



T.C.

AMASYA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA İSTHMİN-1
PROTEİN DÜZEYLERİ İLE ER STRES VE APOPTOZ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İrem TANER

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. BURAK YAZGAN

AMASYA

HAZİRAN 2025

**T.C.
AMASYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI**

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA İSTHMİN-1
PROTEİN DÜZEYLERİ İLE ER STRES VE APOPTOZ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

İrem TANER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Burak YAZGAN**

**AMASYA
HAZİRAN 2025**

İrem TANER tarafından hazırlanan “**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA İSTHMİN-1 PROTEİN DÜZEYLERİ İLE ER STRES VE APOPTOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Moleküler Tıp** Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Burak YAZGAN

Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Başkan: Prof. Dr. Tuba YILDIRIM

Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Amasya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Gökhan BİÇİM

Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul Kent Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 16/05/2025

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Gonca ÜSTÜN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Sevgili aileme...

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm veri, bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İrem TANER

12/04/2025

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca tüm aşamalarda bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Burak YAZGAN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalışmam sırasında hastalardan kan örneklerinin toplanmasındaki katkı ve desteklerinden dolayı Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Dilara DEMİR'e ve Halk Sağlığı Laboratuvar personeli biyolog Uğur BİÇER'e,

Çalışma sırasında hasta kan örneklerinin toplanmasındaki katkı ve desteklerinden dolayı Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Sağladıkları imkanlardan dolayı Amasya Üniversitesi Merkezi Araştırma Uygulama Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (AUMAULAB), merkez müdürü Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali GÜL'e ve tüm merkez çalışanlarına,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerini benimle paylaşan, aynı yolda yürüdüğümüz değerli arkadaşım Reyhan BOLAT'a,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü tarafından FMB-BAP 23-0585 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi.....	4
2.2. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojisi.....	6
2.3. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Patogenezi.....	7
2.4. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Risk Faktörleri.....	8
2.4.1. Obezite.....	9
2.4.2. Tip 2 diyabet ve insülin direnci.....	9
2.4.3. Hipertansiyon	9
2.4.4. Dislipidemi.....	10
2.4.5. Kardiyovasküler hastalıklar.....	10
2.4.6. Kronik böbrek hastalığı.....	11
2.4.7. Diğer risk faktörleri.....	11
2.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanı Kriterleri.....	12
2.5.1. Laboratuvar parametreleri.....	12
2.5.2. Noninvaziv tanısal testler.....	12
2.5.3. Görüntüleme yöntemleri.....	14
2.5.4. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısında biyopsi.....	15
2.6. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tedavi Yaklaşımları.....	15
2.6.1. Yaşam tarzı değişikliği.....	15
2.6.2. Farmakolojik tedavi.....	16
2.7. Endoplazmik Retikulum (ER) Stres ve Katlanmamış Protein Cevabı (UPR).....	17
2.7.1. Endoplazmik retikulum stresin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkisi..	19

2.8. Glukoz Düzenleyici Protein 78 (GRP78)	21
2.9. Apoptoz.....	21
2.9.1. Apoptozun non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve endoplazmik retikulum stres ile ilişkisi.....	23
2.10. İsthmin-1.....	23
2.10.1. İsthmin-1 ve apoptoz.....	25
2.10.2. İsthmin-1 ve hastalıklarla ilişkisi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Gereçler.....	28
3.1.1. Çalışmada kullanılan ekipmanlar.....	28
3.1.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler.....	28
3.2. Yöntem.....	29
3.2.1. Kontrol grubu ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tablosuna sahip hasta profilinin oluşturulması.....	29
3.2.2. Rutin testlerin ölçülmesi.....	30
3.2.3. GRP78 protein miktarının ELISA ile belirlenmesi	30
3.2.4. Kaspaz-3 protein miktarının ELISA ile belirlenmesi	31
3.2.5. İsthmin-1 protein miktarının ELISA ile belirlenmesi.....	32
3.2.6. İstatistiksel analiz.....	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. Bireylerin Sosyodemografik Bulgularının Değerlendirilmesi.....	35
4.2. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Rutin Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	36
4.3. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tam Kan Sayım Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	41
4.4. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Karaciğer Hasarı ve İnflamatuvar Durumu Gösteren Skorların Değerlendirilmesi.....	49
4.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında GRP78 Protein Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	53
4.6. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Kaspaz-3 Protein Sonuçlarının Değerlendirilmesi	55
4.7. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında İsthmin-1 Protein Sonuçlarının Değerlendirilmesi	56

4.8. GRP78 Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	57
4.9. GRP78 Düzeyleri ile Tam Kan Sayım Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	58
4.10. GRP78 Düzeyleri ile Karaciğer Hasarı ve İnflamatuvar Durumu Gösteren Skorların Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	60
4.11. Kaspaz-3 Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	60
4.12. Kaspaz-3 Düzeyleri ile Tam Kan Sayım Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	61
4.13. Kaspaz-3 Düzeyleri ile Karaciğer Hasarı ve İnflamatuvar Durumu Gösteren Skorların Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	63
4.14. İstħmin-1 Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	63
4.15. İstħmin-1 Düzeyleri ile Tam Kan Sayım Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	64
4.16. İstħmin-1 Düzeyleri ile Karaciğer Hasarı ve İnflamatuvar Durumu Gösteren Skorların Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi.....	66
4.17. İstħmin-1, GRP78 ve Kaspaz-3 Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi....	66
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
7. KAYNAKLAR.....	78
EKLER.....	95
EK-1. Hastane Onay Raporu.....	96
EK-2. Etik Kurul Raporu.....	97
ÖZGEÇMİŞ.....	98

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. MASLD Tanı Kriterleri.....	5
Tablo 2.2. NAYKH ile İlişkili Hastalıklar ve Risk Faktörleri	11
Tablo 2.3. USG’de Karaciğerin Görünümünün Derecelendirilmesi	14
Tablo 2.4. NAYKH’da İlerlemeyi ve Komplikasyonlarını Önlemeye Yönelik Kullanılan İlaçlar	16
Tablo 3.1. Kullanılan Ekipmanların Marka ve Kullanım Amaçları.....	28
Tablo 3.2. Deney Grupları ve Özellikleri.....	29
Tablo 4.1. NAYKH Gelişimine Cinsiyetin Etkisi.....	35
Tablo 4.2. NAYKH Gelişiminde Yaşın Etkisi.....	36
Tablo 4.3. NAYKH Gelişiminin Rutin Biyokimya Sonuçlarına Etkisi.....	36
Tablo 4.4. NAYKH Gelişiminin Tam Kan Sayım Sonuçlarına Etkisi.....	41
Tablo 4.5. Serum GRP78 Protein Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerleri Arasındaki İlişki.....	58
Tablo 4.6. Serum GRP78 Protein Düzeyleri ile Tam Kan Sayım Değerleri Arasındaki İlişki.....	59
Tablo 4.7. Serum GRP78 Düzeyleri ile Karaciğer Hasarı ve İnflamatuvar Durumu Gösteren Skorlar Arasındaki İlişki.....	60
Tablo 4.8. Serum Kaspaz-3 Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerleri Arasındaki İlişki..	61
Tablo 4.9. Serum Kaspaz-3 Düzeyleri ile Tam Kan Sayım Değerleri Arasındaki İlişki...	62
Tablo 4.10. Serum Kaspaz-3 Düzeyleri ile Karaciğer Hasarı ve İnflamatuvar Durumu Gösteren Skorlar Arasındaki İlişki.....	63
Tablo 4.11. Serum İsthmin-1 Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerleri Arasındaki İlişki.....	64
Tablo 4.12. Serum İsthmin-1 Düzeyleri ile Tam Kan Sayım Değerleri Arasındaki İlişki.....	65
Tablo 4.13. Serum İsthmin-1 Düzeyleri ile Karaciğer Hasarı ve İnflamatuvar Durumu Gösteren Skorlar Arasındaki İlişki.....	66
Tablo 4.14. İsthmin-1, GRP78 ve Kaspaz-3 Arasındaki İlişki.....	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. NAYKH Spektrumu	4
Şekil 2.2. NAYKH Patogenezi	8
Şekil 2.3. ER Stresin Moleküler Mekanizması	18
Şekil 2.4. NAYKH'da Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi	20
Şekil 2.5. Apoptotik Hücre Ölümü Moleküler Mekanizması.....	23
Şekil 2.6. İsthmin-1'in Rol Aldığı Patofizyolojik Olaylar.....	25
Şekil 2.7. İsthmin-1 Gen Yapısı (A), İsthmin-1 Protein Yapısı (B).....	25
Şekil 2.8. İsthmin-1 Reseptör Bağlanma Mekanizması.....	26
Şekil 2.9. İsthmin-1'in Adipositlerde ve Karaciğer Dokusunda Kullandığı Yolaklar.....	28
Şekil 4.1. NAYKH Gelişiminde AST Düzeyleri.....	39
Şekil 4.2. NAYKH Gelişiminde ALT Düzeyleri.....	40
Şekil 4.3. NAYKH Gelişiminde GGT Düzeyleri.....	41
Şekil 4.4. NAYKH Gelişiminde AST/ALT Oranı.....	49
Şekil 4.5. NAYKH Gelişiminde APRI Skoru.....	49
Şekil 4.6. NAYKH Gelişiminde FIB4 Skoru.....	51
Şekil 4.7. NAYKH Gelişiminde Lenfosit/Monosit Oranı.....	52
Şekil 4.8. NAYKH Gelişiminde Plaketalet/Lenfosit Oranı.....	52
Şekil 4.9. NAYKH Gelişiminde Nötrofil/Lenfosit Oranı.....	53
Şekil 4.10. GRP78 Proteinini Standart Grafiği.....	54
Şekil 4.11. NAYKH Gelişiminde GRP78 Protein Düzeyleri.....	54
Şekil 4.12. Kaspaz-3 Proteinini Standart Grafiği.....	55
Şekil 4.13. NAYKH Gelişiminde Kaspaz-3 Protein Düzeyleri.....	56
Şekil 4.14. İsthmin-1 Proteinini Standart Grafiği.....	56
Şekil 4.15. NAYKH Gelişiminde İsthmin-1 Protein Düzeyleri.....	57

RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.1. GRP78 Protein Miktarlarının ELISA Yöntemiyle Ölçülmesi.....	31
Resim 3.2. Kaspaz-3 Protein Miktarlarının ELISA Yöntemiyle Ölçülmesi.....	32
Resim 3.3. İsthmin-1 Protein Miktarlarının ELISA Yöntemiyle Ölçülmesi.....	33



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
°C	Santigrat Derece
±	Artı eksi
%	Yüzde
>	Büyük
<	Küçük
≥	Büyük veya eşit
α	Alfa
β	Beta
Ca	Kalsiyum
cm	Santimetre
dL	Desilitre
gr	Gram
dl	Desilitre
L	Litre
mL	Mililitre
mmol	Milimol
mg	Miligram
IU	Uluslararası Birim
rpm	Dakikada devir

Kısaltmalar	Açıklama
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
APRI	Aspartat Aminotransferaz/Trombosit Oranı
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATF4	Transkripsiyon Faktörü 4
ATF6	Transkripsiyon Faktörü 6
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan Üre Azotu
C/EBP	CCAAT/Güçlendirici Bağlayıcı Proteinler
Ca ⁺²	Kalsiyum
CHOP	C/EBP Homolog Protein
CTGF	Bağ Doku Büyüme Faktörü
NRBC	Çekirdekli Eritrosit Sayısı
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
eIF2	Ökaryotik Translasyon Başlatıcı Faktör 2
ELISA	Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi
ER	Endoplazmik Retikulum
ERAD	Endoplazmik Retikulum Aracılı Yıkım Yolağı
FFA	Serbest Yağ Asitleri
FIB4	Fibrosis-4 İndeksi
FLD	Yağlı Karaciğer Hastalığı
FLİ	Yağlı Karaciğer İndeksi
GFR	Glomerüler Filtrasyon
GGT	Gama-Glutamil Transferaz
GRP78	Glukozla Düzenlenen Protein 78
GRP94	Glukozla Düzenlenen Protein 94
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
HGB	Hemoglobin Sayısı
HOMA-IR	İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi
HSİ	Hepatik Steatoz İndeksi

HSP70	Isı Şoku Proteini-70
IG	İmmatür Granülosit
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IR	İnsülin Direnci
IRE-1	İnozitol Gerektiren Enzim Tip 1
IRE-1 α	İnozitol Gerektiren Enzim Tip 1 α
IRE-1 β	İnozitol Gerektiren Enzim Tip 1 β
ISM-1	İsthmin-1
JNK	c-Jun N-terminal Kinaz
K	Potasyum
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LAP	Lipit Birikim Ürünü
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MUC4	Müsin-4
Na	Sodyum
NAS	Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Aktivite Skoru
NASH	Non-alkolik Steatohepatit
NAYKH	Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
P	Potasyum
PERK	Protein Kinaz R Benzeri ER Kinaz
P-LCR	Trombosit –Büyük Hücre Oranı
PNPLA3	Patatin Benzeri Fosfolipaz Alanı İçeren Protein 3
RNA	Ribonükleik Asit
SOLLI	Substrat Aşırı Yüklenmesi Lipotoksik Hasar Modeli
SP	Sinyal Peptidi
T2DM	Tip 2 Diyabet
TG	Trigliserid
TGF- β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TM6SF2	Transmembran 6 Süperaillesi Üyesi 2
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TRAF2	Tümör Nekroz Faktör Reseptör İlişkili Faktör 2

TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TSR	Trombospondin Tip 1 Tekrarı
UPR	Katlanmamış Protein Yanıtı
USG	Ultrasonografi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
XBP-1	X-box Bağlayıcı Protein 1



ÖZET

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA İSTHMIN-1 PROTEİN DÜZEYLERİ İLE ER STRES VE APOPTOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

İrem TANER

Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Yüksek Lisans, Haziran/2025
Danışman: Doç. Dr. Burak YAZGAN

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) karaciğerde lipit birikimiyle karakterize, kronik alkol kullanımı veya viral enfeksiyon olmadığı durumlarda ortaya çıkan bir patolojidir. Karaciğerde esterleşme sonucu trigliseritlerin birikimi lipotoksisite, ER stres, oksidatif stres ve inflamasyona neden olarak fibroza yol açmaktadır. İsthmin-1 2021’de glukoz alımı ve lipid metabolizmasında önemli rol oynayan bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Bu protein adipoz dokuda glukoz alımını artırırken hepatik dokuda yağ sentezini inhibe etmektedir. İsthmin-1’in diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerde rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak bu proteinle ilgili literatür çok sınırlıdır. Bu çalışma ile NAYKH’a sahip hastalarda rutin testler ile ER stres, apoptoz ve İsthmin-1 proteini arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla NAYKH tanısı olmayan bireylerin oluşturduğu kontrol grubu ile ultrason sonuçlarına göre NAYKH tanısı olan grade-1 ve grade-2 olmak üzere üç grupta toplam 75 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalardan alınan kan örneklerinden glukoz, BUN, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, ALP, GGT, sodyum ve potasyum değerleri biyokimya otoanalizörü ile ölçülmüştür. Bu değerlere ek olarak rutin tam kan sayım değerleri hemogram otoanalizörü ile belirlenmiştir. Elde edilen değerler kullanılarak AST/ALT, lenfosit/monosit, platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit oranları ile APRI ve FIB4 skorları hesaplanmıştır. GRP78, Kaspaz-3 ve İsthmin-1 serum düzeyleri ise ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. NAYKH gruplarındaki yaş ortalamaları kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. AST ve ALT değerleri hem grade-1 hem de grade-2 grubunda kontrole kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında grade-2 grubunun GGT ve AST/ALT oranının kontrol grubuna kıyasla önemli oranda yüksek olduğu gözlenmiştir. Kaspaz-3, GRP78 ve İsthmin-1 düzeyleri ise NAYKH gelişimi ile birlikte anlamlı bir değişim göstermemiştir. Ancak Kaspaz-3, GRP78 ve İsthmin-1 düzeyleri kreatinin ile pozitif bir korelasyon göstermiştir. Ayrıca İsthmin-1 ile hem GRP78 ($r:0,8187$; $p: <0,0001$) hem de Kaspaz-3 ($r:0,7614$; $p<0,0001$) arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar NAYKH seyrinde AST, ALT, GGT, AST/ALT oranında artış olduğunu göstermektedir. Hastalık gelişimiyle Kaspaz-3, GRP78 ve İsthmin-1’in anlamlı değişim göstermediğini ancak İsthmin-1 ile hem Kaspaz-3 hem GRP78’in anlamlı bir korelasyona sahip olduğu gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, ER stres, GRP78, İsthmin-1, Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ISTHMIN-1 PROTEIN LEVELS AND ER STRESS AND APOPTOSIS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

İrem TANER

Amasya University, Institute of Health Sciences
Department of Molecular Medicine, MSc, June/2025
Supervisor: Assoc. Prof. Burak YAZGAN

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a pathology characterized by lipid accumulation in the liver, occurring in the absence of chronic alcohol consumption or viral infections. The accumulation of triglycerides in the liver due to esterification leads to lipotoxicity, ER stress, oxidative stress, and inflammation, ultimately resulting in fibrosis. Isthmin-1 was identified in 2021 as an adipokine that plays an important role in glucose uptake and lipid metabolism. While this protein increases glucose uptake in adipose tissue, it inhibits lipid synthesis in hepatic tissue. It has been suggested that Isthmin-1 may play a role in various pathophysiological processes such as diabetes, obesity, and cardiovascular diseases. However, the literature on this protein is very limited. This study aims to investigate the relationship between routine tests and ER stress, apoptosis, and Isthmin-1 protein in patients with NAFLD. For this purpose, a total of 75 patients were included in the study, categorized into three groups: a control group without NAFLD, and grade-1 and grade-2 NAFLD groups based on ultrasound results. Blood samples taken from the patients were analyzed for glucose, BUN, creatinine, creatinine GFR, AST, ALT, ALP, GGT, sodium, and potassium levels using a biochemical autoanalyzer. In addition to these, routine complete blood count values were determined using a hemogram autoanalyzer. Using these values, the AST/ALT, lymphocyte/monocyte, platelet/lymphocyte, and neutrophil/lymphocyte ratios, as well as APRI and FIB4 scores, were calculated. Serum levels of GRP78, Caspase-3, and Isthmin-1 were measured using the ELISA method. The average age in the NAFLD groups was found to be higher compared to the control group. AST and ALT levels were significantly higher in both the grade-1 and grade-2 groups compared to the control group. Additionally, the GGT and AST/ALT ratios in the grade-2 group were notably higher than those in the control group. However, the levels of Caspase-3, GRP78, and Isthmin-1 did not show significant changes with the development of NAFLD. Caspase-3, GRP78, and Isthmin-1 levels were positively correlated with creatinine. Moreover, Isthmin-1 showed a positive correlation with both GRP78 ($r: 0.8187$; $p<0.0001$) and Caspase-3 ($r: 0.7614$; $p<0.0001$). Our results indicate an increase in AST, ALT, GGT, and AST/ALT ratio during the progression of NAFLD. Although Caspase-3, GRP78, and Isthmin-1 did not change significantly with disease development, Isthmin-1 was found to have a significant correlation with both Caspase-3 and GRP78.

Keywords: Apoptosis, ER stress, GRP78, Isthmin-1, Non-alcoholic fatty liver disease

1. GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) aşırı alkol kullanımı ve diğer kronik karaciğer hastalıkları hariç olmak üzere hepatositlerin %5'inden fazlasında steatozun mevcut olduğu, günümüzde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır [1,2,3]. Non-alkolik yağlı karaciğer olarak ortaya çıkabileceği gibi, steatohepatit (NASH), siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi durumlara kadar ilerleme gösterebilir [2].

NAYKH görülme sıklığının Asya'da %15-20, Avrupa ülkelerinde %25 iken Amerika'da %30 olduğu bildirilmiştir [4,5]. Obezite eşlik ettiğinde ise bu oranın %75'e kadar çıktığı görülmektedir [6]. NAYKH'ın oluşumuna ve ilerlemesine neden olan faktörler birbiriyle etkileşim halindedir [7]. Sedanter yaşam, adipoz doku fonksiyonları ve kalıtsal etmenlerin etkisiyle karaciğerde lipid birikimi ile bu hastalığın gelişimi başlamaktadır [8]. Yapılan çalışmalar, hepatositlerde yağ birikimindeki artış ile birlikte hücrelerde oksidatif stresin meydana geldiğini ve bu durumun inflamatuvar yolların aktivasyonuna yol açtığını göstermektedir [8].

NAYKH genellikle semptomsuz seyretmektedir. Fakat karaciğerde meydana gelen hasar seviyesi arttıkça semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Sağ üst kadranda ağrı, erken doyma hissi ve halsizlik gibi hastalığa özgü olmayan semptomlar görülebilir [9]. Laboratuvar parametreleri (AST, ALT, GGT, ALP, LDH), noninvaziv tanısal testler (FIB4, APRI, HSI), görüntüleme yöntemleri veya biyopsi ile NAYKH tanısı konulabilir. Karaciğer biyopsisi NAYKH tanısı için altın standarttır [10]. Fakat en sık kullanılan yöntem ultrasonografidir. Karaciğerin görünümüne göre derecelendirme (grade-1, grade-2 veya grade-3) yapılmasını sağlar [11]. Günümüzde, NAYKH için herhangi bir spesifik tedavi yöntemi bulunmamaktadır [12]. Tüm tedavi yöntemleri hastalıkla ilişkili risk faktörlerinin önlenmesi, kontrol altına alınabilmesi ve semptomların hafifletilmesine yöneliktir. Bu doğrultuda yeterli ve dengeli beslenme ile egzersizi içine alan bir yaşam tarzı değişikliği en önemli yaklaşımdır [13]. Yeterli ve dengeli beslenme sonucu sağlanan vücut ağırlığında azalma ve fiziksel aktivitenin NAYKH ile ilişkili parametrelerde iyileşmeye neden olduğu belirtilmiştir [14,15]. Ancak yaşam tarzı değişikliğinde uyum sağlamaya yönelik zorluklar nedeniyle farmakolojik yaklaşımlara olan ilgi artmaktadır [12].

Endoplazmik retikulum (ER); protein katlanması ve posttranslasyonel modifikasyonları, kolesterol sentezi, membran lipidlerinin biyosentezi ve kalsiyum depolanmasında görevli önemli bir organelidir. ER stres; aşırı protein sentezi, yanlış

katlanmış ya da katlanmamış protein birikimi, ER kalsiyum konsantrasyonunun azalması, redoks potansiyelinin değişmesi ve oksidatif stres indüklenmesi durumlarında meydana gelir. Bu durumda artan ER strese takiben katlanmamış protein yanıtını (UPR aktivasyonu) ve şaperon yapımını başlatarak ER içerisinde protein katlanma kapasitesini arttırmaktadır [16,17]. Hepatositler ER bakımından zengin hücrelerdir. Son zamanlarda ER stres cevabının hem steatozis gelişiminde hem de NASH ilerlemesinde önemli rol oynadığına yönelik çalışmalar yapılmıştır [18]. Yapılan çalışmalar yüksek düzeyde bulunan serbest yağ asitlerinin, fosfolipitlerin ve kolesterolün karaciğerde ER strese sebep olarak NAYKH gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir [19]. GRP78, ER stresin varlığını anlayabilmek için iyi bir belirteçtir ve NAYKH dahil olmak üzere birçok metabolik hastalıkta GRP78'in arttığı bulunmuştur [20,21].

Apoptoz dokulardaki istenmeyen hücrelerin uzaklaştırılmasını sağlayan, hücrenin kendi kendini programlı bir şekilde yok ettiği, düzenlenmesinde birçok genin rol aldığı bir hücre ölüm şeklidir [22]. NAYKH gibi kronik hastalıklarda ve ER stresin çok uzun ve şiddetli olduğu durumlarda UPR'nin yetersiz kalması sonucu apoptoz devreye girmektedir [23,24]. Hepatosit apoptoz oranları NASH'li bireylerde yüksek düzeyde iken hastalığın şiddeti ile orantılı şekilde artış göstermektedir [21].

İsthmin-1, glukoz alımı ve lipid metabolizmasını düzenleyen bir adipokin olarak tanımlanmıştır [25]. İsthmin-1, hepatositleri lipojenik durumdan protein sentezi durumuna geçirerek karaciğerdeki lipid birikimini önleyici bir etki göstermektedir. İsthmin-1'in bir adipokin olarak yağlı karaciğer hastalığında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Jiang ve arkadaşları tarafından İsthmin-1'in aşırı eksprese edildiği ve devre dışı bırakıldığı fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, İsthmin-1'in adipoz dokuda glukoz alımını arttırırken hepatik dokuda yağ sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu çalışma, İsthmin-1'in hem diyabet hem de yağlı karaciğer hastalığı için eş zamanlı terapötik potansiyele sahip biyoaktif bir protein hormon olarak kullanılabileceğini göstermektedir [25].

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı NAYKH bulunan hastalarda rutin testler ile ER stres, apoptoz ve İsthmin-1 proteinin arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bunun yanında araştırmanın problemleri;

1) NAYKH'da İsthmin-1 proteini sonuçları sağlıklı bireylere kıyasla nasıl değişmektedir?

2) İsthmin-1 proteini ile rutin biyokimya testleri arasında bir korelasyon var mıdır?

3) İsthmin-1 proteini ile rutin tam kan sayım testleri arasında bir korelasyon var mıdır?

4) İsthmin-1 proteini ile GRP78 ve Kaspaz-3 proteinleri arasında bir korelasyon var mıdır?

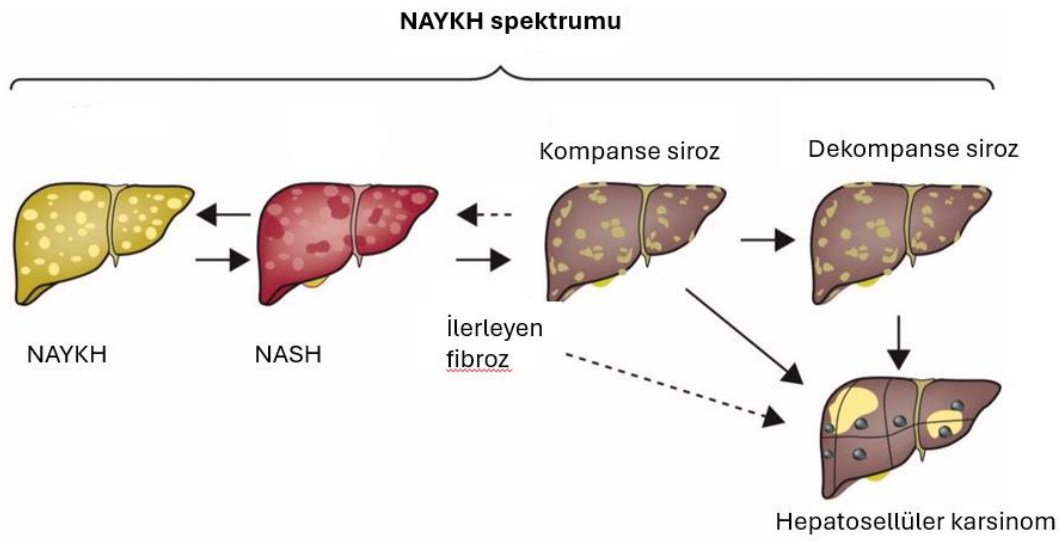
Sonuçlara bakıldığında bireylerin yaş dağılımları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Grade-1 grubundaki bireylerin yaşlarının kontrol grubundaki bireylerin yaşlarına göre daha büyük olduğu saptanmıştır. Bu durum yaş ilerledikçe grade-1 NAYKH gelişiminin arttığını göstermektedir. AST ve ALT değerlerini hem grade-1 hem grade-2 grubunda kontrole kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca grade-2 grubunun GGT değeri ve AST/ALT oranı kontrol grubuna kıyasla önemli oranda yüksek bulunmuştur. GRP78, Kaspaz-3 ve İsthmin-1 düzeyleri kreatinin ile pozitif bir korelasyon göstermiştir. Aynı şekilde İsthmin-1'in Kaspaz-3 ve GRP78 ile pozitif bir korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir. Çalışmamızda İsthmin-1 düzeylerinin karaciğer yağlanması ile azalış gösterdiği gözlemlenmiştir fakat İsthmin-1'in gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı değerler gözlemlenmemiştir. Bunun nedeni olarak çalışmamızın sınırlı popülasyonda yapılması ve elde edilen yüksek standart sapma değerleri gösterilebilir.

Bu çalışma İsthmin-1 proteininin NAYKH'de ER stres ile ilişkili hastalık patogenezinin daha iyi aydınlatılmasında ve NAYKH'ı gösteren yeni bir belirteç olabilme potansiyeline sahip olması nedeniyle önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi

NAYKH hepatositlerde yağ birikimi ile meydana gelen, günümüzde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır [1,2]. Non-alkolik yağlı karaciğer olarak ortaya çıkabileceği gibi steatohepatite (NASH) de ilerleyebilir. Daha ileri dönemlerde ise siroz veya hepatoselüler karsinom gibi durumları beraberinde getirebilir [2]. Bu gelişime yönelik spektruma Şekil 2.1’de yer verilmiştir.



Şekil 2.1. NAYKH spektrumu [27]

NAYKH, aşırı alkol tüketimi ve/veya diğer kronik karaciğer hastalıkları dışlandığında, hepatositlerin %5’inden fazlasında steatozun görüldüğü bir dizi hastalık için kullanılan bir terimdir [28]. Alkol tüketimi ile ilgili kriterler erkekler için 30 g/gün’den az, kadınlar için ise 20 g/gün’den az alkol alımı olarak belirlenmiştir [29].

Karaciğer yağlanması 1980 yılına kadar ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmemiştir. Histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığı ile benzerlik gösteren fakat alkol kullanmayan kişilerde de görülen hastalık ilk kez Ludwig tarafından non-alkolik steatohepatit olarak adlandırılmıştır. Non-alkolik steatohepatit hastalığı, Ludwig ve arkadaşları tarafından orta yaşlı, obez ve tip 2 diyabetlilerde (T2DM) daha sık gözlemlenmiştir. Biyopside belirgin yağlanma, lobuler hepatit, fokal nekroz, mikst tipte inflamatuvar infiltrasyon, karaciğer hücreleri içindeki hasarlı ara filamentler olan Mallory cisimcikleri ve fibrozis görülmüştür [30]. Takip eden yıllar içerisinde isimlendirmede bazı

karışıklıklar ortaya çıkmıştır. Bu karışıklıklar sonrası NAYKH tanımlaması yapılmıştır [31]. NAYKH için literatürde ayrıca non alkolik Laennec's hastalığı, diyabetik hepatit, psödoalkolik karaciğer hastalığı, alkol benzeri hepatit ve steatonekroz gibi farklı terimler kullanılmıştır [32].

Günümüzde ise daha geniş bir kavram olan NAYKH tanımlanmıştır. NAYKH terimi basit yağlanmadan; NASH, fibroz, siroz ve kansere kadar ilerleyebilen geniş bir spektruma verilen isimdir [33]. Steatozda karaciğerde inflamatuvar infiltrasyon olmadan yağlanma görülürken NASH'te ise yağlanma ile birlikte hepatositlerde balonlaşma, inflamatuvar infiltrasyon, bazı olgularda Mallory cisimcikleri, anormal mitokondri şekilleri ve fibrozis gibi bulgular mevcuttur [34].

NAYKH adının önerilmesinin ardından 2020 yılında yayınlanan metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) için önerilen bir isimlendirme bildirisi ile NAYKH'ın metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı şeklinde yeniden adlandırılması önerilmiştir [35]. 2023 yılında ise metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) terimi önerilmiştir. Bu tanımlamaya göre MASLD tanısı almak için Tablo 2.1'de verilen beş kardiyovasküler risk faktöründen birini karşılaması yeterli olmaktadır. Bunlar arasında hem MASLD hem de alkolle ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (ALD) kriterlerini karşılayan hastalar ise MetALD olarak tanımlanmıştır [36].

Tablo 2.1. MASLD Tanı Kriterleri [37]

BKİ	$\geq 25 \text{ kg/m}^2$ veya Bel çevresi erkeklerde $> 94 \text{ cm}$, kadınlarda $> 80 \text{ cm}$
Açlık serum glukozu	$\geq 100 \text{ mg/dL}$ ($\geq 5,6 \text{ mmol/L}$) veya 2 saatlik yükleme sonrası glukoz seviyesi $\geq 140 \text{ mg/dL}$ ($\geq 7,8 \text{ mmol/L}$) veya $\text{HbA1c} \geq \%5,7$ veya spesifik ilaç tedavisi
Kan basıncı	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$ veya spesifik ilaç tedavisi
Plazma trigliseridleri	$\geq 150 \text{ mg/dL}$ ($\geq 1,70 \text{ mmol/L}$) veya spesifik ilaç tedavisi
HDL kolesterolü	Erkeklerde $<40 \text{ mg/dL}$ ($<1,0 \text{ mmol/L}$) ve Kadınlarda $<50 \text{ mg/dL}$ ($<1,3 \text{ mmol/L}$) veya spesifik ilaç tedavisi.
Görüntüleme veya biyopsi ile tespit edilen hepatik steatoza ek beş faktörden en az biri karşılanmalıdır.	

2.2. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojisi

NAYKH, dünyada en yaygın görülen kronik karaciğer hastalığıdır [37]. NAYKH'nin dünyadaki tahmini prevalansı yaklaşık %25'tir. Ancak dört Avrupa kohortunun 18 milyon hastayı içeren veri tabanı incelendiğinde hastaların yalnızca %0,7'sinin kayıtlı bir NAYKH veya NASH hastası olduğu ortaya koyulmuştur [38]. NAYKH prevalansının artmaya devam etmesi ile 2030 yılında küresel prevalansın %33,5'e yükselmesi aynı zamanda siroz ve karaciğer naklinin en sık sebebi olması beklenmektedir [39, 40].

2016'da yapılan bir meta-analize göre, dünya çapında en yüksek NAYKH prevalansına %31,79 ile Orta Doğu sahiptir. Onu sırasıyla %30,45 ile Güney Amerika, %27,37 ile Asya ve %24,13 ile Kuzey Amerika takip etmektedir [40]. Ülkemizde ise NAYKH prevalansı, %48,3'tür ve beden kitle indeksi (BKİ) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerde bu oran %63'e kadar yükselmektedir [2]. Diyabetik ve obez bireylerde NAYKH sıklığı daha yüksektir [41]. Son yıllarda Batı dünyasında sedanter yaşam ve yanlış beslenme alışkanlıkları sonucu obezitedeki artış hastalık prevalansında önemli ölçüde artışa neden olmuştur [42].

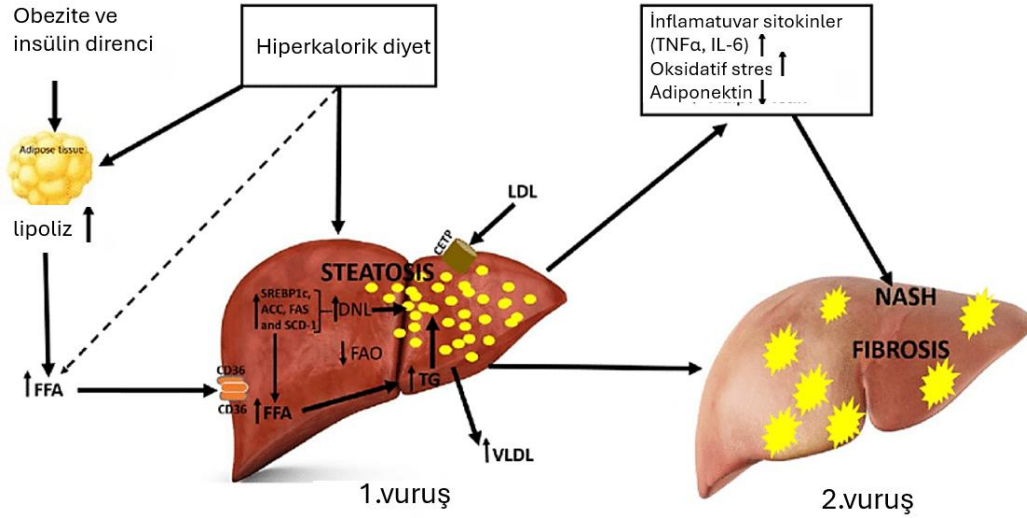
NAYKH prevelansının obezlerde %75, morbid obezlerde ise %93 olduğu belirtilmektedir [43]. NAYKH, T2DM hastalarında daha sık görülmektedir. Bu durumdaki hastalar NAYKH, NASH, ileri karaciğer fibrozisi, hepatosellüler karsinom ve karaciğer kaynaklı mortalite açısından daha fazla risk altındadır. T2DM'li hastalarda NAYKH prevelansının %42,6–79 arasında değiştiği belirtilmektedir [44]. Cinsiyet yönünden yapılan popülasyon bazlı çalışmalarda ise NAYKH, erkeklerde %30-40, kadınlarda ise %15-20 oranında saptanmıştır [44].

NAYKH vakalarının çoğu orta ve ileri yaşlarda görülür. En sık görüldüğü yaş aralığı 40-50'li yaşlardır [45]. Ancak artan sedanter yaşam ve sağlıksız beslenme sebebiyle genç popülasyonda da NAYKH prevalansı yükselmektedir [37]. NAYKH, T2DM, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik böbrek hastalığı (KBH) için artmış riskle ve bu nedenlere bağlı ölüm riskinde artış ile ilişkilidir. NAYKH hem görülme sıklığı hem de ilişkili olduğu hastalıklar nedeniyle birinci dereceden bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir [46].

2.3. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Patogenezi

NAYKH patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla beraber bu hastalığın patogenezinde çevresel faktörler, bağırsak mikrobiyotası, insülin direnci, obezite, anormal vücut yağ dağılımı, adipoz doku disfonksiyonu ve genetik patolojiler etkili olmaktadır [47]. NAYKH patogeneziyle ilgili ortaya atılan ilk hipotez iki vuruş hipotezidir. Bu hipoteze göre yağ asidi metabolizmasındaki bozukluk (ilk vuruş) karaciğerde yağ birikimine ve insülin direncine sebep olur. Bu da inflamatuvar mekanizmaları ve fibrozisi tetikler. İkinci vuruş; inflamatuvar sitokinler, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresin sebep olduğu etkilendir. İlk vuruştan sonra ikinci vuruşun gerçekleşmesiyle kişide karaciğer hasarı artmaktadır. Artan karaciğer hasarı ile steatohepatit, fibroz ve siroz gelişimi görülür [48]. Non alkolik steatohepatit gelişiminde birçok moleküler yol bulunur. Bu yüzden patolojik süreçler hastalarda farklı ilerleyebilir. NAYKH'a yönelik moleküler ve metabolik süreçleri açıklamada bu görüşün yetersiz kaldığı kabul edilmektedir [49]. Bu eksiklikten dolayı ortaya çoklu vuruş hipotezi atılmıştır.

Günümüzde NAYKH'da karaciğer hasarının oluşmasının altında yatan mekanizmanın "çoklu vuruş hipotezi" modeliyle açıklanabileceği düşünülmektedir [3]. Bu hipoteze göre ilk vuruşta karaciğer dokusunda yağ birikiminde artış görülürken daha sonraki süreçlerde ise inflamasyon meydana gelmektedir. NAYKH'ın erken belirtisi karaciğerde insülin direncine bağlı oluşan trigliserit birikimidir. Bu belirtilerin oluşmasında hiperkalorik diyetler, sedanter yaşam tarzı ve genetik yatkınlık gibi nedenler etkili olmaktadır. Karaciğerde yağ birikimi, yüksek serbest yağ asitleri, serbest kolesterol ve diğer lipid metabolitleri nedeniyle hepatoselüler hasar ile ilişkilendirilmiştir [6]. İlk vuruş; oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimi, mitokondriyal işlev bozuklukları ve endoplazmik retikulum (ER) stres gibi değişikliklere yol açmaktadır. Oluşan bu değişiklikler sonrası hem yağ dokusundan salınan adipokinlerin dengesindeki bozulma hem de interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla birlikte hepatositlerde inflamasyon ve fibrozis gelişimini uyarak NAYKH gelişimine sebep olmaktadır [7]. NAYKH patogenezi Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. NAYKH patogenezi [50]

2.4. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Risk Faktörleri

NAYKH gelişiminde demografik, çevresel, genetik ve klinik faktörlerin bir arada etkili olduğu bilinmektedir. Kesin olarak tanımlanan risk faktörleri arasında T2DM, hipertrigliseridemi, obezite ve metabolik sendrom yer almaktadır. Olası risk faktörleri olarak hipogonadizm, polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu, aşırı fruktoz tüketimi, patatin benzeri fosfolipaz domain içeren protein 3-I148M (PNPLA3) ve transmembrane 6 süper ailesi üyesi 2 (TM6SF2) genlerindeki varyasyonlar, total parenteral beslenme, hipotiroidizm ve hızlı kilo kaybı sayılmaktadır [51].

NAYKH ile benzer patofizyolojik mekanizmaları paylaştan metabolik hastalıklar obezite, diyabet ve hiperlipidemi gibi durumlarda, NAYKH prevalansının genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada diyabetik bireylerde NAYKH oranı %55,5 ile %70 arasında değişirken, prediyabetiklerde bu oran yaklaşık %59 olarak bildirilmiştir. Bu bulgular, glukoz metabolizmasındaki bozukluk ile NAYKH arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır [52-54]. Benzer şekilde, obez hastalarda NAYKH prevalansı %75-80, metabolik sendromu olanlarda %70 ve dislipidemili hastalarda ise %70 civarında bulunmuştur [55]. Ayrıca, NAYKH prevalansının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu, yaştan ilerlemesiyle birlikte NAYKH görülme sıklığının ve karaciğer hastalığının ilerleme evresinin arttığı gözlemlenmiştir [56].

2.4.1. Obezite

Obezite varlığı ve şiddeti, NAYKH gelişiminde belirleyici bir etkidir. Vücut yağının dağılımı obezitenin NAYKH üzerindeki etkisini şekillendiren temel unsurlardan biridir [57,58]. Özellikle visceral ve trunkal bölgelerde artan subkutan yağ birikimiyle tanımlanan android tip yağ dağılımı, bireyin BKİ'den bağımsız olarak hepatik fibrozis, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve insülin direnci riskini artırdığı görülmüştür [59-61]. Buna karşılık, kalça ve çevresinde yoğunlaşan subkutan yağ dokusunun baskın olduğu jinoid tip yağlanmanın ise NAYKH gelişimine karşı koruyucu bir etki gösterebileceği öne sürülmektedir [62,63].

Metabolik olarak daha aktif olan visceral yağ dokusu, subkutan yağ dokusuna kıyasla daha fazla inflamatuvar özellik taşımaktadır. Bu durum, NAYKH'nin patogenezinde ve ilişkili komplikasyonların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır [64,65]. Yağ dokusunun metabolik stres altına girmesi ve fonksiyonel bozulmalara uğraması, insülin sinyal iletim yollarında aksamalara yol açmakta ve bunun sonucunda intrahepatik lipid birikimi ve inflamasyonu tetikleyen serbest yağ asitlerinin salınımında artış gözlenmektedir [66].

2.4.2. Tip 2 diyabet ve insülin direnci

Tip 2 diyabet (T2DM); NAYKH, karaciğer fibrozisinin ilerlemesi ve HCC gelişimi açısından başlıca risk faktörlerinden biridir [67]. T2DM ile NAYKH arasındaki patofizyolojik ilişkide insülin direnci merkezi bir rol oynamaktadır. T2DM tanısı almış bireylerde NAYKH prevalansı %60 ile %70 arasında değişmekte olup, bu popülasyonda NASH ve ileri evre fibrozis gelişme olasılığı da artmaktadır [68].

Aynı zamanda NAYKH varlığı hastada T2DM gelişme riskini yaklaşık 2-5 kat artırmaktadır. Bu nedenle NAYKH tanısı alan bireylerin düzenli aralıklarla diyabet açısından izlenmesi klinik açıdan büyük önem taşımaktadır [69]. NAYKH'nin ilerlemesiyle birlikte hem insülin direncinde hem de pankreatik beta hücre fonksiyonlarında bozulma gözlenmektedir ve durum glisemik kontrolün sağlanmasını zorlaştırmaktadır [70]. Tip 1 diyabetli (T1DM) bireylerde de NAYKH gelişebildiği bildirilmektedir. Ancak bu bireylerde hastalığın görülme sıklığı, T2DM'li bireylere kıyasla belirgin bir biçimde daha düşüktür [71].

2.4.3. Hipertansiyon

NAYKH şiddeti arttıkça hipertansiyon görülme sıklığı da artmaktadır [72]. Hipertansiyon, NASH gelişiminde diğer metabolik komorbiditelerle birlikte önemli bir katkı sağlar ve fibrozis ilerlemesiyle ilişkilidir. Fakat hipertansiyonun altta yatan metabolik hastalıkların belirtileri olarak mı veya NAYKH /NASH gelişimi sonrasında mı ortaya çıktığı henüz net olarak belirlenememiştir [73].

2.4.4. Dislipidemi

NAYKH'lı kişilerin serum lipid profili genellikle daha aterojenik özellik göstermektedir [74]. Bu hastalarda plazma lipid bozuklukları NAYKH olmayan sağlıklı gruplara göre yaklaşık iki kat daha sık gözlemlenmektedir [75]. Karaciğerin sentez kapasitesinin azaldığı NAYKH'ın ileri düzey durumu olan sirozda serum lipid düzeyleri normal seyredebilmektedir. Fakat bu hastalar koroner arter hastalığı açısından yüksek risk taşımaktadırlar [76].

Endokrinoloji kliniklerindeki dislipidemi hastalarında NAYKH görülme sıklığının yaklaşık olarak %50 olduğu bildirilmiştir [77]. Özellikle trigliserid/HDL (TG/HDL) oranının NAYKH ile anlamlı bir korelasyona sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu kapsamda çocuklar ve ergenler üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada yüksek TG/HDL oranının NAYKH riskini artırdığı saptanmıştır [78]. Japonya'da gerçekleştirilen popülasyon bazlı bir kohort çalışmasında ise yüksek TG/HDL oranının yağlı karaciğer gelişimi ve NAYKH arasında güçlü bir pozitif ilişki gözlemlenmiştir. Bu nedenle TG/HDL oranının karaciğer yağlanması ve NAYKH tanısının öngörülmesinde etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir [79].

2.4.5. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH)

NAYKH tanısı alan bireylerde KVH, önde gelen mortalite nedenleri arasında yer almaktadır [80]. NAYKH'ın kardiyovasküler sistem üzerindeki doğrudan etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve özellikle atriyal fibrilasyon ile anlamlı ilişkiler göstermektedir [81,82]. Bu ilişki, lipoprotein metabolizmasında görülen bozulmalar, endotel disfonksiyonu ve artan aterosklerotik plak oluşumları ile desteklenmektedir [76,83]. Dolayısıyla NAYKH'lı bireylerde hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin etkin şekilde kontrol altına alınması ile birlikte sigara kullanımının sonlandırılması KVH gelişme riskini azaltmak açısından kritik öneme sahiptir [84].

2.4.6. Kronik böbrek hastalığı (KBH)

20 kesitsel çalışmadan (n=28.000 kişi) oluşturulan bir meta-analizde NAYKH'nin KBH sıklığının 2 kat artmasından sorumlu olduğu görülmüştür [85]. Başka bir çalışmada ise fibrozis düzeyindeki artış ile birlikte KBH prevalansının da arttığı gözlemlenmiştir [72].

2.4.7. Diğer risk faktörleri

Sigara kullanımının NAYKH üzerindeki etkisiyle ilgili bir çalışmada, sigara içmenin NAYKH'a bağlı mortalitede etkili olduğu ve bu durumun kadınlarda erkeklerden daha belirgin şekilde gözlendiği bildirilmiştir [86]. Aynı zamanda alkol kullanımı ve bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerin zayıf kişilerde NAYKH oluşumuna katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Bu durumun oluşumunda ise genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. NAYKH'lı zayıf bireylerin daha yaygın olarak Hispanik ya da Asya kökenli olduğu ve bu durumun PNPLA3 genindeki bir polimorfizmden kaynaklandığı düşünülmektedir. Fakat bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [87]. NAYKH gelişiminde rol alan risk faktörleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. NAYKH ile ilişkili hastalıklar ve risk faktörleri [88]

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Fazla kilolu/obez olmak	Hiperürisemi
Tip 2 diyabet	Hipotiroidizm
İnsülin direnci	Bağırsak mikrobiyotası
Hipertansiyon	Obstrüktif uyku apnesi sendromu
Metabolik sendrom	Polikistik over sendromu
Dislipidemi	Genetik faktörler: PNPLA3 geni, TM6SF2 geni
	Epigenetik faktörler: DNA metilasyonu, mikro RNA'lar

2.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanı Kriterleri

NAYKH genellikle semptomsuz seyretmektedir. Fakat karaciğer hasarının düzeyine göre semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Sağ üst kadranda ağrısı, erken doyumluk hissi, yorgunluk ve halsizlik gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilmektedir [55]. Hastaların çoğunda fizik muayenede karaciğerle ilişkili anormallikler görülmez. Ancak bazı hastalarda karaciğerde yağ infiltrasyonu nedeniyle hepatomegali ortaya çıkabilmektedir [90]. T2DM, metabolik sendrom, dislipidemi ve obezite gibi komorbiditeler ile NAYKH sıklıkla birlikte

seyretmektedir. Hastalarda spesifik semptomların olmaması nedeniyle bu tanıları olan hastalara klinisyenlerin NAYKH taraması açısından yaklaşması erken tanı için önemlidir [91].

NAYKH tanısının konulabilmesi için bazı şartların sağlanması gerekmektedir. Bunlardan birisi radyolojik veya histolojik olarak karaciğerde yağlanma tespit edilmesidir. Ayrıca belirlenen sınırların üzerinde alkol kullanımı olmamalıdır. Bu sınır kadınlarda günde en fazla 20 gr, erkeklerde günde en fazla 30 gr olarak belirlenmiştir. Fakat karaciğer yağlanmasına neden olabilecek diğer faktörler veya başka kronik karaciğer hastalığı bulunmamalıdır [55]. NAYKH tanı testleri, hastalığın varlığını ve şiddetini belirlemek amacıyla kullanılan çeşitli testlerden oluşmaktadır ve bu testlerin sonuçlarına göre uygun tedavi planı belirlenmektedir [92].

2.5.1. Laboratuvar parametreleri

NAYKH tanısı alan hastalarda hem eşlik eden hastalıklar hem sekonder nedenlerin dışlanması için kan üre azotu (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), demir, ferritin ve otoantikörler gibi biyobelirteçler kullanılabilmektedir. T2DM, metabolik sendrom, dislipidemi ve hipotiroidi riski bu hastalığa sekonder artış gösterebildiği için trigliserit, kolesterol, açlık kan glukozu, glikolize hemoglobin (HbA1c), tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) yapılmalıdır [55].

2.5.2. Noninvaziv tanısal testler

NAYKH'ın histolojik değerlendirmesinde altın standart yöntem biyopsidir. Fakat biyopsi yönteminin invaziv bir işlem olması ve majör komplikasyon riski nedeniyle invaziv olmayan, klinikte ve sahada erişimi kolay verilere dayanan tarama testleri geliştirilmektedir [93].

Lipit birikim ürünü (LAP) skoru hesaplamasında erkekler için “(bel çevresi (cm) – 65) x trigliserit (mmol/L)” formülü, kadınlar için ise “(bel çevresi (cm)) – 58) x trigliserit (mmol/L)” formülü kullanılmaktadır [94].

Yağlı karaciğer hastalığı (FLD) indeksinin hesaplamasında ise “BKİ (kg/m²) + serum trigliserit (mmol/L) + (3 × ALT/AST) + (2 × hiperglisemi durumu) formülü kullanılmaktadır. Formülde hiperglisemi durumu hiperglisemi varlığında 1, hiperglisemi

yokluğunda 0 puan olarak hesaplanmaktadır. İndeks skorunun <28 olması (%94,9 duyarlılık) NAYKH olasılığını dışladığı, >38 olması ise NAYKH hastalarını (%96 duyarlılık) tanıladığı bildirilmiştir [95].

Hepatik steatoz indeksi (HSI) kişilerin antropometrik ölçümleri ve laboratuvar test sonuçları beraber kullanılarak hesaplanan, kişinin NAYKH olasılığını öngören noninvaziv bir testtir. “ $HSI = 8 \times ALT/AST + \text{beden kitle indeksi (diyabet varlığında +2 puan, kadınlarda +2 puan)}$ ” formülü ile hesaplanır. HSI değerinin 30’un altında olmasının NAYKH tanısını %93,1 sensitivite ile dışladığı, 36’nın üzerinde olmasının ise NAYKH tanısını %92,4 spesifite ile doğru olarak koydurduğu ifade edilmiştir [96].

Yağlı karaciğer indeksi (FLİ) karaciğer yağlanması öngörmede kullanılan cinsiyet, yaş, etanol alımı, ALT, AST, GGT, BKİ, bel çevresi, dört deri kıvrımının toplamı, glukoz, insülin, trigliserit ve kolesterol değerlerinin kullanılarak hesaplandığı noninvaziv bir tanı yöntemidir. FLİ sonucuna bu parametreler içerisinde en çok bel çevresi sonrasında BKİ, trigliserit ve GGT etki etmektedir. Sonucun 30’dan küçük olması karaciğer yağlanması dışlarken 60’a eşit veya 60’tan büyük olması ise karaciğer yağlanması tanısını koydurmaktadır [97].

Fibrozis 4 (FIB-4) skoru, karaciğerde fibrozis düzeyini öngörmek için geliştirilmiş yaş, ALT, AST ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanan bir skordur. “ $(\text{Yaş} \times AST) / (\text{trombosit değeri} \times (ALT)^{1/2})$ ” formülü ile hesaplanmaktadır. FIB-4 skorunun 2,67 üzerinde olması ileri fibrozis varlığını, 1,3 altında olması ise ileri fibrozis yokluğunu yüksek olasılıkla göstermektedir [98].

AST-platelet oran indeksi (APRI), AST düzeyi (IU/L) / platelet sayısı ($10^9/L$) formülü ile hesaplanan karaciğerde fibrozis düzeyini, ilerlemesini ve NAYKH’da mortaliteyi tahmin etmek için kullanılan noninvaziv bir testtir. Yapılan çalışmalarda fibrozis ilerlemesi için prognostik doğruluk oranı 0,65 ile 0,72 arasındadır [99].

Framingham Steatoz İndeksi (FSI); BKİ, trigliseritlere, AST, ALT değerine, diyabet geçmişi ve hipertansiyon durumuna göre NAYKH oluşumunu tespit etmek için kullanılan bir hesaplama yöntemidir. “ $-7,981 + [0,011 \times \text{yaş (yıl)}] - [0,146 \times \text{cinsiyet; (kadın ise 1, erkek ise 0)}] + [0,173 \times \text{beden kitle indeksi (kg/m}^2)] + [0,007 \times \text{trigliserit (mg/dl)}] + [0,593 \times \text{hipertansiyon faktörü (var ise 1, yok ise 0)}] + [0,789 \times \text{diyabet faktörü (var ise 1, yok ise 0)}] + [1,1 \times \text{ALT/AST oranı} (\geq 1,33 \text{ ise 1; } > 1,33 \text{ ise 0})]$ ” formülü ile hesaplanmaktadır [100].

Bu testler dışında karaciğerde steatozu, fibrozisi, NAYKH komplikasyonlarını, morbidite ve mortaliteye öngörmede birçok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları NASH

kombin test, steatotest, firottest, BARD skoru, genişletilmiş karaciğer fibrozis testi, NAYKH fibrozis skoru ve plazma sitokeratin-18 düzeyidir [101-103]. N-terminal pro-peptid tip III kollojen, n terminal propeptid tip I kollojen, tip IV kollajen, glikoprotein YKL-40, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), TNF- α ve bağ doku büyüme faktörü (CTGF) gibi birçok molekülün de karaciğer fibrozu ve sirozunu gösterebileceği bildirilmiştir [104].

Tam kan sayım verileri kullanılarak hesaplanabilen nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranı ise ucuz ve pratik bir yöntem olarak kullanılan inflamatuvar belirteçlerdir [105]. NAYKH ve diğer karaciğer hastalıkları olan bireylerde ileri fibrozisi belirlemek için de basit klinik laboratuvar parametrelerine dayanan APRI ve FIB-4 skoru önerilmektedir [106,107].

2.5.3. Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi (USG), NAYKH tanısında sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemidir. USG'nin öncelikli tercih edilme sebepleri arasında ucuz olması, kolay erişilebilirliği ve radyasyon riski taşımaması yer almaktadır [108]. NAYKH, USG'de karaciğer parankim ekojenitesinde artış olarak gözlemlenebilir. USG'de karaciğerin görünümüne göre Tablo 2.3'te gösterildiği şekilde derecelendirme yapılmaktadır [109].

Tablo 2.3. USG'de karaciğerin görünümünün derecelendirilmesi [109]

Derece	Görünüm
Grade-1 düzey NAYKH	Hafif düzeyde diffüz ekojenite artışı mevcuttur. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir.
Grade-2 düzey NAYKH	Orta düzeyde ekojenite artışı mevcuttur. Portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliği azalmıştır.
Grade-3 düzey NAYKH	İleri seviyede ekojenite artışı mevcuttur. Portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posterior kısmının görülememesi tablosudur.

Elastografi, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisi değerlendirmek amacıyla kullanılan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Elastografi, NAYKH hastalarında karaciğerdeki yağlanma ve fibrozis seviyesini belirleyerek hastalığın evrelemesinde, tedaviye yanıtın takibinde ve karaciğer hasarının değerlendirilmesinde kullanılan değerli bir araçtır [110].

Bilgisayarlı tomografi (BT), karaciğerde yağlanmayı belirlemek için kullanılan görüntüleme yöntemlerinden birisidir. BT’de karaciğer yağlanmasında artış olması durumunda karaciğerin daha hipodens görünümde olması beklenmektedir. Normalde karaciğerin dansite değeri 50-65 Hounsfield Ünitesi (HU) arasındadır. Yağ infiltrasyonu olduğunda bu değer 40 HU’nun altına düşebilir. En önemli dezavantajı iyonizan radyasyon içermesidir [111].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), steatozu belirlemede sinyal yoğunluğu farklılıklarına dayalı olarak çalışır. MRG hem steatozu hemde fibrozisi göstermede radyasyon içermemesi, doğru, tekrarlanabilir ve kesin sonuçlar vermesi sebebiyle NAYKH tanısı ve takibi için tercih edilen bir yöntemdir. Bu amaçla kullanılan çeşitli MRG teknikleri vardır. Tüm MRG yöntemleri diğer görüntüleme yöntemlerine göre tanısal açıdan ve fibrozisi gösterme açısından üstün konumdadır [112].

2.5.4. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısında biyopsi

Karaciğer biyopsisi NAYKH tanısı için altın standarttır. Ayrıca NAYKH ile NASH’in ayırt edilmesiyle NASH tanısı için en güvenilir yöntem biyopsi değerlendirilmesidir [113]. NAYKH biyopsi incelemelerinde yalnızca steatoz, balonlaşma olmadan lobuler veya portal inflamasyonla birlikte steatoz veya inflamasyon olmadan hepatositlerde balonlaşmayla birlikte steatoz şeklinde değerlendirilir [114].

2.6. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tedavi Yaklaşımları

2.6.1. Yaşam tarzı değişikliği

Görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilen ve klinik skorlamalar ile steatoz ve fibrozis derecesi belirlenebilen NAYKH’ta henüz onaylanmış standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedaviye yönelik en önemli yaklaşım sağlıklı diyet ve düzenli egzersizi içine alan yaşam tarzı değişikliğidir. Sağlıklı diyet olarak Akdeniz tipi diyetin, batı tipi diyete kıyasla faydalı olduğu belirtilmektedir. Düşük kalorili diyet ve orta şiddetli bir egzersiz programı (150 dk/hafta) yaşam tarzı değişikliğinin temelini oluşturmaktadır [115]. Ağırlık kaybı ile birlikte insülin direncinin azaldığı ve karaciğer histopatolojisinin iyileştiği belirtilmiştir. Fakat ani ağırlık kayıpları karaciğer hastalığının seyrini daha da kötüleştirebileceği için ağırlık kaybı yavaş olmalıdır [116]. Karaciğer yağlanmasının gerilemesini sağlamak amacıyla en az %5 ağırlık kaybı, eşlik eden fibroziste anlamlı düzelme sağlanabilmesi için ise en az %10 ağırlık kaybı önerilmektedir [117].

Biyopsi ile tanı almış fazla kilolu ve obez 293 NASH hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, 52 haftalık diyet ve yaşam tarzı değişikliği sonucu elde edilen ağırlık kaybı ile NASH'teki düzelme arasında ilişkiye bakılmıştır [118]. Çalışmaya katılan hastaların %30'u mevcut ağırlıklarının %5'inden fazlasını kaybettiğinde bu kişilerin %58'inin steatoz ve inflamasyon şikayetinde düzelme (NAS skorunda 2 puan azalma) olduğu gözlemlenmiştir. %10 ve daha fazla ağırlık kaybeden hastaların %90'ında NASH'te iyileşme görülürken, %45'inde ise fibroziste gerileme saptanmıştır [118]. NAYKH hastalarında hipokalik diyet yaklaşımını inceleyen başka bir çalışmada ise 8 haftalık bir diyetle hem normal hem de obez bireylerde benzer oranda ağırlık kaybı (normal bireylerde %5,4 ve obez bireylerde ise %5,7) izlenmiştir ve normal bireylerin %57'sinde karaciğerdeki yağlanmanın düzeldiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, %5 ağırlık kaybının hem normal hem de obez NAYKH'lı bireylerde yağlanmanın düzelmesinde etkili bir tedavi yaklaşımı olduğu görülmüştür [117]. NAYKH tedavisinde tek bir diyet tipini öneren güçlü bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak rafine karbohidrattan uzak, düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler, az yağlı ve Akdeniz tipi diyetler teşvik edilmelidir [119].

2.6.2. Farmakolojik tedavi

Günümüzde NAYKH için henüz ruhsatlandırılmış bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavi hedefi NAYKH ilerlemesini ve komplikasyonlarını önlemeye yöneliktir, altta yatan hastalığa (kontrolsüz DM, hiperlipidemi, obezite) yönelik tedavi uygun şekilde düzenlenmelidir. Kullanılabilecek bazı ilaçlar Tablo 2.4'te özetlenmiştir [120].

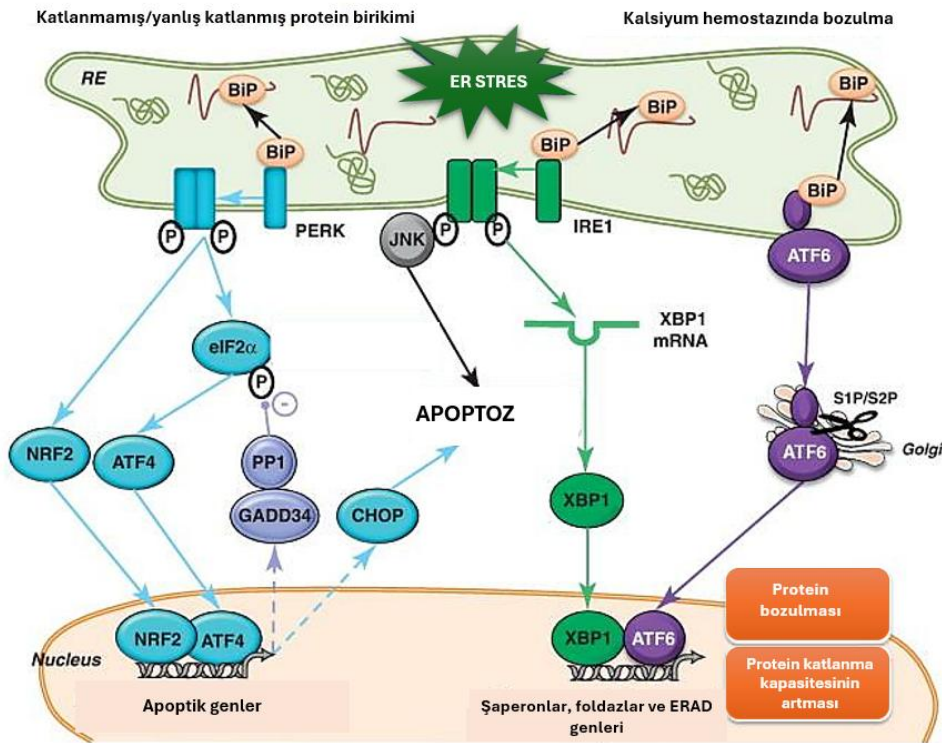
Tablo 2.4. NAYKH'da ilerlemeyi ve komplikasyonlarını önlemeye yönelik kullanılan ilaçlar [120]

Tedavi yöntemi	Etken madde	Tedavi yöntemi	Etken madde
İnsülin Duyarlılığını Artıranlar	Metformin Pioglitazon	Anti obezite ilaçlar	Orlistat Sibutramin
Hepatoprotektif Ajanlar (Antifibrojenik)	Ursodeoksikolik asit Taurin Lesitin Beta karoten	Anti lipidemikler	Atorvastatin Fenofibrat Klofibrat Gemfibrozil
Antioksidanlar	N-asetil sistein Betain Vitamin-E	Diğerleri	Metranidazol Probiyotikler Omega 3 yağ asitleri

Bunların dışında farnesoid X reseptör agonisti obetolik asit, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör agonisti elafibrinor, tiroid hormon reseptör agonisti resmetirom, pan-Kaspaz inhibitörü emricasan gibi birçok ilacın faz-2 ve faz-3 çalışmaları devam etmektedir [121].

2.7. Endoplazmik Retikulum (ER) Stres ve Katlanmamış Protein Cevabı (UPR)

ER; protein katlanması ve post translasyonel modifikasyonlar, kolesterol sentezi, membran lipidlerinin biyosentezi ve kalsiyum depolanmasını kontrol eden önemli bir organeldir. ER lümeninde yeni sentezlenen proteinler N-bağlı glikozilasyon, disülfid bağ formasyonu ve oligomerizasyon gibi post translasyonel modifikasyonlara uğramaktadır. ER'de proteinlerin doğru katlanmasını sağlayan şaperon adlı ısı şoku proteinleri bulunmaktadır. Şaperonlar aynı zamanda kalsiyum tamponlayıcı proteinlerdir ve aktivitelerini gerçekleştirebilmek için kalsiyuma gereksinim duyarlar [122]. Glukoz regüle eden protein 78 (GRP78) ve Glukoz regüle eden protein 94 (GRP94), proteinlerin katlanmasında ve hasarlı proteinlerin yıkılmasında etkili olan en iyi karakterize edilmiş ER şaperonlarıdır [123].



Şekil 2.3. ER stresin moleküler mekanizması [124]

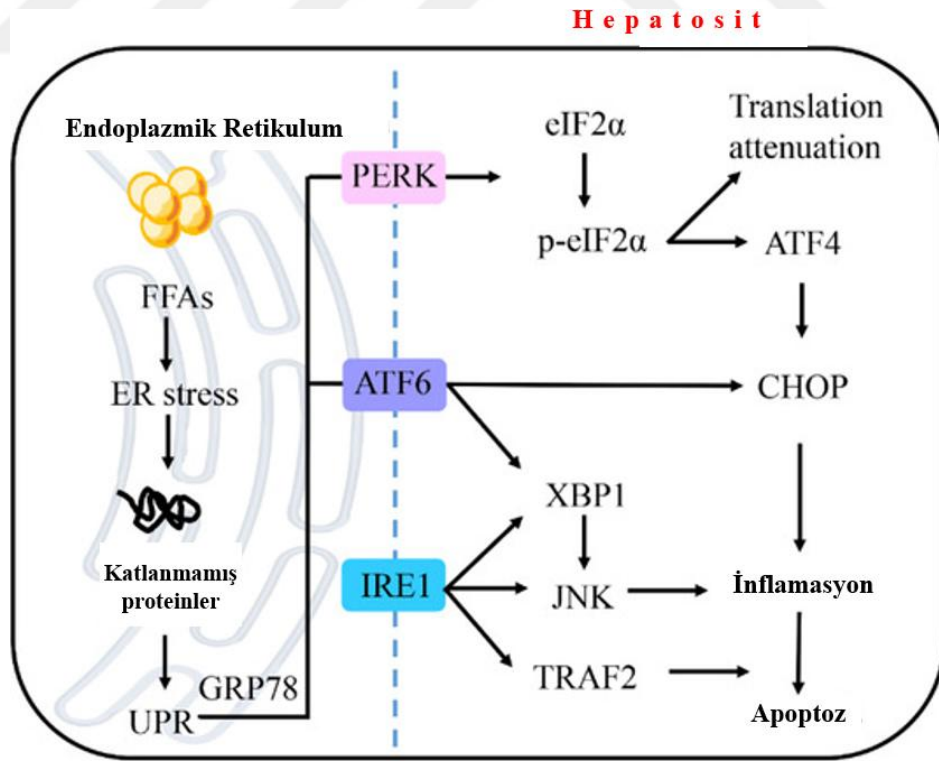
Aşırı protein sentezi, yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi, ER kalsiyum konsantrasyonundaki azalma, redoks potansiyelindeki değişimler ve oksidatif stres gibi patolojik olaylarda ER stres meydana gelebilmektedir. ER stresteki artış ile birlikte Şekil 2.3'te gösterildiği gibi UPR aktivasyonu ve şaperon yapımı indüklenerek, ER içerisinde protein katlanma kapasitesi arttırılmaktadır. UPR mekanizmasının kontrolünden üç ana protein sorumludur. Bu proteinler; inositol gerektiren enzim-1 (IRE-1), protein kinaz RNA-benzeri endoplazmik retikulum kinaz (PERK) ve aktivasyon transkripsiyon faktör-6 (ATF6)'dır. Normal şartlarda bu üç ana protein GRP78 ile bağlı şekilde inaktif formda bulunmaktadırlar. Stres durumunda yanlış katlanmış ya da katlanmamış proteinlerin birikmesiyle GRP78 proteini IRE1, PERK ve ATF6' dan ayrılarak aktif hale geçmektedirler. Bununla birlikte stres düzenleyici mekanizmalar devreye girer. Aktivasyon sonucu her bir stres sensörü farklı mekanizmalar üzerinden transkripsiyon faktörlerini ve sinyal iletim mekanizmalarını aktive etmektedir [125,126]. Bu süreçte aktif olan IRE-1, α - β izoformları ile ER'de bulunan bir stres sensörüdür. IRE-1 α bütün hücrelerde eksprese edilirken, β izoformu sadece bağırsak epitel hücresinde eksprese edilmektedir [127]. IRE-1 otofosforilasyonun ardından endoribonükleaz ve serin treonin kinaz domaini aktive olmaktadır. Bu aktivasyonun regülasyonundan GRP78 sorumludur. Endoribonükleaz domaini sitoplazmadaki X- box bağlanma proteini (XBP-1) adı verilen bir transkripsiyon faktörünün mRNA'sını kesime uğratarak yaklaşık 26 nükleotitlik bir intron parçası oluşturmaktadır. Bu kesim sonucu oluşan XBP-1 ise çekirdeğe geçerek ER stres cevap elementine bağlanarak ER aracılı yıkım yolağını (ERAD) ve şaperon ilişkili genlerin transkripsiyonunu sağlamaktadır. Endoribonükleaz domaini ise diğer ER hedef mRNA'ların ve yeni proteinlerin yapımını sağlayan 28S rRNA alt ünitesinin kesilmesini sağlamaktadır. Ayrıca bu domain c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolağını stimüle eden tümör nekroz faktör reseptör ilişkili faktör 2 (TRAF2) ile bağlantı kurmaktadır ve bu bağlantı sonucu sitokrom c salınmasıyla mitokondri ilişkili apoptozu aktive etmektedir [128].

PERK, ER lümeninde yerleşen ve sitozolik protein kinaz domainine sahip tip1 transmembran sensör proteinidir. ER'de katlanmamış protein birikimi PERK'in GRP78'den ayrılmasına sebep olmaktadır. Bu durum aktivasyon ve dimerizasyonu takiben kinaz domainin otofosforilasyonları ile sonuçlanır. Aktive olan PERK, kinaz bölgesi ile ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 2 (eIF2)'nin fosforlanmasını sağlayarak protein sentezinde azalma meydana getirmektedir. Bu şekilde ER yükünün hafifletilmesine yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda eIF2 fosforlanması sonucu bir transkripsiyon faktörü olan

ATF4'ün aktivasyonu gerçekleşmektedir. ATF4 aktivasyonu, pro-apoptotik bir transkripsiyon faktörü olan C/EBP homolog proteinini (CHOP) indükleyerek stres altındaki hücreyi apoptoza yönlendirmektedir. ATF6 farklı bir aktivasyon mekanizmasına sahiptir. ATF6 aktivasyon sonrası ER'den golgi aygıtına taşınmaktadır. ATF6 golgide kesime uğradıktan sonra sitoplazmaya salınarak UPR hedef genlerinin anlatımını arttırmaktadır [130].

2.7.1. Endoplazmik retikulum stresin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkisi

Son zamanlarda ER stres yanıtının hem steatozis hem de NASH ilerlemesinde önemli etkileri olduğu ileri sürülmektedir. Hepatositler ER organelinden zengin hücrelerdir [18]. NAYKH ve diğer kronik hastalıklarda, UPR aracılı tamir mekanizmalarının başarılı olamaması üzerine apoptoz gibi hücre ölüm mekanizmaları devreye girmektedir. Hepatik steatoziste, IRE1-a ve ATF6'nın eksikliğinin oluşmasına bağlı ER stresin indüklendiği ve lipoprotein sekresyonu ile okside yağ asidi kapasitesinin bozulduğu bulunmuştur (Şekil 2.4). Böylece UPR'nin lipid homeostazının sağlanmasında görevli olduğu belirlenmiştir [124].



Şekil 2.4. NAYKH'da endoplazmik retikulum stresini [129]

İnsülin direnci, obezite, oksidatif stres, sitokin aracılı inflamatuvar yanıt, bakteriyel endotoksin ve aşırı yağ asitlerinin oluşturduğu lipotoksiste gibi etmenler NAYKH progresyonuna neden olmaktadır. UPR cevabının bu faktörler ile ilişkisi NASH ve ileri karaciğer hastalıklarında etkili olmaktadır. Yapılan çalışmalar ile obezite ile indüklenmiş ER stresin, IRE1 aracılı JNK aktivasyonuna yol açarak karaciğer hasarı ve hepatosit apoptozuna neden olduğu gösterilmiştir [131].

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek kolesterolün NAYKH ve NASH oluşumunda etki gösterdiği ve ER stresi indüklediği gözlemlenmiştir [19]. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise steatohepatit teşhisi alan hastaların karaciğer örnekleri sağlıklı grupla karşılaştırıldığında ER stres belirteci olan eIF2a ekspresyonunun sağlıklı kontrollere göre arttığı tespit edilmiştir [132]. İnsanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise serumda GRP78, ATF6 ve PERK proteinlerinin BKİ'deki artış ile paralel olarak arttığı ve pozitif bir korelasyona sahip olduğu gözlemlenmiştir [133].

Stres koşullarında yanlış katlanmış proteinlerin birikimi ER stresin aktivasyonuna neden olmaktadır. Aktivasyonu takiben bu birikim UPR yanıtını da tetiklemektedir. UPR yanıtı oluşturan PERK, IRE1 ve ATF6 proteinleri, ER stresi regüle eden genlerin transkripsiyonunu sağlayarak ER homeostazının düzenlenmesini sağlamaktadır [134]. UPR yanıtı yetersiz kaldığında ise programlanmış hücre ölüm mekanizması olan apoptoz veya otofaji devreye girmektedir [135].

Yukarıda da bahsedildiği gibi NAYKH karaciğerde lipit birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Aynı zamanda yüksek konsantrasyonlardaki serbest yağ asidi, diaçilgliserol, fosfolipit ve serbest kolesterol ER stresi aktive eden bileşiklerdir. ER organeli yüksek konsantrasyonda kalsiyum iyonuna ihtiyaç duymaktadır. ER içi kalsiyum iyonu sarkoplazmik/endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz (SERCA) tarafından kontrol edilmektedir. SERCA, ER membranında bulunan kolesterol içeriğine karşı hassasiyet göstermektedir. NAKYH patogenezi ile ilişkili serbest kolesterolün artması SERCA'nın kontrol mekanizmasını etkileyerek ER içindeki kalsiyum iyon konsantrasyonunu azaltır ve ER homeostazının bozulmasıyla stres koşullarını oluşturur [136]. Serbest kolesterol artışı, yalnızca SERCA inhibisyonu yoluyla değil, doğrudan da endoplazmik retikulum (ER) stresini tetikleyebilmektedir. Yapılan araştırmalar, ER stresin lipogenez aktivasyonunu artırıp, VLDL üretimini baskılayarak hepatik lipit metabolizmasını etkilediğini ve bu yolla NAYKH'nin gelişiminde rol oynadığını göstermektedir [137].

2.8. Glukoz Düzenleyici Protein 78 (GRP78)

GRP78, ısı şok proteini 70 (HSP70) ailesinin bir üyesidir. Tüm ökaryotların ER'sinde bulunmaktadır [138]. GRP78, 9.kromozomdan kodlanan 654 amino asitten oluşmuş ve 78 kDa ağırlığında bir proteindir. GRP78 yapısı, amino terminalinde ATP bağlanma alanı ve karboksil terminalinde substrat bağlanma alanı olmak üzere iki alandan oluşmaktadır. GRP78, yeni sentezlenmiş proteinlerin düzgün bir şekilde katlanmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda yanlış katlanmış proteinlerin tekrardan düzgün bir şekilde katlanmasına da yardımcı olmaktadır [139].

ER zarında yer alan UPR'dan sorumlu transmembran proteinler IRE1, PERK ve ATF6, normal şartlarda GRP78'e bağlı şekilde inaktif durumdadır. Ancak ER stres koşullarında GRP78'in bu proteinlerden ayrılması, onların aktivasyonuna yol açmaktadır. Aktive olan bu sensör proteinler, farklı sinyal yollarını tetikleyerek hücresel yanıtı düzenlemektedir [140]. GRP78, protein katlanmasını düzenlemek için katlanmamış proteinlere veya yanlış katlanmış proteinlere bağlanır. Bununla beraber PERK ve diğer fizyolojik reaksiyonlar bir dizi fosforilasyondan sonra protein sentezini azaltır. ER stres meydana geldiğinde GRP78 ekspresyonu artmaktadır [141].

ER stres için bir belirteç olan GRP78, NAYKH'nin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. GRP78, NAYKH evrelerinden özellikle NASH'te artış göstermektedir. Bu durum GRP78'in NAYKH ilerlemesinde etkili olduğu hakkında fikir vermektedir. GRP78, inflamasyon, hepatosit apoptozu ve makrofaj infiltrasyonu dahil olmak üzere NAYKH şiddetinin temel belirteçleriyle de ilişkili olarak bulunmuştur [142]. Aynı zamanda yapılan bir hücre kültürü çalışmasında da GRP78'in artışı ER stresle ilişkili olduğu gösterilmiştir [143]. GRP78, NAYKH'nin altında yatan patolojik süreçlerde önemli bir rol oynar ve bu da hastalığın ilerlemesini ve ilişkili komplikasyonları azaltmak için potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir.

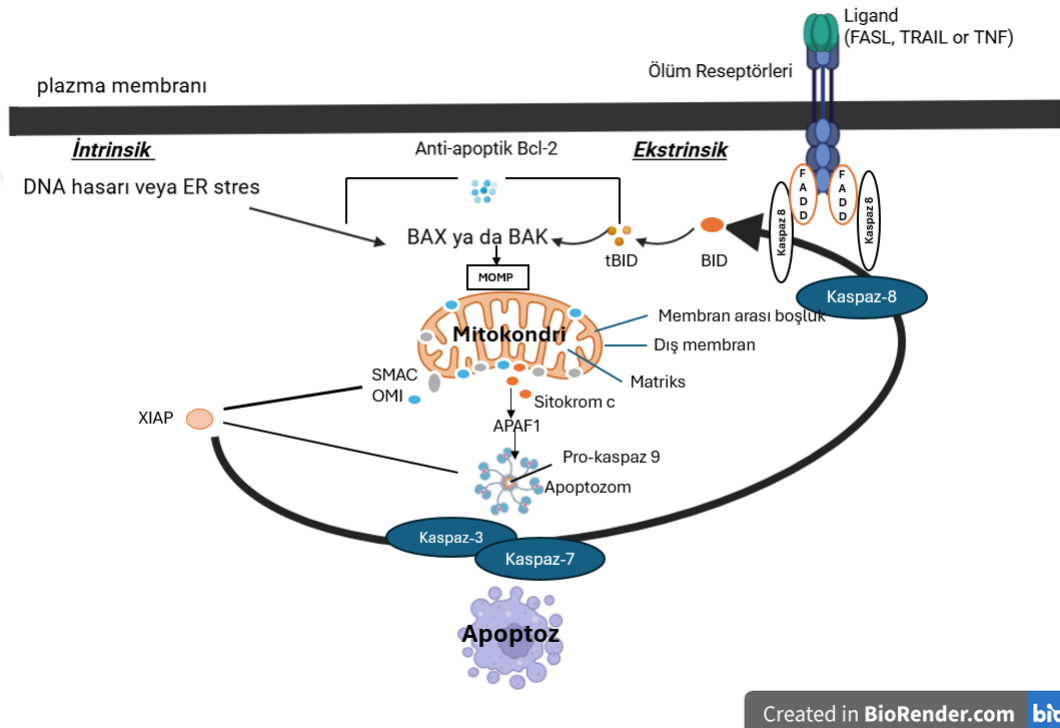
Yaş ile ER stres arasında da bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Özellikle yaşlanma ile birlikte GRP78 aktivitesinde azalma olduğu ve bu durumun ER stres riskini artırarak yaşa bağlı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmektedir [144].

2.9. Apoptoz

Apoptoz hücrenin kendi kendini programlı bir şekilde yok ettiği, düzenlenmesinde birçok genin rol aldığı bir hücre ölüm şeklidir [22]. Apoptoz fizyolojik olarak meydana gelmektedir. Apoptoz ile ölen hücre apoptotik yapıları oluşturarak fagositik sistem

tarafından toplanmaktadır. Bu yüzden apoptotik süreç sırasında inflamasyon meydana gelmez [145].

Bu süreç hücre içinden ya da dışından gelen sinyaller ile aktive olmaktadır. Apoptoz regülasyonu Şekil 2.5'te gösterildiği üzere mitokondri aracılı gerçekleşen intrinsik ve ölüm reseptörleri aracılı ekstrinsik yollar olmak üzere iki farklı apoptotik sinyal ileti yolağı ile gerçekleşmektedir [146].



Şekil 2.5. Apoptotik hücre ölümü moleküler mekanizması [147]

İntrinsik apoptoz yolağının düzenlenmesinde BCL-2 protein ailesi rol almaktadır. BCL-2 ailesinde bulunan protein gruplarının ekspresyonu hücrenin apoptotik yol ile ölüp ölmeyeceğini belirlemektedir. Mitokondriye bağımlı gerçekleşen apoptoz BH3 proteinlerinin ekspresyonunun artışı ile indüklenir. Bu proteinler mitokondri membranında bulunan por oluşturucu proteinler olan BCL-2-bağımlı X proteinini (BAX), BCL-2 antagonist (BAK) proteinlerinden herhangi birini ya da ikisiyle birden etkileşime girerek aktifleştirirler. Mitokondriyal yüzeyde BAX ve BAK proteinlerinin aktifleşmesi sonucu protein yapılarında meydana gelen değişimler mitokondriyal dış membran geçirgenliğinde artışa neden olmaktadır. Bu durum başta sitokrom c olmak üzere zarlar arası boşlukta bulunan proteinlerin sitoplazmaya geçmesine neden olur. Proteinler ilk olarak Kaspaz-9

proteinin aktifleşmesini sağlamaktadır. Daha sonra Kaspaz-3 ve Kaspaz-6 proteinlerinin aktive olması sonucu apoptotik hücre ölümü meydana gelmektedir [146].

Apoptozun ekstrinsik yoldan başlatılması ise hücre dışı ölüm ligandları (FasL veya TNF) ile hücre zarındaki ölüm reseptörlerinin etkileşime girmesiyle başlamaktadır. Bu etkileşim, adaptör proteinlerden Fas ilişkili ölüm alanı proteinin (FADD) bölgeye çekilmesine ve Kaspaz-8 ile kompleks oluşturmaya yol açar. Kaspaz-8'in aktive olmasıyla birlikte, Kaspaz-3 ve Kaspaz-7 gibi efektör proteazlar devreye girer ve substratların proteoliziyle apoptoz süreci başlatılır [22].

ER stresin çok uzun ve şiddetli seyretmesi sonucu UPR'nin yetersiz kaldığı NAYKH gibi birçok kronik hastalıkta apoptozun aktive olduğu bildirilmiştir [23,24]. Hepatosit apoptoz oranları NASH hastalarında yüksek düzeyde gözlemlenirken hastalığın şiddeti ile orantılı olarak artış görülmektedir [21].

2.9.1. Apoptozun non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve endoplazmik retikulum stres ile ilişkisi

Kaspaz aktivasyonu, BCL-2 ailesi proteinleri ve JNK yolu aracılığıyla gerçekleşen apoptoz, NAYKH'nin NASH'e ilerlemesinde kilit rol oynamaktadır. Apoptotik hepatositler, inflamatuvar yanıt oluşturarak immün ve hepatik stellat hücrelerini aktive ederek fibrotik sürecin gelişimini desteklemektedir. Ayrıca glukoz-lipit metabolizmasındaki bozulmalar, mikrobiyal değişiklikler, reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres apoptozun etkisini artırarak hastalığın ilerlemesini hızlandırmaktadır [148].

Apoptoz mekanizmalarının anlaşılması NAYKH'den NASH'a geçişte terapötik yaklaşımlar için temel oluşturmaktadır ve fibroza ilerlemeden önce apoptozun hedeflenmesi gerektiği vurgulanmaktadır [149]. VX-166 gibi pan-Kaspaz inhibitörlerinin kullanıldığı hayvan çalışmalarında hepatik apoptozun azaltılmasıyla fibroz gelişiminin engellendiği bildirilmiştir [150,151]. Ayrıca NAYKH ve NASH hastalarının serum Kaspaz-2 ve Kaspaz-3 düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir [152]. Apoptoz inhibitörlerinin NASH tedavisinde potansiyel ilaç adayları olduğunu göstermekte, bazılarının ise klinik araştırma aşamasına ulaştığı bildirilmektedir. Bu tedaviler, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada ya da kontrol altına almada umut vadetmektedir [148].

2.10. İsthmin-1

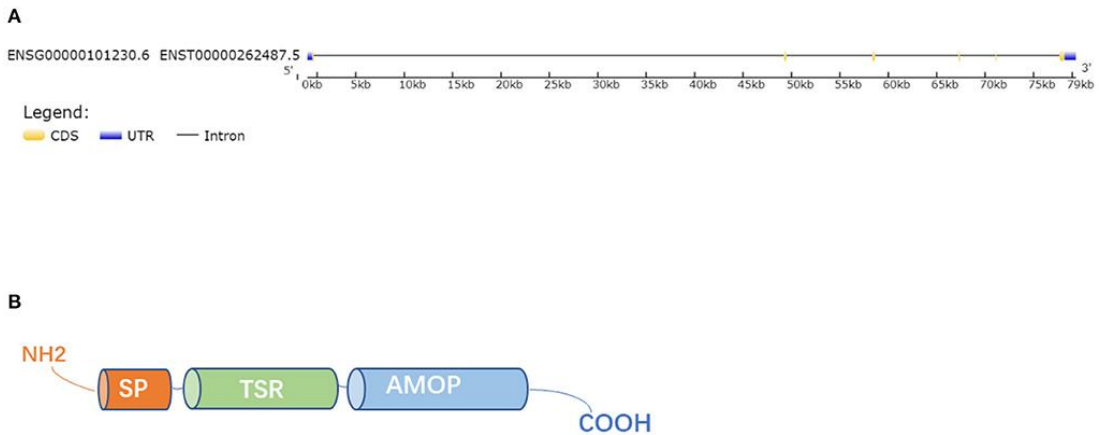
İsthmin-1, 2021'de glukoz alımı ve lipid metabolizmasında önemli rol oynayan

olgun kahverengi ve beyaz adipositlerde bulunan bir adipokin olarak tanımlanmıştır [25]. Adipokinler, parakrin, otokrin ve endokrin yollarla lipid metabolizması, immünite, inflamasyon, vazooaktivite, oksidatif stres, endotel işlevler, apoptoz ve anjiyogenez gibi birçok fizyolojik olayı düzenleyen biyoaktif peptidlerdir (Şekil 2.6) [153].



Şekil 2.6. İsthmin-1'in rol aldığı patofizyolojik olaylar [154]

İnsanlarda İsthmin-1 geni 20.kromozom üzerinde yer almaktadır. İsthmin-1 proteini üç alana sahiptir. Bunlar N-terminal sinyal peptidi (SP), bir trombospodin tip 1 tekrarı (TSR1) ve C-terminal bölgesindeki musin-4 (MUC4) yapışma ilişkili alandır (AMOP) (Şekil 2.7). İsthmin-1'in TSR ve AMOP alanları türler arasında yüksek oranda korunmaktadır. Fare ve insanda TSR alanı %98, C-terminal AMOP bölgesi ise %99 benzerlik göstermektedir [155]. Fare İsthmin-1 geni 461 amino asitlik bir protein, insan İsthmin-1 geni ise 499 amino asitlik bir protein kodlamaktadır. İsthmin-1 proteininin moleküler ağırlığı farelerde 52 kDa, insanlarda ise 60 kDa olduğu bulunmuştur [156].

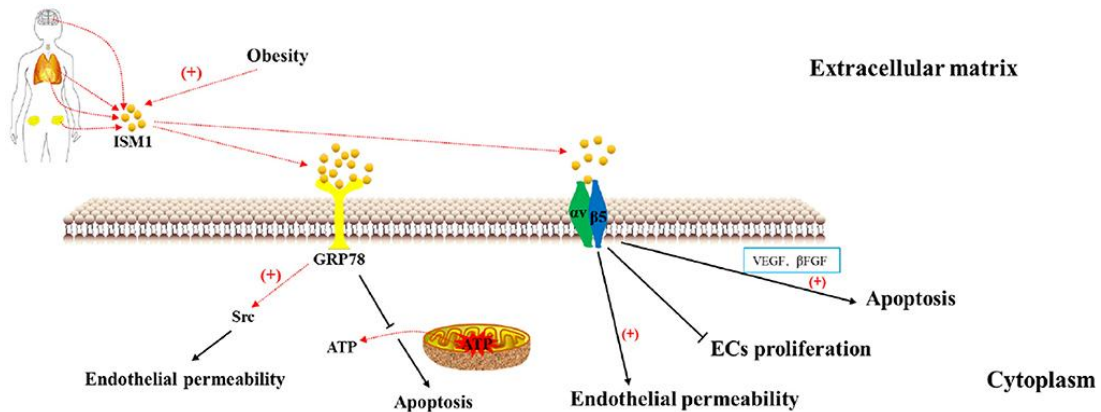


Şekil 2.7. İsthmin-1 gen yapısı (A), İsthmin-1 protein yapısı (B) [154]

Doğum sonrası ve yetişkin dönemde, İsthmin-1 vücudun tüm bölgelerine dağılmaktadır. Özellikle akciğerde bronş-alveollerin epitelinde, beyinde ise cerebellum, cerebral korteks ve hipokampüste yüksek miktarda üretilmektedir. Aynı zamanda deri, mukozal doku ve lenfosit popülasyonları gibi immün bariyerler tarafından da üretildiği bilinmektedir. İsthmin-1 seviyeleri beslenme ve metabolik değişiklikler tarafından fizyolojik olarak düzenlenmektedir [157].

2.10.1. İsthmin-1 ve apoptoz

Düşük afiniteli $\alpha\beta 5$ integrini ve yüksek afiniteli GRP78, İsthmin-1 için iki potansiyel reseptördür. GRP78 protein katlanmasını kolaylaştırmak ve hücrel stres yanıtına aracılık etmek için bir ER lümen şaperon proteini olarak kabul edilmektedir. GRP78, ER stres altında hücre yüzeyinde bulunarak reseptör görevi görmektedir [21]. Chen ve arkadaşları, GRP78'in İsthmin-1 için yüksek afiniteli bir reseptör olarak görev aldığını ve rekombinant GRP78 ile rekombinant İsthmin-1 arasındaki bağlanma afinitesinin yaklaşık 8,58 nM'lik yüksek bir Kd değerine sahip olduğunu göstermiştir [21]. İsthmin-1, apoptozu başlatmak ve endotel geçirgenliğini artırmak için GRP78 ve $\alpha\beta 5$ integrinine bağlanmaktadır [154]. Bu mekanizmaya Şekil 2.8'de yer verilmiştir.



Şekil 2.8. İsthmin-1 reseptör bağlanma mekanizması [154]

İsthmin-1, endotel hücrelerinde $\alpha\beta 5$ integrini üzerinden etki göstererek Kaspaz-8 ve Kaspaz-3'ün bir aktivasyon serisini başlatarak apoptozu yol açmaktadır. İsthmin-1, $\alpha\beta 5$ reseptörüne bağlanır ve fokal adezyon kinazını aktive eder. Bu durum hücre bölünmesi, hücre göçü ve hücre çoğalmasıyla sonuçlanır. İsthmin-1, endotel hücrelerinin yüzeyindeki GRP78 reseptörüne bağlandığında ise oluşan İsthmin-1-GRP78 kompleksi, endositoz

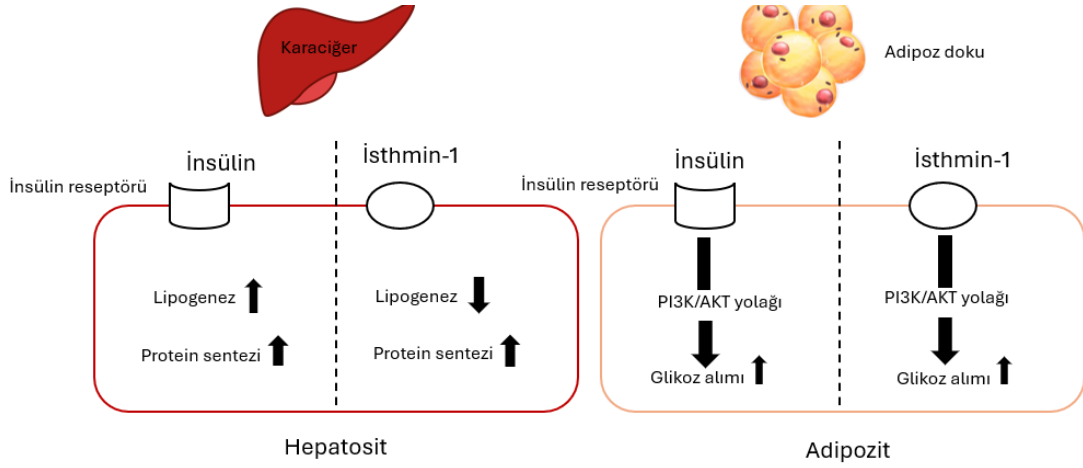
yoluyla hücreye girmektedir. Daha sonra ADP/ATP taşıyıcıları (AAC) ile etkileşime giren ve ATP'nin mitokondriden sitozole taşınmasını engelleyen iç mitokondriyal membrana aktarılarak apoptoza yol açmaktadır [21].

2.10.2. İsthmin-1 ve hastalıklarla ilişkisi

İsthmin-1, adipositlerde, insüline benzer şekilde fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)-protein kinaz B (AKT) yolunu aktive ederek glukoz alımını artırır. İnsülin reseptörlerinden farklı, bilinmeyen bir reseptör tirozin kinaz ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) gibi rol oynamaktadır. Bu reseptör hepatositlerde, İsthmin-1 protein sentezini uyarmakta ve lipogenezi baskılamaktadır. Fakat insülin hem protein sentezini hem de lipogenezi uyarmaktadır [158].

İsthmin-1'in hepatik lipid sentezini inhibe eden ve hepatik protein sentezini teşvik eden insüline bağımlı olmayan bir yolda glukoz alımını artırdığı düşünülmektedir. Bu bulguların, T2DM ve NAYKH gibi düzensiz glukolipid metabolizmasıyla ilişkili hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için kullanılması beklenmektedir [157]. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada İsthmin-1'in adipoz dokuda glukoz alımını arttırırken hepatik dokuda yağ sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir [25]. Aynı zamanda bu durum artan T2DM ve NAYKH'a bağlı hiperglisemi ve hiperlipideminin tedavisi için İsthmin-1'in etkili olabileceğini düşündürmektedir. İsthmin-1 ablasyonu, bozulmuş glukoz toleransı, hepatik glukoz alımında ve insülin duyarlılığında azalma ile sonuçlanmaktadır. Bu durum İsthmin-1'in glukoz mekanizmasında endojen bir işlevi olduğunu göstermektedir [25].

İsthmin-1 insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü reseptörlerinden bağımsız olarak bir PI3K-AKT sinyal yolunu aktive etmektedir (Şekil 2.9). Glukoregülasyon ise insülin ve İsthmin-1 tarafından gerçekleştirilmektedir. İsthmin-1 hepatositleri lipojenik bir durumdan protein sentezi durumuna geçirerek karaciğerdeki lipid birikimini önlemektedir. Yapılan bir çalışmada ise rekombinant İsthmin-1'in terapötik dozlanması sonucu obez farelerde diyabeti ve NAYKH fare modelinde ise hepatik steatozu iyileştirdiği görülmektedir [158].



Şekil 2.9. İsthmin-1'in adipositlerde ve karaciğer dokusunda kullandığı yollar [158]

Liao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada İsthmin-1'in insülin duyarlılığını, glukoz toleransını ve inflamasyonu düzenlediği bildirilmiştir [152]. Bir başka çalışmada ise İsthmin-1'in, fosfoinozitol 3-kinaz/protein kinaz yolunun fosforilasyonu ile glukoz alımını artırarak de novo lipogenezi ve karaciğer steatozisini baskıladığı gösterilmiştir [159].

İsthmin-1, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokin ve kemokin üretimini baskılayarak anti-inflamatuvar süreçlerde de etkili olmaktadır [160,161]. Aynı zamanda anti-anjiyogenez etkisi ile İsthmin-1, AMOP alanı avB5 integrinine bağlanmaktadır. Bu nedenle vasküler endotelial büyüme faktörünü inhibe ederek yeni kan damarlarının gelişimini kısıtlamaktadır [155,162]. Aynı zamanda İsthmin-1'in HCC, mide kanseri, meme kanseri ve melanomanın çoğalmasını kontrol ettiği bildirilmiştir [163-165]. İsthmin-1'in hematopoezdeki işlevi ise mezenkimal progenitörlerin, endotel progenitör hücrelerinin, hematopoietik kök ve progenitör hücrelerinin, nötrofil, makrofaj ve eritrositlerin üretimini iyileştirmesidir [166,167]. Bununla birlikte İsthmin-1'in amfizem, bronşiyal aşırı duyarlılığı, şiddetli akciğer inflamasyonu, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi çeşitli hastalıklarda akciğer homeostazını etkili bir şekilde koruduğu bildirilmiştir [168,169].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Çalışmada kullanılan ekipmanlar

Çalışmada kullanılan ekipmanların model ve kullanım amaçları Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan Ekipmanların Marka ve Kullanım Amaçları

Ekipman	Marka	Özellik
ELISA okuyucu	Thermo Scientific Multiscan Go	ELISA ölçümlerinin yapılması
Pipet takımı	Thermo Scientific pipet/10-200-1000 µl	Örneklerin ve kimyasal maddelerin pipetlenmesi
Çok kanallı pipet	Thermo Scientific pipet/300 µl	ELISA yıkamalarının yapılması
Buzdolabı (+4°C)	Arçelik	Kimyasal malzemelerin saklanması
Santrifüj cihazı	Hermle/Z216MK	Kan örneklerinden serum ayrılması
Vortex	IKA Vortex 4 digital rpmx3000	Karıştırma işlemleri
Derin dondurucu (-20 °C)	Arçelik	Malzemelerin saklanması
Derin dondurucu (-80 °C)	Thermo Scientific	Serum örneklerinin saklanması
Saf su cihazı	Millipore Direct Q8 UV	Saf su eldesi
Çalkalayıcı	IKA KS 260 Basic	Çalkalama işlemleri
Biyokimya otoanalizörü	Beckman Coulter AU5800	Biyokimyasal testlerin ölçümleri
Hemogram otoanalizörü	Sysmex XN1000	Hematolojik testlerin ölçülmesi

3.1.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve sarf malzemeler

1. Jelli serum tüp (BD)
2. 15 ml Falcon tüp (İSOLAB) ve 50 ml Falcon tüp (İSOLAB)
3. 1,5 ml santrifüj tüpü (İSOLAB)
4. Beyaz, sarı ve mavi filtreli pipet ucu (İSOLAB)
5. Nitril Eldiven (Eco)
6. Parafilm (İSOLAB)
7. Etanol (Merck)
8. Human İsthmin-1 (Sunred, Katalog No:201-12-4050), Human Kaspaz-3 (Sunred, Katalog No:201-12-0970) ve Human GRP78 ELISA kiti (Sunred, Katalog No:201-12-3243)

3.2. Yöntem

3.2.1. Kontrol grubu ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tablosuna sahip hasta profilinin oluşturulması

Bu çalışma kapsamında örneklem grubunu Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniğine başvuran hastalar oluşturmuştur. Çalışma kapsamında yapılacak analizlerin etik kurallara uygunluğu Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13/06/2023 tarihi ve 2023/93 numarası ile onaylanmıştır. Ayrıca Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 14/06/2023 tarihli ve E-62949364-903.07.02-217939595 sayılı kurum izni alınmıştır.

Çalışmanın örneklemi NAYKH tanısı olmayan bireylerin oluşturduğu kontrol grubu ile grade-1 NAYKH tanısı olan ve grade-2 NAYKH tanısı olan toplam üç grup oluşturmaktadır. Bu kapsamda kontrol grubunda 25, grade-1 grubunda 25 ve grade-2 grubunda 25 olmak üzere toplamda 75 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan örneklem grubunu 20-78 yaş aralığındaki erkekler ve kadınlar oluşturmaktadır (Tablo 3.2). Araştırmanın örnekleri 28.08.2023-06.05.2024 tarihleri arasında toplanmıştır.

Tablo 3.2. Deney grupları ve özellikleri

Deney Grubu	n	Özellik
Kontrol Grubu	25	NAYKH tanısı olmayan bireyler dahil edilmiştir.
Grade-1 NAYKH	25	Grade-1 düzeyde NAYKH tanısı olan bireyler dahil edilmiştir.
Grade-2 NAYKH	25	Grade-2 düzeyde NAYKH tanısı olan bireyler dahil edilmiştir.

Hastalardan alınan kan örneklerinde glukoz, BUN, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, ALP, GGT, sodyum, potasyum ve tam kan hemogram değerleri otoanalizör ile belirlenmiştir. Hastaların otoanalizör ile ölçülen değerleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlere ek olarak hastaların yaş ve cinsiyetleri belirlenmiş olup AST/ALT oranı, lenfosit/monosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, APRI ve FIB4 skoru hesaplanmıştır. Jelli tüpe alınan kan örnekleri pıhtılaşma sonrası oda sıcaklığında 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Hermle) edilerek serum kısmının ayrılması

sağlanmıştır. Ayrılan serumlar ependorf tüplere ayrılarak -80 °C derin dondurucuya (Thermo) kaldırılmıştır. GRP78, Kaspaz-3 ve İsthmin-1 protein düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

3.2.2. Rutin testlerin ölçülmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden rutin biyokimya ve hemogram testleri ölçümü Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Hastaların otoanalizör ile ölçülen değerleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Jelli tüpe alınan kan örneklerinin oda sıcaklığında pıhtılaşması sonrası 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj (Nüve) edilerek serum kısmının ayrılması sağlanmıştır. Biyokimya testleri olan glukoz, BUN, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, ALP, GGT, sodyum ve potasyum ölçümü spektrofotometrik olarak Beckman Coulter AU 5800 biyokimya otoanalizörü ile ölçülmüştür. EDTA’lı tüpe alınan kan örneklerinden lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği CV, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil%, lenfosit%, monosit%, eozinofil%, bazofil%, immatür granülosit, immatür granülosit% parametrelerinin ölçümü Sysmex XN1000 hemogram cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Bunun yanında AST/ALT oranı, lenfosit/monosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, APRI ve FIB4 skoru hesaplanmıştır.

APRI skoru hesaplanırken, $100 \times [(AST/AST \text{ Üst Normal Sınırı})/(Platelet/1000)]$ formülü kullanılmıştır. Bu hesaplamada AST üst normal sınırı 40 U/L olarak kabul edilmiştir. FIB4 skoru hesaplanırken, $(yaş \times AST)/trombosit \text{ değeri} \times (ALT)^{1/2}$ formülü kullanılmıştır. Bunun yanında hem metabolik hem de inflamatuvar durumun değerlendirilmesi adına AST/ALT oranı, lenfosit/monosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı gibi oranlar hesaplanmıştır.

3.2.3. GRP78 proteini miktarlarının ELISA ile belirlenmesi

Serum örneklerinden GRP78 protein düzeylerinin ölçümü SunRed (Katalog No: 201-12-3243) ELISA kiti ile protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Kit ve serum örnekleri

çalışma öncesinde soğuk zincirden çıkarılmış ve oda sıcaklığına gelene kadar 30-60 dakika beklenilmiştir.

Çalışma için öncelikle kit içerisinde bulunan standart ana stoktan 1/2 oranında seri sulandırma yapılarak çalışmada kullanılacak standartlar hazırlandı. Sulandırma işlemi standart dilüent solüsyonu ile gerçekleştirildi. Blank ve standartlardan 50 µl kuyucuklara pipetlendi.

Serum örneklerinden ise kuyucuklara 40 µl pipetlendi ve üzerine 10 µl primer antikor eklendi.

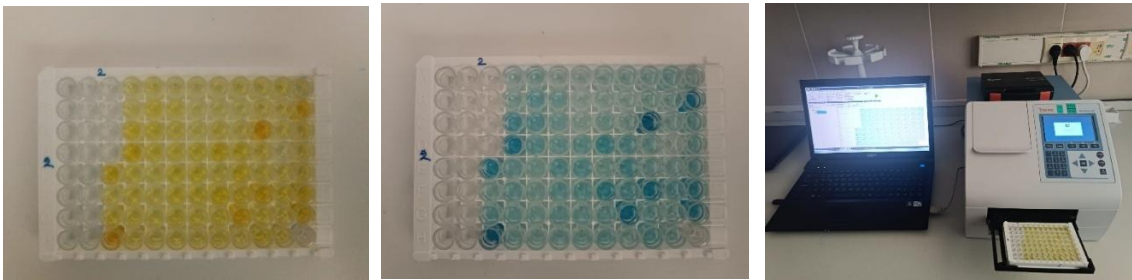
Plate üzerindeki tüm kuyucuklara 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonundan eklendi ve sealer ile üzeri kapatıldı. Çalkalayıcı üzerinde 2 saat 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrasında üst sıvı plate ters çevrilerek döküldü.

Plate üzerindeki kuyucuklara 250 µl wash buffer eklendi 1-2 dakika çalkalayıcı üzerinde bekletildikten sonra sıvı kısım plate ters çevrilerek döküldü. Bu işlem 6 kez tekrarlandı.

Plate üzerindeki kuyucuklara 50 µl kromojen A solüsyonundan ve 50 µl kromojen B solüsyonundan eklenerek 37 °C’de karanlık ortamda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

Plate üzerindeki her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonundan eklendi ve 10 dakika içerisinde okumalar gerçekleştirildi.

Örnek, standart ve blank’in absorbans değerleri 450 nm’de spektrofotometrede (Thermo Multiscan Go) okunarak (Resim 3.1) standart grafiğe karşı GRP78 protein ekspresyonu her bir örnek için hesaplandı.



Resim 3.1. GRP78 protein miktarlarının ELISA yöntemiyle ölçülmesi

3.2.4. Kaspaz-3 protein miktarlarının ELISA ile belirlenmesi

Serum örneklerinden Kaspaz-3 protein düzeylerinin ölçümü SunRed (Katalog No: 201-12-0970) ELISA kiti ile protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Kit ve serum

örnekleri çalışma öncesinde soğuk zincirden çıkarılmış ve oda sıcaklığına gelene kadar 30-60 dakika beklenilmiştir.

Çalışma için öncelikle kit içerisinde bulunan standart ana stoktan 1/2 oranında seri sulandırma yapılarak çalışmada kullanılacak standartlar hazırlandı. Sulandırma işlemi standart dilüent solüsyonu ile gerçekleştirildi. Blank ve standartlardan 50 µl kuyucuklara pipetlendi.

Serum örneklerinden ise kuyucuklara 40 µl pipetlendi ve üzerine 10 µl primer antikor eklendi.

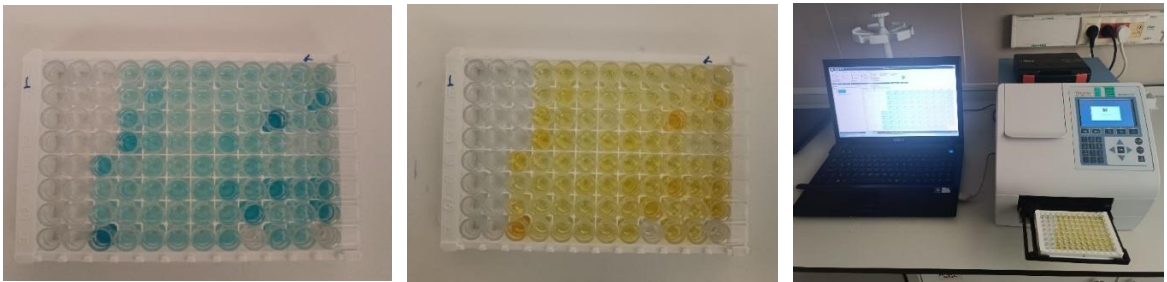
Plate üzerindeki tüm kuyucuklara 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonundan eklendi ve sealer ile üzeri kapatıldı. Çalkalayıcı üzerinde 2 saat 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrasında üst sıvı plate ters çevrilerek döküldü.

Plate üzerindeki kuyucuklara 250 µl wash buffer eklendi 1-2 dakika çalkalayıcı üzerinde bekletildikten sonra sıvı kısım plate ters çevrilerek döküldü. Bu işlem 6 kez tekrarlandı.

Plate üzerindeki kuyucuklara 50 µl kromojen A solüsyonundan ve 50 µl kromojen B solüsyonundan eklenerek 37 °C’de karanlık ortamda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

Plate üzerindeki her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonundan eklendi ve 10 dakika içerisinde okumalar gerçekleştirildi.

Örnek, standart ve blank’in absorbans değerleri 450 nm’de spektrofotometrede (Thermo Multiscan Go) okunarak (Resim 3.2) standart grafiğe karşı Kaspaz-3 protein ekspresyonu her bir örnek için hesaplandı.



Resim 3.2. Kaspaz-3 protein miktarlarının ELISA yöntemiyle ölçülmesi

3.2.5. İsthimin-1 protein miktarlarının ELISA ile belirlenmesi

Serum örneklerinden İsthimin-1 protein düzeylerinin ölçümü SunRed (Katalog No: 201-12-4050) ELISA kiti ile protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Kit ve serum

örnekleri çalışma öncesinde soğuk zincirden çıkarılmış ve oda sıcaklığına gelene kadar 30-60 dakika beklenilmiştir.

Çalışma için öncelikle kit içerisinde bulunan standart ana stoktan 1/2 oranında seri sulandırma yapılarak çalışmada kullanılacak standartlar hazırlandı. Sulandırma işlemi standart dilüent solüsyonu ile gerçekleştirildi. Blank ve standartlardan 50 µl kuyucuklara pipetlendi.

Serum örneklerinden ise kuyucuklara 40 µl pipetlendi ve üzerine 10 µl primer antikor eklendi.

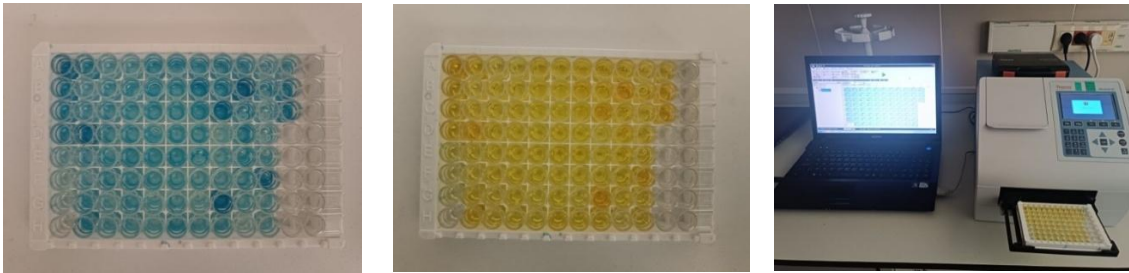
Plate üzerindeki tüm kuyucuklara 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonundan eklendi ve sealer ile üzeri kapatıldı. Çalkalayıcı üzerinde 2 saat 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrasında üst sıvı plate ters çevrilerek döküldü.

Plate üzerindeki kuyucuklara 250 µl wash buffer eklendi 1-2 dakika çalkalayıcı üzerinde bekletildikten sonra sıvı kısım plate ters çevrilerek döküldü. Bu işlem 6 kez tekrarlandı.

Plate üzerindeki kuyucuklara 50 µl kromojen A solüsyonundan ve 50 µl kromojen B solüsyonundan eklenerek 37 °C’de karanlık ortamda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

Plate üzerindeki her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonundan eklendi ve 10 dakika içerisinde okumalar gerçekleştirildi.

Örnek, standart ve blank’in absorbands değerleri 450 nm’de spektrofotometrede (Thermo Multiscan Go) okunarak (Resim 3.3) standart grafiğe karşı İsthimin-1 protein ekspresyonu her bir örnek için hesaplandı.



Resim 3.3. İsthimin-1 protein miktarlarının ELISA yöntemiyle ölçülmesi

3.2.6 İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerin yapılmasında GraphPad Prism 8 programı kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak sayı, yüzde (%), ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Her bir grupta 25 hasta bulunduğundan dolayı

gruplar arası farklılıkların değerlendirilmesi için nonparametrik Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak ikili grup karşılaştırılmasında $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Bunun yanında toplanan verilerin birbirleri arasındaki ilişkisini tespit etmek için Pearson Korelasyon Analizleri yapılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Hastalara Ait Sosyodemografik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hastaların sosyodemografik durumlarının değerlendirilmesi için cinsiyet dağılımları incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunun 15'i (%65) kadın, 10'u (%40) erkek, grade-1 grubunun 15'i (%65) kadın, 10'u (%40) erkek ve grade-2 grubunun 12'si (%48) kadın, 13'ü ise (%52) erkektir (Tablo 4.1). Kontrol grubu olgularda kadın yüzdesi grade-2 olgulara göre daha yüksek iken grade-1 grubu ile kontrol grubunun dağılımının benzer olduğu gözlenmiştir. Grade-1 grubu olgularda ise kadın yüzdesinin grade-2 grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.1. NAYKH gelişimine cinsiyetin etkisi

Veriler		Kontrol		Grade-1		Grade-2	
		n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Kadın	15	60	15	60	12	48
	Erkek	10	40	10	40	13	52

Hastaların yaş dağılımları incelendiğinde tüm olguların yaşları 20 ile 78 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması $46,76 \pm 16,08$ yıldır. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamaları $38,52 \pm 15,68$ yıl, grade-1 grubundaki hastaların yaş ortalamaları $52,12 \pm 15,28$ yıl ve grade-2 grubundaki hastaların yaş ortalamaları ise $49,64 \pm 14,44$ yıl olarak bulunmuştur (Tablo 4.2). Yaş dağılımları açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu ($p=0,0099$) arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Grade-1 grubundaki hastaların yaşlarının kontrol grubundaki hastaların yaşlarına göre daha büyük olduğu saptanmıştır. Bu durum yaş ilerledikçe grade-1 NAYKH gelişiminin arttığını göstermektedir.

Kontrol grubu ile grade-2 grubu ($p=0,0563$) arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Ayrıca grade-1 grubu ile grade-2 grubu ($p>0,9999$) arasında da anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 4.2. NAYKH gelişiminde yaşın etkisi

Veriler	Grup	N	Ortalama	SS	p
Yaş	Kontrol	25	38,52	15,68	
	G1	25	52,12	15,28	0,0099 **
	G2	25	49,64	14,44	0,0563
					>0,9999

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma. Kruskal Wallis testi (**p<0,01).

4.2. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Rutin Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden glukoz, BUN, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, ALP, GGT, sodyum ve potasyum değerleri biyokimya otoanalizörü ile ölçülerek metabolik açıdan rutin biyokimya sonuçları değerlendirilmiştir. Glukoz, BUN, kreatinin, kreatinin GFR, sodyum ve potasyum sonuçları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. NAYKH gelişiminin rutin biyokimya sonuçlarına etkisi

Veriler	Grup	N	Ort.	SS	P
GLUKOZ (mg/dL)	Kontrol	25	94,76	7,886	
	G1	25	120,7	57,16	0,1992
	G2	25	107,9	24,74	0,1052
					>0,9999
BUN (mg/dL)	Kontrol	25	25,48	6,647	
	G1	25	30,61	9,466	0,1427
	G2	25	28,84	9,564	0,3752
					>0,9999
KREATİNİN (mg/dL)	Kontrol	25	0,7632	0,1785	
	G1	25	0,8027	0,1707	>0,9999
	G2	25	0,8379	0,1480	0,2987
					>0,9999
KREATİNİN GFR	Kontrol	25	106,3	14,51	
	G1	25	95,07	16,40	0,0992
	G2	25	96,14	11,76	0,0545
					>0,9999
ALP (U/L)	Kontrol	25	73,80	14,94	
	G1	25	72,19	21,49	>0,9999
	G2	25	79,94	23,97	>0,9999
					>0,9999
SODYUM (mmol/L)	Kontrol	25	140,0	1,414	
	G1	25	139,5	1,819	0,7664
	G2	25	140,1	1,125	>0,9999
					0,7616
POTASYUM (mmol/L)	Kontrol	25	4,371	0,3561	
	G1	25	4,373	0,3298	>0,9999

Tablo 4.3'ün devamı

G2	25	4,507	0,2086	0,3252
				0,2944

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma. Kruskal Wallis testi ($p>0,05$).

Serum glukoz düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubunda $94,76 \pm 7,886$ mg/dL, grade-1 grubunda $120,7 \pm 57,16$ mg/dL ve grade-2 grubunda $107,9 \pm 24,74$ mg/dL olduğu bulunmuştur. Gruplar glukoz düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,1992$). Kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,1052$). Benzer olarak grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,9999$).

Serum BUN düzeylerine bakıldığında kontrol grubunda $25,48 \pm 6,647$ mg/dL, grade-1 grubunda $30,61 \pm 9,466$ mg/dL ve grade-2 grubunda $28,84 \pm 9,564$ mg/dL olduğu bulunmuştur. Gruplar BUN düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında hem kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p=0,1427$) hem de kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,3752$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Ayrıca grade-1 grubu ile grade-2 grubu karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,9999$).

Kreatinin sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda $0,7632 \pm 0,1785$ mg/dL, grade-1 grubunda $0,8027 \pm 0,1707$ mg/dL ve grade-2 grubunda $0,8379 \pm 0,1480$ mg/dL olduğu bulunmuştur. Gruplar kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,2987$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu ($p>0,9999$) arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılamamıştır.

Kreatinin GFR düzeylerine bakıldığında ise kontrol grubunda $106,3 \pm 14,51$, grade-1 grubunda $95,07 \pm 16,40$ ve grade-2 grubunda $96,14 \pm 11,76$ olduğu bulunmuştur. Gruplar kreatinin GFR düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,0992$). Benzer şekilde kontrol grubu ile grade-2 arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,0545$). Ayrıca grade-1 ile grade-2 arasında da anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,9999$).

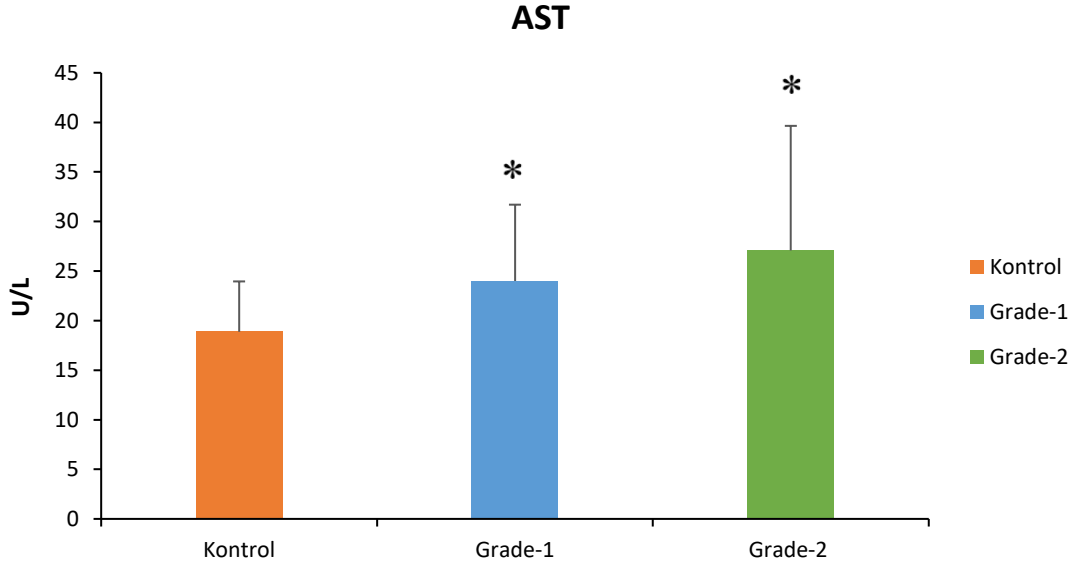
Serum ALP sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda $73,80 \pm 14,94$ U/L, grade-1 grubunda $72,19 \pm 21,49$ U/L ve grade-2 grubunda $79,94 \pm 23,97$ U/L olduğu bulunmuştur. Gruplar ALP düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu

arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Serum sodyum iyonuna bakıldığında kontrol grubunda $140,0 \pm 1,414$ mmol/L, grade-1 grubunda $139,5 \pm 1,819$ mmol/L ve grade-2 grubunda $140,1 \pm 1,125$ mmol/L olduğu bulunmuştur. Gruplar sodyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,7664$). Benzer şekilde kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,9999$). Grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,2944$).

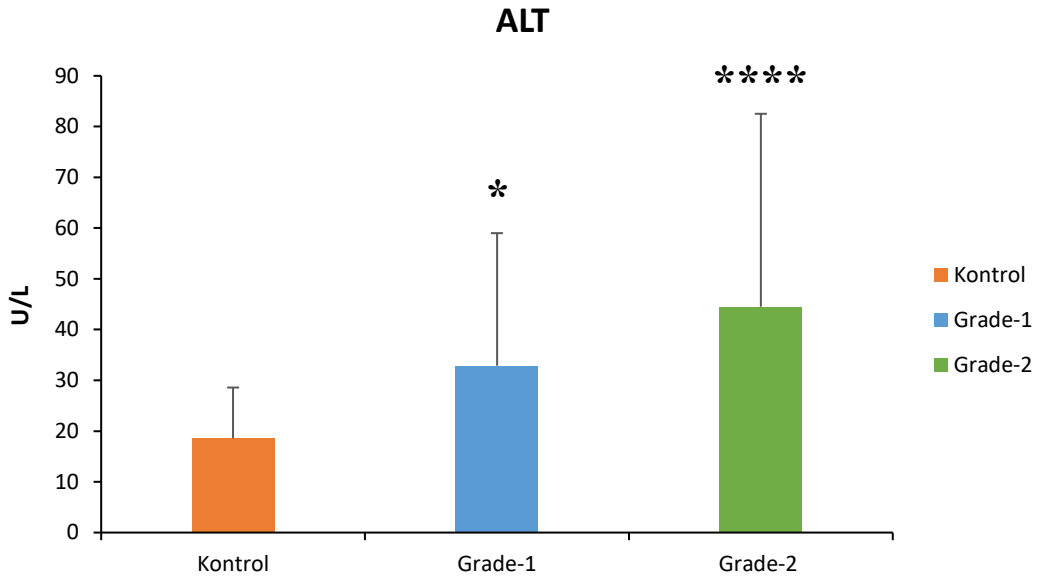
Serum potasyum iyonuna bakıldığında ise kontrol grubunda $4,371 \pm 0,3561$ mmol/L, grade-1 grubunda $4,373 \pm 0,3298$ mmol/L ve grade-2 grubunda $4,507 \pm 0,2068$ mmol/L olduğu bulunmuştur. Gruplar potasyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,3252$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,2944$) anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Serum AST sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda $18,88 \pm 5,077$ U/L, grade-1 grubunda $24,00 \pm 7,701$ U/L ve grade-2 grubunda $27,08 \pm 12,57$ U/L olduğu bulunmuştur. Gruplar AST düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p=0,0444$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. Grade-1 grubunda AST miktarının kontrol grubuna kıyasla ileri düzeyde arttığı bulunmuştur. Benzer olarak, kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,0111$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ve grade-2 grubunda da AST miktarının kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde yükseldiği gözlemlenmiştir. Grade-1 ile grade-2 grubu arasında ise anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,9999$). AST düzeyleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



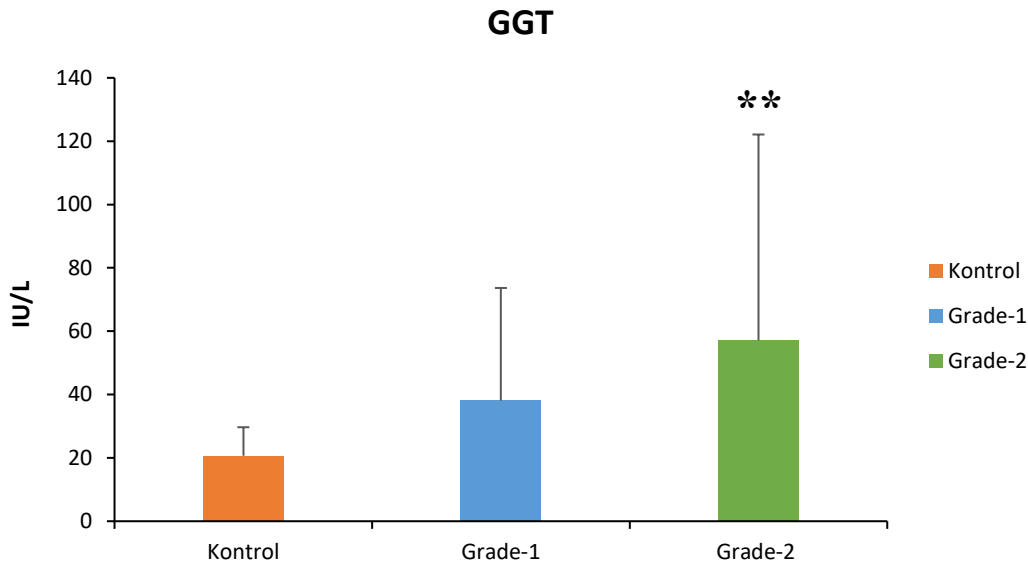
Şekil 4.1. NAYKH gelişiminde AST düzeyleri. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında * $p < 0,05$. Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=25$, Kruskal-Wallis testi

Serum ALT düzeylerine bakıldığında kontrol grubunda $18,56 \pm 10,02$ U/L, grade-1 grubunda $32,88 \pm 26,12$ U/L ve grade-2 grubunda $44,50 \pm 38,02$ U/L olduğu bulunmuştur (Şekil 4.2). Gruplar ALT düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p=0,0166$). Grade 1 grubunda ALT miktarının kontrol grubuna kıyasla ileri düzeyde arttığı bulunmuştur. Benzer olarak kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p=0,0001$) ve grade-2 grubunda ALT miktarının kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde yükseldiği saptanmıştır. Grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,5468$).



Şekil 4.2. NAYKH gelişiminde ALT düzeyleri. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında *p<0,05 ve ****p<0,0001. Ortalama ± standart sapma, n=25, Kruskal-Wallis testi

Serum GGT düzeylerine bakıldığında kontrol grubunda $20,67 \pm 9,016$ IU/L, grade-1 grubunda $38,10 \pm 35,55$ IU/L ve grade-2 grubunda $57,10 \pm 65,01$ IU/L olduğu bulunmuştur (Şekil 4.3). Gruplar GGT düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (p= 0,1309). Ancak kontrol grubu ile grade-2 grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir (p= 0,0054) ve grade-2 grubunda GGT miktarının kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde yükseldiği bulunmuştur. Grade-1 grubu ile grade-2 grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (p= 0,7228).



Şekil 4.3. NAYKH gelişiminde GGT düzeyleri. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $**p<0,01$. Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=25$, Kruskal-Wallis testi

4.3. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Rutin Tam Kan Sayım Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği CV, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil%, lenfosit%, monosit%, eozinofil%, bazofil%, immatür granülosit ve immatür granülosit% değerleri hemogram otoanalizörü ile ölçülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. NAYKH gelişiminin tam kan sayım sonuçlarına etkisi

Veriler	Grup	N	Ort.	SS	P
Lökosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	Kontrol	25	7,362	3,049	
	G1	25	7,460	1,887	>0,9999
	G2	25	7,344	2,238	>0,9999
					>0,9999
Eritrosit sayısı ($10^6/\mu\text{L}$)	Kontrol	25	4,842	0,5114	
	G1	25	4,995	0,4539	0,6362
	G2	25	5,027	0,4147	0,4942
					>0,9999

Tablo 4.4'ün devamı

Hemoglobin sayısı (g/dL)	Kontrol	25	14,14	1,626	
	G1	25	13,97	1,689	>0,9999
	G2	25	14,33	1,281	>0,9999
					>0,9999
Hematokrit sayısı (%)	Kontrol	25	41,85	4,341	
	G1	25	42,54	4,401	>0,9999
	G2	25	42,77	3,686	>0,9999
					>0,9999
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	Kontrol	25	86,54	3,880	
	G1	25	85,17	4,758	>0,9999
	G2	25	85,34	2,390	>0,9999
					>0,9999
Ortalama eritrosit hemoglobini (pg)	Kontrol	25	29,22	1,675	
	G1	25	27,97	2,311	0,0918
	G2	25	28,62	1,495	0,6753
					>0,9999
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (g/dL)	Kontrol	25	33,78	1,264	
	G1	25	32,83	1,564	0,0561
	G2	25	33,52	1,337	>0,9999
					0,5474
Trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	Kontrol	25	276,4	46,76	
	G1	25	274,2	64,58	>0,9999
	G2	25	270,5	89,39	0,4583
					>0,9999
Eritrosit hücre dağılım genişliği (fL)	Kontrol	25	40,88	3,368	
	G1	25	41,41	3,068	>0,9999
	G2	25	41,23	3,057	>0,9999
					>0,9999
Eritrosit hücre dağılım genişliği CV (%)	Kontrol	25	13,01	0,8126	
	G1	25	13,46	1,275	0,7188
	G2	25	13,33	1,200	>0,9999
					>0,9999
Trombosit dağılım genişliği (fL)	Kontrol	25	11,64	1,574	
	G1	25	12,07	1,803	0,9713
	G2	25	11,28	1,777	>0,9999
					0,2678
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	Kontrol	25	10,18	0,7147	
	G1	25	10,27	0,8211	>0,9999
	G2	25	9,933	0,8825	0,8406
					0,3785
Trombosit – büyük hücre oranı (%)	Kontrol	25	26,29	5,772	
	G1	25	27,32	6,843	>0,9999
	G2	25	24,42	7,225	>0,9999
					0,3049

Tablo 4.4'ün devamı

Plateletcrit (%)	Kontrol	25	0,2800	0,04610	
	G1	25	0,2796	0,06041	>0,9999
	G2	25	0,2672	0,08498	0,4874
					0,7145
Çekirdekli eritrosit sayısı (10 ³ /μL)	Kontrol	25	0,000	0,000	
	G1	25	0,0008696	0,002881	0,2443
	G2	25	0,000	0,000	>0,9999
					0,3290
Çekirdekli % eritrosit sayısı (%)	Kontrol	25	0,000	0,000	
	G1	25	0,01304	0,04577	0,2444
	G2	25	0,000	0,000	>0,9999
					0,3291
Nötrofil (10 ³ /μL)	Kontrol	25	4,293	2,601	
	G1	25	4,229	1,337	>0,9999
	G2	25	4,256	1,459	>0,9999
					>0,9999
Lenfosit (10 ³ /μL)	Kontrol	25	2,302	0,6755	
	G1	25	2,510	0,7405	0,9250
	G2	25	2,291	0,6897	>0,9999
					0,8813
Monosit (10 ³ /μL)	Kontrol	25	0,5896	0,2756	
	G1	25	0,5365	0,1655	>0,9999
	G2	25	0,5700	0,2381	>0,9999
					>0,9999
Eozinofil (10 ³ /μL)	Kontrol	25	0,1416	0,1317	
	G1	25	0,1478	0,1048	>0,9999
	G2	25	0,1944	0,2357	0,2720
					0,7936
Bazofil (10 ³ /μL)	Kontrol	25	2,485	12,21	
	G1	25	0,03696	0,01579	>0,9999
	G2	25	0,03778	0,02211	>0,9999
					>0,9999
Nötrofil % (%)	Kontrol	25	54,42	10,84	
	G1	25	56,23	7,359	0,9840
	G2	25	57,69	6,351	0,2749
					>0,9999
Lenfosit % (%)	Kontrol	25	33,14	9,726	
	G1	25	34,03	6,039	>0,9999
	G2	25	31,54	4,897	0,3922
					0,5645
Monosit % (%)	Kontrol	25	7,608	1,969	
	G1	25	7,261	1,772	0,6680
	G2	25	7,650	1,794	>0,9999
					>0,9999

Tablo 4.4'ün devamı

Eozinofil % (%)	Kontrol	25	1,880	1,365	
	G1	25	1,961	1,248	>0,9999
	G2	25	2,672	2,818	0,5002
					0,7790
Bazofil % (%)	Kontrol	25	0,5044	0,4301	
	G1	25	0,5130	0,2418	>0,9999
	G2	25	0,4444	0,2121	>0,9999
					>0,9999
İmmatür granülosit (10 ³ /μL)	Kontrol	25	0,03012	0,04575	
	G1	25	0,02478	0,01442	0,3455
	G2	25	0,03278	0,02469	0,1168
					>0,9999
İmmatür granülosit % (%)	Kontrol	25	0,2525	0,1686	
	G1	25	0,3217	0,1204	0,1881
	G2	25	0,4333	0,2473	0,0211 *
					>0,9999

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma. Kruskal Wallis testi (*p<0,05).

Lökosit sayısı sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda $7,362 \pm 3,049 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, grade-1 grubunda $7,460 \pm 1,887 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ve grade-2 grubunda $7,344 \pm 2,238 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Gruplar lökosit sayısı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p > 0,9999$). Benzer şekilde kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p > 0,9999$). Ayrıca grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,9999$).

Eritrosit sayısı sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda $4,842 \pm 0,5114 \cdot 10^6/\mu\text{L}$, grade-1 grubunda $4,995 \pm 0,4539 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ ve grade-2 grubunda $5,027 \pm 0,4147 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ olarak bulunmuştur. Grupların eritrosit sayıları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu ($p = 0,6362$), kontrol grubu ile grade-2 grubu ($p = 0,4942$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p > 0,9999$) da anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Hemoglobin sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda $14,14 \pm 1,626 \text{ g/dL}$, grade-1 grubunda $13,97 \pm 1,689 \text{ g/dL}$ ve grade-2 grubunda $14,33 \pm 1,281 \text{ g/dL}$ olarak bulunmuştur. Gruplar hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p > 0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p > 0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p > 0,9999$) anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Hematokrit sayısı değerlendirildiğinde kontrol grubunda $41,85 \pm 4,341$, grade-1 grubunda $42,54 \pm 4,401$ ve grade-2 grubunda $42,77 \pm 3,686$ olarak bulunmuştur. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p > 0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p > 0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p > 0,9999$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Ortalama eritrosit hacmi sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda $86,54 \pm 3,880$ fL, grade-1 grubunda $85,17 \pm 4,758$ fL ve grade-2 grubunda $85,34 \pm 2,390$ fL olduğu bulunmuştur. Gruplar ortalama eritrosit hacmi sonuçları açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p > 0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p > 0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p > 0,9999$) anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Ortalama eritrosit hemoglobini kontrol grubunda $29,22 \pm 1,675$ pg, grade-1 grubunda $27,97 \pm 2,311$ pg ve grade-2 grubunda $28,62 \pm 1,495$ pg olduğu bulunmuştur. Gruplar ortalama eritrosit hemoglobini açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p = 0,0918$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p = 0,6753$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p > 0,9999$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda $33,78 \pm 1,264$ g/dL, grade-1 grubunda $32,83 \pm 1,564$ g/dL ve grade-2 grubunda $33,52 \pm 1,337$ g/dL olduğu bulunmuştur. Gruplar ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p = 0,0561$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p > 0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p = 0,5474$) anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Trombosit sayısına bakıldığında kontrol grubunda $276,4 \pm 46,76$ $10^3/\mu\text{L}$, grade-1 grubunda $274,2 \pm 64,58$ $10^3/\mu\text{L}$ ve grade-2 grubunda $270,5 \pm 89,39$ $10^3/\mu\text{L}$ olduğu bulunmuştur. Gruplar trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p > 0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p = 0,4583$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p > 0,9999$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Eritrosit hücre dağılım genişliği değerlendirildiğinde kontrol grubunda $40,88 \pm 3,368$ fL, grade-1 grubunda $41,41 \pm 3,068$ fL ve grade-2 grubunda $41,23 \pm 3,057$ fL olduğu bulunmuştur. Gruplar eritrosit hücre dağılım genişliği açısından istatistiksel olarak

karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Eritrosit hücre dağılım genişliği CV değerlendirildiğinde kontrol grubunda $\%13,01\pm0,8126$, grade-1 grubunda $\%13,46\pm1,275$ ve grade-2 grubunda $\%13,33\pm1,2$ olduğu bulunmuştur. Gruplar eritrosit hücre dağılım genişliği CV açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p=0,7188$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Trombosit dağılım genişliğine bakıldığında kontrol grubunda $11,64\pm1,574$ fL, grade-1 grubunda $12,07\pm1,803$ fL ve grade-2 grubunda $11,28\pm1,777$ fL olduğu bulunmuştur. Gruplar trombosit dağılım genişliği açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p=0,9713$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,2678$) anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Ortalama trombosit hacmi değerlendirildiğinde kontrol grubunda $10,18\pm0,7147$ fL, grade-1 grubunda $10,27\pm0,8211$ fL ve grade-2 grubunda $9,933\pm0,8825$ fL olduğu bulunmuştur. Gruplar ortalama trombosit hacmi açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,8406$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,3785$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Trombosit-büyük hücre oranına bakıldığında ise kontrol grubunda $\%26,29\pm5,772$, grade-1 grubunda $\%27,32\pm6,843$ ve grade-2 grubunda $\%24,42\pm7,225$ olduğu bulunmuştur. Gruplar trombosit-büyük hücre oranı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,3049$) anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Plateletcrit düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubunda $\%0,2800\pm0,04610$, grade-1 grubunda $\%0,2796\pm0,06041$ ve grade-2 grubunda $\%0,2672\pm0,08498$ olduğu bulunmuştur. Gruplar plateletcrit düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,4874$)

ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,7145$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Çekirdekli eritrosit sayısı değerlendirildiğinde kontrol grubunda $0,000 \pm 0,000$ $10^3/\mu\text{L}$, grade-1 grubunda $0,01304 \pm 0,04577$ $10^3/\mu\text{L}$ ve grade-2 grubunda $0,000 \pm 0,000$ $10^3/\mu\text{L}$ olduğu bulunmuştur. Gruplar çekirdekli eritrosit sayısı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p=0,2443$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,3290$) anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çekirdekli % eritrosit sayısı sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda $\%0,000 \pm 0,000$, grade-1 grubunda $\%0,01304 \pm 0,04577$ ve grade-2 grubunda $\%0,000 \pm 0,000$ olduğu bulunmuştur. Gruplar çekirdekli % eritrosit sayısı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p=0,2444$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,3291$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Nötrofil sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda $4,293 \pm 0,601$ $10^3/\mu\text{L}$, grade-1 grubunda $4,229 \pm 1,337$ $10^3/\mu\text{L}$ ve grade-2 grubunda $4,256 \pm 1,459$ $10^3/\mu\text{L}$ olduğu bulunmuştur. Gruplar nötrofil açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Lenfosit sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda $2,302 \pm 0,6755$ $10^3/\mu\text{L}$, grade-1 grubunda $2,510 \pm 0,7405$ $10^3/\mu\text{L}$ ve grade-2 grubunda $2,291 \pm 0,6897$ $10^3/\mu\text{L}$ olduğu bulunmuştur. Gruplar lenfosit açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p=0,9250$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,8813$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Monosit kontrol grubunda $0,5896 \pm 0,2756$ $10^3/\mu\text{L}$, grade-1 grubunda $0,5365 \pm 0,1655$ $10^3/\mu\text{L}$ ve grade-2 grubunda $0,5700 \pm 0,2381$ $10^3/\mu\text{L}$ olduğu bulunmuştur. Gruplar monosit açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Eozinofil kontrol grubunda $0,1416 \pm 0,1317$ $10^3/\mu\text{L}$, grade-1 grubunda $0,1478 \pm 0,1048$ $10^3/\mu\text{L}$ ve grade-2 grubunda $0,1944 \pm 0,2357$ $10^3/\mu\text{L}$ olduğu bulunmuştur.

Gruplar eozinofil açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,2720$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,7936$) anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Bazofil kontrol grubunda $0,5044\pm0,4301 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, grade-1 grubundaki bireylerin ortalama $0,5130\pm0,2418 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ve grade-2 grubunda $0,4444\pm0,2121 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olduğu bulunmuştur. Gruplar bazofil düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Nötrofil % sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda $\%54,42\pm10,84$, grade-1 grubunda $\%56,23\pm7,359$ ve grade-2 grubunda $\%57,69\pm6,351$ olduğu bulunmuştur. Gruplar nötrofil % açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p=0,9840$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,2749$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Lenfosit % sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda $\%33,14\pm9,726$, grade-1 grubunda $\%34,03\pm6,039$ ve grade-2 grubunda $\%31,54\pm4,897$ olduğu bulunmuştur. Gruplar lenfosit % açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,3922$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,5645$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Monosit % kontrol grubunda $\%7,608\pm1,969$, grade-1 grubunda $\%7,261\pm1,772$ ve grade-2 grubunda $\%7,650\pm1,794$ olduğu bulunmuştur. Gruplar monosit % açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p=0,6680$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Eozinofil % kontrol grubunda $\%1,880\pm1,365$, grade-1 grubunda $\%1,961\pm1,248$ ve grade-2 grubunda $\%2,672\pm2,818$ olduğu bulunmuştur. Gruplar eozinofil % açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,5002$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,7790$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Bazofil % kontrol grubunda $\%0,5044\pm0,4301$, grade-1 grubunda $\%0,5130\pm0,2418$ ve grade-2 grubunda $\%0,4444\pm0,2121$ olduğu bulunmuştur. Gruplar bazofil % düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında

($p>0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

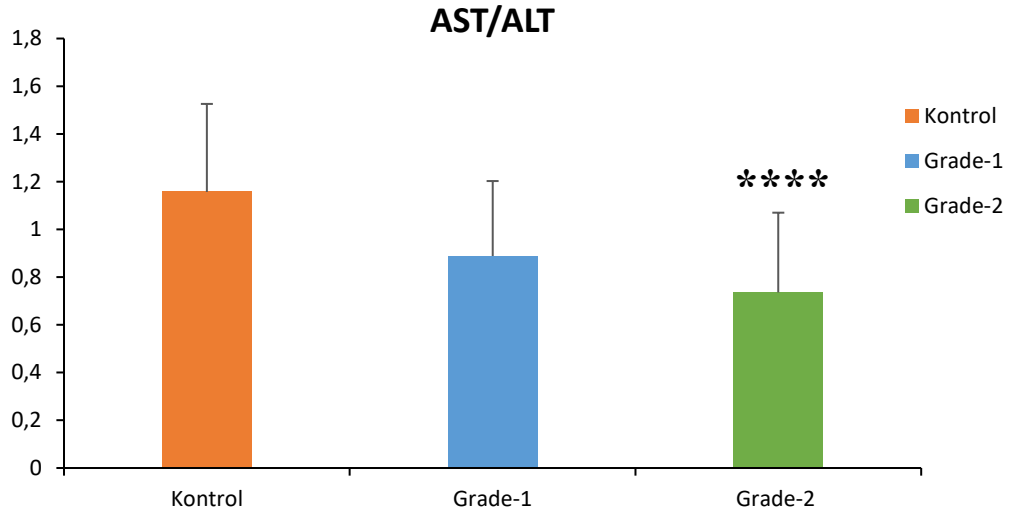
İmmatür granülosit sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda $0,03012\pm0,04575$ $10^3/\mu\text{L}$, grade-1 grubunda $0,02478\pm0,01442$ $10^3/\mu\text{L}$ ve grade-2 grubunda $0,03278\pm0,02469$ $10^3/\mu\text{L}$ olduğu bulunmuştur. Gruplar immatür granülosit açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p=0,3455$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p=0,1168$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

İmmatür granülosit % değeri kontrol grubunda $\%0,2525\pm0,1686$, grade-1 grubunda $\%0,3217\pm0,1204$ ve grade-2 grubunda $\%0,4333\pm0,2473$ olduğu bulunmuştur. Gruplar immatür granülosit % düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p=0,1881$) anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Fakat kontrol grubu ile grade-2 grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p=0,0211$). Ancak grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

4.4. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Karaciğer Hasarı ve İnflamatuvar Durumu Gösteren Skorların Değerlendirilmesi

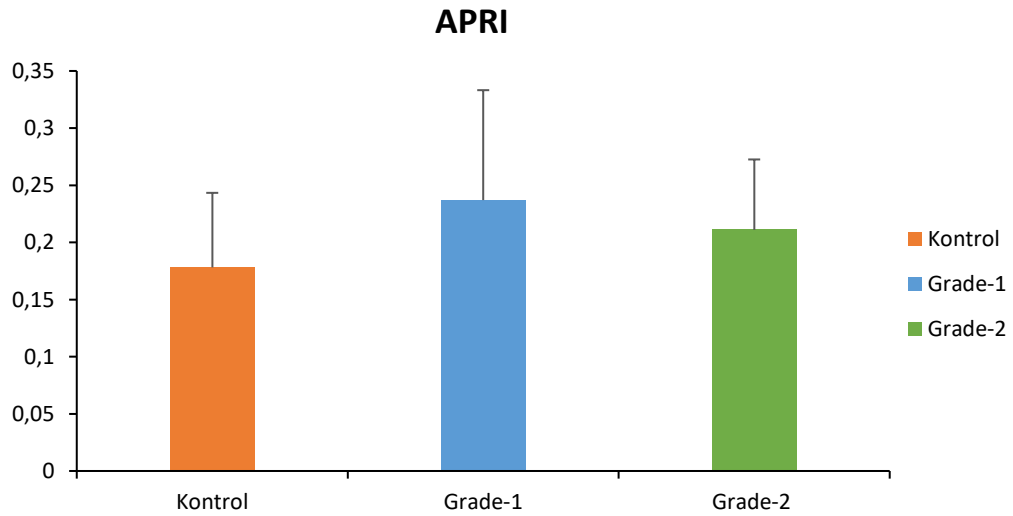
Hastalardan alınan kan örneklerinden elde edilen değerler kullanılarak AST/ALT, lenfosit/monosit, platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit oranları ile APRI ve FIB4 skorları hesaplanmıştır.

AST/ALT oranları değerlendirildiğinde kontrol grubundaki bireylerin AST/ALT oranı $1,157\pm0,3690$, grade-1 grubunda $0,8886\pm0,3142$ ve grade-2 grubunda ise bu oran $0,7357\pm0,3345$ olduğu bulunmuştur (Şekil 4.4). Gruplar AST/ALT düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p=0,0582$). Ancak kontrol grubu ile grade-2 grubu karşılaştırıldığında ise AST/ALT oranının grade-2 grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir ($p<0,0001$). Grade-1 grubu ile grade-2 grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,2156$).



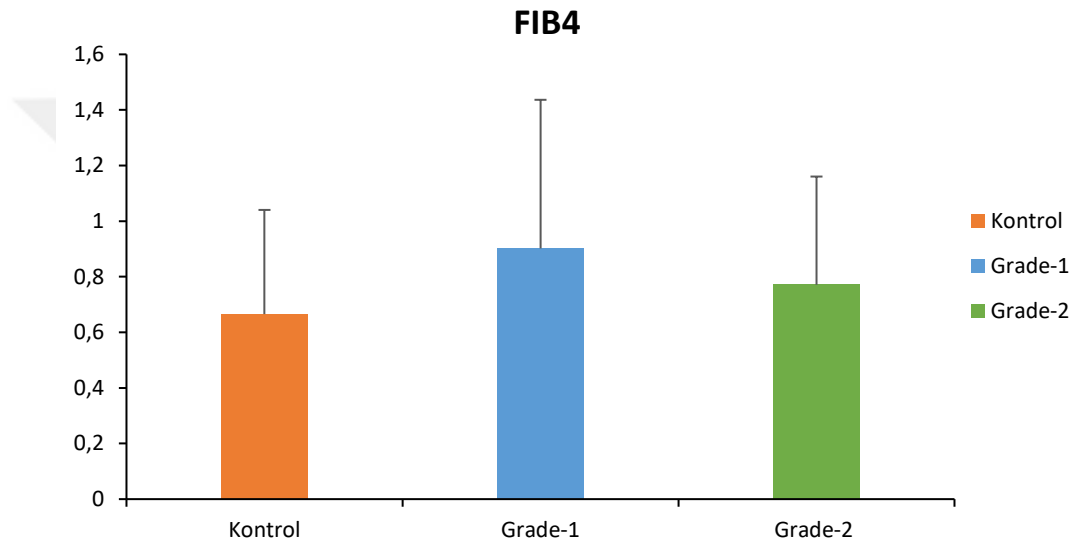
Şekil 4.4. NAYKH gelişiminde AST/ALT oranı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **** $p < 0,0001$. Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=25$, Kruskal-Wallis testi

APRI skoru değerlendirildiğinde kontrol grubunda APRI skoru $0,1781 \pm 0,06525$, grade-1 grubunda $0,2370 \pm 0,09619$ ve grade-2 grubunda ise bu oranın $0,2109 \pm 0,06167$ olduğu bulunmuştur (Şekil 4.5). Gruplar APRI skoru açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p = 0,0863$). Benzer şekilde kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p = 0,2726$). Ayrıca grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p > 0,9999$).



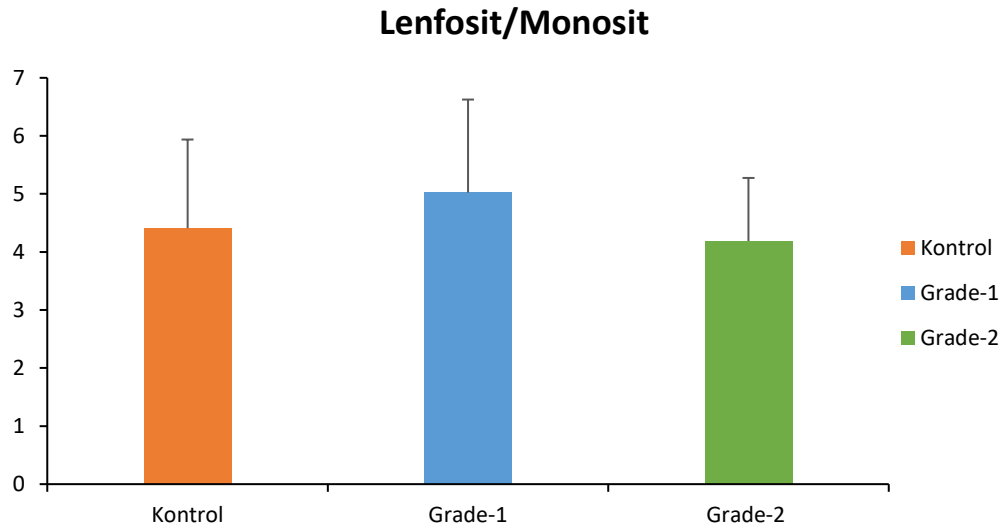
Şekil 4.5. NAYKH gelişiminde APRI skoru. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p > 0,05$. Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=25$, Kruskal-Wallis testi

FIB4 skoru değerlendirildiğinde kontrol grubunda FIB4 skoru $0,6655 \pm 0,3749$, grade-1 grubunda $0,9019 \pm 0,5347$ ve grade-2 grubunda ise bu skorun $0,7711 \pm 0,3894$ olduğu bulunmuştur (Şekil 4.6). Gruplar FIB4 skoru açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p = 0,1479$). Benzer şekilde kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p = 0,8677$). Ayrıca grade-1 grubu ile grade-2 grubu karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p > 0,9999$).



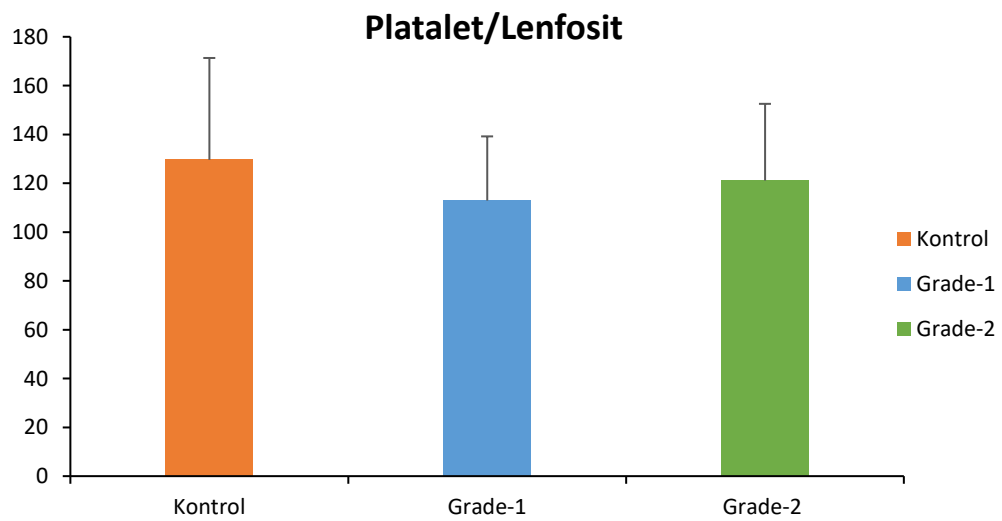
Şekil 4.6. NAYKH gelişiminde FIB4 skoru. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p > 0,05$. Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=25$, Kruskal-Wallis testi

Lenfosit/monosit oranları değerlendirildiğinde kontrol grubunda lenfosit/monosit oranı $4,410 \pm 1,527$, grade-1 grubunda $5,023 \pm 1,603$ ve grade-2 grubunda ise bu oranın $4,189 \pm 1,086$ olduğu bulunmuştur (Şekil 4.7). Gruplar lenfosit/monosit oranı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p = 0,6780$). Benzer şekilde kontrol grubu ile grade-2 arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p > 0,9999$). Ayrıca grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p = 0,4400$).



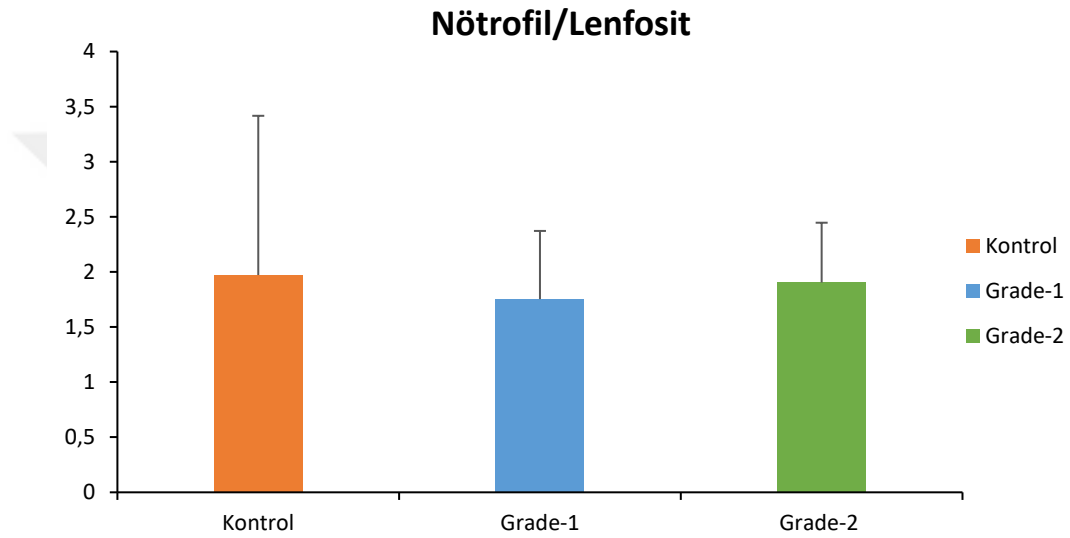
Şekil 4.7. NAYKH gelişiminde lenfosit/monosit oranı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p>0,05$. Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=25$, Kruskal-Wallis testi

Platalet/lenfosit oranları değerlendirildiğinde kontrol grubunda platalet/lenfosit oranı $129,6 \pm 41,72$, grade-1 grubunda $112,9 \pm 26,30$ ve grade-2 grubunda ise bu oranın $121,1 \pm 31,44$ olduğu bulunmuştur (Şekil 4.8). Gruplar platalet/lenfosit oranı açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p=0,7994$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p>0,9999$) herhangi bir anlamlı farklılığa rastlanılmamıştır.



Şekil 4.8. NAYKH gelişiminde platalet/lenfosit oranı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p>0,05$. Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=25$, Kruskal-Wallis testi

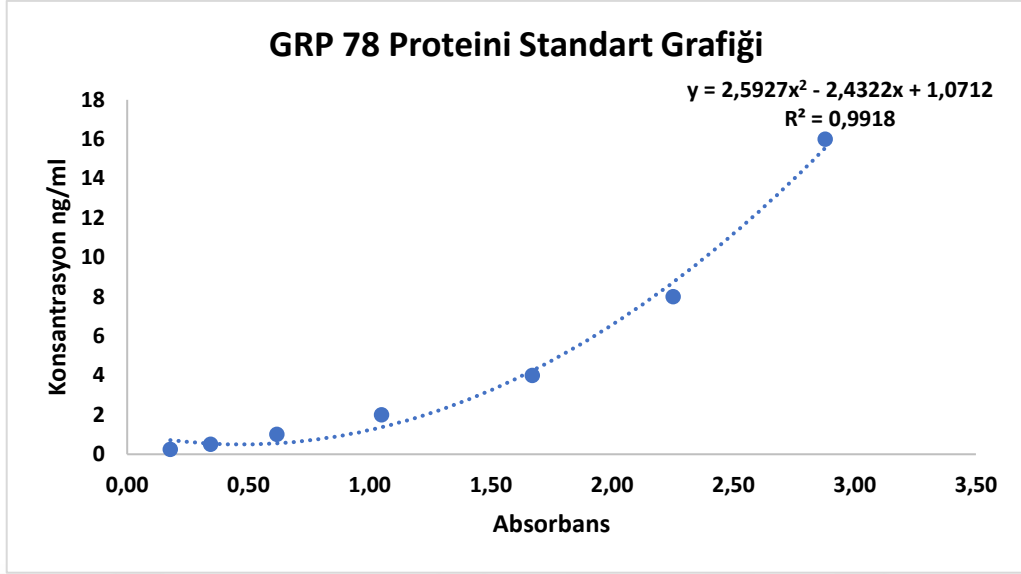
Nötrofil/lenfosit oranlarına bakıldığında kontrol grubunda nötrofil/lenfosit oranı $1,972 \pm 1,445$, grade-1 grubunda $1,753 \pm 0,6191$ ve grade-2 grubunda ise bu oranın $1,904 \pm 0,5428$ olduğu bulunmuştur (Şekil 4.9). Gruplar nötrofil/lenfosit oranları açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında ($p > 0,9999$), kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ($p = 0,5094$) ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında ($p = 0,9689$) anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.



Şekil 4.9. NAYKH gelişiminde nötrofil/lenfosit oranı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p > 0,05$. Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=25$, Kruskal-Wallis testi

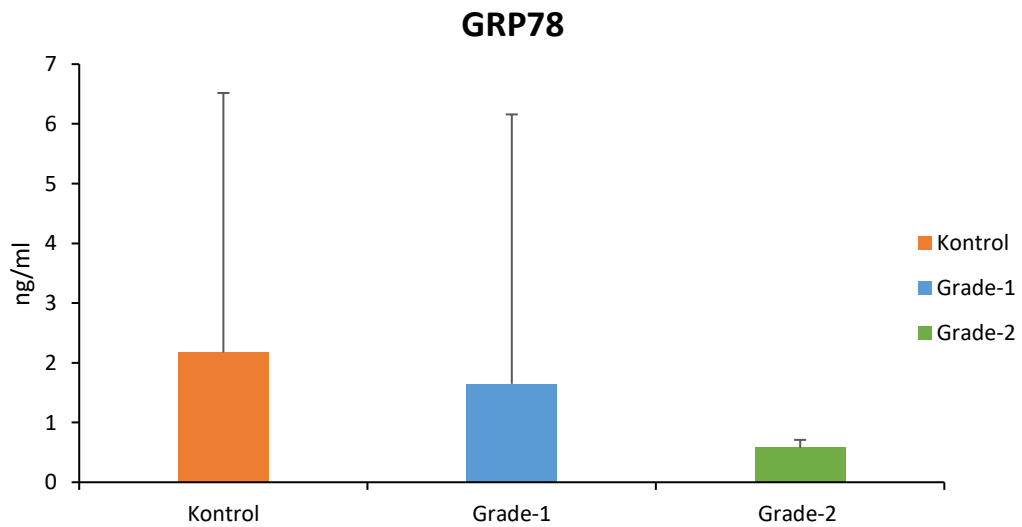
4.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında GRP78 Protein Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Serumda bulunan GRP78 protein miktarı ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. Kit içerisinde bulunan standart maddeler ve vermiş oldukları absorbans değerlerine göre Şekil 4.10'daki standart grafiği çizilmiştir. Serum GRP78 protein seviyeleri grafikte bulunan $y = 2,5927x^2 - 2,4322x + 1,0712$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.10. GRP78 proteini standart grafiği

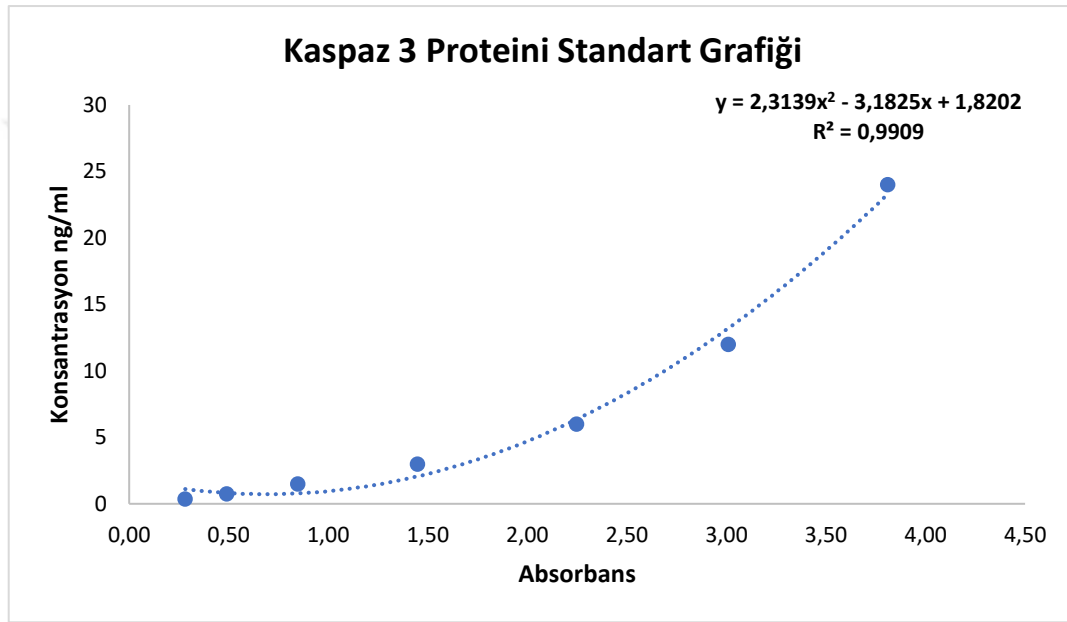
Serum GRP78 protein sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda GRP78 $2,173 \pm 4,344$ ng/ml iken grade-1 grubunda $1,648 \pm 4,511$ ng/ml ve grade-2 grubunda ise $0,5805 \pm 0,1293$ ng/ml olduğu bulunmuştur (Şekil 4.11). Gruplar GRP78 proteini açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p > 0,9999$). Benzer şekilde kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,9999$). Ayrıca grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p > 0,9999$).



Şekil 4.11. NAYKH gelişiminde GRP78 protein düzeyleri. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p > 0,05$. Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=25$, Kruskal-Wallis testi

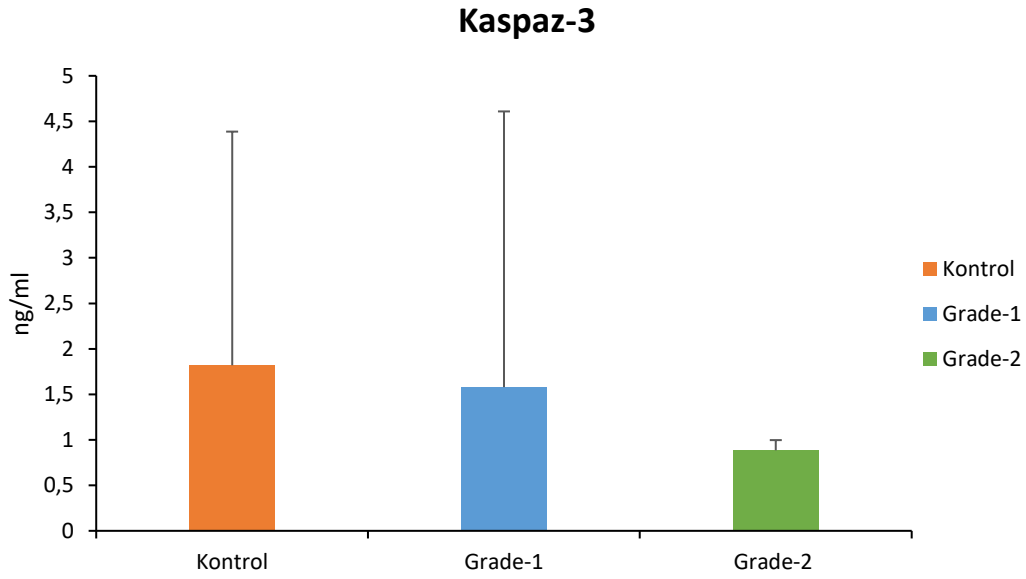
4.6. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Kaspaz-3 Protein Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Serum Kaspaz-3 protein miktarları ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. Kit içerisinde bulunan standart maddeler ve vermiş oldukları absorbans değerlerine göre Şekil 4.12'deki standart grafik çizilmiştir. Serum Kaspaz-3 proteini seviyeleri grafikte bulunan $y = 2,3139x^2 - 3,1825x + 1,8202$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.12. Kaspaz-3 proteini standart grafiği

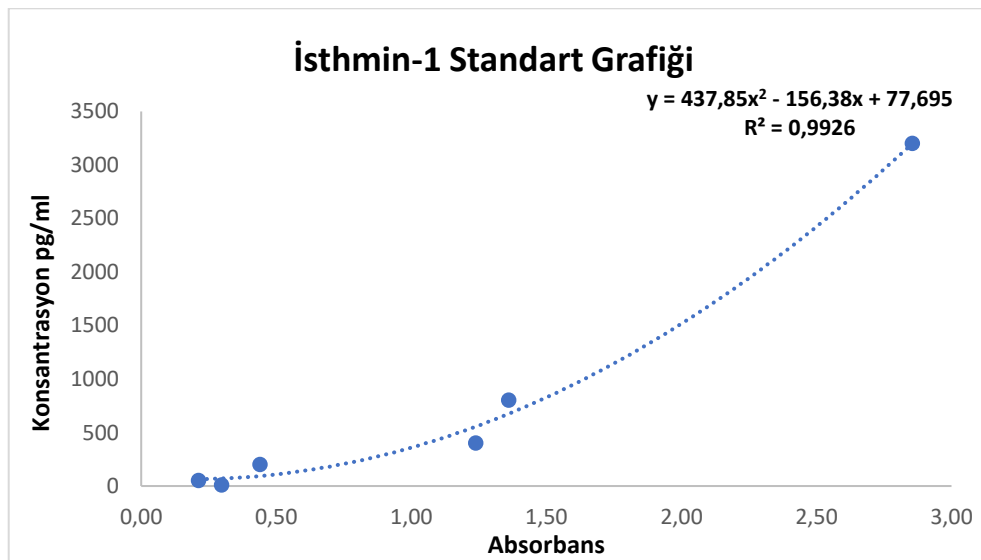
Kaspaz-3 protein sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunda Kaspaz-3 miktarı $1,819 \pm 2,568$ ng/ml, grade-1 grubunda $1,579 \pm 3,030$ ng/ml ve grade-2 grubunda ise $0,8849 \pm 0,1122$ ng/ml olduğu bulunmuştur (Şekil 4.13). Gruplar Kaspaz-3 proteini açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p > 0,9999$). Benzer şekilde kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p = 0,1359$). Ayrıca grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılığa rastlanılamamıştır ($p = 0,1277$).



Şekil 4.13. NAYKH gelişiminde Kaspaz-3 protein düzeyleri. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p > 0,05$. Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=25$, Kruskal-Wallis testi

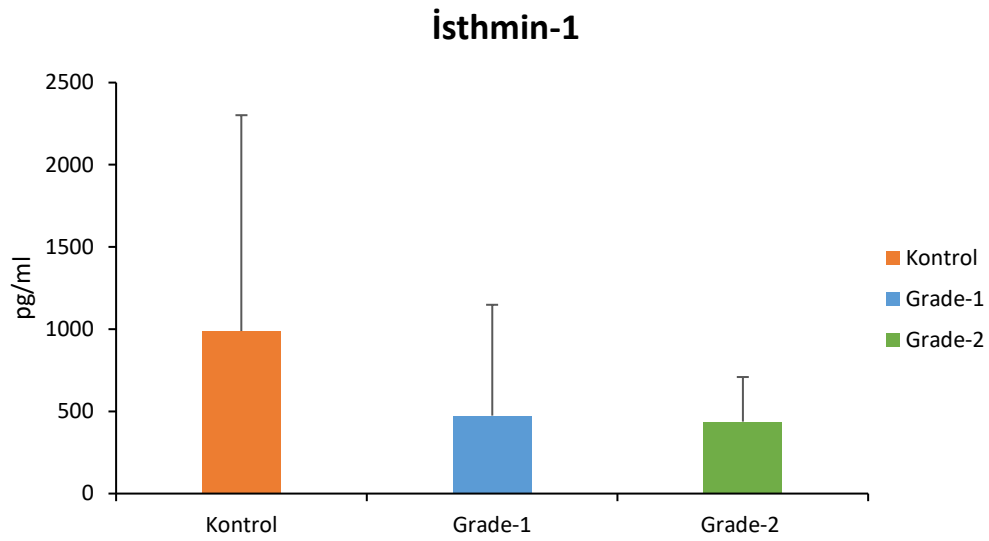
4.7. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında İsthmin-1 Protein Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Serumda bulunan İsthmin-1 protein miktarları ELISA yöntemi ile belirlenmiştir. Kit içerisinde bulunan standart maddeler ve vermiş oldukları absorbands değerlerine göre Şekil 4.14'teki standart grafik çizilmiştir. Serum İsthmin-1 protein seviyeleri grafikte bulunan $y = 437,85x^2 - 156,38x + 77,695$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.14. İsthmin-1 proteini standart grafiği

İsthmin-1 protein sonuçlarına bakıldığında kontrol grubunda İsthmin-1 miktarı $988,7 \pm 1313$ pg/ml, grade-1 grubunda $474,1$ pg/ml $\pm 674,2$ pg/ml ve grade-2 grubunda $437,6 \pm 271,4$ pg/ml olduğu bulunmuştur (Şekil 4.15). Gruplar İsthmin-1 proteini açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p = 0,8530$). Benzer şekilde kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,9999$). Ayrıca grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p = 0,8795$).



Şekil 4.15. NAYKH gelişiminde İsthmin-1 protein düzeyleri. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p > 0,05$. Ortalama $\pm$ standart sapma, $n=25$, Kruskal-Wallis testi

4.8. GRP78 Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden glukoz, BUN, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, ALP, GGT, sodyum ve potasyum değerleri biyokimya otoanalizörü ile ölçülerek metabolik açıdan rutin biyokimya sonuçları değerlendirildikten sonra bu sonuçların GRP78 ile arasındaki ilişkisi Pearson's Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda GRP78 ile kreatinin ($p = 0,0107$) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ancak GRP78 ile glukoz ($p=0,3817$), BUN ($p=0,4627$), kreatinin GFR ($p=0,6178$), AST ($p=0,6923$), ALT ($p=0,9767$), ALP ($p=0,0866$), GGT ($p=0,4743$), sodyum ($p=0,6610$) ve potasyum ($p=0,8967$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Serum GRP78 protein düzeyleri ile rutin biyokimya değerleri arasındaki ilişki

	GRP78	
	Pearson's r	p
Glukoz (mg/dL)	-0,1078	0,3817
BUN (mg/dL)	-0,09125	0,4627
Kreatinin (mg/dL)	0,3122	0,0107*
Kreatinin GFR	-0,06255	0,6178
Aspartat transaminaz (AST) (U/L)	0,04710	0,6923
Alanin aminotransferaz (ALT) (u/L)	0,003456	0,9767
Alkalen fosfataz (ALP) (u/L)	-0,2500	0,0866
Gamma glutamil transferaz (GGT) (IU/L)	-0,09497	0,4743
Sodyum (Na) (mmol/L)	0,06290	0,6610
Potasyum (K) (mmol/L)	-0,01864	0,8967

*p<0,05, n=75, Pearson Korelasyon testi (<0,25 çok zayıf ilişki; 0,26-0,49 zayıf ilişki; 0,50-0,69 orta ilişki; 0,70-0,89 yüksek ilişki; 0,90-1,0 çok yüksek ilişki).

4.9. GRP78 Düzeyleri ile Tam Kan Sayım Değerleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği CV, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil%, lenfosit%, monosit%, eozinofil%, bazofil%, immatür granülosit, immatür granülosit % değerleri hemogram otoanalizörü ile ölçülmüştür. Ölçülen hematoloji test sonuçları ile GRP78 proteini arasındaki ilişki Pearson's Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda GRP78 ile lökosit sayısı (p=0,7258), eritrosit sayısı (p=0,3424), hemoglobin sayısı (p=0,6371), hematokrit sayısı (p=0,2666), ortalama eritrosit hacmi (p=0,7150), ortalama eritrosit hemoglobini (p=0,6352), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (p=0,2401), trombosit sayısı (p=0,8358), eritrosit hücre dağılım genişliği (p=0,6555), eritrosit hücre dağılım genişliği CV (p=0,9184), trombosit dağılım genişliği (p=0,2148), ortalama trombosit hacmi (p=0,2275), trombosit–büyük hücre oranı (p=0,2522), plateletcrit (p=0,5055), çekirdekli eritrosit sayısı (p=0,7051), çekirdekli % eritrosit sayısı (p=0,7180), nötrofil (p=0,6963), lenfosit (p=0,6417), monosit (p=0,8248), eozinofil (p=0,8464), bazofil (p=0,7761), nötrofil#% (p=0,8464), lenfosit% (p=0,6417), monosit%

($p=0,5299$), eozinofil% ($p=0,6811$), bazofil% ($p=0,8915$), immatür granülosit ($p=0,4877$) ve immatür granülosit% ($p=0,3039$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Serum GRP78 protein düzeyleri ile tam kan sayım değerleri arasındaki ilişki

	GRP78	
	Pearson's r	p
Lökosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,04399	0,7258
Eritrosit sayısı ($10^6/\mu\text{L}$)	0,1187	0,3424
Hemoglobin sayısı (g/dL)	0,05914	0,6371
Hematokrit sayısı (%)	0,1387	0,2666
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	0,04580	0,7150
Ortalama eritrosit hemoglobini (pg)	-0,05948	0,6352
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (g/dL)	-0,1466	0,2401
Trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	0,02600	0,8358
Eritrosit hücre dağılım genişliği (fL)	0,05594	0,6555
Eritrosit hücre dağılım genişliği CV (%)	0,01285	0,9184
Trombosit dağılım genişliği (fL)	0,1547	0,2148
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	0,1506	0,2275
Trombosit –büyük hücre oranı (%)	0,1430	0,2522
Plateletcrit (%)	0,08340	0,5055
Çekirdekli eritrosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,04747	0,7051
Çekirdekli % eritrosit sayısı (%)	-0,04529	0,7180
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,04895	0,6963
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,004746	0,9698
Monosit ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,02777	0,8248
Eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,05792	0,6441
Bazofil ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,03568	0,7761
Nötrofil % (%)	-0,02431	0,8464
Lenfosit % (%)	0,05833	0,6417
Monosit % (%)	0,07870	0,5299
Eozinofil % (%)	-0,05154	0,6811
Bazofil % (%)	-0,01711	0,8915
Immatür granülosit ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,08693	0,4877
Immatür granülosit % (%)	-0,1295	0,3039

$p>0,05$, $n=75$, Pearson Korelasyon testi (<0,25 çok zayıf ilişki; 0,26-0,49 zayıf ilişki; 0,50-0,69 orta ilişki; 0,70-0,89 yüksek ilişki; 0,90-1,0 çok yüksek ilişki).

4.10. GRP78 Düzeyleri ile Karaciğer Hasarı ve İnflamatuvar Durumu Gösteren Skorlar Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden elde edilen sonuçlar ile AST/ALT, lenfosit/monosit, nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit oranları ile APRI ve FIB4 skoru hesaplanmıştır. Bu oran ve skorların GRP78 ile arasındaki ilişki Pearson's Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda GRP78 ile AST/ALT ($p=0,7837$), lenfosit/monosit ($p=0,5807$), nötrofil/lenfosit ($p=0,5788$), platelet/lenfosit ($p=0,9618$), APRI ($p=0,5638$) ve FIB4 ($p=0,3350$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Serum GRP78 düzeyleri ile karaciğer hasarı ve inflamatuvar durumu gösteren skorlar arasındaki ilişki

	GRP78	
	Pearson's r	p
AST/ALT	-0,03268	0,7837
Lenfosit/Monosit	0,06923	0,5807
Nötrofil/Lenfosit	-0,06958	0,5788
Platalet/Lenfosit	-0,006004	0,9618
APRI	0,07351	0,5638
FIB4	-0,1225	0,3350

$p>0,05$, $n=75$, Pearson Korelasyon testi ($<0,25$ çok zayıf ilişki; $0,26-0,49$ zayıf ilişki; $0,50-0,69$ orta ilişki; $0,70-0,89$ yüksek ilişki; $0,90-1,0$ çok yüksek ilişki).

4.11. Kaspaz-3 Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden glukoz, BUN, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, ALP, GGT, sodyum ve potasyum değerleri biyokimya otoanalizörü ile ölçülerek metabolik açıdan rutin biyokimya sonuçları değerlendirildikten sonra bu sonuçların Kaspaz-3 ile arasındaki ilişki Pearson's Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda Kaspaz-3 ile Kreatinin ($p=0,0129$) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ancak Kaspaz-3 ile glukoz ($p=0,4520$), BUN ($p=0,4755$), kreatinin GFR ($p=0,4807$), AST ($p=0,6526$), ALT ($p=0,9134$), ALP ($p=0,0704$), GGT ($p=0,5574$), sodyum ($p=0,7311$) ve potasyum ($p=0,9324$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Serum Kaspaz-3 düzeyleri ile rutin biyokimya değerleri arasındaki ilişki

	Kaspaz-3	
	Pearson's r	p
Glukoz (mg/dL)	-0,09273	0,4520
Üre (mg/dL)	-0,08867	0,4755
Kreatinin (mg/dL)	0,3046	0,0129*
Kreatinin GFR	-0,08832	0,4807
Aspartat transaminaz (AST) (U/L)	0,05358	0,6526
Alanin aminotransferaz (ALT) (u/L)	0,01287	0,9134
Alkalen fosfataz (ALP) (u/L)	-0,2635	0,0704
Gamma glutamil transferaz (GGT) (IU/L)	-0,07794	0,5574
Sodyum (Na) (mmol/L)	0,04931	0,7311
Potasyum (K) (mmol/L)	-0,01219	0,9324

*p<0,05, n=75, Pearson Korelasyon testi (<0,25 çok zayıf ilişki; 0,26-0,49 zayıf ilişki; 0,50-0,69 orta ilişki; 0,70-0,89 yüksek ilişki; 0,90-1,0 çok yüksek ilişki).

4.12. Kaspaz-3 Düzeyleri ile Tam Kan Sayım Değerleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği CV, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil%, lenfosit%, monosit%, eozinofil%, bazofil%, immatür granülosit, immatür granülosit % değerleri hemogram otoanalizörü ile ölçülmüştür. Ölçülen hematoloji test sonuçları ile Kaspaz-3 proteini arasındaki ilişki Pearson's Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda Kaspaz-3 ile lökosit sayısı (p=0,8012), eritrosit sayısı (p=0,2518), hemoglobin sayısı (p=0,6294), hematokrit sayısı (p=0,2490), ortalama eritrosit hacmi (p=0,9646), ortalama eritrosit hemoglobini (p=0,4583), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (p=0,2143), trombosit sayısı (p=0,8086), eritrosit hücre dağılım genişliği (p=0,9709), eritrosit hücre dağılım genişliği CV (p=0,9587), trombosit dağılım genişliği (p=0,2248), ortalama trombosit hacmi (p=0,2412), trombosit–büyük hücre oranı (p=0,2649), plateletcrit (p=0,4867), çekirdekli eritrosit sayısı (p=0,7509), çekirdekli % eritrosit sayısı (p=0,7389), nötrofil (p=0,7581), lenfosit (p=0,9208), monosit (p=0,7972), eozinofil (p=0,8498), bazofil (p=0,7870), nötrofil% (p=0,8486), lenfosit% (p=0,6730), monosit% (p=0,6622), eozinofil% (p=0,8804), bazofil% (p=0,9513), immatür granülosit (p=0,5307) ve

immatür granülosit% ($p=0,3184$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Serum Kaspaz-3 düzeyleri ile tam kan sayım değerleri arasındaki ilişki

	Kaspaz-3	
	Pearson's r	p
Lökosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,03159	0,8012
Eritrosit sayısı ($10^6/\mu\text{L}$)	0,1431	0,2518
Hemoglobin sayısı (g/dL)	0,06051	0,6294
Hematokrit sayısı (%)	0,1439	0,2490
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	0,005577	0,9646
Ortalama eritrosit hemoglobini (pg)	-0,09286	0,4583
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (g/dL)	-0,1549	0,2143
Trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	0,03040	0,8086
Eritrosit hücre dağılım genişliği (fL)	0,004575	0,9709
Eritrosit hücre dağılım genişliği CV (%)	-0,006503	0,9587
Trombosit dağılım genişliği (fL)	0,1514	0,2248
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	0,1463	0,2412
Trombosit –büyük hücre oranı (%)	0,1392	0,2649
Plateleterit (%)	0,08712	0,4867
Çekirdekli eritrosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,03982	0,7509
Çekirdekli % eritrosit sayısı (%)	-0,04180	0,7389
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,03864	0,7581
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,01248	0,9208
Monosit ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,03224	0,7972
Eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,02377	0,8498
Bazofil ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,03391	0,7870
Nötrofil % (%)	-0,02395	0,8486
Lenfosit % (%)	0,05293	0,6730
Monosit % (%)	0,05478	0,6622
Eozinofil % (%)	-0,01888	0,8804
Bazofil % (%)	0,007671	0,9513
Immatür granülosit ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,07855	0,5307
Immatür granülosit % (%)	-0,1257	0,3184

$p>0,05$, $n=75$, Pearson Korelasyon testi ($<0,25$ çok zayıf ilişki; $0,26-0,49$ zayıf ilişki; $0,50-0,69$ orta ilişki; $0,70-0,89$ yüksek ilişki; $0,90-1,0$ çok yüksek ilişki).

4.13. Kaspaz-3 Düzeyleri ile Karaciğer Hasarı ve İnflamatuvar Durumu Gösteren Skorlar Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden elde edilen sonuçlar ile AST/ALT, lenfosit/monosit, platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit oranları ile APRI ve FIB4 skoru hesaplanmıştır. Bu oran ve skorların Kaspaz-3 ile arasındaki ilişki Pearson's Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda Kaspaz-3 ile AST/ALT ($p=0,7116$), lenfosit/monosit ($p=0,4584$), nötrofil/lenfosit ($p=0,6354$), platelet/lenfosit ($p=0,9494$), APRI ($p=0,5736$) ve FIB4 ($p=0,3734$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Serum Kaspaz-3 düzeyleri ile karaciğer hasarı ve inflamatuvar durumu gösteren skorlar arasındaki ilişki

	Kaspaz-3	
	Pearson's r	p
AST/ALT	-0,04400	0,7116
Lenfosit/Monosit	0,09284	0,4584
Nötrofil/Lenfosit	-0,05945	0,6354
Platalet/Lenfosit	-0,007959	0,9494
APRI	0,07168	0,5736
FIB4	-0,1131	0,3734

$p>0,05$, $n=75$, Pearson Korelasyon testi ($<0,25$ çok zayıf ilişki; $0,26-0,49$ zayıf ilişki; $0,50-0,69$ orta ilişki; $0,70-0,89$ yüksek ilişki; $0,90-1,0$ çok yüksek ilişki).

4.14. İstihmin-1 Düzeyleri ile Rutin Biyokimya Değerleri Arasındaki Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden glukoz, BUN, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, ALP, GGT, sodyum ve potasyum değerleri biyokimya otoanalizörü ile ölçülerek metabolik açıdan rutin biyokimya sonuçları değerlendirildikten sonra bu sonuçların İstihmin-1 ile arasındaki ilişki Pearson's Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda İstihmin-1 ile Kreatinin ($p=0,0448$) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ancak İstihmin-1 ile glukoz ($p=0,1540$), BUN ($p=0,5320$), kreatinin GFR ($p=0,9660$), AST ($p=0,6251$), ALT ($p=0,4803$), ALP ($p=0,3903$), GGT ($p=0,3212$), sodyum ($p=0,9002$) ve potasyum ($p=0,4114$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona rastlanılamamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Serum İsthmin-1 düzeyleri ile rutin biyokimya değerleri arasındaki ilişki

	İsthmin-1	
	Pearson's r	p
Glukoz (mg/dL)	-0,1748	0,1540
Üre (mg/dL)	-0,07770	0,5320
Kreatinin (mg/dL)	0,2478	0,0448*
Kreatinin GFR	-0,005352	0,9660
Aspartat transaminaz (AST) (U/L)	-0,05815	0,6251
Alanin aminotransferaz (ALT) (u/L)	-0,08332	0,4803
Alkalen fosfataz (ALP) (u/L)	-0,1268	0,3903
Gamma glutamil transferaz (GGT) (IU/L)	-0,1314	0,3212
Sodyum (Na) (mmol/L)	0,01801	0,9002
Potasyum (K) (mmol/L)	-0,1175	0,4114

*p<0,05, n=75, Pearson Korelasyon testi (<0,25 çok zayıf ilişki; 0,26-0,49 zayıf ilişki; 0,50-0,69 orta ilişki; 0,70-0,89 yüksek ilişki; 0,90-1,0 çok yüksek ilişki).

4.15. İsthmin-1 Düzeyleri ile Tam Kan Sayım Değerleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği CV, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil%, lenfosit%, monosit%, eozinofil%, bazofil%, immatür granülosit ve immatür granülosit% değerleri hemogram otoanalizörü ile ölçülmüştür. Ölçülen hematoloji test sonuçları ile İsthmin-1 proteini arasındaki ilişki Pearson's Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda İsthmin-1 ile lökosit sayısı (p=0,3722), eritrosit sayısı (p=0,8092), hemoglobin sayısı (p=0,7706), hematokrit sayısı (p=0,6106), ortalama eritrosit hacmi (p=0,6137), ortalama eritrosit hemoglobini (p=0,8364), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (p=0,7934), trombosit sayısı (p=0,9222), eritrosit hücre dağılım genişliği (p=0,8371), eritrosit hücre dağılım genişliği (p=0,5281), trombosit dağılım genişliği (p=0,4340), ortalama trombosit hacmi (p=0,4244), trombosit –büyük hücre oranı (p=0,4687), plateletcrit (p=0,8434), çekirdekli eritrosit sayısı (p=0,5463), çekirdekli % eritrosit sayısı (p=0,5714), nötrofil (p=0,3752), lenfosit (p=0,7761), monosit (p=0,6746), eozinofil (p=0,2617), bazofil (p=0,6522), nötrofil% (p=0,6191), lenfosit% (p=0,3308),

monosit% (p=0,2663), eozinofil% (p=0,3476), bazofil% (p=0,5693), immatür granülosit (p=0,2392) ve immatür granülosit% (p=0,0902) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Serum İsthmin-1 düzeyleri ile tam kan sayım değerleri arasındaki ilişki

	İsthmin-1	
	Pearson's r	p
Lökosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,1116	0,3722
Eritrosit sayısı ($10^6/\mu\text{L}$)	0,03030	0,8092
Hemoglobin sayısı (g/dL)	0,03659	0,7706
Hematokrit sayısı (%)	0,06383	0,6106
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	0,06328	0,6137
Ortalama eritrosit hemoglobini (pg)	0,02591	0,8364
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (g/dL)	-0,03286	0,7934
Trombosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,01225	0,9222
Eritrosit hücre dağılım genişliği (fL)	-0,02580	0,8371
Eritrosit hücre dağılım genişliği CV (%)	-0,07905	0,5281
Trombosit dağılım genişliği (fL)	0,09793	0,4340
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	0,09999	0,4244
Trombosit –büyük hücre oranı (%)	0,09074	0,4687
Plateletcrit (%)	0,02478	0,8434
Çekirdekli eritrosit sayısı ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,07561	0,5463
Çekirdekli % eritrosit sayısı (%)	-0,07094	0,5714
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,1109	0,3752
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,03567	0,7761
Monosit ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,05265	0,6746
Eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,1402	0,2617
Bazofil ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,05651	0,6522
Nötrofil % (%)	-0,06232	0,6191
Lenfosit % (%)	0,1216	0,3308
Monosit % (%)	0,1388	0,2663
Eozinofil % (%)	-0,1175	0,3476
Bazofil % (%)	0,07132	0,5693
İmmatür granülosit ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,1469	0,2392
İmmatür granülosit % (%)	-0,2119	0,0902

p>0,05, n=75, Pearson Korelasyon testi (<0,25 çok zayıf ilişki; 0,26-0,49 zayıf ilişki; 0,50-0,69 orta ilişki; 0,70-0,89 yüksek ilişki; 0,90-1,0 çok yüksek ilişki).

4.16. İstihmin-1 Düzeyleri ile Karaciğer Hasarı ve İnflamatuvar Durumu Gösteren Skorlar Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kan örneklerinden elde edilen sonuçlar ile AST/ALT, lenfosit/monosit, platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit oranları ile APRI ve FIB4 skoru hesaplanmıştır. Bu sonuçların İstihmin-1 ile arasındaki ilişki Pearson's Korelasyon Analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda İstihmin-1 ile AST/ALT ($p=0,3280$), lenfosit/monosit ($p=0,8793$), nötrofil/lenfosit ($p=0,3696$), platelet/lenfosit ($p=0,9774$), APRI ($p=0,9363$) ve FIB4 ($p=0,2078$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Serum İstihmin-1 düzeyleri ile karaciğer hasarı ve inflamatuvar durumu gösteren skorlar arasındaki ilişki

	İstihmin-1	
	Pearson's r	p
AST/ALT	0,1161	0,3280
Lenfosit/Monosit	0,01906	0,8793
Nötrofil/Lenfosit	-0,1122	0,3696
Platalet/Lenfosit	-0,003559	0,9774
APRI	-0,01019	0,9363
FIB4	-0,1596	0,2078

$p>0,05$, $n=75$, Pearson Korelasyon testi ($<0,25$ çok zayıf ilişki; $0,26-0,49$ zayıf ilişki; $0,50-0,69$ orta ilişki; $0,70-0,89$ yüksek ilişki; $0,90-1,0$ çok yüksek ilişki).

4.17. İstihmin-1, GRP78 ve Kaspaz-3 Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

İstihmin-1 düzeyleri ile GRP78 ve Kaspaz-3 arasındaki ilişki Pearson's korelasyon analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız analiz sonucunda İstihmin-1 ile GRP78 ($p<0,0001$) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Benzer olarak İstihmin-1 ile Kaspaz-3 ($p<0,0001$) arasında da pozitif yönlü istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. İstihmin-1, GRP78 ve Kaspaz-3 arasındaki ilişki

	İstihmin-1	
	Pearson's r	p
GRP78	0,8187	<0,0001 ****
Kaspaz-3	0,7614	<0,0001 ****

**** $<0,0001$, $n=75$, Pearson Korelasyon testi ($<0,25$ çok zayıf ilişki; $0,26-0,49$ zayıf ilişki; $0,50-0,69$ orta ilişki; $0,70-0,89$ yüksek ilişki; $0,90-1,0$ çok yüksek ilişki)

5. TARTIŞMA

NAYKH hepatositlerde yağ birikimi ile meydana gelen, günümüzde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır [1,2]. NAYKH aşırı alkol tüketimi veya diğer kronik karaciğer hastalıklarından bağımsız gelişir [3]. Bu hastalık NAYKH olarak ortaya çıkabileceği gibi daha ciddi bir şekilde NASH'e ilerleyerek siroz veya hepatoselüler karsinom gibi durumları da beraberinde getirebilir [2]. Gittikçe artan NAYKH prevalansının Avrupa ülkelerinde %25, Asya'da %15-20 ve Amerika'da %30 olduğu bildirilmiştir [4,5]. NAYKH prevelans artışının, obezite ve T2DM artışları ile orantılı olduğu ifade edilmektedir [163]. Wigg ve arkadaşları yaptığı çalışmada NAYKH prevelansının %17-33 arasında olduğunu göstermişlerdir. Özellikle bu hastalığa eşlik eden obezite ile birlikte prevalansın %75'e kadar yükselebileceği ileri sürülmektedir [6]. Bunun yanında NASH sıklığının %3 civarında olduğu ve NASH'li bireylerin %30-40'ında hastalığın fibroz ve siroza kadar ilerlediği gözlemlenmiştir [2]. NAYKH'da, artan serbest yağ asitleri ve de novo hepatik lipogenez sebebiyle, hepatositlerde yüksek düzeyde trigliserit birikimi görülmektedir. Yapılan çalışmalar, NAYKH'nin lipotoksisite ile ilişkili mekanizmasının, çift vuruş hipotezi ile açıklanabileceğini belirtmektedir. Bu mekanizmada insülin direnci, NAYKH gelişimi ve ilerlemesindeki ana mekanizma olarak ileri sürülmektedir. Ortaya çıkan metabolik oksidatif stresin, otofaji ve inflamasyon ile NAYKH ilerlemesine neden olduğu ifade edilmektedir [170].

Cinsiyet yönünden yapılan popülasyon bazlı çalışmalarda NAYKH prevalansının erkeklerde %30-40, kadınlarda ise %15-20 oranında olduğu saptanmıştır [44]. Yazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAYKH görülme sıklığı, kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede düşük görülmüştür [171]. Fakat yapılan çalışmalar kadınlarda NAYKH'ın erkeklere göre daha az görülme durumunun menapoz sonrasında ortadan kalktığını bildirmiştir. Bu yüzden, NAYKH gelişmesi ve ilerlemesini azaltabilmesi adına kadınlara östrojen takviyesi önerilmiştir [172]. Benzer olarak Şenyiğit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAYKH grubunun 94'ü kadın (%63,5), 54'ü erkek (%36,5), sağlıklı grubun ise 76'sı kadın (%51), 73'ü erkek (%49) olarak tespit edilmiş ve erkeklerde NAYKH görülme oranı daha yüksek çıkmıştır [173]. Bu hastalığın en sık görüldüğü yaş aralığının 40-50 yaşlar olduğu belirtilmektedir [45]. Yapılan bir çalışmada NAYKH prevalansının yaş ile birlikte arttığı ve 60 yaşına kadar erkeklerde kadınlara göre daha yaygın olduğu bildirilmektedir [174]. Ülkemizde belirli yaş aralıklarını temsil eden bireylerle yapılan bir çalışmada ise NAYKH

görülme sıklığı yetişkinlerde %19,8-42, genç yetişkinlerde %10,6-23,2 ve çocuklarda ise %6-11,8 olduğu görülmüştür [175].

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda glukoz homeostazında görevli olabileceği düşünülen İsthmin-1 proteini düzeylerinin sağlıklı kontroller ile NAYKH'a sahip hastalar arasında nasıl değişim gösterdiğinin incelenmesi ve bu değişimin ER stres, apoptoz ve rutin testler ile olan korelasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla NAYKH tanısı olmayan sağlıklı bireyler kontrol grubuna alınmıştır. NAYKH tanısı olan hastalar ise grade-1 ve grade-2 olmak üzere iki grup halinde çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin cinsiyet dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunun %60'ının kadın, %40'ının erkek, grade-1 grubunun %60'ının kadın, %40'ının erkek ve grade-2 grubunun ise %48'inin kadın, %52'sinin erkek olduğu bulunmuştur. Özellikle grade-1 grubunda kadınların oranının daha yüksek olduğu gözlenirken, grade-2 grubunda ise erkek oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bireylerin yaş dağılımları değerlendirildiğinde ise kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalamaları $38,52 \pm 15,68$ yıl, grade-1 grubundaki bireylerin yaş ortalamaları $52,12 \pm 15,28$ yıl ve grade-2 grubundaki bireylerin yaş ortalamaları ise $49,64 \pm 14,44$ yıl olarak bulunmuştur. Özellikle grade-1 grubuna bakıldığında yaş ortalamasının kontrol grubuna kıyasla önemli oranda yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum yaş ilerledikçe NAYKH gelişiminin arttığını göstermektedir. Ancak hem kontrol ile grade-2 grubunda hem de gradeler arası yaş açısından bir anlamlılık bulunamamıştır.

NAYKH'ın tanılanması için biyopsi alınması sonrasında yapılan histopatolojik değerlendirme halen daha altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak biyopsi alınması invaziv bir işlem olması nedeniyle bazı komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bundan dolayı invaziv olmayan, klinikte ve sahada kolay erişilebilen testlere ihtiyaç duyulmaktadır [93]. NAYKH'ı önleme ve tedavi etmeye yönelik araştırmacıların invaziv olmayan prognostik biyobelirteçler bulma çabaları halen daha devam etmektedir [176]. Yapılan bir çalışmada ultrasonografik değerlendirme ile karaciğerde non-alkolik yağlı infiltrasyon tespit edilen hastalarda serum ALT ve GGT seviyelerinin anlamlı bir şekilde yükseldiği bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada serum AST değeri ile NAYKH arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir [177]. Şenyiğit ve arkadaşlarının NAYKH tanısı alan hastalar ile yaptığı çalışmada NAYKH ile glukoz, ALT, AST ve GGT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Aynı zamanda ALT, AST ve GGT değerleri karaciğer yağlanma şiddeti ile orantılı olarak anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Grade-1 ve grade-2 grupları

arasında glukoz, ALT ve GGT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur [173].

Oral ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada karaciğer biyopsisi ile NAYKH tanısı alan 220 hasta değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda hastaların yaş, üre ve total bilirubin düzeyleri ile karaciğer yağlanma derecesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bu bulgu, NAYKH'lı bireylerde üre düzeylerinin sağlıklı kontrollerle benzer olabileceğini desteklemektedir [178]. Almanya'da yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada ise ultrasonografik olarak değerlendirilen steatozu olan hastalar ile steatoz olmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında, steatozu olan bireylerin yaklaşık %10 daha yüksek serum ALT ve GGT seviyelerine sahip olduğu, ayrıca yaklaşık %3 daha yüksek serum AST değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir [179]. Benzer olarak Brezilya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada NAYKH hastalarında ALT, AST ve GGT düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla neredeyse %50 civarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir [180]. Hazer ve arkadaşlarının 357 çocuk ve ergen hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise NAYKH tanısı olanlar ile sağlıklı kontroller arasında glukoz düzeyleri açısından bir farklılık görülmemiştir [181]. Niu ve arkadaşlarının çalışmasında ise serum kreatinin konsantrasyonu, orta yaşlı ve yaşlı bireylerde NAYKH ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Normal aralıklarda bile olsa yüksek kreatinin seviyeleri, daha yüksek NAYKH riski ile ilişkilendirilmiştir [182].

Yaptığımız çalışmada hastalardan alınan kan örneklerinden glukoz, BUN, kreatinin, kreatinin GFR, AST, ALT, ALP, GGT, sodyum ve potasyum değerleri biyokimya otoanalizörü ile ölçülerek metabolik açıdan rutin biyokimya sonuçları değerlendirilmiştir. AST değerine bakıldığında grade-1 grubunun AST değerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde grade-2 grubunun da AST değerinin kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ancak grade-1 ile grade-2 grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. ALT değerine bakıldığında grade-1 grubunda kontrol grubuna kıyasla bu değer anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde grade-2 grubunun ALT değeri de kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak grade-1 ile grade-2 grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bununla beraber GGT değerine bakıldığında grade-2 grubunda bu değer kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak hem kontrol ile grade-1 arasında hem de grade-1 ile grade-2 grubu arasında bir farklılık

gözlemlenmemiştir. Glukoz, BUN, kreatinin, kreatinin GFR, ALP, sodyum ve potasyum değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu durum metabolik açıdan üç grubun birbirine benzer sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir.

Kan hücrelerinin NAYKH sürecindeki değişimleri tam olarak açıklanamamıştır [183]. İnflamasyon hepatositlerde bir stres tepkisine neden olmaktadır. Bu durum lipid birikimi ile steatoz ve inflamasyona yol açabilmektedir [184]. Nötrofil/lenfosit oranı kolayca erişilebilen ve düşük maliyetli bir inflamasyon göstergesidir [185]. Bu orandaki yükseliş, artan inflamasyonu ve NAYKH'ın ilerlemesini gösterebilir [183-185]. Gül ve arkadaşlarının NAYKH tanısı alan bireyler üzerinde yaptığı bir çalışmada hastalığın evrelerinin (grade-1, grade-2 ve grade-3) ilerlemesi ile beraber trombosit değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada nötrofil/lenfosit oranında ise anlamlı bir artış bulunmuştur [186]. Gökçe ve arkadaşlarının çalışmasında ise lökosit sayısı ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin kontrol grubuna göre grade 2-3 düzeydeki NAYKH vakalarında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmada nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranlarının kontrol, grade-1 ve grade 2-3 grupları arasında benzer olduğu gözlemlenmiştir [187].

Çalışmamızda hastalardan aldığımız kan örneklerinden lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği CV, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil%, lenfosit%, monosit%, eozinofil%, bazofil%, immatür granülosit ve immatür granülosit % değerleri hemogram otoanalizörü ile ölçülerek değerlendirilmiştir. Lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği CV, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil%, lenfosit%, monosit%, eozinofil%, bazofil% ve immatür granülosit değerleri açısından kontrol, grade-1 ve grade-2 grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu durum hematolojik açıdan üç grubun birbirine benzer sonuçlara

sahip olduğunu göstermektedir. Sadece immatür granülosit% düzeyleri kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir.

NAYKH'ın histolojik değerlendirmesinde altın standart yöntem biyopsidir. Fakat biyopsi yönteminin invaziv bir işlem olması ve majör komplikasyon riski nedeniyle invaziv olmayan, klinikte ve sahada erişimi kolay verilere dayanan tarama testleri geliştirilmektedir [93]. Hye ve arkadaşlarının NAYKH'lı çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada FIB4 ve APRI skorlarındaki artışın fibrozis derecesi ile paralellik gösterdiği bulunmuştur [188]. Yusuke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu çalışmayı destekler niteliktedir [189]. Ünsal ve arkadaşlarının çalışmasında ise APRI skoru steatoz şiddetinden ve metabolik sendromdan bağımsız olarak erkeklerde kadınlardan daha yüksek tespit edilmiştir [190]. Başka bir çalışmada elde edilen değiştirilmiş APRI (m-APRI) formülünde yaş ve serum albümin seviyelerini içeren basit bir APRI skoru modifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu skor viral hepatitte ileri fibrozu tahmin etmede APRI skorunun diğer skorlardan daha iyi performans gösterdiği öne sürülmüştür [191]. Ancak ABD'de yapılan başka bir kohort çalışmasında ise FIB-4 ve APRI'nin ileri fibroz ve siroz tanısında yetersiz kaldığı belirtilmiştir [192].

Hastalardan alınan kan örneklerinden elde edilen verilerle AST/ALT, lenfosit/monosit, platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit oranları ile APRI ve FIB4 skorları hesaplanmıştır. AST/ALT oranına bakıldığında grade-2 grubunun AST/ALT oranı kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Fakat kontrol grubu ile grade-2 grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Benzer şekilde grade-1 ile grade-2 grubu karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Lenfosit/monosit, platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit oranları ile APRI ve FIB4 skorları açısından sonuçlar değerlendirildiğinde kontrol, grade-1 ve grade-2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu sonuçlar karaciğer skorları yönünden üç grubun birbirine benzer profile olduğunu göstermektedir. Fakat karaciğer fonksiyon testleri NAYKH teşhisini tek başına koydurmada yeterli değildir. Bunun nedeni karaciğer fonksiyon testleri normal olan olgularda (AST, ALT, GGT) karaciğerin glukoz metabolizması ve insülin direncindeki değişiklikler ile hastalık şiddeti ve progresyonunun histolojik değerlendirmesi de dikkate alınmalıdır.

ER stres için bir belirteç olan GRP78, NAYKH'ın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. GRP78, NAYKH evrelerinden özellikle NASH'te artış göstermektedir. Bu durum GRP78'in NAYKH ilerlemesinde etkili olduğunu göstermektedir. GRP78, inflamasyon, hepatosit apoptozu ve makrofaj infiltrasyonu dahil olmak üzere NAYKH

şiddetinin temel belirteçleriyle de ilişkili bulunmuştur [142]. Aynı zamanda yapılan bir hücre kültürü çalışmasında GRP78 artışı ile ER stres arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır [143]. Yaş ile ER stresin etkileri üzerine yapılan bir çalışmada ise yaşlanma ile birlikte GRP78 aktivitesinde azalma ve buna bağlı ER stres riskinde artış gözlemlenmiştir. Bu durumun yaşa bağlı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmiştir [144]. Yapılan bir çalışma serum GRP78 seviyelerinin, NAYKH hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede arttığını göstermektedir [193]. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise GRP78'in protein ve mRNA seviyelerinin NASH grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, GRP78 ekspresyonu ALT, TNF α ve hepatosit apoptozu ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu bulgular GRP78'in NASH ve NAYKH patogenezinde önemli bir oyuncu olabileceğini düşündürmektedir [143]. Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise GRP78 ve ER stres proteinlerini azaltıcı etki gösteren silymarin tedavisinin NAYKH şiddetini hafiflettiği gösterilmiştir [194]. Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada yüksek yağlı diyetin dislipidemi ve hepatik fonksiyon bozukluğuna neden olarak NAYKH oluşturduğu ve serum GRP78 seviyelerinde artışa sebep olduğu bildirilmiştir. Ancak sonrasında uygulanan aerobik egzersizin ER stres proteini olan GRP78 düzeylerini düşürerek NAYKH'ı hafiflettiği sonucuna varılmıştır [194]. Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada ise NASH'li sıçanların karaciğerinde GRP78 proteini ve mRNA seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca GRP78 seviyelerinin ALT, TNF α , CD68 ve hepatosit apoptoz seviyeleriyle pozitif korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir [143].

Çalışmamızda NAYKH gelişiminde serum GRP78 düzeylerinin nasıl etkilendiği ELISA yöntemi ile ölçülerek değerlendirilmiştir. Gruplar GRP78 proteini açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında, kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. GRP78 proteini ile rutin biyokimya değerleri, tam kan sayım değerleri, karaciğer hasarı ve inflamatuvar durumu gösteren skorlar arasındaki korelasyonlar Pearson's Analizi ile belirlenmiştir. GRP78 proteini ile rutin biyokimya sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde GRP78 ile Kreatinin arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur ($p= 0,0107$). Ancak GRP78 ile glukoz, BUN, kreatinin GFR, AST, ALT, ALP, GGT, sodyum ve potasyum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Benzer şekilde GRP78 ile tam kan sayım değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde GRP78 ile lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama

eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği CV, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil%, lenfosit%, monosit%, eozinofil%, bazofil%, immatür granülosit ve immatür granülosit % değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Ayrıca GRP78 ile karaciğer hasarı ve inflamatuvar durumu gösteren skorlar arasında yaptığımız değerlendirme sonucunda da GRP78 ile AST/ALT, lenfosit/monosit, nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit, APRI ve FIB4 arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır.

Apoptoz dokulardaki hücrenin kendi kendini programlı bir şekilde yok ettiği, düzenlenmesinde birçok genin rol aldığı bir hücre ölüm şeklidir [22]. ER stresin çok uzun ve şiddetli seyretmesi sonucu UPR'nin yetersiz kaldığı NAYKH gibi birçok kronik hastalıkta apoptozun devreye girdiği bildirilmiştir [23,24]. Hepatosit apoptoz oranları NASH hastalarında yüksek düzeyde gözlemlenirken hastalığın şiddeti ile orantılı olarak artış görülmektedir [21]. Yapılan bir çalışmada NAYKH hastalarının serumlarında hem Kaspaz-3 hem de bu enzim tarafından oluşturulan sitokeratin-18 (CK-18) fragmanlarının ölçülmesiyle NAYKH tanısının non-invaziv olarak yapılabileceği belirtilmektedir. Bu biyobelirteçler NAYKH hastalarında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ve hastalığın şiddetiyle pozitif korelasyon göstermiştir [196]. Shiffman ve arkadaşları tarafından yürütülen bir randomize klinik çalışmada emricasan adlı pan-kaspaz inhibitörünün NAYKH'lı kişilerde ALT düzeylerini ve Kaspaz-3 aktivitesini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu durum Kaspaz-3 aktivitesinin ALT düzeyleriyle ilişkili olduğunu ve apoptozun karaciğer enzim düzeylerini etkileyebileceğini düşündürmektedir [197]. Bir başka çalışmada ise NASH'li hastalarda Kaspaz-3 aktivitesinin basit steatoz ve kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda Kaspaz-3'ün NAYKH'lı hastalardaki fibrozis evreleri ile anlamlı pozitif bir korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir. Kaspaz-3'ün NASH'ı basit steatozdan doğru bir şekilde ayırt ettiği bildirilmiştir [198]. Yapılan bir başka çalışmada ise karaciğer hasarının aracısı proapoptotik bir sitokin olan TNF'nin NASH'li hastalarda artış gösterdiği gözlemlenmiştir [199].

Çalışmamızda NAYKH gelişiminde serum Kaspaz-3 düzeylerinin nasıl etkilendiği ELISA yöntemi ile ölçülerek değerlendirilmiştir. Gruplar Kaspaz-3 proteini açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında, kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında da anlamlı bir

farklılık gözlemlenmemiştir. Yaptığımız çalışmada Kaspaz-3 proteini ile rutin biyokimya değerleri, tam kan sayım değerleri, karaciğer hasarı ve inflamatuvar durumu gösteren skorlar arasındaki korelasyonlar Pearson's Analizi ile ölçülmüştür. Kaspaz-3 proteini ile rutin biyokimya değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Kaspaz-3 ile Kreatinin arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur ($p= 0,0129$). Ancak Kaspaz-3 ile glukoz, BUN, kreatinin GFR, AST, ALT, ALP, GGT, sodyum ve potasyum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Benzer şekilde Kaspaz-3 ile tam kan sayım değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Kaspaz-3 ile lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği CV, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit –büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil%, lenfosit%, monosit%, eozinofil%, bazofil%, immatür granülosit ve immatür granülosit % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Kaspaz-3 ile karaciğer hasarı ve inflamatuvar durumu gösteren skorlar arasında yaptığımız analiz sonucunda ise Kaspaz-3 ile AST/ALT, lenfosit/monosit, nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit, APRI ve FIB4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

İsthmin-1, 2021'de glukoz alımı ve lipid metabolizmasında önemli rol oynayan, adipositlerde bulunan bir adipokin olarak tanımlanmıştır. İsthmin-1, hepatositleri lipojenik bir durumdan protein sentezi durumuna geçirerek karaciğerdeki lipid birikimini önlemektedir. İsthmin-1'in bir adipokin olarak NAYKH'da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Jiang ve arkadaşları İsthmin-1'i, adipositler ve kas hücreleri tarafından glukoz alımını sağlayan, lipogenezi baskılayan ve hepatositlerde insülin bağımsız bir şekilde protein sentezini uyaran benzersiz bir adipokin olarak tanımlamışlardır [25]. İsthmin-1, fosfoinositid 3-kinaz-protein kinaz B (AKT) sinyalini aktive ederek etki göstermektedir [200]. Hu ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada İsthmin-1'in kardiyak disfonksiyonu ve inflamasyonu önemli ölçüde engellediği bildirilmiştir [201]. Başka bir araştırmada ise İsthmin-1'in lipid sentezini baskılaması ve protein sentezini artırması ile karaciğer yağlanması azalttığı belirtilmiştir [25]. Ek olarak İsthmin-1'in glukoz alımını artırması sonucunda glukoz toleransını ve karaciğer steatozunu iyileştirdiği gösterilmiştir [25]. T2DM üzerine yapılan bir çalışmada ise İsthmin-1'in metabolik sendrom ve T2DM

hastalarında serum düzeylerinin, NAYKH ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, İsthmin-1 düzeylerinin BKİ, total kolesterol ve HDL ile bağımsız olarak ilişkili olduğu da belirtilmiştir [202].

Çalışmamızda NAYKH gelişiminde serum İsthmin-1 düzeylerinin nasıl etkilendiği ELISA yöntemi ile ölçülerek değerlendirilmiştir. Çalışmamızda gruplar İsthmin-1 proteini açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grade-1 grubu arasında, kontrol grubu ile grade-2 grubu arasında ve grade-1 grubu ile grade-2 grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. İsthmin-1 proteini ile rutin biyokimya değerleri, tam kan sayım değerleri, karaciğer hasarı ve inflamatuvar durumu gösteren skorlar arasındaki korelasyonlar Pearson's Analizi ile ölçülmüştür. İsthmin-1 proteini ile rutin biyokimya değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde İsthmin-1 ile Kreatinin arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur ($p=0,0448$). Ancak İsthmin-1 ile glukoz, BUN, kreatinin GFR, AST, ALT, ALP, GGT, sodyum ve potasyum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir. Benzer şekilde İsthmin-1 ile tam kan sayım değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de İsthmin-1 ile lökosit sayısı, eritrosit sayısı, hemoglobin sayısı, hematokrit sayısı, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, eritrosit hücre dağılım genişliği, eritrosit hücre dağılım genişliği CV, trombosit dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit-büyük hücre oranı, plateletcrit, çekirdekli eritrosit sayısı, çekirdekli % eritrosit sayısı, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil%, lenfosit%, monosit%, eozinofil%, bazofil%, immatür granülosit ve immatür granülosit % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona rastlanılamamıştır. İsthmin-1 ile karaciğer hasarı ve inflamatuvar durumu gösteren skorlar arasında yaptığımız analiz sonucunda ise İsthmin-1 ile AST/ALT, lenfosit/monosit, nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit, APRI ve FIB4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır.

Bunun yanında İsthmin-1 düzeyleri ile GRP78 ve Kaspaz-3 arasındaki ilişki korelasyonlar Pearson's korelasyon analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Yaptığımız analiz sonucunda İsthmin-1 ile GRP78 ($p<0,0001$) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Benzer olarak İsthmin-1 ile Kaspaz-3 ($p<0,0001$) arasında da pozitif yönlü istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Özellikle yapılan çalışmalarda İsthmin-1'in hedef hücrelerdeki etkisini GRP78 üzerinden gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir. Bu çalışma ile

bu iki parametre arasındaki ileri düzeyde gözlemlenen korelasyon bu sonucu doğrulamaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada özellikle grade-1 grubuna bakıldığında yaş ortalamasının kontrol grubuna kıyasla önemli oranda yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum yaş ilerledikçe NAYKH gelişiminin arttığını göstermektedir.

NAYKH hastalarında AST, ALT, GGT ve AST/ALT oranlarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

İsthmin-1, GRP-78 ve Kaspaz-3 değerleri açısından kontrol, grade-1 ve grade-2 grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu durum protein düzeyleri bakımından üç grubun birbirine benzer sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmamız kapsamında ölçülen protein düzeyleri ile rutin biyokimya değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde İsthmin-1, GRP78 ve Kaspaz-3 proteinleri ile serum kreatinin değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

İsthmin-1, Kaspaz-3 ve GRP78 değerlerinin rutin biyokimya, hematoloji testleri, karaciğer hasarı ve inflamatuvar durumu gösteren skorlar ile anlamlı bir korelasyon göstermediği bulunmuştur.

İsthmin-1 proteininin Kaspaz-3 ve GRP78 ile olan korelasyonları değerlendirildiğinde pozitif yönlü ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Çalışmamızda İsthmin-1 düzeylerinin NAYKH ile azalış gösterdiği bulunmuştur. Fakat İsthmin-1'in gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak bir anlamlılığa rastlanılamamıştır. Bunun nedeni olarak çalışmamızın sınırlı popülasyonda yapılması ve elde edilen yüksek standart sapma değerleri gösterilebilir.

Bu bulgular sonucunda İsthmin-1 proteininin NAYKH gelişiminde etkin bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. Özellikle bu proteinin GRP78 ve Kaspaz-3 proteinleriyle olan anlamlı düzeydeki korelasyonları NAYKH patogenezinde önemli bir rol oynayan ER stres ilişkili apoptoz üzerinde düzenleyici bir rolü olabileceğini göstermektedir. Çalışmamız, İsthmin-1 proteininin NAYKH gelişimindeki değişimlerinin hastalık patogenezinin daha iyi aydınlatılmasında ümit vaat eden potansiyel bir biyobelirteç olabileceğine dair fikirler vermektedir. Ancak daha geniş hasta popülasyonlarında çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Paschos, P. and Paletas, K. (2009). Non Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Hippokratia*, 13(1), 9-19.
2. Manne, V., Handa, P. and Kowdley, K.V. (2008). Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Liver Disease*, 22(1), 23-37.
3. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Diehl, A.M., Brunt, E.M., Cusi, K. and Sanyal, A.J. (2012). The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by The American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 142(7), 1592-1609.
4. Louvet, A., Wartel, F., Castel, H., Dharancy, S., Hollebecque, A., Canva-Delcambre, V. and Mathurin, P. (2009). Infection in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis Treated with Steroids: Early Response To Therapy is The Key Factor. *Gastroenterology*, 137(2), 541-548.
5. Fazel, S., Hayes, A.J., Bartellas, K., Clerici, M. and Trestman, R. (2016). Mental Health of Prisoners: Prevalence, Adverse Outcomes and Interventions. *The Lancet Psychiatry*, 3(9), 871-881.
6. Wigg, A.J., Roberts-Thomson, I.C., Dymock, R.B., Mccarthy, P.J., Grose, R.H. and Cummins, A.G. (2001). The Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth, Intestinal Permeability, Endotoxaemia and Tumour Necrosisfactor in The Pathogenesis of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Gut*, 48(2), 206-211.
7. Buzzetti, E., Lombardi, R., De Luca, L. and Tsochatzis, E.A. (2015). Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Endocrinology*, 2015(1), 343828.
8. Pessayre, D. (2007). Role of Mitochondria in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22, 20-27.
9. Sonsuz, A. (2007). *Non-alkolik Karaciğer Yağlanması*. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 58(1), 91-98.
10. Myers, R. P., Pomier-Layrargues, G., Kirsch, R., Pollett, A., Beaton, M., Levstik, M. and Elkashab, M. (2012). Discordance in fibrosis Staging Between Liver Biopsy and Transient Elastography Using The Fibroscan XL Probe. *Journal of Hepatology*, 56(3), 564-570.
11. Saadeh, S., Younossi, Z.M., Remer, E.M., Gramlich, T., Ong, J.P., Hurley, M. and Sheridan, M.J. (2002). The Utility of Radiological Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 123(3), 745-750.

12. Oseini, A.M., and Sanyal, A.J. (2017). Therapies in Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Liver International*, 37, 97-103.
13. Hacıyanlı, M., Kamer, E. ve Damburacı, N. (2010). *Karaciğerin Cerrahi Anatomisi*. Çoşkun Polat (ed.), Nobel Tıp Kitapevleri, İzmir.
14. Saldıran, T.Ç., Mutluay, F.K., Yağci, İ. ve Yılmaz, Y. (2020). Impact of Aerobic Training with and without Whole-Body Vibration Training On Metabolic Features and Quality of Life in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *Annales D'endocrinologie*, 81(5), 493-499.
15. Marin-Alejandre, B.A., Abete, I., Cantero, I., Monreal, J.I., Elorz, M. and Herrero, J.I. (2019). The Metabolic and Hepatic Impact of Two Personalized Dietary Strategies in Subjects with Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Fatty Liver in Obesity (Flio) Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 11(10), 2543.
16. Schröder, M. and Kaufman, R.J. (2005). ER Stress and The Unfolded Protein Response. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 569(1-2), 29-63.
17. Seydel, Ş. ve Aksoy, K. (2012). Endoplazmik Retikulum Stresi ve Apoptozis Mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 21(4), 221-235.
18. Malhi, H. and Kaufman, R.J. (2011). Endoplasmic Reticulum Stress in Liver Disease. *The Journal of Hepatology*, 54(4), 795-809.
19. Ron, D. and Walter, P. (2007). Signal Integration in The Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(7), 519-529.
20. Galligan, J.J., Fritz, K.S., Backos, D.S., Shearn, C.T., Smathers, R.L., Jiang, H. and Petersen, D.R. (2014). Oxidative Stress-Mediated Aldehyde Adduction of GRP78 in a Mouse Model of Alcoholic Liver Disease: Functional Independence of Atpase Activity and Chaperone Function. *Free Radical Biology and Medicine*, 73, 411-420.
21. Chen, M., Zhang, Y., Yu, V.C., Chong, Y.S., Yoshioka, T. and Ge, R. (2014). Isthmin Targets Cell-Surface GRP78 and Triggers Apoptosis Via Induction of Mitochondrial Dysfunction. *Cell Death&Differentiation*, 21(5), 797-810.
22. Taylor, R.C., Cullen, S.P. and Martin, S.J. (2008). Apoptosis: Controlled Demolition at The Cellular Level. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(3), 231-241.
23. Demirel, T., Sozen, E., Sahin, A., Karademir, B. ve Ozer, N.K. (2017). ER Stress Related Lipid Accumulation and Apoptotic Cell Death in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 108, 58.
24. Chen, S.N., Tan, Y., Xiao, X.C., Li, Q., Wu, Q., Peng, Y.Y. and Dong, M.L. (2021). Deletion of TLR4 Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Acute Liver Injury by Inhibiting Inflammation and Apoptosis. *Acta Pharmacologica Sinica*, 42(10), 1610-1619.

25. Jiang, Z., Zhao, M., Voilquin, L., Jung, Y., Aikio, M.A., Sahai, T. and Svensson, K.J. (2021). Isthmin-1 is an Adipokine That Promotes Glucose Uptake and Improves Glucose Tolerance and Hepatic Steatosis. *Cell Metabolism*, 33(9), 1836-1852.
26. Buzzetti, E., Pinzani, M., and Tsochatzis, E.A. (2016). The Multiple-Hit Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Metabolism*, 65(8), 1038-1048.
27. Powell, E.E., Wong, V.W.S. and Rinella, M. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*, 397(10290), 2212-2224.
28. Li W. and Alazawi W. (2020). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Medicine*, 20(5):509–12.
29. Festi, D., Schiumerini, R., Marzi, L., Di Biase, A.R., Mandolesi, D., Montrone, L. and Colecchia, A. (2013). The Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease–Availability And Accuracy of Non-Invasive Methods. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 37(4), 392-400.
30. Ludwig, J., Viggiano, T.R., McGill, D.B. and Ott B.J. (1980). Nonalcoholic Steatohepatitis Mayo Clinic Experiences with A Hitherto Unnamed Disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 55(7), 434-438.
31. Adinolfi, L.E., Durante-Mangoni, E., Zampino, R. and Ruggiero, G. (2005). Hepatitis C Virus-Associated Steatosis–Pathogenic Mechanisms and Clinical Implications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 22, 52-55.
32. Sheth, S.G., Gordon, F.D. and Chopra, S. (1997). Nonalcoholic steatohepatitis. *Annals of Internal Medicine*, 126(2), 137-145.
33. Benedict, M. and Zhang, X. (2017). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Expanded Review. *World Journal of Hepatology*, 9(16), 715.
34. Younossi, Z., Anstee, Q.M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M. and Bugianesi, E. (2018). Global Burden of NAFLD and NASH: Trends, Predictions, Risk Factors and Prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(1), 11-20.
35. Eslam, M., Newsome, P.N., Sarin, S.K., Anstee, Q.M., Targher, G., Romero-Gomez, M. and George, J. (2020). A New Definition for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: An International Expert Consensus Statement. *Journal of Hepatology*, 73(1), 202-209.
36. Chen, L., Tao, X., Zeng, M., Mi, Y. and Xu, L. (2024). Clinical and Histological Features Under Different Nomenclatures of Fatty Liver Disease: NAFLD, MAFLD, MASLD and MetALD. *Journal of Hepatology*, 80(2), 64-66.
37. Mitra, A. and Ray, S. (2020). High-Titre ANA Positivity in NAFLD: An Uncommon Presentation of A Common Disease. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 7(9), 1714.

38. Spiers, J., Brindley, J.H., Li, W. and Alazawi, W. (2022). What's New in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease? *Frontline Gastroenterology*, 13(1), 102-108.
39. Neuschwander-Tetri, B.A. (2017). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *BMC Medicine*, 15, 1-6.
40. Khan, A., Ross, H.M., Parra, N.S., Chen, S.L., Chauhan, K., Wang, M. and Halegoua-Demarzio, D. (2022). Risk Prevention and Health Promotion for Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases (NAFLD). *Livers*, 2(4), 264-282.
41. Rinella, M.E., Lazarus, J.V. and Ratziu, V. (2023). NAFLD Nomenclature Consensus Group. A Multisociety Delphi Consensus Statement On New Fatty Liver Disease Nomenclature. *Hepatology*, 78,1966-86.
42. Vancells Lujan, P., Vinas Esmel, E. and Sacanella Meseguer, E. (2021). Overview of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and The Role of Sugary Food Consumption and Other Dietary Components in Its Development. *Nutrients*, 13(5), 1442.
43. Yilmaz, Y. and Younossi, Z.M. (2014). Obesity-Associated Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinics In Liver Disease*. 18 (1), 22.
44. Oliveira, C.P., De Lima Sanches, P., De Abreu-Silva, E.O. and Marcadenti, A. (2016). Nutrition and Physical Activity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Diabetes Research*, 2016(1), 4597246.
45. Chowdhury, A. and Younossi, Z.M. (2016). Global Epidemiology and Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Bench To Bedside. *Springer International Publishing*, 21-40.
46. Mantovani, A., Zusi, C., Dalbeni, A., Grani, G. and Buzzetti, E. (2020). Risk of Kidney Dysfunction in NAFLD. *Current Pharmaceutical Design*, 26(10), 1045-1061.
47. Rinella, M.E. (2015). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Jama*, 313(22), 2263-2273.
48. Day, C.P. and James, O.F. (1998). Steatohepatitis: A Tale of Two "Hits"? *Gastroenterology*, 114(4), 842-845.
49. Friedman, S.L., Neuschwander-Tetri, B.A., Rinella, M. and Sanyal, A.J. (2018). Mechanisms of NAFLD Development and Therapeutic Strategies. *Nature Medicine*, 24(7), 908-922.
50. Shabalala, S.C., Dlodla, P.V., Mabasa, L., Kappo, A.P., Basson, A.K., Pheiffer, C. and Johnson, R. (2020). The Effect of Adiponectin in The Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and The Potential Role of Polyphenols in The Modulation of Adiponectin Signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110785.

51. Perumpail, B.J., Khan, M.A., Yoo, E.R., Cholankeril, G., Kim, D. and Ahmed, A. (2017). Clinical Epidemiology and Disease Burden of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23(47), 8263.
52. Younossi, Z.M. (2018). The Epidemiology of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Liver Disease*, 11(4), 92-94.
53. Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N. ve diğerleri (2013). Twelve-year Trends in the Prevalence and Risk Factors of Diabetes and Prediabetes in Turkish Adults. *European Journal of Epidemiology*, 28, 169-180.
54. Kaya, A., Bayraktar, F., Tütüncü, N. B., Dağdelen, S., Güllü, S. ve Siva, Z. O. (2018). NASH Çalışmayı Sonuç Raporu. *Türkiye Diyabet Vakfı*, 3-62.
55. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M. and et al (2018). The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From The American Association For The Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328–357.
56. Cotter, T.G. and Rinella, M. (2020). Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of The Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1851-1864.
57. Loomis, A.K., Kabadi, S., Preiss, D., Hyde, C., Bonato, V., St Louis, M. and et al. (2016). Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(3), 945–952.
58. Fabbrini, E., Sullivan, S. and Klein, S. (2010). Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic and Clinical Implications. *Hepatology*, 51(2), 679–689.
59. Van Der Poorten, D., Milner, K.L., Hui, J., Hodge, A., Trenell, M.I., Kench, J.G. and et al. (2008). Visceral Fat: A Key Mediator of Steatohepatitis In Metabolic Liver Disease. *Hepatology*, 48(2), 449–457.
60. Conus, F., Allison, D.B., Rabasa-Lhoret, R., St-Onge, M., St-Pierre, D.H., Tremblay-Lebeau, A. and et al. (2004). Metabolic and Behavioral Characteristics of Metabolically Obese But Normal-Weight Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(10), 5013–5020.
61. Eguchi, Y., Mizuta, T., Sumida, Y., Ishibashi, E., Kitajima, Y., Isoda, H. and et al. (2011). The Pathological Role of Visceral Fat Accumulation in Steatosis, Inflammation, and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Gastroenterology*, 46(1), 70–78.
62. Kahn, C.R., Wang, G. and Lee, K.Y. (2019). Altered Adipose Tissue and Adipocyte Function in The Pathogenesis of Metabolic Syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 129(10), 3990–4000.

63. Yu, S.J., Kim, W., Kim, D., Yoon, J.H., Lee, K., Kim, J.H. and et al. (2015). Visceral Obesity Predicts Significant Fibrosis In Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicine (Baltimore)*, 94(48), e2159.
64. Park, B.J., Kim, Y.J., Kim, D.H., Kim, W., Jung, Y.J., Yoon, J.H. and et al. (2008). Visceral Adipose Tissue Area Is An Independent Risk Factor For Hepatic Steatosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23(6), 900–907.
65. Hamaguchi, M., Kojima, T., Itoh, Y., Harano, Y., Fujii, K., Nakajima, T. and et al. (2007). The Severity of Ultrasonographic Findings in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Reflects The Metabolic Syndrome and Visceral Fat Accumulation. *American Journal of Gastroenterology*, 102(12), 2708–2715.
66. Barb, D., Bril, F., Kalavalapalli, S. and Cusi, K. (2019). Plasma Fibroblast Growth Factor 21 Is Associated with Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis In Patients with Obesity and Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(8), 3327–3336.
67. Bazick, J., Donithan, M., Neuschwander-Tetri, B.A., Kleiner, D., Brunt, E.M., Wilson, L. and et al. (2015). Clinical Model For NASH and Advanced Fibrosis In Adult Patients with Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD. *Diabetes Care*, 38(7), 1347–1355.
68. Ajmera, V., Cepin, S., Tesfai, K., Hofflich, H., Cadman, K., Lopez, S. and et al. (2023). A Prospective Study On The Prevalence of NAFLD, Advanced Fibrosis, Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma In People with Type 2 Diabetes. *Journal of Hepatology*, 78(3), 471–478.
69. Morrison, A.E., Zaccardi, F., Khunti, K. and Davies, M.J. (2019). Causality Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis with Bias Analysis. *Liver International*, 39(3), 557–567.
70. Lomonaco, R., Bril, F., Portillo-Sanchez, P., Ortiz-Lopez, C., Orsak, B., Biernacki, D. and et al. (2016). Metabolic Impact of Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 39(4), 632–638.
71. Cusi, K., Sanyal, A.J., Zhang, S., Hartman, M.L., Bue-Valleskey, J.M., Hoogwerf, B.J. and et al. (2017). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Prevalence and Its Metabolic Associations In Patients with Type 1 Diabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 19(11), 1630–1634.
72. Sanyal, A.J., Van Natta, M.L., Clark, J., Neuschwander-Tetri, B.A., Diehl, A., Dasarathy, S. and et al (2021). Prospective Study of Outcomes In Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *New England Journal of Medicine*, 385(17), 1559–1572.
73. Singh, S., Allen, A.M., Wang, Z., Prokop, L.J., Murad, M.H. and Loomba, R. (2015). Fibrosis Progression In Nonalcoholic Fatty Liver Vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A

- Systematic Review and Meta-Analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(4), 643–654.
74. Patel, S., Siddiqui, M.B., Roman, J.H., Zhang, E., Lee, E., Shen, S. and et al. (2021). Association Between Lipoprotein Particles and Atherosclerotic Events In Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(10), 2202–2204.
 75. Mantovani, A., Byrne, C.D., Bonora, E. and Targher, G. (2018). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*, 41(2), 372–382.
 76. Siddiqui, M.S., Fuchs, M., Idowu, M.O., Luketic, V.A., Boyett, S., Sargeant, C. and et al. (2015). Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Progression To Cirrhosis Are Associated with Atherogenic Lipoprotein Profile. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(5), 1000–1008.
 77. Wu, K.T., Kuo, P.L., Su, S.B., Chen, Y.Y., Yeh, M.L., Huang, C.I. and et al. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease Severity is Associated with The Ratios of Total Cholesterol and Triglycerides To High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Journal of Clinical Lipidology*, 10(2), 420–425.
 78. Fan, N., Peng, L., Xia, Z., Zhang, L., Song, Z., Wang, Y. and et al. (2019). Triglycerides To High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio As A Surrogate For Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 39.
 79. Fukuda, Y., Hashimoto, Y., Hamaguchi, M., Fukuda, T., Nakamura, N., Ohbora, A. and et al. (2016). Triglycerides To High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Is An Independent Predictor of Incident Fatty Liver: A Population-Based Cohort Study. *Liver International*, 36(5), 713–720.
 80. Ma, W., Wu, W., Wen, W., Xu, F., Han, D., Lyu, J. and et al. (2022). Association of NAFLD with Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Large-Scale Prospective Cohort Study Based On UK Biobank. *Therapeutic Advances In Chronic Disease*, 13, 20406223221122478.
 81. Mantovani, A., Rigamonti, A., Bonapace, S., Bolzan, B., Pernigo, M., Morani, G. and Targher, G. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Ventricular Arrhythmias In Patients with Type 2 Diabetes Referred For Clinically indicated 24-Hour Holter Monitoring. *Diabetes Care*, 39(8), 1416–1423.
 82. Canada, J.M., Abbate, A., Collen, R., Billingsley, H., Buckley, L.F., Carbone, S. and et al. (2019). Relation of Hepatic Fibrosis In Nonalcoholic Fatty Liver Disease To Left Ventricular Diastolic Function and Exercise Tolerance. *American Journal of Cardiology*, 123(3), 466–473.
 83. Villanova, N., Moscatiello, S., Ramilli, S., Bugianesi, E., Magalotti, D., Vanni, E. and et al (2005). Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Risk Profile In Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, 42(2), 473–480.

84. Duell, P.B., Welty, F.K., Miller, M., Chait, A., Hammond, G., Ahmad, Z. and et al. (2022). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 42(6), 168-85.
85. Musso, G., Gambino, R., Tabibian, J.H., Ekstedt, M., Kechagias, S., Hamaguchi, M. and et al. (2014). Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine*. 11(7), 1001680.
86. Charatcharoenwitthaya, P., Karaketklang, K. and Aekplakorn, W. (2020). Cigarette Smoking Increased Risk of Overall Mortality in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Frontiers in Medicine*, 7, 604919.
87. Vilarinho, S., Ajmera, V., Zheng, M. and Loomba, R. (2021). Emerging Role of Genomic Analysis in Clinical Evaluation of Lean Individuals with NAFLD. *Hepatology*, 74:2241–50.
88. TKAD Yağlı Karaciğer Hastalıkları Çalışma Grubu. (2021). NAFLD Klinik Rehberi. *Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği*.
89. Pellegrinelli, V., Carobbio, S. and Vidal-Puig, A. (2016). Adipose Tissue Plasticity: How Fat Depots Respond Differently To Pathophysiological Cues. *Diabetologia*, 59(6), 1075-1088.
90. Angulo, P., Keach, J.C., Batts, K.P. and Lindor, K.D. (1999). Independent Predictors of Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 30(6),1356-1362.
91. Fujioka K. (2015). Current and Emerging Medications for Overweight or Obesity in People with Comorbidities. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(11), 1021-1032.
92. Sberna, A.L., Bouillet, B., Rouland, A., Brindisi, M. C., Nguyen, A., Mouillot, T. and Petit, J.M. (2018). European Association For The Study of The Liver (EASL), European Association for The Study of Diabetes (EASD) and European Association for The Study of Obesity (EASO) Clinical Practice Recommendations for The Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Evaluation of Their Application in People with Type 2 Diabetes. *Diabetic Medicine*, 35(3), 368-375.
93. Riazi, K., Raman, M., Taylor, L., Swain, M.G. and Shaheen, A.A. (2019). Dietary Patterns and Components in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): What Key Messages Can Health Care Providers offer? *Nutrients*. 11(12), 2878
94. Bedogni, G., Kahn, H., Bellentani, S. and Tiribelli, C. (2010). A Simple Index of Lipid Overaccumulation is A Good Marker of Liver Steatosis. *BMC Gastroenterology*. 10, 98.
95. Fuyan, S., Jing, L., Wenjun, C., Zhijun, T., Weijing, M. and Wang, S. (2013). Fatty Liver Disease Index: A Simple Screening Tool To Facilitate Diagnosis of Nonalcoholic Fatty

- Liver Disease in The Chinese Population. *Digestive Diseases and Science*. 58(11), 3326-34.
96. Lee, J.H., Kim, D., Kim, H.J., Lee, C.H., Yang, J.I., Kim, W. and Lee, H.S. (2010). Hepatic Steatosis Index: A Simple Screening Tool Reflecting Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive and Liver Disease*, 42(7), 503-508.
 97. Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L., Masutti, F., Passalacqua, M., Castiglione, A. and et al (2006). The Fatty Liver Index: A Simple and Accurate Predictor of Hepatic Steatosis in The General Population. *BMC Gastroenterology*, 6, 1-7.
 98. Shah, A.G., Lydecker, A., Murray, K., Tetri, B.N., Contos, M.J. and Sanyal, A.J. Nash Clinical Research Network. (2009). Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7(10), 1104-1112.
 99. Lee, J., Vali, Y., Boursier, J., Spijker, R., Anstee, Q.M., Bossuyt, P.M. and et al. (2021). Prognostic Accuracy of FIB-4, NAFLD Fibrosis Score and APRI for NAFLD-Related Events: A Systematic Review. *Liver International*, 41(2), 261-270.
 100. Motamed, N., Nikkhah, M., Niya, M.H.K., Perumal, D., Ashrafi, G.H., Faraji, A.H. and et al. (2021). The Ability of The Framingham Steatosis Index (FSI) To Predict Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Cohort Study. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 45(6), 101567.
 101. European Association For The Study of The Liver (EASL), European Association For The Study of Diabetes (EASD), European Association For The Study of Obesity (EASO). (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines For The Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts*, 9(2), 65-90.
 102. Piazzolla, V.A. and Mangia, A. (2020). Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*, 9(4), 1005.
 103. Ruffillo, G., Fassio, E., Alvarez, E., Landeira, G., Longo, C., Domínguez, N. and et al. (2011). Comparison of NAFLD Fibrosis Score and BARD Score in Predicting Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*, 54(1), 160-163.
 104. Lurie, Y., Webb, M., Cytter-Kuint, R., Shteingart, S. and Lederkremer, G.Z. (2015). Non-Invasive Diagnosis of Liver Fibrosis and Cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(41), 11567.
 105. Atak, B., Aktas, G., Duman, T.T., Erkus, E., Kocak, M.Z. ve Savli, H. (2019). Diabetes Control Could Through Platelet-To-Lymphocyte Ratio in Hemograms. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 65, 38-42.
 106. Wai, C.T., Greenon, J.K., Fontana, R.J., Kalbfleisch, J.D., Marrero, J.A., Conjeevaram, H.S. and et al. (2003). A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, 38(2), 518-526.

107. Vallet-Pichard, A., Mallet, V., Nalpas, B., Verkarre, V., Nalpas, A., Dhalluin-Venier, V. and et al. (2007). FIB-4: An Inexpensive and Accurate Marker of Fibrosis in HCV Infection. Comparison with Liver Biopsy and Fibrotest. *Hepatology*, 46(1), 32-36.
108. Papatheodoridi, M. and Cholongitas, E. (2018). Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Current Pharmaceutical Design*, 24(38), 4574-4586.
109. Khov, N., Sharma, A. and Riley, T.R. (2014). Bedside Ultrasound in The Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*. 20(22),6821-6825.
110. Tapper, E.B., Challies, T., Nasser I, Afdhal N.H. and Lai M. (2016). The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in A US Cohort of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 111(5),677-684.
111. Lall, C.G., Aisen, A.M., Bansal, N. and Sandrasegaran, K. (2008). Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *American Journal of Roentgenology*. 190(4):993-1002.
112. Chartampilas E. (2018). Imaging of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and its Clinical Utility. *Hormones*. 17(1):69-81.
113. Ratziu, V., Charlotte, F., Heurtier, A., Gombert, S., Giral, P., Bruckert, E. and et al. (2005). Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 128(7), 1898-1906.
114. Kleiner, D. and Brunt, E. (2012). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathologic Patterns and Biopsy Evaluation in Clinical Research. *Seminars in Liver Disease*. 32(1), 3–13.
115. Yapalı, İ.S. ve Çiçek, B. (2023). Yağlı Karaciğer Hastalığı: Yeni Terminolojilerin Anlaşılması ve Klinik Yönetim. *Gastroenterology*, 25, 133-144.
116. Tsai, J.H., Ferrell, L.D. and Tan, V. (2017). Aggressive Non-Alcoholic Steatohepatitis Following Rapid Weight Loss and/or Malnutrition. *Modern Pathology*, 30, 834-42.
117. Hamurcu Varol, P., Kaya, E., Alphan, E. ve Yilmaz, Y. (2020). Role of Intensive Dietary and Lifestyle Interventions in The Treatment of Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 32, 1352-7.
118. Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L. and et al. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149(2), 367-378.
119. Aller, R., Sigüenza, R., Pina, M., Laserna, C., Antolín, B., Burgueño, B. and et al. (2020). Insulin Resistance Is Related with Liver Fibrosis in Type 2 Diabetic Patients with

- Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Proven Biopsy and Mediterranean Diet Pattern As A Protective Factor. *Endocrine*, 68, 557-563.
120. Acay, A. (2015). Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Medikal Tedavi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 16(1), 67-76.
 121. Vuppalanchi, R., Noureddin, M., Alkhouri, N. and Sanyal, A.J. (2021). Therapeutic Pipeline in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(6), 373-392.
 122. Buck, T.M., Wright C.M. and Brodsky, J.L. (2007). The Activities and Function of Molecular Chaperones In The Endoplasmic Reticulum. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 18, 751-761.
 123. Düzgün, A., Alaçam, H. ve Okuyucu, A. (2012). Endoplazmik Retikulum Stresi ve Katlanmamış Protein Cevabı. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(2), 95-100.
 124. Rutkowski, D.T., Wu, J., Back, S.H., Callaghan, M.U., Ferris, S.P., Iqbal, J. and et al. (2008). UPR Pathways Combine To Prevent Hepatic Steatosis Caused By ER Stress-Mediated Suppression of Transcriptional Master Regulators. *Developmental Cell*, 15(6), 829-840.
 125. Schroder, M. and Kaufman, R.J., (2005). The Mammalian Unfolded Protein Response. *Annual Review of Biochemistry*. 74, 739-789.
 126. Ma, K., Vattem, K.M. and Wek, R.C. (2002). Dimerization and Release of Molecular Chaperone Inhibition Facilitate Activation of Eukaryotic Initiation Factor-2 Kinase in Response To Endoplasmic Reticulum Stress. *The Journal of Biological Chemistry*. 277(21), 18728–18735.
 127. Boot-Handford, R.P. and Briggs, M.D. (2010). The Unfolded Protein Response and Its Relevance to Connective Tissue Diseases. *Cell and Tissue Research*, 339(1), 197-211.
 128. Urano, F., Wang, X., Bertolotti, A., Zhang, Y., Chung, P. and Harding, H.P. (2000). Coupling of Stress In The ER to Activation of JNK Protein Kinases By Transmembrane Protein Kinase IRE1. *Science*. 287, 664-666.
 129. Guo, X., Yin, X., Liu, Z. and Wang, J. (2022). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15489.
 130. Rozpedek, W., Pytel, D., Mucha, B., Leszczynska, H., Diehl, J.A. and Majsterek, I.J.C.M.M. (2016). The Role of The PERK/Elf2 α /ATF4/CHOP Signaling Pathway in Tumor Progression During Endoplasmic Reticulum Stress. *Current Molecular Medicine*, 16(6), 533-544.
 131. Hotamisligil, G.S. (2003). Inflammatory Pathways and Insulin Action. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 3, 53–55.

132. Lindholm, D., Wootz, H. and Korhonen, L.J.C.D. (2006). ER Stress and Neurodegenerative Diseases. *Cell Death&Differentiation*, 13(3), 385-392.
133. Meusser, B., Hirsch, C., Jarosch, E. and Sommer, T. (2005). ERAD: The Long Road To Destruction. *Nature Cell Biology*, 7,766–772.
134. Ozcan, U., Cao, Q., Yilmaz, E., Lee, A.H., Iwakoshi, N.N. and Ozdelen, E. (2004). Endoplasmic Reticulum Stress Links Obesity, Insulin Action, and Type 2 Diabetes. *Science*. 306, 457–461.
135. Sozen, E. ve Ozer, N.K. (2017). Impact of High Cholesterol and Endoplasmic Reticulum Stress On Metabolic Diseases: An Updated Mini-Review. *Redox Biology*, 12, 456-461.
136. Egnatchik, R.A., Leamy, A.K., Jacobson, D.A., Shiota, M. and Young, J.D. (2014). ER Calcium Release Promotes Mitochondrial Dysfunction and Hepatic Cell Lipotoxicity in Response To Palmitate Overload. *Molecular Metabolism*, 3, 544–55.
137. Bozaykut, P., Sahin, A., Karademir, B. ve Özer, N.K. (2016). Endoplasmic Reticulum Stressrelated Molecular Mechanisms in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mechanisms of Ageing and Development*. 157, 17-29.
138. Brocchieri, L., Conway De Macario, E. and Macario, A.J. (2008). Hsp70 Genes in The Human Genome: Conservation and Differentiation Patterns Predict A Wide Array of Overlapping and Specialized Functions. *BMC Evolutionary Biology*, 8, 1-20.
139. Ibrahim, I.M., Abdelmalek, D.H. and Elfiky, A.A. (2019). GRP78: A Cell's Response To Stress. *Life Sciences*, 226, 156-163.
140. Ron, D. and Hubbard, S.R. (2008). How IRE1 Reacts to ER Stress. *Cell*. 132, 24-26.
141. Lu, G., Luo, H. and Zhu, X. (2020). Targeting the GRP78 Pathway for Cancer Therapy. *Frontiers in Medicine*, 7, 351.
142. Nie, Z., Xiao, C., Wang, Y., Li, R. and Zhao, F. (2024). Heat Shock Proteins (Hsps) in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): From Molecular Mechanisms To Therapeutic Avenues. *Biomarker Research*, 12(1), 120
143. Zhou, X., Han, D., Yang, X., Wang, X. and Qiao, A. (2017). Glucose Regulated Protein 78 is Potentially An Important Player in The Development of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gene*. 637, 138–44.
144. Pfaffenbach, K.T. and Lee A.S. (2011). The Critical Role of GRP78 in Physiologic and Pathologic Stress, *Current Opinion in Cell Biology*. 23,150–156.
145. Tait, J.F. (2008). Imaging of Apoptosis. *Journal of Nuclear Medicine*, 49, 1573–1576.

146. Singh, R., Letai, A. and Sarosiek, K. (2019). Regulation of Apoptosis in Health and Disease: The Balancing Act of BCL-2 Family Proteins. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(3), 175–193.
147. Tait, S.W.G. and Green, D.R. (2010). Mitochondria and Cell Death: Outer Membrane Permeabilization and Beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(9), 621–632.
148. Kanda, T., Matsuoka, S., Yamazaki, M., Shibata, T., Nirei, K., Takahashi, H. and et al. (2018). Apoptosis and Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 24(25), 2661–2670.
149. Pascale, J.D. (2019). Mitochondria-Associated Membranes: A Platform For Transferring Endoplasmic Reticulum Stress Signals To Mitochondria In Innate Immune Cells. Does Lithium Promote An Adaptive Cellular Response and Survival?
150. Witek, R.P., Stone, W.C., Karaca, F.G., Syn, W.K., Pereira, T.A., Agboola, K.M. and et al. (2009). Pan-Caspase Modulator VX-166 Reduces Fibrosis In An Animal Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, 50, 1421–1430.
151. Anstee, Q.M., Concas, D., Kudo, H., Levene, A., Pollard, J., Charlton, P. and et al. (2010). Impact of Pan-Caspase Inhibition In Animal Models of Established Steatosis and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, 53(3), 542–550.
152. Kakisaka, K., Cazanave, S.C., Werneburg, N.W., Razumilava, N., Mertens, J.C., Bronk, S.F. and et al. (2012). A Hedgehog Survival Pathway in Undead Lipotoxic Hepatocytes. *Journal of Hepatology*, 57, 844–851.
153. Shanmugasundaram, M., Xu, S., Yang, Y., Tee, J.H., Lam, T.Y.W. and Ge, R. (2024). ISM1 Deficiency In Mice Exacerbates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis with Enhanced Cellular Senescence and Delayed Fibrosis Resolution. *HLife*, 2(7), 342–359.
154. Hu, M., Zhang, X., Hu, C., Teng, T. and Tang, Q.Z. (2022). A Brief Overview About The Adipokine: Isthmin-1. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 939757.
155. Xiang, W., Ke, Z., Zhang, Y., Cheng, G.H.Y., Irwan, I.D., Sulochana, K.N. and et al. (2011). Isthmin Is a Novel Secreted Angiogenesis Inhibitor That Inhibits Tumour Growth in Mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 15(2), 359–374.
156. Li, C., Zhong, S., Ni, S., Liu, Z., Zhang, S. and Ji, G. (2021). Zebrafish Ism1 is a Novel Antiviral Factor That Positively Regulates Antiviral Immune Responses. *Developmental&Comparative Immunology*, 125, 104210.
157. Menghuan, L., Yang, Y., Qianhe, M., Na, Z., Shicheng, C., Bo, C. and et al. (2023). Advances in Research of Biological Functions of Isthmin-1. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 17(3), 507–521.
158. Shimizu, T., Takahashi, Y., Fujita, H. and Waki, H. (2022). Pick The Best of Both Glucose and Lipid Metabolism. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(7), 1132–1133.

159. Liao, J., Li, Y. and Gui, X. (2023). Serum Isthmin-1 Was Increased in Type 2 Diabetic Patients but Not in Diabetic Sensorimotor Peripheral Neuropathy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 16, 2013-2024.
160. Kirichenko, T.V., Markina, Y.V., Bogatyreva, A.I., Tolstik, T.V., Varaeva, Y.R. and Starodubova, A.V. (2022). The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 14982.
161. Nguyen, N., Xu, S., Lam, T.Y.W., Liao, W., Wong, W.F. and Ge, R. (2022). ISM1 Suppresses LPS-Induced Acute Lung Injury and Post-Injury Lung Fibrosis in Mice. *Molecular Medicine*, 28(1), 72.
162. Shakhawat, H.M., Hazrat, Z. and Zhou, Z. (2022). Isthmin-A Multifaceted Protein Family. *Cells*, 12(1), 17.
163. Wang, Y.G., Wang, T., Ding, M., Xiang, S. H., Shi, M. and Zhai, B. (2019). Hsa circ_0091570 acts as a ceRNA to Suppress Hepatocellular Cancer Progression by Sponging hsa-miR-1307. *Cancer Letters*, 460, 128-138.
164. Suman, M., Dugué, P.A. and Wong, E.M. (2021) Association of Variably Methylated Tumour DNA Regions with Overall Survival or Invasive Lobular Breast Cancer. *Clinical Epigenetics*, 13(1), 11.
165. Zhou, X., Zhang, K., Wang, C. and et al. (2024). Isthmin-1 Promotes Growth and Progression of Colorectal Cancer Through The Interaction with EGFR and YBX-1. *Cancer Letters*, 590, 216868.
166. Berrun, A., Harris, E. and Stachura, D. L. (2018). Isthmin 1 (Ism1) is Required for Normal Hematopoiesis in Developing Zebrafish. *PLoS One*, 13(5), 196872.
167. Rivera-Torruco, G., Martínez-Mendiola, C.A., Angeles-Floriano, T., Jaimes-Ortega, G.A., Maravillas-Montero, J.L., García-Contreras, R. and Valle-Rios, R. (2022). Isthmin 1 is Expressed by Progenitor-Like Cells in the Lung: Phenotypical Analysis of Isthmin 1 Hematopoietic Stem-Like Cells In Homeostasis and During Infection. *Journal of Immunology Research*, 2022(1), 2909487.
168. Lam, T.Y.W., Nguyen, N, Peh, H.Y. and et al. (2022). ISM1 Protects Lung Homeostasis Via Cell-Surface GRP78-Mediated Alveolar Macrophage Apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 119(4), 2019161119.
169. Tee, J.H., Vijayakumar, U., Shanmugasundaram, M. and et al. (2023). Isthmin-1 Attenuates Allergic Asthma by Stimulating Adiponectin Expression and Alveolar Macrophage Efferocytosis in Mice. *Respiratory Research*, 24(1),269.
170. Engin, A. (2017). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 960, 443-467.

171. Yazar, H., Öz, Ö.E., Köse, E., Karacan, A. ve Yöntem, M. (2021). Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ile Yaş, Cinsiyet ve İnsülin Direnci İlişkisinin Araştırılması. *Online Turkish Journal of Health Sciences*, 6(2), 291-299.
172. Ballestri, S., Nascimbeni, F., Baldelli, E., Marrazzo, A., Romagnoli, D. and Lonardo, A. (2017). NAFLD As A Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in The Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Advances in Therapy*, 34(6), 1291- 1326.
173. Şenyiğit, A., Orhanoğlu, T. ve Yaprak, B. (2018). Non-Alkolik Yağlı Karaciğer (NAYK) Hastalığının Derecelerinin ve Olası Biyobelirteçlerinin İncelenmesi. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 23(2).
174. Gan, L., Chitturi, S. and Farrell, G.C. (2011). Mechanisms and Implications of Age-Related Changes in The Liver: Nonalcoholic Fatty Liver Disease in The Elderly. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2011(1), 831536.
175. Kaya, E. ve Yılmaz, Y. (2019). Türkiye’de ve Dünyada Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri*. 1, 1-7.
176. Younossi, Z.M. (2019). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease- A Global Public Health Perspective. *Hepatology*, 70(3), 531-544.
177. Bayard, M., Holt, J. and Borouhgs E. (2006). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *American Academy of Family Physicians*, 73, 1961-1968.
178. Oral, A. ve Şahin, T. (2020). Karaciğer Biyopsi ile Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanısı Alan 220 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi. *International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences*, 6(1), 50-64.
179. Völzke, H., Alte, D., Ittermann, T., Schmidt, C.O., Rettig, R. and Mayerle, J. (2011). Subjects with Sonographical Hepatic Steatosis Should Be Excluded From Studies To Establish Upper Reference Levels of Serum Transaminases. *Liver International*, 31, 985–93.
180. Cotrim, H.P., Parise, E.R., Oliveira, C.P., Leite, N., Martinelli, A. and Galizzi, J. (2011). Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Brazil. Clinical and Histological Profile. *Annals of Hepatology*, 10, 33–7.
181. Hazer, I., Kabukçu, H.O., Yağcı, M., Ertürk, Z., Yıldırım, G.K. ve Kirel, B. (2020). Obez Çocuklarda Lipid Metabolizması ile Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İlişkisi. *Türk Pediatri Arşivi*, 55(3).
182. Niu, Y., Zhang, W., Zhang, H., Li, X., Lin, N., Su, W. and Su, Q. (2022). Serum Creatinine Levels and Risk of Nonalcohol Fatty Liver Disease in A Middle-Aged and Older Chinese Population: A Cross-Sectional Analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 38(2), 3489.

183. Zhu, N., Wang, X., Zhu, H. and Zheng, Y. (2024). Blood Cell Parameters and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Comprehensive Mendelian Randomization Study. *BMC Medical Genomics*, 17(1), 102.
184. Miele, L., Alberelli, M.A., Martini, M., Liguori, A., Marrone, G. and Cocomazzi, A. (2021). Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Severity is Associated to A Nonhemostatic Contribution and Proinflammatory Phenotype of Platelets. *Translational Research*, 231, 24- 38.
185. Solak, Y., Yilmaz, M.I., Sonmez, A., Saglam, M., Cakir, E. ve Unal, H.U. (2013). Neutrophil to Lymphocyte Ratio Independently Predicts Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clinical and Experimental Nephrology*, 17(4), 532-40.
186. Gül, M.A., Yılmaz, D.T. ve Çapraz, M. (2025). Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığının Evrelerinde Enflamasyon Oranlarının (Nötrofil/Lenfosit) ve Hemogram Sonuçlarının Araştırılması. *Meandros Medical and Dental Journal*.
187. Gökçe, A., Gökçe, B.D., Eren, M.A., Çindoğlu, Ç. ve Karaaslan, H. (2022). Hashimoto Tanılı Hastalarda Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Sıklığı ve Hematolojik Parametreler ile İlişkisi. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*, 5(2), 30-34.
188. Hye, R., Hae, R., Myung, J. and et al. (2012). Noninvasive Parameters and Hepatic Fibrosis Scores in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, 18(13), 1525–1530.
189. Yusuke, K., Kenji, I., Yasuji, A. and et al. (2015). New Discriminant Score To Predict The Fibrotic Stage of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Japan. *Hepatology Interneational*, 9(2), 269-277.
190. Unsal, İ.O., Calapkulu, M., Sencar, M.E., Cakal, B. ve Ozbek, M. (2022). Evaluation of NAFLD fibrosis, FIB-4 and APRI Score in Diabetic Patients Receiving Exenatide Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports*, 12(1), 283.
191. Huang, C., Seah, J.J., Tan, C. K., Kam, J.W., Tan, J., Teo, E. K. and Kumar, R. (2021). Modified AST to Platelet Ratio Index Improves APRI and Better Predicts Advanced Fibrosis and Liver Cirrhosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 45(4), 101528.
192. Parikh, N.D., Mehta, M. and Tapper, E.B. (2024). FIB-4 and APRI for Cirrhosis Detection in A Privately Insured National Cohort. *JHEP Reports*, 6(1), 100925.
193. Cao, J.C., Zhang, H.K., Liu, C.M., Zhao, S.S., Nan, Y.M. and Li, D.D. (2024). Value of Constructing A Non-Invasive Diagnostic Model Based on Serum Heme Oxygenase-1 and Glucose Regulatory Protein 78 for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Chinese Journal of Hepatology*, 32(3), 228-234.
194. Şahin, E., Bağcı, R., Bektur Aykanat, N.E., Kacar, S. ve Şahintürk, V. (2020). Silymarin Attenuated Nonalcoholic Fatty Liver Disease Through The Regulation of Endoplasmic

- Reticulum Stress Proteins GRP78 and XBP-1 in Mice. *Journal of Food Biochemistry*, 44(6), 13194.
195. Li, J., Huang, L., Xiong, W., Gu, C., Zhang, S. and Xue, X. (2023). Effect of Aerobic Exercise on GRP78 and ATF6 Expressions in Mice with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sports Medicine and Health Science*, 5(2), 112-119.
 196. Barreyro, F.J., Holod, S., Finocchietto, P.V., Camino, A.M., Aquino, J.B., Avagnina, A. and Gores, G.J. (2015). The Pan-Caspase Inhibitor Emricasan (IDN-6556) Decreases Liver Injury and Fibrosis in a Murine Model of Non-alcoholic Steatohepatitis. *Liver International*, 35(3), 953-966.
 197. Shiffman, M., Freilich, B., Vuppalanchi, R., Watt, K., Chan, J. L., Spada, A. And Schiff, E. (2019). Randomised Clinical Trial: Emricasan Versus Placebo Significantly Decreases ALT and Caspase 3/7 Activation in Subjects with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 49(1), 64-73.
 198. Lang, L. (2006). Caspase Activity a Novel Biomarker for NAFLD Severity. *Gastroenterology*, 131(2), 344.
 199. Kakino, S., Ohki, T., Nakayama, H., Yuan, X., Otabe, S., Hashinaga, T. and Yamada, K. (2018). Pivotal Role of TNF- α in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Murine Model. *Hormone and Metabolic Research*, 50(1), 80-87.
 200. Ding, L., Houben, T., Oligschlaeger, Y., Bitorina, A.V., Verwer, B.J. and Tushuizen, M.E. (2020). Plasma Cathepsin D Activity Rather Than Levels Correlates with Metabolic Parameters of Type 2 Diabetes in Male Individuals. *Frontiers in Endocrinology*. 11, 575070.
 201. Hu, M., Zhang, X., Gao, Y.P., Hu, Y.X., Teng, T., Wang, S.S. and Tang, Q.Z. (2024). Isthmin-1 Improves Aging-Related Cardiac Dysfunction in Mice through Enhancing Glycolysis and SIRT1 Deacetylase Activity. *Aging and Disease*, 15(6), 2682.
 202. Lei, X., Chen, H., Xu, Y., Yang, Z., Zhang, L., Wang, C. and Du, H. (2024). Serum Isthmin-1 is a Potential Biomarker for Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease in Patients with Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 12(5), 4514.



EKLER

EK-1. Hastane Onay Raporu



T.C.
AMASYA VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü
Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : E-62949364-903.07.02-217939595
Konu : Bilimsel Çalışma (Doç.Dr.Burak
YAZGAN)

14.06.2023

Sayın Doç.Dr.Burak YAZGAN

İlgi : 13.06.2023 tarih ve E.62949364-402,02-217937248 sayılı dilekçeniz.

İlgi tarih ve sayılı dilekçeniz Başhekimliğimizce incelenmiş olup; **"Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında ER Stres ve İsthimin-1 Peptidi Arasındaki İlişkinin İncelemesi"** konulu bilimsel çalışmanın Hastanemizde yapılmasında Başhekimliğimizce herhangi bir sakınca görülmemektedir.
Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Volkan TAŞOVA
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 9A9EFC68-4DF2-454A-9217-93C9AD338B24 Belge doğrulama adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-dbya>
Kırzlıdere Mh. Temizöl Cad. Merkez Amasya 05000
Telefon No: 03582184000 Faks No: 03582184001
e-Posta: amasyasah2@saglik.gov.tr İnce.net Adresi: <http://amasyasah2.saglik.gov.tr/>
Kep Adresi: amasyasaglikmudurlugu@hs01.kep.tr
Bilgi için: Burcu Arınoç TUMSEK
Veri Giriş Personeli
Telefon No: 03582184000 - 2573



EK-2. Etik Kurul Raporu

	T.C. AMASYA ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KURUL KARAR FORMU	
	Toplantı Tarihi 13 Haziran 2023	Toplantı Sayısı 11

KARAR NO 93:

Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Burak YAZGAN'ın yürütücülüğünde olan ve Yardımcı Araştırmacı olarak yer alan Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Dr. Öğr. Üyesi Ashhan Dilara DEMİR ile Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Programı'nda öğrenim gören yüksek lisans öğrencisi ve Diyetisyen İrem TANER'in işbirliğinde yapılması öngörülen "*Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında ER stres ve İstihmin-1 Peptidi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi*" konulu tez çalışması, Kurul tarafından proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi ve incelendi.

Söz konusu tez çalışmasının yürütülmesinin ve uygulanmasının etik olarak uygun olduğuna katılanların oybirliğiyle karar verildi.

		KABUL	RED
BAŞKAN	Doç. Dr. Gülzile ŞENEL	İMZA	
BAŞKAN YARDIMCISI	Dr. Öğr. Üyesi Safiye TEMEL	İMZA	
RAPORTÖR	Dr. Öğr. Üyesi Ece AVULOĞLU YILMAZ	İMZA	
ÜYELER	Doç. Dr. Kenan GÜMÜŞ	İMZA	
	Doç. Dr. Banuhan ŞAHİN	İZİNLİ	
	Doç. Dr. Burak YAZGAN	OY KULLANMADI	
	Dr. Öğr. Üyesi Nurdan KARPUZ	İMZA	
	Dr. Öğr. Üyesi Ceren BAŞKAN	İMZA	
	Dr. Öğr. Üyesi Ash KURTGÖZ	İMZA	
	Dr. Öğr. Üyesi Neşe YAKŞI	İMZA	
	Dr. Öğr. Üyesi Hanife KARA	İMZA	

KYT-FRM-265/00

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : İrem TANER

EĞİTİM DURUMU

Yüksek Lisans Öğrenimi : Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Lisans Öğrenimi : Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ORCID : 0000-0002-9063-1329

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

A) YER ALDIĞI ÖNEMLİ PROJELER

Proje Adı : Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında ER Stres ve İstihmin-1 Peptidi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Görevi : Araştırmacı

Destekleyen Kuruluş: Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje No: FMB-BAP 23-0585)

Yıl : 2025

B) ULUSLARARASI KONGRELERDE SUNULAN POSTER VE BİLDİRİLER

Taner, İ., Yazgan, B., Demir, A.D. (2025). Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında ER Stres ve İstihmin-1 Peptidi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. 17. Uluslararası Hipokrat Tıp ve Sağlık Bilimleri Kongresi, Mart 14-15, Online.

İŞ DENEYİMİ

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl : ONMER Yemekçilik (2024 – Halen)