğu artırabileceği düşünülmektedir

Eda Kaya ve arkadaşlarının biyopsi ile uzman karaciğer patoloğu tarafından doğrulanmış NAFLD'li toplam 407 ardışık hastanın prospektif olarak toplanmış verilerini retrospektif olarak analiz ettiği çalışmada ileri fibroz için düşük risk belirteçleri olan FIB-4 eşik değerlerinin (<1.3 ve <1.45) duyarlılığı, yüksek transaminaz düzeyine sahip hastalarda sırasıyla %70 ve %54, normal transaminaz düzeyine sahip hastalarda ise sırasıyla %70 ve %52 olarak bulunmuştur. Yüksek risk eşik değerleri olan >2.67 ve >3.25 için özgüllük, yüksek transaminazlı hastalarda sırasıyla %97 ve %98, normal transaminazlı hastalarda ise

sırasıyla %99 ve %100 olarak hesaplanmıştır. NFS ile ilgili olarak da benzer sonuçlar elde edilmiştir. FIB-4 ve NFS, hem normal hem de yüksek transaminaz düzeyine sahip popülasyonlarda ileri fibrozun dışlanmasında kabul edilebilir tanısal performans sergilemiştir (108). Bu bağlamda literatüde bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır. Bu bulgular FIB-4 ve NFS'nin hem normal hem de yüksek transaminaz değerlerine sahip bireylerde ileri fibrozun dışlanmasında güvenilir tanısal araçlar olduğunu göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda transaminaz düzeyleri temel alınarak bir alt grup analizi yapılmamıştır. Literatürde mevcut kanıt, transaminaz düzeylerinin (normal veya yüksek) non-invaziv testlerin tanısal performansını anlamlı bir şekilde etkilemediğini göstermektedir. Bu durum, transaminaz düzeylerinden bağımsız olarak FIB-4 ve NFS gibi testlerin tanısal güvenilirliğini vurgulamaktadır. Bu bağlamda transaminaz düzeylerine göre alt grup analizi yapılmamış olmasının çalışmamızın sonuçlarını olumsuz etkilemediği düşünülmektedir.

Tasnim Alkayyali ve arkadaşlarının biyopsi ile doğrulanmış NAFLD'li hastalarda FIB-4 ve NFS skorlarının ileri fibroz riski değerlendirmesindeki performansını analiz ettiği çalışmaları önemli bir referans noktası oluşturmaktadır. Bu çalışmada, FIB-4 skoru için düşük ileri fibroz riskini gösteren eşik değeri olan 1.3'ün, diyabetli hastalarda %67, diyabetsiz hastalarda ise %69 özgüllüğe sahip olduğu; buna karşılık yüksek riski gösteren eşik değeri olan 2.67'nin, diyabetli hastalarda %22, diyabetsiz hastalarda ise %0 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, NFS skorlarının da FIB-4 ile paralel bir performans sergilediği ve her iki skorlamanın da özellikle ileri fibrozun dışlanmasında klinik olarak anlamlı bir fayda sağladığı vurgulanmıştır. Ancak bu skorlamaların ileri fibrozun tespitindeki duyarlılıklarının sınırlı olduğu, özellikle diyabeti olmayan hastalarda daha belirgin olduğu belirtilmiştir. (109). Bizim çalışmamızda 175 hasta incelenmiş ve hastaların %52'sinin diyabetik olduğu saptanmıştır. Karaciğer biyopsisinde fibrozis saptanan hasta oranı diyabet grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0.014$), özellikle insülin kullanan hastalarda fibrozis oranının dikkat çekici şekilde arttığı gözlemlenmiştir (insülin kullanan 26 hastanın 24'ü fibrozis gelişen gruptaydı; $p=0.002$). Bu bulgu, insülin kullanımının genellikle ilerlemiş diyabetin bir göstergesi olması ve bu hastalarda fibrozis riskinin artışı ile literatürle uyumlu şekilde ilişkilendirilmektedir. Alt grup analizlerimizde, biyopside fibrozis derecesi F0-F3 olan ve diyabet tanısı bulunan 87 hastalık bir alt popülasyonda, pioglitazon kullanan 22 hastanın hiçbirisinde takip sürecinde karaciğer sirozu gelişmediği görülmüştür ($p=0.023$). Buna karşın diğer oral antidiyabetik ajanların ya da insülin kullanımının de novo siroz gelişimi ile anlamlı bir ilişki göstermediği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, pioglitazonun fibrozise ilerleme sürecini

engelleyici etkisi olabileceğini düşündürmektedir ve literatürde pioglitazonun antifibrotik potansiyelini destekleyen önceki bulgularla örtüşmektedir. Örneğin bir çalışmada iki hafta süreyle CCl4 uygulandıktan sonra pioglitazon, sadece CCl4 uygulanan sıçanlara kıyasla, karaciğer fibrozisini, OH prolin içeriğini, kolajen tip I'in karaciğer mRNA ekspresyonunu ve profibrotik genleri, ayrıca aktif alfa düz kas aktin pozitif karaciğer stellat hücrelerinin sayısını azaltmıştır, ancak nekroinflamasyonda anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Pioglitazon tedavisi, CCl4 uygulamasının beşinci haftasında başlatıldığında, antifibrotik bir etki gözlemlenmemiştir. Benzer şekilde, pioglitazonun, kolin eksikliği diyetiyle indüklenen fibrozisin şiddetini, erken başlatıldığında azalttığı gözlemlenmiş, ancak tedavinin gecikmesiyle pioglitazon etkisiz kalmıştır. Buna karşın, pioglitazon, BDL (bile duct ligation) nedeniyle gelişen fibrozisin ilerlemesini, uygulama zamanlamasından bağımsız olarak engelleyememiştir (110). NASH'li hastalarda yapılan plasebo kontrollü başka bir çalışmada, pioglitazon ile karaciğerde histolojik düzelmeyi araştırılmıştır. Sonuç olarak plaseboya kıyasla pioglitazon grubunda karaciğer nekroinflamasyonunun, yağlanmanın, lobüler inflamasyonun ve balonlaşma dejenerasyonunun önemli ölçüde düzeldiği görülmüştür (111). Gastaldelli ve arkadaşları ise NASH'li hastalarda pioglitazon tedavisinin adiponektin düzeylerini arttırdığını ve bu durumun karaciğer histolojik düzelmesi ile korele olduğunu yaptıkları bir çalışmayla göstermişlerdir (112). Sağkalım analizlerimizde ise, HbA1c düzeyindeki her bir birim artışın hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde sağkalımı anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır ($p<0.001$). Bu bulgu, kronik hipergliseminin karaciğer hastalığının ilerlemesindeki rolünü ve diyabetin kötü prognoza katkısını bir kez daha ortaya koymaktadır. Örneğin geniş kapsamlı, çok merkezli ve iyi tanımlanmış NAFLD hastalarını içeren ve eşleşmiş karaciğer biyopsileriyle yapılan bir kohort çalışmasında, fibrozisin T2DM (Tip 2 diyabet) olan katılımcılarda, T2DM olmayan katılımcılara kıyasla daha hızlı ilerlediğini gösterilmiştir (113). Sonuçta diyabet yönetimindeki başarı, NAFLD hastalarında yalnızca metabolik kontrolde değil, aynı zamanda karaciğer sağlığı açısından da kritik önem taşıdığı anlaşılmaktadır.

B.A. Priego-Parra ve arkadaşlarının çalışmasında, MASLD'li bireylerde APRI, FIB-4, HFS ve NFS skorlarının tanısal performansı ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değerleriyle değerlendirilmiştir. İleri fibrozis (F3-F4) açısından AUC değerleri sırasıyla APRI için 0.79, FIB-4 için 0.80, HFS için 0.70 ve NFS için 0.68 olarak bildirilmiştir. Çalışmada FIB-4 ve APRI'nin daha yüksek tanısal verimlilik sağladığı görülmüştür. Bununla birlikte, bu çalışmada fibrozis değerlendirmesi için fibroscan kullanılmış ve literatürde belirlenmiş standart cut-off

değerler yerine Youden İndeksi ile yeni eşik değerler hesaplanmıştır. Bu durum, sonuçların genelleştirilebilirliği üzerinde sınırlamalar yaratabilir. (114). Bizim çalışmamızda ise fibrozis, altın standart yöntem olan karaciğer biyopsisi ile değerlendirilmiş ve biyopsi sonuçlarına göre hastalar evrelenmiştir. Bu yöntem, çalışmamızın metodolojik güvenilirliğini artırmıştır. Önemli fibrozis (F2-F4) ve ileri fibrozis (F3-F4) için yapılan ROC eğrisi analizlerinde, FIB-4, APRI ve NFS skorlarının AUC değerleri sırasıyla FIB-4 için 0.77 (95% CI: 0.69-0.84), APRI için 0.74 (95% CI: 0.66-0.82) ve NFS için 0.74 (95% CI: 0.66-0.81) olarak hesaplanmıştır. İleri fibrozis (F3-F4) değerlendirmesinde ise FIB-4 için AUC 0.76 (95% CI: 0.68-0.83), APRI için 0.72 (95% CI: 0.64-0.80) ve NFS için 0.72 (95% CI: 0.64-0.80) saptanmıştır. Sonuç olarak, her iki çalışma da non-invaziv yöntemlerin karaciğer fibrozisini değerlendirmede faydalı olduğunu göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda biyopsinin mükemmel olmayan altın standart olarak kullanılması, metodolojik doğruluğu artırmış ve literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla daha kesin sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bu durum, non-invaziv yöntemlerin klinik uygulamalardaki yerini güçlendirmek açısından önemlidir.

Behnaz Amernia ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgular, FibroScan'in karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde ne kadar etkili olduğunu ve APRI, FIB-4 gibi non-invaziv testlerin bu süreçte nasıl yardımcı olabileceğini göstermektedir. (115). FibroScan, NAFLD hastalarında karaciğer fibrozisini belirlemede genellikle yüksek doğrulukla tanı koyan bir yöntemdir. Bu çalışmada, APRI'nin FibroScan ile korelasyonu ve F3 ile F4 evrelerini F2 ve F1'den ayırma konusundaki etkinliği, bu testin, FibroScan'e alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, FibroScan'in bazı sınırlamaları da mevcuttur, özellikle cihazın erişilebilirliğinin ve hastaların vücut yapısına bağlı değişkenliğinin etkisi olabilir. Yani, bazı hastalarda FibroScan sonuçları yanıltıcı olabilecektir, bu da testin doğruluğunu etkileyebilir. Bizim çalışmamıza gelince, FibroScan yerine karaciğer biyopsisi kullanılarak fibrozis evrelemesi yapılmış olması, daha doğru ve güvenilir bir referans standardı sağladığından çalışmamızın güçlü bir yönüdür. Karaciğer biyopsisi, karaciğer fibrozisini doğrudan değerlendiren invaziv bir yöntemdir ve bu nedenle fibrozis evrelerinin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilir. Ancak, bu yöntem daha invaziv olduğu için her zaman uygulanması mümkün değildir. Bizim çalışmamızda, fibrozis olmayan grubun yaş ortalamalarının daha düşük olduğunu gözlemlemiş olmamız, fibrozisin ilerlemesiyle birlikte yaşın arttığını gösteriyor ki, bu literatürdeki bulgularla uyumludur. Örnek olarak bir araştırmada kronik hepatit B hastalarında karaciğerde belirgin fibrozisi olan hastalarda ortalama yaşın daha ileri olduğu, trombosit sayısının daha düşük ve serum GGT

değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu parametreler arasında yaş, belirgin fibrozis için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (116). Karşılaştırma yapıldığında, Behnaz Amernia ve arkadaşlarının çalışmasında, APRI'nin F3 ve F4 evrelerini F2 ve F1'den ayırmadaki yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü dikkat çekicidir. Bu çalışmada APRI'nin 0.702 eşik değeriyle F3 ve F4'ü doğru şekilde ayırmada yüksek bir doğruluk elde edilmişken, bizim çalışmamızda APRI için belirlenen eşik değeri 0.542 olarak saptanmış ve duyarlılık %75, özgüllük ise %63 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, APRI'nin doğruluğu biraz daha düşük olsa da, yine de F3 ve F4 evrelerinin tespitinde kullanılabilir bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. FIB-4 için ise Behnaz Amernia ve arkadaşları, 1.19 eşik değerinde %97.7 duyarlılık ile yüksek doğruluk sağlarken, bizim çalışmamızda FIB-4 için %85 duyarlılık, %58 özgüllük ve %45 pozitif öngörü değeri elde edilmiştir. Bu farklar, testin eşiğinin ve kullanılan popülasyonun özelliklerinin etkisini göstermektedir. Çalışmamızda FibroScan yerine karaciğer biyopsisinin kullanılması, daha kesin ve güvenilir bir sonuç elde edilmesini sağlamıştır. Ancak FibroScan'in kullanılamadığı veya uygun olmadığı durumlarda, APRI ve FIB-4 gibi non-invaziv testler, karaciğer fibrozisini değerlendirmenin faydalı alternatifleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle ileri evre fibrozisi dışlamak için FIB-4, bizim çalışmamızda en iyi seçenek olarak belirlenmiştir. Eda Kaya ve arkadaşlarının Türk toplumunda yaptığı çalışmada da FIB-4 diğerlerinden daha iyi sonuç vermiştir (108). Bu da Türk toplum yapısı için FIB-4'ün daha uyun bir non-invaziv test olabileceğini düşündürmektedir.

Xiaoning Chen ve arkadaşlarının çalışmasında, geleneksel non-invaziv fibrozis skorlarının MAFLD'deki performansı değerlendirilmiştir. Çalışmada, iki farklı kohort kullanılarak ileri fibrozisin tespiti amaçlanmıştır. NHANES kohortunda 2.622 katılımcı, Asya kohortunda ise 293 MAFLD hastası yer almıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, NFS (NAFLD fibrosis score), her iki kohortta da ileri fibrozisi tespit etmede en yüksek AUROC (eğri altında kalan alan) değerine ulaşmıştır: NHANES kohortunda 0,679 ve Asya kohortunda 0,699. Bu sonuç, NFS'nin MAFLD'de fibrozis değerlendirilmesinde oldukça güçlü bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun yanında, NFS'yi sırasıyla APRI (0,616), FIB-4 (0,601) ve BARD (0,589) izlemekte, bu da NFS'nin diğer non-invaziv skorlarla karşılaştırıldığında daha iyi bir performans sergilediğini göstermektedir. Asya kohortunda da benzer bir trend izlenmiş, ancak burada FIB-4'ün performansı, NHANES kohortuna göre daha iyi bir sonuç göstermiştir (0,683). Bu, FIB-4'ün Asya kohortundaki MAFLD hastaları için daha uygun bir test olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da FIB-4 0,76

AUROC değeri ile en iyi sonucu vermiştir, Türk toplumunun Asyalılarla benzeştiğini düşündürmektedir. Çalışmada dikkat çeken önemli bir bulgu, Asya kohortundaki hastaların daha düşük bir BMI ve daha yüksek karaciğer enzimlerine sahip olmalarıdır ($p<0,001$). Bu faktörlerin, FIB-4'ün performansını daha iyi hale getirmesini açıklayabileceği öne sürülmüştür. FIB-4, özellikle yüksek karaciğer enzimlerine sahip MAFLD hastalarında, NFS mevcut olmadığında alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebilir. (117). Ancak, bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. NHANES kohortunda, karaciğer steatozisi ve fibrozis tanıları, altın standart olan karaciğer biyopsisi yerine Fibroscan'e dayandırılmıştır. Dolayısıyla, NHANES kohortundaki bulguların diğer kohortlara genellenebilirliği konusunda belirsizlikler söz konusudur. Bizim çalışmamızda ise, her hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve fibrozis varlığı histolojik olarak doğrulanmıştır. Bu nedenle, bizim çalışmamızın sonuçları, daha güvenilir bir şekilde ileri fibrozisin tespiti açısından değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda yapılan ROC eğri analizlerinde FIB-4, APRI ve NFS'nin AUROC değerleri sırasıyla 0,76, 0,72 ve 0,72 olarak belirlenmiştir. Bu değerler, FIB-4'ün ileri fibrozisi tespit etme konusunda oldukça iyi bir performans sergilediğini, NFS ve APRI'yi ise biraz geride bıraktığını göstermektedir. Sonuç olarak, FIB-4, MAFLD hastalarında ileri fibrozisi tespit etmek için güçlü bir gösterge olmasına rağmen, NFS de benzer bir performans sergileyerek alternatif bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Bu bulgular, özellikle klinik pratikte, her iki skorun da birlikte kullanılabileceğini ve hastanın durumu dikkate alındığında uygun olanın seçilebileceğini göstermektedir.

Karaciğer fibrozisinin evreleri, NAFLD'nin klinik seyri ve karaciğerle ilişkili mortalite açısından büyük önem taşımaktadır. Bir çalışmada, F3 fibrozis evresindeki hastaların %23'ünde, 96 haftalık bir takip sürecinde hastalığın siroza ilerlediği tespit edilmiştir. Çalışma, steatohepatit tanısı almış 5 hastadan birinde hastalığın siroza ilerleme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (118). Çalışmamızda ise evre 3'te 42 hasta vardı. 42 hastadan 22 tanesinde de novo karaciğer sirozu gelişti. Bu da evre 3 fibrozisi olan hastaların %52'sinde takip süresi içerisinde siroz geliştiğini göstermektedir. İleri fibrozis olan gruptaki evre-3 fibrozisli hastalardan 22 hastada de novo karaciğer sirozu gelişirken ileri fibrozisi olmayan evre 0-1-2 fibrozisli hastaların olduğu gruptan sadece 3 kişide de novo karaciğer sirozu gelişimi görüldü, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Ayrıca ileri fibrozis grubundaki 48 hastanın %100'ünde patolojik olarak yapılan incelemede steatohepatit varken, ileri fibrozis olmayan gruptaki 127 hastanın 121 tanesinde yine patoloji incelemesinde steatohepatit saptanmış, 5 hasta ''borderline'' olarak raporlanmış, 1 hastada ise steatohepatit

olmadığı raporlanmıştır. Fibrozis saptanan 100 hastada gözlem süremiz ortalama 73 ay, fibrozis saptanmayan 75 hastada gözlem süremiz ortalama 86 ay olmuştur, bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,026). Çalışmamızda evre-3 fibrozisli hastaların daha yüksek yüzdeyle siroz geliştirmiş olmasını gözlem süremizin uzunluğu ile açıklamaktayız. İleri fibrozis hastalarında daha şiddetli steatohepatit olacağı düşünüldüğünde steatohepatit şiddeti arttığında siroz geliştirme olasılığının arttığını düşünmekteyiz. Nitekim ileri fibrozis olmayan 127 hastadan 3'ünde (%2,4) siroz gelişirken, ileri fibrozis saptanan 48 hastadan 22'sinde (%45,8) de novo siroz gelişimi görülmüştür.

Mevcut literatür, yıllık HCC riskinin %1,5'in üzerinde olduğu durumlarda HCC taramasını önermektedir. Bu öneri, maliyet-etkinlik analizine dayanmaktadır ve NAFLD ile siroz bulunan hastalar için uygundur (119). Ancak, NAFLD'ye bağlı HCC hastalarının %30'a kadarı siroz bulunmamaktadır (120) ve NAFLD'nin siroz bulunmayan hastalardaki (NCL) HCC riski yaklaşık olarak 0,1 ila 0,8/1000 hasta-yıl arasında değişmektedir (121–124). Bizim çalışmamızda da 175 hastada toplamda 5 hastada HCC gelişimi saptanmış olup bunlardan 3 hasta ileri fibrozis olmayan gruptayken 2 hasta ileri fibrozis olan gruptaydı. Bu ikilem göz önüne alındığında, siroz bulunmayan yüksek riskli NAFLD hastalarını belirlemek için bireyselleştirilmiş genetik ve klinik profillere dayanan maliyet-etkin HCC tarama stratejilerine ihtiyaç vardır.

Karvedilol bir çalışmada uzun süreli olarak siroz hastalarında kullanıldığında, klinik olarak belirgin portal hipertansiyonlu kompanse hastalarda sirozun dekompansasyonunu azalttığı ve sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (p=0.025) (125). Bizim çalışmamızda da fibrozis evresi ile birlikte hipertansiyon sağkalamı etkileyen bir faktör olarak bulunmuştur (p=0.047). Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bir şekilde kronik karaciğer hasarına bağlı gelişen siroz hastalığının portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlarını arttırabilir. Bu şekilde sağkalıma etki ettiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda yer alan tüm hastaların mükemmel olmasa da altın standart yöntem olarak kabul edilen karaciğer biyopsisi ile hepatosteatoz tanısı almış olması ve çalışmaya bu şekilde dahil edilmiş olmaları çalışmamızın güçlü yönüdür.

Ancak çalışmamız tek merkezde yapılmış olup bütün topluma genellenebilirliği açısından tek başına yetersiz kalmaktadır. Bu da çalışmamızın zayıf tarafıdır. Ayrıca retrospektif bir tasarımda ve kesitsel bir çalışma olması da başka bir zayıf yönüdür. Bu konuda prognozun da değerlendirileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER:

Çalışmamızda, karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilecek biyobelirteçlerin etkinliği değerlendirilmiş ve FIB-4'ün, ileri fibrozisi dışlamada en yüksek negatif prediktif değere (%85) sahip olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, FIB-4 skorunun, klinik pratikte invaziv biyopsi ihtiyacını azaltarak maliyet etkinliği artırabileceğini ve hastaların gereksiz komplikasyon riskinden korunmasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Gelecekte, daha geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmalarla biyobelirteçlerin tanısal gücünün daha fazla doğrulanması veya tanısal performansı daha yüksek yeni skorlama sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Pioglitazon kullanan hastalarda karaciğer fibrozisinin ilerleme riskinin azalması ve siroz gelişiminin engellenmesi, bu ilacın antifibrotik potansiyeline işaret etmektedir. Bu bulgu, literatürdeki deneysel ve klinik çalışmaları destekler nitelikte olup, pioglitazonun erken dönemde kullanıldığında daha etkili bir antifibrotik ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, kronik hipergliseminin karaciğer hastalığı prognozundaki olumsuz etkisi bir kez daha ortaya konulmuştur. HbA1c düzeyindeki her bir birim artışın sağkalımı anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir. Diyabetin, yalnızca metabolik kontrol açısından değil, aynı zamanda karaciğer sağlığı ve fibrozis progresyonunun önlenmesi açısından da yönetilmesinin kritik önemde olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, NAFLD hastalarının tedavisinde metabolik kontrol ve antifibrotik ajanların erken dönemde kullanımı, yalnızca karaciğer hastalığının ilerlemesinin önlenmesi değil, aynı zamanda uzun dönem sağkalımın iyileştirilmesi açısından önemlidir. Bu bağlamda, pioglitazon gibi ilaçların NAFLD yönetiminde daha geniş hasta gruplarında değerlendirilmesi ve diyabet kontrolünün sağlanması için multidisipliner yaklaşımların benimsenmesi önerilmektedir.

Çalışmamız retrospektif bir tasarımda olup bu nedenle birtakım kısıtlılıklara sahiptir. Bu konuda prognozun da değerlendirileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Chen Z, Qin H, Qiu S, Chen G, Chen Y. Correlation of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with nonalcoholic fatty liver disease among the non-obese Chinese population with normal blood lipid levels: a retrospective cohort research. Lipids Health Dis. 2019 Dec 9;18(1):162.
2. Beran A, Ayesh H, Mhanna M, Wahood W, Ghazaleh S, Abuhelwa Z, et al. Triglyceride-Glucose Index for Early Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of 121,975 Individuals. J Clin Med. 2022 May 9;11(9):2666.
3. Şenyiğit A, Yaprak B, Orhanoğlu T. An Investigation of Degrees and Possible Biomarkers of Non-Alcoholic Fatty Liver (NAFL) Disease. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi. 2018 Apr 9;23(2):73–8.
4. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023 Dec;78(6):1966–86.
5. A call for unity: The path towards a more precise and patient-centric nomenclature for NAFLD. Hepatology. 2023.
6. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Overview of Alcohol Consumption.
7. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023 May;77(5):1797–835.
8. Zhang X, Heredia NI, Balakrishnan M, Thrift AP. Prevalence and factors associated with NAFLD detected by vibration controlled transient elastography among US adults: Results from NHANES 2017–2018. PLoS One. 2021 Jun 3;16(6):e0252164.
9. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. J Hepatol. 2017 Feb;66(2):390–7.
10. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. Cell. 2021 May;184(10):2537–64.
11. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2016 May 28;31(5):936–44.

12. Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA. 2015 Jun 9;313(22):2263.

13. Jinjuvadia R, Antaki F, Lohia P, Liangpunsakul S. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Abnormalities in The United States Population. J Clin Gastroenterol. 2017 Feb;51(2):160–6.

14. 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 22;64(1):73–84.

15. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022 Jun;42(6).

16. Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, Bolzan B, Pernigo M, Morani G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes Referred for Clinically Indicated 24-Hour Holter Monitoring. Diabetes Care. 2016 Aug 1;39(8):1416–23.

17. Käräjämäki AJ, Pätsi OP, Savolainen M, Kesäniemi YA, Huikuri H, Ukkola O. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study). PLoS One. 2015 Nov 16;10(11):e0142937.

18. Yeoh A, Cheung R, Ahmed A, Chitnis AS, Do A, Wong RJ. Cardiovascular Disease Risk and Statin Use Among Adults with Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease. Am J Med. 2023 Jul;136(7):669-676.e1.

19. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of Non-alcoholic Fatty Liver Disease With Cholecystectomy in the US Population. American Journal of Gastroenterology. 2013 Jun;108(6):952–8.

20. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. PLoS Med. 2018 Mar 28;15(3):e1002542.

21. Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive Sleep Apnea, Hypoxia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Apr 1;199(7):830–41.

22. 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 Jul 22;11(7):e1001680.

23. Naga Chalasani 1 Zobair Younossi, 2 Joel E. Lavine, 3 Michael Charlton, 4 Kenneth Cusi, 5 Mary Rinella, 6 Stephen A. Harrison, 7 Elizabeth M. Brunt, 8 and Arun J. Sanyal9. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases.

24. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic Differences in the Prevalence of Cryptogenic Cirrhosis. American Journal of Gastroenterology. 2004 Feb;99(2):292–8.

25. Rodionov RN, Jarzebska N, Weiss N, Lentz SR. AGXT2: a promiscuous aminotransferase. Trends Pharmacol Sci. 2014 Nov;35(11):575–82.

26. Yoo T, Joo SK, Kim HJ, Kim HY, Sim H, Lee J, et al. Disease-specific eQTL screening reveals an anti-fibrotic effect of AGXT2 in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2021 Sep;75(3):514–23.

27. Mazo DF, Malta FM, Stefano JT, Salles APM, Gomes-Gouvea MS, Nastri ACS, et al. Validation of PNPLA3 polymorphisms as risk factor for NAFLD and liver fibrosis in an admixed population. Ann Hepatol. 2019 May;18(3):466–71.

28. Luo F, Oldoni F, Das A. TM6SF2: A Novel Genetic Player in Nonalcoholic Fatty Liver and Cardiovascular Disease. Hepatol Commun. 2022 Mar 16;6(3):448–60.

29. Zhang Z, Ji G, Li M. Glucokinase regulatory protein: a balancing act between glucose and lipid metabolism in NAFLD. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Aug 29;14.

30. Li PD, Zhang WJ, Zhang MY, Yuan LJ, Cha YL, Ying XF, et al. Overexpression of RPS6KB1 predicts worse prognosis in primary HCC patients. Medical Oncology. 2012 Dec 10;29(5):3070–6.

31. Youssef SS, El-Araby RE, Abbas EAER, Hassany M, Elbaz T. Prognostic and survival impact of BCL9 and RPS6KB1 copy number variation detected from circulating free DNA in hepatocellular carcinoma. Expert Rev Mol Diagn. 2023 Mar 4;23(3):267–78.

32. Tripathi M, Gauthier K, Sandireddy R, Zhou J, Guptta P, Sakthivel S, et al. Esrra regulates Rplp1-mediated translation of lysosome proteins suppressed in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and reversed by alternate day fasting. Mol Metab. 2024 Sep;87:101997.

33. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease†. Hepatology. 2005 Jun;41(6):1313–21.

34. Kumar Abbas Aster. Nonalcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD. In: Robbins Pathology. 2013. p. 625–6.

35. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1999 Dec;30(6):1356–62.

36. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. Ann Hepatol. 2007;6(3):161–3.

37. Kratzer W, Fritz V, Mason RA, Haenle MM, Kaechele V. Factors Affecting Liver Size. Journal of Ultrasound in Medicine. 2003 Nov;22(11):1155–61.

38. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 2006 Sep 1;74(5):756–62.

39. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical Features and Natural History of Nonalcoholic Steatosis Syndromes. Semin Liver Dis. 2001;21(01):017–26.

40. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio?An indicator of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci. 1979 Nov;24(11):835–8.

41. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The Ratio of Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase: Potential Value in Differentiating Nonalcoholic Steatohepatitis From Alcoholic Liver Disease. American Journal of Gastroenterology. 1999 Apr;94(4):1018–22.

42. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2004 Aug;8(3):521–33.

43. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. Gastroenterology. 1994 Oct;107(4):1103–9.

44. WONG VW -S., WONG GL -H., TSANG SW -C., HUI AY, CHAN A. W -H., CHOI PC -L., et al. Metabolic and histological features of non-alcoholic fatty liver disease patients with different serum alanine aminotransferase levels. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Feb 8;29(4):387–96.

45. Kowdley K V., Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander–Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum Ferritin Is An Independent Predictor of Histologic Severity and Advanced Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology. 2012 Jan;55(1):77–85.

46. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfotenhauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2021 Nov;161(5):1657–69.

47. Raja K, Thung S, Fiel MI, Chang C. Drug-Induced Steatohepatitis Leading to Cirrhosis: Long-Term Toxicity of Amiodarone Use. Semin Liver Dis. 2009 Nov 13;29(04):423–8.

48. Farrell G. Drugs and Steatohepatitis. Semin Liver Dis. 2002 May 16;22(02):185–94.

49. Saphner T, Triest-Robertson S, Li H, Holzman P. The association of nonalcoholic steatohepatitis and tamoxifen in patients with breast cancer. Cancer. 2009 Jul 15;115(14):3189–95.

50. Li W, Sheridan D, McPherson S, Alazawi W, Abeysekera K, Marjot T, et al. National study of NAFLD management identifies variation in delivery of care in the UK between 2019 to 2022. JHEP Reports. 2023 Dec;5(12):100897.

51. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. The Lancet. 2021 Jun;397(10290):2212–24.

52. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. World J Gastroenterol. 2017 Sep 28;23(36):6571–92.

53. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus J V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. JHEP Reports. 2021 Oct;3(5):100322.

54. Turlin B, Mendler MH, Moirand R, Guyader D, Guillygomarc'h A, Deugnier Y. Histologic Features of the Liver in Insulin Resistance–Associated Iron Overload. Am J Clin Pathol. 2001 Aug 1;116(2):263–70.

55. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, Yeh MM, Kleiner DE, Unalp-Arida A, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2011 Feb;53(2):448–57.

56. Kleiner D, Brunt E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathologic Patterns and Biopsy Evaluation in Clinical Research. Semin Liver Dis. 2012 Feb 13;32(01):003–13.

57. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. J Hepatol. 2009 Sep;51(3):433–45.

58. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2017 Feb;152(3):598-607.e2.

59. Brunt EM. Nonalcoholic Steatohepatitis: Definition and Pathology. Semin Liver Dis. 2001;21(01):003–16.

60. Brunt EM. Pathology of fatty liver disease. Modern Pathology. 2007 Feb;20:S40–8.

61. Brunt EM. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2010;16(42):5286.

62. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease†. Hepatology. 2005 Jun;41(6):1313–21.

63. Siddiqui MS, Harrison SA, Abdelmalek MF, Anstee QM, Bedossa P, Castera L, et al. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science. Hepatology. 2018 May 22;67(5):2001–12.

64. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023 May;77(5):1797–835.

65. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, Rosen C, et al. Utility of a New Model to Diagnose an Alcohol Basis for Steatohepatitis. Gastroenterology. 2006 Oct;131(4):1057–63.

66. Chan A, Patel K, Naggie S. Genotype 3 Infection: The Last Stand of Hepatitis C Virus. Drugs. 2017 Feb 10;77(2):131–44.

67. Schilsky ML. Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Clin Liver Dis (Hoboken). 2014 May;3(5):104–7.

68. Seres DS, Van Way, III CW, editors. Nutrition Support for the Critically Ill. Cham: Springer International Publishing; 2016.

69. Suh JI. Drug-induced liver injury. Yeungnam Univ J Med. 2020 Jan 31;37(1):2–12.

70. Yodoshi T, Orkin S, Romantic E, Hitchcock K, Clachar ACA, Bramlage K, et al. Impedance-based measures of muscle mass can be used to predict severity of hepatic steatosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Nutrition. 2021 Nov;91–92:111447.

71. Tapper EB, Loomba R. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 May 21;15(5):274–82.

72. Bojanic K, Bogojevic MS, Vukadin S, Sikora R, Ivanac G, Lucic NR, et al. Noninvasive Fibrosis Assessment in Chronic Hepatitis C Infection: An Update. J Clin Transl Hepatol. 2023 May 11;000(000):000–000.

73. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. Gut. 2022 May;71(5):1006–19.

74. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019 Mar;17(4):630-637.e8.

75. Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. Hepatology. 2014 Dec;60(6):1920–8.

76. Pennisi G, Enea M, Falco V, Aithal GP, Palaniyappan N, Yilmaz Y, et al. Noninvasive assessment of liver disease severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes. Hepatology. 2023 Jul;78(1):195–211.

77. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2021 Oct;75(4):770–85.

78. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. Gastroenterology. 2016 Mar;150(3):626-637.e7.

79. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2009 Oct;7(10):1104–12.

80. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4. Hepatology. 2007 Jul;46(1):32–6.

81. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023 May;77(5):1797–835.

82. Tamaki N, Ahlholm N, Luukkonen PK, Porthan K, Sharpton SR, Ajmera V, et al. Risk of advanced fibrosis in first-degree relatives of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Journal of Clinical Investigation. 2022 Nov 1;132(21).

83. Ciardullo S, Pizzi M, Pizzi P, Oltolini A, Muraca E, Perseghin G. Prevalence of Elevated Liver Stiffness Among Potential Candidates for Bariatric Surgery in the United States. Obes Surg. 2022 Mar 5;32(3):712–9.

84. Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, et al. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. Diabetes Care. 2021 Feb 1;44(2):399–406.

85. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. J Hepatol. 2023 Mar;78(3):471–8.

86. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. Endocrine Practice. 2022 May;28(5):528–62.

87. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al. Does This Patient With Liver Disease Have Cirrhosis? JAMA. 2012 Feb 22;307(8):832.

88. Budd J, Cusi K. Role of Agents for the Treatment of Diabetes in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr Diab Rep. 2020 Nov 5;20(11):59.

89. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2019 Oct;71(4):793–801.

90. YAZAR H, ÖZ ÖE, KÖSE E, KARACAN A, YÖNTEM M. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ile Yaş, Cinsiyet ve İnsülin Direnci İlişkisinin Araştırılması. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi. 2021 Jun 5;6(2):291–9.

91. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2014 Apr;59(4):1406–14.

92. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. Liver International. 2021 Feb 19;41(2):261–70.

93. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, Van Natta M, Loomba R, Guy C, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Models to Detect Change in Fibrosis Stage. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019 Aug;17(9):1877-1885.e5.

94. Chalasani N, Abdelmalek MF, Loomba R, Kowdley K V., McCullough AJ, Dasarathy S, et al. Relationship between three commonly used non-invasive fibrosis biomarkers and improvement in fibrosis stage in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Liver International. 2019 May 21;39(5):924–32.

95. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Friedman SL, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Lazo-del Vallin S, et al. Serum biomarkers can predict a change in liver fibrosis 1 year after lifestyle intervention for biopsy-proven <scp>NASH</scp>. Liver International. 2017 Dec 14;37(12):1887–96.

96. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015 May;62(5):1148–55.

97. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2013 Oct;145(4):782-9.e4.

98. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S. Accuracy of Noninvasive Scoring Systems in Assessing Risk of Death and Liver-Related Endpoints in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019 May;17(6):1148-1156.e4.

99. Peleg N, Sneh Arbib O, Issachar A, Cohen-Naftaly M, Braun M, Shlomai A. Noninvasive scoring systems predict hepatic and extra-hepatic cancers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. PLoS One. 2018 Aug 14;13(8):e0202393.

100. Sebastiani G, Alshaalan R, Wong P, Rubino M, Salman A, Metrakos P, et al. Prognostic Value of Non-Invasive Fibrosis and Steatosis Tools, Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) and Histology in Nonalcoholic Steatohepatitis. PLoS One. 2015 Jun 17;10(6):e0128774.

101. Önnerhag K, Hartman H, Nilsson PM, Lindgren S. Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Scand J Gastroenterol. 2019 Mar 4;54(3):328–34.

102. Xun Y, Guo J, Lou G, Jiang Y, Zhuang Z, Zhu M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (<scp>NAFLD</scp>) fibrosis score predicts 6.6-year overall mortality

of <scp>C</scp> hinese patients with <scp>NAFLD</scp>. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2014 Sep 26;41(9):643–9.

103. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016 Sep;65(3):570–8.

104. Zhang Z, Wang H, Chen M, Chen Y. L-shaped association between the GA/HbA1c ratio and all-cause mortality in U.S. adults with NAFLD: a cross-sectional study from the NHANES 1999–2004. BMC Endocr Disord. 2024 Mar 11;24(1):35.

105. Kawaguchi K, Sakai Y, Terashima T, Shimode T, Seki A, Orita N, et al. Decline in serum albumin concentration is a predictor of serious events in nonalcoholic fatty liver disease. Medicine. 2021 Aug 6;100(31):e26835.

106. Takahashi H, Kawanaka M, Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, et al. Association of Serum Albumin Levels and Long-Term Prognosis in Patients with Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Nutrients. 2023 Apr 22;15(9):2014.

107. Jafarov F, Kaya E, Bakir A, Eren F, Yilmaz Y. The diagnostic utility of fibrosis-4 or nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score combined with liver stiffness measurement by fibroscan in assessment of advanced liver fibrosis: a biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020 May;32(5):642–9.

108. Kaya E. The utility of noninvasive scores in non-alcoholic fatty liver disease patients with normal and elevated serum transaminases. Hepatology Forum. 2020;8–13.

109. Alkayyali T, Qutranji L, Kaya E, Bakir A, Yilmaz Y. Clinical utility of noninvasive scores in assessing advanced hepatic fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a study in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. Acta Diabetol. 2020 May 2;57(5):613–8.

110. Leclercq IA. Limited therapeutic efficacy of pioglitazone on progression of hepatic fibrosis in rats. Gut. 2006 Feb 16;55(7):1020–9.

111. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Jan 4;35(1):66–75.

112. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguiar R, Hardies J, Balas B, Schenker S, et al. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Sep 20;32(6):769–75.

113. Huang DQ, Wilson LA, Behling C, Kleiner DE, Kowdley K V., Dasarathy S, et al. Fibrosis Progression Rate in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among People With Diabetes Versus People Without Diabetes: A Multicenter Study. Gastroenterology. 2023 Aug;165(2):463-472.e5.

114. Priego-Parra BA, Triana-Romero A, Bernal-Reyes R, Icaza-Chávez ME, Martínez-Vázquez SE, Amieva-Balmori M, et al. Comparative evaluation of APRI, FIB-4, HFS, and NFS: Scoring tools for liver fibrosis in a Mexican population with MASLD. Revista de Gastroenterología de México (English Edition). 2024 Oct;89(4):498–505.

115. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. BMC Gastroenterol. 2021 Dec 3;21(1):453.

116. ATAY K. Evaluation of Non-invasive Diagnostic Methods as Indicators of Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. 2019 Dec;24(4):272–8.

117. Chen X, Goh GBB, Huang J, Wu Y, Wang M, Kumar R, et al. Validation of Non-invasive Fibrosis Scores for Predicting Advanced Fibrosis in Metabolic-associated Fatty Liver Disease. J Clin Transl Hepatol. 2022 Aug 28;10(4):589–94.

118. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2008 Oct;49(4):608–12.

119. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. Gastroenterology. 2020 May;158(6):1822–30.

120. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Oct 22;48(7):696–703.

121. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Apr 21;18(4):223–38.

122. Kogiso T, Tokushige K. The Current View of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma. Cancers (Basel). 2021 Jan 29;13(3):516.

123. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2019 Oct;71(4):793–801.

124. Simon TG, Roelstraete B, Sharma R, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Cancer Risk in Patients With Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. Hepatology. 2021 Nov 25;74(5):2410–23.

125. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, Shah HA, Tripathi D, Brujats A, et al. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. J Hepatol. 2022 Oct;77(4):1014–25.