

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**METABOLİK DİSFONKSİYONLA İLİŞKİLİ
STEATOTİK KARACİĞER HASTALIĞININ (MASLD),
NONİNVAZİV SKORLAR, SERUM
BİYOBELİRTEÇLERİ VE ULTRASONOGRAFİYE
DAYALI KANTİTATİF KARACİĞER YAĞ ÖLÇÜMÜ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. LEYLA İBRAHİMKHANLI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. KÜBRANUR ÜNAL

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2025-9024 proje numarası ve TÜBİTAK tarafından 1002-B/125S581 proje kodu ile desteklenmiştir.

ANKARA
EKİM 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu tez çalışmasının her aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Kübranur ÜNAL'a teşekkür ederim.

Radyolojik görüntüleme süreçlerine katkıları için Gazi Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Halit Nahit Şendur'a ve emeği geçen tüm asistanlara teşekkür ederim. Hasta temini ve klinik süreçlerdeki destekleri için Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ethem Turgay Cerit ile Uzm. Dr. Sabri Engin Altıntop'a ve poliklinikte görevli asistan ve hemşirelere teşekkür ederim. Tez yazım sürecindeki yardımları için Mehmet Emre Erol'a da ayrıca minnettarım.

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle beni yetiştiren Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve laboratuvarındaki tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan; desteklerini, şefkatlerini ve dualarını esirgemeyen kıymetli aileme ve sevgili eşim Nemat İBRAHİMKHANLI'ya teşekkürü borç bilirim. Bu süreçte stres ve kaygımı hafifleten oğlum Zeynal İBRAHİMKHANLI ile kızım Zeynab İBRAHİMKHANLI'ya varlıkları ve sevgileri için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Steatotik Karaciğer Hastalığı ve Alt Tiplerinin Sınıflandırılmasına	4
2.2. Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı	6
2.3. Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı Patofizyolojisi.....	8
2.4. Diabetes Mellitus	10
2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus	11
2.6. Diabetes Mellitus Tanısında Kullanılan Testler	11
2.6.1. Açlık plazma glukoza	12
2.6.2. Rastgele plazma glukoza	12
2.6.3. Oral glukoz tolerans testi	12
2.6.4. Glikozillenmiş hemoglobin A1c	13
2.7. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	14
2.8. Prediyabet	15
2.9. Tip 2 DM'in Patofizyolojisi	16
2.10. MASLD ve Tip 2 DM İlişkisi.....	19
2.11. MASLD Tanısında Kullanılan Yöntemler	22
2.12. MASLD Tanısında Ultrasonografik Görüntüleme	23

2.13. MASLD Tanısında Noninvazive Skorlar	24
2.13.1. FIB-4.....	25
2.13.2. Yağlı karaciğer indeksi	28
2.13.3. Aspartat aminotransferaz / trombosit oranı indeksi.....	29
2.13.4. NAYKH fibroz skoru	29
2.13.5. Enhanced liver fibrosis skoru	30
2.14. Hyaluronik Asit	31
2.15. Doku İnhibitörü Metaloproteinaz-1.....	32
2.16. Prokollajen III Amino-Terminal Propeptid	33
2.17. Fibroblast Büyüme Faktörü 21	33
2.18. Antropometrik Ölçümler	34
2.19. Biyoelektrik İmpedans Analizi.....	36
2.20. Triptofan–Kinürenin Yolağı ve Metabolitleri	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Etik Kurul Onayı ve Finansal Destek	41
3.2. Katılımcıların Seçimi ve Sınıflandırılması	41
3.2.1. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri	42
3.2.2. Çalışmaya dışlama kriterleri.....	43
3.3. Katılımcıların Verilerinin Toplanması	43
3.4. Katılımcıların Ultrasonografik Görüntüleme ile Değerlendirmesi.....	44
3.5. Katılımcıların BİA parametreleri ve Antropometrik Ölçümleri.....	44
3.6. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizleri	45
3.7. Analizlerin Yapılması.....	47
3.7.1. Serum FGF 21 düzeyi ölçümü.....	47
3.7.2. Hiyalüronik asit düzeyi ölçümü.....	51

3.7.3. Serum TIMP-1 düzeyi ölçümü	54
3.7.4. Serum PIIINP düzeyi ölçümü.....	57
3.8. LC-MS/MS Yöntemi ile Triptofan-Kinürenin Yolu Metabolitlerinin Analizi	60
3.8.1. Kinürenin yolak metabolitleri analizi için numune hazırlığı.....	61
3.8.2. Kinürenin yolak metabolitleri ms parametreleri.....	62
3.9. Noninvazive Skorların Hesaplanması	63
3.10. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler.....	63
4. BULGULAR	65
4.1. MASLD ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması	65
4.2. MASLD ve Kontrol Gruplarının Alt Gruplarının Karşılaştırılması	73
4.3. MASLD Grubunda Korelasyon Analizleri.....	85
4.4. MASLD Tanısı Öngörmede ROC Analizleri	96
5. TARTIŞMA.....	111
6. SONUÇLAR	132
7. KAYNAKÇA	142
8. ÖZET.....	153
9. ABSTRACT	155
10. ÖZGEÇMİŞ.....	157
11. EKLER	159
11.1. Tez Savunma Tutanağı.....	159
11.2. Etik Kurul Onay Belgesi	160

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Kardiyometabolik risk faktörleri	6
Tablo 2. Diabe tes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	14
Tablo 3. Diyabet kılavuzlarına göre prediyabet kategorileri ve tarihsel tanımlama	16
Tablo 4. Kinürenin yolak metabolitlerinin MRM koşulları.....	62
Tablo 5. MASLD ve kontrol gruplarında demografik verilerin dağılımı	65
Tablo 6. MASLD ve kontrol gruplarında kardiyometabolik risk faktörlerinin dağılımı	66
Tablo 7. MASLD ve kontrol gruplarında biyokimyasal verilerin karşılaştırması	67
Tablo 8. MASLD ve kontrol gruplarında ultrasonografik verilerin,BİA parametreleri ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırması	68
Tablo 9. MASLD ve kontrol gruplarında serum biyobelirteçleri ve noninvaziv skorların karşılaştırılması	70
Tablo 10. MASLD ve kontrol gruplarında kinürenin yolu metabolitlerinin karşılaştırılması	72
Tablo 11. Alt gruplara göre biyokimyasal verilerin karşılaştırması	74
Tablo 12. Alt gruplara göre ultrasonografik veriler, BİA parametreleri ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması	78
Tablo 13. Alt gruplara göre serum biyobelirteç ve noninvaziv skor karşılaştırılması	81
Tablo 14. Alt gruplara göre kinürenin yolu metabolitlerinin karşılaştırılması	84
Tablo 15. MASLD’de grubunda biyobelirteçler, noninvaziv skorlar ve ultrasonografik veriler ile biyokimyasal parametreler arasında korelasyon analizi.....	88
Tablo 16. MASLD’de grubunda biyobelirteçler, noninvaziv skorlar, ultrasonografik veriler,BİA parametreleri ve antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon analizi.....	91

Tablo 17. MASLD’de grubunda kinürenin yolu metabolitleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi.....	93
Tablo 18. MASLD’de grubunda kinürenin yolu metabolitleri ile ultrasonografik veriler,BİA parametreleri, antropometrik ölçümler, serum biyobelirteçleri ve noninvaziv skorlar arasındaki korelasyon analizi	95
Tablo 19. Radyolojik ölçümler, noninvazif skorlar, biyobelirteçler, BİA parametreleri ve antropometrik ölçümlere ait ROC analiz verileri.....	97
Tablo 20. MASLD tanısını öngörmede ikili kombinasyonların ROC analizi ...	100

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. SLD ve alt tiplerinin sınıflandırılmasına ilişkin akış şeması	5
Şekil 2. MASLD'den MASH'a ve siroza kadar ilerlemesinin patofizyolojisi.....	10
Şekil 3. Tip 2 DM temel patolojik özellikleri	17
Şekil 4. Tip 2 DM'de insülin ve glukoz düzeylerinin zaman içindeki değişimi...	18
Şekil 5. Karaciğerde glukozdan sentezlenen lipidlerin dolaşıma çıkışı.....	21
Şekil 6. FIB-4 temelli tarama algoritması	27
Şekil 7. Bel çevre ölçümü	35
Şekil 8. Triptofan metabolizmasının ana yollar	37
Şekil 9. Triptofan-kinürenin yolağı.....	39
Şekil 10. FGF-21(pg/mL) ELISA kit standartların hazırlanması.....	48
Şekil 11. FGF-21 (pg/mL) konsantrasyonu ile absorbans arasındaki standart eğri	50
Şekil 12. HA (ng/mL) ELISA kit standartların hazırlanması	51
Şekil 13. HA (ng/mL) konsantrasyonu ile absorbans arasındaki standart eğri	54
Şekil 14. TIMP-1 (ng/mL) ELISA kit standartların hazırlanması	55
Şekil 15. TIMP-1(ng/mL) konsantrasyonu ile absorbans arasındaki standart eğri.....	57
Şekil 16. PIIINP (pg/mL) ELISA kit standartların hazırlanması	58
Şekil 17. PIIINP (pg/mL) konsantrasyonu ile absorbans arasındaki standart eğri.....	60
Şekil 18. Kinürenin yolak metabolitlerine ait ekstrakte edilmiş iyon kromatogramları	61
Şekil 19. MASLD ve kontrol gruplarında CRP (mg/L) ve TNF- α (pg/mL) düzeylerinin karşılaştırılması.....	68
Şekil 20. MASLD ve kontrol gruplarında USFF(%) ve VKİ (kg/m ²) düzeylerinin karşılaştırılması.....	69

Şekil 21. MASLD ve kontrol gruplarında TIMP-1(ng/mL) ve HA (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması.....	71
Şekil 22. MASLD ve kontrol gruplarında NFS ve FLI düzeylerinin karşılaştırılması.....	71
Şekil 23. MASLD ve kontrol gruplarında KYNA (μ M) düzeylerinin karşılaştırılması.....	73
Şekil 24. Alt gruplar arasında CRP (mg/L), IL-6 (pg/mL) ve TNF- α (pg/mL) düzeylerinin karşılaştırılması.....	77
Şekil 25. Alt gruplar arasında USFF (%) ve VKİ (kg/m^2) düzeylerinin karşılaştırılması.....	80
Şekil 26. Alt gruplar arasında TIMP-1 (ng/mL) ve HA (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması.....	82
Şekil 27. Alt gruplar arasında ELF, FIB-4, NFS ve FLI karşılaştırılması	83
Şekil 28. Alt gruplar arasında KYNA (μ M) ve 3-HK (μ M) düzeylerinin karşılaştırılması.....	85
Şekil 29. MASLD tanısını öngörmeye USFF (%) için ROC eğrisi	96
Şekil 30. MASLD tanısı öngörmeye biyobelirteç ve skorlar için ROC eğrileri.....	98
Şekil 31. MASLD tanısını öngörmeye BİA parametreleri, antropometrik ölçümler için ROC eğrileri.	99
Şekil 32. HA(ng/mL), FLI ve HA+ FLI kombinasyonu için ROC eğrileri	101
Şekil 33. KYNA (μ M), FLI ve KYNA + FLI kombinasyonları için ROC eğrileri.....	102
Şekil 34. HA (ng/mL), bel çevresi (cm) ve HA + bel çevresi kombinasyonu için ROC eğrileri	103
Şekil 35. HA(ng/mL) , VKİ (kg/m^2) ve HA + VKİ kombinasyonu için ROC eğrileri.....	103
Şekil 36. KYNA (μ M) , VKİ (kg/m^2) ve KYNA + VKİ kombinasyonu için ROC eğrileri	104
Şekil 37. HA (ng/mL), NFS ve HA + NFS kombinasyonu için ROC eğrileri....	104

Şekil 38. KYNA (μM), bel çevresi (cm) ve KNYA + bel çevresi kombinasyonu için ROC eğrileri.....	105
Şekil 39. HA (ng/mL), gövde yağ kütlesi (kg) ve HA + gövde yağ kütlesi kombinasyonu için ROC eğrileri.....	106
Şekil 40. HA (ng/mL), vücut yağ kütlesi (kg) ve HA + vücut yağ kütlesi kombinasyonu için ROC eğrileri.....	106
Şekil 41. KYNA (μM), NFS ve KYNA + NFS kombinasyonu için ROC eğrileri.....	107
Şekil 42. KYNA (μM), gövde yağ kütlesi (kg) ve KYNA + gövde yağ kütlesi kombinasyonu için ROC eğrileri	107
Şekil 43. HA (ng/mL), kalça çevresi (cm) ve HA + kalça çevresi kombinasyonu için ROC eğrileri.....	108
Şekil 44. KYNA (μM), vücut yağ kütlesi (kg) ve KYNA + vücut yağ kütlesi kombinasyonu için ROC eğrileri.....	108
Şekil 45. HA (ng/mL), bel/kalça oranı ve HA + bel/kalça oranı kombinasyonu için ROC eğrileri.....	109
Şekil 46. KYNA (μM), kalça çevresi (cm) ve KYNA + kalça çevresi kombinasyonu için ROC eğrileri.....	109
Şekil 47. KYNA (μM), bel/kalça oranı ve KYNA + bel/kalça oranı kombinasyonu için ROC eğrileri.....	110
Şekil 48. HA (ng/mL), KYNA(μM) ve HA +KYNA kombinasyonu için ROC eğrileri	110

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	:Antranilik Asit
AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ALD	: Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalığını
ALEH	: Latin Amerika Karaciğer Derneği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
APRI	: Aspartat Aminotransferaz- Trombosit Oran İndeksi
AST	: Aspartat Transaminaz
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BİA	: Biyoelektrik İmpedans Analizi
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO)
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği
EASL	: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği
EASO	: Avrupa Obezite Çalışmaları Birliği
ECM	: Ekstraselüler Matriksin
ELF	: Enhanced Liver Fibrosis
FGF-21	: Fibroblast Büyüme Faktörü 21
FLI	: Yağlı Karaciğer İndeksi
GA	: Güven Aralığı
GAG	: Glikozaminoglikan
GGT	: Gamma-Glutamiltransferaz
HA	: Hiyalüronik Asit
HbA1C	: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
IDO	: İndolamin 2,3-Dioksijenaz

IFCC	: Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)
IL-6	: İnterlökin-6
KGİ	: Kombine Glukoz İntoleransı
KYN	: Kinürenin
KYNA	: Kinürenik Asit
MASH	: Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatohepatit
MASLD	: Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRI-PDF	: Manyetik Rezonans Görüntüleme Proton Yoğunluğu Yağ Fraksiyonu
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
NAYKH	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NFS	: NAYKH Fibroz Skoru
NPV	: Negatif Öngörü Değeri
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PIC	: Pikolinik Aside
PIIINP	: Prokollajen III Amino-Terminal Propeptid
PPV	: Pozitif Öngörü Değeri
QUIN	: Kinolinik Asit
SLD	: Steatotik Karaciğer Hastalığı
TC	: Total Kolesterol
TDO	: Triptofan-2,3-Dioksijenaz
TDV	: Türkiye Diyabet Vakfı
TEMD	: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserit
TIMP-1	: Doku İnhibitörü Metaloproteinaz-1 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases)
Tip 2 DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
TRP	: Triptofan
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi

USFF	: Ultrasonografi Temelli Yağ Fraksiyonunu
VCTE	: Titreşim Kontrollü Geçici Elastografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
XA	: Ksantürenik Asit
YRG	: Yüksek Risk Grubu
2.st PG	: 2. Saat Plazma Glukozu
3-HAA	: 3-Hidroksiantranilik Aside
3-HK	: 3-Hidroksikinürenin

1. GİRİŞ

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD), zararlı alkol kullanımının olmadığı, bir veya daha fazla kardiyometabolik risk faktörünün eşlik ettiği bireylerde görülen Steatotik Karaciğer hastalığının (SLD) alt tipidir [1]. Yetişkinlerde yaygınlığı yüksektir, tahmini görülme sıklığı %30 olup dünya çapında en yaygın karaciğer hastalığıdır [2, 3]. Hastalık genellikle yıllar içinde ilerler; ancak disglisemi ve obezite gibi etmenler bu süreci hızlandırır. Disglisemi, MASLD ve karaciğer fibrozunun ilerlemesi için önemli bir risk göstergesidir; çalışmalar, prediyabet ile Tip 2 DM'da steatoz yükünün benzer olabildiğini, buna karşın ileri fibrozisin Tip 2 DM'de daha yüksek seyrettiğini bildirmektedir [4].

MASLD insülin direncine katkıda bulunurken, hiperglisemi, MASLD'nin metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatite (MASH) ilerlemesini hızlandırır.

MASLD ve disglisemi bir dizi ortak patolojik yolak paylaşır. Kronik düşük dereceli inflamasyon, lipotoksisite ve fibrojeniz, iki durum arasındaki ilişkinin merkezindedir. Disglisemide, özellikle tip 2 DM süreç çoğunlukla insülin direnci ile başlar; zamanla glukoz/lipotoksisiteye bağlı β -hücre disfonksiyonu ve göreceli insülin yetersizliği gelişir. Uzun süreli yüksek yağlı diyet glukoz ve insülin düzeylerini yükseltir; postreseptör sinyal iletimini zayıflatarak insülin direncini derinleştirir ve kalıcı hiperglisemiye zemin hazırlar. Glukoz ve insülin, karaciğerde de novo lipogenez (SREBP-1c/ChREBP aracılığıyla) uyarır; artan serbest yağ asitleri mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulum (ER) stresine yol

açar; bunu reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve inflamatuvar medyatörlerin artışı izler. Bu medyatörler hepatosit hasarı ve inflamasyonu tetikler, ayrıca insülin duyarlılığını daha da azaltır. İnsülin direnci, yağ dokusu kaynaklı adipokin değişimleriyle de ilişkilidir: azalan adiponektin lipotoksisiteyi artırırken, artan TNF- α (ve diğer proinflamatuvar sitokinler) hepatik yıldız hücre aktivasyonu/TGF- β sinyali üzerinden aşırı kolajen birikimi ve fibroza katkıda bulunur. Böylece her iki hastalığın patogenezinde inflamasyon ve fibrozisin belirleyici rolü ortaya çıkar. [5]. Bu yüzden inflamasyon ve fibrozis biyobelirteçlerin incelenmesi hastalığın tanısına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Güncel klinik uygulama kılavuzları, MASLD'li bireylerin sistematik olarak değerlendirilmesini önermektedir. Bu amaçla non-invazif, pratik ve erişilebilir skorlar (FLI, NFS, FIB-4, APRI, ELF) önerilmektedir [1].

Literatürde, Tip 2 DM'li katılımcılarda yapılan biyopsi temelli değerlendirmelerde MASLD prevalansının çok yüksek (%92) olduğu gösterilmiştir [6]. Bununla birlikte, histolojik doğrulamada altın standart olan karaciğer biyopsisi, invazivliği ve örnekleme hatası nedeniyle rutin taramada ilk basamak olarak tercih edilmez. Ultrasonografik görüntüleme (USG) yöntemi ise hız, erişilebilirlik ve maliyet açısından önemli avantajlar sunar. Ancak hepatosteatoz derecesinin USG ile değerlendirilmesi operatör deneyimine bağlıdır; bu durum gözlemciler arası değişkenliği artırarak yöntemin bir dezavantajı haline gelebilir. Bu nedenle son yıllarda kantitatif USG yaklaşımları ve ultrasonografi temelli yağ fraksiyonunu (USFF) tayini öne çıkmaktadır. Özellikle kantitatif ultrason yaklaşımlarıyla türetilen USFF ölçümlerinin manyetik rezonans görüntüleme proton yoğunluğu yağ

fraksiyonu (MRI-PDFF) ile iyi derecede uyum ve yüksek tanısal performans gösterdiğine dair bulgular artmaktadır [7] .

Bu çalışma, MASLD bulunan bireyler ile MASLD olmayan kontrol grubunda; serum biyobelirteçleri (TIMP-1, PIIINP, HA, FGF-21), noninvaziv skorlar (ELF, FIB-4, NFS, APRI, FLI), kinürenine yolu metabolitleri, ultrasonografik parametreler (hepatosteatoz derecesi, USFF [%]), BİA göstergeleri ve antropometrik ölçümlerin düzeylerini karşılaştırmayı; bu göstergelerin MASLD'yi öngörmedeki tanısal performanslarını değerlendirmeyi ve MASLD patogenezinin ilişkin sistematik bir çerçeve ortaya koymayı amaçlamaktadır. Ek olarak, hem MASLD hem de kontrol grupları glisemik duruma göre (disglisemik,normoglisemik) alt gruplara ayrılarak, disglisemi varlığının söz konusu göstergeler üzerindeki etkisi ve MASLD ile ilişkisi incelenecektir.

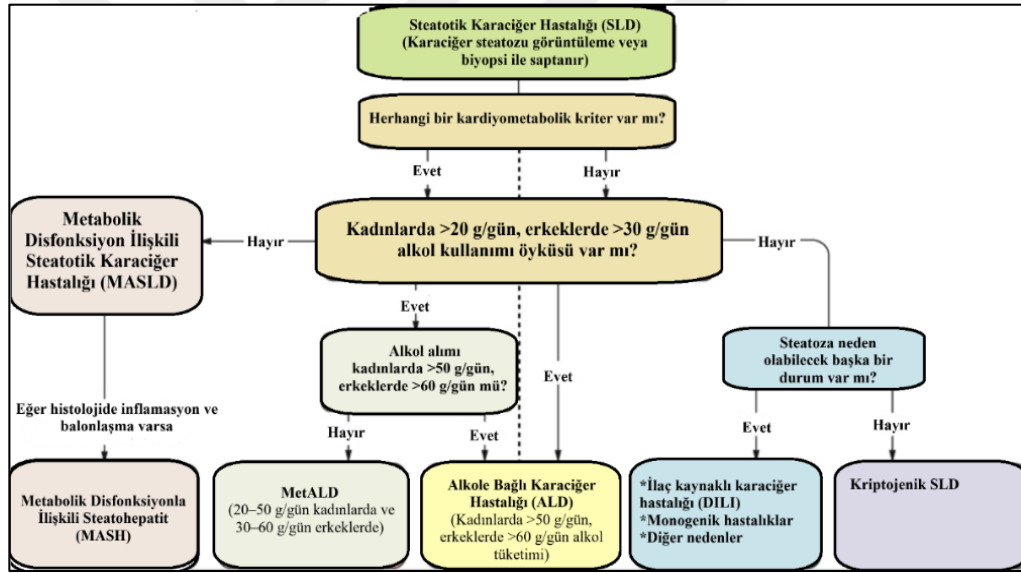
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Steatotik Karaciğer Hastalığı ve Alt Tiplerinin Sınıflandırılmasına

Steatotik Karaciğer Hastalığı (SLD), karaciğerde anormal lipid birikimi ile karakterize edilen ve hepatik steatoza yol açan tüm nedenleri kapsayan genel bir terimdir. Bu terim, 2023 yılında Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği (AASLD) , Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve Latin Amerika Karaciğer Derneği (ALEH) öncülüğünde yürütülen çok paydaşlı uluslararası bir konsensüs süreci sonucunda tanımlanmıştır. Süreç sonucunda SLD ana başlığı altında Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) ve diğer alt kategorilerin tanımlandığı yeni bir terminoloji önerilmiş ve uluslararası literatürde kabul görmeye başlamıştır. Hepatik steatozu bulunan bireyler; alkol kullanımı, kardiyometabolik risk faktörleri ve diğer nedenler göz önünde bulundurularak SLD'in alt tiplerine ayrılmaktadır. **Şekil 1**'de, bu sınıflandırmaya ilişkin güncel akış şeması sunulmaktadır. Görüntüleme yöntemleri veya karaciğer biyopsisi ile SLD tanısı konulan bireylerde, öncelikle kardiyometabolik risk faktörlerinin varlığı değerlendirilmelidir. Buna göre:

- En az bir kardiyometabolik risk faktörü bulunan ve alkol tüketimi kadınlarda <20 g/gün ,erkeklerde <30 g/gün olan bireyler MASLD grubuna,
- Kardiyometabolik risk faktörleri bulunan ve alkol tüketimi kadınlarda 20–50 g/gün, erkeklerde 30–60 g/gün olan bireyler MetALD grubuna,
- Alkol tüketimi kadınlarda >50 g/gün, erkeklerde >60 g/gün olan bireyler ise Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalığı (ALD) grubuna dahil edilmektedir.

Kardiyometabolik risk faktörü bulunmayan ve orta-yüksek düzeyde alkol tüketmeyen bireylerde, altta yatan başka bir neden varsa bu kişiler Spesifik SLD (örneğin steatojenik ilaç kullanımı, monogenik hastalıklar) olarak sınıflandırılmaktadır. Herhangi bir nedenin tespit edilemediği durumlar ise Kriptojenik SLD olarak tanımlanmaktadır. SLD'li tüm bireylerde alkol tüketim miktarı, içme sıklığı ve tüketilen alkol türü; ayrıntılı tıbbi öykü, psikometrik araçlar ve/veya doğrulanmış biyobelirteçler kullanılarak değerlendirilmelidir [1].



Şekil 1. SLD ve alt tiplerinin sınıflandırılmasına ilişkin akış şeması [1]

MASLD tanısı, hepatik steatoz varlığı ile birlikte en az bir kardiyometabolik risk faktörünün bulunması durumunda konulabilmektedir. Bu risk faktörleri aşağıdaki **Tablo 1**'de gösterilmiştir:

Tablo 1. Kardiyometabolik risk faktörleri

Kardiyometabolik Risk Faktörü	Erişkin Tanı Kriteri
Aşırı kilo veya obezite	Vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ Bel çevresi- Erkeklerde $\geq 94 \text{ cm}$ ve kadınlarda $\geq 80 \text{ cm}$
Prediyabet veya Tip 2 DM	Prediyabet: HbA1c %5,7-6,4 (39-47 mmol/mol) Veya Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L) Veya OGTT'de 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/L) Veya Tip 2 DM: HbA1c $\geq 6,5\%$ ($\geq 48 \text{ mmol/mol}$) Veya Açlık plazma glukozu $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/L}$) Veya OGTT'de 2. saat plazma glukozu $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/L}$) Veya Tip 2 DM tedavisi
Kan basıncı	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$ veya hipertansiyon tedavisi almak
Plazma trigliserid düzeyi	$>150 \text{ mg/dL}$ ($\geq 1.7 \text{ mmol/L}$) veya lipid düşürücü tedavi almak
HDL-C	Erkeklerde $<40 \text{ mg/dL}$ ($\leq 1.0 \text{ mmol/L}$), kadınlarda $<50 \text{ mg/dL}$ ($\leq 1.3 \text{ mmol/L}$) veya lipid düşürücü tedavi almak

2.2. Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD)

MASLD, eskiden Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) olarak adlandırılan durumun yerine geçen güncel bir terimdir. NAYKH, belirgin alkol tüketiminin olmadığı (kadınlar için $<20 \text{ g/gün}$, erkekler için $<30 \text{ g/gün}$), ikincil nedenlerin dışlandığı, hepatositlerin %5'inden fazlasında yağlanmanın bulunduğu “basit karaciğer yağlanması” olarak tanımlanmaktaydı [8, 9]. Bu hastaların çoğunda obezite, diyabet ve dislipidemi gibi metabolik hastalıkların sıkça eşlik ettiği görülmektedir. NAYKH terimi, alkol kullanımının yokluğunu ön plana çıkarırken, hastalığın patogenezinde asıl belirleyici olan metabolik risk faktörlerinin rolünü geri planda bırakmaktaydı. Bu nedenle, “alkolsüz” ifadesinin hastalığın gerçek etiyojisini tam olarak yansıtmadığı ve “yağlı” ifadesinin damgalayıcı bir anlam taşıdığı yönünde eleştiriler gündeme gelmiştir. Hastalığın adlandırılması ve

tanımında doğru bir yaklaşımın benimsenmesi ile bunun küresel düzeyde kabul görmesi, hastalık farkındalığını artırmak, sağlık politikalarını yönlendirmek, risk altındaki bireyleri tanımlamak, tanıyı kolaylaştırmak ve tedaviye erişimi iyileştirmek açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, Eslam ve arkadaşları tarafından 2020 yılında önerilen ve karaciğer yağlanması olan bireyleri, alkol kullanım miktarından bağımsız olarak tanımlayan "Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD)" kavramı ortaya atılmıştır [10, 11]. Ancak bu terim de bazı çevrelerce eleştirilmiştir. Eleştiriler, etiyolojik ayrımı bulanıklaştırması, “yağlı (fatty)” ifadesinin kullanımının sürdürülmesi, yalnızca iki metabolik risk faktörü ile sınırlandırılması ve alkol kullanımına daha fazla tolerans tanınması üzerine yoğunlaşmaktadır. Ayrıca, tanım değişikliklerinin biyobelirteç geliştirme süreçlerini ve tedavi araştırmalarını olumsuz etkileyebileceği yönünde kaygılar da dile getirilmiştir [12]. Tüm bu değerlendirmeler sonucunda, 2023 yılında AASLD, EASL ve ALEH tarafından yürütülen konsensüs süreci sonunda MASLD terimi literatüre kazandırılmıştır [13].

Ancak bu tanım değişikliği, daha önce NAYKH için oluşturulan bilimsel kanıtların MASLD için de geçerli olup olmadığı konusunda endişeleri beraberinde getirmiştir. Bu kapsamda yürütülen bir çalışmada, 20.226 birey üzerinde yapılan analiz sonucunda MASLD prevalansı %36,91, NAYKH prevalansına (%36,26) yakın olarak bulunmuştur [14]. Bu bulgular, her iki tanımın da büyük ölçüde aynı hasta gruplarını kapsadığını göstermektedir. 6.429 katılımcının yer aldığı NAYKH kohortu ve 12.519 katılımcıdan oluşan toplum temelli Beslenme İnceleme Anketi (NHANES III) verilerinin analiz edildiği başka bir çalışma, NAYKH ve MASLD

popölasyonları arasında neredeyse tam bir örtüşme olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmaya göre, NAYKH kohortunda %99,8 gibi yüksek bir uyum bulunurken, NHANES III popölasyonundaki NAYKH vakalarının sadece %5,3'ü MASLD kriterlerini karşılamamıştır. Ayrıca, NAYKH için geliştirilen noninvaziv testlerin MASLD için de eşit doğrulukta olduğu ve aynı kesme değerlerinin kullanılabileceği görölmüştür. Bu veriler, NAYKH ve MASLD terminolojilerinin birbirinin yerine kullanılabileceğine dair kanıt sağlar [15].

Bu bulgular doğrultusunda, tez boyunca güncel terminolojiye uygun olarak MASLD terimi kullanılacaktır. Bununla birlikte, MASLD ile NAYKH popölasyonları arasında yüksek oranda örtüşme bulunduğundan, NAYKH literatüründen elde edilen veriler, biyobelirteçler bu çalışmada MASLD için referans alınmıştır.

2.3. Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı Patofizyolojisi

Karaciğer yağlanması, lipidlerin karaciğerde kronik birikimi ile ilişkilidir ve fibrotik değişikliklere yol açarak siroza kadar ilerleyebilir. Yağ asitleri genelde iki yolla karaciğerde birikir [16]:

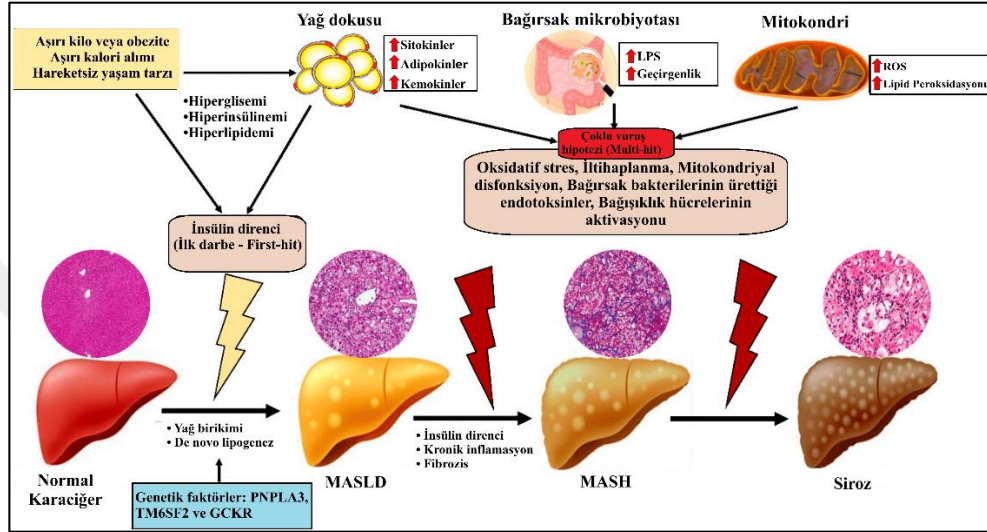
1. Plazma yağ asidi konsantrasyonunun yükseliği: Plazmadaki yağ asidi düzeyleri yüksek olduğunda, yağ asitleri karaciğere fazla miktarlarda ulaşırlar. Eğer bu yağ asitleri oksidatif yollaklarda yeterince metabolize edilemezse, gliserol ile esterleşerek trigliseritleri (TG) oluştururlar. Çok

düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) sentez kapasitesi aşıldığında, bu trigliseroller karaciğerde birikmeye başlar.

2. Lipoprotein üretim mekanizmasındaki metabolik bozukluk: TG, karaciğerde lipoprotein sentezi, apolipoprotein üretimi veya sentezlenen lipoproteinlerin karaciğerden atılımındaki bozukluklar nedeniyle birikir. Bu durum, TG'lerin karaciğerde birikmesine yol açar ve yağlanmayı artırır.

MASLD patogenezi incelendiğinde önceleri 'İki vuruş' hipotezinin olduğu, zamanla bu hipotezin geçerliliğini yitirdiği ve yeni bir 'çoklu vuruş' hipotezinin gündeme geldiği görülmektedir [17]. 'Çoklu vuruş' hipotezinin etkileri arasında insülin direnci, yağ dokusundan salgılanan hormonlar, beslenme faktörleri, bağırsak mikrobiyotası, genetik ve epigenetik faktörler yer almaktadır. Hipotezin temel mantığı, birden fazla etkenin eş zamanlı veya ardışık olarak bir araya gelerek hastalığın patogeneziinde rol oynamasıdır. Çeşitli genleri kodlayan nükleotid polimorfizmleri, MASLD'nin patogeneziinde önemli rol oynar [18]. Aşırı kalori tüketimi ve/veya fiziksel hareketsizlik, hiperglisemiye, hiperinsülinemiye, hiperlipidemiye ve yüksek seviyelerde proinflamatuvar faktörlerin artmasına yol açarak insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur. Sonuç olarak, bu süreç MASLD patogeneziinde önemli bir rol oynar. Bu süreci, oksidatif stres, kronik inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinler, bağırsak mikrobiyotası değişiklikleri ile mitokondriyal fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu gibi diğer faktörler takip eder. Bu faktörler basit karaciğer

yağlanması hepatositlerin şişmesi, inflamasyon ve/veya fibrozis ile ilişkilendirilen MASH'a , hatta karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir (Şekil 2)[19].



Şekil 2. MASLD'den MASH'a ve siroza kadar ilerlemesinin patofizyolojisi [19]

2.4. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM), insülinin tamamen ya da kısmen yetersiz olması veya periferik dokularda insülin etkisine karşı direnç gelişmesi sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. Bu durum, çok sayıda organı etkileyebilen ve multisistemik tutulum gösteren geniş spektrumlu bir metabolik bozukluğu temsil etmektedir [20]. Diyabetin dünya genelinde yaklaşık olarak 530 milyon yetişkini etkilediği tahmin edilmektedir; bu, 20 ila 79 yaş arasındaki yetişkinlerde küresel prevalansın % 10.5 olduğu anlamına gelmektedir [21, 22]. Ayrıca yapılan tahminlere göre bu sayının 2045 yılına kadar 783,2 milyona ulaşması beklenmektedir [23] .

Diabetes mellitus, genetik, etiyolojik ve patofizyolojiye mekanizmalara dayalı olarak dört ana sınıfa ayrılır:

- Tip 1 DM,
- Tip 2 DM,
- Gestasyonel diabetes mellitus
- Diğer spesifik nedenlere bağlı diyabet. (Beta hücre fonksiyonunun genetik kusurları, insülin etkisinde genetik kusurlar, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal kaynaklı, enfeksiyonlar ve başkaları)

2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM), periferik insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği ile karakterize edilen, tüm diabetes mellitus vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturan bir hastalıktır [24]. Yetişkinlerde en sık görülen fenotipik form olup genellikle 40 yaş sonrasında ortaya çıkar ve hastaların büyük bir kısmında obezite eşlik eder.

2.6. Diabetes Mellitus Tanısında Kullanılan Testler

Diyabet tanısında, özellikle klinik olarak şüpheli vakalarda veya diyabete özgü semptomların varlığında, en güvenilir yaklaşım laboratuvar temelli değerlendirmelerdir. Tanıda kullanılan başlıca testler arasında açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikozile hemoglobin (HbA1c) ölçümleri yer almaktadır.

2.6.1. Açlık plazma glukozu (APG)

Açlık plazma glukozu (APG) ölçümü için, en az sekiz saatlik (kalorisiz) açlık sonrasında venöz kan örneği alınmalıdır. Normal APG değeri 70–100 mg/dL aralığındadır. APG değerinin 100–125 mg/dL arasında olması bozulmuş açlık glukozu (BAG) olarak tanımlanır. İki farklı ölçümde APG değerinin ≥ 126 mg/dL bulunması, diyabetes mellitus tanısı için kriter olarak kabul edilmektedir.

2.6.2. Rastgele plazma glukozu

Rastgele PG ölçümü ise günün herhangi bir zamanında açlık- tokluk bakılmaksızın ölçülen kan şekeri ölçümüdür. Bu değer 70-140 mg/dl arası normal kabul edilirken, 200 mg/dl ve üzerindeki değerler ise diyabet semptomları da eşlik ediyorsa diabetes mellitus olarak değerlendirilmektedir.

2.6.3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)

Diğer yöntemlerle belirgin bir diyabet tanısı konulmamış, ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalara, Oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. OGTT, açlık plazma glukoz düzeylerinden daha az tekrarlanabilir olsa da prediyabet veya diyabetin tespiti için daha duyarlıdır.

OGTT öncesinde, hastaların test sonucunu yanıltabilecek karbonhidrat kısıtlamasından kaçınmaları önemlidir. Bu nedenle, testten önceki üç gün boyunca günlük en az 150 g karbonhidrat içeren bir diyet uygulanması önerilir. Test sabah saatlerinde (07.00–09.00) ve en az 8–12 saatlik açlığı takiben yapılır. Öncelikle APG için venöz kan örneği alınır, ardından glukoz içeren 300 mL çözeltinin 5

dakika içinde oral yolla tüketilmesi sağlanır. (Çocuklar için doz 1,75 g glukoz/kg (max. 75 g)). Glukozlu sıvı içilmeye başlanıldığı an OGTT başlamış sayılır, 2 saat sonra plazma glukoz tayini için tekrar kan örneği alınır. 2.saat plazma glukozu <140 mg/dl ise sonuçlar normal, 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl Bozulmuş Glukoz toleransı (IGT/BGT), 2.saat plazma glukozu 200 mg/dl diyabet tanısı konur [20].

2.6.4. Glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c)

Glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c), genellikle birkaç hafta süresince kan şekerinin ortalamasını yansıtan bir ölçümdür. Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle, HbA1c'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Ancak, 2009 yılında diyabet tanı kriterlerinde önemli bir değişiklik yapılmış; International Expert Committee (Uluslararası Uzmanlar Komitesi), eritrositlerin ömrü boyunca maruz kaldıkları ortalama plazma glukoz düzeyini yansıtan HbA1c'nin Tip 2 DM tanısında kullanılabileceğini önermiştir [25]. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları A1C ölçüm yöntemlerinin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır [26]. HbA1c konsantrasyonları %4,0-5,6 normal, %5,7 ile %6,4 arasında (39 ile 46 mmol/mol) olan kişiler ise diyabet gelişme riski yüksek olarak değerlendirilip yüksek risk grubu (YRG) olarak tanımlanmaktadır. Bazı

organizasyonlar, yüksek riski %5,5 ile %6,4 (37 ile 46 mmol/mol) arasındaki HbA1c konsantrasyonları olarak tanımlarken, diğerleri ise %6,1 ile %6,4 (43 ile 46 mmol/mol) arasındaki değerleri önermektedir [27]. Ancak bu değer, yaş (çocuk ve ergenler) [28], anemi/hemoglobinopati (HbS, C, D) ve artmış kırmızı kan hücresi döngüsü ile ilişkilendirilen durumlarda, örneğin orak hücre anemisi, gebelik (özellikle ikinci ve üçüncü trimesterler), hemodiyaliz, kan kaybı veya transfüzyon, veya eritropoetin tedavisi gibi faktörlere bağlı olarak gerçek zamanlı glukoz ölçümlerinden farklılık gösterebilir [20].

2.7. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin (TEMED) öneri kılavuzunda verilen tanı kriterleri **Tablo 2**'de görülmektedir [20].

Tablo 2. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri [20]

	Diabetes mellitus	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG	≥126 mg/dL (≥7 mmol/L)	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)	<100 mg/dL (<5,6 mmol/L)	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)	-
OGTT	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
2.st PG	(≥11,1 mmol/L)	(<7,8 mmol/L)	(7,8-11,1 mmol/L)	(7,8-11,1 mmol/L)	-
Rastgele PG	≥200 mg/dL (≥11,1 mmol/L)	-	-	-	-
	+ Diabetes Semptomları				
HbA1C (%)	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

Diabetes mellitus tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

2024 Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) durum raporuna göre , 75 g glukoz ile yapılan OGTT’de 1. saat PG ≥ 155 mg/dL olması “ara hiperglisemi”; 1. saat PG ≥ 209 mg/dL olması ise ikinci bir test ile doğrulandığı takdirde DM olarak tanımlanmıştır [29]. Belirgin hiperglisemi semptomlarının olmadığı durumlarda diyabet tanısı için bu testlerin iki kez anormal olarak sonuçlanması gerekmektedir. Diğer bir deyişle ağır diyabet semptomlarının olmadığı durumlarda, tanının bir gün sonra, aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları birbirini desteklemiyor ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanarak yine diyagnostik düzeylerde saptanması halinde diyabet tanısı konulmalıdır [20].

2.8. Prediyabet

Plazma glukoz düzeylerinin normalden yüksek olmasına rağmen diyabet tanı kriterlerini henüz karşılamayan durum “prediyabet” olarak adlandırılır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu durumu “ılımlı hiperglisemi” terimiyle tanımlarken, Uluslararası Uzman Komitesi ise diyabet gelişimi açısından yüksek risk durumunu ifade etmek için “prediyabet” terimini eş anlamlı olarak kullanmaktadır [30]. IDF, bu kategoriyi “Ara Hiperglisemi” olarak adlandırmaktadır [29]. Prediyabet tanısı için APG (BAG: APG 100-125 mg/dl), 75 g glukozlu OGTT (BGT: 2.st PG 140-199 mg/dl) ve A1C (standart bir yöntem kullanılarak; YRG: A1C %5,7-6,4; 39-47 mmol/mol) testlerinden biri kullanılabilir. TEMD kılavuzunda, özellikle YRG (A1C %5,7-6,4; 39-47 mmol/mol) veya kombine glukoz intoleransı (BAG+BGT) aralığında bulunan bireylerin, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar açısından daha

yüksek risk taşıdığı ve bu nedenle bu grup bireylerin öncelikli olarak diyabet önleme programlarına dâhil edilmesi ve daha yakından takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir [20].

Prediyabet, zararsız bir durum değildir. Glisemik düzensizliğin başlamasıyla birlikte mikrovasküler ve makrovasküler değişiklikler ortaya çıkar.

Tablo 3'de görüldüğü gibi DSÖ BAG için APG sınırını hala 110 mg/dL olarak kabul etmesine karşın, ADA, TDV ve TEMD kılavuzlarında bu değeri 100 mg/dL sınırına indirmiştir. Yine DSÖ'ya göre HbA1c ölçümü hala tanı kriterleri arasında yer almazken, ADA, TDV ve TEMD belirlenmiş sınırlar arasındaki HbA1c düzeylerini yüksek risk grubunu tanımlamak için kabul etmektedir [30]

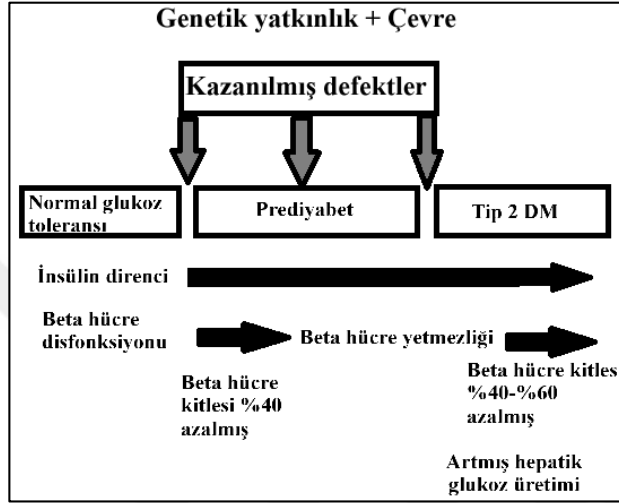
Tablo 3. Diyabet kılavuzlarına göre prediyabet kategorileri ve tarihsel tanımlama [30]

	ADA 1997	ADA 2003	DSÖ 2006	ADA 2014	TEMD 2015	TDV 2018
BAG (mg/dl)	110-125 mg/dL	100-125 mg/dL	110-125 mg/dL	100-125 mg/dL	100-125 mg/dL	100-125 mg/dL
BGT 75 gr OGTT sonrası 2.saat (mg/dl)	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL
HbA1C (%)	-	-	-	5,7-6,4 (%)	5,7-6,4 (%)	5,7-6,4 (%)

2.9. Tip 2 DM'in Patofizyolojisi

Tip 2 DM'nin çeşitli nedenleri bulunmaktadır, ancak spesifik etiyolojiler net değildir. Tip 2 DM temel patofizyolojisi, insülin direnci ve beta hücre fonksiyon bozukluğuna dayanır [31]. İnsülin direnci, hücrelerin insüline normalden daha az duyarlı olmasıdır, bu da kan dolaşımındaki glukozun hücrelere etkin bir şekilde

alınmasını engeller. Beta hücre fonksiyon bozukluğu ise pankreastaki beta hücrelerinin yetersiz miktarda veya etkili olmayan insülin salgılamasıdır (Şekil 3).

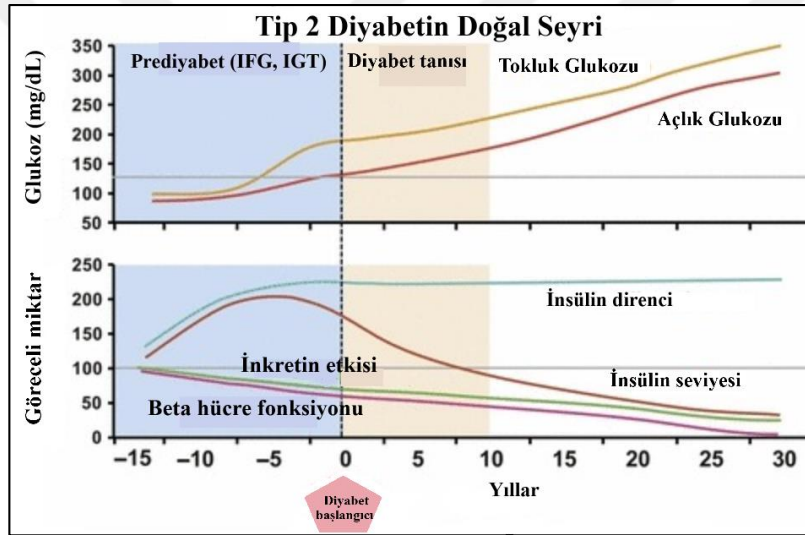


Şekil 3. Tip 2 DM temel patolojik özellikleri [32]

Tip 2 DM olan bireylerde insülin düzeyleri normal ya da yüksek olabilmektedir. Ancak kan glukozunun yeterince kontrol altına alınamaması, glukoz ile uyarılan insülin salınımında göreceli bir bozulmayı ve hücresel yanıtın yetersizliğini yansıtır. Dolayısıyla bu bireylerde insülin sekresyonu bozulmuş, mevcut insülin miktarı insülin direncini aşarak normal glukoz düzeylerini sağlayacak yeterlilikte değildir. İnsülin direnci kilo kaybı, fiziksel aktivite ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile düzeltilmeye çalışılabilir, ancak nadiren normale döner. Bu iki faktör, kan şekeri seviyelerinin yükselmesine ve tip 2 DM gelişmesine katkıda bulunur [24].

Tip 2 DM'nin erken evrelerinde, insülin direnci nedeniyle β -hücreleri normoglisemiyi korumak için aşırı çalışır ve insülin salgısı artar. Bu dönemde artan insülin düzeyleri hiperglisemiyi önlemeye çalışsa da, azalmış insülin duyarlılığı

nedeniyle glukoz kontrolü yeterince sağlanamaz. Zamanla, β -hücrelerinin artan insülin üretimi, insülin direncini telafi edemez hale gelir. β -hücre fonksiyonu azaldıkça insülin yetersizliği gelişir ve normoglisemi sürdürülemez olur (**Şekil 4**). Çoğu durumda, insülin salgılanması diyabetik ketoasidoz gibi ciddi durumları önlemeye yeterlidir, ancak şiddetli stres koşullarında veya enfeksiyonlarla ilişkili durumlarda diyabetik ketoasidoz gelişebilir [33].



Şekil 4. Tip 2 DM'de insülin ve glukoz düzeylerinin zaman içindeki değişimi [34]

Özetlemek gerekirse, insülin direnci, hiperinsülinemi ve sonunda beta hücre fonksiyon kaybı, tip 2 DM'nin önemli patofizyolojik mekanizmalarıdır. Tip 2 DM olan hastalarda insülin direncine karşı pankreasın yeterli miktarda insülin üretememesinin nedenleri arasında insülin salgı pulsatilitesindeki bozulma, proinsülin-insülin dönüşümünde bozulma, insülin salgılamasında birinci fazın bozulması ve beta hücrelerinde glukoz duyarsızlığı bulunmaktadır [32]. İnsülin direncinin altın standart hesaplanma yöntemi hiperinsülinemik öglisemik klemp

testi iken, HOMA-IR formülü hesaplanma yöntemlerinden biridir. HOMA-IR değerinin 2,5'in üzerinde olması insülin direncinin göstergesidir [35].

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık glukoz (mg/dL)} \times \text{Açlık insülin (mU/L)}}{405}$$

Tip 2 DM, yıllar içinde hafif hiperglisemiyle bile çok yavaş ve semptomsuz bir şekilde ilerler. Bu nedenle, hastalığın ileri evrelerine kadar genellikle teşhis edilemez. Tanı, genellikle kilo kaybı, büyüme bozukluğu, bulanık görme, poliüri ve polidipsi gibi şiddetli hiperglisemi semptomları ortaya çıktığında konulur. Tip 2 DM genellikle hipertansiyon, dislipidemi (yüksek trigliseridler ve düşük HDL-C) ve merkezi obezite gibi diğer durumlarla birlikte görülür. Bu kombinasyona metabolik sendrom denir [36]. Metabolik sendrom, tip 2 DM, MASLD, miyokard enfarktüsü ve felç riskiyle ilişkilidir.

2.10. MASLD ve Tip 2 DM İlişkisi

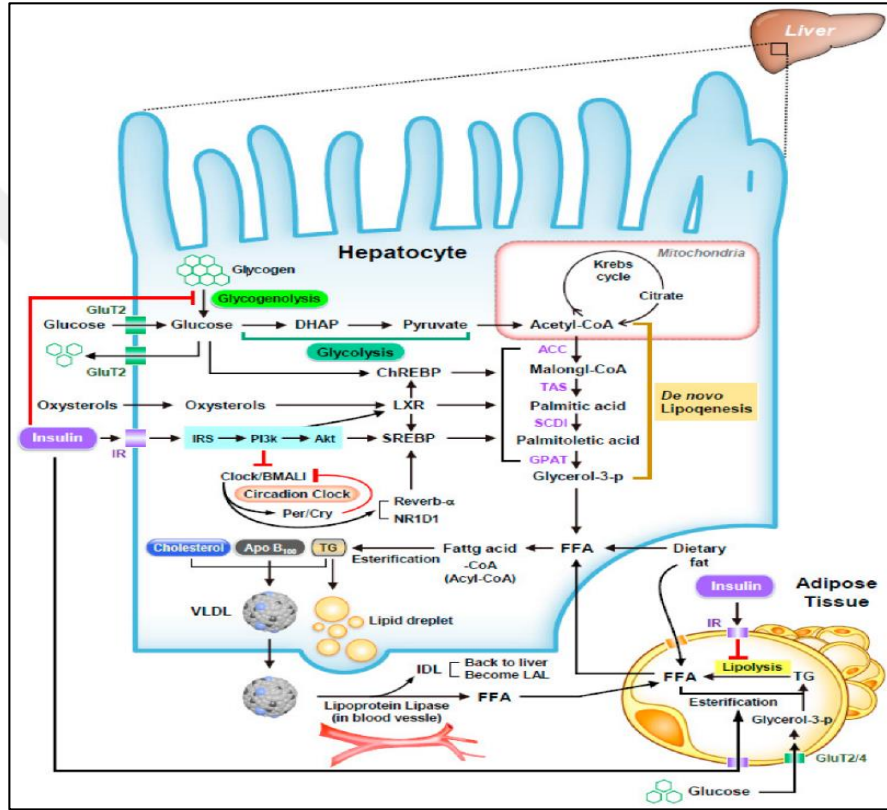
MASLD özellikle tip 2 DM, obezite ve diğer kardiyometabolik risk faktörleriyle sıkı bir şekilde bağlantılıdır [37]. Tip 2 DM ve obezite (özellikle abdominal obezite), MASLD'nin doğal seyrini etkileyen en güçlü metabolik hastalıklardır. Bu hastalıklar, MASLD/MASH'e bağlı ileri evre fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom gelişimiyle ilişkilidir [1]. MASLD ve tip 2 DM arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için, öncelikle karaciğerin insülin ve glukoz metabolizmasındaki merkezi rolü göz önüne alınmalıdır.

Kan şekeri regülasyonunda ana organ karaciğerdir. Karaciğer toklukta glukozu yüksek miktarda alır, glikojen depolarını doldurur; açlıkta ise glikojenini

yıkar, glikoneojenez yapar ve kan şekerini normoglisemik tutmaya çalışır. Ayrıca karaciğer yağ hücreleri (adipozitler) ile birlikte temel yağ üreticileridir. Bu iki doku vücuda gerektiğinden fazla karbohidrat alındığında glukozdan TG oluşturur ve açlık durumunda kullanılmak üzere yağ dokuya gönderilmek için VLDL halinde paketler [16]. Karaciğer ile insülin arasındaki bağlantı oldukça karmaşıktır ve vücut metabolizmasında kritik bir rol oynar.

Sağlıklı bir insanda beslenme sonrası kan şekeri yükselir. Yükselen kan şekeri, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonu tarafından düzenlenir. İnsülin, kas ve yağ hücrelerinde bulunan GLUT transportörlerini uyarak yemek sonrası 2 saatlik dönemde kan şekerinin düzenlenmesini sağlar. Bu süre zarfında, yüksek kan glukoz seviyelerinde karaciğer hücreleri de bol miktarda glukozu alırlar. Karaciğerde bulunan, yüksek K_m ve V_{max} değerlerine sahip olan glukokinaz enzimi, aldığı glukozu glukoz-6 fosfata çevirir ve glikolitik yola yönlendirir. Glukoz, glikoliz yoluyla pirüvata kadar oksitlenir ve mitokondri içinde Krebs döngüsüne dâhil edilir. Krebs döngüsünde artan sitrat, sitozole taşınır. Sitozole taşınan sitrat, asetil-KoA'nın iki karbonlu asetil kısmını sitozole aktararak, yağ asitlerinin ve kolesterolün sentezinin öncüsü olur. İnsülinin etkisi altında, yağ asidi biyosentezinin allosterik enzimi olan asetil-KoA karboksilaz ve kolesterol biyosentezinin allosterik enzimi olan HMG-KoA redüktaz aktif hale gelir. Bu durumda, karaciğer karbohidrat fazlasıyla bol miktarda yağ asidi sentezler. Sentezlenen yağ asidinin bir kısmına gliserol-3-fosfat eklenerek TG sentezlenir. Diğer yandan, sentezlenen kolesterolere bir yağ asidi eklenerek kolesterol esterleri sentezlenir. Karaciğer, TG ve kolesterol esterlerini tek katlı fosfolipit tabakası ile

çevreler ve üzerine işaretleyici marker olan APO B100 fraksiyonunu ekleyerek dolaşıma salar. Bu şekilde, VLDL'ler karaciğerde insülinin etkisi altında endojen olarak sentezlenen lipidlerin dolaşıma çıkışını temsil eder (Şekil 5) [16].



Şekil 5. Karaciğerde glukozdan sentezlenen lipidlerin dolaşıma çıkışı [38]

Hepatositlerde, insülin üç temel işlevi kolaylaştırarak önemli bir rol oynar: glikojen depolanmasını teşvik etmek, glukoneogenezini inhibe etmek ve de novo lipogenezde anahtar düzenleyicileri etkinleştirmek. Ancak, MASLD olan hastalarda, insülin direncinin başlaması birkaç olumsuz etkiye neden olur. İlk olarak, artmış adiposit lipolizini tetikler, bu da dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin yükselmesine ve karaciğer tarafından kolayca alınmasına neden olur. İkinci olarak, hepatic glikojen depolama kapasitesini azaltır. Üçüncü olarak, glukoneogenezini

artırır. Bu insülin direnci genellikle hiperglisemi gelişimini takip eder veya eşlik eder ve bu da hepatik de novo lipogenez yollarını daha da uyarır. Bu olaylar zinciri, artmış intra-hepatik lipid birikiminde (steatoz) ve VLDL formunda artmış trigliserid salınımı gibi net bir etki görülür. Artan lipid yükü adipöz dokuya dolaşır, bu da adipositlerin bu lipidleri lipid damlacıklarında depolama yeteneğini daha da azaltır [39]. İnsülin direnci MASLD, glukoz metabolizmasının bozulmasında, Metabolik Sendrom ve tip 2 DM gibi durumlarda önemli bir faktördür [40].

Sonuç olarak, MASLD ve tip 2 DM hastalıkları arasında karmaşık ve çift yönlü bir etkileşim bulunmakla birlikte tip 2 DM MASLD için önemli bir risk faktörüdür.

2.11. MASLD Tanısında Kullanılan Yöntemler

MASLD belirtilerini erken evrelerde göstermeyebileceği için birçok hasta ileri aşamada tanı alabilmektedir. Bu nedenle, MASLD için erken tanı sağlayacak belirteçlerin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Karaciğer biyopsisi, MASLD'in tanısında ve fibroz evresinin değerlendirilmesi için altın standart yöntemdir. Ancak maliyet, örnekleme hataları ve nadiren de olsa işlem sonrası kanama gibi komplikasyonlar nedeniyle rutin kullanımı sınırlıdır [41]. Ayrıca hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilememesi ve yağlı karaciğer hastalığının çoğunlukla iyi huylu bir durum olarak algılanması da bu yöntemin yaygın kullanımını zorlaştırmaktadır. Öte yandan karaciğer histolojisi, ekstraselüler matriks (ECM) yeniden yapılanması gibi dinamik süreçlerdeki küçük değişiklikleri değerlendirmekte yetersiz kalabilir ve bu da uzun dönem takibi zorlaştırabilir. Bu

nedenle, tedavi yanıtını izlemek ve hastalık progresyonunu değerlendirmek için daha az invaziv ve tekrarlanabilir yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

MASLD tanısında kullanılan noninvaziv yöntemlerden biri olan MRI-PDFF, karaciğer yağ içeriğini ölçmede etkili bir tekniktir. Ancak bu yöntemin yüksek maliyeti, uzun zaman alması ve klostrofobi ya da kalp pili olan hastalarda kullanılamaması gibi faktörler, uygulama alanını kısıtlamaktadır [42].

2.12. MASLD Tanısında Ultrasonografik Görüntüleme

Ultrasonografik (USG) görüntüleme yöntemi, düşük maliyeti, kolay erişilebilirliği ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir. USG'de karaciğer ekojenitesine dayanarak hepatosteatoz derecelendirmesi yapılır ve bu değerlendirme 0 ile 3 arasında bir görsel puanlama kullanılarak gerçekleştirilir. Karaciğer ekojenitesi renal korteks ekojenitesinden düşükse 'Derece 0 (normal)' olarak, renal korteks ekojenitesine eşitse 'Derece 1 (hafif)' olarak değerlendirilir. Orta derecede ekojenite artışı ile birlikte vasküler yapılar ve portal ven duvarı belirgin değilse 'Derece 2 (orta)' olarak atanır. Ekojenitede belirgin bir artış ve diyaframın görünürlüğünün kaybolması durumunda 'Derece 3 (ciddi)' olarak değerlendirilir. Ancak bu yöntemin subjektif doğası ve doktor faktörüne bağlı değişkenlikleri, kantitatif ultrason (QUS) gibi yeni tekniklerin geliştirilmesine yol açmıştır. Karaciğer yağ içeriğini ölçmek için yapılan QUS analizi; 'doku atenüasyon görüntüleme (TAI)' ve 'doku dağılım görüntüleme (TSI)' teknikleri kullanarak bu ölçümü gerçekleştirir. QUS teknikleri, dokudan dönen radyofrekans ekolarının analizine dayanarak karaciğer yağ miktarını

belirlemektedir. TAI tekniği, gönderilen ses dalgaların karaciğer dokusunda ilerleme esnasında gösterdiği zayıflamayı ölçerken, TSI tekniği, ilerleyen ses dalgalarının geri saçılan sinyallerinin dağılımını analiz eder. Bu yöntemlerle zayıflama katsayısı ve geri saçılım katsayısı hesaplanarak karaciğer yağ içeriği daha doğru bir şekilde ölçülebilir [42]. Sonrasında cihaz tarafından QUS parametrelerinin kullanıldığı bir denklem üzerinden otomatik olarak hesaplanan ultrasonografi temelli yağ fraksiyonu (USFF) yüzdesi hesaplanır [43]:

$$USFF = (-44,3 + (41,9 \times TAI) + (0,23 \times TSI))$$

2.13. MASLD Tanısında Noninvazive Skorlar

Karaciğer enzimleri (alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST) ve γ -glutamil transferaz (GGT)), karaciğer hastalığını tespit etmek için yaygın birinci basamak testlerindendir. Ancak MASLD tanısında karaciğer enzimleri tek başına güvenilir bir tanısal belirteç değildir. MASLD olan bireylerde yüksek karaciğer enzimleri sıkça görülse de MASLD vakalarının %80'inde enzimler normal aralıklarda olabilir. Normal ALT düzeylerine sahip MASLD hastalarının, yüksek ALT düzeylerine sahip hastalarla karşılaştırıldığında karaciğer histolojisi açısından anlamlı bir fark göstermeyebileceği bildirilmektedir [44].

MASLD'li bireylerin tanısı, tedavisi ve takibi amacıyla 2024 yılında Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL), Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği (EASD) ve Avrupa Obezite Araştırmaları Derneği (EASO) tarafından ortak olarak güncel Klinik Uygulama Kılavuzları yayımlanmıştır. Bu kılavuza göre, MASLD'li yetişkinlerde fibrozisin saptanmasında; yalnızca karaciğer enzim testlerine (ALT,

AST gibi) dayanmaktan ziyade, kan testlerinin kombinasyonlarına veya bu testlerle birlikte karaciğerin mekanik özelliklerini ve/veya yağ içeriğini değerlendiren görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı noninvaziv skorlardan yararlanılması önerilmektedir. Çünkü bu yöntemlerin tanısal doğruluğu, klasik karaciğer enzim testlerine göre daha yüksektir. Ayrıca, MASLD'li bireylerde veya risk altındaki kişilerde noninvaziv testlerin ve görüntüleme yöntemlerinin sıralı biçimde uygulanmasına dayanan klinik bakım yollarının benimsenmesi de tavsiye edilmektedir[1]. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer fibrozunu tespit etmek amacıyla geliştirilen bu skorlar, histolojik olarak görülebilecek fibroz evresini tahmin etmeyi amaçlar [45]. Bu hastalıklar genellikle METAVIR gibi histolojik sınıflandırma ölçekleri kullanılarak değerlendirilir. METAVIR puanlaması; F0- Fibroz yok, F1-Septasız portal fibröz, F2-Az sayıda septa, F3-Sirozsuz çok sayıda septa, F4- Siroz olmakla, fibroz evresini beş aşamada sınıflandırır. Noninvaziv skorlar, genellikle belirgin fibrozu (F2 ila F4) olan hastaları minimal veya hiç fibrozu olmayan (F0 ila F1) hastalardan ayırmak için kullanılır [46].

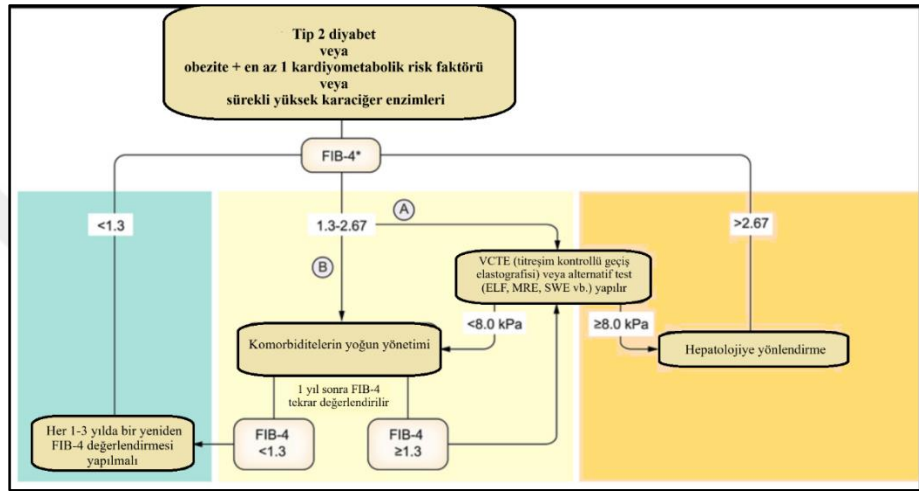
2.13.1. FIB-4

MASLD'de fibrozis, hepatik dokuda skar dokusunun birikmesiyle karakterize patolojik bir süreçtir. Fibrozisin ilerlemesi, karaciğerin yapısal bütünlüğünü bozarak siroz gelişme riskini anlamlı ölçüde artırır. Fibrozis düzeyi, hastalığın seyrini ve mortalite riskini belirlemede kritik öneme sahiptir [47]. Noninvaziv testler, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda fibrozis

evrelemesinde önemli bir rol oynayarak, tedavi ve takip süreçlerinde biyopsi gereksinimini azaltmaya yardımcı olabilir. FIB-4 skoru MASLD ve diğer karaciğer hastalıklarında fibrozis değerlendirmesinde sık kullanılan, basit ve ekonomik bir noninvaziv yöntemdir. Bu skoru, prediyabet ve kardiyometabolik risk faktörleriyle ilişkili olup, tip 2 DM bireylerin ilk taraması için en uygun maliyetli yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), tip 2 DM veya prediyabeti olan bireylerin —özellikle obez, kardiyometabolik risk faktörleri taşıyan ya da kardiyovasküler hastalığı bulunanların— karaciğer enzim düzeyleri normal olsa dahi, FIB-4 skoru gibi kolay hesaplanabilen noninvaziv yöntemlerle taranmasını önermektedir. Bu tarama, klinik olarak anlamlı fibrozis (ileri fibrozis veya siroz) açısından risk sınıflandırması yapılabilmesini sağlar [48].

EASL-EASD-EASO kılavuzuna göre, MASLD'li bireylerin değerlendirilmesinde çok basamaklı bir tanısal yaklaşım önerilmektedir. Bu stratejiye göre tip 2 DM tanısı konmuş bireyler, abdominal obeziteye eşlik eden en az bir kardiyometabolik risk faktörü taşıyanlar ya da kalıcı olarak yüksek karaciğer enzimlerine sahip bireylere ilk aşamada FIB-4 skoru ile değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca steatoz rastlantısal olarak saptandığı durumlarda da uygulanabilir. Amaç, ileri evre fibrozis ve karaciğerle ilişkili komplikasyonların erken tanımlanmasıdır. Bu algoritmaya göre FIB-4 <1,3 olan bireyler (≥ 65 yaş için <2.0):düşük riske sahip olup – 1-3 yılda bir tekrar değerlendirilmelidir. FIB-4 skoru 1,3–2,67 arasında olan bireyler, orta risk grubunda yer almakta olup, bu kişilere titreşim kontrollü geçici elastografi (VCTE) veya alternatif noninvaziv testlerle ileri değerlendirme yapılması önerilir. Alternatif olarak, komorbiditeler yoğun biçimde yönetilerek bir

yıl sonra yeniden değerlendirme yapılabilir. FIB-4 skoru $\geq 2,67$ olan bireyler ise yüksek risk grubunda yer alır ve hepatoloji uzmanına yönlendirilmelidir (Şekil 6) [1].



Şekil 6. FIB-4 temelli tarama algoritması

FIB-4 skoru, hastanın yaşını, trombosit sayısı, ALT ve AST seviyelerini kullanarak hesaplanır [49].

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Yaş} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Trombosit sayısı} (\times 10^9 / \text{L}) \times \left(\sqrt{\text{ALT} \left(\frac{\text{U}}{\text{L}} \right)} \right)}$$

Bu noninvaziv testler, invazif karaciğer biyopsisinin yerine geçmese de, başlangıçta ciddi hastalığı dışlamak için birinci basamakta güvenle kullanılabilirler [50]. FIB-4, zaman içinde karaciğerdeki fibroz değişimlerini takip etmek için değerli bir gösterge olup, bireylerin gelecekte karaciğer hastalıklarına bağlı sağlık risklerini değerlendirmede önemli bir rol oynamaktadır [48].

2.13.2. Yağlı karaciğer indeksi (FLI)

Yağlı Karaciğer İndeksi (FLI) karaciğerdeki yağ birikiminin non-invazif, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir biçimde öngörmek üzere geliştirilmiş bir skordur. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda sağlıklı bireyler ile MASLD olgularını ayırt etmek için yaygın biçimde kullanılmaktadır.

İtalyan bilim insanları tarafından geliştirilen bu indeks yağlı karaciğerin 13 potansiyel öngörücüsünü (cinsiyet, yaş, etanol alımı, ALT, AST, GGT, VKİ, bel çevresi, dört deri kıvrımının toplamı, glukoz, insülin, trigliseridler ve total kolesterol) içeren kademeli lojistik regresyon modelleri kullanılarak oluşturulmuştur. Ancak en son FLI formülüne dört parametre (vücut kitle indeksi, bel çevresi, trigliseridler ve gama-glutamilttransferaz) dahil edilmiştir. Bu indeks, VKİ (kg/ m²), bel çevresi (cm), TG (mg/dL) ve GGT (U/L) düzeylerine dayanan bir formülle hesaplanır [51].

$$FLI = \frac{(e^{0,953 \times \log e(\text{trigliserit}) + 0,139 \times VKI + 0,718 \times \log e(GGT) + 0,053 \times \text{bel çevresi} - 15,745})}{(1 + e^{0,953 \times \log e(\text{trigliserit}) + 0,139 \times VKI + 0,718 \times \log e(GGT) + 0,053 \times \text{bel çevresi} - 15,745})} \times 100$$

Geliştirme çalışmasında, ultrasonla saptanan steatozu öngörmede AUC $\approx$ 0,84 bildirilmiştir. FLI değerleri 0 ile 100 arasında değişir. Yağlı karaciğer olasılığını dışlamak için FLI < 30, steatoz olasılığı açısından 30–59 aralığı ‘belirsiz/gri bölge’, FLI $\geq$ 60 ise steatoz lehine kabul edilir. Ancak farklı popülasyon ve klinik bağlamlarda alternatif kesme değerleri de bildirilmiştir [52].

FLI steatoz için bir tarama/ön-seviye sınıflayıcı olarak güçlüdür; ancak NASH/ileri fibrozis varlığını tek başına güvenle belirlemez. Bu nedenle FLI’nın,

fibrozis riski değerlendirmesinde FIB-4, NFS, ELF ve/veya elastografi (VCTE) gibi ikincil testlerle tamamlayıcı kullanımı uygundur.

2.13.3. Aspartat aminotransferaz / trombosit oranı indeksi (APRI)

Aspartat aminotransferaz / trombosit oranı indeksi (AST-platelet oran indeksi-APRI) hepatit C gibi kronik karaciğer hastalıklarının takibinde yaygın olarak kullanılan ve daha sonra MASLD gibi durumlarda da araştırılmış olan basit ve etkili bir hesaplama yöntemidir. APRI, rutin laboratuvar testlerinden elde edilen veriler kullanılarak kolayca hesaplanma avantajına sahiptir. APRI, karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde kullanılır ve AST seviyesi (IU/L) ile trombosit sayısı ($\times 10^9/L$) kullanılarak hesaplanır. AST'nin normal üst limit değeri 34 U/L olarak alınmıştır. Bu indeks, karaciğer fibrozisi riskini belirlemede yardımcı olur. Anlamli fibrozisin dışlanması için APRI <0,50 değeri kullanılır ve bu kesme değeri negatif öngörü değeri açısından yüksek (%90) bir doğruluğa sahiptir. APRI $\geq 1,5$ değeri, anlamli fibrozisin varlığını öngörmek için kullanılır ve pozitif öngörü değeri %88 olarak bildirilmiştir. Sirozun tahmini için APRI ≥ 2.0 kesme değeri önerilir; bu değerde pozitif öngörü değeri %65, negatif öngörü değeri ise %95'tir [53-55].

$$APRI = \frac{\frac{AST \text{ Değeri}}{AST' \text{ nin Normal Üst Sınırı}}}{Trombosit Sayısı \left(\frac{\times 10^9}{L} \right)} \times 100$$

2.13.4. NAYKH fibroz skoru (NFS)

NAYKH fibroz skoru (NFS) rutin klinik ve laboratuvar parametrelerinin kombinasyonu ile ölçüldüğünde, ilerlemiş fibrozisin varlığını veya yokluğunu

doğru bir şekilde tahmin edebildiği düşünülmektedir [56]. Bu skor, ileri fibroz ($\geq F3$) ile ileri olmayan fibrozu ayırt etmede iyi performans gösterirken, daha hafif fibroz ($\geq F2$ veya $\geq F1$) durumlarını ayırt etmede yeterli başarıyı gösteremeyebilir [57]. Bu skor, yaş, hiperglisemi, VKİ, trombosit sayısı, albümin ve AST/ALT oranını içeren bir formüldür. Formül sonucunda $< -1,455$ olan skor, anlamlı fibrozisin yokluğunu gösterirken, $> 0,676$ olan skor ilerlemiş fibrozis varlığı açısından şüphe uyandırır [56]. $-1,455$ ile $0,676$ arasındaki skorlar ise fibrozis riskinin belirsiz olduğunu gösterir ve bu durumda ileri değerlendirme için ek testler (örneğin, elastografi) gerekebilir.

$$\begin{aligned} NFS = & -1.675 + (0.037 \times \text{yaş (yıl)}) + (0.094 \times \text{VKI} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right)) + (1.13 \times \text{BAG/DM (var=1, yok=0)}) + \\ & + (0.99 \times \frac{\text{AST}}{\text{ALT}}) - (0.013 \times \text{trombosit} \left(\frac{\times 10^9}{\text{L}} \right)) - (0.66 \times \text{albumin} \left(\frac{\text{g}}{\text{dL}} \right)) \end{aligned}$$

2.13.5. Enhanced liver fibrosis (ELF) skoru

Enhanced Liver Fibrosis (ELF) indeksi, karaciğerde ekstraselüler matriksin sentezi ve yıkımı süreçlerinde doğrudan rol oynayan üç serum biyobelirtecine dayanan noninvazif bir skordur. Bu skoru oluşturan biyobelirteçler; hyaluronik asit (HA), doku inhibitörü metaloproteinaz-1 (TIMP-1) ve prokollajen III amino-terminal propeptid (PIIINP) olup, karaciğer fibrozisini ve sirozunu tahmin etmek amacıyla geliştirilmiştir. İlk dönemlerde algoritmada yaş faktörü de yer alırken, daha sonra bu faktör algortmadan çıkarılmış ve skor daha basit hale getirilmiştir [58].

$$\text{ELF} = (-7,412) + (\ln(\text{HA}) \times 0,681) + (\ln(\text{PIIINP}) \times 0,775) + (\ln(\text{TIMP1}) \times 0,494) + 10$$

Yapılan çalışmalarda, farklı hastalıklar ele alındığı için farklı kesme değerlerinin kullanıldığı görülmektedir [59]. Genel olarak üç temel kesme değeri tanımlanmıştır: <7,7, fibrozisin dışlanması için kullanılan kesme değeri olup, hafif veya olmayan fibrozisi (F0–1) ifade eder; 7,7–9,8, orta şiddetli fibrozisi (F2) ; >9,8 [60], ileri düzey fibrozisi (F3–4); işaret eden ayrımında kullanılan kesme değeridir [61].

2.14. Hyaluronik Asit (HA)

Hyaluronik asit (HA), mukopolisakkarit olarak da bilinen, yüksek moleküler ağırlıklı, sülfatlanmamış, anyonik yapıda doğrusal bir glikozaminoglikan (GAG) polimeridir. Yapısında, glukuronik asit ve N-asetilglukozamin disakkarit birimlerinin β -(1→3) ve β -(1→4) glikozidik bağlarla birbirine bağlanmasıyla oluşan tekrar eden diziler bulunur. Bu yapı, HA'nın uzun zincirli ve yüksek viskoelastik özellik gösteren bir biyopolimer olmasını sağlar.

HA, vücudun birçok dokusunda bulunan ve özellikle ekstraselüler matriste önemli bir rol oynayan bir bileşendir. Karaciğerde, başlıca hepatik yıldız hücreleri tarafından sentezlenirken, sinüzoidal endotel hücreleri tarafından yıkılır. Yapılan araştırmalar, HA seviyelerinin karaciğer fibrozunun histolojik evreleriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, HA'nın karaciğer hasarına yol açan inflamatuvar süreçlerde etkili olduğu ortaya konmuştur. Karaciğer fibrozunu değerlendirmede HA tip III prokollajen, tip IV kollajen, YKL-40 ve metalloproteinazların doku inhibitörü gibi diğer serum belirteçleriyle kıyaslandığında benzer veya daha yüksek bir tanısal değere sahip olabilir [62].

Sağlıklı bireylerde HA düzeyi düşükken, fibrotik karaciğerde belirgin şekilde artış göstermektedir [63]. HA karaciğer hastalıklarında önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmakla birlikte; romatoid artrit, pulmoner fibrozis, bağ dokusu hastalıkları, sedef hastalığı, sistemik skleroz gibi inflamatuvar veya fibrotik durumlar ile gastrointestinal sistem, prostat, mesane ve diğer organlara ait çeşitli malignitelere de serum düzeylerinin artabildiği bilinmektedir.

2.15. Doku İnhibitörü Metalloproteinaz-1 (TIMP-1)

TIMP-1 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1), yani metalloproteinazların doku inhibitörü 1, yaklaşık 28 kDa moleküler ağırlığında, iki domenli bir glikoproteindir. TIMP-1, çeşitli organizmalarda birçok dokuda eksprese edilmektedir. TIMP-1, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ile disintegrin-metalloproteinazlar (ADAM ve ADAMTS aileleri) gibi enzimleri inhibe ederek bunların aktivitesini düzenleyen bir moleküldür. Sağlıklı bir karaciğerde ECM homeostazı, MMP'ler ile bunların doğal inhibitörleri olan TIMP ailesi proteinleri arasındaki denge sayesinde korunur. Bu dinamik denge, dokusal yeniden yapılanma, yara iyileşmesi ve fibrozisin önlenmesi gibi süreçlerde kritik rol oynar. Kronik hasar durumunda, hepatik yıldız hücreleri (HSC'ler) aktive olarak fibroblast benzeri bir fenotipe dönüşür. Aktive olmuş HSC'lerde TIMP-1 ekspresyonu artar, bu da MMP aktivitesinin baskılanmasına ve ECM'de matris proteinlerinin birikmesine yol açar. Fibrotik ECM'de özellikle tip I, III ve IV kollajenlerin belirgin şekilde artması, karaciğer sertleşmesine ve fibrozisin ilerlemesine neden olur [64].

2.16. Prokollajen III Amino-Terminal Propeptid (PIIINP)

ECM en büyük bileşeni kollajendir ve karaciğerde en yaygın bulunan formu tip III kollajendir. Tip III kollajen sentezi sırasında, prokollajen molekülünün amino-terminal ucundan PIIINP ayrılır. Fibrojeniz sürecinde dolaşıma salınan PIIINP düzeyi, kollajen sentezi ve ekstraselüler matriksteki birikimin dolaylı ancak anlamlı bir göstergesi olarak kabul edilir. PIIINP düzeyleri yalnızca fibrozisin derecesini değil, aynı zamanda doku rejenerasyonu ve inflamatuvar yanıtları da yansıtabilir. Bu nedenle, bu belirtecin klinik yorumlanmasında dikkatli olunması gerekmektedir. Tip III prokollajene ait propeptid düzeylerindeki artış, karaciğer dokusunun bağ dokusuna dönüşümünü, yani fibrozis gelişimini işaret edebilir. Ancak PIIINP, karaciğere özgü bir belirteç değildir; konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi anormal kollajen üretimiyle ilişkili sistemik hastalıklarda da serum düzeylerinde artış gözlemlenebilmektedir. Bu nedenle PIIINP, tek başına fibrozisin özgül tanısında yeterli olmayabilir; yorumlanırken hem karaciğer dışı fibrotik süreçler hem de eşlik eden klinik durumlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır [65].

2.17. Fibroblast Büyüme Faktörü 21 (FGF-21)

Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF-21), karaciğerde ve diğer metabolik olarak aktif dokularda üretilen 181 amino asitlik bir hormondur. FGF-21, öncelikle karaciğer ve yağ dokusundan salgılanır, enerji homeostazını düzenler ve pleiotropik metabolik etkilere sahiptir. FGF-21, fibroblast büyüme faktörleri (FGF) süper ailesinin endokrin alt ailesine ait bir üyedir ve FGF19 ile FGF23 ile yakından ilişkilidir. Etkisini esas olarak tirozin kinaz yapısındaki FGF reseptör 1 (FGFR1) aracılığıyla gösterir ve bu

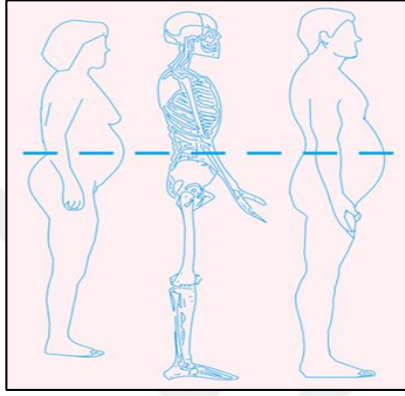
etkinin gerçekleşmesi için β -Klotho adlı, tek geçişli transmembran bir glikoprotein olan yardımcı reseptöre ihtiyaç duyar [66]. Bu yardımcı reseptörün temel işlevlerinden biri, FGF'leri hücre yüzeyinde yakalayarak bir "reseptör tuzağı" gibi davranmaktır. Endokrin özellikleri sayesinde FGF-21, salındığı dokunun interstisyel ortamında tutulmaksızın sistemik dolaşıma geçebilir ve hormon benzeri etki gösterebilir. Ancak bu etkiler, yalnızca β -Klotho ekspresyonu olan dokularla sınırlıdır. İnsanlarda FGF-21'in endokrin etkilerle düzenlediğı başlıca hedef organ ve dokular arasında karaciğer, beyaz ve kahverengi yağ dokusu, pankreas, ince bağırsak ve iskelet kası yer alır; bu dokuların tamamı β -Klotho reseptörünü eksprese eder. FGF-21, iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda glukoz alımını artırarak insülin duyarlılığını iyileştirir. Karaciğerde ise yağ asidi β -oksidasyonunu artırır ve hepatik de novo lipogenez sürecini baskılar [67].

2.18. Antropometrik Ölçümler

MASLD tanısında kullanılan kardiyometabolik risk faktörleri arasında bel çevresi ve VKİ gibi antropometrik ölçümler yer almaktadır. Ayrıca tip 2 DM'ye yakalanma riskinin öngörülmesi ve diyabetli bireylerin takibinde, antropometrik ölçümler ve formüller sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ölçümler arasında boy, kilo, bel ve kalça çevresi, deri kıvrım kalınlıkları, VKİ ve vücut yağ yüzdesi hesabı bulunmaktadır.

Ayrıca bu antropometrik ölçümler ve formüller, tip 2 DM, yüksek risk grubunda olan prediyabet hastalarında hastalığın takibi için önemli bir rol oynar. Bu sayede, risk altındaki bireyler erken tespit edilerek önleyici önlemler alınabilir ve diyabetli bireylerin sağlık durumu yakından izlenebilir [68].

Bel çevresi, abdominal obezitenin bir ölçüsüdür ve VKİ tarafından hesaplanmayan bağımsız risk bilgisi sağlar. Bel çevresi önden bakıldığında iliak krest seviyesinde yatay bir düzleme yerleştirilen esnek bir bantla ölçülür (**Şekil 7**).



Şekil 7. Bel çevre ölçümü [69]

VKİ 35 kg/m^2 olan bireylerde bel çevresi ölçümü genellikle gereksizdir. Çünkü bu kişilerin çoğu zaten anormal bir bel çevresine sahiptir ve zaten yüksek risk altındadır. Abdominal obezitesi olan bireyler, kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, yağlı karaciğer hastalığı açısından yüksek risk altındadır ve genel ölüm oranları daha yüksektir [70, 71]. Bel çevresi ölçümü ve bel-kalça oranı gibi diğer antropometrik yöntemlerin yanı sıra hidrodansitometri, biyoelektrik empedans ve izotop seyreltme gibi teknikler de vücut yağ dağılımını belirlemede yardımcı olmaktadır. VKİ, klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir değerlendirme kriteridir. VKİ, vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m^2) bölünmesi ile hesaplanır. Ancak, VKİ vücut yağının düzeyini ve dağılımını tam olarak yansıtmaz.

Hastalık risklerinin değerlendirilmesinde sadece vücut yağının düzeyi değil, aynı zamanda dağılımı da önemlidir. Bu nedenle, antropometrik ölçümlerin

(örneğin, bel çevresi, bel-kalça oranı) hastalık risklerinin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesinde önemli olduğu kabul edilir.

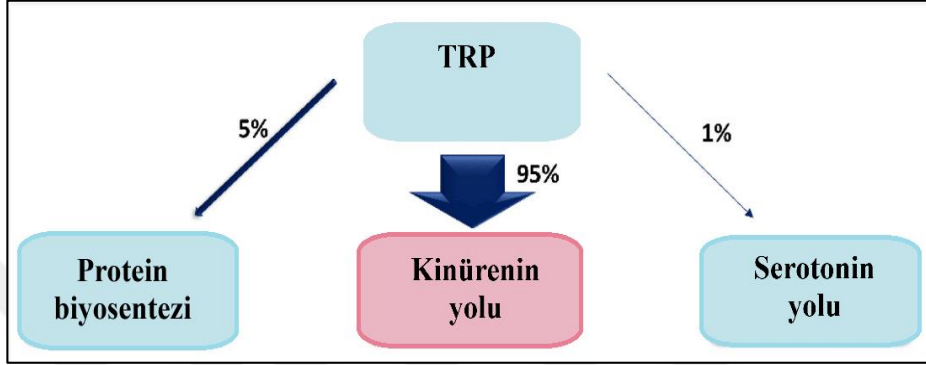
2.19. Biyoelektrik İmpedans Analizi

Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA), vücut kompozisyonunu değerlendirmek için kullanılan noninvaziv, basit, ekonomik, taşınabilir ve etkili bir yöntemdir. Bu teknik, dokuların elektrik akımına karşı gösterdiği direncin ölçülmesi prensibine dayanır. BİA, vücutta yağ ve yağsız kütleyi belirlemek için elektrik akımını kullanır. Yağsız dokular, içerdikleri elektrolitler sayesinde elektrik akımını daha iyi iletirken, vücut yağı ve kemikler daha fazla direnç gösterir. Temel prensibi, düşük yoğunlukta elektrik akımının vücuda uygulanarak dokuların elektrik iletkenliğinin ölçülmesine dayanır. Bu ölçüm sırasında vücuttaki su içeriği ve elektrolit düzeyleri kritik bir rol oynar. BİA cihazları genellikle el ve ayaklara yerleştirilen elektrotlar veya özel bir terazinin ayak plakaları üzerinde durularak ölçüm gerçekleştirir [72].

2.20. Triptofan–Kinürenin Yolağı ve Metabolitleri

Triptofan (TRP), aromatik bir indolilpropiyonik asit türevi olan esansiyel bir amino asit olup, protein biyosentezinde önemli bir rol oynamaktadır [73]. Bu amino asidin %95'i kinürenin yolunda metabolize edilerek nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) oksitlenmiş formunun sentezine katkıda bulunur. TRP %5'i indol yoluna, küçük bir kısmı (yaklaşık %1) ise serotonin üretimine yönlendirilir (**Şekil 8**) [74]. TRP, dolaşıma geçtiğinde albüminle yüksek oranda (%75-90)

bağlanan tek amino asittir [75]. Ancak düşük albümin seviyeleri, bazı ilaçlar ve serbest yağ asitleri, albüminle bağlanan TRP miktarını azaltabilir[76].



Şekil 8. Triptofan metabolizmasının ana yolları[74]

Besinlerle alınan ve kinürenin yoluna dahil olan TRP yaklaşık %90'ı karaciğerde, geri kalan <%5'lik kısmı ise ekstrahepatik dokularda parçalanır. KP, biyolojik olarak aktif birçok metabolitin üretiminden sorumludur [77]. TRP, genellikle karaciğerde bulunan triptofan-2,3-dioksigenaz (TDO) ve karaciğer dışındaki, özellikle mukozal dokular ve bağışıklık sistemi hücrelerinde yer alan indolamin 2,3-dioksigenaz (IDO) enzimleri aracılığıyla N'-formilkinürenin (NFK)'e dönüştürülür. Bu dönüşüm basamağı kinürenin yolağının ilk ve hız kısıtlayan basamağıdır. Ardından, NFK, NFK formamidaz (FAM) tarafından kinürenin (KYN)'e hidrolize edilir. KYN, esas olarak KYN monooksijenaz (KMO, aynı zamanda kinürenin hidroksilaz olarak da bilinir) tarafından 3-hidroksikinürenin (3-HK)'ye oksitlenir. KYN esas olarak oksidasyonla ve daha az ölçüde transaminasyonla metabolize edilir. KYN, yolak üzerindeki kritik bir dallanma noktasını oluşturur ve farklı enzimatik yollar aracılığıyla üç temel ürüne dönüşebilir:

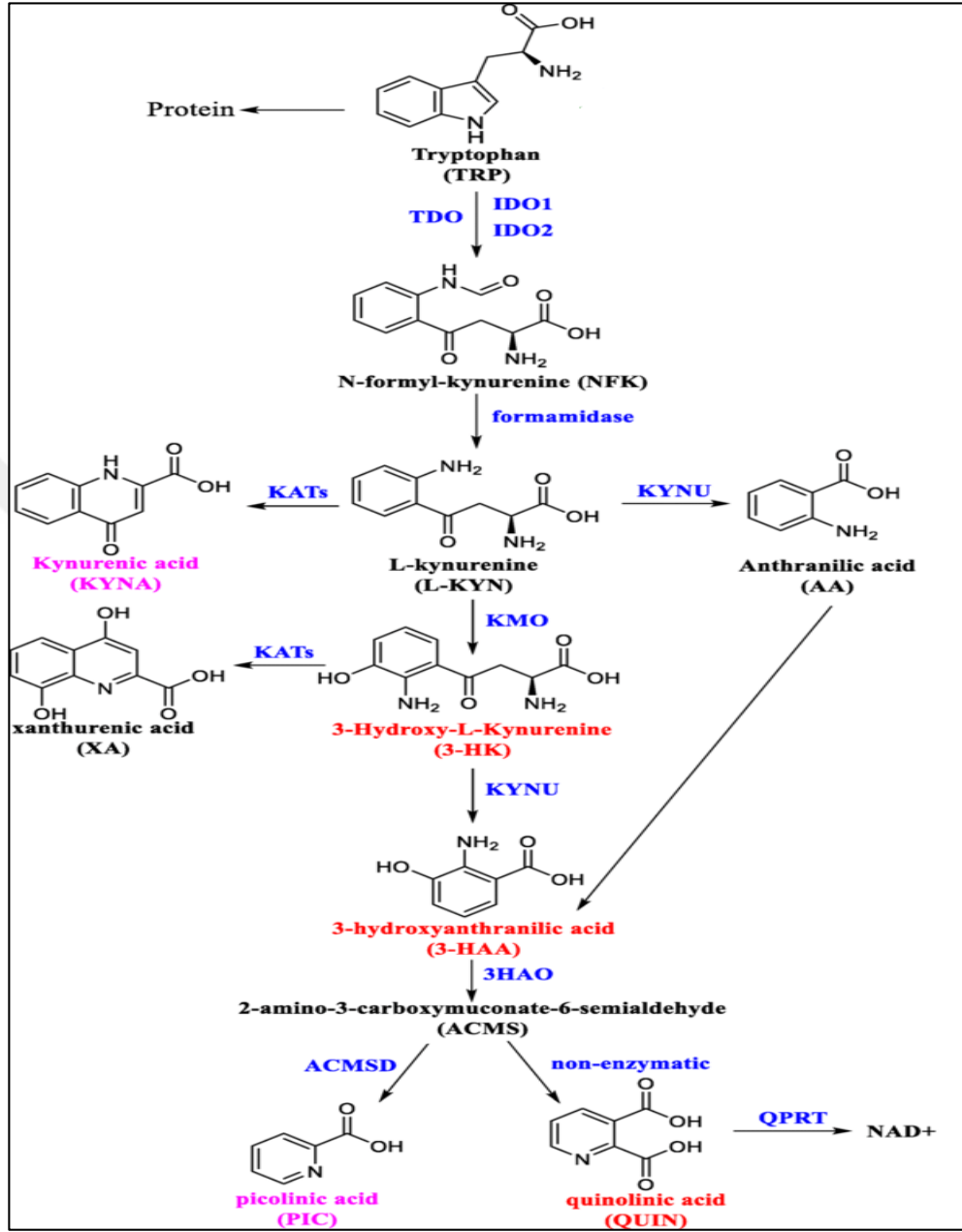
- kinüreninaz A tarafından antranilik asite (AA),
- KYN aminotransferaz (KAT) tarafından kinürenik asit (KYNA),
- KYN monooksijenaz (KMO: Kyn hidroksilaz olarak da bilinir) tarafından (3-HK)

Devamında, 3-HK de iki farklı metabolik yola ayrılır:

- KAT tarafından ksantürenik aside (XA) transamine edilir,
- Kinüreninaz B tarafından 3-hidroksiantranilik aside (3-HAA) hidrolize edilir.

3-HAA 3,4-dioksijenaz (3-HAAO) tarafından 2-amino-3-karboksimükonik asit-6-semialdehite (ACMS: akroleyl aminofumarat olarak da bilinir) daha ileri oksidasyona uğrar. ACMS de daha sonra iki dala ayrılır:

- ACMS'nin enzimatik olmayan bir siklizasyonla kinolinik aside (QUIN) dönüşmesini içerir. QUIN, çeşitli dönüşümler geçirerek oksitlenmiş NAD⁺ redoks kofaktörünün üretimine yol açar.
- ACMS'nin ACMS dekarboksilaz (ACMSD: pikolinat karboksilaz olarak da bilinir) tarafından AMS'ye (2-amino-3-mükonik asit-6-semialdehit) dekarboksilasyonunu içerir. AMS, enzimatik olmayan siklizasyonla pikolinik aside (PIC) dönüşür (**Şekil 9**).



Şekil 9. Triptofan-kinürenin yolağı [78]

TDO enzimi, normal koşullarda TRP'ı katalize etme kapasitesi açısından IDO enzime kıyasla çok daha güçlüdür. Buna karşın, IDO, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar gibi patofizyolojik bağışıklık aktivasyonu durumlarında; ayrıca otoimmün karaciğer hastalıkları, karaciğer tümörleri ve karaciğer nakli gibi klinik

senaryolarda sitokinler tarafından belirgin şekilde indüklenir. Bu durum, IDO'nun daha geniş bir etkiye sahip olduğunu gösterir ve bu enzimlerin karaciğer hastalıklarının patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir [79]. Yapılan çalışmalar, IDO ve TDO'nun viral hepatiti, otoimmün karaciğer hastalıklarını, MASLD, karaciğer sirozunu, karaciğer kanserini ve hatta karaciğer transplantasyonunu modüle edebildiğini göstermiştir. Bu yüzden bu enzimlerin antagonistlerinin karaciğer hastalıkları için yeni terapötik tedaviler sağlayabileceği düşünülmektedir [79]. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IFN- α , IFN- γ , TNF- α ve lipopolisakkaritler) IDO aktivitesini indükleyerek TRP metabolizmasını uyarır ve KYN üretiminin artmasına neden olur. Bu süreç, periferik kanda KYN/TRP oranının yükselmesine yol açar; söz konusu oran genellikle IDO enzim aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [80]. Ancak, bu oran yorumlanırken TDO aktivitesi ve albümin düzeyine bağlı TRP miktarı gibi diğer faktörler dikkate alınmadığından, sonuçların dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir [73].

Kinürenin yolağı metabolitleri, farklı ve bazen zıt özelliklere sahip metabolitlerden oluşmaktadır. Bu metabolitlerin sitotoksik/sitoprotektif, oksidan/antioksidan veya pro-/anti-inflamatuvar etkileri vardır. Örneğin, KYNA koruyucu bir etki gösterirken, QUIN ve 3-HK toksik etkilere sahiptir. Bu nedenle, kinürenin yolunun biyolojik etkisinin net bir şekilde anlaşılabilmesi için metabolitlerin konsantrasyonuna, yol boyunca yer alan enzimlerin aktivitelerine ve karmaşık geri bildirim döngülerine bakılması gerekmektedir [81].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Finansal Destek

Bu çalışma, 30.10.2023 tarih ve 796 sayılı kararı numarası ile Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Terminoloji güncellemesi kapsamında, tez başlığındaki “NAYKH” ibaresi “MASLD” ile değiştirilmiş olup, bu değişiklik aynı kurulun 16.05.2025 tarihli ve 095 sayılı kararıyla ayrıca onaylanmıştır. Bu proje Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından TTU-2025-9024 proje kodu ile desteklenmiştir. Ayrıca bu proje TÜBİTAK tarafından 1002-B/125S581 proje kodu ile de desteklenmiştir. Araştırmaya dâhil edilen tüm katılımcılara çalışmanın amacı ve tasarımı ayrıntılı şekilde açıklanmış, yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. Katılımcıların Seçimi ve Sınıflandırılması

Bu çalışma, prospektif vaka-kontrol tasarımında planlanmış olup Kasım 2023 – Mayıs 2025 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı , Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalı iş birliği ile yürütülmüştür. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, 20–69 yaş aralığında disglisemisi olan; prediyabet ve yeni tanı Tip 2 DM (henüz medikal tedavi başlanmamış) hastaları ile normoglisemik gönüllüler çalışmaya dâhil edilmiştir. Tüm katılımcılara ayrıntılı klinik değerlendirme,

laboratuvar analizleri ve karaciğer ultrasonografisi uygulanmıştır. Ultrasonografide hepatosteatoz derecesi ≥ 1 saptanan ve en az bir kardiyometabolik risk faktörü bulunan bireyler MASLD olarak tanımlanmıştır. Anlamlı alkol kullanımı olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Hepatosteatoz derecesi 0 olan katılımcılar ise MASLD olmayan kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Çalışmaya MASLD n=62 ve Kontrol n=28 olmak üzere toplam 90 katılımcı alındı.

Hem MASLD hem de kontrol grupları, glisemik durumlarına göre disglisemik ve normoglisemik alt gruplara ayrılmıştır. Bu çalışmada “disglisemi” terimi, glukoz metabolizmasındaki bozulmayı ifade eden bir üst kavram olarak prediyabet ve yeni tanı Tip 2 DM durumlarını kapsamaktadır. Sonuç olarak, iki ana grup olan MASLD ve kontrol grupları kendi içinde iki alt gruba ayrılarak toplam dört alt grup oluşturulmuştur:

1. MASLD (disglisemik); n=49
2. MASLD (normoglisemik); n=13
3. Kontrol (disglisemik) ; n=11
4. Kontrol (normoglisemik) ; n=17

3.2.1. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri

- 18-80 yaşlı hastalar,
- Katılımcının gönüllü olma isteği,
- Disglisemik gruplar için prediyabet tanısı almış olması veya yeni tanı almış Tip 2 DM olması ve henüz medikal tedaviye başlanmamış olması,

- Katılımcının kendisi tarafından çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam verilmiş olması

3.2.2. Çalışmaya dışlama kriterleri

- 18 yaşından küçük, 80 yaşından büyük hastalar
- Kişinin iletişime geçemeyeceğimiz derecede zekâ geriliği ve psikolojik rahatsızlıkları olması
- Aktif malignitesi olanlar
- MASLD tanımını dışlayan düzeyde alkol kullanımı (erkek ≥ 30 g/gün, kadın ≥ 20 g/gün)
- Akut enfeksiyon; kronik aktif enfeksiyonlar (örn. HBV, HCV, HIV vb.).
- Antigliserik tedavi kullanımı

3.3. Katılımcıların Verilerinin Toplanması

Katılımcıların demografik özellikleri, ek hastalıkları (hipertansiyon, hiperlipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar gibi), antropometrik ve BİA ölçümleri kaydedilmiştir. Ayrıca, Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan abdomen USG sonucunda hepatosteatoz derecesi ve USFF değerlendirilerek uygun veri tabanına kaydedilmiştir. Rutin tanı anında, 8 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinden serum glukoz seviyesi, karaciğer fonksiyon testleri, glikolize HbA1C değeri, lipid profili, açlık insülin düzeyi ve C-peptid düzeyi ölçülmüştür. Rutin analizler tamamlandıktan sonra kalan serumlar diğer biyomarkarları çalışmak üzere ependorflara alınarak -80°C 'de saklanmıştır.

3.4. Katılımcıların Ultrasonografik Görüntüleme ile Değerlendirmesi

Tüm katılımcılar, RS85 Prestige, Samsung Medison Co Ltd marka ultrason cihazı kullanılarak 1-7 MHz dalga boyunda konveks prob ile değerlendirilmiştir. Quantitative Ultrasound ve Tissue Attenuation Imaging yazılım sistemleri kullanılarak görüntüleme yapılmıştır. Katılımcılar, en az 6 saatlik açlık süresi sonrası sırtüstü pozisyonda incelenmiş ve sağ interkostal yaklaşım yöntemiyle hepatik yağ içeriği kantitatif olarak ölçülmüştür. İnterkostal aralığı artırmak için hastaların sağ eli başının üzerine konumlandırılmıştır.

Hepatosteatoz derecelendirmesi, karaciğer ekojenitesi renal korteks ekojenitesine göre yapılmış ve elde edilen sonuçlar uygun veri tabanına kaydedilmiştir. Tissue Attenuation Imaging (TAI) ve Tissue Scatter Distribution Imaging (TSI) ise RS85 Prestige, Samsung Medison Co Ltd marka ultrason cihazına ait özel görüntüleme yöntemleridir. TAI ve TSI sonuçlarına dayanarak USFF (%) değerleri cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı ve elde edilen veriler veritabanına kaydedildi.

3.5. Katılımcıların BİA parametreleri ve Antropometrik Ölçümleri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde, katılımcıların metabolik durumlarını objektif olarak değerlendirmek amacıyla rutin olarak yapılan vücut kompozisyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Ölçümler sırasında katılımcılara herhangi bir invaziv girişim uygulanmamıştır. Vücut kompozisyon analizleri, poliklinikte bulunan TANITA BC-418MA (Tanita Corp., Tokyo, Japonya) cihazı ile, üretici talimatlarına uygun

şekilde yapılmıştır. Ölçümlerde vücut yağ kütlesi (kg) ,gövde yağ kütlesi (kg), VKİ(kg/m²) ve segmental yağ dağılımı değerleri kaydedilmiştir. Bel ve kalça çevresi ölçümleri, katılımcı ayakta dururken esnek mezura kullanılarak; bel çevresi belin en dar, kalça çevresi ise kalçanın en geniş noktasından alınmıştır. Ölçümler arası tutarlılığı sağlamak amacıyla, BIA ölçümleri ve antropometrik değerlendirmeler tek bir araştırmacı tarafından standart protokole uygun olarak yapılmıştır.Elde edilen tüm veriler çalışma veri tabanına kaydedilmiştir.

3.6. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizleri

Katılımcılardan onam alındıktan sonra, tedavi öncesi bazı rutin kan tahlilleri için antekübital venden yaklaşık 25 ml venöz kan, antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınmıştır. Alınan kan örnekleri, pıhtılaşma tamamlandıktan sonra 3400 rpm’de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serumlar, rutin analizler tamamlandıktan sonra ependorflara alınarak -80°C’de saklanmıştır.

Rutin analizler kapsamında değerlendirilen parametrelerden açlık glukozu (mg/dL) düzeyleri glukoz oksidaz enzimatik yöntemiyle; albümin (g/dL) düzeyleri Bromkrezol Yeşili (BCG) kolorimetrik yöntemiyle; serum TC (mg/dL), HDL-C (mg/dL) ve trigliserid (mg/dL) düzeyleri ise enzimatik yöntemle belirlenmiştir. HDL-C, eliminasyon/katalaz yöntemiyle çalışılmıştır. Serum LDL-C (mg/dL) düzeyleri, trigliserid <400 mg/dL olan örneklerde Friedewald formülüyle; ≥400 mg/dL olan örneklerde ise enzimatik yöntemle hesaplanmıştır:

Friedewald Formülü: LDL-C = Total Kolesterol - (HDL-C+ VLDL)

$$\text{VLDL} = \text{TG} / 5$$

Total bilirubin (mg/dL) ve direkt bilirubin (mg/dL) düzeyleri Vanadat Oksidasyon yöntemiyle; AST (U/L), ALT (U/L) ve GGT (U/L) düzeyleri modifiye IFCC yöntemiyle; ALP (U/L) düzeyi ise IFCC referans yöntemi ile belirlenmiştir. Tüm biyokimyasal parametreler Siemens Healthineers® ticari kitleri kullanılarak Siemens Advia Chemistry XPT sistem otoanalizöründe fotometrik yöntemle analiz edilmiştir. Tam kan sayımı (CBC) kapsamında trombosit sayımı, Beckman Coulter® DxH 900 hematoloji otoanalizörü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Açlık insülin (mU/L) ve (25-OH) D Vitamini (ng/mL) düzeyleri kemilüminesans immünoassay (CLIA) yöntemiyle Siemens ADVIA Centaur XPT hormon analizöründe ölçülmüştür.

C-peptid (ng/mL) ve interlökin-6 (IL-6, pg/mL) düzeyleri elektro-kemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemiyle Cobas 6000 (Elecsys, Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland) cihazında çalışılmıştır.

C-reaktif protein (CRP, mg/L) düzeyleri ise nefelometrik yöntemle IMMAGE 800 (Beckman Coulter Inc., California, USA) cihazında analiz edilmiştir. Alt ölçüm limiti 1 mg/dL, normal referans aralığı 0-5 mg/dL olarak verilmiştir.

TNF- α düzeyleri, ELISA kiti kullanılarak (Diasource ImmunoAssays , Cat. No: KAP1751, Louvain-la-Neuve, Belçika) üretici talimatlarına uygun şekilde ölçülmüştür. Kitin alt ölçüm limiti 0,7 pg/mL, ölçüm aralığı 7–518 pg/mL olarak

bildirilmiştir. Normal referans aralığı 4,6–12,4 pg/mL’dir. Çalışma içi değişkenlik katsayısı (CV) <%7, çalışmalar arası CV <%5 olarak belirtilmiştir.

HbA1c düzeyi, iyon değiştirici yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanılarak Tosoh G8 cihazında belirlenmiştir. İnsülin direnci değerlendirmesinde HOMA-IR indeksi hesaplanmıştır.

Çalışma gününde alınan serum örneklerinde HA, TIMP-1, PIIINP ve FGF-21 düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. Bu analizlerde kullanılan ELISA yöntemi için yıkama işlemleri Biotek marka EL×50 Bioelisa Washer (Bio-Tec Instruments, Inc.) cihazıyla yapılmış; absorban okumaları ise Biotek marka EL×800 UV Universal Microplate Reader (Bio-Tec Instruments, Inc.) cihazıyla gerçekleştirilmiştir.

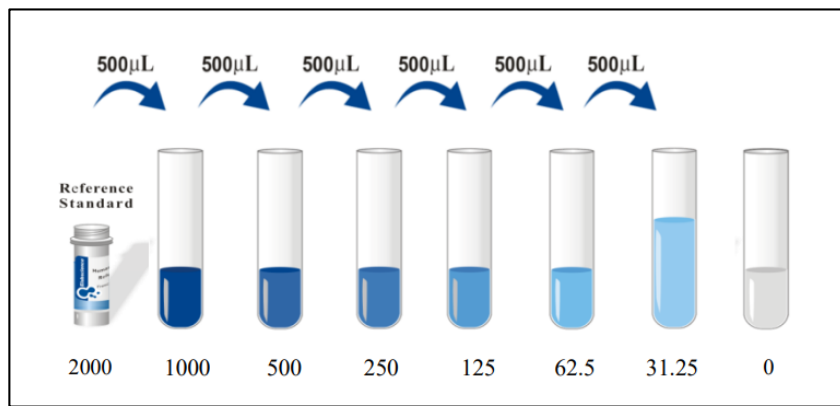
Kynurenin yolu metabolitleri (TRP, KYN, 3-HK, KYNA, XA, QUIN, AA, PIC, 3-HAA) Agilent HPLC sistemine bağlı Ultivo tandem kütle spektrometresinde (6465B, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) LC-MS/MS yöntemi ile analiz edilmiştir.

3.7. Analizlerin Yapılması

3.7.1. Serum FGF 21 düzeyi ölçümü

Serum FGF 21 düzeyi ölçümü Elabscience marka E-EL-H0074 katalog numaralı kantitatif ELISA (Enzim ilişkili immunosorbent assay) kiti ile çalışılmıştır. Bu ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibine dayanmaktadır. Numuneler (veya standartlar), insan FGF-21’e özgü antikor ile önceden kaplanmış

mikro ELISA plakasındaki kuyucuklara eklenir ve bu özgül antikorla bağlanır. Daha sonra, biotin ile işaretlenmiş insan FGF-21'e özgü deteksiyon antikoru ve Avidin–Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı sırasıyla her kuyucuğa eklenir ve inkübasyona bırakılır. Serbest bileşenler yıkama adımı ile uzaklaştırılır. Her kuyucuğa substrat çözeltisi eklenir. Sadece insan FGF-21, biotinli deteksiyon antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma solüsyonu ilavesiyle sonlandırılır ve renk sarıya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Elde edilen OD değeri, insan FGF-21 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Numunelerdeki insan FGF-21 konsantrasyonu, standartlardan elde edilen absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğri ile karşılaştırılarak hesaplanır. Ticari Human FGF 21 kitinin alt ölçüm limiti 18,75 pg/mL ; ölçüm aralığı 31,25-2000 pg/mL'dir.



Şekil 10. FGF-21(pg/mL) ELISA kit standartların hazırlanması

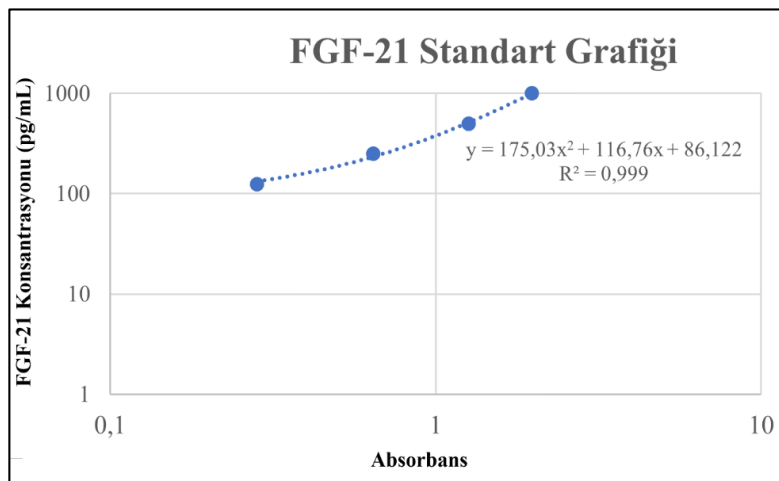
FGF-21 ELISA Test Protokolü:

1. Standartların hazırlanması: referans standart tüpüne 1 mL standart seyreltme solüsyonu (diluent) eklendi. Oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra, pipetle iyice karıştırılarak homojen bir stok çözelti (2000 pg/mL) elde edildi. Ardından **Şekil 10**'da gösterildiği şekilde, ardışık (seri) dilüsyonlar yapılarak sırasıyla 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25 ve 0 pg/mL konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlandı.
2. Her bir kuyucuğa, uygun dilüsyondaki standart, blank (0 pg/mL) ve numunelerden 100 µL eklendi.
3. Plaka, filmle kapatılarak 37°C'de 90 dakika inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvılar boşaltıldı, ancak bu aşamada yıkama yapılmadı.
5. Her bir kuyucuğa 100 µL biotin ile işaretlenmiş deteksiyon antikoru (çalışma solüsyonu) eklendi.
6. Plaka yeni bir filmle kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
7. Film çıkarıldıktan sonra, her bir kuyucuğa 350 µL yıkama tamponu eklenerek 3 kez yıkama işlemi uygulandı.
8. Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat (çalışma solüsyonu) eklendi.
9. Plaka yeni bir filmle kapatılarak 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
10. Film çıkarıldıktan sonra her bir kuyucuğa 350 µL yıkama tamponu eklenerek 5 kez yıkama işlemi gerçekleştirildi.
11. Her kuyucuğa 90 µL substrat çözeltisi eklendi.

12. Plaka, yeni bir filmle kapatılarak 37°C’de karanlık ortamda yaklaşık 15 dakika inkübe edildi.
13. Reaksiyonu durdurmak amacıyla her kuyucuğa 50 µL durdurucu solüsyon eklendi.
14. Optik yoğunluk (OD) değerleri, mikrotitre plaka okuyucusunda 450 nm dalga boyunda hemen ölçüldü

Hesaplama:

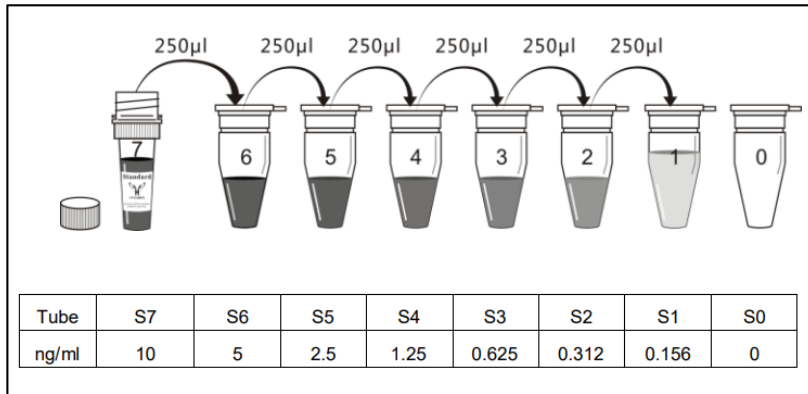
Standart ve numune kuyucuklarından elde edilen absorbans (OD) değerlerinden, blank (0 pg/mL) kuyucuğunun absorbans değeri çıkarılarak düzeltilmiş OD değerleri elde edilmiştir. Standartların bilinen konsantrasyonları ve karşılık gelen düzeltilmiş absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuş; bu eğriden elde edilen regresyon denklemi aracılığıyla, numunelerdeki FGF-21 düzeyleri pg/mL cinsinden hesaplanmıştır (**Şekil 11**).



Şekil 11. FGF-21 (pg/mL) konsantrasyonu ile absorbans arasındaki standart eğri

3.7.2. Hiyalüronik asit düzeyi ölçümü

Serum Hiyalüronik asit (HA) düzeyi ölçümü Cusabio marka CSB-E04805h katalog numaralı kantitatif ELISA kiti ile çalışılmıştır. Bu ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibine dayanmaktadır. Numuneler (veya standartlar), insan HA'a özgü antikor ile önceden kaplanmış mikro ELISA plakasındaki kuyucuklara eklenir ve bu özgül antikorla bağlanır. Bağlanmamış bileşenler yıkama adımıyla uzaklaştırıldıktan sonra, kuyucuklara HA'ya özgü biotin ile işaretlenmiş ikinci bir antikor eklenir. Takiben yapılan yıkama sonrası, avidin ile konjuge edilmiş horseradish peroksidaz (HRP) içeren çözelti ilave edilir. Serbest avidin-enzim kompleksleri tekrar yıkama adımıyla uzaklaştırılır. Ardından, kuyucuklara substrat çözeltisi eklenerek mavi renk gelişimi sağlanır. Gelişen rengin yoğunluğu, örnekteki HA miktarıyla doğru orantılıdır. Reaksiyon durdurulduktan sonra optik yoğunluk (OD) değerleri ölçülerek numunelerdeki HA konsantrasyonları hesaplanır. Ticari Human HA kitinin alt ölçüm limiti 0,039 ng/mL; ölçüm aralığı 0,156-10 ng/mL'dir.



Şekil 12. HA (ng/mL) ELISA kit standartların hazırlanması

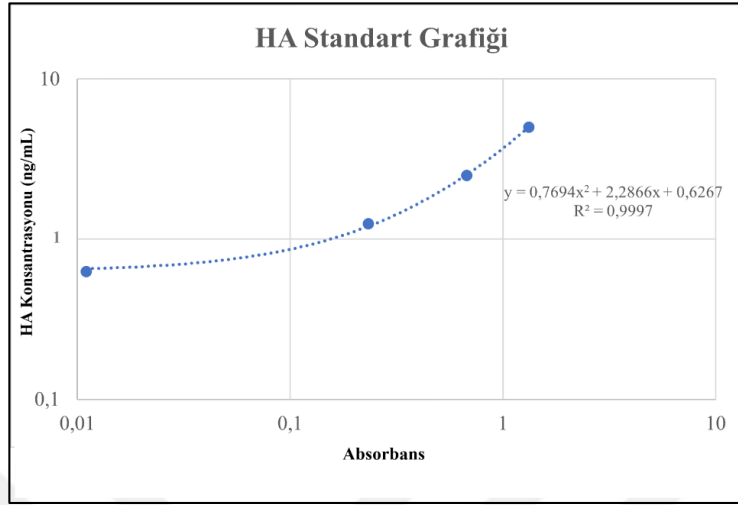
HA ELISA Test Protokolü

1. Serum Örneklerinin Hazırlanması: Serum örnekleri test öncesinde, 1:100 oranında seyreltme tamponu ile seyreltilmiştir. Bu işlem için 10 µL serum örneği, 40 µL seyreltme tamponu ile karıştırılarak ilk dilüsyon hazırlanmış; ardından bu karışımdan 15 µL alınarak 285 µL seyreltme tamponuna eklenmiş ve böylece nihai 1:100 seyreltme oranı elde edilmiştir.
2. Standartların Hazırlanması: Referans standart tüpüne 1 mL standart seyreltme solüsyonu (diluent) eklenmiş, oda sıcaklığında 15 dakika bekletildikten sonra pipetle karıştırılarak homojen bir stok çözelti (10 ng/mL) elde edilmiştir. Bu stok çözeltiden yararlanılarak, **şekil 12’de** gösterildiği şekilde ardışık (seri) dilüsyonlar yapılarak sırasıyla 5 ng/mL, 2,5 ng/mL, 1,25 ng/mL, 0,625 ng/mL, 0,312 ng/mL, 0,156 ng/mL ve 0 ng/mL konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlanmıştır.
3. Her bir kuyucuğa, uygun dilüsyondaki standartlar, blank (0 ng/mL) ve seyreltilmiş serum numunelerinden 100 µL eklenmiştir.
4. Plaka, kit ile birlikte verilen filmle kapatılarak 37°C’de 2 saat inkübe edilmiştir.
5. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvılar boşaltılmış, ancak bu aşamada yıkama işlemi uygulanmamıştır.
6. Her kuyucuğa 100 µL biotin ile işaretlenmiş deteksiyon antikoru (çalışma solüsyonu) eklenmiştir.

7. Plaka, yeni bir filmle kapatılarak 37°C’de 1 saat inkübe edilmiştir.
8. İnkübasyonun ardından, her bir kuyucuğa 200 µL yıkama tamponu eklenerek 2 kez yıkama işlemi uygulanmıştır.
9. Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat (çalışma solüsyonu) eklenmiştir.
10. Plaka, yeni bir filmle kapatılarak 37°C’de 1 saat inkübe edilmiştir.
11. İnkübasyon sonrası, her kuyucuğa 200 µL yıkama tamponu eklenerek 5 kez yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir.
12. Her kuyucuğa 90 µL substrat çözeltisi eklenmiştir.
13. Plaka, yeni bir filmle kapatılarak 37°C’de karanlık ortamda 15–30 dakika inkübe edilmiştir.
14. Reaksiyonu durdurmak amacıyla her kuyucuğa 50 µL durdurucu solüsyon eklenmiştir.
15. Optik yoğunluk (OD) değerleri, mikrotitre plaka okuyucusunda 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

Hesaplama:

Standart ve numune kuyucuklarından elde edilen absorbans (OD) değerlerinden, blank (0 ng/mL) kuyucuğunun absorbans değeri çıkarılarak düzeltilmiş OD değerleri elde edilmiştir. Standartların bilinen konsantrasyonları ve karşılık gelen düzeltilmiş absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuş; bu eğriden elde edilen regresyon denklemi aracılığıyla, numunelerdeki HA düzeyleri ng/ml cinsinden hesaplanmıştır (**Şekil 13**).

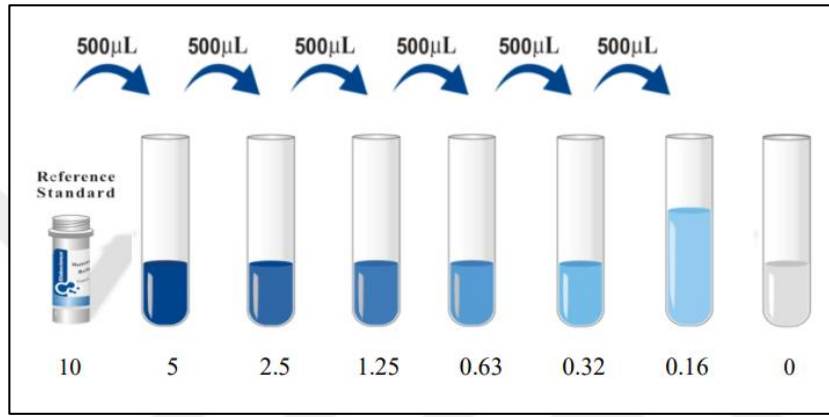


Şekil 13. HA (ng/mL) konsantrasyonu ile absorbans arasındaki standart eğri

3.7.3. Serum TIMP-1 düzeyi ölçümü

Serum TIMP-1 düzeyi ölçümü Elabscience marka E-EL-H0184 katalog numaralı kantitatif ELİSA kiti ile çalışılmıştır. Bu ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibine dayanmaktadır. Numuneler (veya standartlar), insan TIMP-1'e özgü antikor ile önceden kaplanmış mikro ELISA plakasındaki kuyucuklara eklenir ve bu özgül antikorla bağlanır. Daha sonra, biotin ile işaretlenmiş insan TIMP-1'e özgü deteksiyon antikor ve Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı sırasıyla her kuyucuğa eklenir ve inkübasyona bırakılır. Serbest bileşenler yıkama adımı ile uzaklaştırılır. Her kuyucuğa substrat çözeltisi eklenir. Sadece insan TIMP-1, biotinli deteksiyon antikor ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma solüsyonu ilavesiyle sonlandırılır ve renk saraya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Elde edilen OD değeri, insan TIMP-1 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Numunelerdeki insan TIMP-1

konsantrasyonu, standartlardan elde edilen absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğri ile karşılaştırılarak hesaplanır. Ticari Human TIMP-1 kitinin alt ölçüm limiti 0,09 ng/mL; ölçüm aralığı 0,16-10 ng/mL'dir.



şekil 14. TIMP-1 (ng/mL) ELISA kit standartların hazırlanması

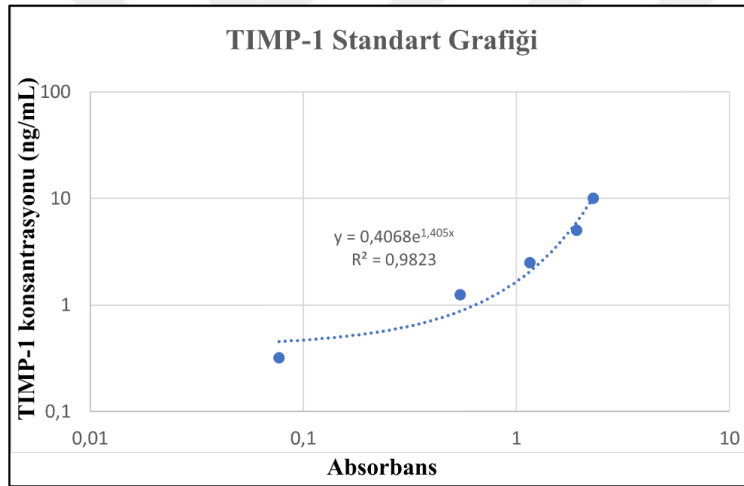
TIMP-1 ELISA Test Protokolü

1. Serum Örneklerinin Hazırlanması: Serum örnekleri test öncesinde, 1:20 oranında seyreltme tamponu ile seyreltilmiştir.
2. Standartların Hazırlanması: Referans standart tüpüne 1 mL standart seyreltme solüsyonu (diluent) eklenmiş, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra pipetle karıştırılarak homojen bir stok çözelti (10 ng/mL) elde edilmiştir. Bu stok çözeltiden yararlanılarak, **şekil 14**'de gösterildiği şekilde ardışık (seri) dilüsyonlar yapılarak sırasıyla 5 ng/mL, 2,5 ng/mL, 1,25 ng/mL, 0,625 ng/mL, 0,312 ng/mL, 0,156 ng/mL ve 0 ng/mL konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlanmıştır.

3. Her bir kuyucuğa, uygun dilüsyondaki standartlar, blank (0 ng/mL) ve seyreltilmiş serum numunelerinden 100 µL eklenmiştir.
4. Plaka, kit ile birlikte verilen filmle kapatılarak 37°C’de 90 dakika inkübe edilmiştir.
5. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvılar boşaltılmış, ancak bu aşamada yıkama işlemi uygulanmamıştır.
6. Her kuyucuğa 100 µL biotin ile işaretlenmiş deteksiyon antikoru (çalışma solüsyonu) eklenmiştir.
7. Plaka, yeni bir filmle kapatılarak 37°C’de 1 saat inkübe edilmiştir.
8. İnkübasyonun ardından, her bir kuyucuğa 350 µL yıkama tamponu eklenerek 3 kez yıkama işlemi uygulanmıştır.
9. Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat (çalışma solüsyonu) eklenmiştir.
10. Plaka, yeni bir filmle kapatılarak 37°C’de 30 dakika inkübe edilmiştir.
11. İnkübasyon sonrası, her kuyucuğa 350 µL yıkama tamponu eklenerek 5 kez yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir.
12. Her kuyucuğa 90 µL substrat çözeltisi eklenmiştir.
13. Plaka, yeni bir filmle kapatılarak 37°C’de karanlık ortamda 15 dakika inkübe edilmiştir.
14. Reaksiyonu durdurmak amacıyla her kuyucuğa 50 µL durdurucu solüsyon eklenmiştir.
15. Optik yoğunluk (OD) değerleri, mikrotitre plaka okuyucusunda 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

Hesaplanması:

Standart ve numune kuyucuklarından elde edilen absorbans (OD) değerlerinden, blank (0 ng/mL) kuyucuğunun absorbans değeri çıkarılarak düzeltilmiş OD değerleri elde edilmiştir. Standartların bilinen konsantrasyonları ve karşılık gelen düzeltilmiş absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuş; bu eğriden elde edilen regresyon denklemi aracılığıyla, numunelerdeki TIMP düzeyleri ng/mL cinsinden hesaplanmıştır (Şekil 15).

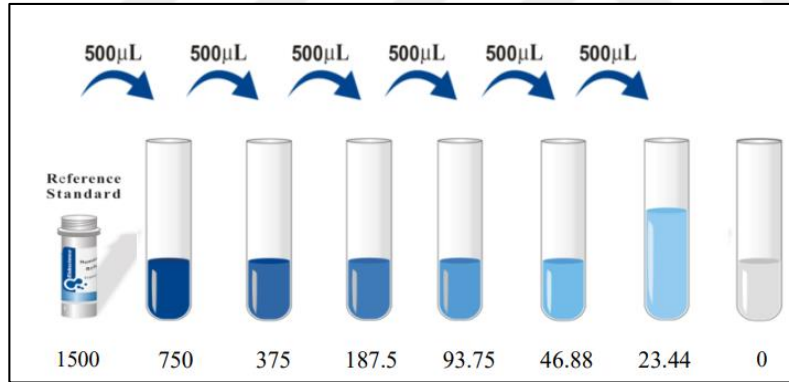


Şekil 15. TIMP-1(ng/mL) konsantrasyonu ile absorbans arasındaki standart eğri

3.7.4. Serum PIIINP düzeyi ölçümü

Serum PIIINP düzeyi ölçümü Elabscience marka E-EL-H0183 katalog numaralı kantitatif ELISA kiti ile çalışılmıştır. Bu ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibine dayanmaktadır. Numuneler (veya standartlar), insan PIIINP'e özgü antikor ile önceden kaplanmış mikro ELISA plakasındaki kuyucuklara eklenir ve bu özgül antikorla bağlanır. Daha sonra, biotin ile işaretlenmiş insan PIIINP'e özgü deteksiyon antikor ve Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı sırasıyla her kuyucuğa

eklenir ve inkübasyona bırakılır. Serbest bileşenler yıkama adımı ile uzaklaştırılır. Her kuyucuğa substrat çözeltisi eklenir. Sadece insan PIIINP, biotinli deteksiyon antikoru ve Avidin- PIIINP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma solüsyonu ilavesiyle sonlandırılır ve renk saraya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Elde edilen OD değeri, insan PIIINP konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Numunelerdeki insan PIIINP konsantrasyonu, standartlardan elde edilen absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğri ile karşılaştırılarak hesaplanır. Ticari Human PIIINP kitinin alt ölçüm limiti 14,06 pg/mL ; ölçüm aralığı 23,44-1500 pg/mL’dir.



Şekil 16. PIIINP (pg/mL) ELISA kit standartların hazırlanması

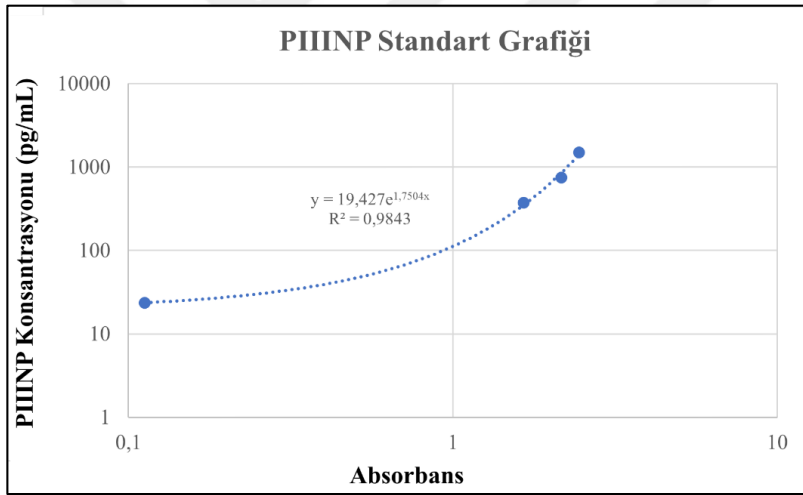
PIIINP ELISA Test Protokolü:

1. Standartların hazırlanması: referans standart tüpüne 1 mL standart seyreltme solüsyonu (diluent) eklendi. Oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra, pipetle iyice karıştırılarak homojen bir stok çözelti (1500 pg/mL) elde edildi. Ardından **Şekil 16**’da gösterildiği şekilde, ardışık

- (seri) dilüsyonlar yapılarak sırasıyla 750, 375, 187,5 ,93,75, 46,88, 23,44 ve 0 pg/mL konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlandı.
2. Her bir kuyucuğa, uygun dilüsyondaki standart, blank (0 pg/mL) ve numunelerden 100 µL eklendi.
 3. Plaka, filmle kapatılarak 37°C’de 90 dakika inkübe edildi.
 4. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvılar boşaltıldı, ancak bu aşamada yıkama yapılmadı.
 5. Her bir kuyucuğa 100 µL biotin ile işaretlenmiş deteksiyon antikoru (çalışma solüsyonu) eklendi.
 6. Plaka yeni bir filmle kapatılarak 37°C’de 1 saat inkübe edildi.
 7. Film çıkarıldıktan sonra, her bir kuyucuğa 350 µL yıkama tamponu eklenerek 3 kez yıkama işlemi uygulandı.
 8. Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat (çalışma solüsyonu) eklendi.
 9. Plaka yeni bir filmle kapatılarak 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.
 10. Film çıkarıldıktan sonra her bir kuyucuğa 350 µL yıkama tamponu eklenerek 5 kez yıkama işlemi gerçekleştirildi.
 11. Her kuyucuğa 90 µL substrat çözeltisi eklendi.
 12. Plaka, yeni bir filmle kapatılarak 37°C’de karanlık ortamda yaklaşık 15 dakika inkübe edildi.
 13. Reaksiyonu durdurmak amacıyla her kuyucuğa 50 µL durdurucu solüsyon eklendi.
 14. Optik yoğunluk (OD) değerleri, mikrotitre plaka okuyucusunda 450 nm dalga boyunda hemen ölçüldü.

Hesaplama:

Standart ve numune kuyucuklarından elde edilen absorbands (OD) değerlerinden, blank (0 pg/mL) kuyucuğunun değeri çıkarılarak düzeltilmiş OD değerleri elde edilmiştir. Standartların bilinen konsantrasyonları ile bu düzeltilmiş absorbands değerleri kullanılarak bir standart eğri oluşturulmuş; elde edilen regresyon denklemi aracılığıyla numunelerdeki PIIINP düzeyleri pg/mL cinsinden hesaplanmıştır. Hesaplanan bu değerler, ardından ng/mL birimine dönüştürülmüştür (Şekil 17).

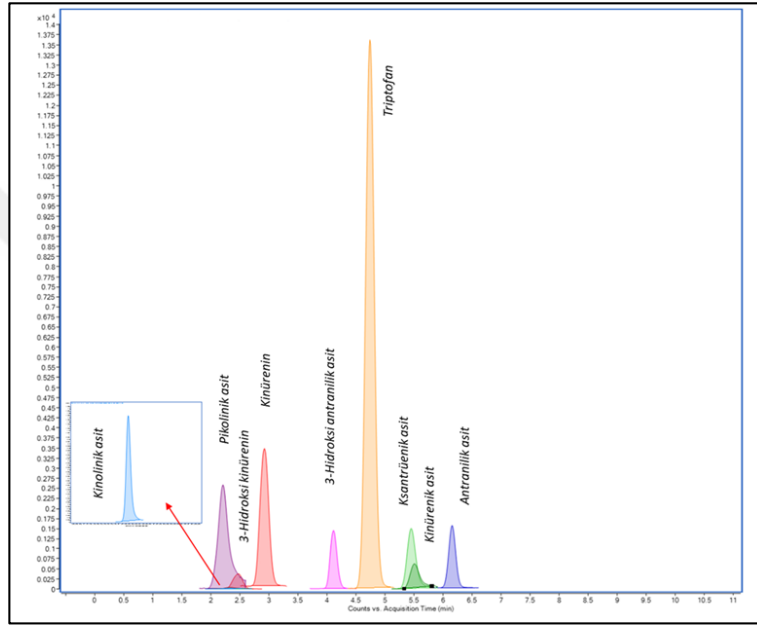


Şekil 17. PIIINP (pg/mL) konsantrasyonu ile absorbands arasındaki standart eğri

3.8. LC-MS/MS Yöntemi ile Triptofan-Kinürenin Yolu Metabolitlerinin Analizi

Numune analizleri, Agilent HPLC sistemine bağlı Ultivo tandem kütle spektrometresinde (6465B, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) gerçekleştirildi. Kinürenin yolak metabolitlerinin analizleri, CE-IVD sertifikalı valide edilmiş ticari Jasem Kinürenin Yolak Metabolitleri LC-MS/MS analiz kiti (Sem Laboratuar Cihazları Pazarlama San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye)

kullanılarak yapıldı (**Şekil 18**). Analitik çalışma süreci, ilgili ticari ürüne ait mobil fazlar (mobil faz A ve B), analitik kolon, kalibrantlar, kararlı izotop etiketli iç standart (IS) karışımı ve numune hazırlık reaktifleri kullanılarak tamamlandı.



Şekil 18. Kinürenin yolak metabolitlerine ait ekstrakte edilmiş iyon kromatogramları

3.8.1. Kinürenin yolak metabolitleri analizi için numune hazırlığı

Kalibratör Setinin hazırlanması; 100 µl kalibratör HPLC viali içerisine alındı, 50 µl iç standard eklenir ve 400 µl Reaktif-1 ile seyreltilerek LC-MS/MS sistemine enjekte edildi. Her bir numune için, 100 µL serum/plazma/kontrol örneği eppendorf tüpüne alındı. Ardından 50 µL iç standart ilave edildi ve 400 µL Reaktif-1 eklenerek protein çöktürme işlemi uygulandı. Karışım 5 s boyunca vortexlendi ve 4500 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen üst faz dikkatlice HPLC vialine aktarıldı ve LC-MS/MS sistemine enjekte edildi.

3.8.2. Kinürenin yolak metabolitleri ms parametreleri

Pozitif elektrosprey iyonizasyon (ESI), kinürenin yolak metabolitleri ve ilgili IS'nin protonlanmış formu ($m/z = [M+1]^+$) olarak saptanması için tatbik edildi. Kinürenin yolak metabolitleri MS/MS dedeksiyonu çoklu reaksiyon izleme (MRM) modunda, her bir öncül iyon-ürün iyon kütle geçişi (precursor ion-product ion) için ortak değeri temsil eden voltaj biriminde (fragmentor voltage) ve her ürün iyonu için özel bir değere sahip optimum çarpışma enerjileri (collison energy voltage) ile elde edildi (**Tablo 4**). Kinürenin yolu metabolitlerinin atanan IS'ye pik alan oranı, hedeflenen kinürenin yolak metabolitlerinin konsantrasyonunun tespitinde değerlendirildi. Sistemin çalıştırılması için Agilent MassHunter Data Acquisition yazılımı, kantitatif ve kalitatif işlemler için ise sırasıyla MassHunter Quantitative Analysis ve Qualitative Analysis yazılımları kullanıldı.

Tablo 4. Kinürenin yolak metabolitlerinin MRM koşulları

<i>Analit</i>	<i>Öncül İyon (m/z)</i>	<i>Ürün İyon (m/z)</i>	<i>FV (V)</i>	<i>CE (V)</i>	<i>Polarite</i>
KYNA (µM)	190	144	90	18	Pozitif
	190	116	90	34	Pozitif
	190	172	90	10	Pozitif
KYN (µM)	209.2	192	80	4	Pozitif
	209.2	146	80	18	Pozitif
	209.2	94	80	12	Pozitif
QUIN (µM)	166	122.1	80	6	Pozitif
	166	78	80	12	Pozitif
3-HK (µM)	225.1	110	90	15	Pozitif
	225.1	208	90	4	Pozitif
	225.1	166.1	90	12	Pozitif
PIC (µM)	124.1	78	60	21	Pozitif
	124.1	106.2	60	6	Pozitif
XA (µM)	206	160.1	100	18	Pozitif
	206	188	100	10	Pozitif
	206	132	100	30	Pozitif
3-HAA (µM)	154.1	136.1	50	8	Pozitif
	154.1	108	50	21	Pozitif
AA (µM)	138.2	120.1	50	8	Pozitif
	138.2	92	50	21	Pozitif
TRP (µM)	205.1	188	60	6	Pozitif
	205.1	146	60	15	Pozitif

3.9. Noninvazive Skorların Hesaplanması

Çalışmamızda hesapladığımız noninvazive skorlara (FIB-4, FLI, APRI, NFS ve ELF) ait formüller aşağıda sunulmuştur:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Yaş} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Trombosit sayısı} (\times 10^9/\text{L}) \times (\sqrt{\text{ALT} (\frac{\text{U}}{\text{L}})})}$$

$$\text{FLI} = \frac{(e^{0,953 \times \log(\text{trigliserit}) + 0,139 \times \text{VKI} + 0,718 \times \log(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{bel çevresi} - 15,745})}{(1 + e^{0,953 \times \log(\text{trigliserit}) + 0,139 \times \text{VKI} + 0,718 \times \log(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{bel çevresi} - 15,745})} \times 100$$

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST Değeri}}{\text{AST'in Normal Üst Sınırı}}}{\text{Trombosit Sayısı} (\frac{\times 10^9}{\text{L}})} \times 100$$

$$\text{NFS} = -1,675 + (0,037 \times \text{yaş (yıl)}) + (0,094 \times \text{VKI} (\frac{\text{kg}}{\text{m}^2})) + (1,13 \times \text{BAG/DM (var=1, yok=0)}) + (0,99 \times \frac{\text{AST}}{\text{ALT}}) - (0,013 \times \text{trombosit} (\frac{\times 10^9}{\text{L}})) - (0,66 \times \text{albumin} (\frac{\text{g}}{\text{dL}}))$$

$$\text{ELF} = (-7,412) + (\ln(\text{HA}) \times 0,681) + (\ln(\text{PIIINP}) \times 0,775) + (\ln(\text{TIMP1}) \times 0,494) + 10$$

3.10. Veri Analizi-İstatistiksel Yöntemler

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 paket programı ile analiz edildi. Verilerin grafiksel gösterimi Graphad Prism software kullanıldı. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ortalama±standart sapma veya ortanca (IQR:interquartile range) ile verildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher Exact ve Fisher Halton Freeman testleri kullanıldı. Bağımsız iki grupta parametrik sayısal verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda T testi, nonparametrik sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrik sayısal değişkenlerin bağımsız ikiden fazla grupta dağılımı One Way ANOVA testi ile değerlendirildi. ANOVA test sonucu

anlamalı olan gruplarda post hoc testi için Tukey analizi kullanıldı. Nonparametrik verilerin bağımsız ikiden fazla grupta dağılımında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis test sonucu istatistiksel olarak anlamlı veriler için post hoc analizde Mann Whitney U testi kullanıldı ve Dunn-bonferoni düzeltmesi uygulandı. Nonparametrik sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: 0,00–0,24 arası korelasyonlar zayıf, 0,25–0,49 arası orta düzeyde, 0,50–0,74 arası güçlü, 0,75–1,00 arası ise çok güçlü ilişki korelasyon olarak kabul edildi. MASLD tanısını öngörmede radyolojik veriler, serum biyobelirteçler, noninvaziv skorlar, kinürenin yolu metabolitleri, BİA parametreleri ve antropometrik ölçümler ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Analizi ile değerlendirildi. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. MASLD ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışmaya MASLD tanılı 62 kişi ve 28 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 90 katılımcı dahil edildi. MASLD ve kontrol gruplarına ait demografik verilerin dağılımı **Tablo 5**'de sunulmuştur. MASLD grubunda cinsiyet dağılımı 35 kadın/27 erkek, kontrol grubunda ise 20 kadın/8 erkek olarak saptandı. MASLD grubunda yaş ortalaması $49,03 \pm 11,06$ yıl, kontrol grubunda $41,11 \pm 11,82$ yıl olarak bulundu. İki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı ile ailede diyabet ve hipertansiyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 5. MASLD ve kontrol gruplarında demografik verilerin dağılımı

	MASLD (n=62)	Kontrol (n=28)	p değeri
Yaş (yıl)	49,03±11,06	41,11±11,82	0,051 ^a
Cinsiyet			
Kadın	35 (56,5)	20 (71,4)	0,177 ^b
Erkek	27 (43,5)	8 (28,6)	
Sigara içme			
Var	18 (29,0)	11 (39,3)	0,335 ^b
Yok	44 (71,0)	17 (60,7)	
Sosyal içicilik			
Var	8 (12,9)	6 (21,4)	0,352 ^c
Yok	54 (87,1)	22 (78,6)	
Ailede diyabet			
Var	37 (59,7)	12 (42,9)	0,138 ^b
Yok	25 (40,3)	16 (57,1)	
Hipertansiyon			
Var	13 (21,0)	1 (3,6)	0,056 ^c
Yok	49 (79,0)	27 (96,4)	
Ortalama±Standart Sapma, n (%)			
^a : Bağımsız Gruplarda T testi			
^b Pearson Ki-kare testi			
^c : Fisher Exact Testi			
*: p<0,05			

MASLD ve kontrol grubu arasında kardiyometabolik risk faktörlerinin dağılımı **Tablo 6**'da verilmiştir. MASLD grubunda Tip 2 DM sıklığı ile VKİ (≥ 25 kg/m²), bel çevresi (erkeklerde ≥ 94 cm; kadınlarda ≥ 80 cm) ve trigliserit (TG) düzeyleri (>150 mg/dL) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,007$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). MASLD ve kontrol grubu arasında prediyabet sıklığı, HDL-C düzeyi ve hipertansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 6. MASLD ve kontrol gruplarında kardiyometabolik risk faktörlerinin dağılımı

Kardiyometabolik Risk Faktörü	MASLD (n=62)	Kontrol (n=28)	p değeri
Tip 2 DM			
Var	21 (33,9)	2 (7,1)	0,007 ^{a*}
Yok	41 (66,1)	26 (92,9)	
Prediyabet			
Var	28 (45,2)	9 (32,1)	0,245 ^a
Yok	34 (54,8)	19 (67,9)	
VKİ ≥ 25 kg/m²			
Var	52 (83,9)	11 (39,3)	$<0,001^{a*}$
Yok	10 (16,1)	17 (60,7)	
Bel çevresi; Erkeklerde ≥ 94 cm Kadınlarda ≥ 80 cm			
Var	59 (95,2)	18 (64,3)	$<0,001^{b*}$
Yok	3 (4,8)	10 (35,7)	
HDL-C düzeyi; Erkeklerde <40 mg/dL Kadınlarda <50 mg/dL			
Var	26 (41,9)	17 (60,7)	0,099 ^a
Yok	36 (58,1)	11 (39,3)	
Trigliserit düzeyi >150 mg/dL			
Var	28 (45,2)	1 (3,6)	$<0,001^{a*}$
Yok	34 (54,8)	27 (96,4)	
Hipertansiyon			
Var	13 (21,0)	1 (3,6)	0,056 ^a
Yok	49 (79,0)	27 (96,4)	
n (%)			
^a : Pearson Ki-kare testi			
^b : Fisher Exact Testi			
*: $p<0,05$			

MASLD ve kontrol gruplarının biyokimyasal verilerinin karşılaştırması

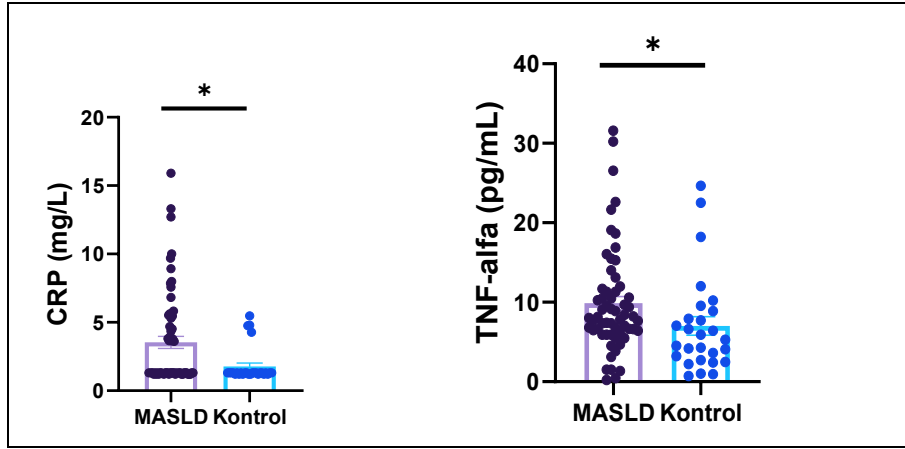
Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. MASLD ve kontrol gruplarında biyokimyasal verilerin karşılaştırması

	MASLD (n=62)	Kontrol (n=28)	p değeri
Açlık glukoza (mg/dL)	93,00 (86,00-113,50)	87,00 (83,00-90,00)	0,003 ^{a*}
Açlık insülin (mU/L)	10,78 (6,32-16,35)	8,06 (5,07-11,51)	0,012 ^{a*}
HbA1c (%)	6,00 (5,80-6,82)	5,65 (5,32-5,97)	<0,001 ^{a*}
HOMA-IR	2,59 (1,51-4,33)	1,76 (1,06-2,62)	0,005 ^{a*}
C-peptid (ng/mL)	2,55 (2,10-3,80)	2,14 (1,58-2,51)	0,002 ^{a*}
TG (mg/dL)	143,00 (89,25-211,00)	87,00 (61,50-105,00)	<0,001 ^{a*}
TC (mg/dL)	203,30±43,65	180,44±51,47	0,032 ^{b*}
LDL-C (mg/dL)	126,91±35,38	118,58±32,20	0,291 ^b
VLDL-C (mg/dL)	28,50 (17,75-42,50)	17,50 (12,25-21,00)	<0,001 ^{a*}
HDL-C (mg/dL)	45,47±13,27	49,96±11,25	0,123 ^b
AST (U/L)	21,00 (19,00-26,00)	19,00 (17,00-24,75)	0,169 ^a
ALT (U/L)	25,50 (18,75-33,25)	17,50 (13,00-25,50)	0,004 ^{a*}
GGT (U/L)	24,00 (15,75-31,25)	14,00 (9,00-24,50)	0,004 ^{a*}
ALP (U/L)	70,00 (58,00-88,25)	65,50 (53,25-82,50)	0,351 ^a
Total bilirubin (mg/dL)	0,64 (0,50-0,84)	0,54 (0,41-0,78)	0,195 ^a
Direk bilirubin (mg/dL)	0,21 (0,16-0,28)	0,20 (0,15-0,27)	0,415 ^a
CRP (mg/L)	1,30 (1,30-5,47)	1,30 (1,20-1,30)	0,018 ^{a*}
IL-6 (pg/mL)	3,59 (2,57-5,42)	2,89 (1,84-4,59)	0,136 ^a
Albümin (g/dL)	4,60 (4,45-4,80)	4,60 (4,50-4,80)	0,916 ^a
TNF- α (pg/mL)	8,19 (6,39-12,27)	5,59 (2,84-9,38)	0,013 ^{a*}
Trombosit (10 ³ /L)	264,60±65,30	272,32±59,63	0,595 ^b
(25-OH) D Vitamini (ng/mL)	12,15 (8,45-21,82)	15,06 (8,85-20,94)	0,525 ^a

Ortanca (IQR), Ortalama±Standart Sapma
^a: Mann Whitney U Testi
^b: Bağımsız Gruplarda T testi
*: p<0,05

MASLD olan grupta ;açlık glukoza (mg/dL), açlık insülin (mU/L), HbA1c (%), HOMA-IR, C-peptid (ng/mL), TG (mg/dL), total kolesterol (TC) (mg/dL), VLDL (mg/dL), ALT (U/L), GGT (U/L), CRP (mg/L) ve TNF- α (pg/mL) düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek belirlendi (p<0,05) (Şekil 19).



Şekil 19. MASLD ve kontrol gruplarında CRP (mg/L) ve TNF- α (pg/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

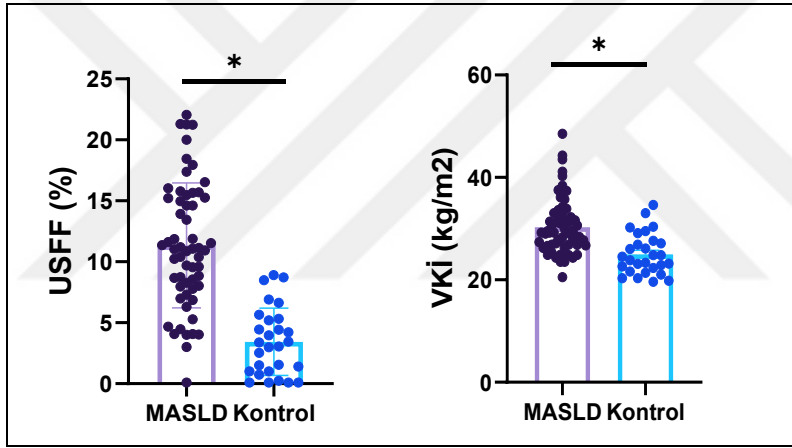
LDL-C (mg/dL), HDL-C (mg/dL), AST (U/L), ALP (U/L), total bilirubin (mg/dL), direkt bilirubin (mg/dL), IL-6 (pg/mL), albümin (g/dL), trombosit ($10^3/\mu\text{L}$) ve (25-OH) D vitamini (ng/mL) açısından MASLD ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). MASLD ve kontrol grubu arasında ultrasonografik verilerin, BİA parametrelerin ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırması **Tablo 8'**de verilmiştir.

Tablo 8. MASLD ve kontrol gruplarında ultrasonografik verilerin, BİA parametreleri ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırması

	MASLD (n=62)	Kontrol (n=28)	p değeri
Ultrasonografik veriler			
Hepatosteatoz derecesi			
0		28 (100,0)	
1	33 (53,2)		
2	17 (27,4)		
3	12 (19,4)		
USFF (%)	11,10 (8,01-15,66)	3,22 (1,00-5,29)	<0,001 ^{b*}
BİA parametreleri			
Vücut yağ kütlesi (kg)	27,25 (20,00-31,32)	18,85 (13,70-23,55)	<0,001 ^{b*}
Gövde yağ kütlesi (kg)	14,24 $\pm$ 4,74	9,67 $\pm$ 3,55	<0,001 ^{c*}
Antropometrik Ölçümler			
VKI (kg/m ²)	29,20 (26,77-32,32)	24,15 (21,77-27,47)	<0,001 ^{b*}
Bel çevresi (cm)	101,27 $\pm$ 12,49	87,04 $\pm$ 12,16	<0,001 ^{c*}
Kalça çevresi (cm)	110,00 (105,00-116,00)	101,50 (99,25-107,00)	<0,001 ^{b*}
Bel/kalça oranı	0,91 $\pm$ 0,08	0,84 $\pm$ 0,12	0,004 ^{c*}
Ortanca (minimum-maksimum), Ortalama $\pm$ Standart Sapma, n (%)			
^a : Fisher Halton Freeman Testi			
^b : Mann Whitney U Testi			
^c : Bağımsız Gruplarda T testi			

*: p<0,05

USG görüntülemesinden elde edilen hepatosteatoz derecesi ve USFF (%) düzeyi MASLD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$). BİA parametrelerinden vücut yağ kütlesi (kg), gövde yağ kütlesi (kg) ve antropometrik ölçümlerden VKİ (kg/m^2), bel çevresi(cm), kalça çevresi (cm) ve bel/kalça oranı MASLD olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil 20).



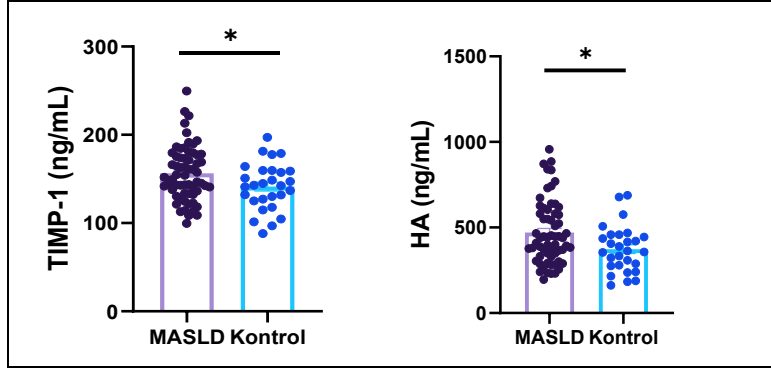
Şekil 20. MASLD ve kontrol gruplarında USFF(%) ve VKİ (kg/m^2) düzeylerinin karşılaştırılması

MASLD ve kontrol grubu arasında serum biyobelirteçlerin ve noninvaziv skorların karşılaştırması **Tablo 9**'da verilmiştir.

Tablo 9. MASLD ve kontrol gruplarında serum biyobelirteçleri ve noninvaziv skorların karşılaştırılması

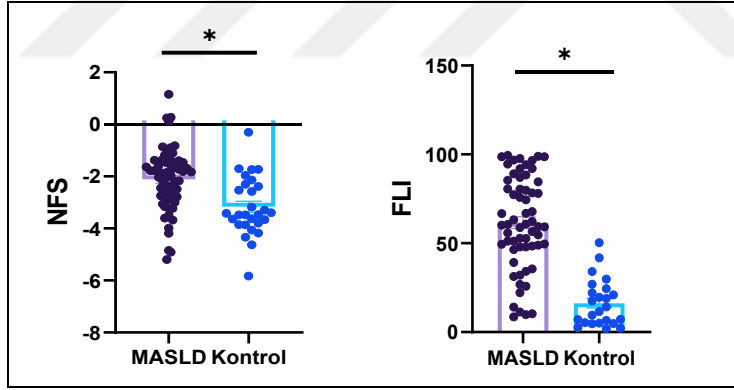
	MASLD (n=62)	Kontrol (n=28)	p değeri
TIMP-1 (ng/mL)	156,26±31,10	141,39±26,64	0,031 ^{a*}
HA (ng/mL)	439,20 (331,61-586,99)	359,51 (275,98-454,91)	0,027 ^{b*}
PIIINP (ng/mL)	1,21 (0,52-1,33)	0,95 (0,38-1,33)	0,619 ^b
FGF-21 (pg/mL)	88,77 (86,82-90,64)	88,52 (86,85-90,32)	0,601 ^b
Noninvaziv skorlar			
ELF	9,09 (8,81-9,48)	8,77 (8,12-9,36)	0,103 ^b
FIB-4	0,89±0,37	0,76±0,32	0,119 ^a
NFS	-2,11±1,20	-3,16±1,12	<0,001 ^{a*}
APRI	0,24 (0,21-0,30)	0,22 (0,16-0,31)	0,213 ^b
FLI	61,60±26,01	24,29±23,96	<0,001 ^{a*}
NFS			
<- 1,455: Düşük fibrozis riski	47 (75,8)	27 (96,4)	0,040 ^{c*}
-1,455-0,676: Belirsiz fibrozis riski	14 (22,6)	1 (3,6)	
>0,676: Yüksek fibrozis riski	1 (1,6)	0	
FIB-4			
<1,3: Düşük fibrozis riski	51 (82,3)	26 (92,9)	0,331 ^c
1,3-2,67: Belirsiz fibrozis riski	-	-	
>2,67: Yüksek fibrozis riski	11 (17,7)	2 (7,1)	
APRI			
<0,5: Düşük fibrozis riski	61 (98,4)	28 (100,0)	1,000 ^d
0,5-1,5: Belirsiz fibrozis riski	1 (1,6)	0	
>1,5: Yüksek fibrozis riski	-	-	
FLI			
<30: Düşük steatoz riski	8 (12,9)	22 (78,6)	<0,001 ^{e*}
30-60: Belirsiz steatoz riski	23 (37,1)	4 (14,3)	
>60: Yüksek steatoz riski	31 (50,0)	2 (7,1)	
ELF			
<7,7: Düşük fibrozis riski	7 (11,3)	5 (17,9)	0,472 ^c
7,7-9,8: Belirsiz fibrozis riski	52 (83,9)	23 (82,1)	
> 9,8: Yüksek fibrozis riski	3 (4,8)	0	
Ortanca (IQR), Ortalama±Standart Sapma, n (%)			
^a : Bağımsız Gruplarda T testi			
^b : Mann Whitney U Testi			
^c : Fisher Halton Freeman Testi			
^d : Fisher Exact Testi			
^e : Pearson Ki-kare testi			
*: p<0,05			

MASLD olan grupta TIMP-1(ng/mL) ve HA (ng/mL) düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (sırasıyla; p=0,031; p=0,027) (Şekil 21).



Şekil 21. MASLD ve kontrol gruplarında TIMP-1(ng/mL) ve HA (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması.

MASLD grubunda NFS ve FLI noninvaziv skorlarının ortalamaları, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti ($p < 0,001$) (Şekil 22).



Şekil 22. MASLD ve kontrol gruplarında NFS ve FLI düzeylerinin karşılaştırılması

NFS skoru fibrosiz riski açısından kategorilere (düşük/belirsiz/yüksek) ayrıldığında, NFS'nin risk dağılımı MASLD ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0,040$). Bu fark, NFS 'belirsiz/ara fibrozis riski' kategorisindeki oranın %22,6, kontrol grubunda ise yalnızca %3,6 olmasından kaynaklandı. FLI skoru steatoz riski açısından kategorilere (düşük/belirsiz/yüksek) ayrıldığında, FLI'nin risk dağılımı MASLD ve kontrol grupları arasında anlamlı

farklılık gösterdi ($<0,001$). Bu fark, MASLD grubunda FLI ‘yüksek steatoz riski’ kategorisindeki oranın %50,0, kontrol grubunda ise yalnızca %7,1 olmasından kaynaklandı.

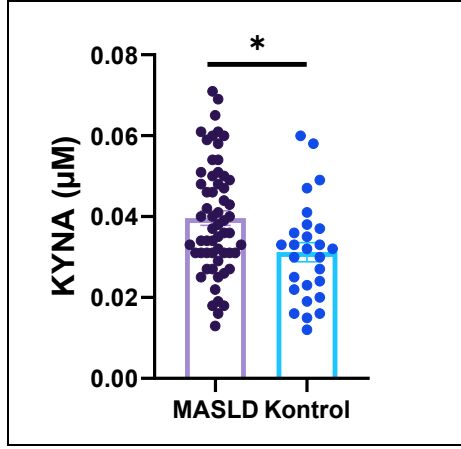
MASLD ve kontrol grupları arasında PIIINP (ng/mL), FGF-21 (pg/mL) düzeyleri ve ELF, FIB-4, APRI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

MASLD ve kontrol grubu arasında değerlendirilen kinürenin yolu metabolitlerine ait sonuçların karşılaştırılması **Tablo 10**’da verilmiştir.

Tablo 10. MASLD ve kontrol gruplarında kinürenin yolu metabolitlerinin karşılaştırılması

	MASLD (n=62)	Kontrol (n=28)	p değeri
TRP (μM)	52,90 (46,42-60,19)	49,54 (45,06-56,98)	0,070
KYN (μM)	1,96 (1,60-2,39)	1,83 (1,34-2,15)	0,149
3-HK (μM)	0,019 (0,014-0,023)	0,017 (0,013-0,020)	0,088
KYNA (μM)	0,038 (0,031-0,050)	0,032 (0,022-0,037)	0,013*
XA (μM)	0,009 (0,001-0,012)	0,001 (0,001-0,008)	0,053
QUIN (μM)	0,077 (0,063-0,095)	0,063 (0,052-0,093)	0,295
AA (μM)	0,006 (0,002-0,009)	0,004 (0,002-0,008)	0,245
PIC (μM)	0,025 (0,020-0,030)	0,026 (0,019-0,031)	0,800
3-HAA (μM)	0,025 (0,020-0,037)	0,022 (0,017-0,034)	0,459
KYN/TRP	0,035 (0,028-0,045)	0,036 (0,027-0,044)	0,862
3-HK/KYN	0,010 (0,010-0,010)	0,010 (0,010-0,010)	0,856
KYNA/KYN	0,019 (0,015-0,025)	0,017 (0,013-0,021)	0,107
Ortanca (IQR)			
Mann Whitney U Testi			
*: $p<0,05$			

MASLD grubunda kinürenin yolu metabolitlerinden KYNA (μM) düzeyi, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,013$) (**Şekil 23**).



Şekil 23. MASLD ve kontrol gruplarında KYNA (μM) düzeylerinin karşılaştırılması

MASLD ve kontrol grupları arasında, TRP, KYN, 3-HK, XA, QUIN, AA, PIC, 3-HAA ve bu markerların birbirlerine oranları (KYN/TRP, 3-HK/KYN, KYNA/KYN) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)

4.2. MASLD ve Kontrol Gruplarının Alt Gruplarının (Disglisemik ve Normoglisemik Bireyler) Karşılaştırılması

MASLD (disglisemik) (n=49), MASLD (normoglisemik) (n=13), kontrol (disglisemik) (n=11) ve kontrol (normoglisemik) (n=17) bireylere ait biyokimyasal verilerin karşılaştırılması **Tablo 11**'de verilmiştir.

Tablo 11. Alt gruplara göre biyokimyasal verilerin karşılaştırması

	MASLD		Kontrol		p değeri	Post-hoc
	Disglisemik (n=49) ^x	Normoglisemi (n=13) ^y	Disglisemik (n=11) ^z	Normoglisemik (n=17) ^t		
Açlık glukozu (mg/dL)	98,00 (87,00-117,50)	86,00 (82,00-92,00)	90,00 (87,00-99,00)	84,00 (79,50-89,50)	<0,001 ^{a*}	x>y, x>t, z>t
Açlık insülin (mU/L)	11,44 (6,53-17,07)	8,55 (5,96-12,80)	10,17 (5,89-12,82)	6,93 (4,79-9,10)	0,021 ^{a*}	x>t
HbA1c (%)	6,30 (5,95-7,25)	5,50 (5,15-5,60)	6,00 (5,90-6,30)	5,50 (5,15-5,60)	<0,001 ^{a*}	x>y, x>t, y<z, z>t
HOMA-IR	3,20 (1,77-5,09)	1,79 (1,25-2,76)	2,49 (1,25-3,59)	1,52 (0,51-3,03)	0,002 ^{a*}	x>t
C-peptid (ng/mL)	2,85 (2,23-3,83)	2,16 (2,06-2,86)	2,50 (1,68-2,89)	2,07 (1,56-2,40)	0,003 ^{a*}	x>t
TG (mg/dL)	146,00 (88,50-225,50)	113,00 (89,50-192,50)	90,00 (61,00-116,00)	77,00 (56,50-102,00)	<0,001 ^{a*}	x>z, x>t, y>t
TC (mg/dL)	204,91±44,65	197,23±40,71	182,36±48,38	179,20±54,80	0,184 ^b	
LDL-C (mg/dL)	128,30±36,39	121,69±32,05	120,63±41,38	117,25±25,99	0,673 ^b	
VLDL (mg/dL)	29,00 (17,50-45,00)	23,00 (18,00-38,50)	18,00 (12,00-23,00)	15,00 (11,50-20,50)	<0,001 ^{a*}	x>t, y>t
HDL-C (mg/dL)	44,80±13,72	47,96±11,60	43,32±10,78	54,26±9,55	0,045 ^{b*}	x<t
AST (U/L)	22,00 (19,00-26,00)	21,00 (17,50-57,75)	18,00 (16,00-24,00)	19,00 (17,50-26,50)	0,048 ^{a*}	x>z
ALT (U/L)	28,00 (19,00-36,50)	24,00 (15,50-26,00)	17,00 (12,00-22,00)	18,00 (13,00-27,00)	0,015 ^{a*}	x>t, x>z
GGT (U/L)	25,00 (17,00-33,50)	21,00 (13,50-24,00)	21,00 (13,00-27,00)	12,00 (7,50-19,50)	0,001 ^{a*}	x>t
ALP (U/L)	70,00 (58,00-89,50)	62,00 (57,00-81,50)	81,00 (66,00-108,00)	60,00 (48,00-73,00)	0,027 ^{a*}	z>t
Total bilirubin (mg/dL)	0,63 (0,49-0,82)	0,69 (0,55-1,09)	0,46 (0,36-0,67)	0,56 (0,44-0,85)	0,230 ^a	
Direk bilirubin (mg/dL)	0,21 (0,15-0,27)	0,23 (0,18-0,41)	0,16 (0,12-0,22)	0,23 (0,17-0,27)	0,180 ^a	
CRP (mg/L)	1,30 (1,25-5,72)	1,30 (1,30-4,24)	1,30 (1,20-1,30)	1,30 (1,25-1,30)	0,047 ^{a*}	y>t
IL-6 (pg/mL)	3,82 (2,73-5,75)	3,00 (1,68-4,01)	4,67 (1,96-6,00)	2,79 (1,77-3,36)	0,033 ^{a*}	x>y, x>t
Albümin (g/dL)	4,60 (4,43-5,75)	4,70 (4,43-4,90)	4,60 (4,40-4,90)	4,60 (4,50-4,80)	0,970 ^a	
TNF- α (pg/mL)	8,02 (6,09-11,83)	10,47 (6,84-17,07)	4,27 (2,23-7,93)	5,90 (3,85-13,89)	0,032 ^{a*}	x>z
PLT (10 ³ /L)	269,90±64,32	244,62±67,69	267,00±68,88	275,76±54,79	0,504 ^b	
(25-OH) D Vitamini (ng/mL)	12,40 (8,50-21,35)	11,90 (7,04-23,60)	12,98 (5,20-17,17)	17,74 (9,45-26,35)	0,485 ^a	

Ortanca (IQR), Ortalama±Standart Sapma

^a; Kruskal Wallis Testi; post hoc analizinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

^b; One Way ANOVA Testi; post hoc analizinde Tukey testi kullanılmıştır.

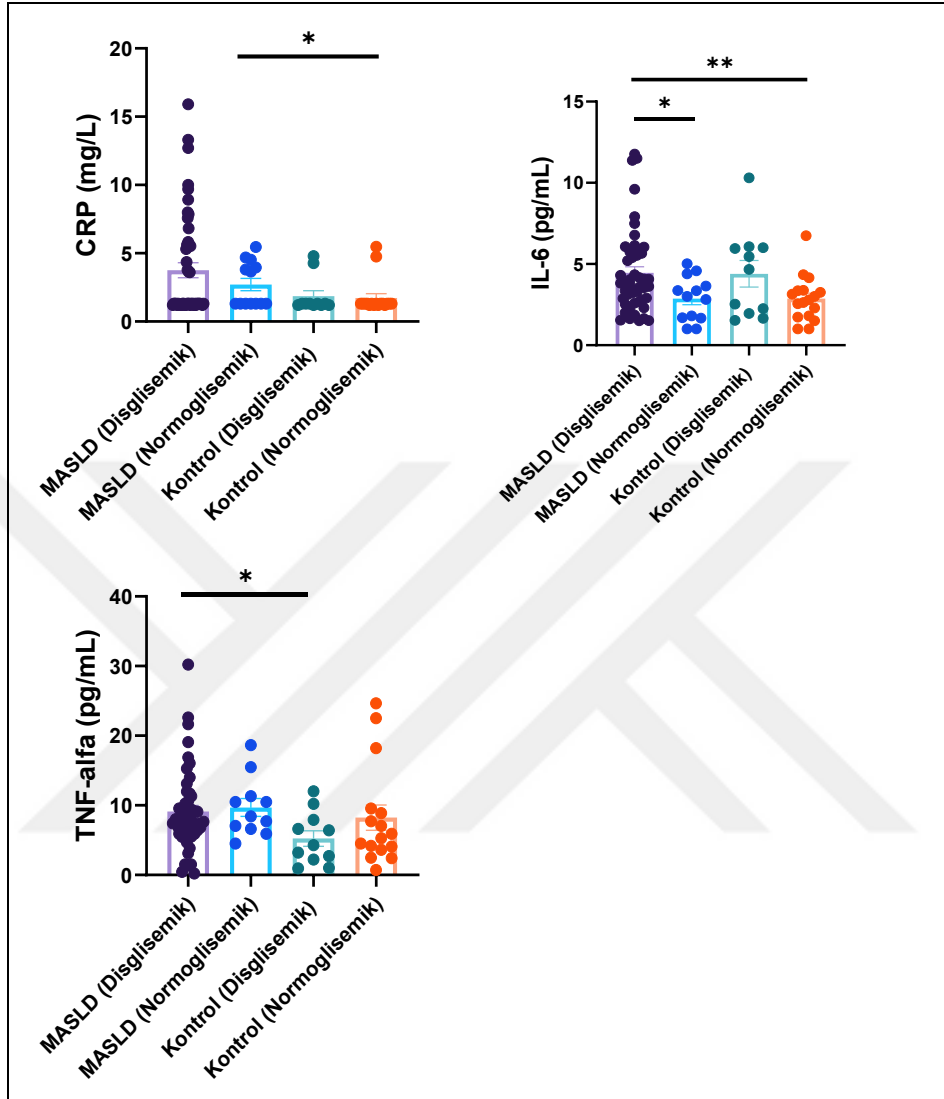
*: p<0,05

Dört grup arasında yapılan biyokimyasal verilerin karşılaştırılmasında; açlık glukozu (mg/dL), açlık insülin (mU/L), HbA1c (%), HOMA-IR, C-peptid (ng/mL), TG (mg/dL), VLDL (mg/dL), HDL-C (mg/dL), ALT (U/L), GGT (U/L), ALP (U/L), CRP(mg/L), IL-6 (pg/mL) ve TNF- α (pg/mL) düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Anlamlı farkın kaynağını bulmak amacıyla gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırıldığında; açlık glukoz (mg/dL) düzeyi MASLD (disglisemik) grupta, MASLD (normoglisemik) ve kontrol(normoglisemik) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p<0,05$). Ayrıca kontrol (disglisemik) grubun açlık glukozu (mg/dL) da kontrol (normoglisemik) gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Açlık insülini (mU/L) düzeyi MASLD (disglisemik) olan grupta kontrol (normoglisemik) olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p<0,05$). MASLD (disglisemik) olan grupta HbA1c (%) düzeyi MASLD (normoglisemik) ve kontrol (normoglisemik) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p<0,001$). MASLD (disglisemik) grupta HOMA-IR, c-peptid (ng/mL) ve GGT (U/L) düzeyi kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekdi ($p<0,05$). MASLD (disglisemik) olan grupta TG (mg/dL) düzeyi kontrol (disglisemik) ve kontrol (normoglisemik) gruplara; MASLD (normoglisemik) grupta ise kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p<0,05$). VLDL (mg/dL) düzeyi MASLD (disglisemik) ve MASLD (normoglisemik) olan gruplarda kontrol (normoglisemik) olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p<0,001$). HDL-C (mg/dL)

MASLD (disglisemik) olan grupta kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$) . AST (U/L) ve ALT (U/L) düzeyleri ise MASLD (disglisemik) grupta, kontrol (disglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (sırasıyla $p=0,041$ ve $p=0,013$). Ayrıca ALT (U/L) düzeyi MASLD (disglisemik) olan grupta kontrol (normoglisemik) olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,023$). ALP (U/L) düzeyi kontrol (disglisemik) olan grupta kontrol (normoglisemik) olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,027$).

CRP (mg/L) düzeyi MASLD (normoglisemik) grupta, kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,048$). IL-6 (pg/mL) düzeyi MASLD (disglisemik) grubunda, MASLD (normoglisemik) ve kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,043$, $p=0,010$). MASLD (disglisemik) grupta TNF- α (pg/mL) düzeyi kontrol (disglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,023$) (**Şekil 24**).



Şekil 24. Alt gruplar arasında CRP (mg/L), IL-6 (pg/mL) ve TNF- α (pg/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

MASLD ve kontrol gruplarında, disglisemik ve normoglisemik alt gruplara göre ultrasonografik verilerin, BİA parametrelerin ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması **Tablo 12**'de sunulmuştur.

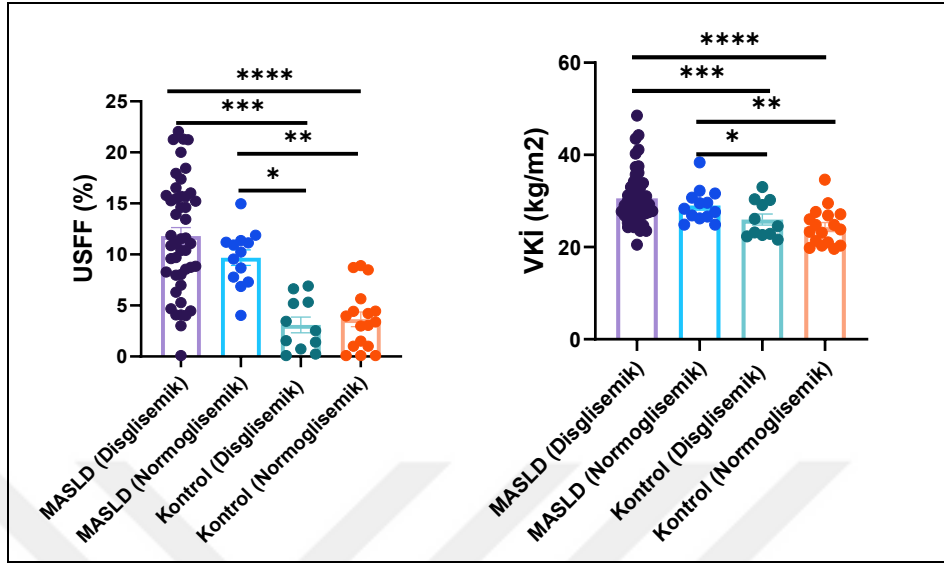
Tablo 12. Alt gruplara göre ultrasonografik veriler, BİA parametreleri ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

	MASLD		Kontrol		p değeri	Post-hoc
	Disglisemik (n=49) ^x	Normoglisemik (n=13) ^y	Disglisemik (n=11) ^z	Normoglisemik (n=17) ^t		
Ultrasonografik veriler						
Hepatosteatoz derecesi						
0	0	0	11 (100,0)	17 (100,0)	<0,001 ^{a*}	
1	23 (46,9)	10 (76,9)	0	0		
2	14 (28,6)	3 (23,1)	0	0		
3	12 (24,5)	0	0	0		
USFF (%)	11,61(8,16-16,29)	10,23 (7,54-11,28)	2,54 (0,74-5,32)	3,39 (1,00-5,04)	<0,001 ^{b*}	x>t, x>z, y>z, y>t
BİA parametreleri						
Vücut yağ kütlesi (kg)	27,40 (20,35-33,00)	25,60 (17,20-27,90)	20,30 (15,00-24,80)	15,90 (13,50-22,95)	0,002 ^{b*}	x>t, x>z, y>t
Gövde yağ kütlesi (kg)	14,49±5,12	13,31±2,90	9,94±3,20	9,50±3,84	<0,001 ^{c*}	x>t, x>z, y>z
Antropometrik ölçümler						
VKİ (kg/m ²)	29,20 (26,85-33,30)	28,30 (26,40-31,15)	24,50 (22,60-30,20)	23,80 (20,40-31,60)	<0,001 ^{b*}	x>t, x>z, y>z, y>t
Bel çevresi (cm)	102,06±13,40	98,31±7,89	91,73±13,38	84,00±10,62	<0,001 ^{c*}	x>t, x>z, y>t,
Kalça çevresi (cm)	110,00 (102,50-117,00)	108,00 (105,50-114,50)	103,00 (99,00-113,00)	101,00 (98,00-106,50)	0,005 ^{b*}	x>t, y>t
Bel/kalça oranı	0,92±0,08	0,88±0,07	0,86±0,07	0,83±0,15	0,020 ^{c*}	x>t, x>z
Ortanca (IQR), Ortalama±Standart Sapma, n (%)						
^a : Fisher Halton Freeman Testi						
^b : Kruskal Wallis Testi; post hoc analizinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.						
^c : One Way ANOVA Testi; post hoc analizinde Tukey testi kullanılmıştır						
*: p<0,05						

Dört grup arasında yapılan ultrasonografik veriler, BİA parametreleri ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırmada; hepatosteatoz derecesi, USFF(%),vücut yağ kütlesi (kg), gövde yağ kütlesi (kg), VKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ve bel/kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Anlamlı farkın kaynağını bulmak amacıyla gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırıldığında; vücut yağ kütlesi (kg), gövde yağ kütlesi (kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ve bel/kalça oranı MASLD (disglisemik) grupta kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,001$, $p=0,006$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,007$). Vücut yağ kütlesi (kg), gövde yağ kütlesi (kg), bel çevresi (cm) ve bel/kalça oranı MASLD (disglisemik) grupta kontrol (disglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (sırasıyla; $p=0,022$, $p=0,007$, $p=0,024$, $p<0,001$). MASLD (normoglisemik) grupta vücut yağ kütlesi (kg), gövde yağ kütlesi (kg), bel çevresi (cm) ve kalça çevresi (cm) düzeyi kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,006$, $p<0,001$, $p=0,002$).

USFF (%) ve VKİ (kg/m^2) değerleri hem MASLD (disglisemik) grupta hem de MASLD (normoglisemik) grupta ; kontrol (disglisemik) ve kontrol (normoglisemik) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (tümü için $p <0,001$) (Şekil 25).



Şekil 25. Alt gruplar arasında USFF (%) ve VKİ (kg/m²) düzeylerinin karşılaştırılması

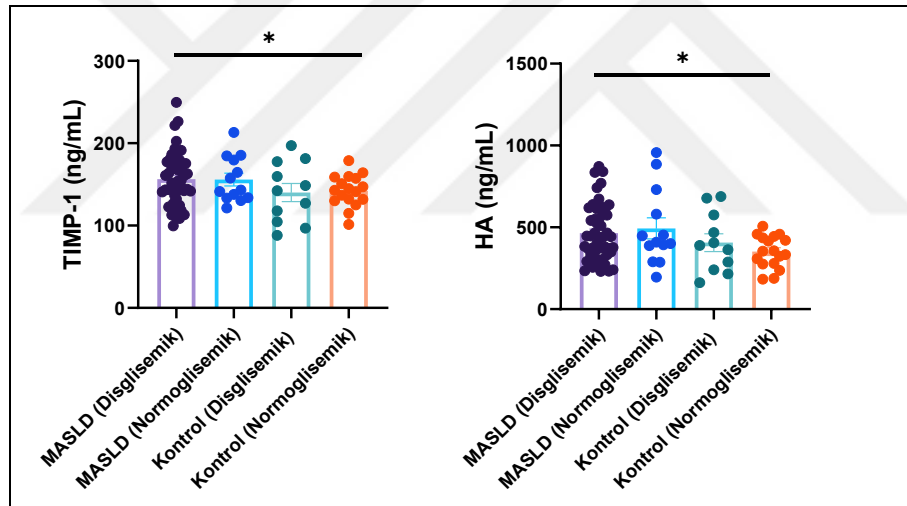
MASLD ve kontrol olgularında, disglisemik ve normoglisemik alt gruplara göre biyobelirteçlerin ve noninvaziv skorların karşılaştırılması **Tablo 13**'de verilmiştir.

Tablo 13. Alt gruplara göre serum biyobelirteç ve noninvaziv skor karşılaştırılması

	MASLD		Kontrol		p değeri	Post-hoc
	Disglisemik (n=49) ^x	Normoglisemik (n=13) ^y	Disglisemik (n=11) ^z	Normoglisemik (n=17) ^t		
TIMP-1 (ng/mL)	156,37±32,23	155,85±27,59	140,12±36,49	142,22±19,07	0,045 ^{a*}	x>t
HA (ng/mL)	439,62 (330,96-592,91)	409,68 (338,43-655,62)	389,54 (240,52-576,02)	354,59 (276,93-440,04)	0,040 ^{b*}	x>t
PIIINP (ng/mL)	1,23 (0,64-1,34)	0,97 (0,16-1,26)	1,25 (0,92-1,36)	0,66 (0,14-1,30)	0,065 ^b	
FGF-21 (pg/mL)	88,90 (87,12-90,94)	88,28 (86,76-90,55)	88,90 (87,42-90,03)	88,28 (86,47-90,94)	0,709 ^b	
Noninvaziv skorlar						
ELF	9,10 (8,85-9,51)	8,86 (7,81-9,28)	9,18 (8,69-9,56)	8,49 (7,47-9,19)	0,015 ^{b*}	x>t
FIB-4	0,86±0,36	0,97±0,39	0,83±0,42	0,71±0,24	0,048 ^{a*}	y>t
NFS	-2,02±1,23	-2,43±1,07	-2,76±1,16	-3,42±1,04	0,001 ^{a*}	x>t, y>t
APRI	0,24 (0,21-0,30)	0,26 (0,18-0,35)	0,21 (0,14-0,32)	0,22 (0,17-0,32)	0,589 ^b	
FLI	63,70±27,32	53,65±19,3	34,83±23,92	17,47±22,03	<0,001 ^{a*}	x>t, x>z, y>t
NFS						
<- 1,455: Düşük fibrozis riski	36 (73,5)	11 (84,6)	10 (90,9)	17 (100,0)		
-1,455-0,676:Belirsiz fibrozis riski	12 (24,5)	2 (15,4)	1 (9,10)	0	0,179 ^c	
>0,676:Yüksek fibrozis riski	1 (2,0)	0	0	0		
FIB-4						
<1,3:Düşük fibrozis riski	40 (81,6)	11 (84,6)	9 (81,8)	17 (100,0)	0,233 ^c	
1,3-2,67:Belirsiz fibrozis riski	9 (18,4)	2 (15,4)	2 (18,2)	0		
>2,67:Yüksek fibrozis riski						
APRI						
<0,5:Düşük fibrozis riski	49 (100,0)	12 (92,3)	11 (100,0)	17 (100,0)	0,267 ^c	
0,5-1,5:Belirsiz fibrozis riski	0	1 (7,7)	0	0		
>1,5:Yüksek fibrozis riski						
FLI						
<30: Düşük steatoz riski	7 (14,3)	1 (7,7)	6 (54,5)	16 (94,1)	<0,001 ^{c*}	
30-60:Belirsiz steatoz riski	15 (30,6)	8 (61,5)	4 (36,4)	0		
>60:Yüksek steatoz riski	27 (55,1)	4 (30,8)	1 (9,1)	1 (5,9)		
ELF						
<7,7: Düşük fibrozis riski	4 (8,2)	3 (23,1)	0	5 (29,4)		
7,7-9,8: Belirsiz fibrozis riski	42 (85,7)	10 (76,9)	11 (100,0)	12 (70,6)	0,153 ^c	
> 9,8: Yüksek fibrozis riski	3 (6,1)	0	0	0		
Ortanca (IQR), Ortalama±Standart Sapma, n (%)						
^a : One Way ANOVA Testi; post hoc analizinde Tukey testi kullanılmıştır						
^b : Kruskal Wallis Testi; post hoc analizinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.						
^c : Fisher Halton Freeman Testi						
*: p<0,05						

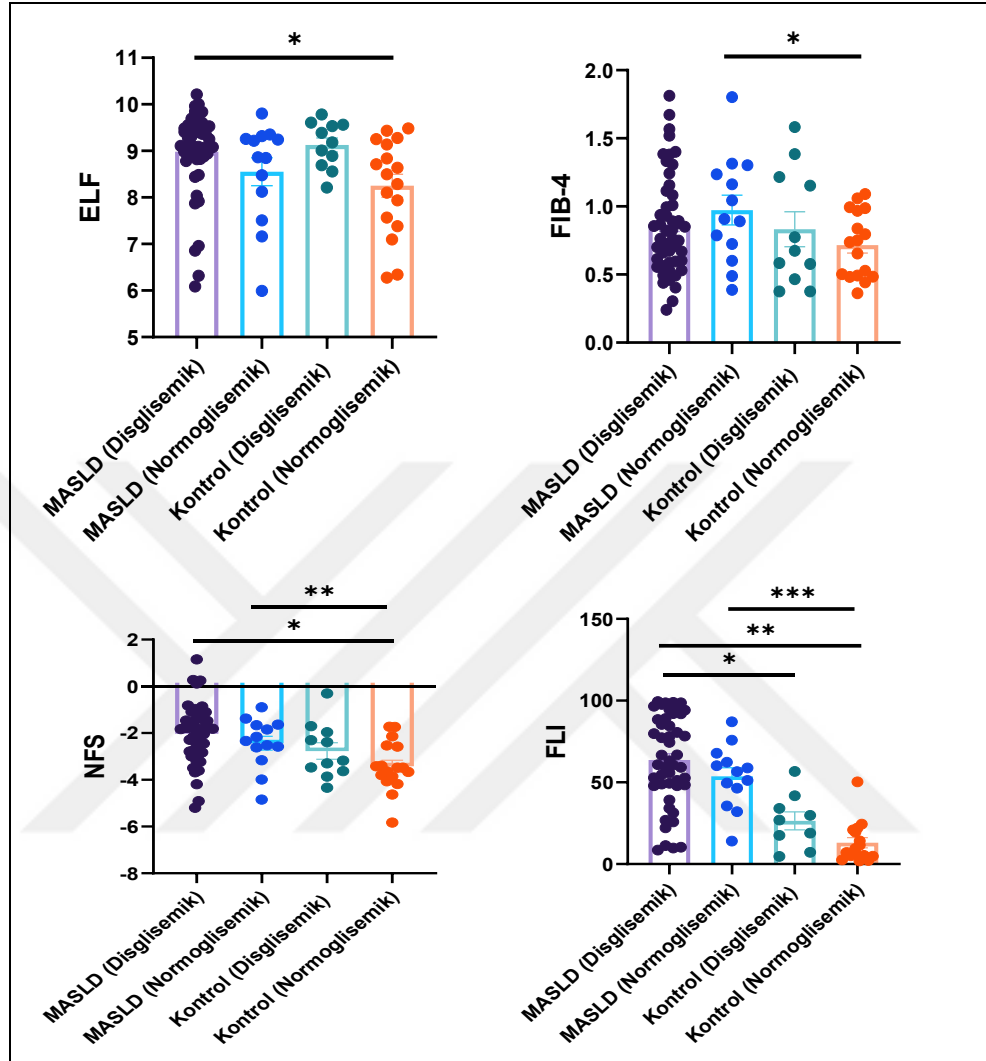
Dört grup arasında yapılan serum biyobelirteç ve noninvaziv skor karşılaştırmasında : TIMP-1 (ng/mL), HA (ng/mL), ELF, FIB-4, NFS ve FLI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak PIIINP (ng/mL), FGF-21 (pg/mL) ve APRI skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Anlamlı farkın kaynağını bulmak amacıyla gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırıldığında; MASLD (disglisemik) grupta TIMP-1 (ng/mL) ve HA (ng/mL) düzeyleri kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (sırasıyla; $p=0,035$, $p=0,023$) (Şekil 26).



Şekil 26. Alt gruplar arasında TIMP-1 (ng/mL) ve HA (ng/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

MASLD (disglisemik) grupta ELF, NFS ve FLI skorları, kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (sırasıyla $p=0,004$; $p<0,001$; $p<0,001$). MASLD (normoglisemik) grupta FIB-4, NFS ve FLI skorları, kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (sırasıyla $p=0,035$; $p=0,017$; $p<0,001$). MASLD (disglisemik) grupta FLI skor kontrol (disglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,003$) (Şekil 27).



Şekil 27. Alt gruplar arasında ELF, FIB-4, NFS ve FLI karşılaştırılması

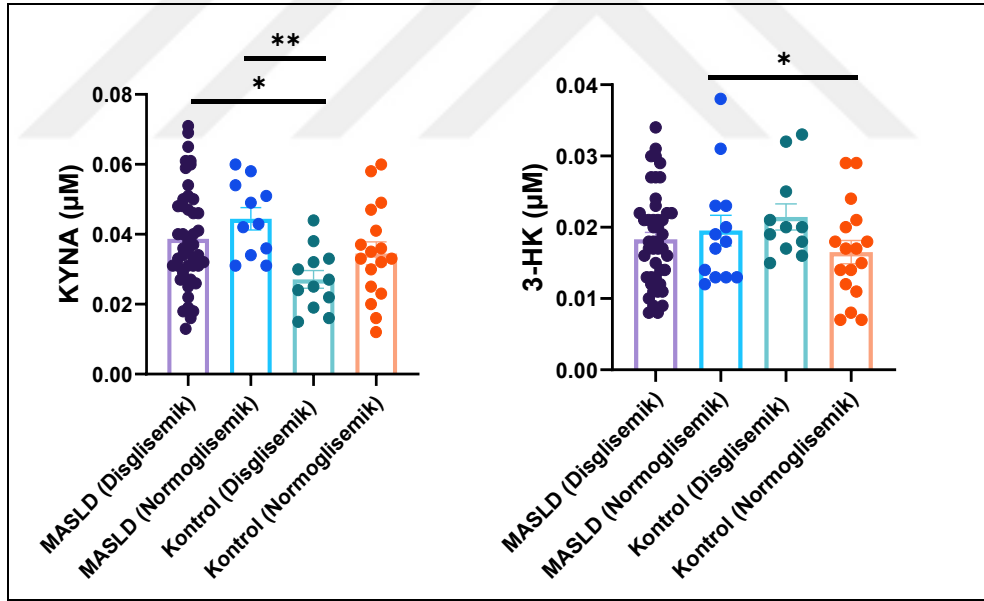
FLI skoru steatoz riski açısından kategorilere (düşük/belirsiz/yüksek) ayrıldığında, gruplar arasındaki dağılımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Bu farkın, kontrol (normoglisemik) grubunda FLI ‘düşük steatoz riski’ kategorisindeki oranın %94,1 olmasından kaynaklandı. MASLD ve kontrol olgularında, disglisemik ve normoglisemik alt gruplara göre kinürenin yolu metabolitlerinin karşılaştırılması **Tablo 14**’de verilmiştir.

Tablo 14. Alt gruplara göre kinürenin yolu metabolitlerinin karşılaştırılması

	MASLD		Kontrol		p değeri	Post-hoc
	Disglisemik (n=49) ^x	Normoglisemik (n=13) ^y	Disglisemik (n=11) ^z	Normoglisemik (n=17) ^t		
TRP (μM)	54,20 (45,91-60,59)	52,40 (49,53-59,03)	45,55 (36,97-71,01)	51,91 (45,73-56,74)	0,280	
KYN (μM)	1,96 (1,60-2,45)	1,98 (1,67-2,24)	1,65 (1,20-2,22)	2,02 (1,35-2,14)	0,538	
3-HK (μM)	0,018 (0,013-0,022)	0,020 (0,017-0,028)	0,017 (0,013-0,020)	0,017 (0,011-0,020)	0,011*	y>t
KYNA (μM)	0,037 (0,030-0,050)	0,043 (0,032-0,052)	0,027 (0,019-0,033)	0,033 (0,024-0,044)	0,038*	y>z, x>z
XA (μM)	0,003 (0,001-0,013)	0,010 (0,001-0,012)	0,001 (0,001-0,003)	0,001 (0,001-0,010)	0,138	
QUIN (μM)	0,081 (0,061-0,095)	0,068 (0,065-0,093)	0,060 (0,046-0,082)	0,074 (0,055-0,097)	0,400	
AA (μM)	0,005 (0,002-0,009)	0,007 (0,003-0,010)	0,004 (0,002-0,007)	0,005 (0,002-0,009)	0,512	
PIC (μM)	0,025 (0,019-0,032)	0,026 (0,022-0,029)	0,026 (0,017-0,028)	0,026 (0,023-0,033)	0,597	
3-HAA (μM)	0,026 (0,020-0,037)	0,024 (0,020-0,035)	0,022 (0,014-0,029)	0,023 (0,018-0,048)	0,404	
KYN/TRP	0,036 (0,027-0,045)	0,035 (0,030-0,044)	0,036 (0,022-0,044)	0,036 (0,028-0,042)	0,998	
3-HK /KYN	0,010 (0,010-0,010)	0,010 (0,010-0,010)	0,010 (0,010-0,010)	0,010 (0,010-0,010)	0,813	
KYNA/KYN	0,019 (0,014-0,023)	0,018 (0,017-0,026)	0,015 (0,014-0,018)	0,019 (0,013-0,023)	0,176	
Ortanca (IQR)						
Kruskal Wallis Testi; post hoc analizinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.						
*: p<0,05						

Dört grup arasında yapılan kinürenin yolu metabolitlerinin karşılaştırmasında, 3-HK (μM) ve KYNA (μM) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,011$; $p=0,038$).

Anlamlı farkın kaynağını bulmak amacıyla gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırıldığında; MASLD (normoglisemik) grubunda 3-HK (μM) düzeyleri kontrol (normoglisemik) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,020$). MASLD (disglisemik) ve MASLD (normoglisemik) grupta KYNA (μM) düzeyi kontrol (disglisemik) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,020$, $p=0,022$) (Şekil 28).



Şekil 28. Alt gruplar arasında KYNA (μM) ve 3-HK (μM) düzeylerinin karşılaştırılması

4.3. MASLD Grubunda Korelasyon Analizleri

MASLD grubunda biyobelirteçler, noninvaziv skorlar ve ultrasonografik veriler ile biyokimyasal parametreler arasında korelasyon analizi **Tablo 15**'de

sunulmuştur. Analiz sonucunda, FGF-21 (pg/mL) düzeyi ile IL-6 (pg/mL) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,326$; $p=0,010$). ELF düzeyi ile TG (mg/dL) ($r=0,261$; $p=0,041$) orta düzeyde pozitif ve HDL-C (mg/dL) ise ($r=-0,372$; $p=0,003$) orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. FIB-4 düzeyi ile açlık insülin (mU/L) ($r=-0,303$; $p=0,017$), C-peptid (ng/mL) ($r=-0,269$; $p=0,035$), HOMA-IR ($r=-0,332$; $p=0,008$), TC (mg/dL) ($r=-0,265$; $p=0,038$), LDL-C (mg/dL) ($r=-0,316$; $p=0,012$) ve ALT ($r=-0,315$; $p=0,013$) arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. NFS düzeyi ile açlık glukozu (mg/dL) ($r=0,287$; $p=0,024$) ve HbA1c ($r=0,260$; $p=0,041$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

APRI düzeyi ile CRP (mg/L) ($r=-0,405$; $p=0,001$) ve IL-6 (pg/mL) ($r=-0,283$; $p=0,026$) arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. Ayrıca APRI ile AST (U/L) ($r=0,607$; $p<0,001$) arasında güçlü, ALT ($r=0,347$; $p=0,006$) arasında ise orta düzeyde korelasyon izlendi. Bu ilişki, APRI'nın formülünde AST ve ALT'nin yer almasına bağlı matematiksel bir bağılılığı yansıtır; dolayısıyla bağımsız bir etki olarak yorumlanmamalıdır. FLI düzeyi ile açlık glukozu (mg/dL) ($r=0,293$; $p=0,021$), açlık insülin (mU/L) ($r=0,330$; $p=0,009$), HbA1c ($r=0,381$; $p=0,002$), C-peptid (ng/mL) ($r=0,401$; $p=0,001$), HOMA-IR ($r=0,389$; $p=0,002$), TG (mg/dL) ($r=0,464$; $p<0,001$), VLDL ($r=0,468$; $p<0,001$), ALT ($r=0,381$; $p=0,002$) ve IL-6 (pg/mL) ($r=0,356$; $p=0,004$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. FLI düzeyi ile HDL-C (mg/dL) ($r=-0,339$; $p=0,007$) arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. Hepatosteatoz derecesi ile açlık glukozu (mg/dL) ($r=0,340$; $p=0,007$), açlık insülin (mU/L) ($r=0,439$; $p<0,001$), HbA1c ($r=0,423$; $p=0,001$), TG (mg/dL) ($r=0,442$; $p<0,001$), VLDL-C (mg/dL) ($r=0,437$;

$p < 0,001$), AST (U/L) ($r = 0,345$; $p = 0,006$), ALT (U/L) ($r = 0,483$; $p < 0,001$) ve IL-6 (pg/mL) ($r = 0,280$; $p = 0,027$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca hepatosteatoz derecesi ile C-peptid (ng/mL) ($r = 0,540$; $p < 0,001$) ve HOMA-IR ($r = 0,510$; $p < 0,001$) arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

USFF (%) ile açlık glukozu (mg/dL) ($r = 0,295$; $p = 0,041$), açlık insülin (mU/L) ($r = 0,356$; $p = 0,005$), HbA1c (%) ($r = 0,258$; $p = 0,043$), C-peptid (ng/mL) ($r = 0,333$; $p = 0,008$), HOMA-IR ($r = 0,398$; $p = 0,001$), TG (mg/dL) ($r = 0,299$; $p = 0,018$), VLDL ($r = 0,296$; $p = 0,019$), AST (U/L) ($r = 0,252$; $p = 0,058$) ve ALT (U/L) ($r = 0,341$; $p = 0,007$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 15. MASLD’de grubunda biyobelirteçler, noninvaziv skorlar ve ultrasonografik veriler ile biyokimyasal parametreler arasında korelasyon analizi

			TIMP-1 (ng/mL)	HA (ng/mL)	PIIINP (ng/mL)	FGF-21 (pg/mL)	ELF	FIB-4	NFS	APRI	FLI	Hepatosteatoz Derecesi	USFF (%)
Açlık (mg/dL)	glukozu	r	-0,066	0,206	-0,093	0,188	0,026	-0,133	0,287**	-0,138	0,293*	0,340**	0,295*
Açlık insulin (mU/L)		r	0,045	0,004	0,080	-0,021	0,159	-0,303*	-0,049	0,024	0,330**	0,439***	0,356**
HbA1c (%)		r	0,015	0,150	0,129	0,147	0,241	-0,165	0,260*	-0,064	0,381**	0,423***	0,258*
C-peptid (ng/mL)		r	-0,009	0,074	0,087	-0,081	0,139	-0,269*	-0,053	0,020	0,401***	0,540***	0,333**
HOMA-IR		r	-0,018	0,023	0,007	-0,001	0,119	-0,332**	0,042	-0,037	0,389**	0,510***	0,398***
TG (mg/dL)		r	0,019	0,143	0,129	0,134	0,261*	-0,212	0,034	-0,104	0,464***	0,442***	0,299*
TC (mg/dL)		r	-0,053	-0,005	-0,090	0,094	-0,001	-0,265*	-0,154	-0,219	0,166	0,172	0,302
LDL-C (mg/dL)		r	-0,037	-0,008	-0,11	0,026	-0,019	-0,316*	-0,174	-0,264	0,168	0,138	0,246
VLDL (mg/dL)		r	0,017	0,143	0,130	0,134	0,259	-0,214 0,095	0,026	-0,106	0,468***	0,437***	0,296*
HDL-C (mg/dL)		r	-0,176	-0,222	-0,286	0,063	-0,372**	0,191	0,020	0,129	-0,339**	-0,171	0,106
AST (U/L)		r	0,038	-0,033	0,171	-0,112	0,174	0,109	-0,106	0,607***	0,189	0,345**	0,252*
ALT (U/L)		r	0,097	0,004	-0,017	-0,101	0,058	-0,315*	-0,193	0,347**	0,381**	0,483***	0,341**
CRP (mg/L)		r	-0,037	0,088	-0,142	0,078	-0,075	-0,133	-0,069	-0,405***	0,140	0,160	0,095
IL-6 (pg/mL)		r	0,203	0,222	0,004	0,326*	0,206	-0,041	0,211	-0,283*	0,356**	0,280*	-0,026
Albümün (g/dL)		r	-0,154	0,120	0,093	-0,145	0,205	0,108	-0,098	0,201	0,002	0,104	0,136
TNF- α (pg/mL)		r	-0,074	0,119	-0,277	0,175	-0,129	0,123	0,074	0,013	-0,162	-0,060	0,085
0,75-1 çok güçlü	0,5-0,74 güçlü	0,25-0,49 orta	0-0,24 zayıf	0-0,24 zayıf	0,25-0,49 orta	0,5-0,74 güçlü	0,75-1 çok güçlü						

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

MASLD grubunda, antropometrik ölçümler, serum biyobelirteçleri, noninvaziv skorlar ile USG-temelli göstergeler arasındaki korelasyon analizi **Tablo 16**'da sunulmuştur.

Analiz sonucunda, TIMP-1 (ng/mL) düzeyi ile HA (ng/mL) ($r=0,484, p<0,001$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Non-invaziv skorlar arası değerlendirmede; FIB-4 ile NFS ($r=0,642; p<0,001$) ve FIB-4 ile APRI ($r=0,598; p<0,001$) arasında güçlü, NFS ile APRI ($r=0,394; p=0,002$) arasında ise orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. FLI düzeyi ile hepatosteatoz derecesi ($r=0,590, p<0,001$) vücut yağ kütlesi (kg) ($r=0,556; p<0,001$), gövde yağ kütlesi (kg) ($r=0,691; p<0,001$), kalça çevresi (cm) ($r=0,609; p<0,001$) ve bel/kalça oranı ($r=0,540; p<0,001$) arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca FLI düzeyi ile USFF (%) ($r=0,376; p=0,003$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Hepatosteatoz derecesi ile USFF (%) ($r=0,625, p<0,001$) arasında güçlü düzeyde, vücut yağ kütlesi (kg) ($r=0,291; p=0,022$), gövde yağ kütlesi (kg) ($r=0,380; p=0,002$), VKİ (kg/m^2) ($r=0,346; p=0,006$), bel çevresi (cm) ($r=0,482; p<0,001$), kalça çevresi (cm) ($r=0,301; p=0,017$), bel/kalça oranı ($r=0,383; p=0,002$) arasında ise orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. USFF (%) ile vücut yağ kütlesi (kg) ($r=0,388; p=0,002$), gövde yağ kütlesi (kg) ($r=0,362; p=0,004$), VKİ (kg/m^2) ($r=0,372; p=0,003$), bel çevresi (cm) ($r=0,330; p=0,009$), kalça çevresi (cm) ($r=0,387; p=0,002$) ve bel/kalça oranı ($r=0,384; p=0,003$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

ELF'nin HA (ng/mL), TIMP-1 (ng/mL) ve PIIINP (ng/mL) biyobelirteçleri ile arasındaki korelasyonlar, ELF skorunun bu üç biyobelirtecin (logaritmik)

birleşiminden hesaplanmasından kaynaklıdır (sırasıyla $r=0,449$; $p<0,001$, $r=0,377$; $p=0,003$, $r=0,766$; $p<0,001$)

FLI'nin VKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm), TG (mg/dL) ile arasındaki korelasyonlar, FLI formülünde bu değişkenlerin doğrudan yer almasından kaynaklıdır. (sırasıyla $r=0,741$; $p<0,001$, $r=0,872$; $p<0,001$, $r=0,464$; $p<0,001$)

NFS'nin açlık glukozu (mg/dL) ve HbA1c (%) le arasındaki korelasyonlar, NFS formülünde glisemik durumu gösteren değişkenlerin doğrudan yer almasından kaynaklıdır.

Tablo 16. MASLD’de grubunda biyobelirteçler, noninvaziv skorlar, ultrasonografik veriler,BIA parametreleri ve antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon analizi

		TIMP-1 (ng/mL)	HA (ng/mL)	PIIINP (ng/mL)	FGF-21 (pg/mL)	ELF	FIB-4	NFS	APRI	FLI	Hepatosteatoz Derecesi	USFF (%)
Hepatosteatoz Derecesi	r	-0,100	-0,196	0,032	-0,146	-0,009	-0,232	0,097	0,068	0,590***	-	0,625***
USFF (%)	r	-0,287	-0,126	0,021	-0,116	-0,068	-0,218	0,029	0,024	0,376**	0,625***	-
Vücut yağ kütlesi (kg)	r	0,048	-0,021	0,110	0,029	-0,013	-0,158	0,129	-0,151	0,556***	0,291*	0,388**
Gövde yağ kütlesi (kg)	r	0,100	0,057	0,064	-0,001	-0,005	-0,140	0,180	-0,100	0,691***	0,380**	0,362**
VKİ (kg/m ²)	r	-0,049	-0,063	0,162	0,044	0,033	-0,185	0,185	-0,132	0,741***	0,346**	0,372**
Bel çevresi (cm)	r	0,066	0,065	0,020	0,036	0,026	-0,162	0,254	-0,129	0,872***	0,482***	0,330**
Kalça çevresi (cm)	r	-0,074	-0,184	0,195	-0,055	-0,003	-0,183	0,152	-0,064	0,609***	0,301*	0,387**
Bel/kalça	r	0,077	0,223	-0,113	0,099	0,058	-0,055	0,197	-0,142	0,540***	0,383**	0,384**
TIMP-1 (ng/mL)	r	-	0,484***	0,084	0,070	0,377**	-0,168	-0,265	-0,130	0,004	-0,100	-0,287
HA (ng/mL)	r	0,484***	-	-0,057	0,326	0,449***	-0,070	-0,233	-0,258	0,082	-0,196	-0,126
PIIINP (ng/mL)	r	0,084	-0,057	-	-0,102	0,766***	-0,104	-0,107	0,003	0,115	0,032	0,021
FGF-21 (pg/mL)	r	0,070	0,326	-0,102	-	0,153	0,118	0,135	-0,057	0,090	-0,146	-0,116
ELF	r	0,377**	0,449***	0,766***	0,153	-	-0,132	-0,220	-0,076	0,158	-0,009	-0,068
FIB-4	r	-0,168	-0,070	-0,104	0,118	-0,132	-	0,642***	0,598***	-0,214	-0,232	-0,218
NFS	r	-0,265	-0,233	-0,107	0,135	-0,220	0,642***	-	0,394**	0,211	0,097	0,029
APRI	r	-0,130	-0,258	0,003	-0,057	-0,076	0,598***	0,394**	-	-0,083	0,068	0,024
FLI	r	0,004	0,082	0,115	0,090	0,158	-0,214	0,211	-0,083	-	0,590***	0,376**
0,75-1 çok güçlü	0,5-0,74 güçlü	0,25-0,49 orta	0,0-0,24 zayıf	0,0-0,24 zayıf	0,25-0,49 orta	0,5-0,74 güçlü	0,75-1 çok güçlü					

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

MASLD grubunda kinürenin yolu metabolitleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi **Tablo 17’de** sunulmuştur.

Analiz sonucunda, TRP (μM) düzeyi ile albümin (g/dL) arasında güçlü düzeyde pozitif bir ilişki saptandı ($r=0,516$, $p<0,001$). KYN (μM), KYNA (μM) düzeyleri ve KYN/TRP oranı ile TC (mg/dL) arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,289$, $p=0,023$; $r=-0,393$, $p=0,002$; $r=-0,257$, $p=0,044$). KYN (μM), KYNA (μM) düzeyleri ve KYN/TRP oranı ile LDL-C (mg/dL) arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,343$, $p=0,006$; $r=-0,384$, $p=0,002$; $r=-0,299$, $p=0,018$). 3-HAA (μM) düzeyi ile açlık insülin (mU/L) ($r=0,259$, $p=0,042$), C-peptid (ng/mL) ($r=0,341$, $p=0,007$) ve HOMA-IR ($r=0,273$, $p=0,032$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. 3-HK (μM) düzeyi ile CRP (mg/L) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,274$; $p=0,031$). Ayrıca, PIC (μM) düzeyi ile albümin (g/dL) ($r=0,325$; $p=0,010$) ve TNF- α (pg/mL) ($r=0,254$; $p=0,047$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 17. MASLD’de grubunda kinürenin yolu metabolitleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi

			TRP (μM)	KYN (μM)	3-HK (μM)	KYNA (μM)	XA (μM)	QUIN (μM)	AA (μM)	PIC (μM)	3-HAA (μM)	KYN/TRP	3-HK/KYN	KYNA/KYN	
Açlık (mg/dL)	glukozu	r	-0,069	-0,063	-0,092	-0,162	-0,117	0,019	0,065	0,106	0,167	-0,026	0,030	-0,078	
Açlık (mU/L)	insülin	r	-0,103	0,181	0,069	-0,074	-0,104	-0,039	-0,094	-0,160	0,259*	0,207	0,135	-0,242	
HbA1c (%)		r	-0,069	0,002	-0,062	-0,140	-0,051	0,064	0,064	0,00	0,108	0,013	0,117	-0,128	
C-peptid (ng/mL)		r	0,080	0,201	0,162	0,044	0,038	0,233	-0,023	0,056	0,341**	0,137	0,185	-0,159	
HOMA-IR		r	-0,097	0,130	0,035	-0,133	-0,115	-0,069	-0,050	-0,110	0,273*	0,143	0,125	-0,257*	
TG (mg/dL)		r	0,040	0,055	-0,143	-0,100	-0,97	0,051	-0,036	-0,153	0,117	-0,027	0,091	-0,141	
TC (mg/dL)		r	-0,145	-0,289*	-0,225	-0,393**	-0,301	-0,188	-0,244	-0,236	0,004	-0,257*	0,087	-0,165	
LDL-C (mg/dL)		r	-0,145	-0,343**	-0,215	-0,384**	-0,253	-0,188	-0,240	-0,160	0,025	-0,299*	0,130	-0,105	
VLDL (mg/dL)		r	0,043	0,052	-0,148	-0,104	-0,194	0,054	-0,040	-0,157	0,113	-0,033	0,088	-0,144	
HDL-C (mg/dL)		r	-0,180	-0,125	0,073	-0,162	-0,096	-0,207	-0,236	-0,119	-0,050	0,013	-0,105	-0,089	
AST (U/L)		r	0,064	0,133	-0,114	0,188	0,136	-0,010	-0,028	0,039	0,133	-0,030	0,064	0,11	
ALT (U/L)		r	-0,042	0,144	-0,129	0,112	0,049	0,035	-0,184	-0,038	0,202	0,099	0,111	0,043	
CRP (mg/L)		r	-0,134	0,036	0,274*	-0,021	0,115	0,088	0,056	0,032	-0,030	0,088	0,009	-0,073	
IL-6 (pg/mL)		r	0,023	0,073	-0,117	-0,141	-0,057	-0,011	0,113	-0,022	-0,141	0,059	-0,106	-0,191	
Albümin (g/dL)		r	0,516***	0,107	-0,111	0,138	0,348	0,162	0,221	0,325*	0,188	-0,234	-0,174	0,064	
TNF-α (pg/mL)		r	-0,010	0,126	0,119	0,087	0,042	0,189	0,270	0,254*	-0,028	0,077	-0,182	0,085	
0,75-1 çok güçlü			0,5-0,74 güçlü		0,25-0,49 orta		0-0,24 zayıf		0-0,24 zayıf		0,25-0,49 orta		0,5-0,74 güçlü		0,75-1 çok güçlü
*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001															

MASLD'de grubunda kinürenin yolu metabolitleri ile ultrasonografik veriler, BİA parametreleri, antropometrik ölçümler, serum biyobelirteçleri ve noninvaziv skorlar arasındaki korelasyon analizi **Tablo 18**'de sunulmuştur.

Analiz sonucunda, TRP (μM) düzeyi ile ELF skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,252$; $p=0,049$). KYN (μM) düzeyi ile VKİ (kg/m^2) ($r=0,273$; $p=0,032$) ve ELF ($r=0,286$; $p=0,024$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. KYNA (μM) düzeyi ile TIMP-1 (ng/mL) ($r=0,285$; $p=0,025$) ve HA (ng/mL) ($r=0,408$; $p=0,001$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

PIC (μM) düzeyi ile vücut yağ kütlesi (kg) ($r=-0,353$; $p=0,005$), VKİ (kg/m^2) ($r=-0,295$; $p=0,020$) ve kalça çevresi (cm) ($r=-0,356$; $p=0,005$) arasında orta düzeyde negatif; bel/kalça oranı arasında ise ($r=0,430$; $p<0,001$) orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. 3-HAA (μM) düzeyi ile bel/kalça oranı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,369$; $p=0,003$). KYN/TRP oranı ile vücut yağ kütlesi (kg) ($r=-0,291$; $p=0,022$) ve VKİ (kg/m^2) ($r=0,282$; $p=0,026$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

KYNA/KYN oranı ile vücut yağ kütlesi (kg) ($r=-0,282$; $p=0,026$), VKİ (kg/m^2) ($r=-0,277$; $p=0,029$) ve PIIINP (ng/mL) ($r=-0,367$, $p=0,003$) ile orta düzeyde negatif , HA (ng/mL) ile ($r=0,310$, $p=0,014$) ile orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 18. MASLD’de grubunda kinürenin yolu metabolitleri ile ultrasonografik veriler,BİA parametreleri, antropometrik ölçümler, serum biyobelirteçleri ve noninvaziv skorlar arasındaki korelasyon analizi

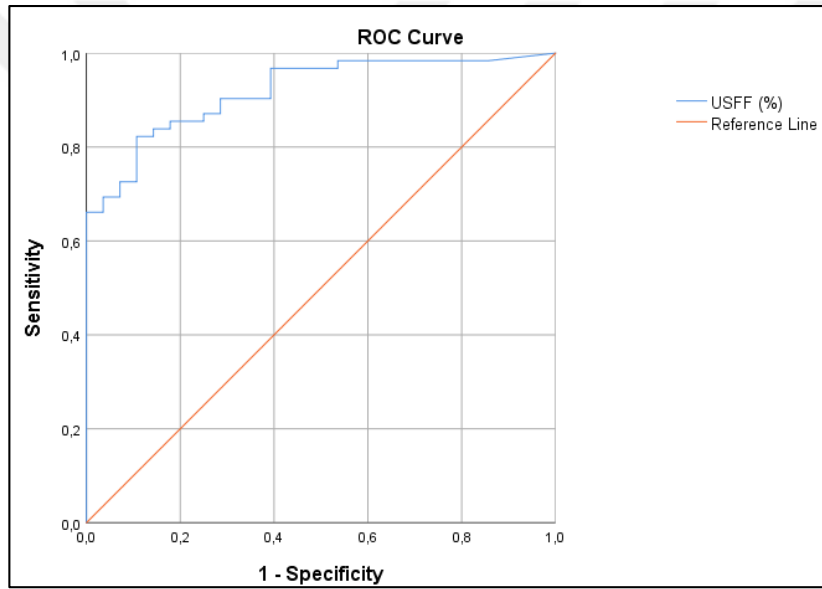
		TRP (μ M)	KYN (μ M)	3-HK (μ M)	KYNA (μ M)	XA (μ M)	QUIN (μ M)	AA (μ M)	PIC (μ M)	3-HAA (μ M)	KYN/TRP	3-HK /KYN	KYNA/KYN
Hepatosteatoz Derecesi	r	0,074	-0,051	-0,081	-0,140	-0,081	-0,109	-0,081	0,123	0,153	-0,088	-0,086	-0,104
USFF (%)	r	-0,030	0,027	-0,150	-0,204	-0,179	-0,070	-0,121	-0,016	0,177	-0,017	-0,107	-0,219
Vücut yağ kütlesi (kg)	r	-0,200	0,186	0,175	-0,064	-0,215	0,034	-0,143	-0,353**	0,039	0,291*	-0,014	-0,282*
Gövde yağ kütlesi (kg)	r	-0,143	0,184	0,185	0,021	-0,108	0,097	-0,080	-0,211	0,140	0,241	-0,044	-0,166
VKI (kg/m ²)	r	-0,053	0,273*	0,102	-0,039	-0,152	0,114	-0,088	-0,295*	-0,016	0,282*	-0,109	-0,277*
Bel çevresi (cm)	r	0,023	0,104	0,057	0,048	0,040	0,109	-0,072	0,044	0,221	0,083	-0,098	-0,007
Kalça çevresi (cm)	r	-0,168	0,141	0,145	-0,037	-0,255	0,008	-0,257	-0,356**	-0,042	0,209	-0,111	-0,182
Bel/kalça	r	0,172	0,035	0,012	0,110	0,239	0,143	0,184	0,430***	0,369**	-0,061	0,017	0,115
TIMP-1 (ng/mL)	r	0,112	0,139	-0,117	0,285*	0,149	0,146	-0,021	0,001	0,016	0,032	0,018	0,167
HA (ng/mL)	r	0,183	0,248	0,054	0,408**	0,273	0,300	0,182	0,150	0,151	0,053	0,009	0,310*
PIIINP (ng/mL)	r	0,219	0,207	-0,053	-0,069	-0,091	0,042	0,123	-0,094	0,051	0,027	-0,093	-0,367**
FGF-21 (pg/mL)	r	-0,146	-0,038	-0,010	0,107	-0,032	-0,208	-0,04	-0,097	-0,125	0,067	-0,098	0,225
ELF	r	0,252*	0,286*	-0,028	0,182	0,117	0,090	0,143	0,013	0,174	0,058	-0,046	-0,087
FIB-4	r	-0,018	-0,059	-0,007	0,019	0,097	-0,122	0,220	0,138	-0,121	-0,083	-0,087	0,121
NFS	r	-0,133	-0,136	-0,019	-0,242	-0,149	-0,133	0,078	0,016	-0,086	-0,021	-0,009	-0,087
APRI	r	0,067	-0,019	-0,161	0,044	0,154	-0,141	0,071	0,135	0,038	-0,142	0,040	0,143
FLI	r	0,052	0,170	0,018	-0,007	-0,017	0,108	-0,099	-0,112	0,194	0,11	-0,019	-0,119
0,75-1 çok güçlü		0,5-0,74 güçlü	0,25-0,49 orta	0-0,24 zayıf	0-0,24 zayıf	0,25-0,49 orta	0,5-0,74 güçlü	0,75-1 çok güçlü					

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

4.4. MASLD Tanısı Öngörmede ROC Analizleri

MASLD tanısını öngörmede yapılan ROC analizlerinde, anlamlı bulunan değişkenlerin performans ölçütleri **Tablo 19**'da verilmiştir.

MASLD tanısını öngörmede USFF (%) çok iyi performans gösterdi (AUC=0,919; %95 GA = 0,864–0,974; $p<0,001$) (**Şekil 29**).



Şekil 29. MASLD tanısını öngörmede USFF (%) için ROC eğrisi

MASLD tanısını öngörmede noninvaziv skarlardan FLI (AUC=0,854; %95 GA= 0,764–0,943; $p<0,001$) ve NFS (AUC=0,755; %95 GA= 0,647–0,863; $p<0,001$) iyi performans gösterdi . Biyobelirteçlerden KYNA (μM) (AUC=0,664; %95 GA= 0,541–0,786; $p=0,013$) ve HA (ng/mL) (AUC=0,646; %95 GA= 0,526–0,767; $p=0,027$) zayıf-orta düzeyde performans gösterdi (**Şekil 30**

Tablo 19. Radyolojik ölçümler, noninvazif skorlar, biyobelirteçler, BIA parametreleri ve antropometrik ölçümlere ait ROC analiz verileri

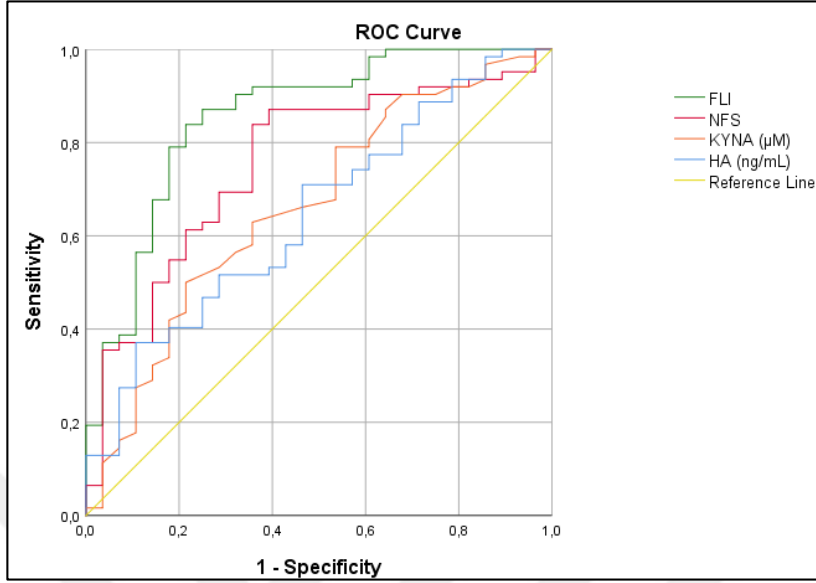
	Kesim Noktası	AUC	%95 GA	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
USFF (%)	5,975	0,919	0,864-0,974	<0,001	85,48	82,14	91,38	71,88
FLI	34,160	0,854	0,764-0,943	<0,001	83,87	78,57	89,66	68,75
VKİ (kg/m ²)	26,150	0,799	0,694-0,904	<0,001	82,26	67,86	85,00	63,33
Bel çevresi (cm)	91,50	0,799	0,698-0,900	<0,001	82,26	67,86	85,00	63,33
Gövde yağ kütlesi (kg)	11,150	0,782	0,680-0,884	<0,001	69,23	68,00	84,91	45,95
NFS	-3,170	0,755	0,647-0,863	<0,001	83,87	64,29	83,87	64,29
Vücut yağ kütlesi (kg)	21,000	0,749	0,643-0,856	<0,001	69,35	64,29	81,13	48,65
Kalça çevresi (cm)	105,50	0,731	0,615-0,846	<0,001	72,58	67,86	83,33	52,78
Bel/kalça oranı	0,863	0,722	0,602-0,843	<0,001	66,13	60,71	78,85	44,74
KYNA (µM)	0,033	0,664	0,541-0,786	0,013	73,21	61,76	75,93	58,33
HA(ng/mL)	364,072	0,646	0,526-0,767	0,027	70,97	53,57	77,19	65,45

AUC (Area Under the Curve): Eğri altındaki alan;

%95 GA(Güven Aralığı),95% CI (95% Confidence Interval):

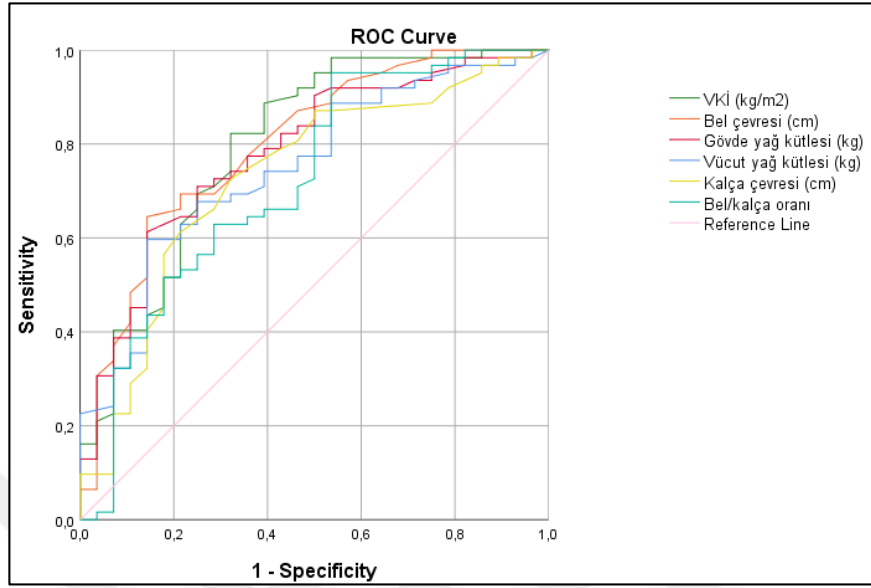
PPV (Positive Predictive Value): Pozitif öngörü değeri;

NPV (Negative Predictive Value): Negatif öngörü değeri.



Şekil 30. MASLD tanısı öngörmede biyobelirteç ve skorlar için ROC eğrileri

MASLD tanısını öngörmede antropometrik göstergelerden; VKİ (kg/m^2) (AUC=0,799; %95 GA= 0,694–0,904; $p<0,001$) ve bel çevresi (cm) (AUC=0,799; %95 GA= 0,698–0,900; $p<0,001$) iyi düzeyde performans gösterdi . BİA parametrelerinden; gövde yağ kütlesi (kg) (AUC=0,782; %95 GA= 0,680–0,884; $p<0,001$) iyi düzeyde ,vücut yağ kütlesi (kg) (AUC=0,749; %95 GA= 0,643–0,856; $p<0,001$), kalça çevresi (cm) (AUC=0,731; %95 GA= 0,615–0,846; $p<0,001$) ve bel/kalça oranı (AUC=0,722; %95 GA= 0,602–0,843; $p<0,001$) ise orta düzeyde performans gösterdi (**Şekil 31**).



Şekil 31. MASLD tanısını öngörmeye BİA parametreleri, antropometrik ölçümler için ROC eğrileri

MASLD tanısını öngörmeye yapılan ikili kombinasyonların ROC analizlerinde, anlamlı bulunan değişkenlerin performans ölçütleri **Tablo 20**'de verilmiştir.

Tablo 20. MASLD tanısını öngörmeye ikili kombinasyonların ROC analizi

	AUC	%95 GA	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
HA (ng/mL) + FLI	0,856	0,768-0,944	<0,001	85,48	75,00	88,33	70,00
KYNA (µM) + FLI	0,847	0,753-0,942	<0,001	85,48	78,57	89,83	70,97
HA (ng/mL) + Bel çevresi (cm)	0,824	0,732-0,916	<0,001	75,81	75,00	87,04	58,33
HA (ng/mL) + VKİ (kg/m ²)	0,821	0,719-0,922	<0,001	82,26	75,00	87,93	65,63
KYNA (µM) + VKİ (kg/m ²)	0,806	0,702-0,910	<0,001	83,87	71,43	86,67	66,67
HA (ng/mL) + NFS	0,805	0,702-0,907	<0,001	80,65	75,00	87,72	63,64
KYNA (µM) + Bel çevresi (cm)	0,803	0,702-0,904	<0,001	74,19	75,00	86,79	56,76
HA (ng/mL) + Gövde yağ kütlesi (kg)	0,802	0,702-0,903	<0,001	77,42	75,00	87,27	60,00
HA (ng/mL) + Vücut yağ kütlesi (kg)	0,794	0,693-0,895	<0,001	77,42	75,00	87,27	60,00
KYNA (µM) + NFS	0,791	0,689-893	<0,001	70,97	71,43	84,62	52,63
KYNA (µM) + Gövde yağ kütlesi (kg)	0,789	0,686-0,892	<0,001	77,42	71,43	85,71	58,82
HA (ng/mL) + Kalça çevresi (cm)	0,779	0,667-0,890	<0,001	72,58	75,00	86,54	55,26
KYNA (µM) + Vücut yağ kütlesi (kg)	0,771	0,665-0,877	<0,001	74,19	71,43	85,19	55,56
HA (ng/mL) + Bel/kalça oranı	0,749	0,639-0,860	<0,001	70,97	67,86	83,02	51,35
KYNA (µM) + Kalça çevresi (cm)	0,747	0,633-0,861	<0,001	72,58	75,00	86,54	55,26
KYNA (µM) + Bel/kalça oranı	0,741	0,618-0,864	<0,001	70,97	71,43	84,62	52,63
HA (ng/mL) + KYNA (µM)	0,683	0,567-0,798	0,006	67,74	60,71	79,25	45,95

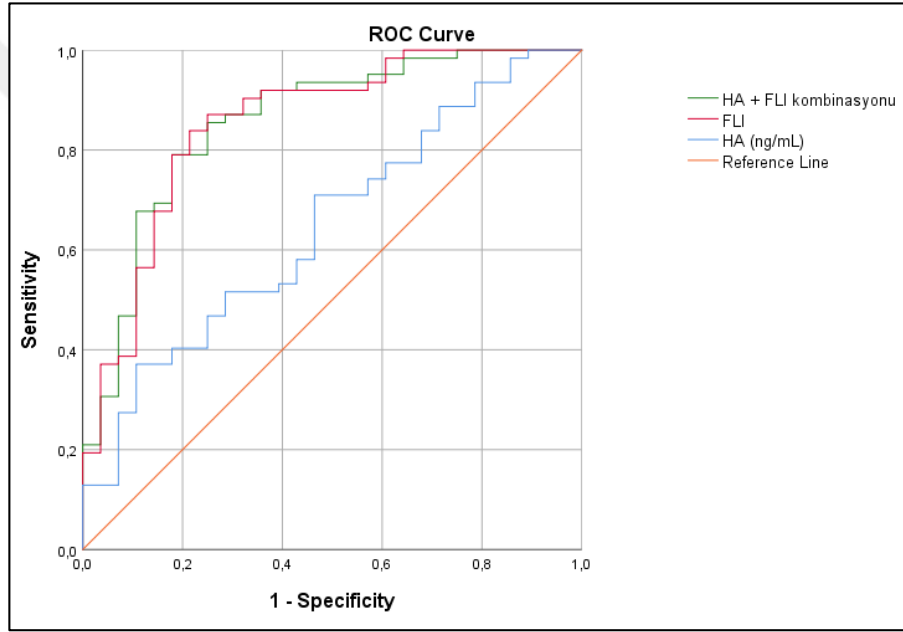
AUC (Area Under the Curve): Eğri altındaki alan;

%95 GA(Güven Aralığı),95% CI (95% Confidence Interval):

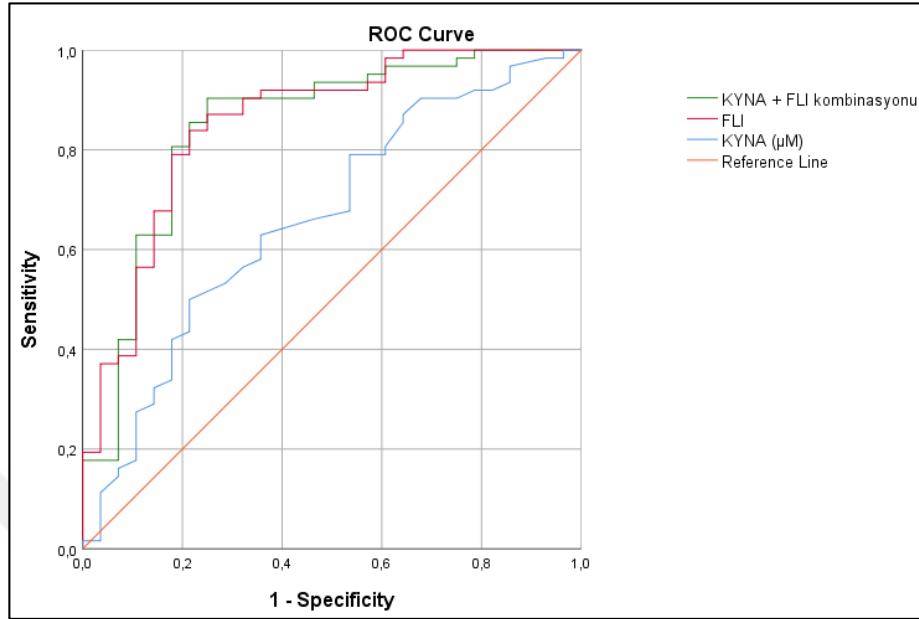
PPV (Positive Predictive Value): Pozitif öngörü değeri;

NPV (Negative Predictive Value): Negatif öngörü değeri.

MASLD tanısını öngörmeye ;HA + FLI kombinasyonu (AUC=0,856; %95 GA= 0,768–0,944; $p<0,001$) ve KYNA + FLI kombinasyonu (AUC=0,847; %95 GA= 0,753–0,942; $p<0,001$) iyi düzeyde performans sergiledi. İkili kombinasyonları için ROC analizi en yüksek tanısal performansı FLI tabanlı modellerde olduğunu gösterdi (Şekil 32–33).

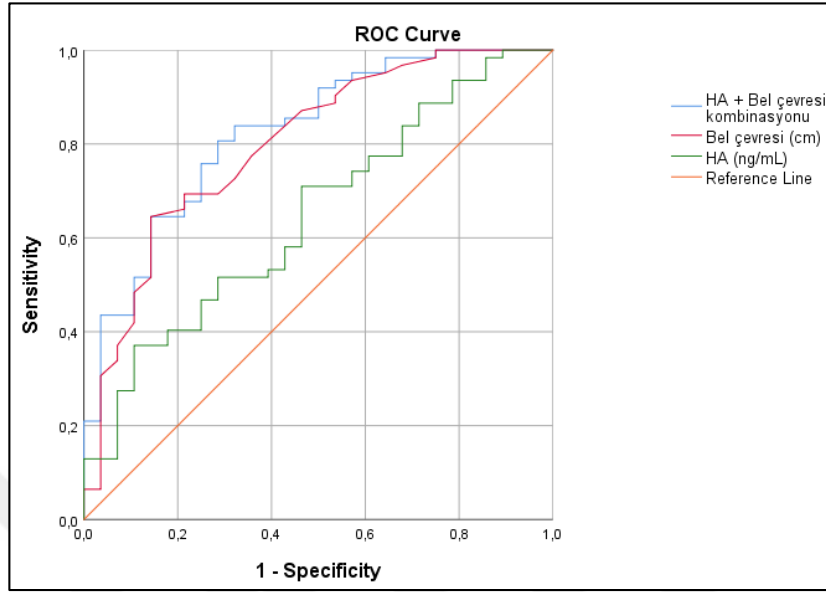


Şekil 32. HA(ng/mL), FLI ve HA+ FLI kombinasyonu için ROC eğrileri

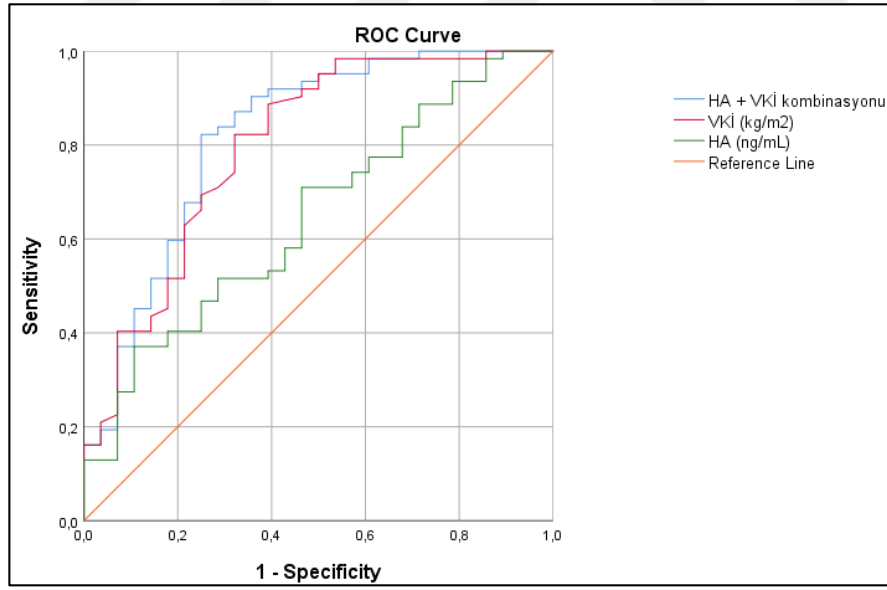


Şekil 33. KYNA (μM), FLI ve KYNA + FLI kombinasyonları için ROC eğrileri

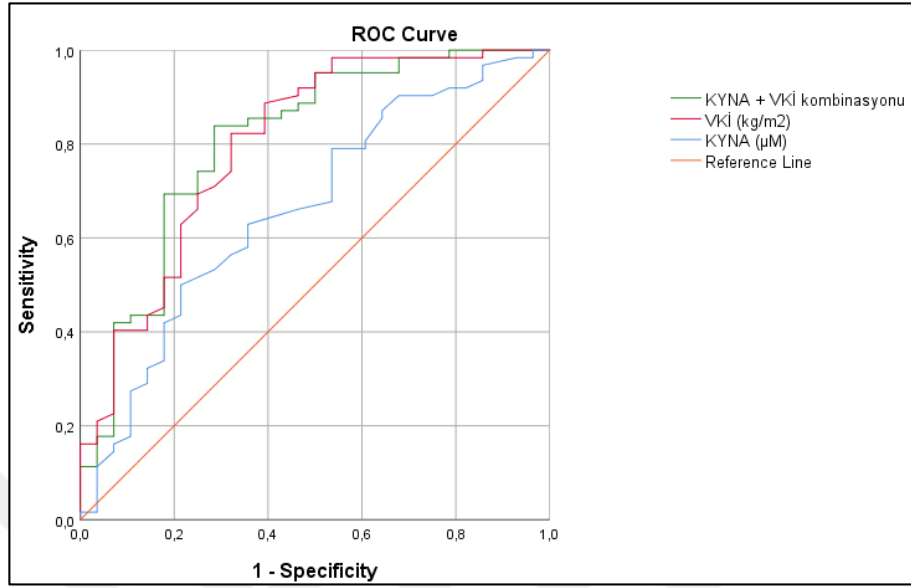
MASLD tanısını öngörmeye yapılan diğer ikili kombinasyonlarda; HA + bel çevresi (AUC=0,824; %95 GA= 0,732–0,916; $p<0,001$) (**Şekil 34**) , HA + VKİ (AUC=0,821; %95 GA= 0,719–0,922; $p<0,001$) (**Şekil 35**), KYNA + VKİ (AUC=0,806; %95 GA= 0,702–0,910; $p<0,001$) (**Şekil 36**) ve HA +NFS (AUC=0,805; %95 GA= 0,702–0,907; $p<0,001$) (**Şekil 37**) iyi düzeyde performans gösterdi .



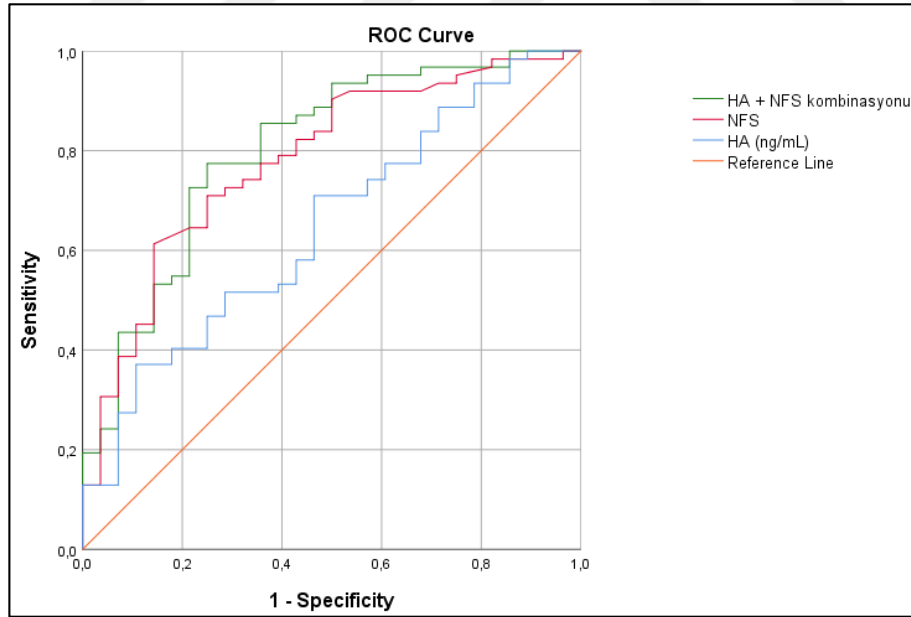
Şekil 34. HA (ng/mL), bel çevresi (cm) ve HA + bel çevresi kombinasyonu için ROC eğrileri



Şekil 35. HA (ng/mL), VKİ (kg/m²) ve HA + VKİ kombinasyonu için ROC eğrileri



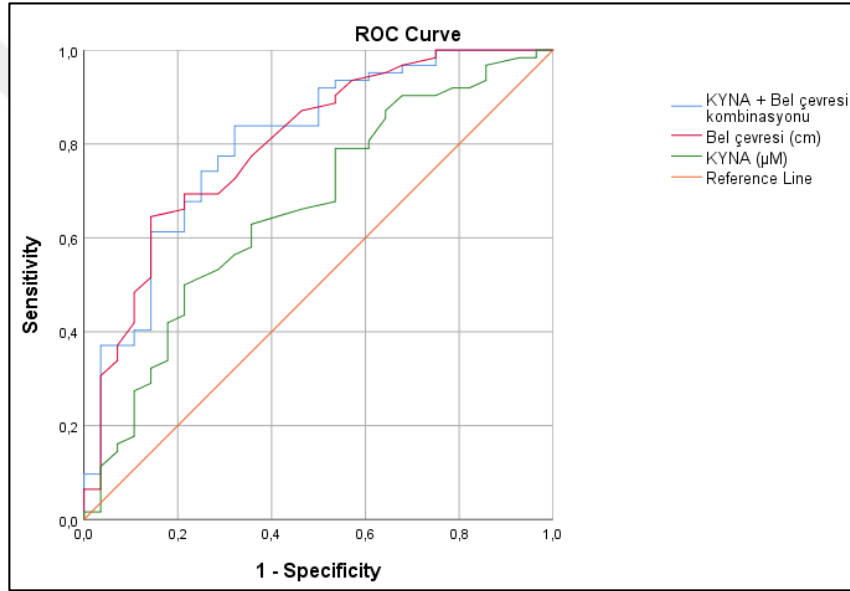
Şekil 36. KYNA (μM) , VKİ (kg/m^2) ve KYNA + VKİ kombinasyonu için ROC eğrileri



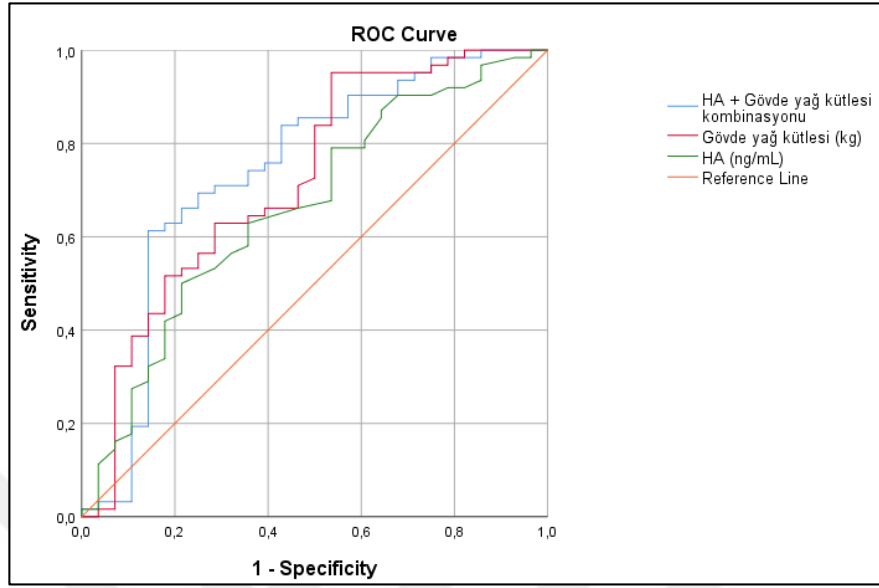
Şekil 37. HA (ng/mL), NFS ve HA + NFS kombinasyonu için ROC eğrileri

MASLD tanısını öngörmede KNYA + bel çevresi ($\text{AUC}=0,803$; %95 GA= $0,702-0,904$; $p<0,001$) (Şekil 38), HA + Gövde yağ kütlesi ($\text{AUC}=0,802$; %95 GA= $0,702-0,903$; $p<0,001$) (Şekil 39) , HA +Vücut yağ kütlesi ($\text{AUC}=0,794$; %95 GA=

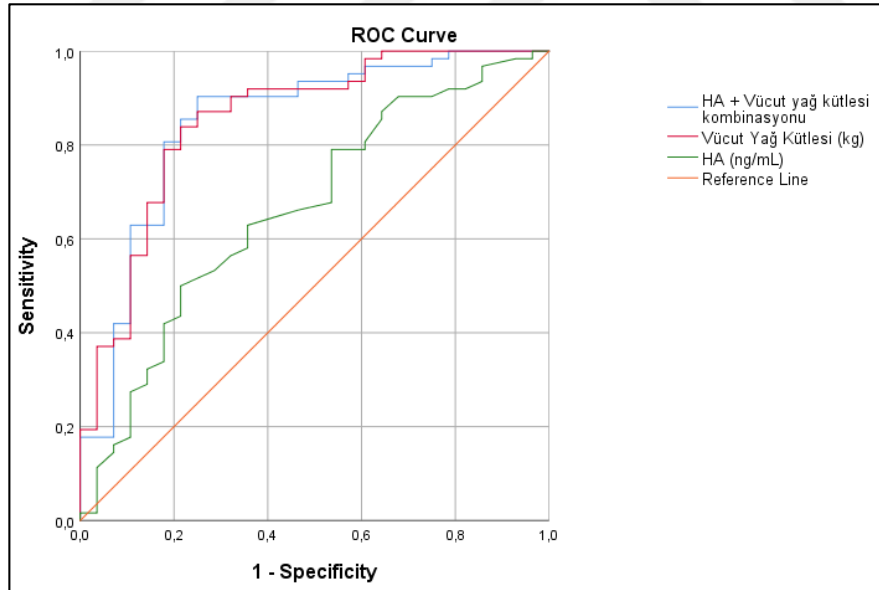
0,693-0,895; $p<0,001$) (Şekil 40), KYNA +NFS (AUC=0,791; %95 GA= 0,689-893; $p<0,001$) (Şekil 41), KYNA + gövde yağ kütlesi (AUC=0,789; %95 GA= 0,686-0,892; $p<0,001$) (Şekil 42), HA + kalça çevresi (AUC=0,779; %95 GA= 0,667-0,890; $p<0,001$) (Şekil 43) ve KYNA + Vücut yağ kütlesi (AUC=0,771; %95 GA= 0,665-0,877; $p<0,001$) (Şekil 44) iyi düzeyde performans gösterdi.



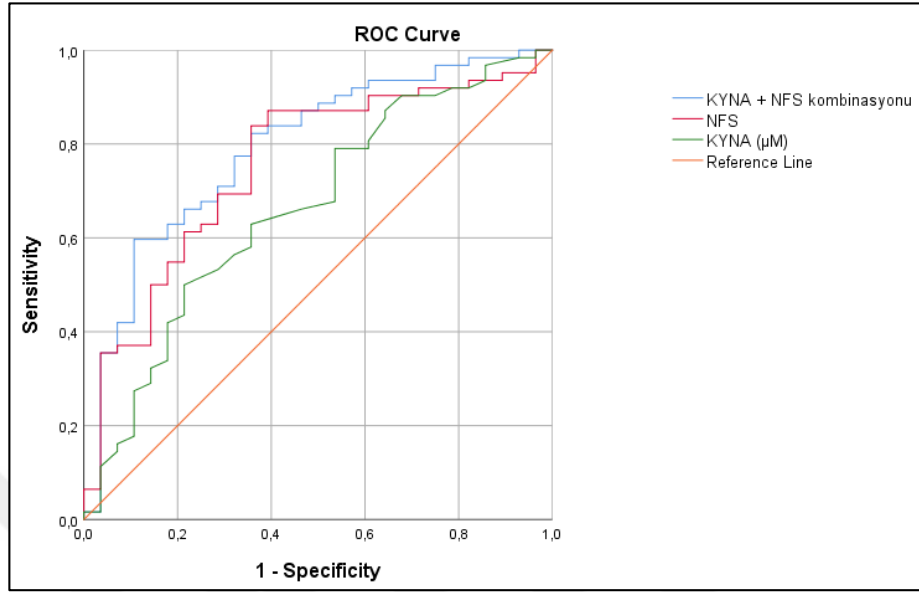
Şekil 38. KYNA (µM), bel çevresi (cm) ve KNYA + bel çevresi kombinasyonu için ROC eğrileri



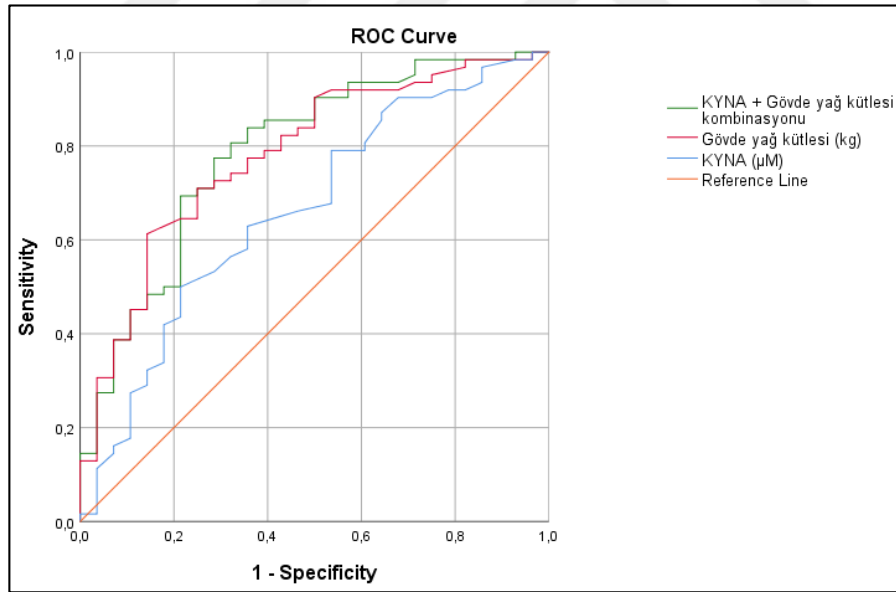
Şekil 39. HA (ng/mL), gövde yağ kütlesi (kg) ve HA + gövde yağ kütlesi kombinasyonu için ROC eğrileri



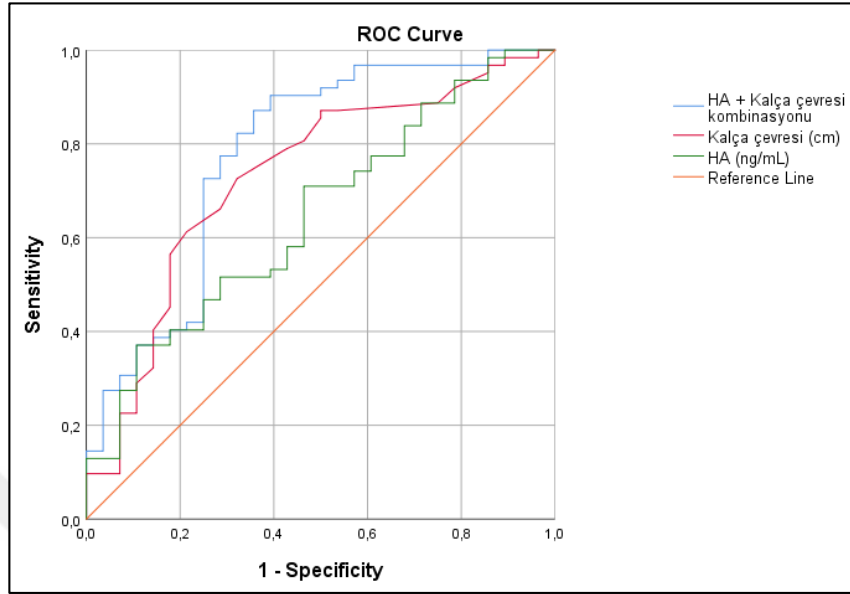
Şekil 40. HA (ng/mL), vücut yağ kütlesi (kg) ve HA + vücut yağ kütlesi kombinasyonu için ROC eğrileri



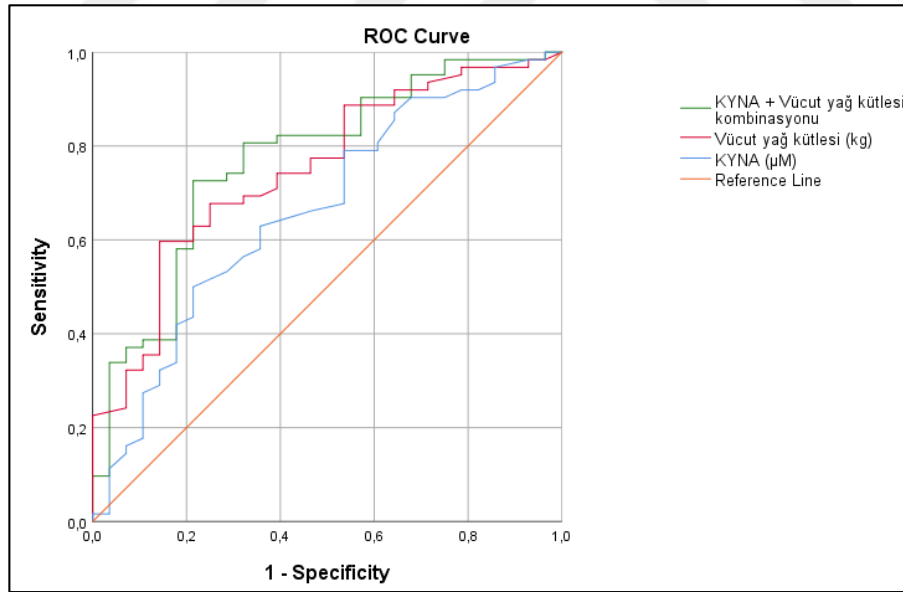
Şekil 41. KYNA (μM), NFS ve KYNA + NFS kombinasyonu için ROC eğrileri



Şekil 42. KYNA (μM), gövde yağ kütlesi (kg) ve KYNA + gövde yağ kütlesi kombinasyonu için ROC eğrileri



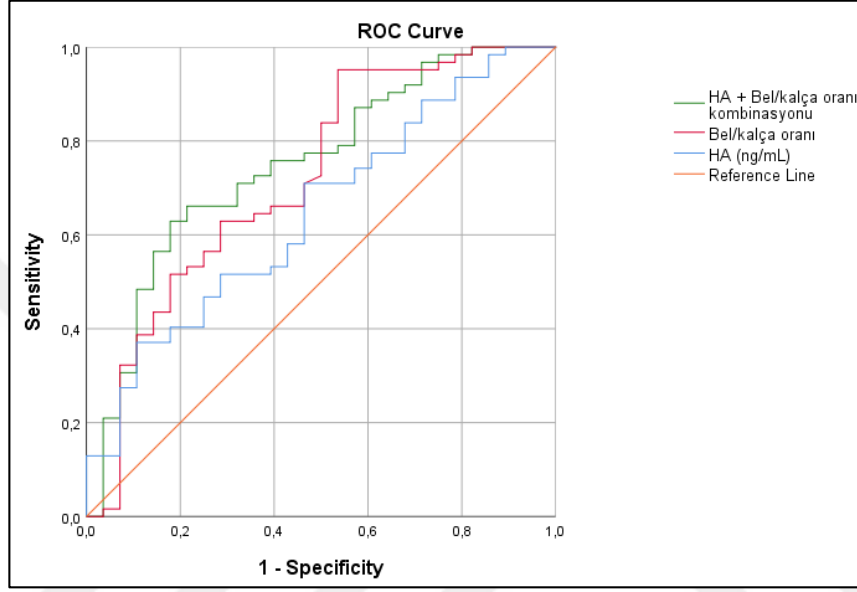
Şekil 43. HA (ng/mL), kalça çevresi (cm) ve HA + kalça çevresi kombinasyonu için ROC eğrileri



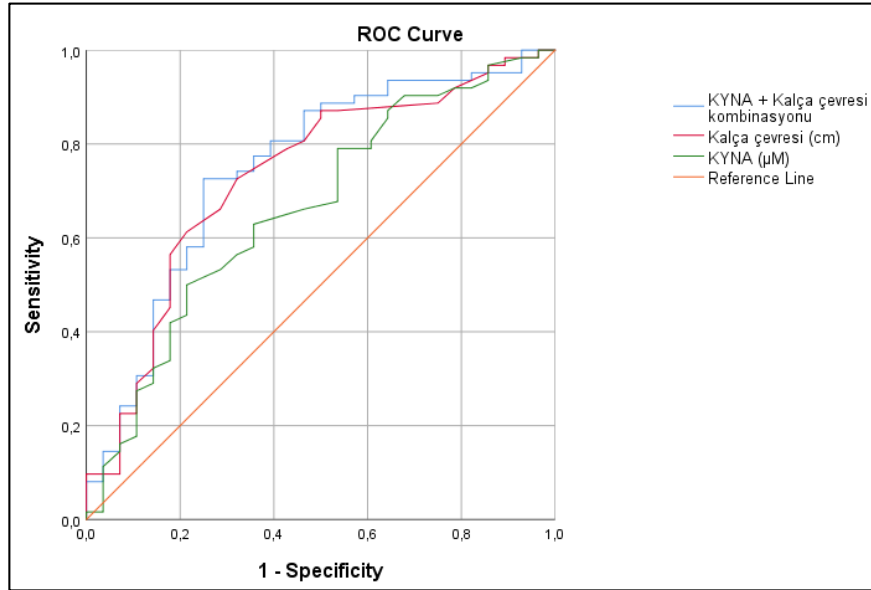
Şekil 44. KYNA (μM), vücut yağ kütlesi (kg) ve KYNA + vücut yağ kütlesi kombinasyonu için ROC eğrileri

MASLD tanısını öngörmede HA +Bel/kalça oranı (AUC=0,749; %95 GA= 0,639-0,860; $p<0,001$) (Şekil 45), KYNA + Kalça çevresi (AUC=0,747; %95 GA=

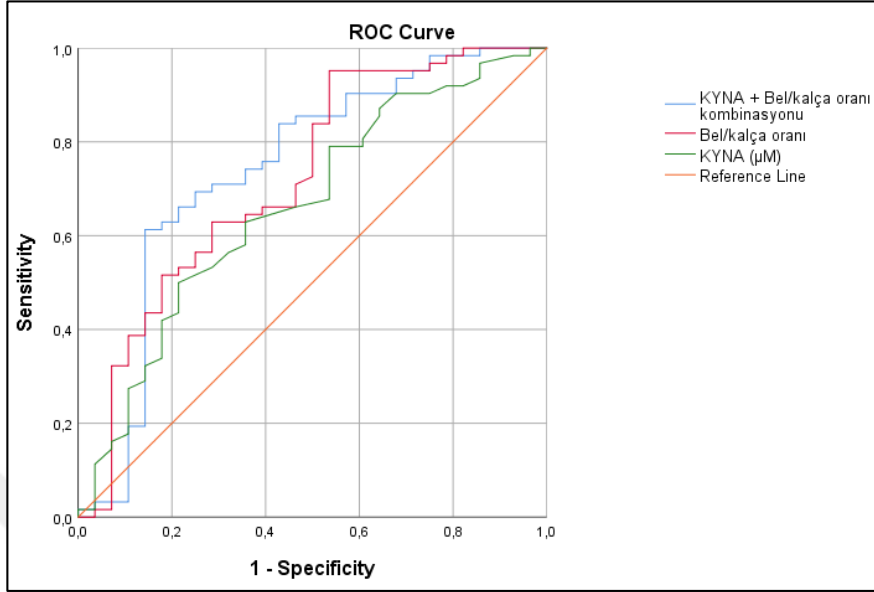
0,633-0,861; $p<0,001$) (Şekil 46) ve KYNA +Bel/kalça oranı (AUC=0,741; %95 GA= 0,618-0,864; $p<0,001$) (Şekil 47) orta düzeyde performans gösterdi.



Şekil 45. HA (ng/mL), bel/kalça oranı ve HA + bel/kalça oranı kombinasyonu için ROC eğrileri

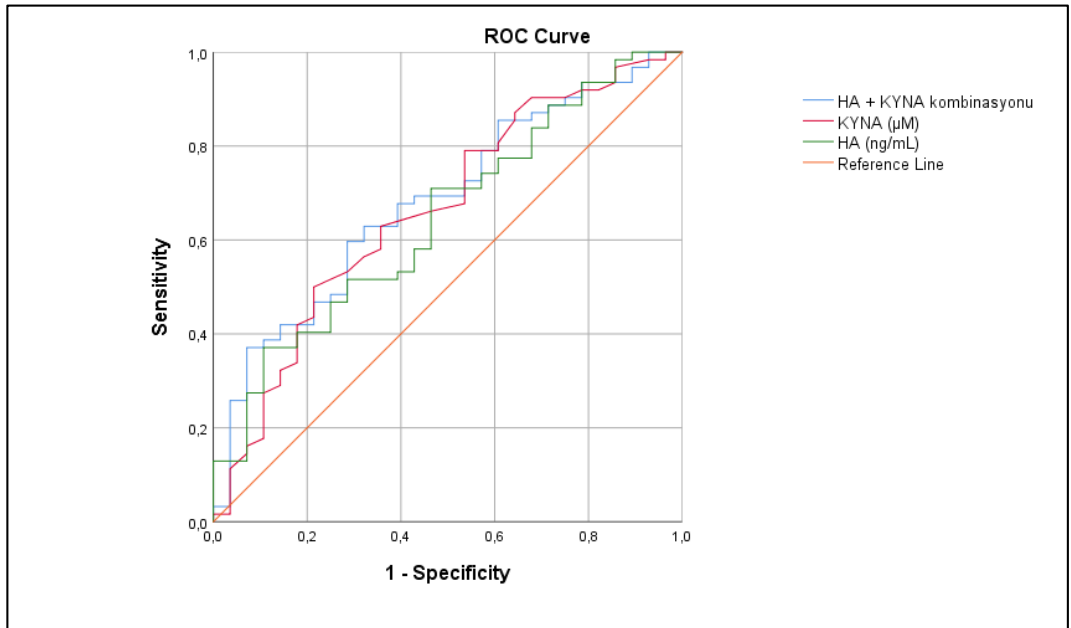


Şekil 46. KYNA (µM), kalça çevresi (cm) ve KYNA + kalça çevresi kombinasyonu için ROC eğrileri



Şekil 47. KYNA (μM), bel/kalça oranı ve KYNA + bel/kalça oranı kombinasyonu için ROC eğrileri

İkili kombinasyonlardan HA +KYNA ikili kombinasyonunda zayıf-orta düzeyde performans görüldü ($\text{AUC}=0,683$; %95 GA= 0,567–0,798; $p=0,006$) (Şekil 48).



Şekil 48. HA (ng/mL), KYNA(μM) ve HA +KYNA kombinasyonu için ROC eğrileri

5. TARTIŞMA

Prediyabet ve diyabet MASLD, ileri fibrozis ve siroz gelişimi için önemli kardiyometabolik risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. 2025 yılında yapılan uzlaşi raporunda prediyabet veya tip 2 DMli yetişkinlerin MASLD geliştirme riskinin en yüksek olduğu belirtilmiştir[82].

Güncel kılavuzlar, prediyabet ve tip 2 DM’li erişkinlerde MASLD ve karaciğer fibrozisi için risk sınıflaması yapılmasını önermektedir. Türkiye’den 2025’te yayımlanan prospektif bir çalışmada, yeni tanıli tip 2 DM hastalarında MASLD prevalansı %82,4 olarak bildirilmiştir [83]. Bizim çalışmamızda ise MASLD disglisemik alt grubunda (prediyabet ve tip 2 DM) prevalans %81,7 bulundu. Bu bulgular, disglisemisi olan bireylerde MASLD olasılığının yüksek olduğunu ve prediyabet dâhil riskli gruplarda sistematik taramanın klinik değerini desteklemektedir. ADA’nin 2025 tarihli konsensüs raporuna göre, diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlarında olduğu gibi, MASLD’ye bağlı komplikasyonlar da erken tanı ve uygun tedaviyle kontrol altına alınabilir. Bu nedenle prediyabet ve tip 2 DM olan bireylerin öncelikle noninvaziv skorlarla değerlendirilmesi önerilmektedir [82].

Bu çalışma, MASLD’li bireyler ile MASLD olmayan kontrol grubunda; serum biyobelirteçleri (TIMP-1, PIIINP, HA, FGF-21), noninvaziv skorlar (ELF, FIB-4, NFS, APRI, FLI), kinürenin yolu metabolitleri, ultrasonografik parametreler (hepatosteatoz derecesi, USFF [%]), BİA göstergeleri ve antropometrik ölçümlerin düzeylerini karşılaştırmayı; bu göstergelerin MASLD’yi öngörmedeki tanısallık

performanslarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, hem MASLD hem de kontrol grupları glisemik durumlarına göre (disglisemik, normoglisemik) alt gruplara ayrılarak, disglisemi varlığının söz konusu göstergeler üzerindeki etkisi ve MASLD ile ilişkisi incelenmiştir. Multidisipliner yaklaşım ile yürütülen bu araştırma, MASLD ve disglisemi birlikteliğini geniş bir biyokimyasal ve metabolik panel üzerinden değerlendiren az sayıdaki çalışmalardan biridir. Bulgularımız bu alandaki bilgi boşluğunu kısmen doldurmayı ve klinik uygulamaya yönelik ipuçları sunmayı amaçlamaktadır.

Bizim çalışmamızda antropometrik ölçümler ve BİA parametrelerinin tamamı MASLD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Literatürde de bulgularımızı destekleyici çalışmalar mevcuttur, obezitenin NAYKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve NAYKH riskini yaklaşık 3,5 kat artırdığı gösterilmiştir [84]. Yaşlı bireylerde yapılan kesitsel bir çalışmada ($n=99$), ultrasonla saptanan NAYKH varlığında bel çevresi, VKİ ve Tanita ile ölçülen yağ kütlesi yüzdesi NAYKH olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [85]. VKİ ve bel çevresi MASLD için kardiyometabolik risk faktörleri olsa da, MASLD vakaları obez olmayan bireylerde de görülmektedir [86]. Bir meta-analiz sonucuna göre, NAYKH popülasyonunda obez olmayan bireylerin küresel yaygınlığının %40 olduğu gösterildi [87]. Japonya’da yapılan bir çalışmada, obez olmayan 4.100 katılımcı ortalama 6,44 yıl boyunca izlenmiştir, bu süre içinde 894 kişide yeni MASLD olgusu gelişmiştir. Yeni başlayan MASLD ile en güçlü ilişki, yıllık VKİ artış hızıyla bulunmuştur [88].

Çalışmamızda yapılan ROC analizinde; VKİ ve bel çevresi için AUC=0,799, gövde yağ kütlesi için AUC=0,782 ve vücut yağ kütlesi için AUC=0,749 bulunmuştur (tümü için $p<0,001$). Elde edilen sonuçlarımız, bel çevresi, VKİ, ve BİA temelli vücut/ gövde yağ kütlesinin MASLD tanısını öngörmeye iyi bir performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Yapılan bir çalışmada BİA'dan elde edilen vücut ve gövde yağ kütlesi ölçümlerinin NAYKH ile ilişkili olduğunu, ancak bu ölçümlerin bel çevresine ve VKİ'ye üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada klinik öngörü açısından bel çevresinin en güçlü prediktör olduğu rapor edilmiştir [89].

Alt gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmada VKİ hem MASLD (disglisemik) grupta hem de MASLD (normoglisemik) grupta ; kontrol (disglisemik) ve kontrol (normoglisemik) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (tümü için $p <0,001$). Diğer antropometrik ve BİA ölçütlerine(vücut/ gövde yağ kütlesi) ait değerler de MASLD (disglisemik) grup da kontrol alt gruplarına göre daha yüksek gözlemlendi ($p<0,001$). Çalışmamıza benzer şekilde literatürde, diyabet varlığı ve BİA ile saptanan gövde yağ kütlesinin MASLD'nin klinik değerlendirmesinde önemli olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle tip 2 DM ve/veya gövde yağ oranının $\geq \%15$ olduğu durumlarda, belirgin fibroz olasılığı açısından hastaların yakından değerlendirilmesi önerilmektedir [90]. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES III) veritabanından yapılan bir çalışmada , ultrasonografi verileri tamamlanmış prediyabet veya diyabetli toplam 4.634 katılımcı incelenmiştir. Katılımcıların %46,5'inde MASLD saptanmıştır. MASLD grubunda VKİ, bel çevresi MASLD olmayanlara göre

anlamli olarak daha yuiksek bulunmuştur(tümü $p<0,001$) [91] . Yapılan bir çalışmada tip 2 DM olan NAYKH hastalarında vücut yağ kütlesi ile hepatik steatoz şiddeti arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca bel çevresi ve boya dayalı bir indeksi, steatoz için üstün performans sergilediği ortaya koyulmuştur [92].

Çalışmamızda, BİA parametreleri ve antropometrik ölçümler bakımından MASLD alt grupları(disglisemik ve normoglisemik) arasında farklılık saptanmadı. Bu bulgu, erken disglisemi evresinde (prediyabet/yeni tanı tip 2 DM) beden ve antropometrik kompozisyonun şekillenmesinde glisemik durumun ise ilave bir etki yapmadığını ve vücut yağlanmasının MASLD fenotipinin genel bir özelliği olduğunu düşündürmektedir.

MASLD tanısında kullanılan kardiyometabolik risk göstergelerinden biri olan TG düzeyi bizim çalışmamızda MASLD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca USG verilerimizden hepatosteatoz derecesi ve USFF (%)’nin hem VKİ hem de TG düzeyleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde NAYKH hastalarında VKİ ve TG’nin USG ile saptanmış olan hepatosteatoz derecesi arasında güçlü bir ilişki olduğu ifade edilmiştir [93]. Ayrıca MASLD grubunda USG göstergeleri ie BİA parametreleri ve antropometrik ölçümler arasında orta–güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, vücut kompozisyon göstergelerinin steatozu tutarlı biçimde yansıdığını göstermektedir. Retrospektif bir çalışmada, USG ile değerlendirilen hepatosteatoz derecesi arttıkça TG düzeyi, VKİ ve BİA temelli vücut yağ yüzdesinin (%) anlamlı biçimde yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca, transient

elastografi (TE) ile ölçülen Controlled Attenuation Parameter (CAP) değerinin, hem TG düzeyi hem de BİA temelli vücut yağ kütlesi ve vücut yağ yüzdesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [94]. BİA parametreleri ve antropometrik ölçümlerin USG ile belirlenen hepatosteatoz derecesiyle olan tutarlı ilişkileri, bu ölçümlerin hepatosteatoz risk sınıflaması ve izlem değerlendirmelerinde yardımcı olabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda alt gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmada USFF% düzeyleri hem MASLD (disglisemik) grupta hem de MASLD (normoglisemik) grupta ; kontrol (disglisemik) ve kontrol (normoglisemik) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (tümü için $p < 0,001$). Korelasyon analizinde USFF ile hepatosteatoz derecesi arasında güçlü pozitif ilişki saptanmıştır ($r=0,625$; $p<0,001$). ROC analizine göre USFF, MASLD tanısını öngörmede noninvazif skorlardan daha yüksek tanısal performans göstermiştir ($AUC=0,919$). Bulgular, USFF'nin tarama ve özellikle izlemde tekrarlanabilir, kantitatif bir ölçüt olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Nitekim kantitatif ultrason ölçümlerinin MRI-PDFF ile iyi düzeyde uyum ve yüksek tanısal doğruluk sağladığı önceki çalışmalarla da desteklenmektedir. MRI-PDFF referans alınarak yapılan bir çalışmada da, USFF ölçümlerinin MASLD'de hepatosteatozun değerlendirmesinde kullanılabildiği gösterilmiştir [95]. Literatürde yapılan bir çalışmada, USFF(%) ile karaciğer biyopsisinden elde edilen histopatolojik steatoz dereceleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r = 0,531$; $p < 0,001$). Karaciğer biyopsisi 'referans' alındığında USFF'nin tanısal performansı ($AUC=0,82$) FLI'nin tanısal performansına ($AUC= 0,67$) göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir [96]. Benzer

şekilde, MASLD açısından yüksek riskli bireylerde yapılan başka bir çalışmada USFF; USG temelli hepatosteatoz derecesini gösteren diğer skorlar ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca USFF'nin tanısal performansı, FLI, HSI gibi kan temelli noninvaziv skorlarla karşılaştırıldığında anlamlı biçimde daha yüksekti [97]. Elde edilen veriler, USFF'nin non-invaziv, kantitatif ve tekrarlanabilir bir ölçüm olarak MASLD'de tanı, evreleme ve izlemde klinik yarar sağladığını desteklemektedir.

İnflamatuvar sitokinlerin MASLD'nin gelişimi ve progresyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Biz de bu ilişkiyi değerlendirmek amacıyla serum CRP, TNF- α ve IL-6 düzeylerini analiz ettik. Elde ettiğimiz bulgulara göre, MASLD grubunda serum CRP ve TNF- α düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Serum IL-6 düzeyleri açısından, MASLD grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte daha yüksek olma eğilimi izlenmiştir. Literatürde inflamatuvar sitokinler ve NAYKH ilişkisini inceleyen geniş kapsamlı bir meta-analizde 51 çalışma incelenmiş, 36.000'in üzerinde hasta verisi yeniden analiz edilmiştir. Meta-analizin sonucunda CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α ve ICAM-1 düzeylerinin NAYKH ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir [98]. 20.141 Koreli yetişkinin incelendiği bir çalışmada ise MASLD (n=10346) ve diğer SLD alt tiplerinin, SLD'si olmayan bireylere göre, hs-CRP düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu bulgu, SLD alt tiplerine göre farklılaşan bir inflamatuvar profil olabileceğini düşündürmektedir [99]. Buna karşın, bariatrik cerrahi sırasında biyopsiyle değerlendirilen 19 obez kadında, steatohepatit durumuna göre

tanımlanan gruplar arasında CRP, TNF- α ve IL-6 düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Yazarlar, bunu küçük örneklem ve popülasyonda NAYKH sıklığının yüksekliğine bağlı olası seçim yanlılığıyla açıklamıştır [100].

Çalışmamızın alt grup analizinde IL-6 düzeyleri MASLD (disglisemik) grupta MASLD (normoglisemik) ve kontrol (normoglisemik) gruplara göre daha yüksekti ($p<0,05$). TNF- α düzeyleri MASLD (disglisemik) grupta kontrol (disglisemik) gruba göre daha yüksekti ($p<0,05$). Bu durum disglisemi ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi göz önüne sermektedir. Nitekim tip 2 DM bireylerde yürütülen çalışmalar inflamatuvar belirteç düzeylerinin anlamlı biçimde yükseldiğini göstermektedir. Tip 2 DM olan ve olmayan kadınlarda yapılan çalışmada CRP, IL-6, fibrinojen ve lökosit sayısının gruplar arasında farklılık gösterdiğini; Tip 2 DM’da bu belirteçlerin kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir (tümü için $p<0,05$) [101] . Hem hücre hatlarında hem de insan kohortlarında yapılan bir çalışmada IL-6 sinyal yolunun NAYKH patogenezindeki rolü incelenmiştir. Hücre kültürü modellerinde, yüksek glukoz ve palmitatla oluşturulan glukolipotoksisitenin IL-6 salınımını artırdığı gösterilmiştir. İnsan kohortlarında ise, plazma IL-6 düzeyleri, NASH ve obezite olgularında, özellikle eş zamanlı diyabet varlığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [102].

Çalışmamızda CRP düzeyi, MASLD (normoglisemik) grupta kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti; ancak disglisemik alt gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak yapılan prospektif bir çalışmada, yüksek bazal CRP düzeylerinin tip 2 DM gelişme riskini artırdığı gözlemlenmiştir. CRP ve IL-6’nın birlikte yüksek olduğu durumlarda ise bu riskin

daha da yükseldiği ve TNF- α düzeyindeki artışın ise tip 2 DM için bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir [103]. Literatürde, hepatosteatozda inflamatuvar biyobelirteçlerin düzeylerinin arttığı ve disgliseminin bu inflamatuvar yanıtı güçlendirdiği bildirilmiştir. Tip 2 DM hastalarında yürütülen bir çalışmada ise, hs-CRP düzeylerinin en yüksek NAYKH ile tip 2 DM birlikte görüldüğü bireylerde, bunu sırasıyla yalnızca NAYKH, yalnızca tip 2 DM ve kontrol grubunun izlediği rapor edilmiştir [104].

Çalışmamızdaki alt gruplar arasındaki inflamatuvar belirteçlerin bu farklılıkları, olguların önemli bir bölümünün hastaların erken evrede, ilaç kullanmayan ve yeni tanı olmasına bağlı olarak, sistemik düzeylerde beklenen inflamatuvar artışların henüz tam belirginleşmemesinden kaynaklanmış olabileceği değerlendirilmektedir. İnflamatuvar sitokinlerin MASLD patogenezindeki çoklu biyolojik yollarla ilişkili olduğu ve hastalığın "çoklu vuruş" (multiple hit) hipotezine katkı sağladığı görülmektedir. Literatürde de MASLD ve disglisemi (tip 2 DM) arasındaki inflamatuvar ortaklığın incelendiği çalışmalarda, bu ilişkinin kompleks ve çift yönlü olduğunu vurgulamıştır [105]. İnflamatuvar yanıtın, Kupffer hücrelerinden sitokinlerin salınımı ile güçlendiği ve inflamatuvar biyobelirteçlerin yüksek düzeyleri, insülin direncine katkıda bulunarak metabolik düzensizliği derinleştirdiği bildirilmektedir [106]. CRP düzeylerindeki artışın, leptin sinyal yolu, insülin sinyal bozukluğu, mitokondriyal disfonksiyon ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonu gibi mekanizmalar üzerinden karaciğerde steatoz, inflamasyon ve fibrozis süreçlerini tetiklediği gösterilmiştir [107]. Literatürde, MASLD/NAYKH

hastalarının karaciğerlerinde NF-κB aktivasyonunun arttığı ve bu artışın hepatik fibrozisin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığı da bildirilmektedir [108].

Çalışmamızda MASLD grubunda serum KYNA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar belirteçler ile MASLD arasındaki ilişkinin önemi giderek artarken, kinürenin yolumetabolizmasının da karaciğer hastalıklarının patogenezinde rol aldığı literatürde sıklıkla bildirilmektedir. Kinürenin yolak metabolitlerinin steatoz, inflamasyon ve fibrozis süreçlerinde düzenleyici rol oynadığı ve bu metabolitlerin hastalık varlığında heterojen seyrettiği gösterilmiştir. Özellikle KYNA'nın, hepatik lipid birikimi ve inflamatuvar stres yanıtları üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir [109]. 76 katılımcısı olan bir çalışmada, KYNA düzeylerinin morbid obez (MO) bireylerde normal kilolu kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p=0,004$). Ancak MO grubunun histolojik alt sınıfları içinde normal karaciğer ile MASLD arasında KYNA açısından fark saptanmamıştır ($p=0,85$). Bu bulgular, obezite varlığında KYNA'nın arttığını; fakat steatoz/steatohepatit şiddetini daha ileri ayırt etmediğini düşündürmektedir. Bu durum, triptofan metabolizmasının MASLD'de dinamik olarak yeniden programlandığı, metabolik aşırı yük ile inflamasyonun kinürenin eksenini üzerinden birbirine bağlandığı ve kohortumuzda gözlenen kompensatuvar KYNA artışıyla uyumlu olduğuna işaret etmektedir [110]. Obeziteyle ilişkili MASLD'li çocuklarda yapılan bir çalışmada ise kinürenin yoluğ metabolitleri incelenmiştir. MASLD grubunda KYN ve KYNA düzeyleri normal kilolularla benzer bulunurken, QA seviyesi anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Bu bulgu, bizim çalışmamızdan farklılık arz etmektedir. Bizim çalışmamızdaki KYNA

yükselişi, MASLD'nin daha erken/hafif evrelerinde gelişen koruyucu/kompansatuvar bir yanıtı yansıtır olabilir. Buna karşılık, KYN ve özellikle QA gibi pro-fibrojenik metabolitlerde belirgin artışın ileri evrelerde görülmesi, sürecin kompansasyondan adaptasyona geçişini düşündürmektedir [111]. Literatürdeki hücre hatlarında hem de insan kohortlarında yapılan bir çalışmada; sağlıklı ve obez erişkinler arasında serum KYNA düzeyleri karşılaştırılmış; obez bireylerde KYNA'nın daha düşük olduğu ve VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Hücre düzeyinde (primer insan hepatositlerinde) yapılan deneylerde KYNA uygulaması, palmitatla indüklenen lipid birikimini azaltmış ve lipogenik gen ekspresyonunu aşağı regüle etmiştir. Bu bulgular KYNA'nın enerji ve yağ metabolizmasında koruyucu bir rol üstlenebileceğine işaret etmektedir [109]. Bu bulgular, MASLD'de gözlenen KYNA artışının hepatik lipid birikimini dengelemeye yönelik kompansatuvar bir yanıtı yansıtabileceğine işaret etmektedir. Yapılan başka bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda KYNA takviyesinin etkileri araştırılmıştır. KYNA'nın G proteini ile ilişkili reseptörlerden Gpr35'i aktive ederek enerji kullanımını artırdığı gösterilmiştir. Bu aktivasyon; yağ dokusunda lipid metabolizması, termojenik ve antiinflamatuvar gen ekspresyonunu artırmakta, böylece yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda kilo alımını baskılamıştır [112].

Literatür incelendiğinde KYNA'nın antiinflamatuvar etki gösterdiği ve MASLD patogeneğinde faydalı olarak, lipojenik gen ekspresyonunu ve lipid birikimini azalttığı bildirilmiştir [110, 113]. Bu bağlamda, MASLD grubunda gördüğümüz KYNA artışı literatürde bildirilen etkilerle uyumludur ve karaciğerin hasara karşı geliştirdiği koruyucu/dengeleyici bir yanıtı düşündürülebilir. Nitekim

MASLD grubumuzda KYNA'nın TC ve LDL-C ile anlamlı negatif korelasyon göstermesi, KYNA'nın lipid profilini düşürücü etkisiyle aynı yönde bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Alt grup analizlerimizde, MASLD (normoglisemik) bireylerde KYNA düzeyleri kontrol (disglisemik) grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti. Bu durum, literatürde bildirilen iki olasılıkla uyumludur. MASLD grubunda artan lipid yüküne karşı KYNA'nın kompansatuar/koruyucu bir yanıt olarak yükselmesi ve disglisemi varlığında KYNA düzeylerinin düşme eğilimi göstermesinden kaynaklanabilir. Bulgumuz, literatürde bildirilen sonuçlarla tutarlıdır. Nitekim, yapılan bir çalışmada tip 2 DM hastalarında KYNA, XA, TRP ve KYNA/KYN oranlarının sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir [114]. Bu paralellik, disglisemik durumun KYNA düzeylerini düşürücü etkisini ortaya koymakta ve bulgularımızla örtüşmektedir. Karaciğerde ECM'nin yeniden yapılanması, sürekli ilerleyen ve hem kolajen sentezi hem de yıkımını içeren dinamik bir süreçtir. Bu süreç, başta MMP'ler ve bunların inhibitörleri olan TIMP'ler aracılığıyla kontrol edilir [115]. HA karaciğerde, hepatik yıldız hücreler tarafından sentezlenir, İnflamasyon sırasında yıldız hücrelerin miyofibroblastlara dönüşmesiyle HA üretimi artar ve serum HA düzeyleri, karaciğer hasarı ve fibrozis açısından duyarlı bir biyobelirteç haline gelir [116, 117]. Çalışmamızda, MASLD grubunda serum biyobelirteçlerinden TIMP-1 ve HA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgularımız, histolojik olarak doğrulanmış NAYKH'li 46 hastayı değerlendirilen pilot çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Söz konusu çalışmada araştırmacılar, NASH

tanısını öngörebilmek amacıyla HA, TIMP-1 ve yaş kombinasyonundan oluşan bir indeks geliştirmiştir. NASH tanısı alan bireylerde HA ve TIMP-1 düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu, bu iki belirtecin yaş ile birlikte kullanıldığında NASH varlığını yüksek doğrulukla tahmin edebildiği göstermiştir[115]. Çeşitli karaciğer hastalıklarına sahip bireylerde (akut viral hepatit, kronik hepatit, siroz, alkolik hepatit ve alkolik siroz) yapılan bir başka çalışmada TIMP-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada, serum TIMP-1 düzeyleri ile karaciğer histolojisinde saptanan fokal nekroz ve hücre infiltrasyonu gibi inflamasyon ve fibrozis bulguları arasında anlamlı ilişkiler gözlenmiştir [118].Yapılan bir başka çalışmada karaciğer biyopsisi ile tanısı doğrulanmış 80 NAYKH hastası değerlendirilmiştir. Bu hastaların 39'unda basit steatoz, 41'inde ise histopatolojik olarak NASH saptanmıştır. NASH olgularında HA düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve ileri fibrozisi öngörmeye en güçlü bağımsız prediktör olarak tanımlanmıştır (AUC=0,885).Bu bulgu, HA'nın noninvaziv bir biyobelirteç olarak klinik uygulama potansiyelini desteklemektedir [119]. Histolojik olarak NAYKH tanısı almış 112 hasta üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde kullanılan biyobelirteçlerden tip VI kollajen 7S domeni ile HA düzeylerinin, fibrozis evresiyle anlamlı ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle HA düzeyleri, NASH'lı bireylerde basit steatozlu hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [120]. Çalışmamızda, ayrıca MASLD grubunda serum TIMP-1 ile HA düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir ($r=0,484$; $p<0,001$). Bu sonuç, fibrozis sürecinde her iki biyobelirtecin eş zamanlı olarak yükseldiğini ve fibrojenizde paralel rol üstlendiklerini ortaya koymaktadır. Her iki

belirteç, ELF skorunun temel bileşenleri arasında yer almaktadır ve çeşitli çalışmalarda NASH öngörüsünde tanısal değerlerinin yüksek olduğu bildirilmektedir [115].

Alt gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmada; MASLD (disglisemik) grupta TIMP-1 ve HA düzeylerinin kontrol (normoglisemik) gruba göre anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da disglisemi eşliğinde TIMP-1 ve HA belirteçlerinde yükselme olabileceğini işaret etmektedir. Benzer şekilde, literatürde bu biyobelirteçlerin disglisemi ile ilişkileri araştırılmıştır. Çinli erişkinler üzerinde yürütülen prospektif kohort çalışmasında, ELF skoru ve bileşenleri (TIMP-1, HA, PIIINP) ile tip 2 DM arasındaki ilişki araştırılmıştır. 254 tip 2 DM hastası ve 254 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı bu çalışmada, yalnızca TIMP-1 düzeylerinin tip 2 DM riski ile pozitif yönde anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna karşılık PIIINP, HA ve ELF skorunun tip 2 DM riski ile anlamlı bir ilişki göstermediği bildirilmiştir. Bu bulgu, yüksek TIMP-1 düzeylerinin karaciğer fibrozisinden bağımsız mekanizmalar aracılığıyla tip 2 DM gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [121]. Bir başka çalışmada dislipidemisi olmayan 24 Tip 2 DM hastası, dislipidemisi olan 30 Tip 2 DM hastası ve 26 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. MMP-9, TIMP-1, IL-18 ve hs-CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Bulgular, diyabet süresi 5 yıldan kısa olan ve dislipidemisi bulunmayan hastalarda söz konusu inflamatuvar belirteçlerin tümünün sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, diyabet süresi 10 yıl ve üzeri olup dislipidemisi bulunan olgularda yalnızca TIMP-1 düzeyinin anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır [122]. Literatürde tip 2 DM ve TIMP-1 ilişkisi hakkında bir birinden çelişkili sonuçlar

vardır. Bir çalışmada tip 2 DM'li bireylerde TIMP-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çelişkili bulgunun, hastaların diyabet süresi ile veya tedavi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nitekim söz konusu çalışmada diyabet süresi ortalama 9 yıl olduğu rapor edilmiş ve diyabetik hastaların önemli bir yüzdesinin antihipertansif ilaçlar ve statinlerle tedavi gördüğü belirtilmiştir [123]. Çalışmamızda disglisemik grubu oluşturan prediyabet ve tip 2 DM hastalarının yeni tanı almış olması ve henüz herhangi bir antidiyabetik tedavi başlanmamış olması; TIMP-1 düzeylerindeki artışın hastalığın erken dönem patofizyolojisini yansıtır olabildiğini düşündürmektedir. Literatürde HA ve disglisemi ilişkisi TIMP-1 kadar araştırılmamıştır. HA seviyelerinin tip 2 DM hastalarında yükseldiğini ifade eden az sayıda çalışmalar mevcuttur[124]. Ayrıca, çalışmamızda MASLD grubunda serum KYNA düzeyleri ile serum TIMP-1 ve HA düzeyleri arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, karaciğer dokusunda artmış inflamasyonun tetiklediği fibrozis sürecinde, KYNA düzeylerindeki artışın bu patolojik süreci dengelemeye yönelik bir biyokimyasal adaptasyon olarak ortaya çıkabileceği değerlendirilebilir. Ancak bu bulguların daha net anlaşılabilmesi için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hem FGF-21 hem de PIIINP düzeyleri, MASLD ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiş; aynı şekilde alt grup analizlerinde de anlamlılık saptanmamıştır. Literatürde bu bulgularla uyumlu çalışmalar olduğu gibi, farklı sonuçlar bildirenler de vardır. Örneğin erişkinlerde yapılan bir çalışmada FGF-21 seviyeleri NAYKH olan ve olmayan bireyler arasında anlamlı farklılık göstermiş ve tanıda NAYKH tanısını öngörmeye iyi performans

sergilemiştir (AUC = 0,832) [125]. Ayrıca adölesanlarda yapılan bir çalışmada (n=195), non-obez ve obez MASLD gruplarında FGF-21'in—özellikle obez MASLD'de—yükseldiği görülmüştür [126]. Buna karşılık pediatrik popülasyonda yürütülen bir çalışmada, FGF-21 obez ve normal kilolu çocuklar arasında farklılık gösterse de, çocuklar NAYKH varlığına göre ayrıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır [127]. ELF skorunun bir bileşeni olan PIIINP düzeyi ileri fibrozisi ayırt etmede yararlı olduğu bilinmektedir [128]. PIIINP için birbirinden farklı sonuçları olan çalışmalar söz konusu olmakla birlikte çalışmaların sonuçlarının genellikle karaciğer fibrozisi üzerinden tartışılmıştır. Nitekim Tip 2 DM ve obez MASLD kohortunda, PIIINP düzeylerinin ileri fibrozisi olan olgularda fibrozis seviyesi düşük kişilere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır [129]. Buna karşılık, zayıf ve obez kontrol grupları ile obez NAYKH grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada gruplar arasında PIIINP düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır [130]. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, PIIINP'in fibrozise duyarlı bir belirteç olduğu; özellikle ileri evrede ayırt edici gücünün belirginleştiği anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda MASLD grubu İleri evre fibrozisli hastaları içermediği için ve genel olarak hepatosteatoz ağırlıklı bir grup olduğu için PIIINP düzeylerinin MASLD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulunmadığını düşünmekteyiz.

TIMP-1, HA ve PIIINP düzeylerinden hesaplanan ELF skoru, karaciğer fibrozisi ve sirozu öngörmek amacıyla geliştirilmiş bir noninvaziv skordur. Çalışmamızda MASLD ve kontrol grupları arasında ELF skoru istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Ancak, MASLD (disglisemik) bireylerde ELF

skorunun, kontrol (normoglisemik) bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu durum, bu skorun sadece steatozdan değil, aynı zamanda disglisemiden de etkilenebileceğini düşündürmektedir. Biyopsi yapılarak tanısı kesinleştirilmiş 1228 NAYKH hastası ile yapılan çalışmada, ELF skorunun FIB-4 ve NFS skorlarına kıyasla daha yüksek tanısal performans ($AUC=0,828$) sergilediği gösterilmiştir. Hastalar Tip 2 DM açısından gruplandığında da hemen hemen aynı tanısal performans göstermiştir. Bu veriler, özellikle disglisemik MASLD'li bireylerde FIB-4 ve NFS gibi skorların sınırlı kalabileceğini düşündürürken, ELF testinin bu popülasyonda daha güvenilir bir tanı aracı olabileceğini göstermektedir [131].

EASL–EASD–EASO kılavuzu, MASLD taramasında ilk basamak olarak FIB-4 skorunu önermektedir. Ancak çalışmamızda FIB-4, tüm örnekleme MASLD ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Alt grup analizlerinde ise MASLD (normoglisemik) grubunda FIB-4, kontrol (normoglisemik) grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,035$). Bu bulgular, FIB-4'ün disglisemisi olan popülasyonda sınırlı ayırt ediciliğe sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, MASLD grubunda FIB-4'ün kontrole göre genel olarak yüksek bulunmaması, çalışmaya dâhil edilen MASLD olgularında ileri evre fibrozisin yaygın olmadığını da işaret edebilir. ADA kılavuzunda MASLD gelişme riski yüksek olan tip 2 DM bireylerde FIB-4 skoru yapılması önerilmekle birlikte, son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda FIB-4 indeksinin tip 2 DM hastalarında ileri evre fibrozis ve NASH'ı saptamadaki tanısal gücünün sınırlı olduğu ortaya konmuştur. Örneğin, bir çalışmada, tip 2 DM hastalarda NASH ve ileri evre

fibrozisi tanımlamak amacıyla çeşitli noninvaziv skorlar (örneğin FIB-4, NFS) ve plazma biyobelirteçleri değerlendirilmiştir. Ancak, bu noninvaziv testlerin NASH ve ileri evre fibrozisi saptamadaki tanısal performanslarının sınırlı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, bu testlerin diyabetli bireylerde dikkatli şekilde kullanılması önerilmiştir [132]. Benzer şekilde, tip 2 DM olan hastalarda basit fibrozis belirteçlerinin tanısal performansı değerlendirilmiştir. FIB-4 sonuçlarının, karaciğer elastografi (transient elastography, TE) sonuçlarıyla uyumsuz olduğu gösterilmiştir. Bu uyumsuzluk, hem diyabete özgü klinik faktörlerle, hem de skor formülasyonundaki sınırlamalarla ilişkilendirilmiştir [133]. Özellikle APRI ve FIB-4 skorlarının temel bileşenlerinden olan AST ve ALT düzeylerinin olması bu skorların fibrozis varlığını yeterince yansıtmaması ile ilişkilendirilebilir [134]. Sonuç olarak, özellikle tip 2 DM gibi disglisemik bozuklukların eşlik ettiği hasta gruplarında, FIB-4 gibi basit noninvaziv skorların kullanımında dikkatli olunmalı ve gerektiğinde daha kapsamlı modeller ya da görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi önerilmektedir.

Çalışmamızda NFS, MASLD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Ayrıca NFS, MASLD tanısını öngörmeye iyi performans gösterdi ($AUC=0,755$; $p<0,001$). Buna karşılık FIB-4, MASLD tanısını öngörmeye anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Öte yandan, NFS ve FIB-4 arasında saptanan güçlü korelasyon ($r=0,642$; $p<0,001$) iki skorun kısmen formüllerdeki ortak bileşenlerden (yaş, AST, ALT, trombosit) kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. NFS'nin açlık glukozu (mg/dL) ve HbA1c (%) ile arasındaki korelasyonlar, NFS formülünde glisemik durumu gösteren değişkenlerin doğrudan yer almasından kaynaklıdır. Yine de NFS'nin, FIB-4'ten farklı olarak VKİ, albümin ve BAG/DM gibi

metabolik fenotipi daha kapsamlı yansıtan değişkenleri içermesi, bu skorun bizim çalışmamıza daha uygun olduğunu göstermektedir. Bilakis, MASLD grubunda kontrole göre NFS'nin yüksek çıkması ve ROC değerlendirilmesinde tanısal öngörüsünün yüksek olması bu durumu ıspatlamaktadır.

Çalışmamızda, FLI skoru, MASLD tanılı bireylerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Alt grup analizlerinde; MASLD (disglisemik) ve MASLD (normoglisemik) grupta hem NFS hem de FLI skoru kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi. MASLD grubunda FLI düzeyi ile açlık glukozu, HbA1c, insülin, C-peptid ve HOMA-IR arasında anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Literatürde de benzer şekilde; FLI ile HbA1c düzeyleri arasındaki ilişki saptanmış ve FLI düzeyinin steatoza ek olarak disglisemi gelişimini öngörebildiği bildirilmiştir [52, 135]. Japonyada yapılan bir çalışmada ($n=12.290$) 10 yıllık izlem süresinde yüksek FLI düzeyleri yeni diyabet gelişimiyle anlamlı biçimde ilişkili bulunmuş ve her iki cinsiyette de yeni diyabet başlangıcını öngörmüştür [136]. Bir başka prospektif çalışmada, yüksek FLI değerleri hastalarda diyabet gelişimi açısından risk taşıdığını işaret etmiştir [137].

367 bireyde yapılan bir çalışmada, NAYKH'da FLI'nin tanısal performansı değerlendirilmiş ve AUC değeri 0,733 bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları FLI'nin NAYKH'li bireylerin belirlenmesinde güvenilir bir araç olduğunu ve diğer yöntemlerin olmadığı geniş popülasyonlarda bu hastalığın tespit ve tedavisinde yardımcı olma potansiyeline sahip olabileceğini desteklemektedir [138].

Literatür, MASLD/NAYKH için FLI'nın iyi bir ayırıcı performans sunduğunu; ancak zayıf bireylerde kullanımının kısıtlı kaldığını göstermektedir. Nitekim zayıf PCOS'lu kadınlarda düşük FLI düzeylerinin NAYKH 'yi dışlamak için yeterli olmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular, hesaplamasında VKİ, bel çevresi, TG ve GGT yer alan FLI'nın zayıf bireylerde steatozu olduğundan düşük yansıtma eğiliminde olduğunu desteklemektedir [139].

Çalışmamızda noninvaziv skorlar arasında, MASLD tanısını öngörmeye FLI en iyi performans göstermiştir (AUC=0,854). Literatürde de benzer şekilde, NHANES (2017–2020) verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada MASLD tanısında FLI'nın ile en yüksek performansa sahip steatozla ilişkili noninvaziv skor olduğu bildirilmiştir (AUC=0,859). Aynı çalışmada, FIB-4, NFS ve APRI gibi fibrozis skoru temelli testlerin elastografi ile tespit edilen ileri evre fibrozisi öngörmeye daha sınırlı tanısallık performans gösterdiği (AUC=0,57–0,69) belirtilmiştir [140]. Çalışmamızda fibrozisi doğrudan değerlendiren bir görüntüleme yönteminin bulunmaması, kullandığımız non-invaziv skorların fibrozisi göstermedeki gücünü sınırlamış olabilir. Buna karşın, kullandığımız skorlar ile steatoz ve fibrozis riski açısından kategorizasyon (düşük, belirsiz, yüksek) yapılmıştır. FLI skoru steatoz riski açısından kategorize edildiğinde, MASLD grubunda 'yüksek steatoz riski' kategorisindeki oranın %50,0 belirlenmiştir. NFS skoru fibrozis riski açısından kategorize edildiğinde, MASLD grubunda 'düşük fibrozis riski' oranının %75,8 olduğu bulunmuştur. Diğer skorlar da incelendiğinde 'düşük fibrozis riskini' gösteren bulgular olduğu görülmektedir. Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde,

çalışmamızın popülasyonunda steatoz yükünün belirgin olduğu, buna karşılık yüksek fibrozisin baskın olmadığını düşündürmektedir.

FLI düzeyi, ultrasonografik hepatosteatoz derecesi ve USFF (%) ile pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışmamızda ultrasonografik verilerle anlamlı korelasyon gösteren tek skor FLI'dir. Radyolojik steatoz ölçümleriyle uyumlu bulunması, FLI'nın klinikte non-invaziv bir tanı aracı olarak kullanılabilirliğini desteklemektedir. Genel olarak, FLI hem bu çalışmada hem de literatürde MASLD tanısında öne çıkan non-invaziv göstergelerden biri olup, bu durum steatozu görece daha duyarlı biçimde yansıtabilme potansiyeliyle ilişkilidir. Çalışmamızda, FLI düzeyi BIA parametreleri ve antropometrik ölçümlerle pozitif korelasyon göstermiştir. Bu durum, VKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm) ve trigliserid (mg/dL) değişkenlerinin FLI formülünde doğrudan yer almasından kaynaklanmış olabilir.

MASLD öngörüsünde steatoz ve fibrozisin bütüncül biçimde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Güncel yaklaşımlarla uyumlu olarak taramada non-invaziv fibrozis skorları (FIB-4, NFS, APRI, ELF) temel alınmalı; buna ek olarak steatoz için FLI ile değerlendirme yapılmalıdır. Fibrozis skorları negatif olsa dahi FLI'nın yüksek bulunması steatoz lehine yorumlanmalı ve USFF gibi kantitatif yöntemlerle izlem önerilmelidir. Çalışmamızda FLI'nın ultrasonografik steatoz ölçütleriyle uyumlu bulunması, bu skorun klinikte non-invaziv bir tanı aracı olarak değerini desteklemektedir. Elde ettiğimiz veriler, MASLD patogenezinin ilişkin sistematik bir çerçeve ortaya koymuştur. Çalışmamızda serum biyobelirteçleri (TIMP-1, PIIINP, HA, FGF-21), non-invaziv skorlar (ELF, FIB-4, NFS, APRI, FLI), ultrasonografik parametreler (hepatosteatoz

derecesi, USFF [%]), BİA göstergeleri ve antropometrik ölçümlerin birlikte kullanımı, patofizyolojiyi derinlemesine incelememize olanak sağlamıştır. MASLD bulunan bireyler ile MASLD olmayan kontroller arasındaki karşılaştırmaların yanı sıra, her iki grubun glisemik duruma göre (disglisemik/normoglisemik) alt gruplara ayrılarak incelenmesi, disglisemi varlığının bu göstergeler üzerindeki etkisini değerlendirebilmemize imkân vermiştir. Tüm bulgular birlikte ele alındığında, MASLD’de non-invaziv skorlar, kantitatif görüntüleme ve biyobelirteçlere dayanan bütüncül yaklaşımların hastalığın patofizyolojisini anlamada önemli ipuçları sunduğu görülmektedir. Çalışmamızın önemli avantajlarından biri, disglisemik grubu oluşturan prediyabet ve tip 2 DM olgularının yeni tanı almış ve henüz herhangi bir antidiyabetik tedaviye başlamamış olmalarıdır; böylece ilaç etkileri ekarte edilerek, hastalığın erken dönem patofizyolojisi daha sağlıklı biçimde incelenebilmiştir. Yine de çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, tek merkezli–kesitsel tasarım ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, neden–sonuç ilişkisi kurma gücünü azaltmaktadır. İkinci olarak, karaciğer biyopsisi yapılmamış; MASLD tanısı USG ve USFF temelli konulmuş, fibrozis değerlendirmesi ise non-invaziv skorlarla yürütülmüştür. Üçüncü olarak, yeni tanı ve tedavisiz disglisemik bireylerin seçilmesi, bulguların tüm diyabet popülasyonuna genellenebilirliğini sınırlayabilir. Bu sınırlılıkların giderilebilmesi için, daha büyük örneklemli, hasta heterojenitesini yansıtan ve mümkünse biyopsi ile histolojik doğrulama içeren ileri çalışmalar gereklidir.

6. SONUÇLAR

USFF (%), MASLD tanısını öngörmekte çok iyi performans göstermiştir . USFF (%) ile USG’de nitel olarak değerlendirilen hepatosteatoz derecesi arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Disglisemi ve lipid profili göstergeleri (açlık glukozu, açlık insülini, HbA1c, C-peptid, HOMA-IR, trigliserid, VLDL) ile USFF (%) arasında tutarlı pozitif ilişkiler izlenmiştir. Noninvaziv ve kantitatif bir ölçüm olması, USFF’nin MASLD’de tanı, evreleme ve izlemde ‘hepatosteatoz derecelendirmesi’ yerine bu hesaplamanın kullanılabilirliğini destekler. Noninvaziv skorlar içinde FLI, USFF’nin ardından ikinci en yüksek tanısal performansı sergilemiştir ve hem disglisemi/lipid göstergeleri hem de ultrasonografik parametrelerle (hepatosteatoz derecesi, USFF) pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca FLI skoru steatoz riski açısından kategorilere ayrıldığında, MASLD grubunda FLI ‘yüksek steatoz riski’ kategorisindeki oranın yüksek olması sebebi ile MASLD ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık görüldü. MASLD grubunda; antropometrik ölçümler (kalça çevresi, bel/kalça oranı) ve BİA parametreleri (vücut yağ kütlesi (kg), gövde yağ kütlesi (kg) ile FLI arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon görülmesi; FLI’nın santral/visseral adiposite yükünü yakından yansıttığını düşündürmektedir. NFS de iyi düzeyde performans göstermiştir. FLI ve NFS’nin MASLD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunması, steatoz şüphesi olan olgularda bu skorların rutin kullanımının MASLD tanısına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

TIMP-1 ve HA düzeyleri MASLD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir. İkili karşılaştırmalar, bu farkın özellikle MASLD

(disglisemik) alt grubundan kaynaklandığını; bu grupta hem TIMP-1 hem de HA düzeylerinin kontrol (normoglisemik) grubuna göre anlamlı biçimde yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, MASLD tanısını öngörmeye TIMP-1 anlamlı bulunmamış; HA ise zayıf-orta düzeyde bir performans sergilemiştir. Beklenenin aksine, TIMP-1/HA ile ne disglisemi/lipid göstergeleri ne de ultrasonografik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu durum, TIMP-1 ve HA'nın esasen hastalığın erken fibrojeniz penceresinde yükselme eğiliminde olmasına ve bu nedenle steatoz yükünü ölçen ultrasonografik veriler ya da disglisemi göstergeleriyle doğrudan doğrusal bir ilişki sergilemesinin beklenmemesine bağlanabilir. Nitekim, çalışmamızda değerlendirilen fibrozisle ilişkili kabul edilen diğer biyobelirteçler (FGF-21, PIIINP) ile non-invaziv fibrozis skorlarından NFS dışındakiler (ELF, FIB-4, APRI) MASLD ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Bu hali ile bulgularımız, kohortumuzda ileri fibrozisin yaygın olmadığını bilakis steatoz ağırlıklı ve düşük fibrozis yüküne sahip olmasıyla uyumludur. Zaten fibrozis riskini gösteren non-invaziv skorlar kategorilere (düşük/belirsiz/yüksek) ayrıldığında, yalnızca NFS'nin risk dağılımı MASLD ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermiş. Bu farklılık, MASLD grubunda 'belirsiz/ara fibrozis riski' oranının daha yüksek olmasındankaynaklanmıştır.

Çalışmamızda KYNA (μM) düzeyi , hem MASLD (disglisemik) hem de MASLD (normoglisemik) olgularda KYNA düzeyleri kontrol (disglisemik) gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ayrıca KYNA (μM) ile TC ve LDL-C arasında orta düzeyde negatif korelasyon gösterilmiştir. Diğer yandan disglisemi

göstermeleri ve ultrasonografik veriler ile herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir. MASLD tanısını öngörmede zayıf-orta performans sergilemiştir. Bu bulgu, KYNA'nın steatoz miktarını doğrudan yansıtan bir belirteçten ziyade immün-metabolik yanıtın bir çıktısı olmasına bağlanabilir. Nitekim literatürde disglisemi varlığında KYNA düzeylerinin düşebildiği ve KYNA'nın antilipogenik etkilerinin raporlandığı bildirilmektedir; bu da KYNA'nın metabolik yollarda kompleks düzenleyici rollere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Kinürenin yolu kapsamındaki diğer sekiz belirteç için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir; bu durum, çalışmamızın MASLD–kinürenin yolu etkileşimini kapsamlı biçimde ortaya koyma gücünü sınırlamaktadır.

Antropometrik ölçümler (VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı) ve BİA parametrelerinin [vücut yağ kütlesi (kg), gövde yağ kütlesi (kg)] tamamı MASLD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptandı. Ancak bu parametreler açısından MASLD (disglisemik) hem de MASLD (normoglisemik) arasında anlamlı farklılık yoktu, bu durum adiposite yükünün MASLD fenotipinin genel bir özelliği olduğunu düşündürmektedir. ROC analizinde gövde yağ kütlesi için ve vücut yağ kütlelerinin MASLD tanısını öngörmede iyi performans göstermesi, gelecekte MASLD tanısında bu parametrelerin de kardiyometabolik risk faktörleri olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. MASLD grubunda, BİA parametreleri ve antropometri göstergeleri ile ultrasonografik ölçütler (hepatosteatoz derecesi, USFF) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon mevcut olması santral/visseral adipositenin steatoz yükünün başlıca belirleyicisi olduğunu göstermektedir.

Sonuçlarımız;

1. Çalışmaya MASLD tanılı 62 kişi ve 28 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 90 katılımcı dahil edildi
2. MASLD grubunda cinsiyet dağılımı 35 kadın/27 erkek, kontrol grubunda ise 20 kadın/8 erkek olarak saptandı.
3. MASLD grubunda yaş ortalaması $49,03 \pm 11,06$ yıl, kontrol grubunda $41,11 \pm 11,82$ yıl olarak bulundu.
4. İki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı ile ailede diyabet ve hipertansiyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).
5. MASLD grubunda Tip 2 DM sıklığı ile VKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm) ve TG düzeyleri (mg/dL) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,007$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).
6. MASLD olan grupta ;açlık glukoza (mg/dL), açlık insülin (mU/L), HbA1c (%), HOMA-IR, C-peptid (ng/mL), TG (mg/dL), TC (mg/dL), VLDL (mg/dL), ALT (U/L), GGT (U/L), CRP (mg/L) ve TNF- α (pg/mL) düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek belirlendi.
7. USG görüntülemesinden elde edilen hepatosteatoz derecesi ve USFF (%) düzeyi MASLD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,001$).
8. BİA parametrelerinden vücut yağ kütlesi (kg), gövde yağ kütlesi (kg) ve antropometrik ölçümlerden VKİ (kg/m^2), bel çevresi(cm), kalça çevresi

- (cm) ve bel/kalça oranı MASLD olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p<0,05$).
9. MASLD olan grupta TIMP-1(ng/mL) ve HA (ng/mL) düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (sırasıyla; $p=0,031$; $p=0,027$)
 10. MASLD grubunda NFS ve FLI noninvaziv skorlarının ortalamaları, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti ($p<0,001$).
 11. NFS skoru fibrosiz riski açısından kategorilere (düşük/belirsiz/yüksek) ayrıldığında, NFS'nin risk dağılımı MASLD ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,040$).
 12. FLI skoru steatoz riski açısından kategorilere (düşük/belirsiz/yüksek) ayrıldığında, FLI'nin risk dağılımı MASLD ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi ($<0,001$).
 13. MASLD grubunda kinürenin yolu metabolitlerinden KYNA (μM) düzeyi, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,013$).
 14. MASLD (disglisemik) ve MASLD (normoglisemik) grupta KYNA (μM) düzeyi kontrol (disglisemik) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,020$, $p=0,022$)
 15. Dört grup arasında yapılan biyokimyasal verilerin karşılaştırmasında; açlık glukozu (mg/dL), açlık insülin (mU/L), HbA1c (%), HOMA-IR, C-peptid (ng/mL), TG (mg/dL), VLDL (mg/dL), HDL-C (mg/dL), ALT

(U/L), GGT (U/L), ALP (U/L), CRP(mg/L), IL-6 (pg/mL) ve TNF- α (pg/mL) düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

16. Anlamlı farkın kaynağını bulmak amacıyla gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırıldığında; CRP (mg/L) düzeyi MASLD (normoglisemik) grupta, kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,048$). IL-6 (pg/mL) düzeyi MASLD (disglisemik) grubunda, MASLD (normoglisemik) ve kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,043$, $p=0,010$). MASLD (disglisemik) grupta TNF- α (pg/mL) düzeyi kontrol (disglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,023$).
17. Dört grup arasında yapılan ultrasonografik veriler, BİA parametreleri ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırmada; hepatosteatoz derecesi, USFF(%), vücut yağ kütlesi (kg), gövde yağ kütlesi (kg), VKİ (kg/m²), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ve bel/kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).
18. Anlamlı farkın kaynağını bulmak amacıyla gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırıldığında ,USFF (%) ve VKİ (kg/m²) değerleri hem MASLD (disglisemik) grupta hem de MASLD (normoglisemik) grupta ; kontrol (disglisemik) ve kontrol (normoglisemik) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (tümü için $p <0,001$)

19. Dört grup arasında yapılan serum biyobelirteç ve noninvaziv skor karşılaştırmasında : TIMP-1 (ng/mL), HA (ng/mL), ELF, FIB-4, NFS ve FLI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak PIIINP (ng/mL), FGF-21 (pg/mL) ve APRI skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
20. Anlamlı farkın kaynağını bulmak amacıyla gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırıldığında; MASLD (disglisemik) grupta TIMP-1 (ng/mL) ve HA (ng/mL) düzeyleri kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (sırasıyla; $p=0,035$, $p=0,023$) (Şekil 27).
21. MASLD (disglisemik) grupta ELF, NFS ve FLI skorları, kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (sırasıyla $p=0,004$; $p<0,001$; $p<0,001$). MASLD (normoglisemik) grupta FIB-4, NFS ve FLI skorları, kontrol (normoglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi (sırasıyla $p=0,035$; $p=0,017$; $p<0,001$) . MASLD (disglisemik) grupta FLI skor kontrol (disglisemik) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlendi ($p=0,003$)
22. FLI skoru steatoz riski açısından kategorilere (düşük/belirsiz/yüksek) ayrıldığında, gruplar arasındaki dağılımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).
23. FLI düzeyi ile disglisemiye işaret eden biyokimyasal parametrelerden; açlık glukozu (mg/dL) ($r=0,293$; $p=0,021$), açlık insülin (mU/L)

- ($r=0,330$; $p=0,009$), HbA1c ($r=0,381$; $p=0,002$), C-peptid (ng/mL) ($r=0,401$; $p=0,001$) ve HOMA-IR ($r=0,389$; $p=0,002$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.
24. FLI düzeyi ile TG (mg/dL) ($r=0,464$; $p<0,001$), VLDL ($r=0,468$; $p<0,001$) arasında orta düzeyde pozitif, HDL-C (mg/dL) ($r=-0,339$; $p=0,007$) arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptandı
25. FLI düzeyi ile IL-6 (pg/mL) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,356$; $p=0,004$).
26. Hem hepatosteatoz derecesinin hem de USFF (%)’nin; açlık glukozu (mg/dL), açlık insülini (mU/L), HbA1c (%), C-peptid (ng/mL), HOMA-IR, TG (mg/dL), VLDL (mg/dL), AST(U/L) ve ALT (U/L) ile arasında pozitif korelasyon saptandı
27. Analiz sonucunda, TIMP-1 (ng/mL) düzeyi ile HA (ng/mL) arasında orta düzeyde pozitif , korelasyon saptandı ($r=0,484$, $p<0,001$).
28. Non-invaziv skarlardan; FIB-4 ile NFS ($r=0,642$; $p<0,001$) ve FIB-4 ile APRI ($r=0,598$; $p<0,001$) arasında güçlü, NFS ile APRI ($r=0,394$; $p=0,002$) arasında ise orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.
29. FLI düzeyi ile ultrasonografik verilerden hepatosteatoz derecesi arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,590$, $p<0,001$), USFF (%) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı($r=0,376$; $p=0,003$).

30. FLI düzeyi ile BİA parametrelerinden vücut yağ kütlesi (kg) arasında ($r=0,556$; $p<0,001$) ve gövde yağ kütlesi (kg) arasında ($r=0,691$; $p<0,001$) güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptandı.
31. FLI düzeyi ile antropometik parametrelerden VKİ (kg/m^2) ($r=0,741$; $p=0,001$), bel çevresi (cm) ($r=0,872$; $p<0,001$), kalça çevresi (cm) ($r=0,609$; $p<0,001$) ve bel/kalça oranı arasında ($r=0,540$; $p<0,001$) güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptandı.
32. Hepatosteatoz derecesi ile USFF (%) arasında güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,625$, $p<0,001$). Hem hepatosteatoz derecesinin hem de USFF (%)’nin ; vücut yağ kütlesi (kg), gövde yağ kütlesi, VKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm), kalça çevresi ve bel/kalça oranı ile arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.
33. KYN (μM), KYNA (μM) düzeyleri ve KYN/TRP oranı ile TC (mg/dL) ve LDL-C (mg/dL) arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı.
34. 3-HK (μM) düzeyi ile CRP (mg/L) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r=0,274$; $p=0,031$).
35. KYNA (μM) düzeyi ile TIMP-1 (ng/mL) ($r=0,285$; $p=0,025$) ve HA (ng/mL) ($r=0,408$; $p=0,001$) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.
36. KYN/TRP, KYNA/KYN oranı ve PIC (μM) düzeyi ile vücut yağ kütlesi (kg) ve VKİ (kg/m^2) arasında orta düzeyde korelasyon saptandı.
37. MASLD tanısını öngörmede USFF (%) çok iyi performans gösterdi ($\text{AUC}=0,919$).

38. MASLD tanısını öngörmeye noninvaziv skorlardan FLI (AUC=0,854) ve NFS (AUC=0,755) iyi performans gösterdi . Biyobelirteçlerden KYNA (μ M) (AUC=0,664) ve HA (ng/mL) (AUC=0,646) zayıf-orta düzeyde performans gösterdi
39. MASLD tanısını öngörmeye antropometrik göstergelerden; VKİ (kg/m^2) (AUC=0,799) ve bel çevresi (cm) (AUC=0,799) iyi düzeyde performans gösterdi . BİA parametrelerinden; Gövde yağ kütlesi (kg) (AUC=0,782) iyi düzeyde ,vücut yağ kütlesi (kg) (AUC=0,749), kalça çevresi (cm) (AUC=0,731) ve bel/kalça oranı (AUC=0,722) ise orta düzeyde performans gösterdi.
40. HA + FLI kombinasyonu (AUC=0,856) ve KYNA + FLI kombinasyonu (AUC=0,847) iyi düzeyde performans sergiledi.
41. MASLD tanısını öngörmeye yapılan diğer ikili kombinasyonlarda; HA + bel çevresi (AUC=0,824), HA + VKİ (AUC=0,821), KYNA + VKİ (AUC=0,806) ve HA +NFS (AUC=0,805) iyi düzeyde performans gösterdi .
42. MASLD tanısını öngörmeye KNYA + bel çevresi (AUC=0,803) , HA + Gövde yağ kütlesi (AUC=0,802), HA +Vücut yağ kütlesi (AUC=0,794) , KYNA +NFS (AUC=0,791) ,KYNA + gövde yağ kütlesi (AUC=0,789) ,HA + kalça çevresi (AUC=0,779) ve KYNA + Vücut yağ kütlesi (AUC=0,771) iyi düzeyde performans gösterdi.

7. KAYNAKÇA

1. Liver, E.A.f.t.S.o.t., E.A.f.t.S.o. Diabetes, and E.A.f.t.S.o. Obesity, *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)*. Obesity Facts, 2024. **17**(4): p. 374-443.
2. Younossi, Z.M., et al., *The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review*. Hepatology, 2023. **77**(4): p. 1335-1347.
3. İstemihan, Z., et al., *A prospective study on the role of non-invasive tests in the evaluation of diabetes mellitus associated steatotic liver disease*. Sci Rep, 2025. **15**(1): p. 24397.
4. Sasunova, A.N., et al., *[Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus]*. Ter Arkh, 2025. **97**(8): p. 689-695.
5. Ferdous, S.E. and J.M. Ferrell, *Pathophysiological Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Novel Therapeutic Approaches*. Int J Mol Sci, 2024. **25**(16).
6. Machado-Silva, L., et al., *The use of simple tests to predict biopsy-proven steatohepatitis in people with type 2 diabetes*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2025. **37**(3): p. 320-326.
7. Jeon, S.K., et al., *Development and validation of multivariable quantitative ultrasound for diagnosing hepatic steatosis*. Scientific Reports, 2023. **13**(1): p. 15235.
8. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2018. **67**(1): p. 328-357.
9. Vlad Ratziu, S.B., Helena Cortez-Pinto, Chris Day, Giulio Marchesini, *A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference*. 2010.
10. Eslam, M., A.J. Sanyal, and J. George, *MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease*. Gastroenterology, 2020. **158**(7): p. 1999-2014.e1.
11. Eslam, M., et al., *A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement*. J Hepatol, 2020. **73**(1): p. 202-209.
12. Younossi, Z.M., et al., *From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology*. Hepatology, 2021. **73**(3): p. 1194-1198.
13. Rinella, M.E., et al., *A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature*. Hepatology, 2023. **78**(6): p. 1966-1986.

14. Huang, X., et al., *Comparison of NAFLD, MAFLD, and MASLD Prevalence and Clinical Characteristics in Asia Adults*. J Clin Exp Hepatol, 2025. **15**(1): p. 102420.
15. Younossi, Z.M., et al., *Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease*. Journal of hepatology, 2024. **80**(5): p. 694-701.
16. Champe, P.C., et al., *Lippincott's illustrated review serisinden: biyokimya*. 2007: Nobel Tıp Kitabevleri.
17. Sawada, K., et al., *The bidirectional immune crosstalk in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*. Cell Metab, 2023. **35**(11): p. 1852-1871.
18. Rashu, E.B., et al., *Use of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 for detection of fibrosis in MASLD in the general population*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2024. **48**(7): p. 102389.
19. Xu, L., N. Nagata, and T. Ota, *Impact of glucoraphanin-mediated activation of Nrf2 on non-alcoholic fatty liver disease with a focus on mitochondrial dysfunction*. International journal of molecular sciences, 2019. **20**(23): p. 5920.
20. TEMD, *DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU* 2022. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. **15. Baskı**.
21. Ong, K.L., et al., *Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021*. The Lancet, 2023.
22. Atlas, I.D., *10th edition* <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>. Accessed on January 17, 2022, 2021.
23. Sun, H., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*. Diabetes research and clinical practice, 2022. **183**: p. 109119.
24. ElSayed, N.A., et al., *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023*. Diabetes Care, 2023. **46**(Suppl 1): p. S19-s40.
25. Committee, T.I.E., *International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes*. Diabetes care, 2009. **32**(7): p. 1327.
26. Care, D., *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in*. Diabetes Care, 2023. **46**: p. S19.
27. Rifai, N., *Tietz Textbook of Laboratory Medicine-E-Book: Tietz Textbook of Laboratory Medicine-E-Book*. 2022: Elsevier Health Sciences.

28. Bergenstal, R.M., et al., *Racial Differences in the Relationship of Glucose Concentrations and Hemoglobin A1c Levels*. Ann Intern Med, 2017. **167**(2): p. 95-102.
29. TEMD, *Diyabet mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu*. 2024.
30. TÜRKİYE DİYABET VAKFI, P.Ç.G., *PREDİYABET, TANI VE TEDAVİ REHBERİ*. 2023.
31. Sacks, D.B. and J.M. McDonald, *The pathogenesis of type II diabetes mellitus: a polygenic disease*. American journal of clinical pathology, 1996. **105**(2): p. 149-156.
32. Leahy, J.L., *Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. Archives of medical research, 2005. **36**(3): p. 197-209.
33. Banday, M.Z., A.S. Sameer, and S. Nissar, *Pathophysiology of diabetes: An overview*. Avicenna J Med, 2020. **10**(4): p. 174-188.
34. Kendall, D.M., R.M. Cuddihy, and R.M. Bergenstal, *Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use*. The American journal of medicine, 2009. **122**(6): p. S37-S50.
35. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. diabetologia, 1985. **28**: p. 412-419.
36. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
37. Kaya, E. and Y. Yilmaz, *Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD): a multi-systemic disease beyond the liver*. Journal of clinical and translational hepatology, 2021. **10**(2): p. 329.
38. Chao, H.-W., et al., *Homeostasis of glucose and lipid in non-alcoholic fatty liver disease*. International journal of molecular sciences, 2019. **20**(2): p. 298.
39. Carr, R.M., A. Oranu, and V. Khungar, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management*. Gastroenterol Clin North Am, 2016. **45**(4): p. 639-652.
40. Marušić, M., et al., *NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2*. Can J Gastroenterol Hepatol, 2021. **2021**: p. 6613827.
41. Younossi, Z.M., *Long-term outcomes of nonalcoholic fatty liver disease: from nonalcoholic steatohepatitis to nonalcoholic steatofibrosis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2017. **15**(8): p. 1144-1147.

42. Şendur, H.N., et al., *Interobserver Variability in Ultrasound-Based Liver Fat Quantification*. J Ultrasound Med, 2023. **42**(4): p. 833-841.
43. Jeon, S.K. and J.M. Lee, *Inter-platform reproducibility of ultrasound-based fat fraction for evaluating hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease*. Insights into Imaging, 2024. **15**(1): p. 46.
44. Piazzolla, V.A. and A. Mangia, *Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH*. Cells, 2020. **9**(4).
45. Reinson, T., R.M. Buchanan, and C.D. Byrne, *Noninvasive serum biomarkers for liver fibrosis in NAFLD: current and future*. Clin Mol Hepatol, 2023. **29**(Suppl): p. S157-s170.
46. Curry, M.P., N.H. Afdhal, and T. Jaffe, *Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Overview of serologic tests and imaging examinations*. UpToDate, 2022.
47. Ekstedt, M., et al., *Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up*. Hepatology, 2015. **61**(5): p. 1547-1554.
48. ElSayed, N.A., et al., *4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023*. Diabetes care, 2022. **46**(Suppl 1): p. s49.
49. Vallet-Pichard, A., et al., *FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest*. Hepatology, 2007. **46**(1): p. 32-36.
50. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2016. **64**(6): p. 1388-402.
51. Bedogni, G., et al., *The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population*. BMC gastroenterology, 2006. **6**: p. 1-7.
52. Kaneva, A.M. and E.R. Bojko, *Fatty liver index (FLI): more than a marker of hepatic steatosis*. Journal of physiology and biochemistry, 2024. **80**(1): p. 11-26.
53. Wai, C.T., et al., *A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(2): p. 518-26.
54. Loaeza-del-Castillo, A., et al., *AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis*. Ann Hepatol, 2008. **7**(4): p. 350-7.
55. Lee, J., et al., *Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: a systematic review*. Liver international, 2021. **41**(2): p. 261-270.

56. Angulo, P., et al., *The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD*. Hepatology, 2007. **45**(4): p. 846-854.
57. Hydes, T., et al., *Current and emerging biomarkers and imaging modalities for nonalcoholic fatty liver disease: clinical and research applications*. Clinical therapeutics, 2021. **43**(9): p. 1505-1522.
58. Parkes, J., et al., *Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. J Viral Hepat, 2011. **18**(1): p. 23-31.
59. Litchinghagen, R., et al., *The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values*. Journal of hepatology, 2013. **59**(2): p. 236-242.
60. Kjaergaard, M., et al., *Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease*. J Hepatol, 2023. **79**(2): p. 277-286.
61. Omran, D., et al., *Enhanced liver fibrosis test using ELISA assay accurately discriminates advanced stage of liver fibrosis as determined by transient elastography fibroscan in treatment naïve chronic HCV patients*. Clinical and experimental medicine, 2018. **18**: p. 45-50.
62. Guveli, H. and O. Ovunc Kurdas, *Role of serum hyaluronic acid in predicting necroinflammatory activity of the nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatol Forum, 2022. **3**(2): p. 45-50.
63. Orasan, O.H., et al., *Hyaluronic acid as a biomarker of fibrosis in chronic liver diseases of different etiologies*. Clujul Med, 2016. **89**(1): p. 24-31.
64. Hemmann, S., et al., *Expression of MMPs and TIMPs in liver fibrosis—a systematic review with special emphasis on anti-fibrotic strategies*. Journal of hepatology, 2007. **46**(5): p. 955-975.
65. Gudowska, M., et al., *High serum N-terminal propeptide of procollagen type III concentration is associated with liver diseases*. Prz Gastroenterol, 2017. **12**(3): p. 203-207.
66. Harrison, S.A., et al., *FGF21 agonists: an emerging therapeutic for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and beyond*. Journal of Hepatology, 2024. **81**(3): p. 562-576.
67. Raptis, D.D., C.S. Mantzoros, and S.A. Polyzos, *Fibroblast growth factor-21 as a potential therapeutic target of nonalcoholic fatty liver disease*. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2023: p. 77-96.
68. Endokrinoloji, T. and M. Derneği, *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Erişim: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdc9e5d.pdf Erişim Tarihi, 2019. **13**.

69. Perreault, L., *Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation*. U: Pi-Sunyer F, X. Kunis L. UpToDate [internet], 2022.
70. Gnatiuc, L., et al., *General and abdominal adiposity and mortality in Mexico City: a prospective study of 150 000 adults*. *Annals of internal medicine*, 2019. **171**(6): p. 397-405.
71. Jacobs, E.J., et al., *Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort*. *Arch Intern Med*, 2010. **170**(15): p. 1293-301.
72. Perreault, L., F. Pi-Sunyer, and D. Sullivan, *Determining body composition in adults*. Pi-Sunyer F, Sullivan D, eds, 2017. **2018**.
73. Teunis, C., M. Nieuwdorp, and N. Hanssen, *Interactions between Tryptophan Metabolism, the Gut Microbiome and the Immune System as Potential Drivers of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Metabolic Diseases*. *Metabolites*, 2022. **12**(6).
74. Mor, A., et al., *Role of Kynurenine Pathway in Oxidative Stress during Neurodegenerative Disorders*. *Cells*, 2021. **10**(7).
75. Green, A.R., et al., *Metabolism of an oral tryptophan load. I: Effects of dose and pretreatment with tryptophan*. *Br J Clin Pharmacol*, 1980. **10**(6): p. 603-10.
76. Badawy, A.A. and G. Guillemin, *The Plasma [Kynurenine]/[Tryptophan] Ratio and Indoleamine 2,3-Dioxygenase: Time for Appraisal*. *Int J Tryptophan Res*, 2019. **12**: p. 1178646919868978.
77. Badawy, *Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects*. *Int J Tryptophan Res*, 2017. **10**: p. 1178646917691938.
78. Qin, Y., et al., *IDO and TDO as a potential therapeutic target in different types of depression*. *Metabolic brain disease*, 2018. **33**: p. 1787-1800.
79. Zhou, Q., et al., *A narrative review of the roles of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan-2,3-dioxygenase in liver diseases*. *Ann Transl Med*, 2021. **9**(2): p. 174.
80. Miura, H., et al., *A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression*. *Stress*, 2008. **11**(3): p. 198-209.
81. Koziół, K. and E.M. Urbanska, *Kynurenine Pathway in Diabetes Mellitus- Novel Pharmacological Target?* *Cells*, 2023. **12**(3).
82. Cusi, K., et al., *Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*, 2025. **48**(7): p. 1057-1082.

83. Beyazal Polat, H., et al., *Exploring the Prevalence and Risk Factors of MASLD in Patients with Newly Diagnosed Diabetes Mellitus: A Comprehensive Investigation*. J Clin Med, 2025. **14**(10).
84. Li, L., et al., *Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies*. Obesity reviews, 2016. **17**(6): p. 510-519.
85. Cabrera, D., et al., *Waist Circumference as a Risk Factor for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Older Adults in Guayaquil, Ecuador*. Geriatrics (Basel), 2023. **8**(2).
86. Albhaisi, S., A. Chowdhury, and A.J. Sanyal, *Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals*. JHEP Reports, 2019. **1**(4): p. 329-341.
87. Ye, Q., et al., *Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020. **5**(8): p. 739-752.
88. Taniguchi, H., et al., *BMI gain and dietary characteristics are risk factors of MASLD in non-obese individuals*. Scientific Reports, 2025. **15**(1): p. 2606.
89. Balakrishnan, M., et al., *Obesity and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Comparison of Bioelectrical Impedance Analysis and Conventionally-Derived Anthropometric Measures*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(12): p. 1965-1967.
90. Kumar, A., et al., *Visceral Fat and Diabetes: Associations With Liver Fibrosis in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*. J Clin Exp Hepatol, 2025. **15**(1): p. 102378.
91. Zhang, Y., et al., *Association of triglyceride-glucose related indices with mortality among individuals with MASLD combined with prediabetes or diabetes*. Cardiovasc Diabetol, 2025. **24**(1): p. 52.
92. Mansour, A., et al., *Regional fat distribution and hepatic fibrosis and steatosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes*. Obes Sci Pract, 2024. **10**(4): p. e777.
93. Abangah, G., et al., *Correlation of Body Mass Index and Serum Parameters With Ultrasonographic Grade of Fatty Change in Non-alcoholic Fatty Liver Disease*. Iran Red Crescent Med J, 2014. **16**(1): p. e12669.
94. Choi, J.W., et al. *Bioelectrical impedance analysis can be an effective tool for screening fatty liver in patients with suspected liver disease*. in *Healthcare*. 2022. MDPI.
95. Şendur, H.N., et al., *Hepatic Fat Quantification With Novel Ultrasound Based Techniques: A Diagnostic Performance Study Using Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction as Reference Standard*. Can Assoc Radiol J, 2023. **74**(2): p. 362-369.

96. Sun, M., et al., *Noninvasive assessment of hepatic steatosis grades by ultrasound derived fat fraction in metabolic dysfunction associated steatotic liver disease*. Scientific Reports, 2024. **14**(1): p. 32044.
97. Tavaglione, F., et al., *Non-invasive assessment of hepatic steatosis by ultrasound-derived fat fraction in individuals at high-risk for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2024. **40**(3): p. e3787.
98. Duan, Y., et al., *Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease*. Frontiers in immunology, 2022. **13**: p. 880298.
99. Baek, S.-U. and J.-H. Yoon, *High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD), Metabolic Alcohol-Associated Liver Disease (MetALD), and Alcoholic Liver Disease (ALD) with Metabolic Dysfunction*. Biomolecules, 2024. **14**(11): p. 1468.
100. Baltieri, L., et al., *Correlation between nonalcoholic fatty liver disease features and levels of adipokines and inflammatory cytokines among morbidly obese individuals*. Arquivos de gastroenterologia, 2018. **55**: p. 247-251.
101. Malenica, M., et al., *Importance of inflammatory markers and IL-6 for diagnosis and follow up of patients with type 2 diabetes mellitus*. Med Glas (Zenica), 2017. **14**(2): p. 169-175.
102. Gunes, A., et al., *IL-6 trans-signaling is increased in diabetes, impacted by glucolipotoxicity, and associated with liver stiffness and fibrosis in fatty liver disease*. Diabetes, 2023. **72**(12): p. 1820-1834.
103. Lainampetch, J., et al., *Association of Tumor Necrosis Factor Alpha, Interleukin 6, and C-Reactive Protein with the Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study of Rural Thais*. J Diabetes Res, 2019. **2019**: p. 9051929.
104. Wang, C., et al., *Increased plasma osteopontin levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus*. Cytokine, 2020. **125**: p. 154837.
105. Frankowski, R., et al., *Type 2 Diabetes Mellitus, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, and Metabolic Repercussions: The Vicious Cycle and Its Interplay with Inflammation*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(11).
106. Byrne, C.D. and G. Targher, *NAFLD: a multisystem disease*. Journal of hepatology, 2015. **62**(1): p. S47-S64.
107. Ding, Z., et al., *The potential role of C-reactive protein in metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease and aging*. Biomedicines, 2023. **11**(10): p. 2711.

108. Zhang, Q., et al., *miR-125b promotes the NF- κ B-mediated inflammatory response in NAFLD via directly targeting TNFAIP3*. Life Sciences, 2021. **270**: p. 119071.
109. Pyun, D.H., et al., *Endogenous metabolite, kynurenic acid, attenuates nonalcoholic fatty liver disease via AMPK/autophagy-and AMPK/ORP150-mediated signaling*. Journal of Cellular Physiology, 2021. **236**(7): p. 4902-4912.
110. Arto, C., et al., *Metabolic profiling of tryptophan pathways: implications for obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*. European Journal of Clinical Investigation, 2024. **54**(11): p. e14279.
111. Zhan, S., et al., *Tryptophan derivatives as non-invasive diagnostic indicators for obesity-related MASLD in children and adolescents*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2025.
112. Agudelo, L.Z., et al., *Kynurenic acid and Gpr35 regulate adipose tissue energy homeostasis and inflammation*. Cell metabolism, 2018. **27**(2): p. 378-392. e5.
113. Chen, J., et al., *Intestinal dysbiosis, the tryptophan pathway and nonalcoholic steatohepatitis*. International Journal of Tryptophan Research, 2022. **15**: p. 11786469211070533.
114. Liu, Z., et al., *Altered neopterin and IDO in kynurenine metabolism based on LC-MS/MS metabolomics study: Novel therapeutic checkpoints for type 2 diabetes mellitus*. Clin Chim Acta, 2024. **557**: p. 117859.
115. Miele, L., et al., *Serum levels of hyaluronic acid and tissue metalloproteinase inhibitor-1 combined with age predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis in a pilot cohort of subjects with nonalcoholic fatty liver disease*. Translational Research, 2009. **154**(4): p. 194-201.
116. Rossi, E., et al., *Assessing liver fibrosis with serum marker models*. Clinical Biochemist Reviews, 2007. **28**(1): p. 3.
117. Gudowska, M., et al., *Hyaluronic acid concentration in liver diseases*. Clinical and experimental medicine, 2016. **16**(4): p. 523-528.
118. Ueno, T., et al., *Significance of serum tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in various liver diseases*. Journal of hepatology, 1996. **24**(2): p. 177-184.
119. Palekar, N.A., et al., *Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Liver International, 2006. **26**(2): p. 151-156.
120. Sakugawa, H., et al., *Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(2): p. 255-9.

121. Wang, Y., et al., *Tissue inhibitor matrix metalloproteinase 1 and risk of type 2 diabetes in a Chinese population*. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020. **8**(1).
122. Wadood, S.A., R. Al Shawk, and R. Hashem, *Variants of MMP-9 and TIMP-1 levels could be a predictor of an early development of cardiovascular diseases in type 2 diabetes among Iraqi patients*. Iraqi Journal of Science, 2015: p. 622-632.
123. Papazafiropoulou, A., et al., *Plasma levels of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 are not associated with arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes mellitus*. Journal of diabetes and its complications, 2010. **24**(1): p. 20-27.
124. Nagy, N., et al., *Hyaluronan levels are increased systemically in human type 2 but not type 1 diabetes independently of glycemic control*. Matrix Biol, 2019. **80**: p. 46-58.
125. Xu, K., et al., *Clinical significance of serum FGF21 levels in diagnosing nonalcoholic fatty liver disease early*. Scientific reports, 2024. **14**(1): p. 25191.
126. Keskin, M., et al., *Metabolic and Hepatic Profiles of Non-Obese and Obese Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Adolescents: The Role of FibroScan Parameters, Fibroblast Growth Factor-21, and Cytokeratin-18*. Turk J Gastroenterol, 2025. **36**(3): p. 152-161.
127. Reinehr, T., et al., *Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(6): p. 2143-2150.
128. Vali, Y., et al., *Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis*. Journal of hepatology, 2020. **73**(2): p. 252-262.
129. Cheung, C.Y.-Y., et al., *Development and clinical validation of a novel protein biomarkers-based algorithm for risk prediction and diagnosis of advanced liver fibrosis: a multi-centre study*. Journal of Advanced Research, 2025.
130. Askeland, A., et al., *Non-invasive liver fibrosis markers are increased in obese individuals with non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome*. Sci Rep, 2025. **15**(1): p. 10652.
131. Arai, T., et al., *Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Its Clinical Implications*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024. **22**(4): p. 789-797.e8.
132. Bril, F., et al., *Performance of plasma biomarkers and diagnostic panels for nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes*. Diabetes care, 2020. **43**(2): p. 290-297.

133. Chung, S.M., et al., *Performance of simple fibrosis score in non-alcoholic fatty liver disease with and without type 2 diabetes*. Endocrinology and Metabolism, 2023. **38**(2): p. 277-281.
134. Bertot, L.C., et al., *Diabetes impacts prediction of cirrhosis and prognosis by non-invasive fibrosis models in non-alcoholic fatty liver disease*. Liver International, 2018. **38**(10): p. 1793-1802.
135. Abebe, G., et al., *Assessment of fatty liver and its correlation with glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus attending Dessie Comprehensive Specialized Hospital, Northeast Ethiopia*. SAGE Open Medicine, 2022. **10**: p. 20503121221124762.
136. Higashiura, Y., et al., *High level of fatty liver index predicts new onset of diabetes mellitus during a 10-year period in healthy subjects*. Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 12830.
137. Cuthbertson, D.J., et al., *Fatty liver index predicts incident risk of prediabetes, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Annals of medicine, 2021. **53**(1): p. 1257-1265.
138. Saberian, A., et al., *Determining the sensitivity and specificity of the calculated fatty liver index in comparison with ultrasound*. BMC gastroenterology, 2024. **24**(1): p. 1-8.
139. Arıkan, D., et al., *Predictivity of fatty liver index for non-alcoholic fatty liver disease in lean females with polycystic ovary syndrome*. Afr Health Sci, 2022. **22**(1): p. 648-656.
140. Sualeheen, A., et al., *Steatosis Non-Invasive Tests Accurately Predict Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, While Fibrosis Non-Invasive Tests Fall Short: Validation in US Adult Population*. 2024.

8. ÖZET

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığının (MASLD), Noninvaziv Skorlar, Serum Biyobelirteçleri ve Ultrasonografiye Dayalı Kantitatif Karaciğer Yağ Ölçümü ile Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın amacı, Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) olan bireyler ile kontrollerde serum biyobelirteçleri (TIMP-1, PIIINP, HA, FGF-21), kinürenin yolu metabolitleri, noninvaziv skorlar (ELF, FIB-4, NFS, APRI, FLI), ultrasonografik parametreler (hepatosteatoz derecesi, USFF (%)) , BİA ve antropometrik ölçümlerin düzeylerini karşılaştırmak ve bu göstergelerin MASLD'yi öngörmedeki tanısallık performanslarını değerlendirmektir. Ek olarak disglisemi varlığının bu göstergeler üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmaya 20–69 yaş aralığında prediyabet/yeni tanı tip 2 DM ile normoglisemik gönüllüler dâhil edildi. USG'de hepatosteatoz derecesi ≥ 1 olan ve en az bir kardiyometabolik risk faktörü bulunan bireyler MASLD olarak tanımlandı. Toplam 90 katılımcı (MASLD n=62, kontrol n=28) çalışmaya alındı; her bir grup glisemik duruma göre disglisemik ve normoglisemik alt gruplara ayrıldı. Açlık kan örneklerinden biyobelirteçler ve kinürenin yolu metabolitleri ölçüldü, noninvaziv skorlar hesaplandı; ultrasonografik veriler, BİA göstergeleri ve antropometri kaydedildi. Tüm veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

USFF (%), MASLD tanısını öngörmede çok iyi performans göstermiştir (AUC=0,919). USFF (%) ile USG'de nitel olarak değerlendirilen hepatosteatoz derecesi arasında güçlü bir korelasyon bulunması ($r=0,625$, $p<0,001$), MASLD'de

bu kantitatif ölçümün (USFF) tercih edilebileceğini desteklemektedir. Noninvaziv skorlar içinde FLI'nin yüksek tanısal performansı sergilemesi (AUC=0,854) ve ultrasonografik parametrelerle, antropometrik ölçümler ve BIA parametreleri pozitif korelasyon göstermesi; FLI'nın santral/visseral adiposite yükünü yakından yansıttığını düşündürmektedir.

TIMP-1 (ng/mL) ve HA (ng/mL) düzeyleri MASLD grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olup fark özellikle disglisemik MASLD'de belirginleşmiştir. Beklenenin aksine, TIMP-1/HA ile ne disglisemi/lipid göstergeleri ne de ultrasonografik parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Nitekim, çalışmamızda değerlendirilen fibrozisle ilişkili kabul edilen diğer biyobelirteçler (FGF-21(ng/mL), PIIINP(ng/mL)) ile non-invaziv fibrozis skorlarından NFS dışındakiler (ELF, FIB-4, APRI) MASLD ile anlamlı ilişki göstermemiştir.

Bulgularımız, kohortumuzda ileri fibrozisin yaygın olmadığını; aksine steatoz ağırlıklı ve düşük fibrozis yüküne sahip bir fenotipi işaret etmektedir. MASLD taramasında steatoz açısından FLI ile ilk değerlendirme yapılması ve USFF (%) ile doğrulama/izlem yaklaşımı çalışmamız tarafından desteklenmektedir. Ayrıca BIA parametrelerinden gövde yağ kütlesi ve vücut yağ kütleinin; MASLD'de tanısal değerlendirmeye anlamlı katkı sunduğu ve gelecekte kardiyometabolik risk sınıflamasında kullanılmaya aday göstergeler olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelime: MASLD, disglisemi, noninvaziv yöntemler

9. ABSTRACT

Assessment of Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) Using Non-invasive Scores, Serum Biomarkers, and Ultrasound-Based Quantitative Liver Fat Measurement

The aim of this study is to compare the levels of serum biomarkers (TIMP-1, PIIINP, HA, FGF-21), kynurenine pathway metabolites, noninvasive scores (ELF, FIB-4, NFS, APRI, FLI), ultrasonographic parameters (degree of hepatic steatosis, USFF [%]), bioelectrical impedance analysis (BIA), and anthropometric measurements in individuals with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and controls, and to evaluate the diagnostic performance of these indicators in predicting MASLD. In addition, the effect of dysglycemia on these indicators was investigated. Volunteers aged 20–69 years with prediabetes/newly diagnosed type 2 diabetes and normoglycemia were included. Individuals with ultrasound-detected hepatic steatosis grade ≥ 1 and at least one cardiometabolic risk factor were defined as MASLD. A total of 90 participants (MASLD n=62, control n=28) were enrolled; each group was further divided into dysglycemic and normoglycemic subgroups. Serum biomarkers and kynurenine pathway metabolites were measured from fasting blood samples, noninvasive scores were calculated, and ultrasonographic data, BIA parameters, and anthropometric measurements were recorded. All data were analyzed using appropriate statistical methods.

USFF (%) demonstrated excellent performance in predicting MASLD (AUC=0.919). The strong correlation between USFF (%) and qualitatively assessed ultrasound steatosis grade ($r=0.625$, $p<0.001$) supports the preference for this quantitative measure (USFF) in MASLD. Among the noninvasive scores, FLI showed high diagnostic performance (AUC=0.854) and exhibited positive correlations with ultrasonographic parameters, anthropometric measurements, and BIA parameters; this suggests that FLI closely reflects central/visceral adiposity burden.

TIMP-1 (ng/mL) and HA (ng/mL) levels were significantly higher in the MASLD group compared to controls, with the difference being more pronounced in dysglycemic MASLD. Contrary to expectations, no significant correlation was found between TIMP-1/HA and dysglycemia/lipid parameters or ultrasonographic measures. Similarly, other biomarkers considered fibrosis-related (FGF-21 (ng/mL), PIIINP (ng/mL)) and noninvasive fibrosis scores other than NFS (ELF, FIB-4, APRI) did not show significant associations with MASLD.

Our findings indicate that advanced fibrosis was not common in our cohort; instead, the phenotype was characterized by steatosis-dominant and low fibrosis burden. For MASLD screening, initial assessment with FLI followed by confirmation/monitoring with USFF (%) is supported by our study. Furthermore, BIA parameters such as trunk fat mass and body fat mass provided significant diagnostic contribution in MASLD and may serve as candidate indicators for future cardiometabolic risk stratification.

Keywords: MASLD, dysglycemia, noninvasive methods