



ACIBADEM
ÜNİVERSİTESİ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ
METABOLİK PARAMETRELER, CONTROLLED
ATTENUATION PARAMETER, TRANSIENT ELASTOGRAFİ,
PNPLA3 rs738409 ve TM6SF2 rs58542926 GEN VARYANTLARI
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. ŞEYHMUS GETİREN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurdan Tözün

İkinci Tez Danışmanı
Doç. Dr. Eser Kutsal

İSTANBUL-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hem meslek hem de hayatla ilgili tüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, iyi ve kötü günümde her zaman yanımda hissettiğim, kendisiyle çalışmaktan büyük gurur ve mutluluk duyduğum değerli hocam Sn. Prof. Dr. Nurdan Tözün'e,

Asistanlığım boyunca bilgi ve beceri kazanmamda büyük rolü olan, kendisiyle aynı ortamda olmaktan bile büyük mutluluk duyduğum, sadece mesleki olarak değil, hemen hemen tüm zamanlarda yanımda hissettiğim, sevgisini ve yardımlarını asla benden esirgemeyen, çok sevdiğim ve saydığım Doç. Dr. Eser Kutsal'a,

Bilgisi, tecrübesi, olaylara bakış açısıyla her seferinde kendisiyle çalışmaktan heyecan ve mutluluk duyduğum, öneri ve tavsiyelerine her zaman ihtiyaç duyduğum Prof. Dr. Siret Ratip'e,

Ayrıca rotasyonlarım boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarını gördüğüm kardiyoloji, onkoloji, nefroloji, göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, romatoloji, gastroenteroloji, endokrinoloji hocalarıma ve uzmanlarına,

Tezimin gerçekleşmesine olanak sağlayan Prof. Dr. Cengiz Yakıcıer, Azra Akın ve Acıbadem Labgen'e,

Hastanede çalışmaktan memnun olduğum tüm hemşire, sağlık personeli ve diğer personellere

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Şeyhmus Getiren

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	4
1.1. Giriş	4
1.2. Amaç	7
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Tanım.....	8
2.2. Yağlanma ile İlişkili Faktörler	9
2.2.1. Metabolik sendrom	9
2.2.2. Diğer durumlar.....	11
2.3. Patogenez	19
2.3.1 Vücutta yağ metabolizması	19
2.3.2. Adipositokinler	24
2.3.3. Transkripsiyon faktörleri	25
2.3.4. Hepatik yağ asidi alımını sağlayan proteinler	28
2.3.5. İnsülin direnci.....	29
2.3.6. Steatohepatit patogenezi.....	31
2.3.7. Genetik faktörler	36
2.4. Patoloji	43
2.5. Görüntüleme	46
2.5.1. Ultrasonografi.....	46
2.5.2. Controlled Attenuation Parameter (CAP)	47
2.5.3. Sonoelastografi	47
2.5.4. Bilgisayarlı Tomografi	49
2.5.5. Magnetik Rezonans Görüntüleme	49

2.6. Klinik Özellikler	50
2.6.1. Belirti ve bulgular	50
2.6.2. Diğer Yaygın İlişkili Durumlar	51
2.6.3. Labaratuar Anormallikleri	51
2.7. Doğal Süreç ve Progresyon	52
2.8. Tedavi	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55
4. BULGULAR	59
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	59
4.2. Korelasyonlar	65
4.2.1. Yaş ile olan korelasyonlar	65
4.2.2. CAP değeri ile olan korelasyonlar	65
4.2.3 Fibroscan değeri ile olan korelasyonlar	66
4.3. Karşılaştırmalı Testler	67
4.3.1. CAP değerlerinin karşılaştırılması	67
4.3.2. Fibroscan değerlerinin karşılaştırılması	73
4.3.3. CAP ile bulunan yağlanma varlığına göre karşılaştırmalar	77
4.3.4. Gen varyantlarına göre oluşan farklar	81
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	89
5.1. Tartışma	89
5.2. Sonuç	98
KAYNAKLAR	100
EK 1: ETİK KURUL KARARI	114
ÖZGEÇMİŞ	116

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Metabolik sendrom kriterleri	9
Tablo 2: Lipoproteinler	20
Tablo 3: Brunt derecelendirme sistemi	44
Tablo 4: Brunt evreleme sistemi	45
Tablo 5: Devamlı değişkenlerin tanımlanması.....	60
Tablo 6: Devamsız değişkenlerin tanımlanması	61
Tablo 7: Cinsiyete göre CAP değerleri arasındaki fark.....	67
Tablo 8: ALT, AST, GGT pozitifliğine göre CAP değeri arasındaki fark	68
Tablo 9: İnsülin direnci varlığına göre CAP değeri arasındaki fark	68
Tablo 10: US skorlarına göre CAP değerleri arasındaki fark.....	70
Tablo 11: BMI sınıfına göre CAP değerleri arasındaki fark	71
Tablo 12: Metabolik sendrom varlığına göre CAP değerleri arasındaki fark	72
Tablo 13: Cinsiyete göre fibroscan değerleri arasındaki fark	73
Tablo 14: ALT pozitifliğine göre fibroscan değerleri arasındaki fark.....	73
Tablo 15: GGT pozitifliğine göre fibroscan değerleri arasındaki fark.....	74
Tablo 16: İnsülin direnci varlığına göre fibroscan değerleri arasındaki fark	76
Tablo 17: Metabolik sendrom varlığına göre fibroscan değerleri arasındaki fark	77
Tablo 18: Metabolik sendrom ve CAP yağlanma çapraz tablosu	80
Tablo 19: PNPLA3 gen varyantına (rs738409) homozigot, heterozigot ve normaller arasındaki diğer değişkenlerin farkı	81
Tablo 20: PNPLA3 gen varyantına göre homozigot ve normaller arasındaki fibroscan değerleri, ALT, GGT seviyeleri farkı	82
Tablo 21: PNPLA3 varyantına göre homozigot, heterozigot ve normaller ile GGT yüksekliği çapraz tablosu	84
Tablo 22: PNPLA3 gen varyantına göre homozigot, heterozigot ve normaller ile; CAP yağlanma varlığı, US skorları ve metabolik sendrom varlığı arasındaki ilişki .	85
Tablo 23: TM6SF2 gen varyantına göre normaller ve heterozigotlar arasındaki diğer değişkenlerin farkı.....	86
Tablo 24: TM6SF2 gen varyantına göre normaller ve heterozigotlar ile; CAP yağlanma varlığı, US skorları, metabolik sendrom varlığı arasındaki ilişki.....	88

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: NAFLD'da transkripsiyon faktörleri.....	27
Şekil 2: PNPLA3 gen varyantı (rs738409)	63
Şekil 3: TM6SF2 gen varyantı (rs58542926).....	64
Şekil 4: CAP değerlerine göre cinsiyetler arasındaki fark	67
Şekil 5: İnsülin direncine göre CAP değeri.....	69
Şekil 6: US skorlarına göre CAP değerleri	70
Şekil 7: BMI sınıfına göre CAP değerleri.....	71
Şekil 8: Metabolik sendrom varlığına göre CAP değerleri	72
Şekil 9: ALT yüksekliğine göre fibroscan değerleri.....	74
Şekil 10: GGT pozitifliğine göre fibroscan değerleri	75
Şekil 11: İnsülin direnci varlığına göre fibroscan değerleri	76
Şekil 12: CAP ile ölçülen yağlanma varlığı ile US skorları ilişkisi	78
Şekil 13: CAP yağlanma varlığı ile US yağlanma varlığı ilişkisi	79
Şekil 14: PNPLA3 gen varyantına göre homozigot ve normaller arasındaki fibroscan değerleri, ALT, GGT seviyeleri farkı	83
Şekil 15: TM6SF2 gen varyantına göre normaller ve heterozigotların trigliserid düzeyleri.....	87

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

A:	Adenin
APOC3:	Apolipoprotein CIII
ARFI:	Akustik radyasyon kuvvet impulsu
BMI:	Vücut kitle indeksi
C:	Sitozin
c.444C>G:	Kodlama bölgesinde 444. bazda sitozin olması gerekirken guanin gelmesi
c449G>A:	Kodlama bölgesinde 449. bazda guanin olması gerekirken adenin gelmesi
CAP:	Kontrollü zayıflatma parametresi
ChERBP:	Karbonhidrat cevap elementi bağlayıcı proteini
C/EBP:	CCAAT yükseltici bağlayıcı protein
dB/m:	Desibel/metre
df:	Serbestlik derecesi
FABP:	Yağ asidi bağlayıcı proteini
FAT/CD36:	Yağ asidi translokaz
FATP:	Yağ asidi taşıyıcı proteini
FoxO1:	Forkhead box proteini O1
FxR:	Farnesoid X reseptörü
G:	Guanin
GST:	Glutation S-transferaz
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA:	Homeostasis model assessment
kPa:	Kilopaskal

LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
MnSOD/SOD2:	Manganez superoksid dismutaz
MTTP:	Mikrozomal trigliserid transfer proteini
NAFL:	Nonalkolik yağlı karaciğer (basit steatoz)
NAFLD:	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH:	Nonalkolik steatohepatit
NCEP/ATP III:	The National Cholesterol Education Program
NFκB:	Nükleer faktör κB
PAI:	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PEMT:	Fosfatidiletanolamin N-metil transferaz
PNPLA3:	Patatin benzeri fosfolipaz A3
PPARs:	Peroksizom proliferasyon aktive edici reseptörler
r:	Korelasyon katsayısı
ROS:	Reaktif oksijen radikalleri
rs738409:	PNPLA3 geninin bir tek nükleotid polimorfizmi
SNP:	Tek nükleotid polimorfizmi
SREBP:	Sterol düzenleyici element bağlama proteini
TM6SF2:	Transmembrane 6 superfamily member 2
VLDL:	Çok düşük dansiteli lipoprotein

ÖZET

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) dünyada bilinen en yaygın karaciğer hastalığı olup, histolojik olarak basit hepatosteatoz ile nonalkolik steatohepatit (NASH) arasında bir spektrumu içerir. Çalışmamızın amacı ultrasonografi, transient elastografi, steatozu noninvaziv olarak gösteren “controlled attenuation parameter” (CAP) ve laboratuvar sonuçlarına göre NAFLD / metabolik sendrom tanısı konmuş hastalarda, klinik, laboratuvar, ultrasonografi ve elastografi bulgularını karşılaştırmak ve ayrıca hastalığın PNPLA3 rs738409 ile TM6SF2 rs58542926 gen varyantları ile ilişkisini belirlemektir. Çalışmaya Mayıs 2014-Ağustos 2014 tarihleri arasında hastanemiz check-up bölümüne başvuran, öykülerinde alkol alımı ve sekonder nedenler dışlandıktan sonra klinik, antropometrik, laboratuvar ve ultrasonografi bulguları NAFLD ile uyumlu olan hastalar dahil edildi. Tüm hastalarda açlık kan şekeri, insülin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, ürik asit, ALT, AST, GGT tayininin yanısıra Transient Elastografi (Echosens) uygulanarak CAP ile steatoz derecesi ve fibrosis evresi ölçüldü. Ayrıca hastalardan NAFLD ile ilişkili olabilecek PNPLA3 rs738409 ve TM6SF2 rs58542926 gen polimorfizmleri için kan örnekleri alındı. Gen varyantları için minisekanslama primerleri kullanılarak dizi analizi yapıldı. Korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi, karşılaştırmalar için kıkare, t testi, ANOVA, Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Çalışmaya toplam 234 hasta alındı. Hastaların 132’si erkek, 102’si kadın; yaş ortalaması 46 ± 13 idi. Transient elastografide CAP değerleri grade 2 ve grade 3 yağlanmada ultrasonografi ile uyum gösterirken, ultrasonografik grade 0 ve grade 1, yağlanmayı normal karaciğerden ayıramadı. Hepatosteatoz sırasıyla; kilolularda, insülin direnci olanlarda, erkeklerde, metabolik sendromu olanlarda, yüksek ürik asit, yüksek trigliserid, yüksek GGT, düşük HDL seviyesi olanlarda daha fazlaydı. Transient elastografide fibrosis derecesi, karaciğer enzimleri yüksek ve insülin direnci olanlarda daha fazlaydı. PNPLA3 gen varyantını taşıyanlar arasında sadece GGT yüksekliği daha fazla iken, bu mutasyonu homozigot olarak taşıyanlarda fibroz derecesi, ALT ve GGT seviyeleri daha yüksek bulundu. TM6SF2 gen varyantı taşıyanlarda ise sadece trigliserid düşüklüğü ilişkili bulundu. Özet olarak NAFLD multifaktöryel bir hastalık olup, klinikte kilolular ve insülin direnci olanlar basit steatoz; yağlanma ile birlikte karaciğer enzim yüksekliği ve

yüksek elastografi değerlerine sahip olanlar da NASH açısından değerlendirilmelidir. Ultrasonografi düşük derece yağlanmada iyi bir yöntem değildir. PNPLA3 gen varyantının homozigot olması durumunda steatozdan çok, NASH'in nekroinflamatuvar durumu ile ilgisi saptanmıştır. TM6SF2 gen varyantının NAFLD ile ilgisi bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: CAP, NAFLD, PNPLA3, transient elastografi, TM6SF2

SUMMARY

Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic parameters, Controlled Attenuation Parameter, Transient Elastography, PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 Gene Variants

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disorder and encompasses a histological spectrum that ranges from simple steatosis (NAFL) to nonalcoholic steatohepatitis (NASH). We aimed to investigate associations between NAFLD and metabolic syndrome, components of this syndrome, noninvasive methods such as controlled attenuation parameter and ultrasound which detect steatosis, transient elastography which is another noninvasive method detecting stiffness of liver, two single nucleotide polymorphisms found in exome wide studies named as PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926. After excluding alcohol intake and secondary causes of hepatosteatorosis; we investigated laboratory, imaging and anthropometric features as well as results of sequencing of two genes mentioned of 234 healthy individuals admitted to the check-up department of the hospital. While grade 2 and 3 steatosis detected by ultrasound could predict hepatosteatorosis accurately, grade 0 and 1 could not differentiate hepatosteatorosis and normal liver in accordance with CAP measurements. We observed higher degree of steatosis among individuals with high body mass index, insulin resistance, male sex, metabolic syndrome, high triglyceride, high GGT and low HDL levels, respectively. Liver was stiffer in subjects with high liver enzymes and insulin resistance. PNPLA3 gene variant was associated solely with high GGT levels. However, homozygosity for this SNP was associated with higher liver stiffness, high ALT and GGT levels. Except for low triglyceride levels, there were no differences in any parameter between normal and heterozygote individuals for TM6SF2 gene variant. NAFLD is a multifactorial disorder with insulin resistance playing an important role in every stage. Individuals who are overweight and have insulin resistance are most likely to have simple steatosis, while high liver stiffness and liver enzymes are more predictive for NASH in clinical practice. PNPLA3 gene variant is associated with necroinflammatory component of NASH rather than steatosis especially in homozygous state. TM6SF2 gene variant appears to be not associated with NAFLD.

Key words: CAP, NAFLD, PNPLA3, transient elastography, TM6SF2

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Giriş

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), alkolik karaciğer hasarından histolojik olarak ayırt edilemeyen fakat tanım olarak çok az alkol alan veya alkol almayan hastalarda oluşan klinikohistopatolojik bir durumdur. Dolayısıyla tanım olarak; görüntülemeyle veya histolojik olarak hepatositlerde yağ birikiminin olması ve alkol, ilaçlar ve kalıtsal hastalıklar gibi sekonder nedenlerin olmaması NAFLD demek için yeterlidir. İnflamasyon ya da fibroz olmadan sadece hepatositlerde yağ birikiminden (basit hepatosteatoz, nonalkolik yağlı karaciğer [NAFL]), fibroz olsun ya da olmasın nekroinflamatuvar komponenti olan hepatosteatoza (nonalkolik steatohepatit [NASH]) kadar bir histolojik spektrumu içerir. NASH, %20 kadar hastada siroza ilerleyebilir ve kriptojenik sirozun önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilir. NASH yerine kullanılan bazı nadir terimler arasında psödoalkolik hepatit, alkol benzeri hepatit, yağlı karaciğer hepatiti, steatonekroz ve diyabetik hepatit bulunur.

NAFLD dünyada bilinen en yaygın karaciğer hastalığıdır. Birkaç çalışmada insidans her 1000 hastada 29 ile 86 arasında bulunmuştur. Prevalans tanım olarak görüntüleme veya histoloji seçimine ve ayrıca incelenen topluma göre değişiklik göstermekle beraber dünya genelinde %6.3 ile %33 arasında olduğu tahmin edilmektedir. NASH sıklığı daha azdır ve %3-%5 arasında tahmin edilmektedir. NASH'e bağlı siroz oranı bilinmemektedir. Son yapılan birkaç çalışmada erkeklerde daha fazla bulunmuştur. Hispanikler beyazlardan, beyazlar da siyahlardan daha fazla prevalansa sahiptir.

NAFLD, metabolik sendromun hepatik bir sonucu olarak düşünülür. Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, diyabet, hipertrigliseridemi ve düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değeri ile karakterizedir. Metabolik sendromlu hastaların yaklaşık %80' inde NAFLD ve NAFLD hastalarının %90' ının üzerinde metabolik sendromun komponenti bulunur. Ayrıca amiodaron, tamoksifen, HAART gibi ilaçlar, abetalipoproteinemi, lipodistrofi, weber-christian sendromu, jejunoileal by-pass

cerrahisi, total parenteral nutrisyon karaciğer yağlanması sekonder nedenleri arasındadır.

NAFLD patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Hepatik steatoz karaciğerde fazla trigliserid birikimi ile karakterizedir. Bu; yağ dokusundan fazla yağ asidi alımı, karaciğerden az serbest yağ asidi çıkarılması (VLDL sentezi ya da sekresyonu azalmasına sekonder) veya serbest yağ asidi beta-oksidasyonu bozulması ile olabilir. En çok destek alan teori hepatik steatoza ve belki de steatohepatite sebep olan temel mekanizmanın insülin direnci olmasıdır. Diğer bir görüş ikinci bir oksidatif hasarın steatohepatitin nekroinflamatuvar komponenti için gerekli olduğunu savunmaktadır. Hepatik demir, leptin, adiponektin, resistin, anti-oksidant eksiklikleri, intestinal mikrobiyota oksidatif strese yol açabilen diğer faktörlerdir.

Çoğu hasta asemptomatiktir. Bu yüzden çoğu hasta bu durumundan habersizdir. Eğer semptom olursa en sık olanları halsizlik, kırgınlık ve sağ üst kadranda dolgunluk hissi ya da künt bir ağrıdır. Obezite en sık bulgudur ve hastaların %50-90' ında rastlanır. Ayrıca metabolik sendromun diğer bulguları (diyabet, hipertansiyon vb.) görülebilir. Hepatomegali en sık görülen karaciğer ile ilişkili bulgudur.

Toplulun yaklaşık %8' inde viral hepatit ve diğer yaygın karaciğer hastalıkları olmaksızın görülen karaciğer enzim yüksekliği çoğu zaman NAFLD'a bağlıdır. En sık görülen karaciğer enzim bozukluğu ALT yüksekliğidir. AST daha az yükselir. NASH hastalarında ise ALT ve AST yüksekliği %90' ın üzerindedir. ALP daha az yükselir ve hiperbilirubinemi nadirdir. Hepatik sentetik fonksiyonlar hastalık ileri safhaya geçmeden bozulmaz. Ayrıca metabolik sendromun diğer laboratuvar anormallikleri olan akut faz reaktanı olarak yükselmiş ferritin seviyeleri ,yüksek ürik asit düzeyleri ya da lipid metabolizması bozuklukları sık görülür.

NAFLD hastalarında NASH olduğunu göstermede en güvenilir metod olarak kabul edilegelen karaciğer biyopsisi günümüzde ideal bir metod olarak kabul edilmemektedir. Bunun nedeni olası örnekleme hataları ve değerlendirme farklılıklarıdır (intero-observer variation). Ayrıca KC biyopsisi fibrozisin % 30'unu tahmin edebilmekte ve işlem potansiyel riskler taşımaktadır. O nedenle NASH'da karaciğer biyopsisi "altın standart" değil ""mevcut en iyi standart "" olarak kabul edilmektedir. Serum aminotransferaz seviyeleri, US, CT, MR gibi görüntülemeler

güvenli bir şekilde NASH veya fibrozu belirleyemez. Bu nedenle klinik tahmin skorları ve non-invaziv biyomarkerlar geliştirilmeye çalışılmıştır. Metabolik sendromun olması, aminotransferaz seviyesi yüksek NAFLD hastasında NASH için güçlü bir belirleyicidir. Ayrıca fibroz için de noninvaziv yöntemler değerlendirilmiştir. Bunlar arasında MR elastografi ve transient elastografi (fibroscan) bulunur.

NAFLD tedavisi karaciğer hastalığı ile birlikte beraberinde var olan komorbiditeleri de tedavi etmeyi içerir. Basit yağlanmanın prognozu mükemmel olduğu için daha çok NASH hastalarında tedaviye odaklanılmalıdır. Kilo kaybı ve ekzersiz kanıtlanmış olan tek tedavi ve önleme seçeneğidir. Bunun yanında değişik başarılarla metformin, tiazolidinedionlar, vitamin E, UDCA, omega-3 yağ asitleri, bariatrik cerrahi, statinler gibi ajan ve yöntemlerde araştırılmıştır.

NAFLD doğal seyri basit hepatosteatozdan NASH oluşmasıdır. Bunun ne kadar oranda olduğu tartışmalıdır. NAFL genelde benign iken NASH siroza, karaciğer yetmezliğine ve karaciğer kanserine ilerleyebiliyor. Histolojik durum hariç hiçbir laboratuvar ya da klinik özellik bir hastadaki progresyonu tahmin edememektedir. NASH hastaları alkolik hepatitten çok daha iyi prognoza sahiptir. Ayrıca hepatit C' den daha iyi prognozludur fakat mortalite oranları farksızdır.

Bazı genlerin spesifik varyantları NAFLD için risk oluşturduğu gösterilmiştir. NAFLD patogenezindeki basamaklarda ve ilişkili durumlarda spesifik gen varyantlarının önemi gösterilmiştir. Lipid metabolizmasını ve dolayısıyla yağ birikimini etkilediği iyi bilinen genler APOC3, beta adrenerjik reseptör geni, MTP, PEMT dir. Trigliserid lipaz aktivitesini kodlayan PNPLA3 geninin varyantları aynı zamanda hastalığın progresyonunda da önemli bir faktör olarak bulunmuştur. Ayrıca yağ asidi transpotunu yapan CD36 ekspresyonunda da artış gösterilmiştir. İnsülin direnci basamağında özellikle yağ dokusundan salgılanan adiponektin geni mutasyonu önemli rol oynar. Glukoz metabolizmasında glukokinaz geninin ekspresyon azlığı farelerde NAFLD ile ilişkili bulunmuştur. İnflamasyon ve immun cevap basamağında yine TNF-alfa, TNF-beta1 geni ve IL-6 ile IL-10 genindeki mutasyonlar hastalığı aydınlatabilir. Apoptoz kısmında ise özellikle cytokeratin-18 NASH için iyi bir markerdir.

1.2. Amaç

Bu çalışmadaki birincil amaç, metabolik sendromun bir karaciğer komplikasyonu olarak görülen NAFLD ile bu sendromu oluşturan komponentler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek; NAFLD tanısı için mutlaka gereken steatoz varlığını yeni bir yöntem olan “controlled attenuation parameter” (CAP) ile gösterebilmek; bulunan yağlanma derecesini diğer bir modalite olan ultrasonografi ile karşılaştırmak; NASH’de görülen ve doğal süreci etkileyen karaciğer fibroz derecesini yeni bir yöntem olan transient elastografi (fibroscan) ile değerlendirip diğer değişkenlerle ilişkisini araştırmak; bulunan sonuçların yine NASH ile ilişkisi bulunan karaciğer enzimleriyle bağlantısını araştırmaktır. Araştırmanın ikincil ve esas amacı da daha önce tanımlanmış olan PNPLA3 gen polimorfizmi ile literatürde yeni bildirilen TM6SF2 gen varyantlarını sıklığını, sayılan tüm değişkenlerle ilişkisini ve hastalığın patogenez ve progresyonundaki önemini incelemektir.

Ayrıca bu hastalığın tanısını kolaylaştırabilecek yöntemleri araştırmak ve risk faktörlerini belirleyerek klinikte hangi durumlarda bu hastalık üzerine yoğunlaşılması gerektiğini araştırmak amaçlanmıştır.

NAFLD patogenezindeki henüz anlaşılamamış mekanizmalara açıklık getirilebildiği takdirde ve NAFLD tedavisinde ve hastalığın progresyonunu önlemede önemli mesafeler katedilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

NAFLD basit steatoz ve NASH'i bir arada barındıran bir spektrum halinde klinohistopatolojik bir durumdur. Tanım gereği bir hastanın NAFLD tanısı alabilmesi için birinci şart biyopsi ile en az %5 yağ oranı ya da güvenilir bir görüntüleme ile karaciğerde steatoz varlığının gösterilmesi gerekmektedir. İkinci şart ise gösterilen yağlanmanın alkol alımına ve ikincil nedenlere bağlı olmaması gerekmektedir. Alkol alımına bağlı olmadığını göstermek için; erkekler için en fazla haftada 140 g, kadınlar için en fazla 70 g etanol alımı genel olarak yeterli kabul görülmektedir. Ayrıca sekonder yağlı karaciğer nedenleri arasında yakın zamanda TPN alımı, hızlı kilo verilmesi, uzun süreli açlık, obezite cerrahisi, HIV enfeksiyonu varlığı, steatoza sebep olabilen ilaç kullanımı (amiodaron, tamoksifen, glukokortikoidler, metotreksat, tetrasiklin grubu, asetaminofen, diklofenak, izoniazid, statin grubu, venlafaksin, kalsiyum kanal blokerleri, valproik asit, L-asparaginaz), abetalipoproteinemi, galaktozemi, Weber-Christian hastalığı, lipodistrofik sendromlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı vardır.

Karaciğerdeki steatoz varlığı biyopsi ile %5-%33 (hafif), %%33-%66 (orta), %66 ve üstü (ağır) olarak 3 dereceye ayrılmaktadır. US ile de yine karaciğer ekojenitesine göre 3 derece halinde rapor edilmektedir. Diğer yöntemlerde henüz tam üzerinde anlaşılmış derecelendirme sistemi yoktur.

Bu şartları sağlayanlar basit steatoz veya NAFL tanısı alırken, ek olarak lobular ve portal inflamasyon, balonlaşma şeklinde hepatosit hasarı ile oluşan bir nekroinflamatuvar komponent varsa hasta NASH tanısı alır. Bu bulgulara fibroz eklenmesi zorunlu değildir fakat eklenirse prognozu kötü etkiler. Görüldüğü üzere günümüzde NASH kesin tanısı daha iyi bir yöntem konsensus raporlarına girene kadar biyopsi ile konulabilmektedir.

Bugüne kadar NAFLD için spesifik neden bulunamamıştır. Fakat bazı bilinen antitelerle çok yakından ilişkilidir.

2.2. Yağlanma ile İlişkili Faktörler

2.2.1. Metabolik sendrom

Obezite, insülinin periferik glukoz ve yağ asidi kullanımına direnç ile ilişkilidir ve sıklıkla diabete sebep olur. İnsülin rezistansı ve ilişkili hiperinsülinemi; vasküler endotel disfonksiyonu, anormal lipid profili ve vasküler inflamasyona sebep olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa neden olur. Hem tip 2 diyabet hem de kardiyovasküler hastalığın risk faktörlerinin benzemesi bazı hastalarda metabolik sendrom denen bir antitenin olduğunu düşündürmüştür. Bunun için kullanılan diğer terimler sendrom X, insülin direnci sendromu, ölümcül dördü, ve obezite-dislipidemi sendromudur.

NAFLD'nin metabolik sendromun hepatik bir sonucu olduğu artık bilinen bir gerçektir. Metabolik sendrom; obesite, hipertansiyon, diyabet, hipertrigliseridemi ve düşük HDL seviyeleriyle karakterize bir hastalıktır. Metabolik sendromlu hastaların %80' inde NAFLD olduğu ve NAFLD hastalarının da %90' ında metabolik sendrom olduğu düşünülmektedir (1).

Metabolik sendromu tanımlayan çok sayıda kriter vardır. Fakat en fazla kullanılanları “The National Cholesterol Education Program (NCEP/ATP III)” ve “International Diabetes Federation (IDF)” tarafından tanımlananlardır (2). Şu anki ATPIII kriterleri metabolik sendromu aşağıdakilerden en az 3 tanesinin varlığı durumunda tanımlamaktadır.

Tablo 1: Metabolik sendrom kriterleri

Abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)
Serum trigliserid seviyesi >150 mg/dL veya hipertrigliseridemi için ilaç alanlar
Serum HDL kolesterol düzeyi erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL veya düşük HDL için ilaç alanlar
Kan basıncı >130/85 mmHg olanlar veya antihipertansif ilaç alanlar
Açlık kan glukozu >100 mg/dL olanlar veya hiperglisemi için ilaç kullananlar

Bu kriterlere dikkat edilirse diyabeti olan hastalar da beşinci maddeyi karşılayabiliyor. Dolayısıyla her ne kadar metabolik sendrom diyabet için bir risk faktörü olarak belirlenmiş bir antite olup tedavisi farklı olsa da bir hasta hem diyabetik hem metabolik sendromlu olabilir.

Yağlı bir karaciğerde insülin tam olarak hepatik glukoz yapımını inhibe edemeyebilir. Bu açlık glukozunun yükselmesine ve daha çok insülin yapılmasına neden olur. Böylece geçici bir insülin direnci oluşur.

Yüksek kilo metabolik sendrom için majör bir risk faktörüdür. NHANES III çalışmasında normal kilolularda %5, kilolularda %22 ve obezlerde %60 metabolik sendrom varlığı tespit edilmiştir. Framingham çalışması 16 yılda 2.25 kg ve üzeri alımın metabolik sendrom riskini %21 ile 45 arasında arttırdığı göstermiştir. Yüksek bel çevresi ölçümü de %46 hastada 5 yılda metabolik sendrom geliştiğini doğrulamıştır (3).

Hipertansiyonun metabolik sendromun bir komponenti olarak sayılmasına karşılık hipertansiyon ile yağlı karaciğerin ilişkisini ortaya koyan bir mekanizma henüz önerilmemiştir. Olabilecek mekanizmalar artmış sempatik tonüs ve hiperinsülineminin uyardığı artmış tuz reabsorbsiyonudur.

NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmaları ortalama prevalans %22 olup bu oran yaşla birlikte artmaktadır. Daha sonra devam eden çalışmalarda bu oranın özellikle kadınlarda gittikçe arttığı yönündedir (4).

Aynı çalışma Meksikalı-Amerikalılarda (%31.9) ve kadınlarda daha fazla metabolik sendrom olduğunu göstermiştir. Yaş, cinsiyet ve etnisite dışında yüksek risk yapan diğer durumlar postmenopozal kadınlar, sigara, düşük sosyo-ekonomik düzey, yüksek karbonhidrat diyeti, alkol almama ve düşük fiziksel aktivite olarak bulunmuştur. Aynı zamanda gazlı içecekler, atipik antipsikotik kullanımı da risk faktörü olarak bildirilmiştir. Aile öyküsü ciddi olarak riski arttırırken genetik faktörlerin etkisi büyüktür (5).

Metabolik sendrom tip 2 diyabet ve kalp damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğundan endokrinoloji dernekleri 3 yılda bir risk faktörü olanların yukarıdaki kriterlere göre taranmalarını istemektedir.

Metabolik sendrom ayrıca obezite ilişkili bir çok hastalıkla da birlikte bulunabilir. Bunlar hepatoselüler ve intrahepatik kolanjiyokarsinom, kronik böbrek yetmezliği ve mikroalbuminuri, polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apnesi, hiperürisemi ve guttur (6,7,8,9). Ayrıca metabolik sendromun birçok komponenti kognitif bozukluk ve demans gelişimi ile de ilişkilidir.

2001 yılında ATPIII metabolik sendrom tedavisinde 2 ana amaç belirlemiştir (10) İlki altta yatan en önemli nedenler için kilo verme ve ekzersiz, ikincisi ise yaşam stili değişikliğine rağmen devam eden kardiyovasküler riskleri tedavidir. Diyabetin önlenmesinde ve insülin direncini azaltmada en etkili görünen yaklaşım bazı oral hipoglisemik ajanlardır. Fakat tek başına yaşam stili değişikliği kadar etkili değildir. Metformin gibi ajanlar bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransında farmakoterapi olarak düşünülebilir. Kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmak için hipertansiyon tedavisi, diyabetli hastalarda glisemik kontrol, sigaranın bırakılması ve kolesterolün düşürülmesi yapılacaktır.

2.2.2. Diğer durumlar

2.2.2.1. Total parenteral nutrisyon

DeneySEL ve klinik çalışmalar total parenteral nutrisyon verilmesi sırasında hepatik steatozun özellikle yetişkinlerde yaygın bir komplikasyon olduğunu göstermektedir. Genelde TPN başladıktan sonra ilk 5 gün içinde steatozun başladığı alınan biyopsilerle anlaşılmıştır. Buradaki yağlanmada genelde inflamasyon veya diğer bir komplikasyon olan kolestatik yoktur. Fakat NASH gelişen hastalar da vardır. Steatoz aynı zamanda TPN alan hastalarda karaciğer enzim yükselmesinin en sık nedenidir. Steatohepatitin aksine steatoz benign, geri dönüşlü ve progresif değildir. Oluşan yağlanma TPN deki kalori miktarı ve özellikle karbonhidrat miktarı ile koreledir. Burda en önemli mekanizma hepatik trigliserid yapımındaki azalıktır. Diğer olası mekanizmalar esansiyel yağ asitleri, karnitin ve kolin eksikliğidir (11).

2.2.2.2. Hızlı kilo verilmesi

Hızlı kilo verilmesi de ayrıca karaciğerde yağlanmaya sebep olabilir. Bu durum genelde yağ dokusundan salınan trigliseridlerin karaciğerde yıkımından sonra fazla miktarda serbest yağ asidi salınımına bağlanır. Bu genelde ciddi açlık ya da bazı ameliyatlardan sonra olmaktadır.

2.2.2.3. Açlık ve malnutrisyon

Açlığa karşı oluşan fizyolojik sonuç artmış kas proteolizisi ve yağ dokusundaki lipolizdir. Böylece karaciğerde glukoneogenezis, beta oksidasyon ve ketogenez için substratlar olan aminoasit ve serbest yağ asitleri oluşur. Yapılan birçok çalışmada artmış mitokondrial beta oksidasyon ve ketogenez sırasında intrahepatik yağ birikimi olduğu gözlemlenmiştir. Olası mekanizmalar azalmış ApoB-100 üretimi ve hepatik lipid serbestlenmesi, oksidatif stres sonucu bozulmuş mitokondrial fonksiyonlardır (12).

Obezitenin dışında yağlı karaciğer ciddi malnutrisyonda da görülür. Ciddi protein-enerji malnutrisyonu formu olan Kwashiorkor hastalığında yağlı infiltrasyon görülürken bütün besinlerin eksikliği sonucunda oluşan marasmusda böyle bir durum yoktur. Kwashiorkorda serbest yağ asidinde artış ve glukoz intoleransı vardır. Karnitin eksikliğinden dolayı beta oksidasyondan trigliserid yapımına ve dolayısıyla karaciğerden VLDL sentezine yönelik bir dönüş olur. Primer karnitin eksikliğinde de aynı durum oluşur. Esansiyel yağ asidi eksikliği de diğer bir etiyolojik faktör olabilir.

2.2.2.4. Obezite cerrahisi

Bir zamanlar morbid obezite tedavisi için popüler bir operasyon olan jejunoileal bypass cerrahisi sonrası %40 karaciğer fonksiyonu anormalliği ve %6 da NASH ve karaciğer yetmezliği görülmekteydi. Bu durum -genelde cerrahi olarak düzeltilemiyor ve hatta karaciğer transplantasyonu sonrası NASH nüks ediyordu. Hızlı kilo verilmesi bu durumun oluşmasında en etkili faktörlerden biri gibi görünüyor. Protein-kalori malnutrisyonu da başka bir faktör olabilir. Son zamanlarda üzerinde

durulan bir diğerk faktör de mikrobiyota değişiklikleridir. Diğerk taraftan ince bağırsakta bakteriyel aşırı gelişim (SIBO) intestinal permeabilityi artırıp endotoksinlerin kana geçmesine sebep olmuş olabilir (13).

Biliopankreatik diversiyon, yaygın ince bağırsak rezeksiyonu ve morbid obezite için yapılan gastroplastiden sonra da NASH bildirilmiştir. Altta yatan mekanizma hemen hemen jejunoileal by-passa benzerdir.

2.2.2.5. Nükleosid analogları

Ciddi hepatik steatoz ve laktik asidoz 1990' ların başından beri HIV enfeksiyonu nedeniyle nükleosid analaogu kullananlarda bildirilmiştir. Didanosin, stavudin, fialuridin ve zidovudin kullanımı_fulminant karaciğer yetmezliği, mikro- ve/veya makroveziküler steatoz ve laktik asidozla ilişkilendirilmiştir. Altta yatan mekanizma olarak mitokondrial DNA replikasyonundaki bozukluk öne sürülmüştür. Nükleosid analogları mitokondrial DNA polimeraz gamayı inhibe eder. Bu da beta oksidasyonun olduğu yer olan mitokondride yapısal anomaliler oluşturur ve yağ asitleri trigliseridlere dönüşür. Mikroveziküler steatoz genetik mitokondrial hastalıklarda tipiktir. Böyle bir durumda kreatinin kinaz artışıyla beraber myopati görülebilir. Ayrıca diğerk bir sonuç, kadınların böyle bir maruziyetle daha sık karşılaşmasıdır.

2.2.2.6. Diğerk ilaçlar

Yağlı karaciğer ayrıca başka ilaçlarla da ilişkili bulunmuştur. İlaça bağlı hepatotoksisite yaygın olmakla birlikte ilaçlar bu hepatotoksisitenin nadir bir formu olan steatoz ve steatohepatitin ancak %2'sinden sorumludur. Bu ilaçlar 3 ana kategoriye ayrılabilir: 1. Bağımsız olarak steatoz ve steatohepatite neden olanlar (amiodaron, perheksilin maleat gibi), 2. Latent NASH' i uyaranlar (tamoksifen gibi), ve 3. Sporadik olarak steatoz veya steatohepatit yapanlar (karbamazepin gibi). Bu durum; metabolik sendrom ile bağlantılı olan NAFLD' dan farklı olarak fibrozdan siroza haftalar ve aylar içinde hızlı bir şekilde ilerleyebilir.

Çoğu kullanılan ilaç karaciğerde mitokondriyal oksijenli solunum zincirine hasar verip beta oksidasyonu bozar ve böylece serbest yağ asitlerinden trigliserid oluşumu

yönüne kaydırabilir. Ayrıca oluşan serbest radikaller hücre hasarı oluşturarak steatohepatite sebep olabilir.

A. Amiodaron: Amiodaron atrial ve ventriküler aritmilerin tedavisi ve önlenmesinde kullanılan önemli bir ilaçtır fakat karaciğer ve tiroid toksisitesi de iyi bilinen bir ilaçtır. Hepatositlerdeki mitokondriyal elektron transport zincirindeki enzimleri inhibe eder ve beta oksidasyonu bozar. Hastaların %4-80'i asemptomatik ALT ve AST elevasyonu, bazen de kolestatik enzim yükselişi olur. Karaciğer biyopsileri steatohepatitin alkolik hepatite benzediğini göstermiştir. Karaciğer hasarı tipik olarak ilacı kesmekle geriler fakat ilacın eliminasyon ömrü uzun olduğu için zaman alabilir.

B. Tamoksifen: Tamoksifen dünya genelinde meme kanserinde adjuvan/palyatif amaçla kullanılan nonsteroidal anti-östrojenik bir ilaçtır. Hepatik steatoza sebep olması iyi bilinen bir gerçektir fakat NASH' e nadir sebep olur. Patolojik görünüm alkolik hepatite benzer, fibroz ve siroz görülebilir. Son çalışmalar, özellikle daha önce steatozu olan ve obez, yüksek glukoz ile lipidi olan hastalarda tamoksifenin NASH' e daha çok sebep olduğunu göstermiştir.

C. Glukokortikoidler: Yüksek kortizol değeri (Cushing sendromu ya da dışardan glukokortikoid alımı); visceral obeziteye, insülin direncine, diyabete, dislipidemiye, hipertansiyona, hepatik steatoza ve koroner arter hastalığına sebep olabilir. Glukokortikoidler karaciğerde glukoneogenesisi artırır ve insüline hassasiyeti azaltır. Bu da lipolizi artırarak kanda serbest yağ asidini miktarını artırır. Ayrıca vücuttaki yağ dokusu dağılımındaki farklılık insülin direnci ve metabolik sendrom oluşmasını kolaylaştırır. Vücutta inaktif olan kortizonu kortizole çeviren intraselüler 11-betahidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enzimi daha çok yağ dokusu, beyin ve karaciğerde bulunur. Çoğu metabolik sendromlu hastada kortizol seviyesinin normal bulunuşu lokal olarak kortizol yapımının artışından sorumlu bu enzim aktivitesini aklı getirir. Cushing sendromlu hastaların %20 sinde hepatik steatoz bulunur (14).

D. Metotreksat: Metotreksat, romatoid artrit hastalık modifiye edici ajan olarak ilk sıralarda kullanılan ilaçlardan biri olup ayrıca değişik kanser türleri, psöriyazis, aktif Crohn hastalığı, dermatomyozit/polimyozit, ektopik gebelik, akut graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi, refrakter Takayasu arteritinde kullanılan

antineoplastik ve immunsupresif bir ilaçtır. Metotreksata bağlı karaciğer hasarı direkt hepatosit toksisitesine bağlı olabileceği gibi viral hepatiti olan hastalarda durumun ağırlaşması şeklinde de olabilir. Bu daha çok folat miktarındaki azalmayla ilişkilidir.

E. Tetrasiklinler: Tetrasiklinlerle oluşan hepatotoksisite nadirdir fakat fatal olabilir. Bu duruma tetrasiklin ve minosiklinle daha fazla, doksisiklinle daha az rastlanır. Nükleosid analogları gibi mikroveziküler steatoz da yapabilirler. Buradaki ana mekanizmanın yine mitokondriyal beta oksidasyonun inhibe edilmesi ve trigliserid brikimi olduğu düşünülmektedir. Steatozun intravenöz ilaç verilmesi ya da yüksek doz olması ile korele olduğu görülmüştür.

F. Asetaminofen: Asetaminofen akut karaciğer yetmezliğinin en sık toksik nedenidir. Asetaminofen, karaciğerde sitokrom P450 Mixed Function Oxidase (MFO) enzimleri yoluyla toksik olan NAPQI' ya dönüşür. Bu toksik ürün daha sonra glutation ile detoksifiye edilir. Yüksek dozda, glutation sature olur ve oluşan serbest radikaller daha çok mitokondriyal hasar yoluyla hepatosit hasarı oluşturmaya başlar. Mitokondriyal hasar ayrıca beta oksidasyonu ve solunum zinciri enzimlerini de etkileyebileceğinden steatoz oluşturabilir. Ayrıca zeminde NAFLD olan hastalarda asetaminofen dah kolay karaciğer yetmezliği yapabilir.

G. Diklofenak: Diklofenak CYP2A6 ve CYP2C9 enzimlerini indükler. Bu enzimler NAFLD' da progresyonu arttırdığı gösterilmiş enzimlerdir. Çoğu vaka serilerinde diklofenak karaciğer toksisitesi için ilk 10 ilaçtan biri olarak bildirilmektedir.

H. İzoniazid: Yapılan çoğu prelinik çalışmalarda hepatotoksitesisi iyi bilinen bir antitüberküloz ilaç olan izoniazidin hepatik ve plazma trigliserid oranlarını arttırdığı görülmüştür. Bu durum daha çok izoniazidden oluşan amin fonksiyonel gruplara bağlanmıştır.

I. Statinler: 2014 statin güvenlik güncellemesinde statinlerin NAFLD' da kullanılabileceği önerilmiştir. Her ne kadar akut karaciğer yetmezliği ve dekompanse siroz kontrendikasyon oluştursa da NAFLD üzerinde kan kolesterol düzeyini düşürdükleri için olumlu etkileri de olabilir. Buna rağmen NAFLD progresyonunu ve fibrozu arttırabileceğine dair kaygılar da vardır. Özellikle lovastatin ve simvastatin bazı çalışmalarda steatoz derecesini ve arttırdığı ve fibrozu uyardığı görülmüştür.

Fakat çoğu çalışma bunu doğrulamamıştır.

J. Venlafaksin ve trazodon: Venlafaksin ve trazodon depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Nadiren bazı akut karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Sitokrom P450 enzimlerini indüklediği bilinen bu ilaçlar teorik olarak steatoz oluşturabilirler.

K. Diltiazem: Kalsiyum kanal blokerlerinden diltiazem karaciğerde kalsiyuma bağımlı ve bağımsız bir takım enzimatik sistemlerin hemodinamisini etkileyerek ve yağ asidi oksidasyonunu engelleyerek karaciğerde yağ birikimine sebep olur (15).

L. Valproik asit: Valproik asit dünyada en sık kullanılan antiepileptik ilaçlardan biridir. Yan etkilerden biri olan kilo alımı aynı zamanda metabolik sendrom ve insülin direnciyle de ilişkilidir. Bu durum özellikle NAFLD için bir risk faktörüdür. Ayrıca valproik asit UDP glukorinil transferaz enzimini azaltarak orta zincirli yağ asidi oksidasyonunu engeller. Oluşan steatoz, ilacın kesilmesiyle kilo verilmesi sonucu geriler. Ayrıca valproik asit akut mikroveziküler steatoz ile birlikte olan idiosinkratik fatal hepatotoksisteye sebep olabilmektedir. Bu risk yaşla birlikte azalır, monoterapi alanlarda daha azdır ve birçok adolesan ve yetişkin çalışmada gösterilmiştir (16).

M. L-Asparaginaz: Antineoplastik ilaçlardan L-Asparaginaz uzun süre tedavi gören hastalarda karaciğerde yüksek oranda steatoz yapar. Ayrıca serum trigliserid miktarını da anlamlı bir şekilde yükseltir. Bu değişiklikler ilacın kesilmesiyle geriler.

2.2.2.7. Diğer hastalıklar ve durumlar

A. Weber Christian Hastalığı: NASH ayrıca Weber-Christian hastalığı ile de ilişkili bulunmuştur. Bu hastalık subkutan nodüller, yağ lobüllerinde inflamatuvar hücreler ve sistemik semptomlarla karakterize bir idiopatik nodüler pannikülitir. Hastalık kronik relaps ve remisyon şeklinde seyreder. Viseral tutulum olursa hepatomegali veya splenomegali olabilir. Histolojik olarak karaciğerde yağlı değişim hemen her hastada görülür ve portal fibroz ile siroz %10 kadar hastada görülebilir.

B. Abetalipoproteinemi: Abetalipoproteinemi nadir bir resesif hastalık olup mikrozomal transfer proteini (MTP) genindeki mutasyon sonucunda oluşur. MTP,

karaciğer ve bağırsakta ApoB lipoproteini ile lipidlerin birleşmesini ve sentezlenmesini sağlar. Sonuçta Apo-B içeren lipoproteinler azalır. Özellikle LDL kolesterolü sıfıra kadar düşer. Ayrıca plazma trigliserid miktarı sekrete edilemediği için azalır. Yağda eriyen vitaminlerin de azalmasıyla beraber mental retardasyon ve büyüme anormallikleriyle beraber periferik nöropatiler oluşur. Bugüne kadar yayınlanan NASH vakaları mikronodüler sirozla sonuçlanmıştır.

C. Wilson hastalığı: Hem hepatik steatoz hem de Mallory cisimcikleri Wilson hastalığında görülebilecek olan durumlardır. Bu durumda NASH' i Wilson hastalığından ayırmak gerekir; çünkü tamamen farklı bir yaklaşım ve tedavi seçeneği vardır. Wilson hastalığı, bakır taşıyıcı P-tipi ATPaz enzimini kodlayan değişik mutasyonlar sonucu oluşur. Bakırın yeterince biliyer kanallardan atılamaması sonucu hepatositlerde ve mitokondride bakır birikimi olur. Bu durumda bakır okside ve redükte hal arasında bir döngüye girer ve hidroksil radikalleri ile reaktif oksijen radikalleri oluşur. Bu durum mitokondrilerdeki solunum zinciri komplekslerine zarar verir. Sonuçta lipid peroksidasyonu ve steatohepatit gelişir.

D. Diğer metabolik hastalıklar: Galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, sistemik karnitin eksikliği, Refsum hastalığı, familial hepatosteatoz, glikojen depo hastalıkları, homosistinuri, tirozinemi, Schwachman sendromu gibi hastalıklar bazı enzim eksikliklerine ve genetik defektlere bağlı olarak karaciğerde yağlanma yapabilirler. Orta zincirli acyl-koenzim A dehidrogenaz (MCAD) eksikliği de hepatik steatoz ile ilişkilidir. MCAD eksikliği, beta oksidasyonun en sık herediter hastalığı olup aynı zamanda en sık doğuştan metabolizma hastalıklarındandır.

E. Lipodistrofik sendromlar: Lipodistrofik sendromlar yağ dokusunun tam veya parsiyel olmaması (lipoatrofi) ile karakterize konjenital veya kazanılmış heterojen bir hastalık grubudur. Bazı tiplerinde de vücudun değişik yerlerinde yağ birikimi vardır. Yağ eksikliğinin derecesi metabolik anormalliklerle koreledir. Klinik olarak ciddi lipodistrofisi olan hastalarda insülin direnci vardır ve hiperlipidemi, progresif karaciğer hastalığı, artmış metabolik hız gibi özgün özelliklere sahiptir. Ayrıca proteinurik böbrek hastalığıyla ilişkileri vardır. Şu anda en yaygın formu HIV ile ilişkili olanıdır ve antiretroviral ilaçlarla ilişkilidir. Bütün bu durumlarda insülin direncine ek olarak leptin seviyesi çok az veya yoktur.

Kongenital formlar; otozomal resesif jeneralize (Seip-Berardinelli syndrome) veya otozomal dominant parsiyel (Kobberling-Dunnigan syndrome, familial partial lipodystrophy [FPLD]) olabilir. Kongenital jeneralize formunda insülin direnci ve akantozis nigrikans ile diyabet puberteden önce olur. Familial parsiyel olanında belirtiler puberteden sonra olur. Viseral yağ korunur. Sonradan kazanılmış lipodistrofilerin bazıları otoimmünite ile ilişkilidir.(Özellikle dermatomyozit ile ilişkisi kayda değerdir.) Kazanılmış lipodistrofiler de jeneralize (Lawrence syndrome) veya parsiyel (Barraquer-Simons syndrome) olabilir. Karaciğer yağlanması kongenital jeneralize formda gözlenirken parsiyel formda genelde gözlenmemiştir. İki parsiyel lipodistrofi vakasında NASH bildirilmiştir.

F. İnflamatuvar bağırsak hastalığı: Kolit derecesi ile bağlantılı olarak inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların karaciğer biyopslerinde %50 kadar hepatik steatoz görülmüştür. Bu durum daha çok malnutrisyon ve steroid tedavisine bağlanmıştır. Buna karşı NAFLD sadece hastaların %8.2' sinde görülmüş olup bu değer normal popülasyondan azdır. IBD li hastalarda oluşan NAFLD' ın normal popülasyonda olan NAFLD' dan daha az metabolik risk taşıdığı da yayınlanmıştır. NAFLD ayrıca anti-TNF-alfa tedavisi alanlarda daha azdır.

G. Çölyak hastalığı: Çölyak hastalığı ile ilişkili mallory cisimciği olan steatohepatitli vaka sunumları da vardır. Buradaki hepatik steatoz glutensiz diyetle gerilemiştir. Fakat NASH hastaları ile genel popülasyon arasında anti-endomisyum antikor sıklığı açısından fark gözlenmemiştir.

H. Polikistik over hastalığı: Polikistik over hastalığı (PCOS) nedeni belli olmayan ve kadınlarda menstrüel düzensizliklere ve androjen fazlalığına sebep olan heterojen bir sendromdur. Menstrüel düzensizlik oligo-anovulasyona bağlıdır. Klinik (hirsutizm, akne) veya hiperandrojenizm ve polikistik overlerle karakterizedir. Aynı zamanda düşük HDL, yüksek LDL ve trigliserid seviyeleri PCOS' da yaygındır. Ayrıca abdominal obezite ve insülin direnci eşlik edebilecek diğer bulunabilecek durumlardır. Bu durumda PCOS' da metabolik sendrom, prevalansı yüksek olup yağlı karaciğer hastalığı için risk oluşturur. Aynı şekilde PCOS hastalarında sık bulunabilecek bir durum da insülin direnci, insülin direncinin getireceği acanthosis nigricans ve hiperandrojenizmdir (HAIR-AN sendromu).

I. Hiperürisemi: Hiperürisemi, metabolik sendromun bir diğer komplikasyonudur. İnsülin rezistansı, düşük klirens tipli hiperürisemiye sebep olur. Viseral yağ artışı ise yağ dokusundan karaciğere yağ asidi miktarı artışı yolağıyla, yapım fazlalığı tipli hiperürisemiye sebep olur. ABD’ de yapılan bir ulusal çalışmada hiperürisemik hastalarda serum ürik asit miktarı ile korele daha yüksek oranda NAFLD bulunmuştur (17). Bu korelasyon metabolik sendrom parametrelerinden bağımsızdır. Ayrıca daha fazla ALT seviyesi yüksekliği görülmüştür. Bu durum teorik olarak gut hastalığında daha fazla NAFLD olma olasılığını akla getirir.

J. Hipotiroidizm: 4648 sağlıklı kişi ile yapılan bir çalışmada hipotiroidisi olanlarda ayrıca NAFLD prevalansının yüksek olduğu görülmüş (18). Bu durumun hipotiroidi derecesi ile de bağlantılı olduğu görülmüş. Ayrıca hipotiroidi ile ALT seviyesinin de korele olduğu anlaşılmış. Daha önceki çalışmalarda da hipotiroidinin metabolik sendromla ilişkisi gösterilmişti.

K. Obstrüktif uyku apnesi sendromu: NAFLD hastalarında %9.1 oranında obstrüktif uyku apnesi sendromu görülmüştür. Ters istatistiksel olarak yine anlamlı bulunmuş. Multivaryans analizde NAFLD uyku apnesi ve insomnia için bağımsız belirleyici faktör olarak saptanmıştır (19). Her ne kadar uyku apnesi ile metabolik sendrom arasındaki ilişki bilinse de bu durum metabolik sendromdan bağımsız bir ilişkiyi göstermektedir.

2.3. Patogenez

NAFLD patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. En yaygın teori insülin direncinin hepatik steatozda anahtar mekanizma olduğu, hatta steatohepatit oluşumunda da kilit noktası olduğu yönündedir. Diğerleri ise “ikinci vuruş” ya da ek bir oksidatif hasarın steatohepatitin nekroinflamatuvar komponenti için gerekli olduğunu ileri sürmektedir.

2.3.1 Vücutta yağ metabolizması

2.3.1.1. Lipoproteinler

A. Lipoprotein sınıflandırılması ve metabolizması: Kolesterol, fosfolipidler ve

trigliseridler gibi lipidler hifrofobik olduğu için kanda taşınamazlar ve değışik dokulara enerji, yağ birikimi, steroid hormon ve safra asidi üretimi amacıyla taşınmaları için bazı proteinlerle (apoproteinler veya apolipoproteinler) bağ yaparak lipoproteinleri oluşturur ve kanda böyle taşınırlar. Bu apoproteinler ayrıca reseptörler için ligand ve bazı enzimler için kofaktör görevi yürütürler.

Her biri farklı özelliklere ve göreve sahip 5 majör lipoprotein vardır:

Tablo 2: Lipoproteinler

Şilomikronlar: Dietle aldığımız lipidlerin taşınmasında rol oynayan büyük partiküllerdir. A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, ve E apolipoproteinlerini içerirler.

Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL): Endojen olarak üretilen trigliseridleri ve daha az miktarda da kolesterolleri taşırlar. B-100, C-I, C-II, C-III, and E apolipoproteinleri içerirler.

Orta yoğunluklu lipoprotein (IDL): Kolesterol esterleri ve trigliseridleri taşırlar. B-100, C-III ve E apolipoproteinlerini içerirler.

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL): Kolesterol esterleri taşırlar ve Apo B100 apolipoproteinini içerirler.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL): LDL gibi kolesterol esterleri taşırlar ve Apo A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D ve E lipoproteinlerini içerirler.

Apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin karaciğer veya bağırsakta oluşması ve sekresyonu için mikrozomal trigliserid transfer proteini (MTTP) gerekir.

B. Lipoprotein metabolizmasının ekzojen yolu: Lipoprotein metabolizması ekzojen ve endojen olarak ikiye ayrılır. Ekzojen yol bağırsaklardan besinlerle oluşan kolesterol ve yağ asitlerinin absorpsiyonu ile başlar. Bağırsak hücrelerinde yağ asitleri gliserolle birleşip trigliseridleri oluştururken, kolesterol ise acyl Co-A:kolesterol acyl transferaz enzimi (ACAT) aracılığıyla esterifiye edilir. Trigliseridler ve kolesterol esterleri Apo B48 ile birleşip şilomikron şeklinde birleştirilir. Bu şekliyle olgunlaşmamış şilomikron halindedir. Şilomikronlar dolaşıma geçer geçmez Apo D

ve Apo B100 hariç apolipoproteinlerin hepsini yapısına katar. Fakat şilomikron için en önemlileri Apo B48, apo C-II ve apo E dir. Apo C-II ve apo E apoproteinlerini HDL den alır; böylece olgun şilomikron haline geçer.

Dolaşımda iken yapısındaki trigliseridler, lipoprotein lipaz (LPL) tarafından yağ asitleri ve gliserole hidroliz edilir. Bu serbest yağ asitleri enerji, trigliserid oluşturmak veya yağ dokusunda depolanmak için kardiyak, iskelet kası ve yağ dokusuna hareket eder. LPL için kofaktör HDL' den aldığı apo C-II' dir. İyice küçülen şilomikronlar, Apo C-II' yi (ama Apo E' yi değil) HDL' ye geri verir ve şilomikron artığı oluşur. Şilomikron artıklarının yapısındaki Apo E karaciğer tarafından tanınır ve karaciğere endositoz ile alınarak yıkılır.

C. Lipoprotein metabolizmasının endojen yolu: Endojen yol karaciğer tarafından VLDL sentezi ile başlar. VLDL vücudun yağ için iç transport mekanizması gibi çalışır. MTTP trigliseridlerin endoplazmik retikuluma aktarılması ve Apo B100 salgılanması için gereklidir. Apo B100 dışında Apo CI, apo CIII ve Apo E de içerir. Bu haliyle olgunlaşmamış VLDL' dir. Dolaşıma geçtikten sonra HDL' den Apo CII ve biraz daha Apo E alır ve olgun VLDL olur. Daha sonra şilomikronlarda olduğu gibi lipoprotein lipazla karşılaşan VLDL; apo C-II kofaktörlüğünde yapısındaki trigliseridler, serbest yağ asitleri ve gliserole hidroliz edilir. Daha sonra tekrar HDL ile karşılaşan VLDL yapısındaki Apo C-II' yi (fakat ApoE' yi değil) HDL' ye geri verir. Ayrıca bu sırada HDL den kolesterol esterleri VLDL' ye; VLDL' den fosfolipid ve trigliserid HDL' ye nakledilir. Bunu yapan aracı, kolesterol ester transfer proteinidir (CETP). VLDL' den LPL ve CETP aracılığıyla daha da trigliserid koptuktan sonra ve kalan Apo C-III, Apo B100, Apo E ile VLDL artığına diğer bir deyişle orta yoğunlukta lipoproteinlere (IDL) dönüşür.

IDL nin %50 si yapısındaki apo B100 ve apo E nedeniyle karaciğerdeki apoB/E reseptörleri (LDL reseptörleri) tarafından tanınır ve endositozla alınıp yıkılır. Geri kalan %50' si karaciğerdeki hepatik lipaz ile tekrar şekillenir ve yapısındaki apoE' yi de kaybeder ve apolipoproteinlerden sadece Apo B100 kalır ve LDL'ye dönüşür. LDL yapısında da daha çok kolesterol ve kolesterol esterleri bulunur. Ayrıca daha az olarak trigliserid ve diğer yağlar bulunur.

LDL diğer lipoproteinlerden farklı olarak hem karaciğer hem de karaciğer dışı

dokular tarafından alınabilir. LDL vücuttaki esas kolesterol kaynağıdır. LDL' nin hücreye alınmasını sağlayan Apo B100' ü tanıyan apo B/E reseptörüdür (LDL reseptörü). LDL ayrıca makrofajlar tarafından da alınabilir ve köpük hücreleri oluşturarak ateroskleroza zemin hazırlayabilir.

HDL lipoproteinlerin en küçüğü ve en yoğunudur (yağ oranı az olduğu için). Karaciğer tarafından üretilen bu lipoprotein ilk üretildiğinde apo AI, A-II, CI, CII, CIII, D ve E apolipoproteinleri ile daha çok yağ olarak fosfolipid içerir. Bu haliyle olgunlaşmamış olan HDL, diğer dokulardan, VLDL ve şilomikronlardan kolesterol, fosfolipid ve trigliserid alır. Ayrıca VLDL' ye ve şilomikronlara Apo C-II vererek lipoprotein lipazın bunları daha da küçültmesini ve Apo E vererek hücre tarafından bunların artığının alınıp parçalanmasını sağlar.

Lipoprotein(a) (Lp(a)); LDL ve apo Lp(a) tarafından oluşturulan bir LDL varyantıdır. Lipoprotein (a)' nın 5 bölgesinden dördüncü bölgesi plazminojenin fibrin bağlayan kısmına benzerlik gösterir. Böylece plazminojenin plazminojen reseptörü, fibrinojen ve fibrine bağlanmasını yarışma yoluyla engeller. Net etki azalmış fibrinoliz olur. Aterosklerozdaki rolü bilinmemektedir.

2.3.1.2. Yağ asidi metabolizması

Trigliseridler, üç yağ asidi ile gliserolden oluşmuş nötral lipidlerdir. Duodenumdaki pankreatik lipaz; trigliseridleri digliserid, monogliserid veya tamamen yağ asidi ve gliserole dönüştürerek emilmesini sağlar. Bu olaya lipoliz denir. Enterositlerin bu molekülleri emmesi için safraya ihtiyacı vardır. Enterositler içinde tekrar trigliseridlere dönüşürler ve yukarıda anlatılan şilomikronlarla taşınırlar. Daha sonra trigliseridlerin karaciğer gibi hücre içine taşınabilmesi için tekrar sirkülasyondayken lipolize uğraması gerekir. Bunu yapan enzim lipoprotein lipazdır. Özellikle yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasında hücre içinde tekrar gliserol ile yağ asidi birleştirilip trigliserid oluşturulur ve depo edilebilir. İhtiyaç halinde trigliseridler hücre içinde bulunan hormon-duyarlı lipaz (glukagon, epinefrin, ACTH ile aktive, insülin ile inhibe olur) ile tekrar lipolize uğrayıp gliserol ve yağ asidine dönüşebilir. Yağ asidi beta oksidasyon ile yıkılırken, gliserol glukoneogenez ile glukozaya dönüştürülür.

A. Lipogenez: Asetil-CoA ve malonil-CoA prekürsörlerinden yağ asidi sentaz enzimi ile yağ asidi yapılmasıdır. İlk basamak asetil Co-A dan asetil-CoA karboksilaz enzimi yardımıyla malonil-CoA oluşturmaktır ve bu basamak hız kısıtlayıcı basamaktır. Bu basamak primer olarak insülin ve sitrat tarafından aktive edilir. Buna karşın glukagon tarafından inhibe edilir. Asetil Co-A ise karbonhidratların yıkımı sonucu oluşur. Lipogenezin çoğu karaciğerde gerçekleşir fakat az bir kısım süt veren meme dokusu ile yağ dokusunda da olur. Sonuçta oluşan yağ asitleri non-esansiyel yağ asidi olarak adlandırılır. Esansiyel olanlar diyetle alınır. Oluşan yağ asidi primer olarak karaciğerde VLDL haline getirilip sentezlenir.

B. Beta-oksidasyon: Yağ asidi katabolizması yağ asidi moleküllerinin mitokondride primer olarak enerji oluşturmak amacıyla yıkımı ve sonuçta oluşan asetil-CoA'nın sitrik asit döngüsüne girerek NADH ve FADH₂ oluşturarak elektron transport zincirine girerek ATP oluşturmalarıdır. Görüldüğü üzere ilk basamak asetil-CoA oluşturmaktır. Bu mekanizmaya beta oksidasyon denir. (yağ asitlerinin ikinci karbonu yani beta karbonu ilk ayrılan kısım olduğu için). Beta oksidasyon vücuttaki çoğu hücrede gerçekleşebilir. Fakat adrenal medulla ve beyin gibi organlar enerji üretimi için yağ asidi kullanmadığından beta oksidasyona ihtiyaç duymazlar.

Beta oksidasyonun olması için yağ asitlerinin önce mitokondriye taşınması gerekir. Bunun için önce yağ asitleri karnitin palmitoil transferaz I enzimi sayesinde karnitin ile işaretlenir. Oluşan asetil-CoA ve özellikle tek sayıda karbonlu yağ asitlerinden oluşan suksinil-Co-A, sitrik asit döngüsüne katılıp enerji oluşturabileceği gibi glukoneogenez ile glukoz da oluşturabilir.

Yağ asidi oksidasyonu ayrıca peroksizomlarda da oluşabilir. Bu özellikle çok uzun zincirli yağ asitleri için geçerlidir. Burada ATP üretilmez fakat hidrojen peroksit oluşur. Daha sonra hidrojen peroksit antioksidan mekanizmalarla elimine edilir.

Sirkulasyonda fazla miktarda glukoz veya çok az glukoz varsa, sitrik asit döngüsü ya doymuştur ya da yeterli substrat yoktur. Bu durumda beta oksidasyonla oluşan asetil-CoA enerji için sitrik asit döngüsüne giremez ve primer olarak karaciğerde keton cisimcikleri oluşturmaya başlar. Bu da mitokondride gerçekleşir.

C. Normal Enerji Homeostazı: Yağ dokusu enerji bankası olmasıyla kritik bir öneme sahiptir. Yağ asitleri karbonhidrat ve aminoasitlerden daha fazla enerji oluşturur

ve en verimli enerji kaynağıdır. Kalori fazlalığı durumunda karbonhidrat, aminoasit ve yağ asidi metabolizması; yağ asidi ve dolayısıyla trigliserid oluşması yönüne doğru kayar. Bu normalde artmış leptin miktarına sebep olur ve merkezi olarak besin alımını engeller. Vücutta yeterli enerji kaynağı yoksa (primer olarak karbonhidratlar) yağ dokusunda hormon sensitif lipaz ile trigliseridler yağ asitleri ve gliserole dönüşür. Ordan serbest yağ asitleri karaciğer tarafından alınıp beta oksidasyona uğrar. Bu da yağ dokusu lokasyonunda verilen adipositokinlerle ve bazı hormonlarla olur. Adiposit fonksiyonunda insülin anahtar rolü üstlenir ve lipogenezi aktive ederken lipolizi inhibe eder. Glukagon, epinefrin gibi hormonlar da zıt etki yapar. Ayrıca beta-3 adrenerjik sinir uçlarının da yağ dokusundaki mekanizmaları, epinefrin ve norepinefrin ile insüline zıt etki oluşturur.

2.3.2. Adipositokinler

Adipositler metabolik görevi olan birçok sitokin salgılar. Bunlardan TNF-alfa, PAI ve IL-6 metabolik sendrom ve obezitede inflamasyon ve aterotrombotik olaylardan sorumlu tutulmuştur. Diğer taraftan düşük değerdeki adiponektin insülin direnci ve NAFLD ile ilişkili bulunmuştur.

2.3.2.1. TNF alfa

TNF-alfa, yağ dokusu ve makrofaj tarafından salgılanan proinflamatuvar bir sitokindir. Jun N-terminal kinase and inhibitor κ -B kinase- β gibi intraselüler sinyalleri aktifleştirip insülin etkisini azaltır. Ayrıca adiponektin seviyesini de azaltıp insülin direncine sebep olur. NAFLD ile TNF-alfa reseptörünün promoter bölgesinde polimorfizm ve artmış ekspresyon arasında ilişki bulunmuştur.

2.3.2.2. Adiponektin

Adiponektin komplemana benzeyen bir adipositokindir. Kaslarda ve karaciğerde beta-oksidasyonu artırır. Aynı zamanda hepatik insülin hassasiyetini düzelterek hepatik glukoz çıkışını düzenler. Lipogeneze önemli olan Acyl-CoA karboksilazın

allosterik inhibitörü olan AMP-kinazı aktive eder. Böylece lipogenezi azaltarak ve beta-oksidasyonu arttırarak karaciğer steatozunu azaltır. Ayrıca karaciğerdeki TNF-alfa oluşumunu inhibe eder. NASH’ de karaciğer histolojisinin ciddiyeti adiponektin miktarı ile ters orantılıdır.

2.3.2.3. Leptin

Leptin primer olarak yağ dokusunda yapılan bir peptiddir. Leptin eksikliği farelerde ve insanlarda masif obezite ile ilişkili bulunmuştur. Leptin NASH’ deki fibroza katkı sağlıyor olabilir. Leptin aynı zamanda insülin reseptör substrat-1’ i defosforile ederek hepatositleri insüline daha dirençli yapabilir. Karaciğerden ziyade santral sinir sistemindeki insülin direnci NASH patogenezinde rol alabilir.

2.3.2.4. Rezistin

Rezistin primer olarak yağ dokusunda üretilen protein yapısında bir sitokindir ve insülin direncinde önemli bir rolü olabilir. Fare modellerinde rezistin ekspresyonundaki artış glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve serbest yağ asidi miktarında supresyon eksikliği yapmıştır.

2.3.3. Transkripsiyon faktörleri

2.3.3.1. Sterol düzenleyici element bağlama proteini (SREBP)

Metabolik homeostaz ve hormonların etkisini düzenleyen değişik transkripsiyon faktörleri vardır. Sterol düzenleyici element bağlama proteini (SREBP) lipogenezin transkripsiyonel düzenlenmesinde önemli rol oynar. Aktive olduktan sonra hedef genlerin promoter bölgelerine bağlanır. Üç izoformundan biri olan SREBP-1c, insülinin lipojenik yoluna aracılık eder. Bu izoform ayrıca mikrozomal tranfer proteininin ekspresyonunu azaltarak VLDL sentezini azalatıp pozitif trigliserid balansına yol açar. Steroller, glukoz ve doymuş yağlar SREBP miktarını arttırırken, doymamış yağlar düşürür. İnsülin SREBP 1-c aktivasyonunu karaciğer -X-reseptörü

aracılığıyla yapar. Bu reseptör ayrıca safra asiti sentezini arttırarak kolesterol seviyesini düşürür.

2.3.3.2. Karbonhidrat cevap elementi bağlayıcı proteini (CHREBP)

Karbonhidrat cevap elementi bağlayıcı proteini (CHREBP) metabolizmanın bir diğer transkripsiyon düzenleyicisidir. Karbonhidrat varlığında mekanizmayı lipogenez yönünde değiştirir. Glukoz ve heteromerik partneri olan MAX-benzeri protein (MLX) tarafından aktive edilir.

2.3.3.3. Peroksizom proliferasyon aktive edici reseptörler (PPARs)

Peroksizom proliferasyon aktive edici reseptörler (PPARs) aynı zamanda metabolik düzenleyici olarak önemli bir rol oynarlar. Üç izoformu vardır: PPAR-alfa, PPAR beta/delta ve PPAR gama. PPAR-alfa, beta oksidasyonun önemli bir enerji yolağı olduğu karaciğer, kalp, böbreklerde daha çok eksprese edilirken, PPAR-gama daha çok yağ dokusu ve bağırsaklarda eksprese edilir. Uzun zincirli yağ asitleri ve okside fosfolipidler PPAR-alfayı aktive eder ve böylece serbest yağ asidi alımı artar ve sonuçta beta oksidasyon da artar. PPAR-beta/delta bağırsaklarda yağ asidi bağlayıcı proteininin ekspresyonunu arttırırlar ve bağırsakların lipidlere karşı adaptasyonunda rol alabilirler. PPAR-gama, adiposit differansiyonunu ve lipoprotein lipazı aktive eder ve böylece serbest yağ asidi alımını arttırırlar. Ayrıca yağ dokusunda lipogenezi arttırır ve adiponektin ekspresyonunu indükler. Aynı zamanda NF-κB ekspresyonunu antagonize eder ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir.

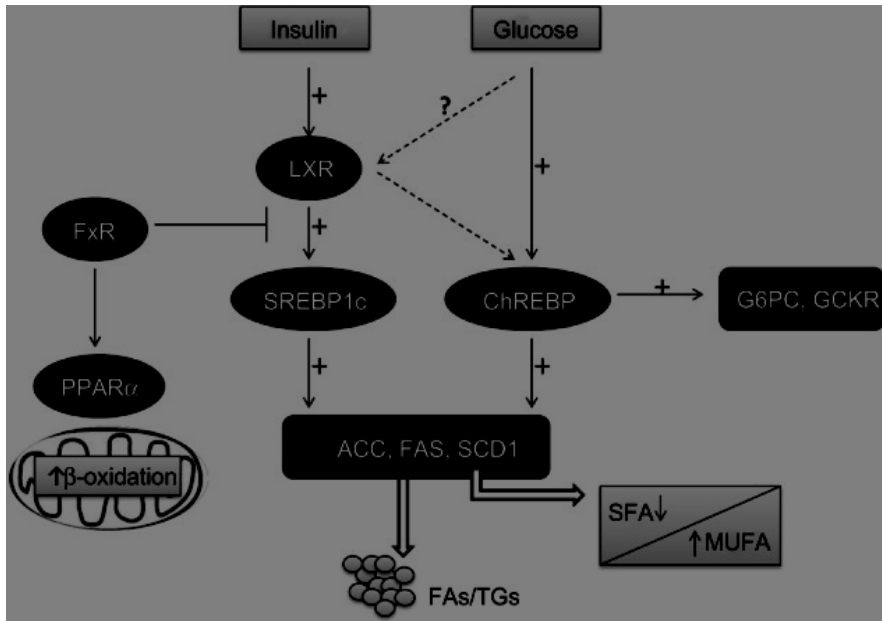
2.3.3.4. Karbonhidrat yanıtı element bağlama proteini (ChREBP)

Son yıllarda bu faktörün lipogenez ve glikoliz için gerekliliği öngörülmüştür. (20). Ayrıca LXR için de bir hedef olduğu da gösterilmiştir. (21). Postprandial hiperglisemi fosforile yan ürünleri arttırarak ChREBP seviyesini yükseltir. Daha sonra Max benzeri proteinle birlikte hedef genin promoter bölgesine bağlanır Bu da hepatik glukoz intoleransına ve insülin direncine sebep olur. ChREBP ile yapılan çalışmalar genellikle

çelişkilidir. Fakat NASH hastalarının karaciğer biyopsisinde steatoz %50' nin üstünde olduğunda ChREBP ekspresyonu fazla iken ciddi insülin direnci varlığında ise daha azdır (22).

2.3.3.5. Forkhead box protein O1 (FoxO1)

Aktivasyonu ile lipogenez, hepatik steatoz ve düşük yağ asidi beta-oksidasyonu olur. Ayrıca glukoneogenezi artırarak hepatik glukoz serbestlenmesi ve insülin miktarını artırarak insülin direncine sebep olabildiği öne sürülmüştür.



Şekil 1: NAFLD'da transkripsiyon faktörleri

(Clin Exp Gastroenterol. 2014 Jul 5;7:221-39. doi: 10.2147/CEG.S62831. eCollection 2014.)

2.3.3.6. Farnesoid X Reseptörü (Fxr)

Fxr safra asitleri için bir reseptördür. Daha çok karaciğer, bağırsak, böbrekler ve adrenal bezde eksprese edilir. Karaciğerdeki glukoz ve lipid homeostazı için ana regülatuarlardan biri olması yanı sıra inflamasyon için de önemli bir regülatuardır (23). Lipid metabolizması ile ilgili literatüre bakıldığında obezite ve diyabet gibi

durumlarda aktivasyonu faydalı yöndedir. FxR reseptörü trigliserid düzeyini değişik mekanizmalarla düşürür. SREBP1c ve LxR ekspresyonunu azaltarak karaciğerdeki yağ asidi sentezini azaltır (24). PPAR-alfayı indükleyerek yağ asidi beta oksidasyonunu hızlandırır. Trigliserid kliransını artırır. Adipokin paternlerini değiştirir ve yağ dokusu depolanmasını artırır (25). Ayrıca bağırsak birliğini bakteri endotoksinlerinden; anjiyogenin, NO sentaz, interlökin-18 gibi antibakteriyel faktörleri uyarak korur (26).

2.3.4. Hepatik yağ asidi alımını sağlayan proteinler

Plazmadaki serbest yağ asitleri öncelikle yağ dokusunda lipolizle oluşur ve daha önce bahsedildiği gibi bu durum glukagon, epinefrin, açlık durumu ile aktive olup insülin tarafından engellenir. Obezite, metabolik sendrom gibi insülin direncinin olduğu durumlarda, beslenme durumundan bağımsız olarak plazmadaki serbest yağ asidi havuzu artar. Bu yağ asitleri daha sonra hepatositler tarafından diffüzyondan ziyade kolaylaştırılmış taşıyıcılarla alınıp trigliseridlere dönüştürülmek ya da yıkılıp enerjiye dönüşmek ya da glukoneogenez için kullanılır. Karaciğerdeki bu trigliserid dengesi için hepatik alımın rolü büyüktür. Hepatositlerdeki hücre zarı yağ asidi taşıyıcılarının bu dengeye katkısı öngörülebilir.

2.3.4.1. Yağ asidi taşıyıcı proteini (FATP)

Yağ asidi taşıyıcı proteininin (FATP) bugüne kadar 6 izoformu tespit edilmiş olup FATP-2 ve FATP-5 özellikle karaciğerde etkindir (27). İnsanlarda FATP-5 promoter polimorfizmi, metabolik sendrom ve steatoz ile ilişkili bulunmuştur (28).

2.3.4.2. Caveolin

Caveolin-1, 2 ve 3 diye 3 protein ailesinden oluşur. Caveola denen membrane kısımlarında bulunurlar. Caveolin-1 eksikliği olan farelerde karaciğerde düşük miktarda trigliserid birikimi ve diyetle oluşan obeziteye direnç gösterilmiştir (29).

2.3.4.3. Yağ asidi translokaz (FAT/CD36)

Yağ asidi taşıyıcılarından en iyi karakterize olanıdır. Karaciğer dışında da birçok hücrede bulunur. Yağ asidi alımıyla birlikte ayrıca intraselüler trafiği ve iskelet kası ile kalpte trigliserid oluşumuyla ilgilidir. İnsülin, muskuler kontraksiyonlar ve FoxO1 FAT/CD36 translokasyonunu indükler ve yağ asidi alımını hızlandırır (30). Normalde ekspresyonu az olmasına rağmen hepatik stetoza ekspresyon artar. Ayrıca değişik yağlı karaciğerli hayvan modellerinde FAT/CD36 mRNA' sının artmış olduğu gösterilmiştir (31). Bechman ve arkadaşları NASH hastalarında apoptoz ile FAT/CD36 mRNA arasında doğru orantı bulmuştur.

2.3.4.4. Yağ asidi bağlayıcı proteini (FABP)

Yağ asidi bağlayıcı proteinleri hücrelerde metabolik ve inflamatuvar olayları koordine eden moleküllerdir. İki FABP izoformu; aP2 (FABP4) ve mal1 (FABP5) hem adiposit hem de makrofajlarda eksprese edilmektedir (32). Bu izoformların ekspresyonu adiposit differansiasyonu sırasında transkripsiyonel olarak ve PPAR-gama, insülin ve yağ asitleri tarafından kontrol edilmektedir. Sitoplazmik FABP; yağ asidi çözünürlüğü, spesifik enzim ve organellere taşınımını sağlamakla görevlidir. Greco et al ve Taskinen et al yüksek karaciğer yağ oranı olanlarda upregüle edildiğini göstermiştir (33), (34). Ayrıca deoksikolik ve ursodeoksikolik asidin FABP5 aracılığıyla olan yağ asidi taşınımını engellediği gösterilmiştir (35).

2.3.5. İnsülin direnci

Hepatik steatoz ve belki de NASH gelişmesinde insülin direnci anahtar rol oynar. Obezite, tip 2 diyabet ve periferik insülin direnci ile giden durumlar sıklıkla NAFLD ile beraber bulunur. Ayrıca obez ve glukoz intoleransı olmayan NASH hastalarında da insülin direnci vardır. Bu güçlü ilişkiye rağmen bazen NAFLD hastalarında insülin direnci ile karşılaşılmaz (36). Bu da NAFLD' ın bir çok nedeni olan heterojen bir sendrom olduğunu gösteriyor.

İnsülin direncinin oluşması multifaktöryel olup hem genetik hem de çevresel

faktörleri ilgilendirir. Doğuştan insülin direnci çok nadir olup leprechaunizm, Rabson–Mendenhal sendromu, ve tip A insülin direnci sendromunu içerir. Genetik faktörler tek başına açıklamada yetersiz olup bu durum insülin direncinin poligenik aktarılmasından kaynaklanır. Artan viseral yağ dokusuyla birlikte yağ dokusu makrofajlar tarafından infiltre edilir. Sonuçta oluşan rölatif hipoksi, spesifik diyet faktörleri, leptin gibi hormonlar ve bağırsak florasından oluşan ürünler bu süreçte suçlanmış (37). Aktive makrofajlar ile adipositler arasındaki etkileşim proinflamatuvar adipokinlerin salınımı ile sonuçlanır ve yağ dokusunda kronik inflamatuvar bir süreç ortaya çıkar (38). Ayrıca insülin direnci ile sonlanan metabolik sonuçları da olur.

İnsülin direnci tanım olarak, insülinin glukozu kandan temizleyememesidir. Bu olay devamlı bir değişkenlik gösterdiği için insülin direnci için bir eşik değer yoktur. İnsülin direnciyle birlikte lipolizin engellenmesi ortadan kalkar. Viseral yağ dokusu bu bakımdan insüline subkutan yağ dokusuna göre daha dirençlidir (39). Sirkülasyonda artan yağ asitleri hepatositler tarafından alınıp glukoneogenez ya da trigliserid yapımında kullanılır. Kaslarda ise serbest yağ asitleri insülin sinyaline ve GLUT-4 taşıyıcısına engel olarak kasların glukoz alımını engeller (40). Artan serbest yağ asitleri ve glukoz pankreastaki insülin salgısını arttırarak hiperinsülinemiye sebep olur.

Farklı organ ve metabolik yollar, insüline karşı farklı hassasiyet gösterebilirler. Her ne kadar insülin direncinin lipoliz üzerindeki etkisi belirgin ise lipogenez etkilenmez ve artan insülin miktarı artan lipogenezle sonuçlanır (41).

Yağlı karaciğerin karakteristik özelliği karaciğerde trigliserid birikimidir. Bu durum trigliserid oluşumu ile karaciğerden çıkışı arasındaki dengesizliğinden kaynaklanır. Diyetteki yağ asidi miktarı için yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bir çalışmada yağ alımı artışı ile steatoz artışı ve artmış karbonhidrat alımı ile de hepatik inflamasyon artışı korele bulunmuştur (42).

İnsülin direnci, açlıktaki serbest yağ asidi miktarı artışı ile beklenildiği gibi ilişkilidir. Aynı korelasyon NAFLD ile serbest yağ asidi miktarı için de geçerlidir. Dahası yağlı karaciğer, progresif insülin direnci ve buna bağlı lipoliz supresyonu ile de ilişkilidir. Normal şartlar altında karaciğerdeki yağ asitlerinin %5-8'inin kaynağı karaciğerde lipogenezle üretilenlerdir (43). NAFLD karaciğerdeki artmış lipogenezle de ilişkilidir. Yukarıda bahsedildiği gibi lipogenez enzimleri insülin tarafından kontrol

edilen SREBP-1c ile kontrol altındadır. Bu daha çok adiponektin seviyesi artışı ile açıklanır. Ayrıca karaciğerdeki düşük miktardaki poli-unsature yağ asitleri SREBP-1c maturasyonunu sağlar. Bu da NAFLD' da bu ajanların kullanımını bir şekilde açıklar (44). Karaciğerdeki lipogenez ayrıca özellikle mısır şurubundaki fruktozla da artar (45). Fruktoz birçok katkı maddesinde bulunur.

2.3.6. Steatohepatit patogenezi

Uzun zamandır steatohepatit oluşması için iki vuruş hipotezi geçerliliğini korumuştur. Birincisi insülin direnci ve sonunda ortaya çıkan hepatik steatoz, ikincisi buna ek olarak oksidatif bir hasardır. Fakat sonra yapılan çalışmalar mekanizmanın daha kompleks olduğunu göz önüne sermiştir. İnsülin direncinin sadece hepatik steatoz oluşmasına değil ayrıca hepatosit hasarı, inflamasyon ve fibroza da yol açabildiği bilinmektedir.

2.3.6.1 Oksidatif Stres

İnsan çalışmalarında NAFLD' in, oksidatif stres markerı olan lipid peroksidlerin artışı ile korele olduğunu göstermiştir (46). Bu lipid peroksidleri hem basit hepatik steatozda hem de NASH' de görülmüştür.

Oksidatif stres artmış reaktif oksijen radikalleri (ROS) veya artmış azot radikalleri (RNS) ya da azalmış antioksidan mekanizmalarla olur. Potansiyel ROS kaynakları mitokondriler, peroksizomlar, mikrozomal etanol okside edici sistem, demir yükü ve azalmış antioksidasyondur.

A. Mitokondri: NASH hastalarındaki mitokondriler balonlaşmış ve kristalarını kaybetmiştir (47). Mitokondrilerdeki inklüzyon cisimleri ile birlikte bu durum NASH için daha spesifiktir ve basit steatozda görülmez. Mitokondriyal DNA, elektron transport zincirindeki proteinleri kodlar ve NASH' de bu proteinlerin azaldığı görülmüştür (48). İnsülin direnci ile artan oksidasyonun devam etmesi ile birlikte oksidasyon-fosforilasyon ayrışması reaktif oksijen radikallerini oluştur.

B. Sitokrom P450 sistemi: Bu sistemden özellikle CYP2E1'in, NAFLD hastalarında ekspresyonu artmıştır (49). Bu enzimim substratı olan klorozoksazon

kullanılarak yapılan çalışmada NASH hastalarında bu enzimin aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (50). Sitokrom P450 sisteminin bu üyesi; insülin direnci ve serbest yağ asitleri tarafından uyarılabilir. Ayrıca CYP2E1 indüksiyonu yağlı karaciğer olmayan metabolik sendromlularda da görülmüştür (51).

C. Peroksizom: Peroksizomlar da yukarıda anlatıldığı gibi uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonlarını yapabilirler fakat ATP oluşturmazlar. Bu durumda beklenildiği üzere ROS oluşur. NAFLD ve alkoliklerde peroksizom sayısının daha fazla olduğu gösterilmiş (52).

D. Demir yükü: Artmış hepatik demir miktarı da NASH patogeneğinde rol alabilir. İnsülin rezistansı hepatik demir seviyesiyle korele bulunmuş ve glisemik kontrolün düzeltilmesi ile serum ferritin ve hepatik demir konsantrasyonları düşmüş (53). Artmış hepatik demir konsantrasyonu ve ALT seviyesiyle giden NASH hastalarında hemokromatozis gen mutasyonu heterozigosite prevalansında artış görülmüş (54).

Ayrıca NASH deki parenkimal demir miktarı ile fibroz derecesi arasında korelasyon görülmüş (55). Hepatik demirin nasıl nekroinflamasyona sebep olduğu bilinmiyor; fakat +3 değerlikli demirin +2 değerlikli demire dönüşmesinde oluşan ROS ile ilgili olabilir. Buna zıt bir bulgu ise hemokromatozis için homozigot hastalarda NAFLD için riskin artmamasıdır (56).

E. Azalmış antioksidasyon: Oksidatif stresin oluşmasında prooksidan ve antioksidan mekanizmaların dengesi de önemlidir. Bu durum için yapılmış çalışmalar sınırlıdır. Bir çalışma metabolik sendromda paraoksonaz-1 aktivitesinin azaldığını göstermiştir (57). Ayrıca Mn-superoksid dismutazın promoter bölgesindeki polimorfizmler de NASH progresyonunu etkileyebileceği düşünülmüş.

2.3.6.2. Hücre hasarı ve ölümü mekanizmaları

Steatohepatit; sitolojik balonlaşma, mallory hyalin, apoptoz, inflamasyon ve periselüler fibroz ile karakterizedir (58). Sitolojik balonlaşmanın nedeni henüz tam olarak bilinmiyor. Fakat hücre hacmini düzenleyen mekanizmalarla ilgili olduğu tahmin edilebilir. Osmotik reseptörler ve intraselüler aktin ağının hücre hacmi

üzerinde etkili olduğu biliniyor. Fibroblastlarda insülinin aktin ağının reorganizasyonunu oluşturduğu gösterilmiştir (59). Mallory cisimciklerinin proteozomal yıkıma uğramayan ısı-şok proteinlerinden oluştuğu anlaşılmıştır (60). Isı-şok proteinleri selüler stres olduğunda oluşan bir protein ailesidir. Bu proteinler oksidatif strese yanıt olarak oluştuğu düşünülmüş ve hem basit steatozda hem de NASH' da görülmüştür.

NASH'in karakteristik başka bir özelliği apoptotik aktivitenin fazlalığıdır. Bir seramid prekürsörü olan dihidrosfingozin oluşturmada, birikmiş olan trigliseridlerin oksidize olmamış pamitoil-CoA etkileşimi sonucunda apoptoz artabilir (61).

Ayrıca NASH de hücre hasarının oluşmasında endoplazmik retikulum stresinin de rolü tartışılmaktadır. Protein veya lipid sentetik aktivitenin endoplazmik retikulumda arttığı durumlarda, ATP azalmasında, kalsiyum azalmasında veya glukoz homeostazının değişmesinde endoplazmik retikulumun sentetik aktivite fonksiyonunun düzenlenmesi bozulur. Bu da uncoupling protein yanıtı (UPR) denilen bir intraselüler programı aktive eder (62). Bu sırada UCP'lerin proteozomal degradasyonu artar. Başlatıcı faktörler düzeltilmezse bir alarm yolu olan stres kinazlar aktive olur ve bu da C/EBP homolog proteininin aktivasyonu ile sonuçlanır. C/EBP homolog proteini, potansiyel bir apoptoz-indükleyici faktördür.

2.3.6.3. İnflamasyonun mekanizması

NASH dağınık, dominant olarak lobüler, karışık inflamatuvar infiltrasyonla karakterizedir. Tam mekanizması henüz bilinmemektedir. Genelde hücre ölümü ile oluşan ürünlerin ve karaciğerde inflamatuvar sitokinlerin kan akımı ve endotelial fonksiyon değişikliğine sebep olduğu ve bunun da inflamasyon oluşturduğu yönünde kanı vardır. İnsülin direnci oluşmasında anahtar rollerden biri değişmiş lipid metabolizması ve buna bağlı oluşan lipid yan ürünlerinin mammalian Target of Rapamycin (mTOR), κ B-kinaz inhibitörü (IKK), c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve novel protein kinaz C (nPKC) gibi kinazları aktive etmesidir. Bu kinazların aktivasyonu daha sonra insülin direncine katkıda bulunarak hepatik lipid birikimi ve hastalık progresyonuna sebep olur. (63). Ayrıca JNK endoplazmik retikulum stresi, oksidatif stres ve TNF-alfa gibi

inflatuar sitokinler tarafından da uyarılabilir. JNK aktivasyonu diğerk kinazları aktive ederek transkripsiyon faktörleri NF-kB ve aktivatör protein-1 (AP-1) aktivasyonu yaparak TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonel aktivasyonunu yapar (64).

Diğerk önemli bir faktör ise doğal bağışıklığın NASH hastalarında inflamasyonu oluşturması ve progresyonudur. İnsülin direncinde erken bir bulgu özellikle visceral yağ dokusunun makrofajlar tarafından infiltrasyonudur. Bu makrofajlar daha sonra proinflamatuvar sitokinler oluşturarak oradaki adipositlerden ek bir takım sitokin salgılatırlar (65). Bu sitokinler insülin aracılı lipolizin supresyonunu inhibe eder ve yağ dokusunda inflamasyon oluşturur. Ayrıca sirkülasyona girerek karaciğerk tarafından akut faz reaksiyonunu indüklerler. Bu süreçte interlökin-6 anahtar rol görevini üstlenir (66). Bu sitokinler karaciğerkteki sekonder sitokinler endotelial fonksiyonu değıştirerek vasküler disfonksiyon yapar.

Doğal bağışıklık hücrelerinden Kupffer hücreleri, hepatosit hasarında TNF-alfa oluşturarak, kemokin indüksiyonu yaparak ve monosit oluşturarak ilk cevap veren hücrelerdir. NASH erken safhalarında TNF-alfa oluşturan Kupffer hücrelerinde artış olur. Bu daha sonra interferon γ -induced protein-10 (IP-10) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), pro-inflamatuvar CD11b^{int} Ly6C^{hi} monositlerin infiltrasyonunu indükler (67). Kupffer hücreleri ayrıca toll-like reseptörleri (TLR) sinyali aracılığıyla da rol alır. TLR-9 kupfer hücrelerinden IL-1-beta salınımını uyararak lipid birikimine, hücre ölümüne ve fibrojenize sebep olur. Bu hücreler ayrıca bağırsak tarafından oluşturulan ve TLR-2 ve TLR-4 aracılığıyla etki eden endotoksinlere de hassastır (68).

Bir diğerk doğal bağışıklık hücresi olan natural killer T hücrelerinin dendritik hücreler ve kupfer hücreleri tarafından üretilen IL12 ile aktivasyonu Fas-aracılı hücre lizisine yol açar. Aktive edildiğinde natural killer T hücreleri hem Th1 tarafından salgılanan proinflamatuvar/antifibrotik (IFN-gama) ve Th2 tarafından salgılanan antiinflamatuvar/profibrotik (IL-4 ve IL-13) sitokinleri salgılayarak düzenleme yapar (69).

Doğal bağışıklığın diğerk hücrelerinden olan nötrofiller yağ dokusu inflamasyonunun erken safhalarında rol alır. Eozinofiller yağ dokusunda temel IL-4 üreten hücredir. Leptin reseptörleri bazofiller üzerinde bulunur ve bazofillerin degranülasyonuna sebep

olur. Yağ dokusundaki mast hücre infiltrasyonu bozulan glukoz metabolizması, fibroz ve endotelial inflamasyon ile koreledir.

Dendritik hücreler karaciğeri de içeren lenfatik dışı dokularda da bulunabilen antijen sunan hücrelerdir. Son zamanlarda dendritik hücreler kronik inflamatuvar olayların non-infeksiyöz medyatörleri olarak tanınmıştır. NASH' deki dendritik hücrelerin proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu arttırdığı gösterilmiş (70).

Kazanılmış bağışıklık T ve B lenfositler ile aracılık yapan bir takım moleküllerden oluşmuştur. Her ne kadar NASH' de T lenfosit toplam popülasyonu değişmemiş olsa da değişik subtipleri arasında dengesizlik görülmüştür. Özellikle CD8+/CD4+ hücre oranının arttığı gözlemlenmiştir (71). Proinflamatuvar sitokin ((IFN-gama ve TGF-beta) salgılayan Th1 ve antiinflamatuvar sitokin salgılayan (IL-4, IL-5 ve IL-13) Th2 hücreleri arasındaki dengesizlik NASH' de proinflamatuvar yöndedir. CD8+ hücrelerin immünolojik ve ve genetik azalması makrofaj infiltrasyonu, yağ dokusu tarafından salgılanan proinflamatuvar medyatörlerin (IL-1, IL-6 ve MCP-1) ve insülin direncinin azalmasına sebep olmuştur (72). Regulator T hücreleri (Treg) TGF-beta varlığında CD4+ hücrelerinden oluşan CD25 eksprese eden hücrelerdir. NAFLD hastalarının karaciğer ve yağ dokularında FOXP3+ üreten Treg hücrelerinin arttığı bildirilmiş (73). Th17 hücreleri spesifik olarak transkripsiyon nukleer faktör retinoik asit reseptör ilişkili yetim reseptör(ROR)- γ t tarafından differansiasyonu indüklenen IL17 salgılayan bir Th hücre tipidir. Treg hücrelerinin fonksiyonuna karşı koyan bu hücrelerin sayısı NAFLD hastalarında arttığı gösterilmiş (74). İnsülin rezistansına sahip bireyler farklı bir IgG profiline sahip olup NASH hastalarının serumunda B hücresi aktive edici faktör (BAFF) seviyesinde artış vardır (75).

Yağ dokusundan salgılanan adiponektinin insüline hassaslaştırıcı ve antiinflamatuar etkisi vardır. NASH hastalarında adiponektin seviyesi azalmıştır. Primer olarak yağ dokusundan salgılanan leptinin anoreksijenik etkileri, enerji harcama, karaciğerde antilipojenik etkilerinden başka proinflamatuvar etkisi de vardır. Ghrelin bağırsaklar tarafından salgılanan; besin alımı, enerji dengesi, gastrik motilite ve büyüme hormonu sekresyonu dışında antioksidant ve anti-inflamatuar etkisi de olan bir proteindir. Resistinin yağ dokusu ve makrofajlar tarafından salgılanır ve proinflamatuvar etkisi vardır. Visfatin insüline benzer etkisi olan bir adipokin olup IL6 üretimini artırır.

2.3.7. Genetik faktörler

Çevresel faktörler ile genetik faktörlerin etkileşimi NAFLD fenotipi ve progresyonunu oluşturduğu düşünülmektedir. Fakat hangi bireyde ileride NAFLD gelişeceğine dair genetik bir ipucu tanımlanmamıştır.

2.3.7.1 NAFLD ve kalıtım

NAFLD'nin aile bireyleri arasındaki geçişiyle ilgili ilk genetik çalışmada 90 NASH hastasının %18 inde birinci derece akrabalarında hastalık bulunmuştur (76). Aynı şekilde NAFLD'nin hispaniklerde Afrika'lı-Amerika'lılara oranla daha çok bulunduğu bildirilmiştir. Etnik gruplar arasında histolojik açıdan farklılıklar olduğu da bilgileri-miz arasındadır. Hispaniklerde Afrika'lı-Amerika'lılarda daha düşük steatoz varken, hispaniklerde ve Asya'lılarda daha yüksek derecede balonlaşma ve mallory cisimcik-leri bulunur (77).

NAFLD kalıtımı ile ilgili en açık çalışma Schwimmer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada yağlı karaciğeri olan ebeveynlerin çocuklarında %17, kilolu ama yağlı karaciğeri olmayan çocukların ebeveynlerinde %37 oranında yağlı karaciğer bulunmuştur. Dolayısıyla toplam geçiş oranı %40 oranında gibi gözükmektedir (78).

2.3.7.2. Aday Gen Çalışmaları

NAFLD fazlasıyla kompleks bir genetik hastalıktır. NAFLD'a kıyasla metabolik sendromun genotip ve fenotipleri arasındaki ilişki daha fazla tanımlanmıştır. İnsülin rezistansında rol alan proteinleri kodlayan genlerin çok sayıda tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur.

Metabolik sendromla ilgili 4 grup gen mevcuttur: Birincisi insülin direncinde rol alan adiponektin, rezistin, insülin reseptörü, PPAR-gama gibi genler; ikincisi hepatik lipaz, leptin ya da leptin reseptörü, adiponektin, mikrozomal trigliserid transfer proteini (MTTP), fosfatidiletanolamin N-metil transferaz (PEMT), PPAR-gama, sitokrom P-450.2E1 ve 4a gibi hepatik serbest yağ asitleri metabolizmasını ilgilendiren genler; üçüncüsü TNF-alfa, interleukin-10 gibi sitokin ilişkili genler; dördüncüsü leptin, adipo-

nektin, TGF-beta1, bağ dokusu büyüme faktörü ve anjiyotensinojen gibi karaciğer fibrojenik yollarını ilgilendiren genler ve son olarak CD14, superoksid dismutaz-2, toll-likre reseptör 4 gibi endotoksin reseptörleri ve oksidatif stres cevabını ilgilendiren genler. Metabolik sendromla ilgili bu aday genler teorik olarak NAFLD patogenezinin katkıda bulunabilir.

A. Manganez superoksid dismutaz (MnSOD/SOD2): SOD2, superoksidleri hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürerek reaktif oksijen radikallerine karşı koruma sağlar. 1183 T/C polimorfizmi SOD2' yi mitokondriye yönlendiren hedef sekansta tanımlanmıştır. Burda TT genotipi NASH oluşmasında ve NAFLD hastalarında fibroz derecesiyle ilişkili bulunmuştur (79). Bu ilişki daha sonra daha büyük bir Avrupa NAFLD popülasyonunda vaka kontrol çalışmasında onaylanmıştır (80).

B. Tümör nekroz faktör alfa: TNF alfa, inflamasyon, otoimmünite, tümör apoptozu ve metabolik dengede önemli bir sitokindir. TNF alfa gen promoter bölgesinde değişik polimorfizmler saptanmıştır. İtalyan popülasyondaki aday gen çalışmalarında TNF α -238 promoter polimorfizmi prevalansı NAFLD hastalarında artmış fakat -308 polimorfizminde değişiklik bulunamamıştır (81). Benzer gözlemler bir Meksikalı ve iki Çin çalışmasında gösterilmiştir. Fakat bir Japon çalışmada basit steatozla kıyasla NASH hastalarında daha fazla -1031C ve -863A polimorfizmleri bulunmuştur (82).

C. Glutation S-transferaz (GST): GST xenobiotik detoksifikasyonu ve oksidatif strese karşı koruma sağlayan enzimdir. Japon NAFLD hastalarında yapılmış bir vaka-kontrol çalışmasında GSTM1-null genotipinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (83).

D. Peroksizom-proliferator-aktif reseptörü α (PPAR α) sinyali: PPAR-alfa lipid oksidasyonu ve hidrolizi yaparak lipid metabolizmasında majör rol oynar ve böylece karaciğerde yağ birikimini engeller. PPAR α $-/-$ farelerinde yüksek yağlı diyetle hepatik steatoz gelişmektedir (84). Değişik çalışmalar Val227Ala varyantının düşük serum lipid düzeyleri ile ilişkisi bulunmuş (85). PPAR γ -koaktivator 1-alfa (PGC1- α /PPARGC1A) enerji homeostazının bir regülatörü olup eksikliği farelerde lipogenez artışı ve yağlanmaya sebep olmuştur. SNP rs2290602' nin T aleli, NASH hastalarında basit steatoza göre daha fazla bulunmuştur (86).

E. Mikrozomal trigliserid transfer protein (MTTP): MTTP, trigliseridleri ApoB ile birleştirerek karaciğerde VLDL oluşumunu sağlar. -493 G/T MTTP polimorfizmi NASH popülasyonunda daha fazladır (87). G aleli MTTP geninin transkripsiyonunu azaltır ve karaciğerde daha fazla yağ birikime sebep olur. Ayrıca G/G genotipinin 493 pozisyonunda hastalık şiddeti ve lipid profili ile korele olduğu görülmüştür.

F. Fosfatidiletanolamin metiltransferaz (PEMT): PEMT, fosfatidiletanolaminden fosfatidilkolin yapan enzimdir. Fosfatidilkolin de VLDL sentezi için esansiyel bir üründür. PEMT geninde V175M fonksiyon kaybı NAFLD ile ilişkili bulunmuştur (88).

G. Apolipoprotein C-3 (ApoC3): ApoC3 plazmadaki şilomikronları ve VLDL partiküllerini hidroliz eden lipoprotein lipazın bir inhibitörüdür. APOC3 C482T ve T455C varyant taşıyıcılarının %38' i, NAFLD varlığında açlık plazma apoC3 ve trigliseridinde artışa sebep olur (89).

H. Apolipoprotein E (ApoE): ApoE lipoproteinlerin majör bir elemanıdır. APOE geninin ε2, ε3 ve ε4 varyantları vardır. APOE ε3 alelinin varlığı, biyopsi ile ispatlanmış NASH hastalarında kontrollere göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur (90).

I. Adiponektin sinyali: Adiponektinin; insülin hassasiyetinin artması, anti-inflammatuar, anti-fibrojenik, anti aterojenik etkileri, seramid katabolizması ve hepatik glukoneogenezinin azalması gibi koruyucu etkileri vardır. Finlandiya'dan bildirilen bir çalışmada ADIPOR2 rs767870 polimorfizminin, hepatik lipid birikimiyle ilişkili olduğu gösterilmiş, ADIPOR2 genindeki C alelinin; hepatik lipid birikiminde %50 azalma, kanda gama-glutamil transferaz ve trigliserid konsantrasyonundaki azalmayla birlikte olduğu ifade edilmiştir (91).

J. İnsülin reseptör sinyali: Plazma hücre antijeni-1 (PC-1)/ektoenzim nukleotid pirofosfat fosfodiesteraz 1 (ENPP1) (Lys121Gln) ve in IRS1 (Gly172Arg) genlerindeki polimorfizmler insülin reseptör aktivitesini etkiler ve NAFLD hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (92).

K. Büyüme hormonu (GH) ve insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) aksı: NAFLD ve metabolik sendrom, büyüme hormonu eksikliği ve hipopituitarizmle benzerlik gösterir. Büyüme hormonu yağ asidi oksidasyonunu, lipolizi, LDL klirensini ve glukoneogenezi pozitif olarak düzenler. Büyüme hormonu çoğu etkisini hepatositler

tarafından salgılanan IGF-1 ile yapar. PPAR γ 'nın G aleli düşük LDL kolesterolle ilişkili bulunmuş. CETP geninin rs1800775, rs708272 ve rs3764261 minor alelleri artmış serum HDL-kolesterol seviyeleriyle korele olduğu bildirilmiştir.

L. İnterlökün 6 (IL-6): IL6-174C varyantı bir kohort çalışmasında NASH hastalarında basit steatoza göre daha fazla bulunmuştur ve tip 2 diyabette görülen C alelinde olduğu gibi insülin direnci ile beraber olduğu anlaşılmıştır (93).

M. İlaç metabolize edici enzimler (DME): Sağlıklı bireylerde nükleer reseptörler ve faz 2 ilaç metabolize edici enzimler hepatik oksidatif strese karşı koruyucu mekanizma sağlar. PXR bu enzimleri düzenleyen bir nükleer reseptör olup ayrıca endobiyotikler tarafından da aktive edilir. PXR genindeki rs2461823[A] ve rs7643645[G]-içeren haplotipler Avrupalı NAFLD hastalarında hastalık şiddeti ve karaciğer hasarı ile ilişkili bulunmuştur (94). Bir faz 2 DME olan UDP-glukuronosiltransferaz 1A1 (UGT1A1), reaktif oksijen radikallerine karşı koruma sağlar ve UGT1A1*6 alelinin NAFLD açısından daha düşük risk taşıdığı gösterilmiştir (95). ABC-transporter ABCC2 genindeki rs17222723 ve rs8187710 SNP'leri, karaciğer histolojisi ve hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (96).

N. NAFLD ile ilişkili diğer varyantlar: Bilgisayarlı tomografi ile konfirme edilen hepatik steatoz ile ilişkili bir takım gen varyantları da bulunmuştur. Bunlar; hücre adhezyonu ve migrasyonunu düzenleyen proteini kodlayan neurocan (NCAN, rs2228603), glikojen sentezini inhibe eden glukokinaz regülör (GCKR, rs780094) ve trigliserid sentezinde rol alan lizofosfolipaz-benzeri 1 (LYPLAL1, rs12137855) gibi gen varyantlarıdır. Bu varyantlar histolojik NAFLD, serum lipidleri ve glisemik ile antropometrik ölçümlerle de koreledir (97).

2.3.7.3 Genomik ilişki çalışmaları

Genomik varyasyonları araştırmak için genom çalışmaları başlatıldığından beri insan genomu ve varyasyonları ile hastalıkların ilişkisi daha iyi anlaşılmıştır. Şu ana kadar 3.1 milyondan fazla SNP belirlenmiştir. Özellikle metabolik sendrom ve diğer karaciğer hastalıkları hakkında çok çalışma olmasına rağmen yağlı karaciğer için çalışma azdır.

A. PNPLA3: PNPLA3 geni patatin benzeri fosfolipaz ailesi benzeri, 481 aminoasitlik adiponutrin de denilen fonksiyonu tam anlaşılmamış bir protein kodlar. Bu ailenin progenitörü olan patatin, patateslerde nonspesifik lipid açıl hidrolaz aktivitesi olan bir enzim olup adiponutrinin N ucundan itibaren 10. ve 179. aminoasitleri ile aynı diziye sahiptir (98). Bu gendeki tek nükleotid polimorfizmi olan rs738409 da kodlama bölgesindeki 444. bölgede sitozin yerine guanin gelerek adiponutrinin 148. bölgesinde isolösün yerine metioninin gelmesine sebep olur.

PNPLA3(rs738409) G aleli (minör alel) sıklığı beyazlarda 0.324, Afrikalı Amerikalılarda 0.183, Hispaniklerde 0.483 bulunmuştur (99).

2008 yılında NAFLD üzerine ilk genomik çalışma Romeo et al tarafından yapılmıştır (100). Bu toplum bazlı çalışmada hepatik steatozu değerlendirmek için nonin-vaziv proton magnetik rezonans spektroskopisi (1H-MRS) uygulanmış, çeşitli etnik gruplardan toplam 2111 kişi çalışmaya katılmış ve normal popülasyona göre 9229 SNP saptanmıştır. 22. kromozomun üzerinde aynı zamanda adiponutrin denilen patatin benzeri fosfolipaz bölgesini içeren aile üyesi 3 A3 (PNPLA3, SNP rs738409, encoding I148M)' ün bir aleli hepatik yağ oranı ve hepatik inflamasyonla güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu alel NAFLD ın daha fazla görüldüğü hispaniklerde ve G homozigot bireylerde daha sık görülmüştür. Daha sonra yapılan başka bir genomik çalışmada bu ilişki doğrulandığı gibi steatoz, portal inflamasyon, lobuler inflamasyon, mallory cisimcikleri ve NAFLD aktivite skoru ve fibrozu ile de ilişkili bulunmuştur (101). Başka çalışmalarda bu geni taşıyanlarda steatohepatit derecesi ve fibroz derecesinde anlamlı artış olduğu görülmüştür. PNPLA3, daha geniş bir spektrum olan metabolik sendromdan ziyade NAFLD için daha spesifiktir. Bu genin hepatik steatoz üzerine etkisi öglisemik klamp ve oral glukoz tolerans testiyle bakılan insülin direncinden bağımsızdır (102). PNPLA3 GG genotipinin, CC genotipine göre daha yüksek ALT seviyesiyle birlikte olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca NASH ve fibroz, GG genotipli hastalarda daha fazladır. Her ne kadar çoğu çalışma bu beraberliği onaylarsa da bazı çalışmalar bu ilişkiyi gösterememişlerdir. 236 kadın hastada yapılan bir genomik çalışmada PNPLA3 ve NAFLD arasında ilişki bulunamamıştır.

PNPLA3 genindeki bu polimorfizmin; LDL, HDL, insülin direnci, BMI, trigliserid düzeyi ve metabolik sendromun diğer parametreleri ile ilişkisi bu çalışmada gösterilememiştir. Daha sonraki bir çalışma bunu doğrulamış ve ayrıca bu gen varyantının histolojik olarak ileri hastalıkla ilişkisini bulmuştur (103). Bir başka çalışma bu gen varyantını taşıyanlarda steatoz, portal inflamasyon, lobuler inflamasyon, mallory cisimleri, NAFLD aktivite skoru ve fibroz riskinin daha çok arttığını göstermiştir (104). Diğer çalışmalarda bu varyantın NAFLD, ALT, AST, ferritin ve fibroz ile ilişkili olduğu fakat steatoz derecesi ile ilişkili olmadığı, NASH ve NASH derecesi ile ilgili olduğu, (105) metabolik parametrelerle ilişkili olmadığı, kilo verilmesinin bu gen varyantını taşıyanlarda hepatik steatoz derecesini daha da azalttığı sonuçlarına varılmıştır (106. 107).

Ayrıca hepatik steatoz, hepatit C virüsü yaşam döngüsünü uzattığı için bu gen varyantının kronik hepatit C’ de de doğal sürece nasıl etki ettiği araştırılmıştır. Çoğu çalışma kronik hepatit C’ de PNPLA3 gen varyantının fibroz ve siroz oluşumu hızlandırdığını ortaya çıkarmıştır (108). 2503 sirotik hasta ile yapılan bir çalışmada PNPLA3 varyantının hepatoselüler kanser için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (109).

B. TM6SF2: 2008 yılında yapılan aynı exom wide çalışmada, hepatik trigliserid birikimi ve serum ALT seviyesiyle ilişkili 3 tek nükleotid gen polimorfizmi anlamlı bulunmuştur. Bunlardan biri yukarıda anlatılan PNPLA3 varyantı olan rs738409, diğeri yine aynı PNPLA3 geninin rs2281135 varyantı olup, bunlardan daha az ilişkili bulunan başka bir gen polimorfizmi de TM6SF2 geninin 499. kodlama bölgesindeki guanin bazı yerine adenin bazı gelmesi sonucu, oluşan proteinin 167. bölgesindeki glutamat yerine lizin gelmesi ile oluşan bir varyanttır. Bu polimorfizmin hepatik trigliserid birikimiyle ilişkisi tanımlanmıştır Bu genin spesifik biyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. TM6SF2’nin kodladığı 351 aminoasitlik protein, “Transmembrane 6 superfamily member 2” olarak adlandırılır ve 7 tane transmembran bölgesi olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada karaciğer ve bağırsak hücrelerinde eksprese edildiği ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin salgılanmasını arttırdığı görülmüş, ayrıca bu genin fazla ekspresyonunun hepatik yağ miktarında azalmaya yol açtığı bulunmuştur (110).

Aynı çalışmada TM6SF2 geninin minör alel (adenin) sıklığı Avrupa’lılarda %7.2, Afrika’lılarda %3.4, hispaniklerde %4.7 olarak saptanmıştır 100

Aynı çalışmada daha önce bahsedilen PNPLA3 varyantı ile TM6SF2 varyantı arasında bir istatistiksel bağlantı bulunamamış. TM6SF2 gen varyantı aynı zamanda yüksek serum ALT düzeyi, düşük LDL ve trigliserid düzeyi ile de ilişkili bulunmuş. Daha sonra yapılan 361 hastalık bir çalışmada biyopsi ile değerlendirildiğinde bu gen varyantının steatoz derecesi ve hastalık ciddiyeti ile ilişkili bulunduğu fakat lobuler inflamasyon, karaciğer enzimleri ve fibroz ile ilişkili olmadığı ortaya çıkmıştır (111). Fakat daha sonra yapılan bir başka çalışmada ise bu gen varyantının histolojik olarak fibroz derecesi ile ilişkisi olduğu ortaya konulmuştur (112).

2.3.7.4. Epigenetik düzenlemeler

Temel olarak mikroRNAları (miRNA, miR), DNA metilasyonunu, histon modifikasyonunu ve ubiquinasyonunu içeren ve DNA’ daki baz dizilişiyle ilişkili olmayan mekanizmaların sebep olduğu fenotipik değişikliklerdir. Bugüne kadar NAFLD için diğer majör hastalıklar kadar epigenetik düzenlemelerin olduğu çok çalışma yoktur. En fazla miRNA çalışılmıştır. miRNAlar doğal olarak bulunan tek iplikli RNAlar olup mRNA yıkımını ve translasyon inhibisyonunu düzenler ve böylece gen ekspresyonunu değiştirirler. Şu ana kadar NASH hastalarında 100 kadar miRNA farklı bir şekilde eksprese edildiği görülmüştür. Bu miRNAların NASH patogenezinin her safhasında rolleri vardır (113). Bir klinik çalışmada NAFLD hastalarında özellikle miR-34a ve miR-146b tiplerinin fazla olduğu, miR-122 nin ise azaldığı görülmüştür. miR-122 ayrıca adiposit differansiasyonunda rol aldığı da görülmüştür. Bu mikroRNA’ nın inhibisyonu çoğu lipojenik enzimlerin azalmasına yol açar (114). Ayrıca artmış miR-335 düzeylerinin de artan vücut, karaciğer ve yağ dokusundaki yağ oranı ve trigliserid ile kolesterol seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur (115). miR-181d varlığı, karaciğerdeki yağ damlacıklarının sayısının azalması ile ilişkilendirilmiştir (116).

2.4. Patoloji

Selüler patolojide steatoz (yağlı değişim, yağlı dejenerasyon veya adipoz dejenerasyon) hücrede anormal olarak lipid retansiyonu demektir. Fazla trigliserid sitoplazmayı iten bir vezikülde toplanır. Nükleusu etkileyecek kadar büyük bir vezikül varsa makroveziküler steatoz, yoksa mikroveziküler steatoz adını alır. Makroveziküler steatozun yaygın nedenleri NAFLD, alkolik karaciğer hastalığı, hepatit C, Wilson hastalığı, lipodistrofi, açlık, jejunoileal bypass, parenteral nutrisyon, abetalipoproteinemi ve bazı ilaçlar (amiodaron, metotreksat, tamoksifen, kortikosteroidler gibi) iken; mikroveziküler steatozun yaygın nedenleri reye sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP sendromu ve bazı doğuştan metabolik hastalıklardır. Görüldüğü üzere makroveziküler steatoz daha yaygındır, fakat mikroveziküler steatoz daha çok karaciğerin ciddi hastalıkları ile birlikte.

NAFLD tanısı için histolojik preparatlarda %5 veya daha fazla makroveziküler steatoz bulunması ve alkol ya da yukarıda anlatılan diğer sekonder steatoz sebeplerinin dışlanması gerekir. Steatoz ilk önce terminal hepatik venüllerin (zon 3) etrafındaki hepatositlerde. Büyük yağ damlalarının yanında küçük damlalar olabilir ve bu durum mikroveziküler steatoz ile karıştırılmamalıdır. Fakat NASH hastalarının %10' unda yama tarzında mikroveziküler steatoz görülebilir (117).

NASH tanısı için ise steatoza ek olarak lobular ve portal inflamasyon, balonlaşma şeklinde hepatosit hasarı gerekir. Bu fibrozla birlikte olabilir veya olmayabilir. Balonlaşmış hepatositler en çok zon 3 te görülür ve eğer fibroz varsa perisinüzoidal kollajen ile karışmış şekildedir. Normal hepatositlerin sitoplazmasında var olan keratin 8/18, balonlaşmış hepatositlerde hasara uğradığı için submembranöz lokasyondadır ve Mallory-Denk cisimciklerini oluşturur (118). p62 ve ubiquitin, Mallory-Denk cisimciklerini belirleyen immünomarkerlerdir. NASH deki Mallory-Denk cisimcikleri alkolik hepatitteki kadar belirgin değildir.

Komplike olmayan NAFLD' da lobular inflamasyon tipik olarak portal inflamasyondan daha belirgin olup daha çok mononükleer hücrelerden oluşur, fakat Kupffer hücreleri, mikrogranulomlar ve daha büyük lipogranülomları içerebilir. Daha nadir

olarak nötrofiller gözlenebilir fakat fazla ve hepatositleri çevreleyici şekilde olursa akla alkolik hepatit gelmelidir.

Portal inflamasyon lobuler inflamasyondan daha hafif olup daha çok mononükleer hücreleri içerir. Eğer portal inflamasyon daha belirgin veya lenfoid agregatlar var ise viral hepatit, otoimmün hepatit gibi ek karaciğer hastalıkları akla gelmelidir. Portal inflamasyonun belirgin olmasının başka nedeni de pediatrik hasta olması ya da etkili tedavi sonrası biyopsi değerlendirmesi olabilir.

Hem alkolik karaciğer hastalığında hem de NASH’ de apoptotik hepatositler yaygın olup hastalık ciddiyeti ve fibrozla koreledir. Hafif demir birikimi hem retiküloendotel hücre serisinde hem de hepatositlerde granüller şeklinde gözlenebilir.

NASH’ deki fibroz tipik olarak ilk önce periselüler olarak zon 3’ deki perisinüzoidal boşlukta görülür. Zamanla santral-santral, santral-portal, veya portal-portal köprüleşme ve son olarak siroz görülebilir. Fibrozun ileri aşamalarında perisinüzoidal fibroz artık görülmeyebilir.

1999 yılında semi-kantitatif derecelendirme ve evreleme sistemi Brunt ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (119). Bu grade’leme sisteminde steatoz, lobular ve portal inflamasyon, ve hepatosit balonlaşmayı içeren parametreler kullandı. 2002’ de Brunt sistemi NASH CRN tarafından revize edildi. Bu skorum sistemi lezyonların bütün spektrumunu içermekteydi. 2005 de tekrar yayınlanan bu skor “NAFLD aktivite skoru” olarak bilinmektedir.

Tablo 3: Brunt derecelendirme sistemi

Grade	Steatoz	Balonlaşma	Inflamasyon
Hafif (1)	1-2 (< 66%)	Minimal	L: 1-2 P: 0-1
Orta (2)	2-3	Var-zon 3	L: 2 P: 1-2
Ciddi (3)	2-3	Yaygın-zon 3	L: 3 P: 1-2

Steatoz: grade 1: < 33%; grade 2: > 33%-66%; grade 3: > 66%. Lobular inflamasyon: grade 1: < 2 odak (200 büyütmede); grade 2: 2-4 odak (200 büyütmede); grade 3: > 4

odak (200 büyütmede). Portal inflmasyon: grade 0: yok; grade 1: hafif; grade 2: orta; grade 3: ciddi. Balonlaşma: grade 1: nadir; grade 2: yaygın balonlaşma. L: Lobular/asinar inflamasyon; P: Portal inflamasyon. (Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol. 1999;94:2467–2474.)

Tablo 4: Brunt evreleme sistemi

Evre	Zon 3 PSF	Portal, periportal	Köprüleşme	Siroz
1	+	0	0	0
2	+	+	0	0
3	+/-	+/-	+	0
4	+/-	+/-	+/-	+

PSF: Perisinüzoidal fibroz. (Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol. 1999;94:2467–2474.)

Önemli olan diğer bir durum ise NASH’ ın alkolik karaciğer yağlanmasıdan histolojik olarak ayrılmasıdır. Her ikisinde de balonlaşma, nekroz ve Mallory cisimcikleri ile giden hepatosit hasarı ve lobular inflamasyon vardır. Fakat alkolik karaciğer hastalığında lobuler inflamasyonda nötrofil birikimi görülebilir ve bu lezyonlara “satelitoz” denir. Alkolik karaciğer hastalığında steatoz tanısal bir gereklilik değildir ve hastalığın sadece mikroveziküler steatozdan oluşan ve “alkolik köpük dejenerasyonu” diye bilinen bir nadir formu da vardır. Ayrıca kanaliküler kolestaz, biliyer obstrüksiyon veya pankreatit özellikleri, terminal hepatik venüllerin fibroz ve kalınlaşması, venookluziv lezyonlar alkolik karaciğer hastalığında görülür.

2.5. Görüntüleme

NAFLD teşhisi için alkol tüketiminin olmaması ve yağlanmanın sekonder nedenlerinin dışlanması yanında steatozun gösterilmesi gerekmektedir. Bu histolojik olabileceği gibi görüntülemeyle de olabilir. Fakat karaciğer biyopsisi fiyat, örnekleme hatası, prosedürle ilişkili morbidite ve mortaliteye sahiptir. Basit steatoz benign karakterde olmasına rağmen NASH; siroz, karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanserine ilerleyebilir. Bu nedenle yağlı karaciğerde aynı zamanda NASH olduğunun bilinmesi önemlidir. Serum aminotransferazları, US, CT, MRI gibi testler doğru olarak inflamasyon ya da fibrozu göstermezler. Bu yüzden NAFLD hastalarında steatohepatiti tahmin edecek klinik ve noninvaziv markerler geliştirilmeye çalışılmıştır.

2.5.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi güvenli, kolay bulunabilinen, rölatif olarak ucuz, radyasyon içermeyen bir modalite olarak karaciğerdeki yağlı infiltrasyonu gösterebilir. Karaciğer parenkimi homojen bir ekojeniteye sahip olup dalak ve renal korteksle aynı ya da onlardan hafif daha fazla bir eko gösterir. Yağlı infiltrasyon olduğunda bu ekojenite artar. Bu özelliğe dayanarak steatoz 3 grade halinde gösterilir. Ekojenite biraz artmışsa grade 1 olarak tanımlanırken; ekojenik karaciğer normalde ekojen olan portal ven ve dallarının duvarını engelliyorsa grade 2 ve ekojenik karaciğer diafram konturunu engelliyorsa grade 3 olarak rapor edilir (120). Ancak bu bulgular gözlemciler arasında farklılık gösterebilir (interobserver variation). Değişik çalışmalarda US' nin steatozu göstermedeki hassasiyeti %60 ile %94 arasında değişirken, özgünlüğü %84 ile %95 arasında değişmektedir (121).

Hepatorenal sonografik indeks olarak bilinen ve karaciğer ile sağ böbreğin ortalama parlaklığını oranlayan bir indeksin cut-off değeri 1.49 alındığında %5' den fazla steatozu belirlemede %100 hassasiyet ve %91 özgünlük bildirilmiştir (122).

2.5.2. Controlled Attenuation Parameter (CAP)

Karaciğer yağlanmasını ölçmek amacıyla transient elastografi kullanan Fibroscan (Echosens, Paris, Fransa) ile birlikte kullanılan ve ultrasonik attenuasyon kullanma temeline dayanan bir yöntem geliştirilmiştir. Ultrason attenuasyonu, ultrason dalgalarının maddelerin içinden ilerledikçe enerjisini kaybetmesine dayanan bir fiziksel özelliktir. Yağ birikiminin US dalgalarını yavaşlattığı bilinmektedir. Ultrasonik zayıflama katsayısı 3.5 MHz frekansında birim uzaklıkta toplam ultrason attenuasyonu şeklinde hesaplanır ve dB/m birimiyle verilir. Bu ölçüm elastografi ölçümüyle aynı zamanda yapılır ve ancak elastografi ölçümü doğruysa sonuç verir (123). Ayrıca CAP ile ölçülen değerler biyopsi ile gösterilen steatoz derecesi ile de uyumlu bulunmuştur. Eşik değer olarak 257 dB/m önemli ölçüde steatoz varlığını yokluğundan ayırmaktadır (124).

101 biyopsi ile kanıtlanmış hasta ile yapılan bir çalışmada CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi için en uygun eşik değerler belirlenmiş ve steatoz için en uygun eşik değerler S1 için 263 dB/m, S2 için 281 dB/m, S3 için 283 dB/m olarak hesaplanmıştır (125). Başka bir 50 biyopsili hasta ile yapılan çalışmada S1 steatoz için 215 dB/m, S2-S3 steatoz için 300 dB/m eşik değerleri bulunmuş (126). Diğer başka bir 112 biyopsili hasta ile yapılan çalışmada hassasiyetin %90 üzerinde olabilmesi için S1 için 215 dB/m, S2 için 252 dB/m, S3 için 296 dB/m eşik değerleri hesaplanmıştır (127). Yine başka bir 153 biyopsili hasta popülasyonu ile yapılan çalışmada bu eşik değer daha da yükseltilmiş ve %76 hassasiyet, %79 özgünlük için eşik değer 283 dB/m bulunmuştur (128).

2.5.3. Sonoelastografi

Sonoelastografi karaciğerdeki yağlı infiltrasyondan da etkilenen karaciğer sertliğini ölçen ve akustik radyasyon kuvvet impulsu (ARFI) ve transient elastografi/fibroscan tekniklerini içeren bir modalitedir.

ARFI incelenmek istenen bölgede B-mod görüntüleme yaparak dokunun elastisitesini ölçer. Karaciğerdeki dokunun paralel olarak birinin üzerinden geçme dalgası öl-

çölerek geçen zamana bölünür ve “shear hızı” ölçölür. Transient elastografide (Fibroscan) ise ses dalgasının ilerlemesi ve alınan eko ölçölerek shear hızı hesaplanır ve bu da doku sertliği ile doğru orantılıdır. Sonuçlar kilopaskal olarak ölçölür.

Fibroscan’de B-mod görüntölünmesi için 4 MHz prob kullanılır. Hasta sırtüstü yatırılarak kollar maksimum abdüksiyona getirilir. Prob seçilen interkostal aralığa yerleştirilerek kostaların absorbe edeceği kadar basınç uygulanır. Kostaların oluşturacağı gölgelenmeden kaçınarak karaciğer sağ loba odaklanır ve B-modda görüntöl alınır. Bu modda en az büyük damarın olduğu ve karaciğer dokusunun en az 6 cm kalınlıkta olduğu bölge seçilir. 10 geçerli ölçölüm yapılarak doku sertliği ölçölür ve medyan değeri alınır.

Fibroscanin yüksek dereceli fibrozda daha doğru olduğu bilinen bir durumdur. Bu metod ilk önce hepatit C hastalarında denenmiştir. Daha sonra NAFLD hastalarında da kullanılmıştır. Fibroz fazlařtıķça doku sertliği de artmıştır. Bu alanda en kapsamlı alışma Wong et al tarafından yapılmış olup ileri fibroz için 0.93, siroz için ise 0.95 AUROC elde edilmiştir.(129). Eğer cut-off değeri 7.9 kPa olarak belirlenirse ileri fibroz için %97 negatif prediktif değer elde edilmiştir. Diğer taraftan pozitif prediktif değer en fazla %72.4 olarak 9.6 kPa cut-off değerinde bulunmuştur. Düşük spesifisiteden dolayı Transient elastografinin değeri F1_F2 fibrozu olan hasta-larda sınırlıdır. Daha yüksek doku sertliğine sahip hastalarda karaciğer biyopsisine alternatif bir seçenek olabilir. Ayrıca klinikte karşılaşılan hastaların çoğunda ileri fibroz ya da siroz yoktur. Bu hastalarda karaciğerdeki düşük fibroza bağlı morbidite ve mortalite eşit deredededir. Yapılan bir çalışmada fibroscan’in bu hastalarda başarısızlığı body mass indeksin 28’ in üzerinde olmasıyla ilişkili bulunmuştur (130). Bunun nedeni elastik ve ultrason dalgalarının subkutan yağ dokusu tarafından yavaşla-tılmasıdır.

ARFI’ de aynı şekilde yapılır ve shear hızı hesaplanır. Karaciğerde bu hız yaklaşık 1 m/s kadardır. Bu hız karaciğerde yağlı infiltrasyon olduğunda düşer. Palmeri et al tarafından yapılan 172 hastalık bir seride ARFI, düşük dereceli fibroz (0-2) yüksek dereceli fibrozdan (3-4) %90 hassasiyet ve özgünlükle ayırmıştır (131). Burada yüksek vücut kitle indeksi problem olmamaktadır ve fibroscan ile aynı doğruluğu vermektedir.

2.5.4. Bilgisayarlı Tomografi

Steatoz CT' de karaciğer dansitesini düşürür. Bu, kantitatif olarak kontrastsız görüntülemelerde dalak ile karşılaştırılarak anlaşılabilir. Karaciğer dansitesinin dalağına oranı 0.8' den küçük olduğunda orta-fazla yağlanma için nerdeyse %100 özgünlüğe sahip olur. Bir çalışmada %30' un üzerinde yağlanma için %100 özgünlük ve %82 hassasiyet elde edilmiştir (132). Normalde dalakta dansite karaciğerdekinden 8-10 HU daha azdır. Bu fark dalak lehine 10 HU' dan fazla çıkarsa steatoz lehine anlamlıdır. Bir başka yöntem ise dual enerjili CT' dir. 80 ve 140 kVp enerjili iki tüp kullanılarak yapılır. Normalde enerji seviyesi arttıkça karaciğerdeki yağda dansite artacaktır. 10 HU' dan fazla artış %25' den fazla yağlı infiltrasyonu gösterir (133).

2.5.5. Magnetik Rezonans Görüntüleme

MR karaciğerde mikroskobik miktardaki yağı bile gösteren radyasyon içermeyen bir modalitedir. CSI (chemical shift imaging), proton spektroskopisi, MR elastografi gibi teknikler kullanılabilir. Hassasiyet ve özgünlük CSI de %90 ve %91 iken spektroskopide %91 ve %87' dir (134). CSI de yağlı karaciğerde in-phase (IP) görüntülerde sinyal intensitesi yükselirken opposed-phase (OP) görüntülerde düşer. Bu görüntüler arasındaki intensite düşüklüğü hesaplanarak yağ fraksiyonu bulunabilir. CSI' nin avantajı bütün karaciğeri almasıdır.

Single voxel spektroskopisi için kullanılan iki ana strateji point-resolved spektroskopisi (PRESS) ve stimulated echo acquisition mode (STREAM)' dur. MR spektroskopisi; milyonda 1.9-2.3 parça, 1.1-1.5 parça ve 0.8-1.1 parçada steatoz varlığında lipid rezonans pikindeki intensite artışını gösterir. Bu yöntem lipid rezonans peakinin altındaki alanı direkt gösterdiğinden karaciğerdeki yağ infiltrasyonunu kantitatif değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ayrıca fibroz, demir birikimi ve glikojen gibi karıştırıcı faktörlerden etkilenmez, fakat karmaşık bir yöntem olup karaciğerin bir kısmı için kullanılır.

MR elastografi karaciğer fibrozunu kantitatif olarak ölçmek için kullanılan MR tabanlı bir yöntemdir. Sonoelastografiden farklı olarak karaciğerde sınırlı bir derinlikte ve noktasal ölçümle değil; geniş bir alanda ölçüm sağlar. Ayrıca operatör bağımlı ol-

mayıp çok daha kısa zamanda ölçüm yapabilir. Bir dezavantajı hepatik demirden etkilenebilir. Bütün bunlara rağmen karaciğer fibrozunu evrelemede veya hafif fibrozun teşhisinde güvenilir bir doğrulukla ölçen tek görüntüleme yöntemidir (135). Bu teknik 20-200 Hz arasında değişen mekanik shear dalgalarının sert dokuda daha hızlı, yumuşak dokularda daha yavaş ilerlemesi prensibine dayanarak elde edilen dalga boyu ölçümü ile yapılır. Daha sert dokular daha yüksek dalga boyu verir. Sertlik 3 kPa' dan daha yüksek ise fibroz lehine yorumlanır (136).

2.6. Klinik Özellikler

2.6.1. Belirti ve bulgular

Çoğu NAFLD hastası asemptomatiktir. Böyle bir durumda teşhis genelde karaciğer enzim yüksekliği ya da başka bir hastalık nedeniyle yapılan karaciğer görüntülemesiyle konur. Bazen de batin cerrahisi sırasında ya da hepatomegaliyi araştırırken tanı konulur. Bu nedenle çoğu kişide NAFLD varken, tanı almamışlardır. Eğer semptom varsa genelde halsizlik, yorgunluk veya sağ üst kadranda ağrıdan ziyade rahatsızlık şeklindedir. Bu durumda hastalar en sık halsizlikten yakınır.

Halsizliğe ek olarak bazı hastalar kronik kırgınlık ve gün içinde yorgunluk da çekebilir. Bu durumda hastaların genelde bozuk bir uyku düzeni olup yorgun uyanırlar. İyice araştırıldığında horlama da çoğu hastada vardır. Bu anormal uyku paterni insülin direncine katkıda bulunur (137). Bir diğer grup hasta ise yorgun uyanmaz fakat gün içinde yorgunluk çeker. Bu daha çok daha ileri hastalıkta görülür. Hastaların yaklaşık %25'inde kronik yorgunluk sendromu görülür.(138). Ayrıca %20 kadar hastada kronik ağrı bozukluğu vardır (139).

En sık fizik bulgu obezite olup hastaların %50-90'ında bulunur (140). Ayrıca hastaların yaklaşık üçte ikisinde metabolik sendromun diğer komponentleri bulunur. Hepatomegali karaciğer ile ilişkili olan en sık bulgudur (141).

2.6.2. Diğer Yaygın İlişkili Durumlar

Yağlı karaciğer hastalığının obezite, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik sendrom komponentleri ile ilişkisi bilinen bir durumdur. Ayrıca yapılan bir çalışmada %26 hastada değişik alerjiler, %25 hastada kronik depresyon, %10 hastada anksiyete bozukluğu olduğu görülmüş ve yaklaşık %50 hastanın psikotropik ilaç aldığı anlaşılmış (142). NAFLD varlığı bağımsız olarak endotelial disfonksiyon, anormal vasküler reaktivite, karotid intimal kalınlığı artışı ve karotidlerdeki plak sayısı ile ilişkilendirilmiştir (143). Metabolik sendrom ve insülin rezistansı dolaşan doku faktörü ve faktör VII miktarında artış ile ilişkilidir. Faktör 8 ve fibrinojen miktarı artışı ile de ilişkili olan bu durum prokoagulan bir durum oluşturur (144).

Sonuçta bir hastada NAFLD risk faktörleri, sağ üst kadranda rahatsızlık, hepatomegali veya artmış karaciğer enzimleri; NAFLD açısından değerlendirmek için tetikleyici faktörleri oluşturur. Diğer taraftan başka yaygın karaciğer hastalıkları dışlandıktan sonra karaciğer enzim yüksekliği de değerlendirmeyi gerektirir. Unutmamak gerekir ki NAFL ve NASH' i ayıracak bir semptom ya da bulgu yoktur.

2.6.3. Labaratuar Anormallikleri

Yapılan bir çalışmada insanların %7.9' unda viral hepatit ve diğer yaygın karaciğer hastalığı olmadan persistan bir karaciğer enzim yüksekliği görülmüştür.(145). Bu hastaların çoğunluğunda NAFLD vardır. Fakat çoğu NAFLD hastasında karaciğer enzimleri sürekli olarak normaldir. En sık karaciğer enzim anormalliği yüksek ALT seviyesidir. Bu yükseklik orta derecededir ve 300 IU/L' yi geçtiğinde diğer alternatif etiyolojiler araştırılmalıdır. AST daha az derecede yükselir ve genelde ALT' den daha düşüktür. Bazı hastalarda da izole ALP yüksekliği olur ve nadiren üst sınırın 2 katına çıkar.

Hastalık çok ileri safhaya ulaşmadığı sürece hepatik sentetik fonksiyonlar bozulmaz. Böyle bir durumda da albümin ve protrombin zamanı, bilirubin artışından önce anormalleşir. Kan sayımı hipersplenizm ve portal hipertansiyon olmadan bozulmaz.

Metabolik sendromun bir parçası olduğu için kan glukoz seviyesi yüksekliği, hipertiglisideremi, düşük HDL seviyeleri yaygındır. Yüksek ferritin seviyesi nadir değildir fakat akut fazla ilişkilidir.

2.7. Doğal Süreç ve Progresyon

NAFLD progresyonu ile ilgili sınırlı çalışma vardır. Bunun en önemli nedeni çoğu çalışmanın kesitsel çalışma olmasıdır. Genellikle basit steatozun daha ileri karaciğer hastalığına progresyonunun nadir olduğuna inanılır. Fakat basit steatoz hastalarının özellikle bariatrik cerrahi ya da jejunoileal bypass sonrası hızlı kilo kaybından sonra steatohepatite ilerlediği bir takım olgu sunumlarında gösterilmiştir (146).

NAFLD hastalarının uzun dönem doğal süreci altta yatan metabolik sendroma ve genetik faktörlere bağlıdır. Ayrıca hayatın değişik dönemlerinde diyabet ve kardiyovasküler hastalık ile ilgili morbiditelerle karşılaşabilirler. NAFLD hastalarında ölüm oranı daha çok yaş, bozulmuş glukoz toleransı ve siroz varlığına bağlıdır.

Aynı şekilde NASH hastalarının siroza ilerlemesi ile ilgili sınırlı çalışma vardır. Fakat bu çalışmalara göre NASH hastalarının %20' si siroza ilerlemektedir (147). Kesitsel çalışmalarda hipertansiyon, yüksek ALT ve insülin direnci kombinasyonu obez hastalarda ileri fibroz olasılığını artırmaktadır (148). Siroz oluştuğunda ise dekompenasyon oranı yıllık %4 civarında bildirilmiştir. Bu oran hepatit C' dekinden düşüktür. Bir çalışmada da 149 NASH' e bağlı siroz hastasının 10 tanesinde hepatoselüler kanser gelişmiş olup bu oran yine hepatit C' den daha düşüktür (149). Bir başka özellik ise siroz geliştikten sonra NASH ve steatoz özelliklerinin histolojik olarak kaybolmasıdır. Bu durumda vakalar “kriptojenik siroz” diye adlandırılır. Karaciğer transplantasyonuna gönderilen hastaların %7-14 arası kriptojenik sirozdur (150). Bir başka karakteristik özellik ise karaciğer naklinden sonra hemen hemen tüm hastalarda karaciğer yağlanmasının nüksüdür. NASH' e bağlı siroz olup karaciğer nakli uygulanmış hastalarda da zaman içinde HCC oluşabilmektedir.

2.8. Tedavi

Tam olarak yerleşmiş bir tedavi seçeneği yoktur. Tedavi esas olarak risk faktörlerinin özellikle de obezite ve insülin direncinin azaltılmasına yöneliktir.

Amaç kiloyu olabildiğince ideal kiloya yaklaştırmak olsa bile hafif-orta derecede bir kilo kaybı insülin direncinde önemli bir azaltma yapar. Yaşam stili değişikliği kısa dönemde etkili olmasına rağmen bunu uzun süre devam ettirmek zordur. Genelde önerilen, günlük alması gereken kalori miktarından 500-1000 kalori daha az almaktır. Ayrıca günlük aktivite miktarı da arttırılmalıdır. Kilo kaybı; karaciğer enzimleri, histolojisi, insülin direncini ve hayat kalitesini anlamlı derecede düzeltir. Histolojik düzelme bariatrik cerrahi sonrası da düzelmektedir (151). Kilo kaybı yavaş yavaş olmalıdır çünkü hızlı kilo kaybı karaciğer hastalığını daha da kötüleştirebilir.

E ve C vitaminlerinin antioksidan özelliklerinin olması, bu vitaminleri NASH için olası bir tedavi yöntemi yapmıştır. Her ne kadar değişik çalışmalar serum ALT seviyeleri, nekroinflamatuvar özellikler ve fibroz derecesinde düşüş olduğunu gösterse de mortalite artışı kaygısı ve uzun dönem faydası bilinmediğinden bu ajanların önerilmesi şu an için uygun görülmemektedir (152).

Bir hipoglisemik ajan olan metforminin faydalı olduğunu gösteren değişik randomize çalışmalar vardır. Özellikle ALT seviyesinde düşme yaptığı görülen metforminin insülin ve CRP seviyelerini de düşürdüğü gözlenmiştir (153).

Bir başka hipoglisemik ajan olan pioglitazonla yapılmış çalışmalarda biyokimyasal ve histolojik parametrelerde düzelme görülmüşse de ilacın kesilmesiyle bu durum tersine dönmüştür. Fakat thiazolidinedionların kalp hastalığı açısından yan etkileri ve kilo aldirmaları nedeniyle kullanımları uygun olmamaktadır. Benzer etki ve kaygılar rosiglitazon için de geçerlidir.

Antioksidan etkili bir lipid düşürücü ilaç olan probukol, ALT seviyelerinde anlamlı düşüş sağlanmış fakat histolojide anlamlı bir düzelme görülmemiştir (154).

Metioninin metabolik döngüsünde normal bir metabolit olan betainin, hayvan modellerinde steatoza karşı koruyucu olduğu gösterilmesi nedeniyle yapılan bir çalışmada steatozu düşürmesine rağmen, diğer parametrelerde anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir (155).

40 hastalı bir pilot çalışmada ursodeoksikolik asidin potansiyel faydası olabileceği önerilmiş (156). Daha sonra yapılan iki kontrollü çalışmada faydası gösterilememiştir. Diğer bir çalışmada vitamin E ile birlikte kullanıldığında biyokimyasal fayda sağlandığı gösterilse de tedavide rutin kullanımı önerilmemektedir.

Anjiyotensin II hepatik fibroz patogenezinde ve demir birikimi ile insülin direncinde ilişkili bulunmuştur. Anjiyotensin II reseptör antagonisti olan losartan ile yapılan bir pilot çalışmada hepatik fibrozun serum markerları ve ALT seviyesinde düşme gösterilmesine rağmen daha fazla çalışma gereklidir (157).

Orlistat gastrointestinal lipaz inhibitörü olup obezite ve tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmıştır. NASH hastalarında yapılan bir pilot çalışmada ultrasonografi ile değerlendirme sonucunda karaciğer yağlanmasında düşüş gözlenmiştir (158). Benzer şekilde aminotransferazlarda ve histolojide de düzelme görülen vaka serileri vardır. Fakat diğer çalışmalarda çelişkili sonuçlar olup faydası kesin kanıtlanmamıştır.

Birkaç rapor omega 3 yağ asitlerinin NASH hastalarında faydalı olduğunu gösterse de daha fazla çalışma gereklidir (159).

Pentoksifilin, NASH patogenezinde rolü olduğu bilinen TNF-alfa üretimini inhibe eden bir ajandır. Biyokimyasal parametreleri düzeltmedeki yararı pilot çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat çoğu hasta özellikle bulantı yan etkisi nedeniyle çalışmaya devam edememiştir (160).

Taurinin lipotropik bir faktör olduğu ve hepatik yağ mobilizasyonu yaptığına inanılır. Kontrollü olmayan bir çalışmada yağlı karaciğerde radyolojik düzelme görülmüştür. Ancak bu konuda da veriler yetersizdir (161).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan araştırma kesitsel bir araştırma olup; evreni sağlıklı, check-up için gelen gönüllülerden oluşmuştur. Örnekleme belirli bir dönemde başvuran hastalardan randomize seçilerek yapılmıştır.

Çalışma bir insan çalışması olması nedeniyle, Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmaları Değerlendirme Etik Kurulu'nun 30 Mayıs 2014 tarihli ve 2014-641 sayılı kararı ile etik kuruldan onay almıştır (Bkz. Ek 1).

Araştırmaya Kozyatağı Acıbadem Hastanesi'nin check-up bölümüne Mayıs 2014-Ağustos 2014 tarihleri arasında başvuran sağlıklı yetişkin hastalar alındı. İncelenen 280 hastadan aşağıda bahsedilen dışlanma kriterleri uygulandıktan sonra kalan 234 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların hiçbirinde yapılan testlerden başarısız bir sonuç alınmadı.

Tanım gereği bir hastanın NAFLD tanısı alabilmesi için biyopsi ile en az %5 yağ oranı ya da güvenilir bir görüntüleme ile karaciğerde steatoz varlığının gösterilmesi gerektiğinden araştırmaya katılan kişilere hem karaciğer US hem de yeni bir yöntem olan CAP uygulanmıştır. Bu şekilde hasta ve kontrol grubu oluşturulabildi. Hastalara US incelemesi, hastanenin radyoloji bölümünde aynı kişi tarafından ve en az hastanın 6 saatlik açlığından sonra hastalara uygulandı ve karaciğer ekojenitesi dalak ekojenitesiyle karşılaştırılarak steatoz varsa 3 grade halinde belirtildi. Ekojenite biraz artmışsa grade 1 olarak tanımlanırken; ekojenik karaciğer normalde ekojen olan portal ven ve dallarının duvarını engelliyorsa grade 2 ve ekojenik karaciğer diafram konturunu engelliyorsa grade 3 olarak rapor edildi.

NAFL ile NASH ayrımı ancak biyopsi ile yapılabildiğinden, NASH veya siroz için fikir vermesi ve diğer parametreler ile ilişkiyi göstermek amacıyla Transient Elastografi yapıldı. Bunun için Fibroscan 502 (Echosens, Paris, Fransa) makinesi kullanıldı ve fibroz derecesi Kilopascal (kPa) birimiyle gösterildi. Ayrıca steatozu göstermek amacıyla kullanılan CAP'in Fibroscan cihazı ile birlikte kullanılması zorunluluğu nedeniyle aynı anda CAP ölçümleri dB/m birimiyle gösterildi. Hastalar en az 2 saatlik açlık sonrası sırtüstü yatırılarak kollar başının üstüne abdukte edildi. Daha sonra M prob (3.5 Mhz) kullanılarak karaciğer vasküler yapılardan ve kostadan

temiz olan en uygun interkostal aralık seçilerek mid-aksiller çizgi üzerinde ölçümler yapıldı. Bütün hastalara 10 geçerli ölçüm uygulanarak elde edilen değerlerin medyan değeri hesaplandı. Ölçümlerin IQR değeri % 30'un altında idi.

NAFLD tanımı gereği ikinci şart olan karaciğer yağlanması alkol alımına veya sekonder nedenlere bağlı olmadığını göstermek için; son iki yılda erkekler için haftada 140 g, kadınlar için haftada 70 g dan fazla etanol alanlar araştırmaya alınmadı. Ayrıca genel bilgilerde tanımlanan sekonder yağlı karaciğer nedenlerinden en az birini taşıyanlar da araştırmaya alınmadı. Bu nedenler: Yakın zamanda TPN alımı, hızlı kilo verilmesi, uzun süreli açlık, obezite cerrahisi, HIV enfeksiyonu varlığı, steatoza sebep olabilen ilaç kullanımı (amiodaron, tamoksifen, glukortikoidler, metotreksat, tetrasiklin grubu, asetaminofen, diklofenak, izoniazid, statin grubu, venlafaksin, kalsiyum kanal blokerleri, valproik asit, L-asparaginaz), abetalipoproteinemi, galaktozemi, Weber-Christian hastalığı, lipodistrofik sendromlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı olarak tanımlandı. Yaygın karaciğer hastalıklarından en az birini taşıyanlar da dışlandı. Bu bilgiler hastalara verilen soru-cevap şeklindeki anket verileri ile değerlendirildi.

NAFLD ile metabolik sendromun ilişkisi ve metabolik sendromun komponentleri ile diğer yapılan testler arasındaki ilişkiyi göstermek için hastalardan alınan kan örneklerinden total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, ürik asit, insülin, glukoz, ALT, AST, GGT testleri çalışıldı. Bu sonuçlardan insülin ve glukoz değerleri kullanılarak insülin direncinin bir ölçüsü olan "homeostasis model assessment (HOMA)" değeri hesaplandı. Karaciğer enzimleri yüksek kişilerde viral ve diğer etyolojiler, ilgili testlerle dışlandı. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri (BMI) hesaplandı. Kilo için elektronik tartı, boy için duvara dayalı tahta metre kullanıldı.

Hastalardan alınan kan örnekleri PNPLA3 c.444C>G (rs738409) ve TM6SF2 c.449G>A (rs58542926) tek nükleotid polimorfizmi testleri için Acıbadem Labgen laboratuvarına gönderildi. Transport öncesi kanlar -20 °C' de saklandı. Daha sonra MagNA Pure LC (Roche, Almanya) cihazı yardımıyla otomatik olarak tam kandaki DNA izole edildi. Bu izolasyon sırasında örneklerdeki hücreler parçalanıp oluşan lizat pH>7.0 ortamında kaotropik ortamda manyetik cam partiküllerine adsorbe oldu.

İzopropanol varlığında sadece DNA manyetik partiküllere bağlı kaldı. Daha sonra düşük tuz konsantrasyonu ve ısı yardımıyla DNA izole edildi.

İzole edilen DNA örnekleri daha sonra PCR ile çoğaltmak amacıyla Applied Biosystems Veriti 96 Well Thermal Cycler (Applied Biosystems, California, USA) makinesinde çoğaltıldı. Daha sonra primerler eklenerek oluşan PCR karışımından (amplicon) 5 µL alınıp, 2 µL Illustra Exoprostar 1 step (GE Healthcare Bio-Sciences Corp, NJ, USA) ile karıştırıldı (Bu karışımındaki exonuclease 1, tek iplikli DNA' yı sindirir ve deoksiribonukleotidleri açığa çıkarır. İkinci bir enzim olan alkalin fosfataz, DNA' ya katılmayan nükleotidleri ve primerleri temizler.). Daha sonra bu karışımındaki enzimleri temizlemek için 15 dakika 37 °C'de ve 15 dakika 80 °C'de inkube edilip sekanslamaya hazır hale getirildi.

Bahsedilen gen bölgelerinin sekanslanması için kapiller elektroforez sistemini kullanan ABI 3130xl (Applied Biosystems, California, USA) sistemi kullanıldı. Her bir nükleotid için polimorfik bölgeden bir baz eksik olan minisekanslama primerleri kullanıldı. Primer amplifikasyon işlemi floresanla işaretlenmiş dideoksinükleotidler (F ddNTP) ile yapıldı. Reaksiyonun durdurulması sadece bir sonlandırıcının katılmasıyla oldu. Elde edilen piklerin rengi SNP tanımamıza yardımcı oldu. Bu sürecin güvenli olması amacıyla bilinen genotipin DNA örnekleri pozitif, su da negatif kontrol olarak kullanıldı.

Hastaların tüm laboratuvar, genetik, antropometrik ve demografik özellikleriyle ilgili veriler IBM SPSS Statistics version 22.0.0.0 (2013) istatistik programı ile analiz edildi. Devamlı değişkenler ile devamlı değişkenler arasındaki korelasyon analizi Pearson korelasyon analizi, kontrol faktörü varsa Spearman rho korelasyon analizi ile yapıldı. Karşılaştırmalı testlerde ise çift bağımsız nominal veya ordinal değişkenler arasındaki devamlı değişkenlerin farkı bağımsız örneklemeler arası t testi ile ölçülürken, ikiden fazla nominal ya da ordinal değişkenler arası devam değişkenlerin farkı one way ANOVA testi ile ölçüldü. Bağımsız ve bağımlı değişkenlerin her ikisinin de nominal olduğu durumlarda ki kare testi, her ikisinin de ordinal olduğu durumlarda Mann Whitney U testi yapıldı. Bütün testlerde anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak alındı.

Çalışma kesitsel olduğu için neden-sonuç ilişkisi tam olarak elde edilemez. Hastalardan alınan bilgiler ve laboratuvar ile radyolojik sonuçlar daha çok araştırmanın

yapıldığı zamanda elde edilen sonuçlar olduğu için geçmiş hakkında bilgi vermedi, fakat genetik sonuçlar için bu durumdan bahsedilemez. Ayrıca anket bilgileri öznel cevaplar içerdiği için özellikle alkol ile ilgili nesnel cevap alınamadı.

4. BULGULAR

4.1.Tanımlayıcı Bulgular

Toplam 234 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların ortalama yaşı 46.4 ± 13.3 olup en genç hasta 17, en yaşlı hasta 80 yaşındaydı. Hastaların %56'sı (132 hasta) erkek, %44'ü (102 hasta) kadındı. Bütün hastaların ortalama CAP değeri 246 ± 64 dB/m olup minimum 100, maksimum 400 dB/m olarak ölçüldü. Karaciğer US skorlamasına göre yağlanma olmayanlar %33 (77 hasta), grade 1 yağlanma olanlar %48 (113 hasta), grade 2 yağlanma olanlar %15 (34 hasta), grade 3 yağlanma olanlar %4 (9 hasta) oranını oluşturdu. Fibroscan sonuçlarına göre ortalama fibrozis skoru 4.9 ± 2.0 kPa bulundu. Ortalama ürik asit seviyesi 5.4 ± 1.3 mg/dL, ortalama trigliserid seviyesi 130.5 ± 91.2 mg/dL, ortalama total kolesterol 206 ± 39 mg/dL, ortalama HDL kolesterol 57 ± 17 mg/dL, ortalama LDL kolesterol 134 ± 33 mg/dL, ortalama ALT 25 ± 15 U/L, ortalama AST 22 ± 7 U/L, ortalama GGT 26 ± 24 U/L olarak ölçüldü. Ayrıca insülin ve glukoz değerleriyle elde edilen ortalama HOMA değeri 2.36 ± 2.28 olarak bulundu. Hastaların ağırlık ve boylarıyla elde edilen vücut kitle endeksi (BMI) ortalaması 26.4 ± 3.5 olarak bulundu.

ALT ve AST üst limitleri laboratuvarımızda 40 U/L olarak belirlendiğinden hastaların %12'sinde ALT yüksek, %4'ünde AST yüksek bulundu. GGT için üst sınır 71 U/L alındığında hastaların %6'sı pozitif bulundu. Ürik asit için erkeklerde üst sınır 7.1 mg/dL, kadınlarda 5.7 mg/dL alındığında hastaların %20.4'ü pozitif olarak hesaplandı. İnsülin direnci için HOMA üst sınırı 2 olarak alındığında hastaların %33'ünde insülin direnci olduğu anlaşıldı. BMI değeri 20'nin altında olanlar normalin altı kabul edildi ve hastaların %2.9'unu, 20-25 arasında olanlar normal kabul edilip hastaların %27.2'sini, 25-30 arasında olanlar kilolu kabul edilip hastaların %50.5'ini, 30 un üzerinde olanlar obez kabul edilip hastaların %11.7'sini oluşturdu. CAP için yağlanma sınırı 235 alındığında hastaların %55.3'ünde yağlanma olduğu anlaşıldı. ATP III kriterlerine göre (bel çevresi, tansiyon, HDL kolesterol, trigliserid ve glukoz değerleri esas alınarak) hastaların %36'sında (84 kişi) metabolik sendrom vardı.

PNPLA3 – c.444C>G gen kodlama bölgesindeki tek nükleotid polimorfizminin (rs738409) (Şekil 2) sıklığına bakıldığında hastaların %61’ i normal (wild type), %33’ ü heterozigot olarak bu mutasyonu taşıırken, %6’ sı homozigot olarak bu mutasyonu taşıyordu. TM6SF2 – c.449G>A gen kodlama bölgesindeki tek nükleotid polimorfizminin (rs58542926) (Şekil 3) sekanslama sonrası sıklığına bakıldığı zaman hastaların %89.6’ sı normal varyant (wild type) taşıırken, %10.4’ ü heterozigot olarak (G/A) bu mutasyonu taşıyordu. Homozigot (A/A) mutasyonlu hasta hiç bulunmadı.

Tablo 5: Devamlı değişkenlerin tanımlanması

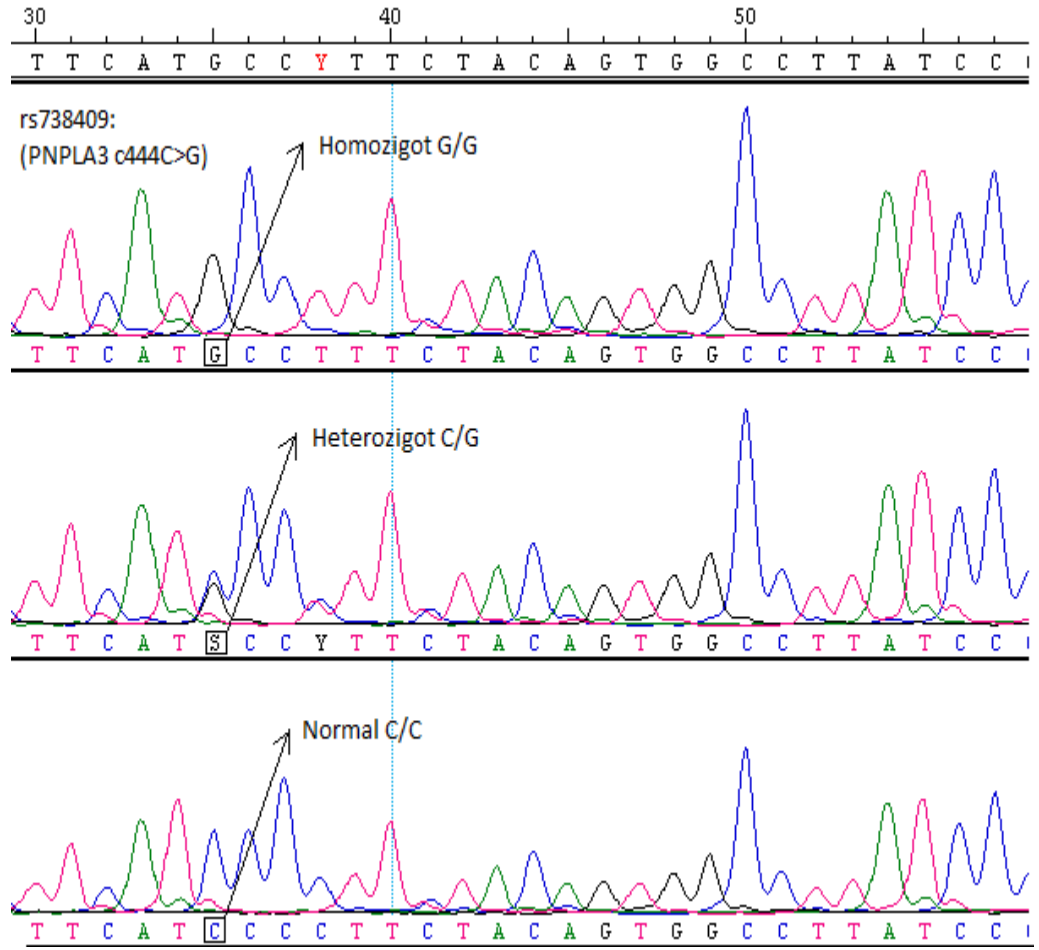
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. sapma
Yaş	234	17	80	46.41	13.264
CAP	234	100	400	246.65	64.203
Fibroscan	234	2.5	16.6	4.931	2.0498
Ürik Asit	234	3.0	8.5	5.404	1.2591
Trigliserid	234	44	721	130.50	91.157
Tot. Koles.	234	92	313	206.49	39.531
HDL	234	29	131	56.78	17.314
LDL	234	31	218	133.88	32.640
ALT	234	8	96	25.07	14.872
AST	234	11	61	22.37	6.728
GGT	234	6	125	26.33	24.425
HOMA-IR	234	0.000	16.954	2.362	2.277
BMI	234	16	35	26.40	3.535

Tablo 6: Devamsız değişkenlerin tanımlanması

		N (%)
Cinsiyet	Erkek	132 (56.3)
	Kadın	102 (43.7)
	Total	234 (100.0)
US skoru	0	77 (33.0)
	1	113 (48.5)
	2	34 (14.6)
	3	9 (3.9)
	Total	233 (100.0)
BMI sınıfı	Normalin Altında	7 (2.9)
	Normal	64 (27.2)
	Kilolu	118 (50.5)
	Obez	27 (11.7)
	Total	234 (100.0)
ALT yüksekliği	Negatif	206 (88.3)
	Pozitif	28 (11.7)
	Total	234 (100.0)
AST yüksekliği	Negatif	226 (96.1)
	Pozitif	8 (3.9)
	Total	234 (100.0)
GGT yüksekliği	Negatif	220 (94.2)
	Pozitif	14 (5.8)
	Total	234 (100.0)

Tablo 6: Devamsız değişkenlerin tanımlanması (Devam)

		N(%)
Ürik asit fazlalığı	Negatif	186 (79.6)
	Pozitif	48 (20.4)
	Total	234 (100.0)
HOMA yüksekliği	Negatif	157 (67.0)
	Pozitif	77 (33.0)
	Total	234 (100.0)
CAP yağlanma varlığı	Yok	104 (44.7)
	Var	130 (55.3)
	Total	234 (100.0)
Metabolik sendrom varlığı	Yok	150 (64.1)
	Var	84 (35.9)
	Total	234 (100.0)
PNPLA3 varyantı rs738409	Normal(C/C)	41 (61.2)
	Heterozigot(C/G)	22 (32.8)
	Homozigot (G/G)	4 (6.0)
	Total	67 (100.0)
TM6SF2 varyantı rs58542926	Normal (G/G)	60 (89.6)
	Heterozigot (G/A)	7 (10.4)
	Total	67 (100.0)



Şekil 2: PNPLA3 gen varyantı (rs738409)

rs58542926: (TM6SF2 - c.499G>A)

CTTCCACAGAAATTAAGTCTTTGACCAAAAGCAACTGACACGGGGAAAAGTTCAGGCACATTGGGACAA
GGCCTAAGAGGGGTAAGGCACTCACCATGTTGGCGGTGCAGCGGGTTAGCGCCCGGGGCTGGCTGAAG
ACCTTCATGCCAGCCCAGCATGGCACCAGCAGGTAGGGGATGGTGAGGAAGAAGGCAGGCCTGATCT
GGAGCTGTATTGCTTCCATGGTGCAGGAGAGAGGGCATCAGCCATGCCAGAACCCTGCTGGACATC
TGTTTGTTTGTTTCTGAGACAGAGTCTTGCTC

Name: rs58542926 1F

Tm=60

Sequence: CTTCCACAGAAATTAAGTCTTTGACCA

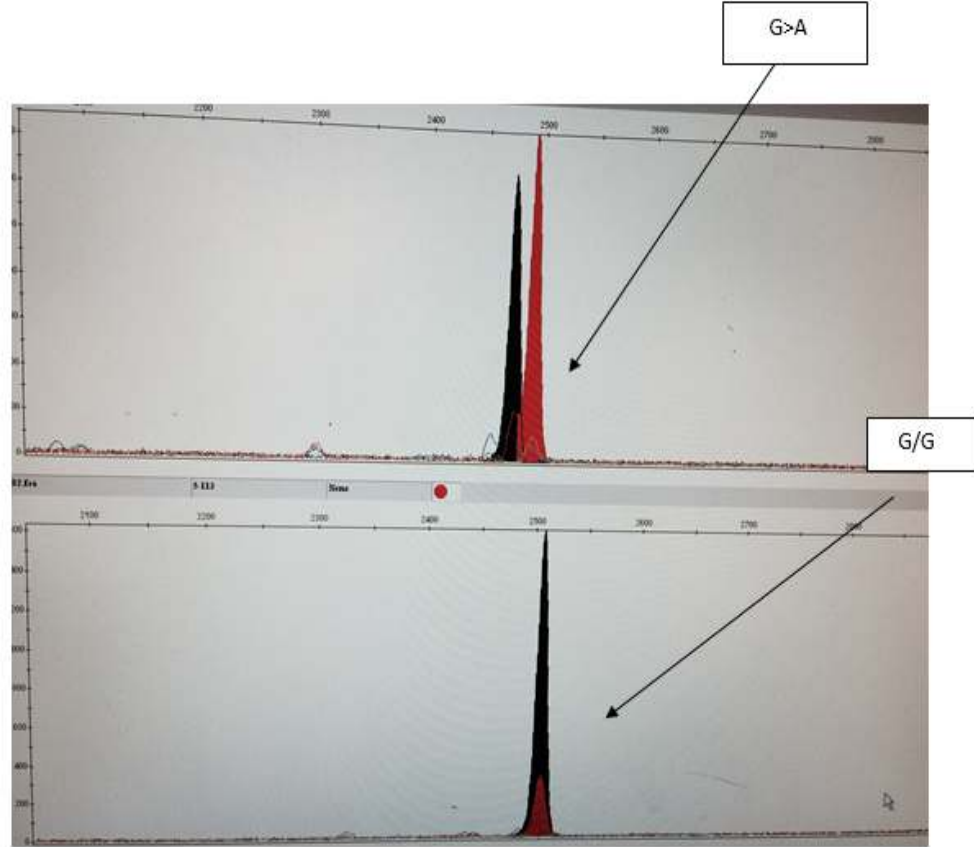
Name: rs58542926 2R

Tm=59

Sequence: GAGCAAGACTCTGTCTCAGAACAAAC

Name: rs58542926 G>A

Sequence: TTTTGAGGAAGAAGGCAGGCCTGATCT



Şekil 3: TM6SF2 gen varyantı (rs58542926)

4.2. Korelasyonlar

4.2.1. Yaş ile olan korelasyonlar

1. Hastaların yaşı ve CAP ile elde edilen karaciğer yağlanma oranı arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde korelasyon olmadığı görülmektedir. ($p=0.225$)

2. Hastaların yaşı ve Fibroscan ile elde edilen karaciğer fibrozu oranı arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde korelasyon olmadığı görülmektedir. ($p=0.062$)

4.2.2. CAP değeri ile olan korelasyonlar

1. Yaş faktörü kontrol altına alındığında yapılan parsiyel korelasyon analizinde CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma miktarı ile US ile elde edilen karaciğer yağlanma skoru arasında iyi derecede korelasyon olduğu ortaya çıkmaktadır. ($r=0.47$, $p=0.000$). Ayrıca US skoru ordinal bir parametre olduğu için yapılan nonparametrik korelasyon analizinde (Spearman's rho) yine iyi derecede korelasyon çıkmaktadır ($r=0.45$, $p=0.000$)

2. CAP ile elde edilen karaciğer yağlanma oranı ile fibroscan ile elde edilen karaciğer fibrozu ölçümü arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) orta miktarda korelasyon olduğu anlaşılmaktadır. ($r=0.25$, $p=0.010$)

3. CAP ile elde edilen karaciğer yağlanma oranı ile aynı hastaların ürik asit seviyeleri arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) orta derecede bir korelasyon olduğu anlaşılmaktadır. ($r=0.34$, $p=0.001$)

4. CAP ile elde edilen karaciğer yağlanma oranı ile aynı hastaların vücut kitle indeksleri arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) çok iyi derecede bir korelasyon olduğu anlaşılmaktadır. ($r=0.64$, $p=0.000$)

5. CAP ile elde edilen karaciğer yağlanma oranı ile aynı hastaların trigliserid seviyeleri arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) orta derecede bir korelasyon olduğu anlaşılmaktadır. ($r=0.36$, $p=0.000$)

6. CAP ile elde edilen karaciğer yağlanma oranı ile aynı hastaların HDL kolesterol seviyeleri arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) az miktarda negatif bir korelasyon olduğu anlaşılmaktadır. ($r=-0.22$, $p=0.02$)

7. CAP ile elde edilen karaciğer yağlanma oranı ile aynı hastaların ALT ve AST seviyeleri arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde korelasyon olmadığı görülmektedir.(ALT için $p=0.08$, AST için $p=0.48$)

8. CAP ile elde edilen karaciğer yağlanma oranı ile aynı hastaların GGT seviyeleri arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) az miktarda bir korelasyon olduğu anlaşılmaktadır. ($r=0.23$, $p=0.02$)

9. CAP ile elde edilen karaciğer yağlanma oranı ile aynı hastaların HOMA değerleri arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) iyi derecede bir korelasyon olduğu anlaşılmaktadır. ($r=0.43$, $p=0.000$)

4.2.3 Fibroscan değeri ile olan korelasyonlar

1. Fibroscan ile elde edilen karaciğer fibrozu derecesi ile ALT ve AST seviyeleri arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) iyi-çok iyi derecede korelasyon bulundu. (ALT için $r=0.57$, $p=0.000$; AST için $r=0.52$, $p=0.000$)

2. Fibroscan ile elde edilen karaciğer fibrozu derecesi ile GGT seviyeleri arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) iyi derecede korelasyon bulundu. ($r=0.45$, $p=0.000$)

3. Fibroscan ile elde edilen karaciğer fibrozu derecesi ile bulunan HOMA değerleri arasında yapılan tam korelasyon analizinde (Pearson) iyi derecede korelasyon bulundu. ($r=0.40$, $p=0.000$)

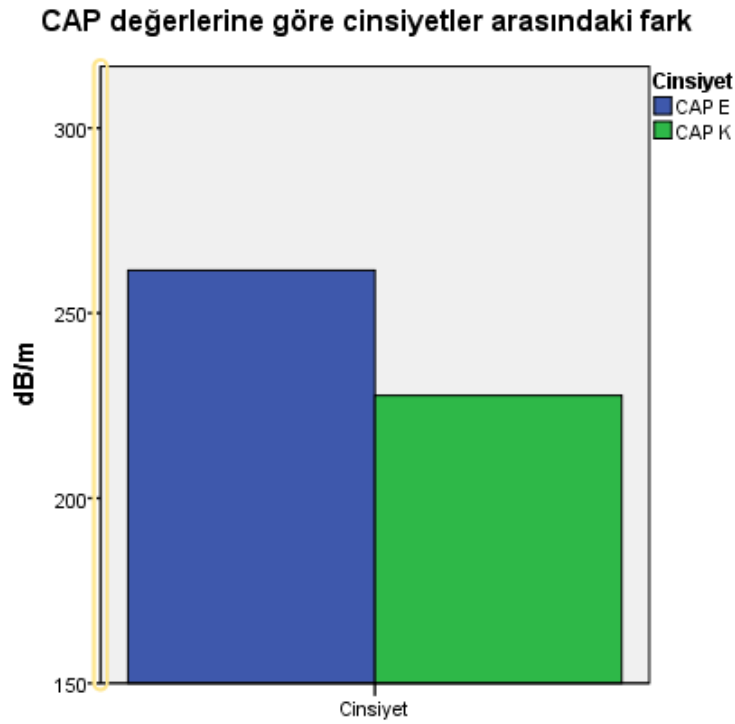
4.3. Karşılaştırmalı Testler

4.3.1. CAP değerlerinin karşılaştırılması

1. Bağımsız değişkenli t testi ile ölçüldüğünde CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi cinsiyetler arasında erkeklerde daha fazla yağlanma olması lehine anlamlı bir fark göstermektedir. Erkeklerde ortalama CAP değeri 261 ± 59 dB/m iken kadınlarda bu değer 227 ± 65 dB/m olarak hesaplandı. (ortalama fark: 33.8, $t=2.7$, $df=89$, $p=0.009$)

Tablo 7: Cinsiyete göre CAP değerleri arasındaki fark

	Cinsiyet	N	Ortalama	Std. sapma	p	Ort. farkı
CAP	E	132	261.56	59.346	0.009	33.806
	K	102	227.76	65.774		



Şekil 4: CAP değerlerine göre cinsiyetler arasındaki fark

2. Bağımsız değişkenli t testi ile ölçüldüğünde CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi ALT, AST, GGT pozitifliği ve negatifliği arasında anlamlı bir fark göstermemektedir.(ALT pozitifliği için $p=0.18$, AST pozitifliği için $p=0.70$, GGT pozitifliği için $p=0.36$)

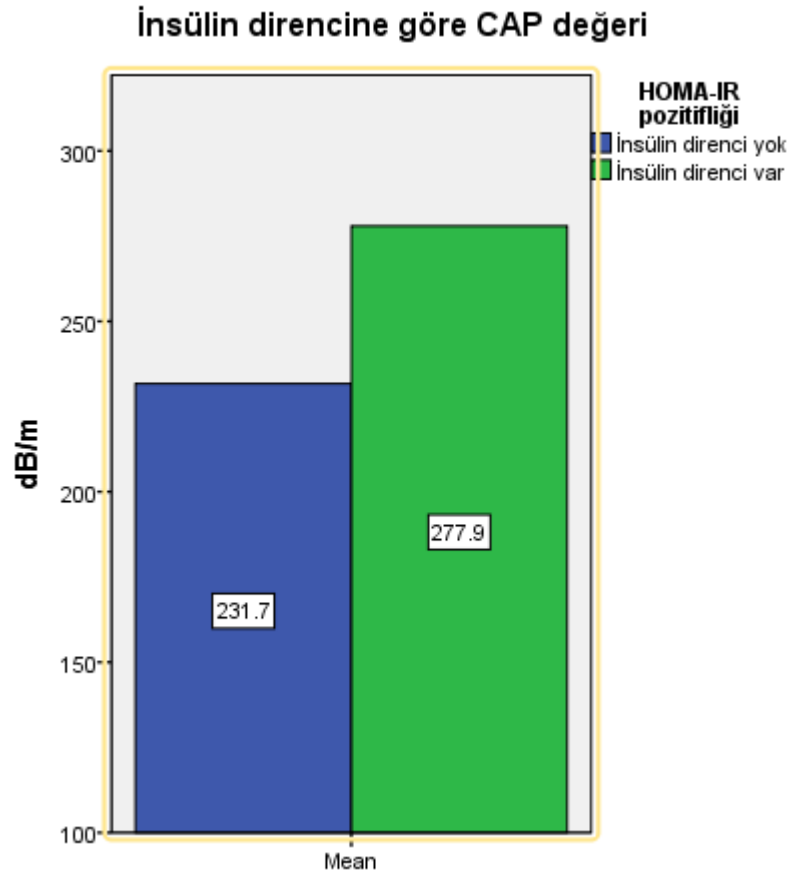
Tablo 8: ALT, AST, GGT pozitifliğine göre CAP değeri arasındaki fark

	Yükseklik	N	Ortalama	Std. sapma	p	Ort. farkı
CAP	ALT(-)	207	243.73	64.928	0.179	-24.767
	ALT(+)	27	268.50	56.111		
	AST(-)	225	245.98	63.912	0.700	-17.020
	AST(+)	9	263.00	79.553		
	GGT(-)	220	244.86	63.602	0.364	-30.302
	GGT(+)	14	275.17	73.265		

3. Bağımsız değişkenli t testi ile ölçüldüğünde CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi, bulunan HOMA değerine göre insülin direnci olanlarla olmayanlar arasında insülin direnci olanlarda daha fazla yağlanma olması lehine anlamlı bir fark göstermektedir. İnsülin direnci olanlarda ortalama CAP değeri 278 ± 66 dB/m iken olmayanlarda bu değer 232 ± 58 dB/m olarak hesaplandı. (ortalama fark:46.2, $t=3.6$, $df=56$, $p=0.001$)

Tablo 9: İnsülin direnci varlığına göre CAP değeri arasındaki fark

	İnsülin direnci	N	Ortalama	Std. sapma	p	Ort. farkı
CAP	Yok	159	231.68	57.850	0.001	-46.258
	Var	75	277.94	66.376		



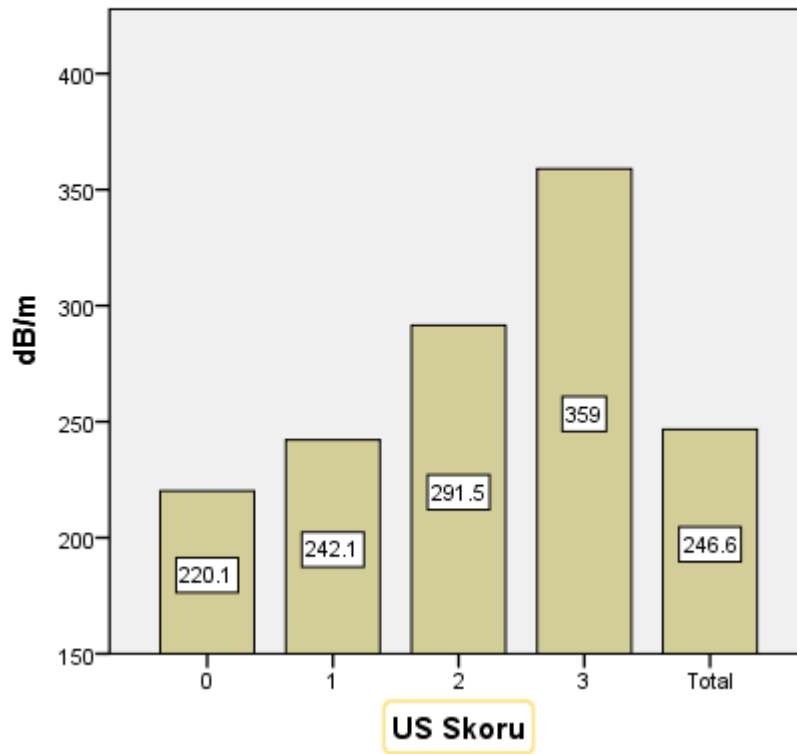
Şekil 5: İnsülin direncine göre CAP değeri

4. Bağımsız değişkenler arası ANOVA one way ile değerlendirildiğinde CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi, karaciğer US ile bulunan karaciğer yağlanması skorları arasında skoru fazla olan hastalarda yağlanmanın daha fazla olması lehine anlamlı bir fark bulundu. US’ da yağlanma olmayanlarda ortalama CAP değeri 220 ± 64 dB/m, US grade 1 yağlanma olanlarda ortalama CAP değeri 242 ± 52 dB/m, US grade 2 yağlanma olanlarda ortalama CAP değeri 291 ± 51 dB/m, US grade 3 yağlanma olanlarda ortalama CAP değeri 359 ± 24 dB/m bulundu. ($F=11.1$, $p=0.000$)

Tablo 10: US skorlarına göre CAP değerleri arasındaki fark

	US skoru	N	Ortalama	Std. sapma	p	Ort. farkı
CAP	Grade 0	77	220.12	64.782	0.000	22.02
	Grade 1	113	242.14	52.621		49.39
	Grade 2	34	291.53	51.742		67.47
	Grade 3	9	359.00	24.481		

US skorlarına göre ortalama CAP değerleri



Şekil 6: US skorlarına göre CAP değerleri

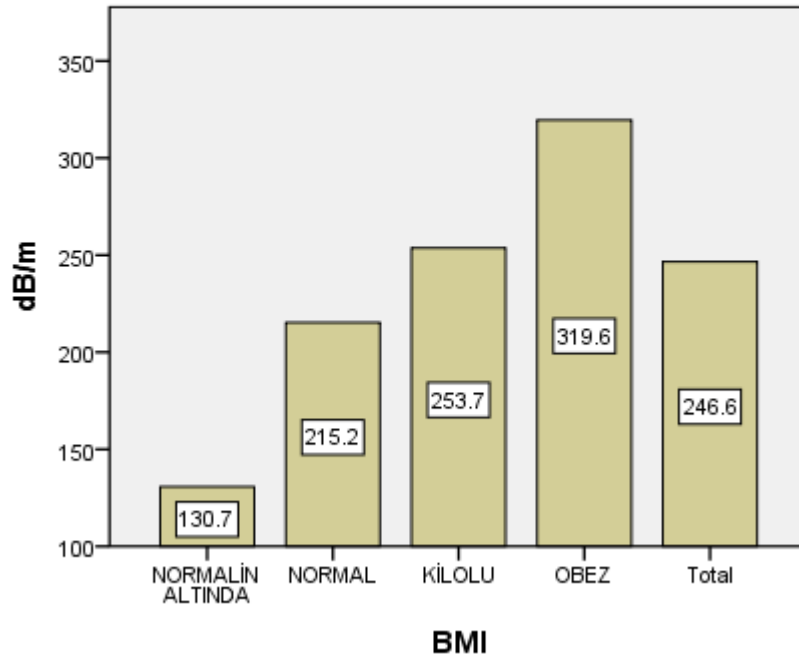
5. Bağımsız değişkenler arası ANOVA one way ile değerlendirildiğinde CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi; vücut kitle indeksine göre hastalar sınıflandırıldığında hasta sınıfı arasında obezite derecesi fazla olanlarda yağlanmanın daha fazla olması lehine anlamlı fark mevcuttur. Vücut kitle indeksi normalin altında

olanlarda ortalama CAP değeri 130 ± 83 dB/m, normal kişilerde 215 ± 51 dB/m, kilolularda 253 ± 50 dB/m, obezlerde 319 ± 60 dB/m bulundu. ($F=11.6$, $p=0.000$)

Tablo 11: BMI sınıfına göre CAP değerleri arasındaki fark

	BMI sınıfı	N	Ortalama	Std. sapma	p	Ort. farkı
CAP	Normalin Altında	7	130.67	26.727	0.000	84.54
	Normal	64	215.21	51.152		38.48
	Kilolu	118	253.69	50.007		65.89
	Obez	27	319.58	60.801		

Vücut Kitle İndeksine göre CAP değerleri arasındaki fark



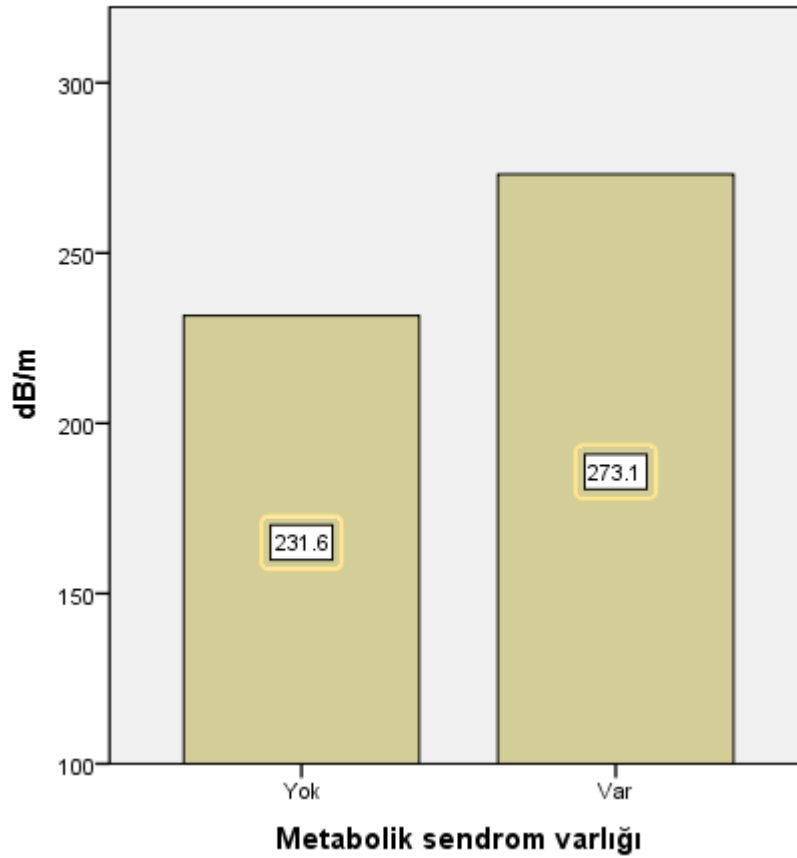
Şekil 7: BMI sınıfına göre CAP değerleri

6. Bağımsız değişkenli t testi ile ölçüldüğünde CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi, ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olanlar ile olmayanlar arasında olanlar lehine anlamlı bir fark gösterdi. Metabolik sendromu olanlarda ölçülen ortalama CAP değeri 273 ± 66 dB/m iken, olmayanlarda 232 ± 58 dB/m bulunmuştur. (ortalama farkı: 41.5 dB/m, $t = -3.290$, $df = 68$, $p = 0.002$).

Tablo 12: Metabolik sendrom varlığına göre CAP değerleri arasındaki fark

Met. sendrom	N	Ortalama	Std. sapma	p	Ort. farkı
CAP	Var 150	273.11	65.974	0.002	41.523
	Yok 84	231.58	58.493		

Metabolik sendrom varlığına göre CAP değerleri arasındaki fark



Şekil 8: Metabolik sendrom varlığına göre CAP değerleri

4.3.2. Fibroscan değerlerinin karşılaştırılması

1. Bağımsız değişkenli t testi ile ölçüldüğünde fibroscan ile ölçülen karaciğer fibroz derecesi, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir. ($p=0.48$)

Tablo 13: Cinsiyete göre fibroscan değerleri arasındaki fark

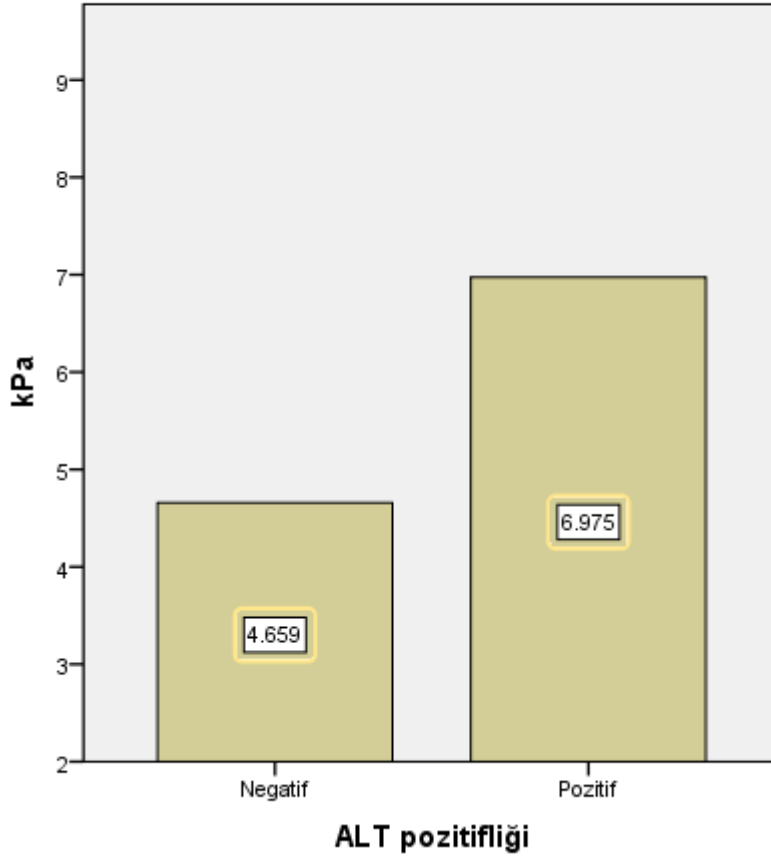
Cinsiyet	N	Ortalama	Std. sapma	p	Ort. farkı
Fibroscan Erkek	132	5.065	1.7285	0.479	0.3027
Kadın	102	4.762	2.4063		

2. Bağımsız değişkenli t testi ile ölçüldüğünde fibroscan ile ölçülen karaciğer fibroz derecesi, ALT seviyesine göre ALT' si üst sınırın üstünde olanlarla altında olanlar arasında ALT' si pozitif olanlarda daha fazla fibroz olması lehine anlamlı bir fark göstermektedir. ALT' si pozitif olanlarda ortalama fibroscan değeri 7.0 ± 4.5 kPa, ALT' si negatif olanlarda 4.6 ± 1.3 kPa olarak hesaplandı. (ortalama fark: 2.3, $t=3.9$, df: 100, $p=0.000$)

Tablo 14: ALT pozitifliğine göre fibroscan değerleri arasındaki fark

ALT pozitifliği	N	Ortalama	Std. sapma	p	Ort. farkı
Fibroscan ALT(-)	207	4.659	1.2720	0.000	-2.3161
ALT(+)	27	6.975	4.5084		

ALT pozitifliğine göre sonoelastografi değerleri arasındaki fark



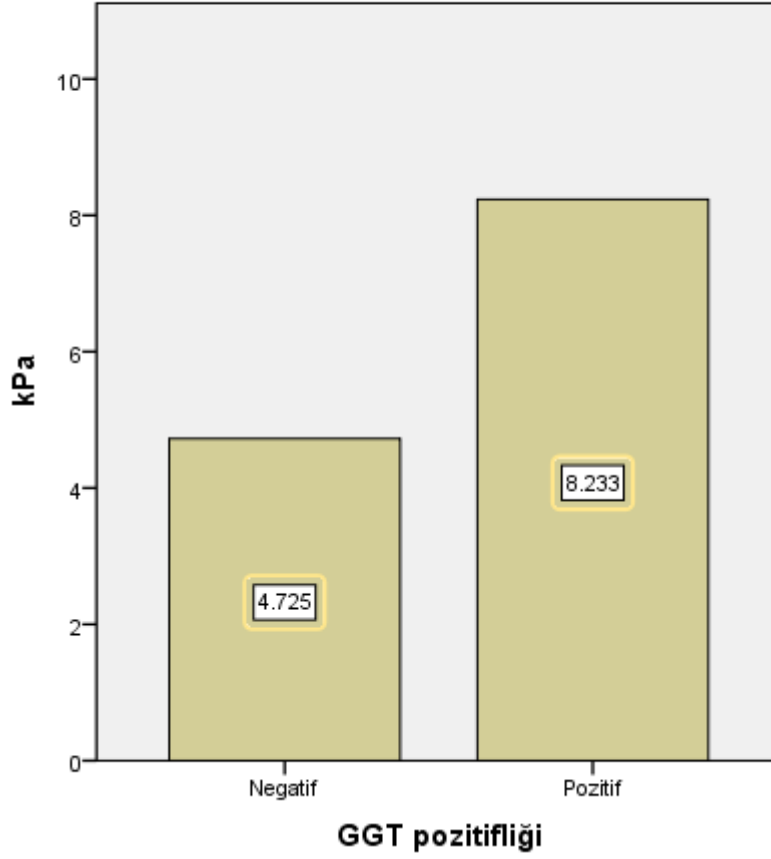
Şekil 9: ALT yüksekliğine göre fibroscan değerleri

3. Bağımsız değişkenli t testi ile ölçüldüğünde fibroscan ile ölçülen karaciğer fibroz derecesi, GGT seviyesine göre GGT' si üst sınırın üstünde olanlarla altında olanlar arasında GGT' si pozitif olanlarda daha fazla fibroz olması lehine anlamlı bir fark göstermektedir. GGT' si pozitif olanlarda ortalama fibroscan değeri 8.2 ± 5.1 kPa, GGT' si negatif olanlarda 4.7 ± 1.5 kPa olarak hesaplandı. (ortalama fark: 2.3, $t=3.9$, $df: 100$, $p=0.000$)

Tablo 15: GGT pozitifliğine göre fibroscan değerleri arasındaki fark

GGT pozitifliği	Sayı	Ortalama	Std. sapma	p	Ort. farkı
Fibroscan GGT(-)	220	4.725	1.5261	0.000	-3.5083
GGT(+)	14	8.233	5.1694		

GGT pozitifliğine göre sonoelastografi değerleri arasındaki fark



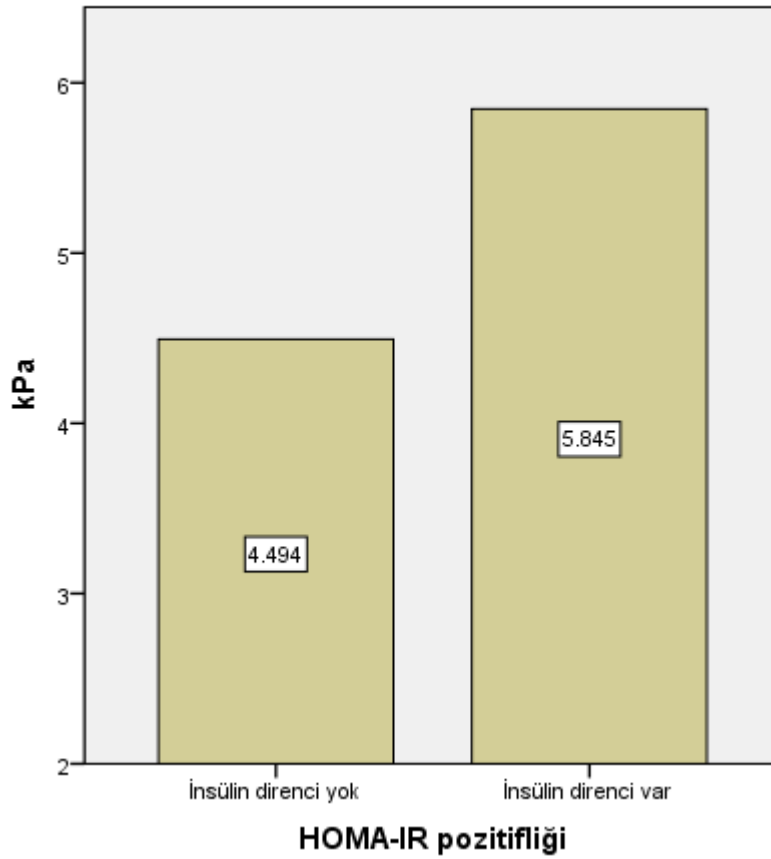
Şekil 10: GGT pozitifliğine göre fibroscan değerleri

4.Bağımsız değişkenli t testi ile ölçüldüğünde fibroscan ile ölçülen karaciğer fibroz derecesi, bulunan HOMA değerine göre insülin direnci olanlarla olmayanlar arasında insülin direnci olanlarda daha fazla fibroz olması lehine anlamlı bir fark göstermektedir. İnsülin direnci olanlarda ortalama fibroscan değeri 5.8 ± 2.7 kPa iken olmayanlarda bu değer 4.5 ± 1.5 kPa olarak hesaplandı. (ortalama fark:1.35, $t=2.7$, $df=41.7$, $p=0.01$)

Tablo 16: İnsülin direnci varlığına göre fibroscan değerleri arasındaki fark

İnsülin direnci	N	Ortalama	Std. sapma	p	Ort. farkı
Fibroscan	Yok 159	4.494	1.4954	0.010	-1.3513
	Var 75	5.845	2.6900		

İnsülin direnci varlığına göre sonoelastografi değerleri arasındaki fark



Şekil 11: İnsülin direnci varlığına göre fibroscan değerleri

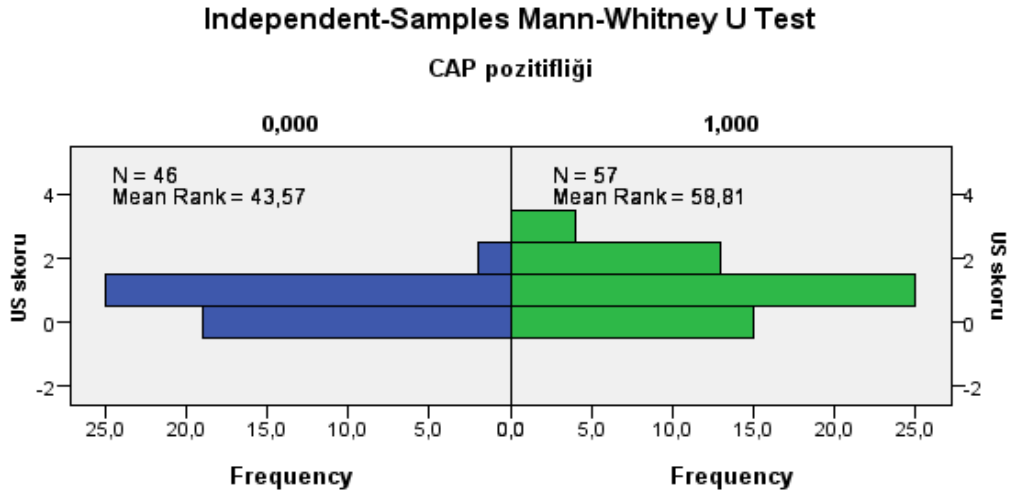
5. Bağımsız değişkenli t testi ile ölçüldüğünde Fibroscan ile ölçülen karaciğer fibroz derecesi, ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı bir fark göstermedi. (p=0.11)

Tablo 17: Metabolik sendrom varlığına göre fibroscan değerleri arasındaki fark

Met. Sendrom		Sayı	Ortalama	Std. sapma	p	Ort. farkı
Fibroscan	Var	150	5.430	2.6375	0.106	0.7820
	Yok	84	4.648	1.5788		

4.3.3. CAP ile bulunan yağlanma varlığına göre karşılaştırmalar

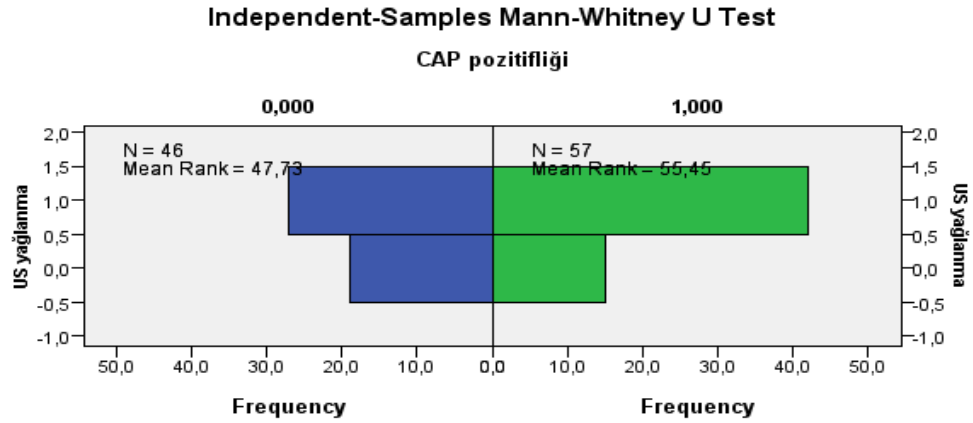
1. CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma sınırı 235 dB/m alındığında, yağlanması pozitif ve negatif olanlar ile US ile ölçülen karaciğer yağlanma skorları arasında Mann Whitney U testi ile ölçüldüğünde anlamlı bir fark ortaya çıkmaktadır. (Mann Whitney U: 1699, p=0.005)



Total N	103
Mann-Whitney U	1.699,000
Wilcoxon W	3.352,000
Test Statistic	1.699,000
Standard Error	138,699
Standardized Test Statistic	2,797
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,005

Şekil 12: CAP ile ölçülen yağlanma varlığı ile US skorları ilişkisi

Fakat her ne kadar bu fark bütün skorlar ele alındığında CAP pozitifliğine göre fark görünüyor ise de, görüldüğü üzere US skoruna göre yağlanması olmayanlar ile grade 1 olanların, CAP yağlanma pozitifliği ile çok ilişkili olmadığı anlaşılmaktadır. Bunu test etmek için US skorunu sadece yağlanma var ya da yok olmasına göre sınıflandırıp bir daha Mann Whitney U testini yapmamız gerekir. Bu test sonucuna göre CAP ile ölçülen yağlanma varlığına göre US ile ölçülen yağlanma varlığı ya da yokluğu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p=0.110$)



Total N	103
Mann-Whitney U	1.507,500
Wilcoxon W	3.160,500
Test Statistic	1.507,500
Standard Error	122,786
Standardized Test Statistic	1,600
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,110

Şekil 13: CAP yağlanma varlığı ile US yağlanma varlığı ilişkisi

2. CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma sınırı 235 dB/m alındığında, metabolik sendrom varlığına göre CAP ile ölçülen yağlanma varlığı arasında gama değerli kıkare testine göre anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. Metabolik sendromluların %67.6' sında karaciğer yağlanması varken, bu sendroma sahip olmayanlarda yine %48.5 karaciğer yağlanması olduğu ortaya çıkmaktadır. Tersine yağlanması olanların sadece %48.5' unda metabolik sendrom varken, yağlanması olmayanların %26.1' inde metabolik sendrom mevcuttu. (Pearson kıkare 3.5, $p=0.05$)

Tablo 18: Metabolik sendrom ve CAP yağlanma çapraz tablosu (Pearson kıkare: 3.493, devamlılık düzeltmesi: 2.764, p=0.05)

			CAP yağlanma varlığı		Toplam
			Yok	Var	
Metabolik sendrom varlığı	Yok	N	77	73	150
		Metabolik sendrom varlığı içindeki yüzdesi	51.5%	48.5%	100.0%
		CAP yağlanma varlığı içindeki yüzdesi	73.9%	56.1%	64.1%
	Var	N	27	57	84
		Metabolik sendrom varlığı içindeki yüzdesi	32.4%	67.6%	100.0%
		CAP yağlanma varlığı içindeki yüzdesi	26.1%	43.9%	35.9%
Toplam	Sayı		104	130	234
	Metabolik sendrom varlığı içindeki yüzdesi		44.7%	55.3%	100.0%
	CAP yağlanma varlığı içindeki yüzdesi		100.0%	100.0%	100.0%

4.3.4. Gen varyantlarına göre oluşan farklar

4.3.4.1 PNPLA3 gen varyantına göre oluşan farklar

1. PNPLA3 gen varyantına (rs738409) göre normal, hetrozigot, homozigot mutasyonları taşıyanlar arasında çalışmamızda kullanılan devamlı değişkenler ile yapılan one way ANOVA testi sonucunda GGT değeri hariç hiçbir fark bulunamadı. ($p>0.05$)

Tablo 19: PNPLA3 gen varyantına (rs738409) homozigot, heterozigot ve normaller arasındaki diğer değişkenlerin farkı

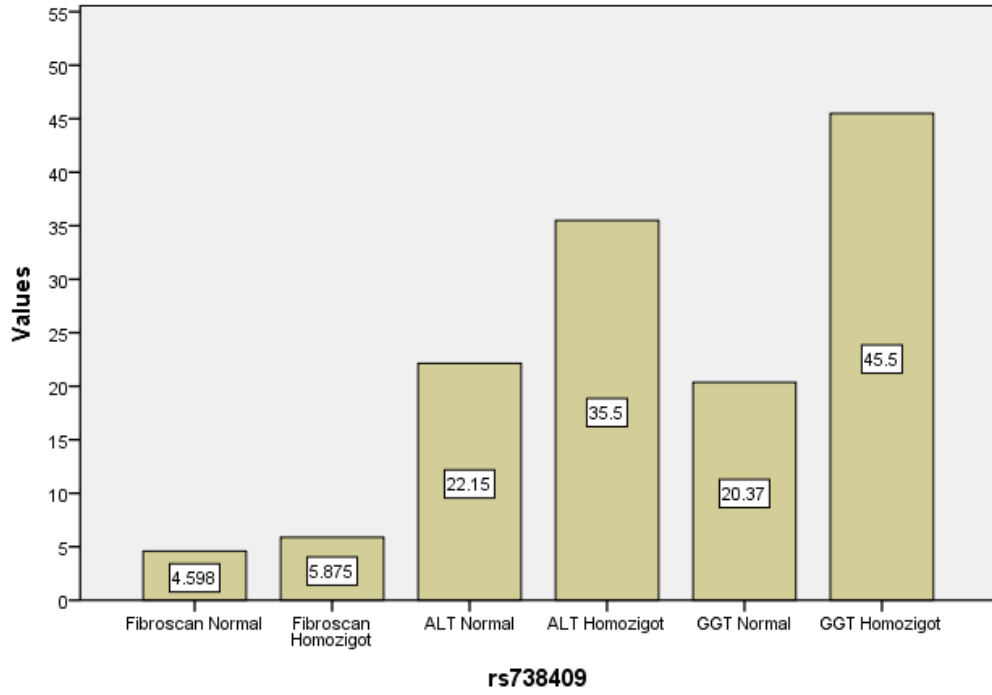
	p
CAP	0.327
Fibroscan	0.319
Ürik Asit	0.350
Trigliserid	0.725
HDL	0.466
LDL	0.226
ALT	0.207
AST	0.232
GGT	0.050 
HOMA-IR	0.341
BMI	0.477

2. Fakat PNPLA3 gen varyantını heterozigot olarak taşıyanlar dışlandığında normal varyantı taşıyan hastalar ile homozigot olarak bu mutasyonu taşıyanlar arasında fibroscan, GGT ve ALT değerleri arasında bağımsız değişkenli t testi ile anlamlı bir fark ortaya çıktı. Normallerde ortalama fibroscan değeri 4.6 ± 1 kPa iken, homozigotlarda bu değer 5.9 ± 3.4 kPa olarak bulundu. (ortalama fark 1.3 kPa, $df=45$, $t=-1.8$, $p=0.05$) Normal hastalarda ortalama ALT seviyesi 22.2 U/L iken homozigotlarda 35.5 U/L olarak hesaplandı. (Ortalama fark 13.4 U/L, $df=42$, $t=-2.5$, $p=0.018$). Normal varyantı taşıyanlarda ortalama GGT seviyesi 20.4 U/L olarak bulunurken, homozigotlarda 45.5 U/L bulundu. (Ortalama fark 25.1 U/L, $df=43$, $t=-3.3$, $p=0.002$) Aynı fark normallerle heterozigotlar ya da heterozigotlar ile homozigotlar arasında hiçbir parametrede bulunmadı.

Tablo 20: PNPLA3 gen varyantına göre homozigot ve normaller arasındaki fibroscan değerleri, ALT, GGT seviyeleri farkı

PNPLA3		N	Ortalama	Std. sapma	p	Ort.farkı
Fibroscan	Normal	41	4.598	1.0362	0.050	-1.2774
	Homozigot	4	5.875	3.3984		
ALT	Normal	40	22.15	9.189	0.018	-13.350
	Homozigot	4	35.50	19.891		
GGT	Normal	41	20.37	13.279	0.002	-25.134
	Homozigot	4	45.50	27.477		

PNPLA3 gen varyantına (rs738409) göre homozigot ve normaller arasındaki sonoelastografi değerleri, ALT ve GGT seviyeleri farkı



Şekil 14: PNPLA3 gen varyantına göre homozigot ve normaller arasındaki fibroscan değerleri, ALT, GGT seviyeleri farkı

3. Bunun üzerine ALT ve GGT değerlerinin üst sınırı geçme durumuna göre PNPLA3 varyantını taşıyanlar arasındaki farkı görmek istediğimizde ALT yüksekliği ile ilgili hiç fark bulunmaz iken GGT üst sınırı geçenler ile geçmeyenler arasında bu gen varyantını normal, heterozigot ve homozigot olarak taşıyanlar arasında anlamlı fark bulundu. Buna göre PNPLA3 mutasyonu taşımayanların hiç birinde GGT yüksek değilken, heterozigotların %9.1' inde GGT yüksek, homozigotların %25' inde GGT yüksek hesaplandı. (Pearson kıkare=6.955, df=2, p=0.031)

Tablo 21: PNPLA3 varyantına göre homozigot, heterozigot ve normaller ile GGT yüksekliği çapraz tablosu ((Pearson kıkare=6.955, df=2, p=0.031)

			GGT pozitifliği		Total
			Yok	Var	
PNPLA3 varyantı (rs738409)	Normal	N	41	0	41
		PNPLA3 varyantı içindeki yüzdesi	100.0%	0.0%	100.0%
		GGT yüksekliği içindeki yüzdesi	64.1%	0.0%	61.2%
	Heterozigot	N	20	2	22
		PNPLA3 varyantı içindeki yüzdesi	90.9%	9.1%	100.0%
		GGT yüksekliği içindeki yüzdesi	31.3%	66.7%	32.8%
	Homozigot	N	3	1	4
		PNPLA3 varyantı içindeki yüzdesi	75.0%	25.0%	100.0%
		GGT yüksekliği içindeki yüzdesi	4.7%	33.3%	6.0%
Toplam	Sayı	64	3	67	
	PNPLA3 varyantı içindeki yüzdesi	95.5%	4.5%	100.0%	
	GGT yüksekliği içindeki yüzdesi	100.0%	100.0%	100.0%	

4. PNPLA3 gen varyantına (rs738409) göre normal, hetrozigot, homozigot mutasyonları taşıyanlar arasında çalışmamızda kullanılan nominal veya ordinal değişkenler (CAP ile ölçülen yağlanma varlığı, US skorları ve metabolik sendrom varlığı) arasında yapılan Pearson kare testi sonucunda hiçbir fark bulunmadı. ($p>0.05$) Bu fark ne normallerle heterozigotlar arasında, ne heterozigotlar ile homozigotlar arasında ne de normallerle homozigotlar arasında bulundu.

Tablo 22: PNPLA3 gen varyantına göre homozigot, heterozigot ve normaller ile; CAP yağlanma varlığı, US skorları ve metabolik sendrom varlığı arasındaki ilişki

PNPLA3 varyantı	p
CAP yağlanma varlığı	0.173
US skorları	0.687
Metabolik sendrom varlığı	0.737

4.3.4.2. TM6SF2 gen varyantına göre oluşan farklar

1. TM6SF2 gen varyantına (rs58542926) göre normal ve hetrozigot mutasyonları taşıyanlar arasında çalışmamızda kullanılan devamlı değişkenler ile yapılan bağımsız değişkenler arası t testi sonucunda trigliserid düzeyi hariç anlamlı hiçbir fark bulunmadı. ($p>0.05$) TM6SF2 gen varyantı için heterozigot olanlarda daha az trigliserid düzeyi bulundu. Normal hastalarda ortalama trigliserid düzeyi 132 ± 79 mg/dL iken, heterozigotlarda 90 ± 31 mg/dL bulundu. (Ortalama fark -42 mg/dL, $df=63$, $t=2.6$, $p=0.017$).

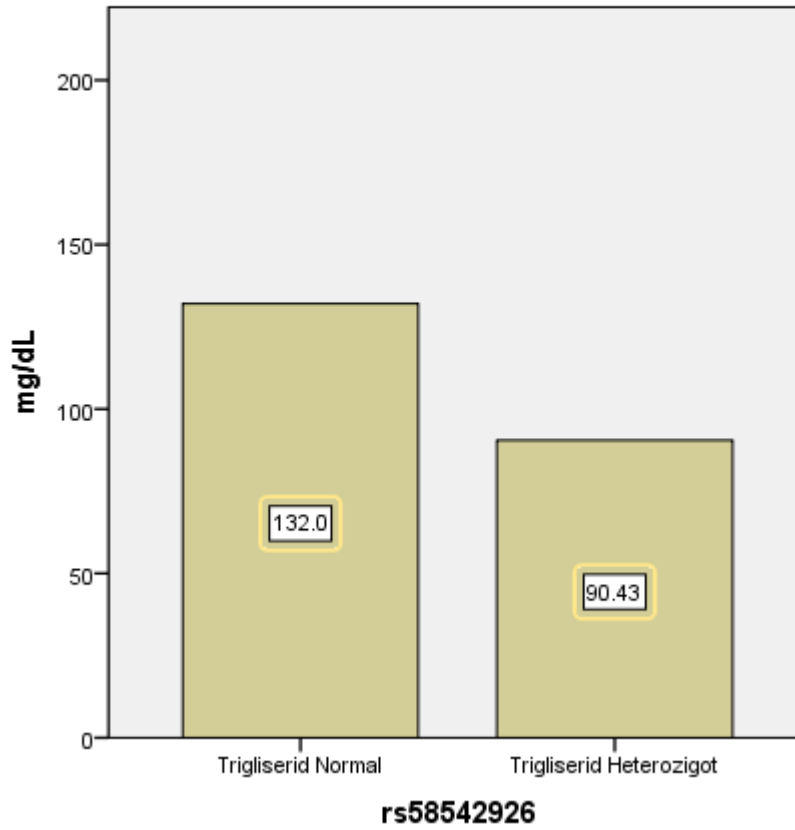
Tablo 23: TM6SF2 gen varyantına göre normaller ve heterozigotlar arasındaki diğer değişkenlerin farkı

TM6SF2	N	Ortalama	p	Ort. farkı
CAP	Normal 60	243.68	0.177	-17.745
	Heterozigot 7	261.43		
Fibroscan	Normal 60	4.795	0.262	0.3807
	Heterozigot 7	4.414		
Glukoz	Normal 58	95.113	0.804	0.990
	Heterozigot 7	94.14		
Ürik asit	Normal 58	5.445	0.261	-0.4837
	Heterozigot 7	5.929		
Trigliserid	Normal 59	132.02	0.017	41.589
	Heterozigot 7	90.43		
HDL	Normal 59	55.71	0.327	-7.288
	Heterozigot 7	63.00		
LDL	Normal 59	132.98	0.747	4.269
	Heterozigot 7	128.71		
ALT	Normal 59	22.81	0.207	-9.615
	Heterozigot 7	32.43		
AST	Normal 59	21.75	0.620	-1.540
	Heterozigot 7	23.29		
GGT	Normal 59	23.98	0.610	2.697
	Heterozigot 7	21.29		

Tablo 23: TM6SF2 gen varyantına (rs58542926) göre normaller ve heterozigotlar arasındaki diğer değişkenlerin farkı (Devam)

	TM6SF2	Sayı	Ortalama	p	Ort. farkı
HOMA	Normal	60	2.20342	0.505	-0.31017
	Heterozigot	7	2.51359		
BMI	Normal	57	25.8885	0.089	1.15818
	Heterozigot	7	27.8028		

TM6SF2 gen varyantına (rs58542926) göre normaller ve heterozigotlar arasındaki trigliserid düzeyinin farkı



Şekil 15: TM6SF2 gen varyantına göre normaller ve heterozigotların trigliserid düzeyleri

2. TM6SF2 gen varyantına (rs58542926) göre normal ve heterozigot mutasyonları taşıyanlar arasında çalışmamızda kullanılan nominal veya ordinal değişkenler (CAP ile ölçülen yağlanma varlığı, US skorları ve metabolik sendrom varlığı) arasında yapılan pearson kıkare testi sonucunda hiçbir fark bulunmadı. ($p>0.05$)

Tablo 24: TM6SF2 gen varyantına göre normaller ve heterozigotlar ile; CAP yağlanma varlığı, US skorları, metabolik sendrom varlığı arasındaki ilişki

TM6SF2 varyantı	p
US skoru	0.051
CAP yağlanma varlığı	0.138
Metabolik sendrom varlığı	0.613

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. Tartışma

NAFLD dünyada bilinen en yaygın karaciğer hastalığı olup karaciğer enzim bozukluğunun en yaygın nedenidir (162). Yaygın olan obezite problemi ile paralel biçimde prevalansı artmaktadır (163). Ayrıca son dönem karaciğer hastalığının bir nedeni ve hepatoselüler kanser için potansiyel bir risk oluşturduğu bilinmektedir (164). Ülkemizde de yağlı karaciğer hastalığının sıklığının %20-25 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde bu hastalığın oluşumu ve ilerlemesinde rolü olan genetik faktörlerle ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yapılmış çalışmalar da daha çok PNPLA3 gen varyantları ile ilgilidir.

Çalışmamızda hastanemize check up için başvuran ve araştırmaya katılmayı kabul eden 234 gönüllü şahsın demografik verileri, antropometrik ölçümleri, metabolik sendrom, NAFLD ve karaciğer fibrozu ile ilişkili laboratuvar, genetik testleri, ultrasonografik ve elastografik incelemeleri yapılarak çeşitli özelliklerinin hem tanımlayıcı hem de karşılaştırmalı olarak birbirleriyle ilişkisi incelendi.

NAFLD'nin orta ve üzeri yaşlarda daha sık görülmesine karşılık son zamanlarda çocukluk çağı obezitesinin hızla arttığı bilinmektedir. Araştırmamıza katılanların minimum yaşı 17, ortalama yaşı 46 olup pediatrik grupta hasta çalışmaya alınmamıştır. Elde edilen sonuçlardan karaciğer yağlanması veya fibrozunun yaş ile korele olmadığı, herhangi bir yaş grubunda benzer bir dağılım göstermediği saptandı. Yakın zamanda yayınlanan ve 9360 sağlıklı kişide yapılan bir çalışmada yaş arttıkça NAFLD sıklığının arttığı rapor edilmiştir (165). Bu çalışmada steatoz varlığı US ile tanımlanmış. Biz CAP değerleri ile birlikte US'yi esas aldık. Yapılan başka bir çalışmada ise steatoz, steatohepatit ve fibroz derecesi biyopsi ile değerlendirilmiş ve yaş artışının NAFLD prevalansı ile değil de NAFL hastalarında NASH ve fibroz gelişme riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (166). Serimizde yaş artışının karaciğerde Fibroscan ile ölçülen fibroz derecesi ile de ilişkili olmadığını gördük. Ancak NASH hastalarında yaş ile fibrozis oluşumunun artması bilinen bir konu olduğundan serimizdeki vaka sayısının azlığı bu konuda tip II hataya yol açmış olabilir.

Hatırlanması gereken önemli bir nokta yaşlanma ile birlikte hipertansiyon, kilo artışı ve buna bağlı insülin direncindeki insidansının artması ve bunun da metabolik sendrom olasılığını arttırarak diyabet ve kalp-damar hastalığı riskini arttırabileceğidir.

Araştırmadaki katılımcılar arasında cinsiyet farkı çok fazla değildi. Hastaların %56.3' ü erkek, %43.7' si kadındı. CAP ile elde edilen karaciğer yağlanması cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Erkeklerin ortalama CAP değeri 262 iken, kadınlarda bu oran 228 olarak belirlendi (Bkz. Tablo 7 ve Şekil 4). 1990' dan önceki çalışmalar bu hastalıkta daha çok kadın hakimiyetini rapor ederken daha sonraki çalışmalar cinsiyetin önemli olmadığını ortaya koymuştur (167). Hastanenin check-up bölümüne gelen hasta popülasyonu düşünüldüğünde ve yağlı karaciğerin daha çok kilo gibi diğer nedenlerle bağlantılı olması nedeniyle cinsiyetler arası yaşam stili farkları burada daha çok rol oynar. Cinsiyetler arasındaki bu farkı fibroscan ile ölçülen karaciğer fibroz derecesinde göremedik. Bu daha önce yayınlamış çalışmalarla uyumlu bir sonuçtu (168).

Değişik çalışmalarda US nin steatozu göstermedeki hassasiyeti %60 ile %94 arasında, özgünlüğü %84 ile %95 arasında değişmektedir. Hem hassasiyet hem de özgünlüğün yeterli düzeyde olmaması araştırmacıları başka arayışlara itmiştir. Karaciğer yağlanmasını ölçmek amacıyla elasografi kullanan Fibroscan (Echosens, Paris, Fransa) ile birlikte kullanılan ve ultrasonik attenuasyon temeline dayanan bir yöntem geliştirilmiştir. Kullanımı nispeten diğer yöntemlere göre daha kolay ve radyasyon içermeyen bir modalite olan bu yöntem ayrıca klinik kullanım için de uygundur. Aynı anda elastografi değerleri de alındığından karaciğer fibrozu hakkında da bilgi sahibi olunmaktadır. Unutulmaması gereken nokta fibroscan'ın konuda deneyimli kimseler tarafından uygulanması en az 10 geçerli ölçüm yapılması gerektiği, ileri obezite, asit, ileri yağlanma durumunda ölçümlerin başarılı olmadığı konusudur. Son zamanlarda obezlerde X large prob ile CAP değeri ölçülebilmektedir.

Çalışımızdaki olguların eş zamanlı elastografi ve CAP değerleri ölçülmüştür. En az 100 ve en fazla 400 dB/m olarak ölçülen değerlerin ortalaması 247 ± 64 dB/m olarak saptandı. Diğer bir görüntüleme yöntemi olan US ile iyi korelasyon bulundu. Daha sonra yapılan karşılaştırmalı testte US skoru arttıkça ortalama CAP değerinin anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi. Grade 0 için 220 ± 65 , grade 1 için 242 ± 53 , grade 2 için

292±52 ve grade 3 için 359±24 dB/m ortalama değerler hesaplandı. Diğer taraftan yağlanma sınırı CAP için 235 dB/m olarak belirlendiğinde; karaciğer US skorları grade 2 ve 3 olanlarda yağlanma doğrulanırken, US grade 0 ve 1 normal karaciğer ile yağlı karaciğeri ayıramadı. CAP ile ortaya konan karaciğer yağlanmasının daha doğru olduğu varsayıldığında, US' nin düşük dereceli yağlanma ile yağlanması hiç olmayanları iyi ayıramadığı fakat ileri derecede yağlanmaya sahip bireylere daha doğru teşhis koyduğu sonucu çıkarılabilir. Bu sonucu daha iyi değerlendirmek için karaciğer US' yi sadece yağlanma varlığına göre sınıflandırıp CAP ile karşılaştırdığımızda karaciğer US' nin yağlanmayı sağlıklı bireylerden hiç ayıramadığı görülmektedir. Bu nedenle daha sonraki çalışmalarda biyopsi ile düşük dereceli yağlanması bulunan kişilerdeki CAP etkinliğini geniş vaka serisinde ve gerektiğinde x-Large prob ile ölçmek faydalı olacaktır. ölçmek faydalı olacaktır. Ayrıca US ile bulunan karaciğer yağlanmasının derecesi düşük bulunduğunda bu durumun çok spesifik olmadığı klinikte düşünülmesi gereken durumlardandır. Tersine yüksek dereceli bir US yağlanma bulgusu yağlı karaciğerin değerlendirmesini kolaylaştıracaktır.

ABD de yapılan bir ulusal çalışmada hiperürisemik hastalarda daha fazla ve serum ürik asit miktarı ile korele NAFLD bulunmuştur (17). Bu korelasyon metabolik sendrom parametrelerinden bağımsız bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama ürik asit seviyesi normal bulunmuş fakat ürik asit düzeyinin CAP ile ölçülmüş karaciğer yağlanması ile orta derecede korele olduğu bulunmuştur.

Metabolik sendromlu hastaların %80' inde NAFLD olduğu ve NAFLD hastalarının da %90' ında metabolik sendrom olduğu biinmektedir 1 Bu çalışmada CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesini metabolik sendromu ATP III kriterlerine göre oluşturan parametrelerle ilişkisini de göstermek istedik.

Serimizde ortalama trigliserid düzeyi 130±91 mg/dL olarak bulundu ve beklenen toplum ortalamasının biraz üstündeydi. Metabolik sendrom tanısı için bu düzeyin 150 mg/dL' nin üzerinde olması ya da hastanın hipertrigliseridemi için ilaç kullanması gerekmektedir. Ayrıca yapılmış bir çok çalışma metabolik sendromdan bağımsız olarak NAFLD hastalarında trigliserid düzeyinin yüksek olduğunu göstermiş (169). Çalışmamızda CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi ile kan trigliserid düzeyi

arasında orta derecede korelasyon olduğu görülmüştür. Trigliserid düzeyi aynı zamanda insülin direncinin bir sonucu olması nedeniyle altta yatan insülin direncini düşürmek trigliserid düzeyini düşüren ilaç yaklaşımından NAFLD açısından daha değerli olacaktır.

Metabolik sendromun diğer bir parametresi olan kan HDL düzeyinin erkeklerde 40 mg/dL, kadınlarda 50 mg/dL' nin altında olması yine bu sendromun tanısı açısından önemli bir kriterdir. Ortalama HDL kolesterol düzeyi 56 ± 17 mg/dL bulunmuş olup toplum ortalamasıyla benzerdir. Yapılmış bir çok çalışma metabolik sendromdan bağımsız olarak HDL kolesterol düzeyinin NAFLD hastalarında görece olarak düşük olduğunu göstermiştir (170). Çalışmamızda CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi ile HDL kolesterol düzeyi arasında az miktarda negatif korelasyon görülmektedir. Bu düzey trigliserid düzeyi ile NAFLD arasındaki ilişkiden daha zayıftır. Fakat hem metabolik sendrom için önemli bir kriter olması hem de NAFLD patogeneğinde önemli bir eleman olması HDL kolesterolün NAFLD'daki önemini azaltmamaktadır.

Hepatik steatoz ve belki de NASH gelişmesinde insülin direnci anahtar rol oynar. Ayrıca obez ve glukoz intoleransı olmayan NASH hastalarında da insülin direnci vardır. NAFLD risk faktörlerinin oluşumunun temelinde insülin direnci olduğu uzun zamandır kabul edilmektedir. Klinik anlamda insülin direncini düşüren ilaçların; hem NAFLD hem de insülin direncinin anahtar rolü oynadığı obezite, metabolik sendrom, diyabet, polikistik over hastalığı gibi hastalıkların tedavisindeki etkinlikleri artık iyi bilinmektedir. Fakat bu güçlü ilişkiye rağmen insülin direnci olmadan da NAFLD gelişen hastalar vardır. Bu da hastalığın multifaktöryel mekanizmalarını desteklemektedir 22

İnsülin direncini göstermenin en iyi yolu şu an için hiperinsülinemik-öglisemik clamp tekniğidir. Fakat klinik kullanımı zor olan ve sofistike metodlar içeren bir tekniktir. Bu amaçla “homeostasis model assessment (HOMA)” denen açlık glukozu ile insülin miktarını bir formül ile birleştiren klinik kullanımı kolay bir teknik geliştirilmiştir. İnsülin direnci ve diyabet için farklı eşik değerler belirlenmiştir. Biz burda insülin direnci için eşik HOMA değerini 2 aldık.

Çalışmamızda ortalama HOMA değeri 2.36 ± 2.28 çıkmış olup beklenen toplum

ortalamasının üstündedir (Bkz. Tablo 5). CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi ile HOMA değeri arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulduk. Bu korelasyon vücut kitle indeksinden sonra bulduğumuz en güçlü korelasyondur. Daha sonra insülin direnci olanlar ile olmayanlar arasındaki CAP değerleri karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark bulduk ($p=0,001$). Bu durum NAFL ve belki de NASH patogenezindeki halen en güçlü hipotez olan iki vuruş teorisinin ilk vuruşu olan insülin direncinin önemini bir kez daha vurgulamıştır.

Obezite hem NAFLD, hem de insülin direnci ile giden diğer hastalıkların önemli bir komponentidir ve bu hastalıklar için majör bir risk faktörüdür. Ayrıca NAFLD prevalansı vücut kitle indeksi ile doğrudan ilişkilidir. Yapılmış bir takım çalışmalarda BMI değeri 35' den yüksek olanlarda NAFLD prevalansının %80' in üzerinde olduğu görülmüştür (171). Çalışmamızda ortalama BMI 26.4 ± 3.5 bulunmuş olup beklenen toplum ortalamasının üstündedir (Bkz. Tablo 5). CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesinin BMI değeri ile güçlü bir şekilde korele olduğu bulunmuştur ($r=0,64$). Bu korelasyon bulduğumuz en güçlü ilişkiydi. BMI değerlerine göre hastalar zayıf, normal, kilolu ve obez şeklinde sınıflandırıldığında bu sınıflar arasında da CAP değerlerinde anlamlı bir fark vardı. Her ne kadar klinikte NAFLD şüphesini doğuracak en önemli kriter hastanın kilolu görünümü olsa da altta yatan insülin direnci ve diğer faktörlerin de önemli olduğu unutulmamalıdır. Diğer taraftan şu ana kadar yapılmış tüm tedavi seçenekleri arasında kilo vermenin NAFLD tedavisinde en etkin ve kanıtlanmış tek tedavi seçeneği olduğu da bir gerçektir.

Metabolik sendrom parametreleri dışında bu parametrelere göre metabolik sendrom tanısı almış hastalardaki NAFLD oranı da araştırılması gereken başka bir önemli ilişkidir. Yağlı karaciğer hastalığının artık metabolik sendromun hepatik bir komplikasyonu olduğu bilinen bir gerçektir (172). Çalışmamızda hastaların %35.9' unda metabolik sendrom olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 6). Metabolik sendrom varlığına göre CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma dereceleri arasında anlamlı bir fark bulundu. Ayrıca sınır değeri 235 dB/m alındığında CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma varlığı ile metabolik sendrom varlığı arasında kurulan çapraz tabloda metabolik sendromlu hastaların %67.6' sında yağlı karaciğer bulunmuştur. ABD' de Ford ES ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir araştırmada metabolik sendromlu hastalarda NAFLD oranı %80' in üzerinde bulunmuştur (173). Bu çalışmada her ne kadar

örnekleme büyüklüğü ve örneklemin evreni farklı olsa da elde edilen oran anlamlı derecede fazladır. Buna karşın yağlı karaciğeri olanların sadece %43.9 unda metabolik sendrom bulunmuştur. Bu da NAFLD patogeneğinde metabolik sendromdan ayrı bir takım mekanizmaların olduğunu göstermektedir.

NAFLD hastalarının karaciğer ile ilgili en sık laboratuvar anormalliği ALT ve daha az sıklıkla AST ve ALP ya da GGT yüksekliğidir. Yapılmış bir çalışmada ALT yüksekliğinin; viral hepatit ve diğer yaygın karaciğer hastalığı olmadan NAFLD hastalarındaki prevalansı %7.9 olarak bulunmuştur.¹⁴⁰ Çalışmamızda hastaların ALT, AST, GGT seviyeleri ortalaması toplum ortalamasıyla benzer bulunmuştur. Üst sınırın üstünde olan hastaların oranı ise ALT için %11.7, AST için %3.9, GGT için %5.8 bulundu. CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi ile ALT ve AST değerleri arasında korelasyon bulunmadı. Ayrıca hastaları karaciğer enzimi yüksek ve normal diye ayırdığımızda üç enzim içinde CAP değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bu bulgu karaciğer yağlanmasının karaciğer hasarı için tek başına yetmemesi hipotezini desteklediği gibi NASH için yağlanmadan sonra ikinci bir vuruş olarak oksidatif stres varlığını ya da hasar yapıcı diğer etkenleri gerektirdiği hipotezini de destekler. Diğer taraftan NASH hastalarında %90' a varan ALT ve AST yüksekliği vardır ¹⁶⁷ Fakat normal aminotransferaz seviyesi ileri histolojik durumu dışlamamaktadır. CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi ile GGT düzeyi arasında az miktarda pozitif bir korelasyon bulunurken GGT üst sınırını geçen hastalar ile geçmeyen hastalar arasında yağlanma açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

NASH evrelemesinde fibroz skorlama sistemi için gerekli bir parametredir. Bu skorlama sistemi NASH hastalarında tedaviye cevap için de kullanışlı olabilir ¹¹⁹ Klinik olarak normal ALT seviyesi NASH' deki ileri histolojik tabloyu dışlayamadığı için ve biyopsinin fiyat, örnekleme hatası ve morbidite gibi nedenlerle çok kullanışlı olmaması non-invaziv arayışlara sebep olmuştur.

Çalışmaya katılan hastaların Fibroscan ile ölçülen ortalama karaciğer fibroz değeri 4.9 ± 2 kPa olarak hesaplanmıştır. Karaciğerdeki yağlanma derecesi arttıkça fibrozis gelişme riskinin artıp artmadığına bakmak için yapılan korelasyon analizinde CAP ile ölçülen yağlanma derecesi ile Fibroscan ile ölçülen fibroz derecesi arasında orta derecede bir korelasyon bulduk. Genellikle basit steatozun, daha ileri karaciğer

hastalığına progresyonunun nadir olduğuna inanılır. Aynı şekilde NASH hastalarının siroza ilerlemesi ile ilgili sınırlı çalışma vardır. Fakat bu çalışmalara göre NASH hastalarının %20' si siroza ilerlediği bildirilmiştir 147 Çalışmadaki hastaların çoğunluğunun basit steatoz olması bu orta derecedeki korelasyonu açıklayabilir. Önceden de ifade edildiği ileri evre yağlı karaciğeri olan vaka sayımızın azlığı buna yol açmış olabilir. Fakat tek oturumda aynı aletle hem CAP değerinin hem de elastografi değerinin aynı anda ölçülmesi; elastografi değerinin hem de kısa sürede ölçülebilmesi; fibroz skoru yüksek, yağlanması olan ve başka karaciğer hastalığı olmayan hastalarda NASH tanısının kolayca konması ve bu hastaların takibinde önemli bir katkı sağlamıştır.

NASH' in aslında en önemli bulgusu yağlanmaya ek olarak karaciğer hasarıdır. Bu durum sadece biyopsi ile tanınabilir. Bunu tahmin edecek klinikteki en önemli parametre karaciğer enzimleri gibi görünmektedir. Gerçekten de NAFL hastalarında ALT yüksekliği %10' un altındayken, NASH hastalarında bu oran %90' ları bulabilmektedir 167 Çalışmamızda elastografi değerleri ile hem ALT hem de AST değerleri arasında güçlü bir korelasyon bulduk. Aynı şekilde karaciğer fibroz derecesi ile GGT arasında da iyi bir korelasyon bulduk. ALT veya GGT normalin üstünde olan ve olmayan hastalar arasında da elastografi değerleri arasında ciddi fark gördük. Bu da NAFLD'ın doğal gidişatı ile ilgili önemli ipuçları verebilir. Yapılmış bazı kesitsel çalışmalarda hipertansiyon, yüksek ALT ve insülin direnci kombinasyonu obez hastalarda ileri fibroz olasılığını arttırdığı bildirilmiştir 148

Bir başka merak ettiğimiz konu ise insülin direncinin yağlanma dışında fibroz gelişiminde rolü olup olmadığıdır. Bununla ilgili çok çalışma yoktur. Fibroscan ile ölçülen karaciğer fibroz derecesi ile bulunan HOMA değerleri arasında iyi derecede korelasyon bulundu. Yine aynı şekilde insülin direnci olanlar ile olmayanlar arasında fibroz dereceleri anlamlı fark gösterdi. İnsülin direncinin sadece karaciğerde yağlanması değil, aynı zamanda NASH oluşumu ve fibroz gelişiminde de katkısı bilinmektedir. Çalışmamız verileri de bunu destekler niteliktedir 148 Dolayısıyla NASH ve hatta kriptojenik siroz tedavisinde insülin direncini azaltıcı ajanlar etkin bir başarı sağlayabilir.

NAFLD genetik ve çevresel faktörlerin oluşturduğu multifaktöryel bir hastalıktır.

Bu konuda genetik faktörlerin katkısı en az bilinen konudur ve çalışmalar arttıkça konu daha cazip hale gelmektedir. NAFLD patogeneğinde suçlanmış birçok genetik ve epigenetik faktörler vardır. Son zamanlarda önemi gittikçe artan ve genome-wide çalışmalarında bulunan iki gen olan PNPLA3 ve TM6SF2 genlerinin iyi bilinen varyantlarını NAFLD hastalarında çalışmak ve çalıştığımız diğer parametrelerle ilişkisini ortaya koymak istedik.

PNPLA3 I148M (c.444C>G) tek nükleotid polimorfizmi (rs738409) belki de en fazla çalışılan NAFLD ile ilişkili gen varyantıdır. Çalışmaya katılan hastaların %61.2'si wild type (en çok görülen) aleli homozigot olarak taşırken, %32.8'i bu polimorfizmi heterozigot olarak, %6'sı da homozigot olarak taşımaktaydı. (Bkz. Tablo 6). Her ne kadar minör alel sıklığını hesaplamak için popülasyonumuz az olsa da minör alel olan G aleli sıklığı 0.16 olarak bulundu. Bu daha önce çalışma yapılmış diğer ülkelere göre daha az bir sıklık vermektedir 99

PNPLA3 gen varyantına göre normal, heterozigot ve homozigot hastalar arasında; CAP ile ölçülen yağlanma derecesi ve varlığı, fibroscan ile ölçülen fibroz derecesi, karaciğer enzimleri, ürik asit, HDL ve LDL kolesterol değerleri, trigliserid, insülin direnci ve vücut kitle indeksi değerleri açısından hiçbir fark bulunmadı. Sadece GGT seviyelerinde anlamlı bir fark vardı (Bkz. Tablo 19). Daha önce yapılmış çalışmaların çoğu zaten PNPLA3 varyantının karaciğer yağlanma derecesi, fibroz derecesi ve ALT düzeyleri ile ilişkisini göstermiş ve hiçbir çalışma da metabolik parametrelerle ilişkisini gösterememiştir 103 Ayrıca çalışmalarda karaciğer yağlanma varlığı ve oranı ile ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim bulduğumuz bu sonuç, PNPLA3 gen varyantının metabolik sendromdan bağımsız olarak karaciğer yağlanması ve hatta NASH ile ilgili olduğunu göstermektedir. İlk defa bu varyantın genomdaki varlığının artışının, GGT seviyesini yükselttiği ile ilgili bir sonuç bulduk. Bu genin kodladığı enzimin GGT enzimi ile ilişkisi olabileceği gibi, safra kanallarındaki bir patolojiyle de ilişkisi olabilir.

Daha sonra bu gen varyantının etkisini daha ayrıntılı görmek amacıyla heterozigot durumun sonuçları karıştırdığı düşüncesiyle sadece normal tipi taşıyanlar ve homozigot tipi taşıyanlar arasında yapılan karşılaştırmalarda; hastaların fibroscan ile ölçülen fibroz derecesi, ALT seviyesi ve GGT seviyesinde anlamlı farklar ortaya çıktı.

Bu durum daha önce yapılmış birçok çalışma da gösterildiği gibi PNPLA3 gen varyantının steatozdan daha çok inflamasyon ve fibrozla, yani NASH ile ilişkili olduğunu düşündürdü. Tek fark çalışmamızda bu ilişkinin homozigotlarda ortaya çıkmasıdır. Aynı ilişki sadece gen varyantını taşıyıp taşıyamamasına göre ortaya çıkmamıştır. Bu sonuçlar bize metabolik sendromun ve özellikle insülin direnci ile obezitenin karaciğer yağlanması önemli faktörler olduğunu, fakat NASH oluşumu ve ilerlemesinde oksidatif bir stresin oluşumu için genetik faktörlerin daha fazla rol aldığını göstermektedir.

Bulunan homozigot varyant taşıyanlar ile ALT ve GGT enzimleri ilişkisini, laboratuvar düzeyi olarak değil de üst sınırın üstündeki enzim seviyeleriyle ilişki olup olmadığını göstermek istediğimizde; PNPLA3 varyantını homozigot olarak taşıyanlar ile normaller arasında ALT yüksekliği arasında fark bulunmazken, GGT yüksekliğinde fark bulunabildi. PNPLA3 mutasyonunu homozigot taşıyanların GGT seviyelerinin yüksek olmasının nedeni, karaciğer veya safra yolu patolojisi olması daha olası iken, ALT enziminin seviyesinin yüksek olmasının nedeni bu enzimle ilişkili biyokimyasal mekanizmaların olmasını akla getirir.

PNPLA3 gen varyantının diğer devamlı olmayan değişkenler (CAP ile ölçülen karaciğer yağlanması varlığı, US skoru, metabolik sendrom varlığı) ile ilişkisini incelediğimizde anlamlı bir ilişki yine görülmemektedir. Bu da yukarıda bahsedilen sonuçları desteklemektedir.

Genom wide çalışmalardan hepatik yağ birikimi ile ilgili çıkan bir başka gen polimorfizmi olan TM6SF2 G167L (c.499G>A) nispeten yeni tanımlanan bir gen varyantıdır gen varyantıdır (rs58542926). Çalışmaya katılan hastaların %89.6' sı wild type (normal varyantlar) taşıırken, %10.4' ü heterozigot olarak bu polimorfizmi taşımaktaydı. Homozigot hastaya rastlanmadı. Her ne kadar minör alel sıklığını hesaplamak için popülasyonumuz az olsa da minör alel olan A aleli sıklığı 0.05 olarak bulundu. Bu diğer ülkelere göre benzer bir sıklık vermektedir 100

TM6SF2 gen varyantına göre normal ve heterozigot hastalar arasında; CAP ile ölçülen yağlanması derecesi ve varlığı, fibroscan ile ölçülen fibroz derecesi, karaciğer enzimleri, GGT, ürik asit, HDL ve LDL kolesterol değerleri, insülin direnci ve vücut kitle indeksi değerleri açısından hiçbir fark bulunmadı. Sadece trigliserid düzeyi ile

negatif bir ilişki bulundu. Aynı genom wide çalışmada TM6SF2 gen varyantının sadece ALT yüksekliği ve düşük LDL ile düşük trigliserid düzeyi arasında ilişki bulunmuştu. Diğer metabolik parametreler ile ilişkisi bulunmamıştı 100 Bir başka çalışma sadece karaciğer yağlanmasıyla ilişki bulurken diğer bir çalışma sadece fibroz derecesi ile ilişkili bulmuş 112

Çalışmada TM6SF2 geninin trigliserid düzeyi hariç hiçbir değişkenle ilişkisinin bulunmaması bu gen varyantının NAFLD etiyolojisinde ve doğal sürecinde rolünün şüpheli olduğunu göstermektedir. NAFL veya NASH ile ilgisinden ziyade trigliserid düzeyini düşürmesi, bu genin kodladığı protein olan “Transmembrane 6 superfamily member 2” proteininin daha önceki bir çalışmada belirtildiği gibi hücredeki trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin salgılanmasının artışına yol açması ile bağlantılı görünmektedir. Her ne kadar bir patolojiyle bu gen varyantını ilişkilendiremediyse de elimizde sadece heterozigot polimorfizmini taşıyanların olması daha ayrıntılı incelememizi sınırlandırmaktadır. PNPLA3 örneğinde olduğu gibi esas ilişki homozigot olarak bu mutasyonu taşıyanlarda ortaya çıkabilir.

5.2. Sonuç

NAFL tanısı için gerekli yağlanma varlığı CAP ile, NASH için yol gösterebilecek olan fibroz varlığı da fibroscan ile eş zamanlı ölçülebilir. Ultrasonografi yüksek derecede yağlanmayı daha doğru tanımasına rağmen düşük derecede yağlanmayı normal karaciğerden ayıramamaktadır. Yağlanma derecesi ile en çok ilişkili çıkan faktörlere bakıldığı zaman, klinikte NAFLD şüphesini doğuracak en önemli bulguların obezite ve insülin direnci olduğu saptanmıştır. Bu da NAFL tedavisinde olabilecek en önemli iki seçeneğin kilo verilmesi ve insülin direncini azaltacak ajanlar olduğunu bir kez daha doğrulamaktadır.

Yağlanma derecesi için karaciğer enzimlerinden sadece GGT’nin önemi varken; ALT, AST ve GGT enzimlerinin üçü de NASH’in bir göstergesi olan fibrozu güçlü bir şekilde tahmin edebilmektedir. Çıkan bir diğer sonuç ise insülin direncinin sadece steatoz oluşumunda değil NAFLD’nin son aşamalarından olan fibrozda da önemli rol oynadığıdır. NASH’de oluşan fibrozun insülin direnci dışında metabolik

sendrom ve parametreleri ile ilişkisi gösterilememiştir. NAFL nispeten benign bir hastalık olduğu için asıl sorun NASH'in tanınıp tedavi edilmesidir. Klinikte NASH şüphesini doğuracak en önemli parametrelerin karaciğer enzimleri ve noninvaziv yöntemlerle ölçülebilecek karaciğer sertliği ölçümü olduğu çalışmamızda bir kez daha doğrulanmıştır. Tedavisi ve önlenmesinde de insülin direncini azaltıcı ajanlar en akılcıca yol olabilir.

Bu çalışmanın gösterdiği en açık sonuç NAFLD'in multifaktöryel bir hastalık olduğudur. Bu amaçla test ettiğimiz PNLPA3 gen varyantının karaciğer yağlanma derecesi ile ilişkisi olmadığı, doğrudan sadece GGT yüksekliği ile ilişkili olduğu bulunmuş, homozigot olanların da ALT, GGT ve fibroz derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla PNLPA3 rs738409 gen varyantının homozigot olmasının steatoz ile değil, NASH'in nekroinflamatuvar ve fibroz kısmı ile ilişkisi vardır. Test ettiğimiz diğer gen varyantı olan TM6SF2 rs58542926'nın heterozigot durumunun NAFLD ile ilişkili olmadığı, sadece trigliserid düşüklüğü ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735.
3. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27:788.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356.
5. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27:775.
6. Chen J, Muntner P, Hamm LL. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167.
7. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:517.
8. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1151.
9. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120:442.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
11. Angelico M, Della Guardia P. Hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 May;14 Suppl 2:54-7.
12. Gan SK, Watts GF. Is adipose tissue lipolysis always an adaptive response to starvation?: implications for non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)*. 2008 Apr;114(8):543-5.

-
13. Johane P. Allard. Other disease associations with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* Volume 16, Issue 5, October 2002, Pages 783–79.
 14. Giovanni Tarantino and Carmine Finelli. Pathogenesis of hepatic steatosis: The link between hypercortisolism and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* Oct 28, 2013; 19(40): 6735–6743.
 15. Nishiyama P, Ishii-Iwamoto EL, Kelmer-Bracht AM, Bracht A. Concentration dependence of the metabolic effects of diltiazem in the isolated perfused rat liver. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1996 Dec;94(3):305-16.
 16. Verrotti A, Agostinelli S, Parisi P, Chiarelli F, Coppola G. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents receiving valproic acid. *Epilepsy Behav.* 2011 Feb;20(2):382-5.
 17. Ming-Hsiung Shih, Mariana Lazo, Su-Hsun Liu, Susanne Bonekamp, Ruben Hernaez, Jeanne M. Clark. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *Journal of formosan medical association.* January, 2013(11):14.
 18. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol.* 2012 Jul;57(1):150-6.
 19. Heshaam M. Mir, Maria Stepanova, Hena Afendy, Rebecca Cable, Zobair M. Younossi. Association of Sleep Disorders with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Population-based Study. *Journal of clinical and experimental hepatology.* 2013 Sep;3(3):181-185.
 20. Dentin R, Pégrier JP, Benhamed F. Hepatic glucokinase is required for the synergistic action of ChREBP and SREBP-1c on glycolytic and lipogenic gene expression. *J Biol Chem.* 2004;279(19):20314–20326.
 21. Cha JY, Repa JJ. The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J Biol Chem.* 2007;282(1):743–751.
 22. Benhamed F, Denechaud P, Lemoine M. The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans. *J Clin Invest.* 2012;122(6):2176–2194.
 23. Forman BM, Goode E, Chen J. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell.* 1995;81(5):687–693.
 24. Yang ZX, Shen W, Sun H. Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int.*

-
- 2010;4(4):741–748.
25. Teodoro JS, Rolo AP, Palmeira CM. Hepatic FXR: key regulator of whole-body energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(11):458–466.
26. Downes M, Verdecia MA, Roecker AJ. A chemical, genetic, and structural analysis of the nuclear bile acid receptor FXR. *Mol Cell*. 2003;11(4):1079–1092.
27. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(2):142–148.
28. Auinger A, Valenti L, Pfeuffer M. A promoter polymorphism in the liver-specific fatty acid transport protein 5 is associated with features of the metabolic syndrome and steatosis. *Horm Metab Res*. 2010;42(12):854–849.
29. Fernández MA, Albor C, Ingelmo-Torres M. Caveolin-1 is essential for liver regeneration. *Science*. 2006;313(5793):1628–1632.
30. Miquilena-Colina ME, Lima-Cabello E, Sánchez-Campos S. Hepatic fatty acid translocase CD36 upregulation is associated with insulin resistance, hyperinsulinaemia and increased steatosis in non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *Gut*. 2011;60(10):1394–1402.
31. Buqué X, Martínez MJ, Cano A. A subset of dysregulated metabolic and survival genes is associated with severity of hepatic steatosis in obese Zucker rats. *J Lipid Res*. 2010;51(3):500–513.
32. Zimmerman AW, Veerkamp JH. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cell Mol Life Sci*. 2002;59(7):1096–1116.
33. Greco D, Kotronen A, Westerbacka J. Gene expression in human NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(5).
34. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(9):2144–2150.
35. Nie B, Park HM, Kazantzis M. Specific bile acids inhibit hepatic fatty acid uptake in mice. *Hepatology*. 2012;56(4):1300–1310.
36. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35:373.
37. Lolmede K, Durand dSF, V, Galitzky J. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. *Int Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1187.
38. Xu H, Barnes GT, Yang Q. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the

-
- development of obesity related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821.
39. Tomlinson JW, Bujalska I, Stewart PM. The role of 11 betahydroxysteroid dehydrogenase in central obesity and osteoporosis. *Endocr Res* 2000;26:711.
40. Chiang SH, Baumann CA, Kanzaki M. Insulin-stimulated GLUT4 translocation requires the CAP-dependent activation of TC10. *Nature* 2001;410:944.
41. Diraison F, Moulin P, Beylot M. Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non-esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab* 2003;29:478.
42. Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004;49:1578.
43. Timlin MT, Parks EJ. Temporal pattern of de novo lipogenesis in the postprandial state in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2005;81:35.
44. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 2005;25:317.
45. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin.Nutr* 2004;79:537.
46. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183.
47. Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:430.
48. Perez-Carreras M, Del Hoyo P, Martin MA. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:999.
49. Weltman MD, Farrell GC, Hall P. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128.
50. Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:544.
51. Wang Z, Hall SD, Maya JF. Diabetes mellitus increases the in vivo activity of cytochrome P450 2E1 in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:77.
52. De Craemer D, Pauwels M, Van den BC. Alterations of peroxisomes in steatosis of the human liver: a quantitative study. *Hepatology* 1995;22:744.
53. Viganò M, Vergani A, Trombini P. Insulin resistance influence iron metabolism and hepatic steatosis in type II diabetes. *Gastroenterology* 2000; 118:986.
54. Bonkovsky HL, Jawaide Q, Tortorelli K. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:421.

-
55. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114:311.
 56. Chitturi S, Weltman M, Farrell GC. HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology* 2002; 36:142.
 57. Senti M, Tomas M, Fito M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5422.
 58. Contos MJ, Choudhury J, Mills AS, et al. The histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:481.
 59. Papakonstanti EA, Vardaki EA, Stournaras C. Actin cytoskeleton: a signaling sensor in cell volume regulation. *Cell Physiol Biochem* 2000;10:257.
 60. Denk H, Stumptner C, Zatloukal K. Mallory bodies revisited. *J Hepatol* 2000;32:689.
 61. Unger RH, Orci L. Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochim Biophys Acta* 2002;1585:202.
 62. Zhang K, Kaufman RJ. The unfolded protein response: a stress signaling pathway critical for health and disease. *Neurology* 2006;66:S102.
 63. Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M. Insulin sensitivity: Modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Investig.* 2008;118:2992–3002.
 64. Kriehuber E, Bauer W, Charbonnier AS, et al. Balance between NFkappaB and JNK/AP-1 activity controls dendritic cell life and death. *Blood* 2005;106:175.
 65. Fain JN, Madan AK, Hiler ML. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273.
 66. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27 (Suppl. 3):S25.
 67. Tosello-Tramont A.C., Landes S.G., Nguyen V., Novobrantseva T.I., Hahn Y.S. Kupffer cells trigger nonalcoholic steatohepatitis development in diet-induced mouse model through tumor necrosis factor-alpha production. *J. Biol. Chem.* 2012;287:40161–40172.
 68. Maher J.J., Leon P., Ryan J.C. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2008;48:670–678.
 69. Racanelli V., Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology.* 2006;43:S54–S62.
 70. Henning J.R., Graffeo C.S., Rehman A., Fallon N.C., Zambirinis C.P., Ochi A., Barilla R., Jamal M., Deutsch M., Greco S. Dendritic cells limit fibroinflammatory injury in

-
- nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology*. 2013;58:589–602.
71. Henning J.R., Graffeo C.S., Rehman A., Fallon N.C., Zambirinis C.P., Ochi A., Barilla R., Jamal M., Deutsch M., Greco S. Dendritic cells limit fibroinflammatory injury in nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology*. 2013 Aug;58(2):589-602.
72. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M., Eto K., Yamashita H., Ohsugi M., Otsu M., Hara K., Ueki K., Sugiura S. CD8⁺ effector t cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 2009;15:914–920.
73. Ma X., Hua J., Mohamood A.R., Hamad A.R., Ravi R., Li Z. A high-fat diet and regulatory T cells influence susceptibility to endotoxin-induced liver injury. *Hepatology*. 2007;46:1519–1529.
74. Tang Y., Bian Z., Zhao L., Liu Y., Liang S., Wang Q., Han X., Peng Y., Chen X., Shen L., et al. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2011;166:281–290.
75. Winer D.A., Winer S., Shen L., Wadia P.P., Yantha J., Paltser G., Tsui H., Wu P., Davidson M.G., Alonso M.N., et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat. Med.* 2011;17:610–617.
76. Willner IR, Waters B, Patil SR. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2957–2961.
77. Mohanty SR, Troy TN, Huo D. Influence of ethnicity on histological differences in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009; 50:797–804.
78. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136:1585–1592.
79. Namikawa C, Shu-Ping Z, Vyselaar JR, Nozaki Y, Nemoto Y, Ono M, Akisawa N, Saibara T, Hiroi M, Enzan H, Onishi S. Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene and manganese superoxide dismutase gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2004 May;40(5):781-6.
80. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, Nobili V, Leathart JB, Dongiovanni P, Patch J, Fracanzani A, Fargion S, Day CP, Daly AK. The sod2 c47t polymorphism influences nafld fibrosis severity: evidence from case–control and intra-familial allele association studies. *J. Hepatol.* 2012;56(2):448–454.
81. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Taioli E, Fiorelli G, Fargion S. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002 Feb;122(2):274-80.

-
82. Tokushige K, Takakura M, Tsuchiya-Matsushita N, Taniai M, Hashimoto E, Shiratori K. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J Hepatol.* 2007 Jun;46(6):1104-10.
83. Hori M, Oniki K, Nakagawa T, Takata K, Mihara S, Marubayashi T, Nakagawa K. Association between combinations of glutathione-S-transferase M1, T1 and P1 genotypes and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2009 Feb;29(2):164-8.
84. Lee SS1, Pineau T, Drago J, Lee EJ, Owens JW, Kroetz DL, Fernandez-Salguero PM, Westphal H, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the alpha isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. *Mol Cell Biol.* 1995 Jun;15(6):3012-22.
85. Yamakawa-Kobayashi K, Ishiguro H, Arinami T, Miyazaki R, Hamaguchi H. A Val227Ala polymorphism in the peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARalpha) gene is associated with variations in serum lipid levels. *J Med Genet.* 2002 Mar;39(3):189-91.
86. Yoneda M, Hotta K, Nozaki Y, Endo H, Uchiyama T, Mawatari H, Iida H, Kato S, Hosono K, Fujita K, Yoneda K, Takahashi H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Inamori M, Abe Y, Kubota K, Saito S, Maeyama S, Wada K, Nakajima A. Association between PPARGC1A polymorphisms and the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol.* 2008 Jun 27;8:27.
87. Namikawa C, Shu-Ping Z, Vyselaar JR, Nozaki Y, Nemoto Y, Ono M, Akisawa N, Saibara T, Hiroi M, Enzan H, Onishi S. Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene and manganese superoxide dismutase gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2004 May;40(5):781-6.
88. Song J, da Costa KA, Fischer LM, Kohlmeier M, Kwock L, Wang S, Zeisel SH. Polymorphism of the PEMT gene and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *FASEB J.* 2005 Aug;19(10):1266-71.
89. Salamone F, Galvano F, Li Volti G. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):194-5.
90. Sazci A, Akpınar G, Aygun C, Ergul E, Senturk O, Hulagu S. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2008 Dec;53(12):3218-24.
91. Kotronen A, Yki-Järvinen H, Aminoff A, Bergholm R, Pietiläinen KH, Westerbacka J, Talmud PJ, Humphries SE, Hamsten A, Isomaa B, Groop L, Orho-Melander M, Ehrenborg E, Fisher RM. Genetic variation in the ADIPOR2 gene is associated with liver fat content and its surrogate markers in three independent cohorts. *Eur J*

-
- Endocrinol. 2009 Apr;160(4):593-602.
92. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, Daly AK, Nobili V, Mozzi E, Leathart JB, Pietrobattista A, Burt AD, Maggioni M, Fracanzani AL, Lattuada E, Zappa MA, Roviato G, Marchesini G, Day CP, Fargion S. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010 Feb;59(2):267-73.
93. Carulli L, Canedi I, Rondinella S, Lombardini S, Ganazzi D, Fargion S, De Palma M, Lonardo A, Ricchi M, Bertolotti M, Carulli N, Loria P. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: Interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis*. 2009 Nov;41(11):823-8.
94. Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, Gianotti TF, Rosselli MS, Pirola CJ. The nuclear receptor PXR gene variants are associated with liver injury in nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Jan;20(1):1-8.
95. Lin YC, Chang PF, Hu FC, Chang MH, Ni YH. Variants in the UGT1A1 gene and the risk of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):e1221-7.
96. Sookoian S, Castaño G, Gianotti TF, Gemma C, Pirola CJ. Polymorphisms of MRP2 (ABCC2) are associated with susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem*. 2009 Oct;20(10):765-70.
97. Adams LA, White SW, Marsh JA, Lye SJ, Connor KL, Maganga R, Ayonrinde OT, Olynyk JK, Mori TA, Beilin LJ, Palmer LJ, Hamdorf JM, Pennell CE. Association between liver-specific gene polymorphisms and their expression levels with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013 Feb;57(2):590-600.
98. Rydel TJ. The crystal structure, mutagenesis, and activity studies reveal that patatin is a lipid acyl hydrolase with a ser-asp catalytic dyad. *Biochem*. 2003;42:6696-6708.
99. Santoro N, Kursawe R, D'Adamo E, Dykas DJ, Zhang CK, Bale AE, Calí AM, Narayan D, Shaw MM, Pierpont B, Savoye M, Lartaud D, Eldrich S, Cushman SW, Zhao H, Shulman GI, Caprio S. A common variant in the patatin-like phospholipase 3 gene (PNPLA3) is associated with fatty liver disease in obese children and adolescents. *Hepatology*. 2010 Oct;52(4):1281-90.
100. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40:1461-1465.
101. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52:894-903.

-
102. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, Voight BF, Hirschhorn JN. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology*. 2010;52:904–912.
 103. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, Voight BF; GIANT Consortium; MIGen Consortium; NASH CRN, Hirschhorn JN. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):904-12.
 104. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ; NASH CRN. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):894-903.
 105. Hotta K, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Mizusawa S, Ueno T, Chayama K, Nakajima A, Nakao K, Sekine A. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Med Genet*. 2010 Dec 22;11:172.
 106. Zain SM, Mohamed R, Mahadeva S, Cheah PL, Rampal S, Basu RC, Mohamed Z. A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hum Genet*. 2012 Jul;131(7):1145-52.
 107. Sevastianova K, Kotronen A, Gastaldelli A, et al. Genetic variation in PNPLA3 (adiponutrin) confers sensitivity to weight loss-induced decrease in liver fat in humans. *Am J Clin Nutr*. 94:104–11.
 108. Valenti L, Rumi M, Galmozzi E, Aghemo A, Del Menico B, De Nicola S, Dongiovanni P, Maggioni M, Fracanzani AL, Rametta R, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;53:791–799.
 109. Trépo E, Nahon P, Bontempi G, Valenti L, Falletti E, Nischalke HD, Hamza S, Corradini SG, Burza MA, Guyot E, et al. Association between the PNPLA3 (rs738409 C > G) variant and hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis of individual participant data. *Hepatology*. 2014;59:2170–2177.
 110. Mahdessian H, Taxiarchis A, Popov S, Silveira A, Franco-Cereceda A, Hamsten A, Eriksson P, van't Hooft F. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jun 17;111(24):8913-8.
 111. Sookoian S, Castaño GO, Scian R, Mallardi P, Fernández Gianotti T, Burgueño AL, San Martino J, Pirola CJ. Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and

-
- the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity. *Hepatology*. 2014 Oct 10.
112. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, Allison ME, Alexander GJ, Piguet AC, Anty R, Donaldson P, Aithal GP, Francque S, Van Gaal L, Clement K, Ratziu V, Dufour JF, Day CP, Daly AK, Anstee QM. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014 Jun 30;5:4309
113. Cheung O, Puri P, Eicken C, Contos MJ, Mirshahi F, Maher JW, Kellum JM, Min H, Luketic VA, Sanyal AJ. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. *Hepatology*. 2008;48:1810–1820.
114. Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, Pear M, Watts L, Booten SL, Graham M, McKay R, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab*. 2006;3:87–98.
115. Nakanishi N, Nakagawa Y, Tokushige N, Aoki N, Matsuzaka T, Ishii K, Yahagi N, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, et al. The up-regulation of microRNA-335 is associated with lipid metabolism in liver and white adipose tissue of genetically obese mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;385:492–496.
116. Whittaker R, Loy PA, Sisman E, Suyama E, Aza-Blanc P, Ingermanson RS, Price JH, McDonough PM. Identification of MicroRNAs that control lipid droplet formation and growth in hepatocytes via high-content screening. *J Biomol Screen*. 2010;15:798–805.
117. Tandra S, Yeh MM, Brunt EM, Vuppalanchi R, Cummings OW, Unalp-Arida A, Wilson LA, Chalasani N. Presence and significance of microvesicular steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011;55:654–659.
118. Lackner C, Gogg-Kamerer M, Zatloukal K, Stumtner C, Brunt EM, Denk H. Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J Hepatol*. 2008;48:821–828.
119. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2467–2474.
120. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745–50.
121. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol*. 1991;43:26–31.

-
122. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:909–14.
123. Sasso M, Tengher-Barna I, Ziol M, Miette V, Fournier C, Sandrin L, Poupon R, Cardoso AC, Marcellin P, Douvin C, de Ledinghen V, Trinchet JC, Beaugrand M. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan(®): validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012 Apr;19(4):244-53.
124. Yilmaz Y; Yesil A; Gerin F; Ergelen R; Akin H; Celikel ÇA; Imeryuz N. Detection of hepatic steatosis using the controlled attenuation parameter: a comparative study with liver biopsy. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*. 2014 May;49 (5):611-6.
125. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul;29(7):1470-6.
126. Karlas T, Petroff D, Garnov N, Böhm S, Tenckhoff H, Wittekind C, Wiese M, Schiefke I, Linder N, Schaudinn A, Busse H, Kahn T, Mössner J, Berg T, Tröltzsch M, Keim V, Wiegand J. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy. *PLoS One*. 2014 Mar 17;9(3):e91987.
127. de Lédighen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C, Merrouche W, Foucher J, Brigitte le B. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol*. 2014 May;60(5):1026-31.
128. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, Duarte-Rojo A, Wong D, Crotty P, Elkashab M. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):902-10.
129. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, Choi PC, Kowo M, Chan AW, Merrouche W, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:454–462.
130. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, de Lédighen V. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:411–412.
131. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, Diehl AM, Nightingale KR. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation

-
- force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011;55:666–672.
132. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: Use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239:105–12.
133. Raptopoulos V, Karellas A, Bernstein J, Reale FR, Constantinou C, Zawacki JK. Value of dual-energy CT in differentiating focal fatty infiltration of the liver from low-density masses. *Am J Roentgenol*. 1991;157:721–5.
134. van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, Ten Kate FJ, van Gulik TM. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: Comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. *Radiology*. 2010 Jul;256(1).
135. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol*. 2009;50:17–35
136. Hines C, Bley T, Lindstrom M, Reeder S. Repeatability of magnetic resonance elastography for quantification of hepatic stiffness. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31:725–731.
137. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:657.
138. Haller DL, Sargeant CA, Luketic VA. A behavioral analysis of nonalcoholic fatty liver disease: implications for the clinician. *Hepatology* 2003;34:513A.
139. Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2005;42(Suppl.):S2.
140. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705.
141. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103.
142. Haller DL, Sargeant CA, Luketic VA. A behavioral analysis of nonalcoholic fatty liver disease: implications for the clinician. *Hepatology* 2003;34:513A.
143. Volzke H, Robinson DM, Kleine V. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2005;11:1848.
144. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003;168:351.
145. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated

-
- aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960.
146. Luyckx FH, Desai C, Thiry A. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastropasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:222.
147. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042.
148. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91.
149. Bugianesi E, Leone N, Vanni E. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134.
150. Charlton M, Kasparova P, Weston S. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl.* 2001;7:608.
151. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53:413.
152. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2485.
153. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1082.
154. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol.* 2003; 38:414.
155. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:2711.
156. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology.* 1996; 23:1464.
157. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2004; 40:1222.
158. Hussein O, Grosowski M, Schlesinger S. Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Dig Dis Sci.* 2007; 52:2512.
159. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: Omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;

31:679.

160. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:2365.
161. Obinata K, Maruyama T, Hayashi M. Effect of taurine on the fatty liver of children with simple obesity. *Adv Exp Med Biol*. 1996;403:607.
162. Sonsuz A, Basaranoglu M, Ozbay G. Relationship between aminotransferase levels and histopathological findings in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1370.
163. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255.
164. Charlton MR, Kondo M, Roberts SK, et al. Liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl Surg* 1997;3:359.
165. Wang Z1, Xu M, Hu Z, Shrestha UK. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its metabolic risk factors in women of different ages and body mass index. *Menopause*. 2014 Dec 15.
166. Shima T, Seki K, Umemura A, Ogawa R, Horimoto R, Oya H, Sendo R, Mizuno M, Okanoue T. Influence of lifestyle-related diseases and age on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2014 Jun 30.
167. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103.
168. Barbero-Villares A, Mendoza Jiménez-Ridruejo J. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. *Scand J Gastroenterol*. 2012 May;47(5):575-9.
169. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434.
170. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103.
171. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91.
172. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705.
173. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356.

EK 1: ETİK KURUL KARARI



SAYI: ATADEK-2014/31
KONU: Etik Kurul Kararı

30 Mayıs 2014

Sayın Dr. Şeyhmus GETİREN,

ATADEK 2014-641 kodlu, "Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında yeni bir gen varyantı olarak bildirilen TM6SF2'nin; önemi, diğer suçlanan bir gen olan PNPLA3 varyantları, karaciğer yağ oranı ve biyokimyasal belirteçlerle ilişkisi" başlıklı araştırmanız Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmaları Değerlendirme Etik Kurulu'nun 27 Mayıs 2014 tarihli 98. toplantısında incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur.

ATADEK 2014-641 sayılı karar ektedir.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "İ. H. ULUS".

Prof.Dr. İsmail Hakkı ULUS
Tıbbi Araştırmaları Değerlendirme Etik Kurulu
Başkan



ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında yeni bir gen varyantı olarak bildirilen TM6SF2 'nin; önemi, diğer suçlanan bir gen olan PNPLA3 varyantları, karaciğer yağ oranı ve biyokimyasal belirteçlerle ilişkisi

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Arş. Gör.Dr. Şeyhmus Getiren Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı 02165714463-05303291192 sgetiren@gmail.com
Doç. Dr. N.Eser Kutsal Acıbadem Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı 02165714254-05356567575 eservardareli@yahoo.com
Prof. Dr. Nurdan Tözün Acıbadem Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı 02165714463-05322667549 nurdan.tozun@acibadem.edu.tr
Prof. Dr. Mustafa Cengiz Yakıcıer Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı 02165443939-05362998743 mcengiz.yakicier@asg.com.tr
Doç. Dr. Yusuf Yılmaz Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü 02165214386-

Karar:

Kabul (Etik olarak uygun) (X)

Revizyon ()*

Etik olarak uygun değil ()**

Toplantı Tarihi: 27/ 05 / 2014

Karar Numarası: 2014-641

Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad	İmza	Karara	
		Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus (Başkan)		(X)	()
Prof. Dr. Güldal Süyen (Başkan Yrd)		(X)	()
Prof. Dr. Nadi Bakırcı		()	()
Prof. Dr. Yasemin Alanay		()	()
Prof. Dr. Murat Saruç		()	()
Prof. Dr. Fevzi Toraman		(X)	()
Prof. Dr. Mert Ülgen		(X)	()
Doç. Dr. Ükke Karabacak		()	()
Yrd. Doç. Dr. Emre Dorman		()	()
Uzman Dr. Sertaç Uzel		(X)	()
Uzman Dr. Nalan Karadağ		(X)	()
Avukat Ferda Öztürk		(X)	()

*

**

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Şeyhmus	Soyadı	Getiren
Doğum Yeri	Mazıdağı - Mardin	Doğum Tarihi	05.03.1983
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	65911016076
E-mail	drsgetiren@yahoo.com	Tel	05303291192

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp (İngilizce) Bölümü	2006
Lise	Cumhuriyet Fen Lisesi	1998

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi Dr.	Acıbadem Üniversitesi	2010-2015
2.	Pratisyen Doktor	Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi	2007-2010
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS:

International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Mikrosoft Ofis	Çok iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin