



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EğİTİM ve ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ALKOL DIşI YAğLI KARACİğER HASTALIğINDA
BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK
ANGİOPOİETİN-LİKE PROTEİN-3'ÜN ÖNEMİ**

Dr. Bedrettin Oğuz KEKEÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ 2024



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EğİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ALKOL DIŞI YAğLI KARACİğER HASTALIğINDA
BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK
ANGİOPOİETİN-LİKE PROTEİN-3'ÜN ÖNEMİ**

Dr. Bedrettin Oğuz KEKEÇ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nuh Mehmet BÜYÜKBERBER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimi sürecimde yanımda olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım Doç. Dr. Nuh Mehmet BÜYÜKBERBER' e,

Eğitim ve öğretimim boyunca akademik gelişmemde büyük katkıları olan Prof. Dr. Ali İhsan GÜNAL' a ve Prof. Dr. Serdal KORKMAZ' a,

Tez çalışmam için desteklerini esirgemeyen ve tez hastalarımı toplamamda poliklinikleri olarak destek veren Uzm. Dr. Sami BAHÇEBAŞI ve Uzm. Dr. Banu AÇMAZ' a ,

Labaratuvar olarak bu çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Derya KOÇER' e,

Radyolojik tetkiklerde hasta toplamamda yardımcı olan Doç. Dr. Ali KOÇ' a ve kliniğine,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni büyütüp yetiştiren anneme ve babama,

Her zaman yanımda olan canım eşime ve gelecekte büyük işler başaracağına inandığım oğluma,

Sonsuz teşekkürler

Dr. Bedrettin Oğuz KEKEÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD).....	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	4
2.1.4. Risk Faktörleri	6
2.1.5.Tanı.....	8
2.1.6.Tedavi	13
2.1.7. Prognoz.....	14
2.2. Angioipoetin-Like Protein 3 (ANGPTL-3).....	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Etik Kurul ve Kurum İzinleri	21
3.2. Araştırma Yeri ve Zamanı.....	21
3.3 Araştırma Tipi ve Dizaynı.....	21
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	21
3.5. Araştırmada Kullanılan İstatistik Yöntemi	22
4. BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR	48

SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANGPTL-3	: Anjiopoetin like protein-3
AST	: Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Diyabetes Mellitus
ER	: Endoplazmik Retikulum
FIB-4	: Fibrozis-4 Skoru
FLI	: Fatty Liver Indexi
HCC	: Hepatoselüler Karsinoma
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HSI	: Hepatik Steatoz İndeksi
HT	: Hipertansiyon
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MR	: Manyetik Rezonans
NAFLD	: Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı
NAS	: NAFLD Aktivite Skoru
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SAF	: Steatoz, inflamatuvar aktivite ve fibrozis skoru

SYA	: Serbest Yağ Asitleri
TG	: Trigliserid
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1.	NAFLD İle İlişkili Yaşam Tarzı ve Klinik Risk Faktörleri	7
Tablo 2.	ANGPTL Protein Ailesinin Görevleri	17
Tablo 3.	Çalışma Gruplarının Cinsiyet ile Karşılaştırılması.....	23
Tablo 4.	Karaciğer USG Sonuçlarının Cinsiyet ile Karşılaştırılması	23
Tablo 5.	Katılımcıların Antropometrik Verilerinin Dağılımı	23
Tablo 6.	Katılımcıların Laboratuvar Verilerinin Dağılımı	24
Tablo 7.	Hastaların Hepatik Steatoz İndex, Fatty Liver İndex ve ANGPTL-3 Verilerinin Dağılımı	25
Tablo 8.	Cinsiyet ile Bağımsız Değişkenlerin Karşılaştırılması	26
Tablo 9.	Çalışma grupları ile bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması	28
Tablo 10.	Olgu grubu ile cinsiyete göre değişkenlerin karşılaştırılması	30
Tablo 11.	Karaciğer Yağlanma Seviyesi ile Bağımsız Değişkenlerin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 12.	Karaciğer Yağlanma Seviyesi ile HSI Karşılaştırılması.....	34
Tablo 13.	Karaciğer Yağlanma Seviyesi ile FLI Karşılaştırılması	34
Tablo 14.	Karaciğer Yağlanma Seviyesi ile ANGPTL-3 Karşılaştırılması.....	35
Tablo 15.	NAFLD Varlığını Öngermeye ROC Analizi.....	36
Tablo 16.	ROC Analizi ANGPTL-3 Cut Off Değerleri.....	37
Tablo 17.	NAFLD Çoklu Regresyon Analizi Backward Metodu	38
Tablo 18.	NAFLD Çoklu Regresyon Analizi Forward Metodu	38
Tablo 19.	Sayısal Değişkenlerin Korelasyonu.....	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	ANGPTL-3'ün Üretimi ve İşlevi	18
Şekil 2.	ANGPTL-3 Molekülünün Lipoprotein Metabolizması Üzerine Etkileri	19
Şekil 3.	ROC analizi AUC grafiği	36
Şekil 4.	ANGPTL-3 ROC Analizi AUC Grafiği	37



ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK ANĐİOPOİETİN-LİKE PROTEİN- 3'ÜN ÖNEMİ

ÖZET

Amaç: NAFLD alkole bağlı olmaksızın hepatositlerde anormal derecede yağ birikimi ile karakterize ilerleyici kronik karaciğer hastalık olarak tanımlanmaktadır. Toplumda giderek artan obezite ve DM'ye bağlı olarak NAFLD sıklığı da artmaktadır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi için biyobelirteç arayışları sürmektedir. ANGPTL-3'ler ile NAFLD arasında bir ilişki olup olmadığı ve ANGPTL 'nin NAFLD patogenezindeki etkisi ise halen net değildir. Bu nedenle çalışmamızda ANGPTL-3'ün NAFLD tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 10 Mayıs 2023 ve 01 Eylül 2023 tarihleri arasında Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde görüntülemeleri ve tetkikleri yapılan USG incelemesi ile NAFLD tanısı olan 42 hasta ve benzer özelliklerde 38 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 80 hasta dahil edildi. Çalışma için hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Rutin tetkikler amacıyla alınan serum örneklerinde elde edilecek veriler kullanıldı. ANGPTL-3 proteini için de hastalardan ayrıca bir kan örneği alındı. Tüm hastalara çalışmaya katılmaları açısından bilgilendirme yapıldı ve hastalardan yazılı onamları alındı. Araştırma dahilindeki verilerin derlenmesi, Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edilmiştir. Sonuçlar Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Mevcut çalışmaya 35'i (%43,75) erkek, 45'i (%56,25) kadın olmak üzere toplam 80 kişi dahil edildi. NAFLD tanısı olan 42 hasta ve benzer özelliklerde 38 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Hastaların yaş ortalaması $38,5\pm12,3$ idi. Hastaların karaciğer USG değerleri incelendiğinde 17 (17/42) hastada grade 1, 18 (18/42) hastada grade 2 ve 7 (7/42) hastada grade 3 karaciğer yağlanması saptandı. VKİ ortalama değeri $28,18\pm4,1$ kg/m² ve bel çevresi $92,37\pm8,2$ cm idi. HSI değeri ortalama $39,28\pm6,7$, FLI $46,54\pm26,7$ ve ANGPTL-3 değeri $2,263.44\pm1,505.8$ olarak saptandı. Karaciğer yağlanma seviyesi arttıkça vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, AST, ALT, GGT ve ANGPTL-3'nin arttığı belirlendi. NAFLD'yi ön görmede kullanılan değerleri ROC

analizinde değerlendirdiğimizde FLI, HSI, VKİ, TG, vücut ağırlığı, ANGPTL-3, bel çevresi, ALT ve GGT değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup eğri altında kalan alan 0,5'den büyük saptandı. ROC analizi ile saptanan cut-off değeri ise >1553,6 olarak bulundu. Bu değerin spesifite değeri %68,42 iken sensivite değeri %73,42 idi. Ayrıca alışmamızda ANGPTL-3 değerinde bir standart sapmalık artışı NAFLD riskini 1,001 kat arttırdığı, FLI ve ANGPTL-3 değerlerinin birbirlerinin anlamlı yordayıcıları olduğu sonucuna ulaşıldı. ANGPTL-3 ile HSI, FLI, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, ALT arasında da pozitif korelasyon olduğu görüldü.

Sonuç: Literatür incelendiğinde NAFLD hastalarında indekslerle ilgili çalışmalar ya da bu hastalardaki ANGPTL-3 düzeyleriyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ancak hem indeksler hem de ANGPTL-3 düzeylerini birlikte inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız bu özellikleri taşıyan öncü bir çalışmadır. Karaciğerde yağlanma seviyesinin artmasıyla ANGPTL-3 değerinde artış olduğu ve belirli bir cut-off değeri bulduğumuz göz önüne alındığında bu çalışmanın daha çok hastayla çok merkezli çalışmalar yapılması için bir ön araştırma olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: ANGPTL-3, NAFLD, NASH, FLI, HSI, VKİ.

THE IMPORTANCE OF ANGIOPOETIN-LIKE PROTEIN-3 AS A BIOMARKER IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

ABSTRACT

Aim: NAFLD is defined as a progressive chronic liver disease characterized by abnormal fat accumulation in hepatocytes, not related to alcohol. The frequency of NAFLD is also increasing due to increasing obesity and DM in society. Therefore, the search for biomarkers for early diagnosis and treatment continues. It is still unclear whether there is a relationship between ANGPTL-3s and NAFLD and the effect of ANGPTL on the pathogenesis of NAFLD. Therefore, our study aimed to determine whether ANGPTL-3 can be used as a biomarker in the diagnosis of NAFLD.

Materials and Methods: Our study included 42 patients diagnosed with NAFLD and 38 healthy individuals with similar characteristics, who applied to Kayseri City Training and Research Hospital Internal Medicine and Gastroenterology Polyclinic between 10 May 2023 and 01 September 2023, and whose imaging and examinations were performed at the Health Application and Research Center. A total of 80 patients were included, including the control group. Demographic characteristics of the patients were recorded for the study. Data obtained from serum samples taken for routine examinations were used. A blood sample was also taken from the patients for ANGPTL-3 protein. All patients were informed about their participation in the study and their written consent was obtained. The compilation of data within the research was obtained from the Hospital Information Management System. The results were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 program.

Results: A total of 80 patients, 35 (43.75%) males and 45 (56.25%) females, were included in the current study. A control group consisting of 42 patients diagnosed with NAFLD and 38 healthy individuals with similar characteristics was created. The average age of the patients was 38.5 ± 12.3 . When the liver USG values of the patients were examined, grade 1 fatty liver disease was detected in 17 (17/42) patients, grade 2 fatty liver disease in 18 (18/42) patients, and grade 3 fatty liver disease in 7 (7/42) patients. The mean value of BMI was 28.18 ± 4.1 kg/m² and waist circumference was 92.37 ± 8.2 cm. The average HSI value was 39.28 ± 6.7 , FLI 46.54 ± 26.7 and ANGPTL-3 value $2,263.44 \pm 1,505.8$. It was determined that as the liver fat level increased, body weight,

BMI, waist circumference, AST, ALT, GGT and ANGPTL-3 increased. When we evaluated the values used to predict NAFLD in ROC analysis, FLI, HSI, BMI, TG, body weight, ANGPTL-3, waist circumference, ALT and GGT values were found to be statistically significant and the area under the curve was found to be greater than 0.5. The cut-off value determined by ROC analysis was found to be >1553.6. While the specificity value of this value was 68.42%, the sensitivity value was 73.42%. In addition, our study concluded that a one standard deviation increase in ANGPTL-3 value increases the risk of NAFLD by 1.001 times, and FLI and ANGPTL-3 values are significant predictors of each other. A positive correlation was also observed between ANGPTL-3 and HSI, FLI, body weight, BMI, waist circumference and ALT.

Conclusion: When the literature is examined, there are studies on indices in NAFLD patients or studies on ANGPTL-3 levels in these patients. However, no study has been found that examines both indexes and ANGPTL-3 levels together. Therefore, our study is a pioneering study with these features. Considering that there is an increase in ANGPTL-3 value as the level of fatty liver increases and that we found a certain cut-off value, we think that this study is a preliminary study to conduct multicenter studies with more patients.

Key Words: ANGPTL-3, NAFLD, NASH, FLI, HSI, BMI.

1. GİRİŞ

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) alkole bağlı olmaksızın hepatositlerde anormal derecede yağ birikimi ile karakterize ilerleyici kronik karaciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Obezite, insülin direnci, tip2 diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi ve metabolik sendromla ilgili olan NAFLD'nin kliniği basit yağlanmadan hepatoselüler karsinoma (HCC) dek uzanabilmektedir. NAFLD visseral obeziteyle yakından ilişkili olup vücut kütle indeksi (VKİ) ve bel çevresi yüksek olan bireylerde daha sık görülmektedir (1). NAFLD günümüzde kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni olarak gösterilmektedir. Dünyada prevalansı ortalama %25 oranında görülmekteyken ülkemiz yüksek prevalansa sahip bölgeler arasında bulunmaktadır (2).

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) hastaların çoğu asemptomatik iken bazı hastalarda yorgunluk, sağ üst kadranda rahatsızlık hissi, hepatomegali, akantozis nigrikans görülebilmektedir (3). En sık muayene bulgusu hepatomegali olup hastaların %75'inde bulunmaktadır. Laboratuvarda alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri normal olabilir veya hafif ya da orta düzeyde artış görülebilirken siroz görülmesi durumunda pıhtılaşma zamanlarında anormallikle olabilmektedir (4). Görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi (USG) klinik pratikte en sık kullanılan yöntem olup NAFLD'de karaciğer hiperekoik ve parlak görünmektedir. NAFLD ve nonalkolik steatohepatitin (NASH) tanısı için altın standart karaciğer biyopsisi olmasına rağmen invaziv bir yöntem olduğu için öncelikle tercih edilmemektedir (5).

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) prognozunu belirlemekte olan en önemli bulgu hepatik fibrozis düzeyi olarak bilinmektedir. Hepatik fibrozis'in kesin tanısı biyopsiyle konulmakla birlikte öncelikle noninvaziv skorlama sistemlerinin kullanılması önerilmektedir (1). Bu nedenle günümüzde sık kullanılan skorlama sistemlerinden NAFLD fibrozis skoru (NFS) ile Fibrozis-4 (FIB-4) skorudur. Bunlar dışında fatty liver indexi (FLI) ve hepatik steatoz indeksi (HSI) de NAFLD ile ilişkili olarak kullanılan noninvaziv testlerdendir (6).

Anjiopietin like protein 3 (ANGPTL-3), anjiopietin proteinlerine yapısal benzerliklerinin olması sebebiyle angiopoetin like proteinler denilen bir protein ailesinin

bir bileşenidir. ANGPTL-3 karaciğerde sentezlenen, lipoprotein lipazı (LPL) ve endotelial lipazı inhibe eden bir proteindir. Son yıllarda yürütülen çalışmalar, yalnızca lipid metabolizmaları ve taşınmasındaki görevli LPL için merkezi bir rol oluşturmak ile kalmamış, bununla birlikte enzimlerin katalitik olmayan işlevlerini de belirlemiştir. LPL işlevindeki anormalliklerin ateroskleroz, obezite, DM, insülin direnci gibi metabolik durumlarla ilişkili olduğu da bulunmuştur. ANGPTL-3'ün, LPL aktivitesini inhibe etmek için lipoprotein metabolizmasının kritik bir düzenleyicisidir. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan genetik, biyokimyasal ve klinik çalışmalar, ANGPTL-3'ün fonksiyon kaybı, inaktivasyonu veya aşağı regüle edilmiş ifadesinin, trigliseridlerin (TG) plazma seviyelerinde azalma ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Deneysel olarak ANGPTL-3'ü inhibe ederek LPL enzim inhibisyonunu ortadan kaldıran tedaviler ile plazma VLDL, TG ve LDL seviyelerinde belirgin bir azalma gerçekleşmiştir (7-9).

Son zamanlarda klinik araştırmacılar, karaciğer gibi metabolik dokularda ANGPTL-3'lerin hormonal ve moleküler düzenlemelerine dikkat çekmiştir. ANGPTL-3'ler ile NAFLD arasında bir ilişki olup olmadığı ve ANGPTL 'nin NAFLD patogeneziindeki etkisi ise halen net değildir. ANGPTL-3'ün deneysel olarak indüklenen inaktivasyonunun hepatosteatozu azalttığı bazı çalışmalarda bildirilmiş olmasına rağmen ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (10). Yapılan bir çalışmada NAFLD farelerinde ANGPTL-3 inhibisyonu ile hepatik lipid birikiminin ve karaciğer hasarının geriletebildiği gösterilmiştir. Bu durum ANGPTL-3 proteininin NAFLD hastalarında erken tanı ve tedavideki önemli olabileceğine dikkat çekmiştir (11). Toplumda giderek artan obezite ve DM'ye bağlı olarak NAFLD sıklığı da artmaktadır. NAFLD'nin siroza ilerleme potansiyeli, HCC, karaciğer transplantasyonu dahil önemli morbite ve mortalitelere yol açabilmesi nedeniyle günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline geldiği düşünüldüğünde NAFLD'nin sessiz ama potansiyel olarak progresif seyretmesi erken teşhis edilmesi açısından çok önemlidir. Spesifik semptomu olmayan NAFLD tanısında spesifik laboratuvar bulgularının olmayışı önemli bir eksiklik olup özellikle erken evrelerinde NAFLD tanı ve tedavisi gecikmekte olduğu için erken evrelerde NAFLD tanısının saptanabilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Bu nedenle çalışmamızda ANGPTL-3'ün NAFLD tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)

2.1.1. Tanımı

Karaciğer yağlanması, karaciğerin ağırlığının %5'inden daha fazlasını yağ hücrelerinin oluşturduğu ve alkol dışı herhangi bir nedene bağlı olarak karaciğerde yağlanmanın geliştiği tüm klinik durumlar şeklinde tanımlanmaktadır. Histolojik olarak hastalık temelde basit yağlanma ve steatohepatit (NASH) olarak ayrılmaktadır. Basit yağlanma, alkol ya da ilaçlar gibi ek bir neden yok iken hepatositlerin %5'inden fazlasında meydana gelen makroveziküler yağlanma olup hepatoselüler hasar bulunmamaktadır (12). NASH'de ise en az %5 hepatosteatozla birlikte inflamasyon ve hepatosit hasarı görülmekte olup fibrozisin ilerlemesiyle köprüleşme nekrozu ve siroz görülebilmektedir (13).

2.1.2.Epidemiyoloji

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tüm dünyada kronik karaciğer hastalıklarının başlıca sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir. NAFLD açısından major risk faktörleri olan santral obezite, tip2 DM, dislipidemi ve metabolik sendromun yaygın görüldüğü batıdaki sanayileşmiş ülkelerde NAFLD en sık görülen karaciğer hastalığı olarak görülmektedir. Dünyada ise NAFLD bildirilen prevalansı %6-35 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) biyopsiye dayalı olarak yapılmış olan araştırmalarda NASH prevalansı ise %3-5 oranlarında bulunmuştur. Yapılmış olan metaanaliz çalışmalarında genel görüntüleme yöntemleriyle teşhis edilen NAFLD'nin global prevalansı ortalama olarak %25,24 olarak rapor edilmiştir. En yüksek prevalans Orta Doğu'da %31,79 iken ve Güney Amerika'da %30,45 görülmüş olup en düşük prevalans Afrika'da %13,48 olarak bildirilmiştir (14). Obezite ve DM'nin artışına bağlı olarak NAFLD'nin sıklığının da arttığı ve ülkeler arasında farklı oranlarda görüldüğü bilinmektedir. Günümüzde dünyadaki erişkin toplumlarda yağlanma oranı %25 oranında kabul edilmesine karşın ülkemizde yapılmış olan araştırmalarda bu oran %40 civarında görülmektedir (15). Bu oranın ülkemizde daha yüksek görülmesinin nedeni de obezite ve DM'nin dünya ortalamasının üzerinde olmasından kaynaklanmaktadır (16).

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) prevalansı yaş ile beraber artış göstermektedir (17). Ayrıca epidemiyolojik çalışmalarda cinsiyet ve etnik kökene göre

de farklılıklar saptanmıştır. NAFLD erkek cinsiyette daha fazla görülmekle beraber sıklığı kadınlarda menopoza sonrasında artmaktadır (18). Metabolik hastalıkları olanlarda NAFLD sıklığı artmakta olup obez bireylerin %51,3'ünde, tip 2 DM'li bireylerin %22,5'inde, dislipidemisi olan bireylerin % 69,2'sinde, metabolik sendrom tanısı olanların %42,5'inde ve bariatrik cerrahi geçiren morbid obez bireylerin %90'ından fazlasında olduğu bildirilmiştir (19). Etnik köken olarak bakıldığında ABD'de İspanyol kültüründen gelenlerde prevalans en yüksek saptanırken Afrika kökenli olanlarda en düşük oranda saptanmıştır (20). Bununla birlikte ailesel yatkınlıkla ilgili kanıtlar da bulunmaktadır. NAFLD olan bireylerin %27'sinde aile öyküsünün bulunduğu bildirilmektedir (21).

2.1.3. Etiyopatogenez

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) patogenezi net bir şekilde aydınlatılamamış olmasına rağmen en çok desteklenen teori insülin direncinin karaciğer yağlanmasına ve buna sekonder olarak steatohepatite yol açması olarak özetlenebilir (22). Karaciğerde demir birikimi, bağırsak hormonları, antioksidan eksikliği ve bağırsakta bakteri aşırı çoğalması gibi faktörler NAFLD patogenezinde rol oynayabilir. Yağ asidi metabolizmasında var olan düzenlemenin bozulması ve insülin direncine nekroinflamasyonun eklenmesi sonucunda NASH'e ilerleyen bir süreç gelişebilir. Basit karaciğer yağlanmasından steatohepatite, fibroze ve siroza dek ilerleyen bu patolojik süreçler "çift vuruş hipotezi" ile tarif edilmiştir. Çift vuruş hipotezi ilk kez Day ve James tarafından 1998'de öne sürülmüştür (23). İlk vuruşun insülin direnci ve hepatositlerde lipid birikimlerinin rol oynadığı metabolik aşamaları kapsadığı belirtilmiştir. İkinci vuruşun ise hepatositlerdeki lipid birikimlerinin toksik seviyeye erişmesi ile başladığı bildirilmiştir. Bu süreç ile beraber hepatositler içerisinde inflamasyonun ve oksidatif stresin oluşması tetiklenip stres cevabı oluşmaktadır. Bu şekilde apoptozis ve nekroz başlayınca da NASH ve fibroze neden olmaktadır (24). Bunun dışında NAFLD patogenezinin tanımlayabilmek için "üç vuruş hipotezi", "çoklu vuruş hipotezi" de öne sürülmüştür. Üç vuruş hipotezinde, üçüncü vuruş olarak yetersiz hepatosit rejenerasyonu ve apoptozis gösterilmektedir. Çoklu vuruş hipotezindeyse lipotoksisite, artan oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, demirin aşırı birikimi ve proinflamatuvar sitokinler gibi çeşitli bileşenlerin tümünün NASH'a neden olduğu belirtilmektedir (25). Günümüzde

NAFLD'nin "çift vuruş" hipotezi ile yeteri kadar açıklanamayan karmaşık bir süreç olduğu görülmekte olup "çoklu vuruş" hipotezi üzerinde daha çok durulmaktadır (26).

Karaciğerde süregelen kronik sürekli inflamasyon histolojik ilerlemenin anahtarı görevindedir. Karaciğer steatozu insülin duyarlılığında sistemik bir şekilde azalmayla yakın ilişkili bulunmuştur. İnsülin direnci, çevre yağ dokusunda olan yağ yıkımını arttırarak karaciğere serbest yağ asitlerinin (SYA) devamlı akışına sebep olmaktadır. Son yapılan çalışmalarda göstermiştir ki, glukoz ve insülin yüksekliği karaciğerde lipid atılımını ve SYA oksidasyonunu inhibe ederken, yeniden lipogenezi uyararak hepatositlerde yağ birikimini arttırmaktadır (24). Çalışmalarda insülin direncinin peptid mediyatörlerce etkilendiği düşünülmektedir. Diğer isimlendirmesi adipositokinler olan mediyatörlerin en bilinenleri TNF-alfa, adiponektin ve leptindir. TNF alfa, adipoz dokudan karaciğere SYA'nın atılımını uyararak steatozu artırır. Bununla birlikte fibrozis kaskadı ile hepatositlerde apoptozise gidişi arttırır. Adiponektin NAFLD'ye karşı koruyucu olarak kabul edilmektedir. Yapılmış olan araştırmalarda NAFLD'li hastalarda sağlıklı gruba göre adiponektin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiş ve NAFLD grubunda adiponektin ile insülin direncinin arasında ters yönlü bir orantı olduğu gösterilmiştir (27). Leptin, büyük olasılıkla hepatosit stelat hücrelerinin artışı ve trombosit ilişkili büyüme faktörünü etkileyerek fibroze gidişte rol alabilir (24). NASH'te oksitadif stresin fazla olmasına sekonder olarak reaktif oksijen türleri (ROS) uyarılır. Bu şekilde DNA'da hasar oluşarak apoptozis başlamaktadır. Mitokondriyal değişiklikler basit steatozu olanlar bireylerde görülmez ancak NASH olanlarda görülmektedir. Bu mitokondriyal değişiklikler, mitokondride SYA'ı oksidasyonunu arttırdığı için serbest radikallerin ortaya çıkmasını sağlar ve hepatositlerin hasarlanması sonucunda da steatohepatitin oluşmasına neden olur. Sanyal ve ark.'nın (28) yaptığı çalışmada insülin direnci olan ancak; mitokondriyal değişiklikleri olmayan hastalarda basit steatoz olmasına karşın steatohepatitin gösterilememiş olması bu hipotezi doğrulamaktadır. Endoplazmik retikulum (ER) NASH fizyopatogenezinde bulunan diğer bir yolaktır. ER, kendisinden salgılanan proteinlerin translokasyonu, hücre içine alınması, içerisinde proteinlerin katlanması ve modifiye edilmesi, detoksifikasyon, fosfolipid sentezi gibi önemli işlevlere sahiptir. Yüksek lipid ve insülin değerlerinde ER işlevi etkilenecek stresi ortaya çıkmaktadır. ER stresi inflamasyon, insülin direnci, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve apoptozla sonuçlanacak yollarını arttırarak

etkilemektedir (29). NASH patogenezinde bağırsaklar ile karaciğer arasında da etkileşim vardır. Bakterilerin fazla çoğalması durumunda bakteriyel değişim arttığı için sistemik ve portal dolaşımdaki TNF- α , IL6, lipopolisakkarid seviyeleri gibi NASH patogenezinde olan mediyatörlerin serum düzeyleri de artmaktadır. Bu artış yalnız NAFLD'e özgü olmayıp pek çok kronik karaciğer hastalığının patogenezinde rol almaktadır (30). Alkolsüz steatohepatit etyolojisinde PNPLA-3 gen poliformizminin de etkili olduğu son çalışmalarda bildirilmiştir. Basit steatozun ilerleyici olmadığı düşünülmesine rağmen PNPLA-3 gen poliformizmi olanlarda ilerleyici olabileceği gösterilmiştir. Bunun sonucunda NASH'ın patogenezinde genlerin de etken olduğu "çoklu vuruş" teorisi ön plana çıkmıştır. Yapılan gen çalışmaları da PNPLA-3 geninin hepatosteatozdan NASH'e ilerlemesinde etkin rolü olabileceğini düşündürmektedir. DM ve obezite, adiposit artışı ve barsak florasındaki değişiklikleri tetikler. Yağ dokusunda yapılan TNF-alfa, IL-6 gibi adipokinler karaciğerdeki yağ içeriklerini ve inflamasyonu tetikler. Bağırsaktan köken alan sinyaller; trans yağ asitleri, toll benzeri reseptörlerle (TLR) uyarılır. Vücuda dışarıdan alınmış olan SYA'lar ve serbest kolesterol ER'de oksidatif stresin artmasına neden olarak karaciğer inflamasyonu indüklerler ve sürecin fibrozisle son bulmasına sebebiyet verirler (31).

2.1.4. Risk Faktörleri

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) bireylerin genellikle metabolik sendromun bir ya da daha fazla bileşenine sahip olduğu bilinmektedir. Tip 2 DM, insülin direnci, metabolik sendrom, kilolu olmak, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi NAFLD için major risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Hiperürisemi, hipotiroidizm, barsak mikrobiyotasının bozulması, uyku apne sendromu, polikistik over sendromu (PKOS), genetik ve epigenetik faktörlerle minor risk grubunu oluşturmaktadır. Bunlarla birlikte bireyin yaşı, cinsiyeti, ırkı, beslenme şekli, egzersiz alışkanlığı, sosyoekonomik durumu da NAFLD'nin prevelansını, şiddetini ve prognozunu etkilemektedir (32). Son dönemlerde yapılmış olan araştırmalarda hipotiroidizmin de NAFLD ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Karaciğerdeki lipid metabolizması üzerine fT4 ve fT3'ün direkt etki gösterdiği ve düşük triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeylerinin hepatik lipaz aktivitesini azaltıp trigliserit birikimini arttırdığı gösterilmiştir (33). Tiroid otoantikorları Anti-TPO ve Anti-TG düzeyleri, özellikle Anti-TPO seviyesi de NAFLD olan bireylerde

yüksek saptanmıştır. Bu nedenle NAFLD'nin gelişim sürecinde otoimmün mekanizmaların da görev alabileceği üzerinde durulmaktadır (34).

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) en önemli risk faktörleri obezite, hiperlipidemi ve tip 2 DM olarak kabul görmektedir (35). Bununla birlikte hastalığın kliniğiyle ilgili olarak ve bireyin yaşam şekline bağlı olarak da bazı risk faktörleri bulunmakta olup bu faktörler Tablo-1'de gösterilmiştir (36).

Tablo 1. NAFLD İle İlişkili Yaşam Tarzı ve Klinik Risk Faktörleri (36)

YAŞAM TARZI RİSK FAKTÖRLERİ	KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ
BATI TARZI DİYET	Obezite
FİZİKSEL İNAKTİVİTE	İnsülin rezistansı
BATI ÜLKELERİNDE YAŞAMAK	Tip 2 diyabet
İRK	Metabolik sendrom
CİNS	Kardiyovasküler hastalık
YAŞ	Uyku apne sendromu
AİLE ANAMNEZİ	Açlık / Malnütrisyon
	Safra kesesi hastalığı
	Pankreato - duodenal rezeksiyon
	Polikistik over sendromu

Obezite NAFLD için en sık rastlanan risk faktörü olup obezitenin tüm spektrumları kilolu, obez, morbid obez direkt olarak NAFLD ile ilişkilendirilmiştir. NAFLD prevalansı normal VKİ olan ve metabolik sendrom bulunmayan bireylerde %16 iken obez bireylerde bu oran %80'e kadar çıkabildiği gösterilmiştir. Bariatrik cerrahi geçiren morbid obezlerde ise %95 oranında NAFLD olduğu bildirilmiştir (37). Tip 2 DM tanısı olan bireylerde NAFLD prevalansının yüksek olduğu görülmekte olup yapılmış olan bazı araştırmalarda tip 2 DM olan hastaların 2/3'ünde NAFLD olduğu gösterilmiştir (38). DM'nin varlığı karaciğer hastalığı olanlar için uzun dönemde prognostik bir önemi olup siroz ve HCC için bağımsız prediktör olarak kabul edilmektedir (39). NAFLD olan hastalarda yüksek serum trigliserid ve düşük serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyiyle sık karşılaşılmakta olup hastaneye başvuran dislipidemili hastalarda NAFLD'nin prevalansının yaklaşık olarak %50 olduğu öngörülmektedir (40).

Yapılan araştırmalarda batı tipi beslenmede yani fazla kırmızı et ürünleri tüketimi, rafine tahıllar, hamur işleri ve şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketiminde metabolik sendrom riski artmaktayken tam tahıllar, meyve, sebze, baklagil, balık açısından zengin

diyetlerle beslenenlerde NAFLD için olumlu etkiler olduğu bildirilmiştir (41). Yaşam şekli risk faktörleri arasında yer alan yüksek miktarda karbonhidrat ve aşırı fruktoz alımı, steatohepatit ile yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir (42). NAFLD prevalansı yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre değişebilmektedir (43). Hastaların çoğu genellikle ortalama olarak 40-50'li yaşlarında NAFLD tanısı almakta olup hem NAFLD prevalansı hem de karaciğer hastalığının evresi yaş ile beraber artış göstermektedir (15). Ayrıca erkeklerde NAFLD prevalansı kadınlara kıyasla iki kat daha yüksektir. Dünyanın farklı bölgelerinde olan NAFLD prevalansındaki değişkenlikler kısmen farklı etnik yaşam tarzıyla açıklanabilir. NAFLD çevresel ve genetik faktörlerden etkilenmekte olup yapılmış olan araştırmalarda hem hepatik yağlanma hem de fibrozise ilerlemede genetik faktörlerin rolü güçlü olarak bulunmuştur (44). Yağlı karaciğer riskiyle ilgili yapılan genomik çalışmalarda NAFLD ile ilişkili birçok genetik polimorfizm tanımlanmış olup, patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA-3) ve transmembrane 6 super family 2 (TM6SF2) genleri en önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir (45, 46).

2.1.5.Tanı

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) tanısında şu 3 maddenin de tamamının olması gerekmektedir. Bunlar (13);

1. Görüntüleme ya da biyopsi yardımıyla karaciğerdeki yağlanmanın gösterilmesi gereklidir. NAFLD'nin tanısı için USG ya da herhangi bir görüntüleme yöntemiyle karaciğerde anormal derecede yağlanma gösterilmeli veya biyopsi ile hepatositlerin %5'inden fazlasında yağlanmanın tespit edilmiş olması gerekmektedir.

2. Alkol tüketiminin erkekler için günlük 30 gramın, kadınlar için günlük 20 gramın üstünde kullanımının olmaması gerekmektedir.

3. Karaciğer yağlanmasının diğer nedenlerinin dışlanması gerekir. Karaciğer yağlanması yaptığı bilinen ilaç kullanımının olmaması ve eşlik eden başka bir kronik karaciğer hastalık öyküsünün (viral hepatitler, Wilson hastalığı gibi) olmaması gerekmektedir.

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) basit steatozdan NASH'e dek uzanan bir klinik yelpazeye sahip olup fibrozisin birlikte eşlik etmesiyle siroza ve

karaciğer yetersizliğine sebep olabilir. Ayrıca kriptojenik siroz nedenlerindendir. Bu hastalıkta tanının doğrulanabilmesi amacıyla hepatosteatoza yol açabilecek faktörlerin değerlendirilerek dışlanması gerekmektedir. Dışlanması gerekenler; hepatit C'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı, lipodistrofi, şiddetli açlık ve parenteral beslenme, a-betalipoproteinemi, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP sendromu ve bazı ilaçlardır (amiodoron, metotrexat, tamoksifen, tetrasiklin, sisplatin, 5-floro urasil, glukokortikoid, valproik asit, HIV tedavisindeki anti-retroviraller) (13). Hastaların NAFLD açısından değerlendirilmesinde klinik, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri, karaciğer biyopsisi ve histolojisinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

-Klinik Bulgular: NAFLD klinik açıdan çoğunlukla bir şikayet görülmemektedir. Hastaların çoğunluğu asemptomatik olmakla beraber semptom varlığında en çok karşımıza çıkan yakınma yorgunluk, halsizlik ve hepatomegaliye bağlı gelişen sağ üst kadranda ağrısıdır. Muayene bulgusu olarak hepatomegali, akantozis nigrikans, lipomatozis saptanabilmektedir. Hastalarda siroz geliştiğinde ise karaciğer yetmezliği bulguları (örneğin palmar eritem, spider anjiyoma, asit vb.) görülmektedir. Tanı alan hastaların yaklaşık olarak %25'inde splenomegali olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (47).

-Laboratuvar Bulguları: Normal aminotransferaz düzeyleri NAFLD'yi dışlamaya yetmemesine rağmen hastalardaki yüksek transaminaz düzeylerinin gerçek prevalansı net olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni ise NAFLD'si olan hastaların çoğunluğu yüksek aminotransferaz düzeyleri nedeniyle tetkik edildiği içindir. Tipik olarak AST ve ALT değerleri normalin üst sınırının 2-5 katı yükselebilmekte ve alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının aksine AST/ALT<1'dir. Bazı çalışmalarda karaciğer yağlanması olan hastaların yaklaşık %80'inde ALT düzeylerinin normal aralıkta olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aminotransferaz düzeyleri, hepatik inflamasyon veya fibrozisin derecesini göstermezken, normal alanin aminotransferaz düzeyi de aynı şekilde klinik olarak önemli histolojik hasarı da ekarte ettiremez (48). Alkalen fosfataz (ALP) değeri normalin üst sınırının 2-3 katına kadar yükselebilmektedir. Serum albümin ve bilirubin değerleri tipik olarak normal görülmekte olup siroz gelişmişse anormal değerler olabilir. Siroz hastalarında uzamış protrombin zamanı, trombositopeni ve nötropeni de görülebilmektedir. NAFLD'li hastalarda yüksek serum ferritin değerleri ya da transferrin saturasyonu olabilir. NAFLD'de ferritin normalin üst sınırının 1,5 katından daha büyük olması ilerlemiş hepatik fibrozisle ilişkili olarak kabul edilmektedir (49). Ayrıca yüksek

ALT seviyeleri olan hastaların batin USG'sinde de karaciğer yağlanması tanısı konulan NAFLD hastaları ile yapılmış olan araştırmada NAFLD hastalarında serum CRP seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (50). Pozitif serum otoantikorları (anti düz kas antikoru, anti nükleer antikör) da NAFLD'de yüksek görülmesine rağmen bu konuda tam bir netlik yoktur (13).

-Görüntüleme Yöntemleri: Radyolojik görüntülemelerle NAFLD saptanabilmesine karşın basit yağlanma ve steatohepatit alt tiplerini belirlemek için hiçbir görüntüleme yöntemi rutinde kullanılmaz (51). USG, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) NAFLD tanısında klinik uygulamalarda kullanılmakta olan görüntüleme yöntemleri olarak sayılabilir. Genellikle NAFLD'yi bu teknikler ile saptayabilmek için hepatositlerin %30'unda steatozun bulunması gerekmektedir. USG klinik uygulamalarda NAFLD'den şüphelenilen hastalarda birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmekte olup artmış ekojenite görülmektedir. Yapılmış olan bir çalışmada USG ile histoloji karşılaştırılmış olup USG'nin orta-şiddetli steatozisi bulunan hastalarda ortalama sensitivitesi %85 ve spesifitesi de %94 olarak gösterilmiştir. Fakat USG'nin %20'den az steatozu olanlarda ya da VKİ değeri 40 kg/m²'den fazla olan bireylerde duyarlılığı sınırlı olarak bildirilmiştir (52). Hepatik atenüasyonun hepatik yağ içeriğiyle ters orantılı olduğu ilkesine dayanılarak 1970 yılından beri klinik uygulamalarda karaciğer yağlanmasının şiddetini değerlendirmede kontrastsız BT kullanılmaktadır. Normal karaciğerin atenuasyon değeri 50-65 HU olup, dalağa kıyasla 8-10 HU daha yüksektir. Fakat karaciğerde yağ infiltrasyonu geliştiği zaman karaciğerin atenuasyon değeri 40 HU'nun altına düşebilmektedir. Kontrastsız BT, karaciğer yağlanmasının şiddetini değerlendirmede USG'den daha yüksek performansa sahip olup daha yüksek derecelerde olan hepatik steatoz teşhisi için %100 özgüllük ve ortalama olarak %82 duyarlılık göstermektedir. BT, karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesinde daha yüksek performansa sahip olsa da özellikle çocuklarda hafif-orta dereceli hepatik steatozun değerlendirilmesinde yetersiz doğruluk payı olması ve radyasyon maruziyeti nedeni ile nadiren tercih edilmektedir (51). MR yağ doygunluğu ya da karşı faz üzerindeki sinyal yoğunluğu farklılıklarıyla karaciğer yağlanmasını tespit etmektedir (53). NAFLD'li hastalarda artan yağ sinyali görülmekle beraber bu hastalığın nicel ve nitelik olarak değerlendirmesinde MR oldukça hassas ve spesifiktir. Manyetik rezonans görüntüleme spektroskopisi, proton yoğunluklu yağ fraksiyonu ve FerriScan yöntemi gibi

yeni MR teknikleri bulunmakta olup NAFLD tanısı olan bireylerde noninvaziv bir şekilde fibrozis derecelerini saptayabildiği için prognozu değerlendirebilmek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak bu teknikler pahalı olduğu için ve ileri merkezlerde mevcut olduğu için öncelikli olarak tercih edilmemektedir (54).

-Karaciğer Biyopsisi ve Histolojisi: Görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri NAFLD hastaları için tanımlayıcı olsa da bu hastaları basit yağlanma ve steatohepatit olarak kesin bir biçimde ayırt edemez ya da karaciğer hastalığının şiddetini belirleyemez. Bu nedenle NAFLD için altın standart karaciğer biyopsisi kabul edilmektedir. Biyopsi altın standart olsa da invaziv bir işlem olduğu için her hastada yapılması önerilmemektedir. Öncelikle diğer hastalıkların dışlanması, hastanın öyküsü, laboratuvar testleri ve görüntüleme bulgularına bakılarak olası teşhislerin konulması gerekmektedir. Hangi hastalara karaciğer biyopsisinin yapılması gerektiğiyle ilgili net bir fikir birliği bulunmamaktadır (55). Noninvaziv yöntemler ile tanı konulamadığında karaciğer biyopsisinin yapılması önerilmektedir. Görüntüleme yöntemleri yardımıyla basit yağlanma ve NASH'ı ayırt edebilmek ve hastalığın şiddetini tahmin edebilmek mümkün değildir (53). NASH tanısını kesin diyebilmek ya da ekarte edebilmek için veya şiddeti belirleyebilmek için karaciğer biyopsisinin yapılması gereklidir. Ayrıca NAFLD düşünülen hastada siroz lehine bulgu var ise inflamasyon ya da fibrozisin derecesi bilinmek isteniyor ise ya da ileri fibrozis/siroz açısından artmış risk var ise karaciğer biyopsisinin yapılması önerilmektedir (55). Karaciğer biyopsisinden elde edilecek ideal materyal en az 20 mm uzunluğunda olmalı ya da en az 11 portal alan içermesi önerilmektedir. Histolojik açıdan en az %5'in üzerinde olan bir hepatik steatoz NAFLD'yi desteklemektedir. Karaciğer biyopsisinde histolojik bulgular tek başına steatoz, hepatosit balonlaşması olan ancak inflamasyonu olmayan steatoz şeklinde ise basit hepatosteatoz olarak hasta değerlendirilir. NASH'ın histolojik olarak tanı alması için hepatosit balon dejenerasyonu ve hepatik lobüler inflamasyonla beraber hepatik steatozun olması gerekir. NASH'de portal inflamasyon, polimorfonükleer infiltrasyon, Mallory-Denk cisimleri, apoptotik cisimler, berrak vakuollü çekirdekler, mikrovakuolar steatoz ve megamitokondri gibi farklı histolojik özellikler görülebilir ama tanı için bunlar şart değildir. Fibrozis siroza doğru ilerlemişse steatoz ve inflamasyon güvenilir bir biçimde histolojik açıdan tanımlanamaz ve hastaların kriptojenik siroz teşhisi almasına yol açar. Bununla birlikte NASH diğer karaciğer hastalıkları ile beraber görülebileceği

için teşhis etmek zorlaşabilir (56). NAFLD tanılı hastalarda hastalık aktivitesini derecelendirmek tanı ve takipte çok önemlidir. NAFLD aktivite skoru (NAS) ve steatoz, inflamatuvar aktivite ve fibrozis (SAF) skoru bu amaçla kullanılan biyopsi skorlama sistemleridir. NAS sisteminde yağlanma (0-3), lobüler inflamasyon (0-3) hepatosellüler balonlaşma (0-2) bulgularından alınan puanların toplamıyla skor bulunmaktadır. Fibrozis derecesi NAS'a dahil değildir. Skor 0-2 puan arasında ise NASH değil, 3-4 puan ise olası NASH, skor 5- 8 puan arasında ise kesin NASH tanısını koydurur (57). NAS puanlama sistemi aslında NASH tanısı için değil, genel patolojik değerlendirmeyle tanı alan hastaların hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılması önerilmektedir. SAF skoruyse NAFLD'de daha doğru ve kapsamlı bir açıklama sağlamaktadır. Fibrozis bu skorlama sistemine dahil olup fibrozis evrelemesi Kleiner sınıflandırmasına dayanır. SAF skorlama sistemiyle NASH tanısı konulabilmekte ve steatoz, hastalık aktivitesi, fibrozis ayrı ayrı değerlendirilebilmektedir. Lobüler inflamasyonla hepatosit balonlaşma skorlarının toplamı aktiviteyi göstermekte olup 0-4 puan arasındadır. Aktivite skoru 2 ya da daha çoksa NASH tanısı konulmaktadır (58). Biyopsi işleminin invaziv olması, maliyetinin yüksek olması, komplikasyon gelişmesi ve histolojilerin rapor edilmesinde patoloğların deneyimlerinin ön planda bulunması sebebiyle karaciğer biyopsisi klinikte öncelikle kullanılması önerilmemektedir. Bununla birlikte NAFLD'nin prevalansının çok yüksek olduğu düşünüldüğünde karaciğer biyopsisi NASH için tanısal bir test olarak yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle biyopsi sadece ilerleyen fibrozis ile NASH geliştirme riskinin yüksek olduğu kabul edilen ya da başka kronik karaciğer hastalıkları olduğundan şüphelenilen NAFLD hastalarında düşünülmesi gerekmektedir (13).

Tanı ve takip açısından hastalara öncelikle noninvaziv yöntemler ile karaciğer fibrozisini güvenilir biçimde değerlendirmek amaçlanmalıdır. Kan testlerine dayalı non-invaziv olmayan pek çok fibrozis göstergesi bulunmaktadır. Bunlar içinde FIB-4 skoru birçok çalışmada diğerlerinden daha üstün veya karşılaştırılabilir bulunduğu için uluslararası kılavuzlarda da kullanımı önerilmektedir. Hepatit C hastalarında yapılan bir çalışmada FIB-4 skorunda yıllık 0,4 artışın karaciğer sirozuna ilerlemeyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (59). FIB-4 skoru hasta yaşı, AST ve ALT ve trombosit sayısını içeren fibrozis şiddetini değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılan skorlama sistemidir. NAFLD fibrozis skoru (NFS) ise yaş, VKİ, bozulmuş açlık glukozu/DM, AST/ALT oranı, trombositler ve albüminden oluşan fibrozis şiddetini değerlendirmek amacıyla

sıklıkla kullanılan noninvaziv biyomarker panelidir. Bu nedenle ileri fibrozis evreleri öncelikle birinci basamak düzeyindeki basit biyokimyasal testler ile (FIB-4 ya da NFS) ekarte edilmesi önerilmektedir (60). Bunlar dışında yağlı karaciğer indeksi-FLI ve HSI gibi algoritmaların büyük epidemiyolojik çalışmalarda hepatik steatoz taraması için yeterli performansa sahip oldukları bildirilmiştir (61). FLI; bel çevresi, VKİ, gama glutamil transferaz (GGT) ve serum TG seviyeleri kullanılarak hesaplanmakta olup FLI değeri <30 ise yağlı karaciğer açısından risk düşük, 60 ve üzerinde ise risk yüksek şeklinde tanımlanmaktadır (62). HSI ise cinsiyet, VKİ, AST, ALT ve DM varlığı bilgileri kullanılarak hesaplanmakta olup HSI değeri <30 ise NAFLD tanısından büyük ölçüde uzaklaşılırken 36 ve üzerindeki değerler de yüksek riskli kabul edilmektedir (63).

Noninvaziv biyokimyasal testlerin sonuçlarına göre yüksek veya orta şiddetli fibrozis riski taşıyan hastalar ikinci basamak testlerin yapılması için sevk edilmelidir. İleri fibrozis olduğu saptanan hastalar siroz ve portal hipertansiyon yönünden değerlendirilerek özofagus varisleri ve HCC için taranmalıdır (64).

2.1.6.Tedavi

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) bugüne kadar kanıtlanmış etkili bir etkin tedavi olmadığı için NAFLD’de yer alan risk faktörlerine karşı etkili ilaçlar, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerini esas alan multidisipliner bir yaklaşımın izlenmesi gerekmektedir. Bütün hastalara yönelik alınacak önlemler şu şekildedir:

1. Alkol tüketiminden uzak durulmalıdır.
2. Serolojik bağışıklık yanıtı olmayan hastalara hepatit A ve B aşısı yapılmalıdır.
3. Kardiovasküler risk faktörlerinin azaltılması sağlanmalıdır.
4. Yaşam tarzı değişikliğinin yapılması gerekmektedir.

Bu hastalarda birinci basamak tedavi; diyet ve egzersizle kilo vermeyi amaçlayan yaşam tarzı değişikliği olup buradaki amaç NAFLD patogenezinde rol oynayan insülin direncini, obeziteyi, hiperlipidemiye azaltmaktır (65). Obezite ve insülin direncindeki artış yanlış beslenme alışkanlıkları ve sedanter yaşam ile ilişkili olup kilo kontrolünün doğru beslenme ve sporla sağlanması halinde karaciğer histolojisi dahil hastalığın ilerlemesini geciktirdiği bilinmektedir (66). 6 ay içerisinde hedef vücut ağırlığının en fazla %10’unun azaltılması önerilmekte olup hızlı kilo kaybının yağlanma ve portal

inflamasyonu daha da arttırabildiği bildirilmiştir (67). BKİ >40 olan veya obeziteyle beraber ek hastalıkları olan bireylerin kilo kaybının sağlanabilmesi için alternatif tedavi seçeneği olarak bariatrik cerrahi önerilebilmektedir. NAFLD'nin tedavisinde onaylanmış olan farmakolojik tedavi olmamasına rağmen genellikle metformin, pioglitazone, ursodeoksikolik asit, vitamin E ve C kombinasyonları kullanılabilir. Hiperlipidemisi olanlarda statin grubu ilaçlar kullanılmaktadır. Statin tedavisi verilenlerde karaciğer enzimlerinde iyileşme, USG'de ve histolojik steatozda regresyon saptanmış olsa da statinlerin yalnızca NAFLD'si olanlarda değil beraberinde hiperlipidemisi olanlarda ve kalp damar hastalığı olanlarda kullanılması önerilmektedir (68). NAFLD patogenezi incelenerek alternatif tedaviler gündeme alınmaktadır. Mitokondriyal fonksiyonların NAFLD'de etkin olduğu görüldüğünde mitokondriye dayalı erken dönemde koruyucu ajanların gelişmesi sağlanmaya çalışılmaktadır. Curcumin ve silybin molekülleri antioksidan olup hepatoprotektif, inflamasyon azaltıcı ve fibrozisi engelleyici özellikteki moleküller olup hayvan çalışmalarında mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdikleri, TNF-alfa düzeylerini ve oksidatif stresi azalttıkları gösterilmiştir (69). Dünyada obezite oranındaki artışa paralel bir şekilde tip 2 DM'de de artış görülmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu, 2021'de 500 milyondan fazla insanın DM tanısıyla takip edildiğini bildirmiştir (70). NAFLD'ye eşlik eden tip 2 DM varlığında progresyonda hızlanma, fibroze gidiş ve mortalitede artışa neden olacağı öngörülmektedir (1). Bu nedenle NAFLD hastalarında tip 2 DM'nin dikkatli bir biçimde değerlendirilmesi hem prognostik açıdan hem de tedavinin yönetiminde yol gösterici olacağı düşünülmektedir (20).

NAFLD'ye sekonder dekompanse siroz ve HCC geliştiğinde ise tedavi karaciğer naklidir. ABD'de alkole bağlı karaciğer hastalığından sonra NAFLD'ye bağlı siroz en sık ikinci karaciğer nakil sebebi olarak bildirilmiştir. Karaciğer nakli olacak NAFLD'li hastalar genellikle ileri yaş, metabolik sendrom, böbrek yetmezliği ve daha düşük glomerüler filtrasyon hızına sahiptirler. Metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların olması karaciğer nakli öncesi ve sonrasında morbidite ve mortalite açısından belirleyici olarak kabul edilmektedir (71). Bu nedenle karaciğer nakli sonrasında nakil merkezleri tarafından değişik oranlarda hastalık nüksü ya da yeni gelişen NAFLD vakaları bildirilmektedir (72).

2.1.7. Prognoz

Hepatositlerde %5'ten daha çok yağ bulunduğu zaman NAFLD tanısı konulmakta olup fibroze yol açabilecek streslere maruz kalındığında hasar ilerleyebilmektedir (73). NAFLD'nin ilerlemesiyle hepatik fibrozis gelişerek karaciğer sertleşir ve işlevsel olarak bozulur. İşlevselliğin ileri derecede bozulmasıyla siroz, HCC, ölüm ya da karaciğer transplantasyonu gerektirebilecek klinik durumlar görülmektedir (74). Bu progresyon uzun yıllar içinde gelişmekte olup yapılmış olan bir araştırmada her bir adımın ortalama 7.7 yıl sürdüğü bildirilmiştir (75). Bu yüzden ilerleyici NAFLD riski olan bireyleri belirlemek klinik açıdan çok önemlidir (73). NAFLD olan hastalarda insülin direnci, tip 2 DM, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite görülme sıklığı fazladır. Aynı zamanda obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), kolorektal kanserler başta olacak şekilde maligniteler, osteoporoz, psöriazis, endokrin bozukluklar (hipopitüitarizm, hipogonadizm, tiroid hastalıkları gibi), kronik böbrek hastalığı ve PKOS da NAFLD ile ilgilidir (13). NAFLD zemininde gelişen HCC insidansının yıllık %9 oranında yükseldiği gösterilmiştir. NAFLD'ye bağlı gelişen transplant gerektiren karaciğer siroz hastaları da katlanarak artmaktadır. NAFLD'nin ABD'deki HCC'nin üçüncü en sık nedeni olduğu bildirilmiştir. NAFLD zemininde gelişen HCC olgularında sağ kalım daha az, daha fazla kardiyovasküler hastalığa sahip ve birincil karaciğer malignitesinden ölüm oranlarının da daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14). NAFLD'li hastalarda en yüksek ölüm nedeni kalp damar hastalıklarıdır. NAFLD'nin kendisinin ek hastalıklardan bağımsız bir şekilde kalp damar hastalığı riskini ciddi bir şekilde arttırabileceğini gösterilmiş olmasına rağmen NAFLD henüz kardiyovasküler risk değerlendirme çizelgelerine dahil edilmemiştir. NAFLD'li hastaların sadece az bir bölümünde komplikasyonlar gelişmektedir. Hastaların %4-8'i sirozdan ve %1-5'i de HCC nedeniyle ölmektedir (12).

Yapılan çalışmalarda NASH tanısı olanların yıllık ortalama fibroze progresyon oranı %9 olarak bildirilmiş olup genel mortalite yıllık %2,5, karaciğerle ilgili mortalite yıllık %1,1 olarak bulunmuştur. NASH'li hastaların mortalitesinde esas neden olarak ilk sırada kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır (14). Bunu kanser ve karaciğerle ilişkili hastalıklar takip etmektedir (76). Dünyada NASH olan hastaların yaklaşık %40'ında fibroze ilerleme bildirilmiştir. NASH'i olanların %25'inin karaciğer sirozu ve HCC'ye ilerlediği gösterilmiştir. Siroz progresyonuna bakıldığında alkol dışı basit yağlanmada %0,7 iken NASH hastalarında bu oran %10,8 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak genel popülasyona göre NASH tanısı olanlarda mortalitenin arttığı ve sağ kalımın da azaldığı

bildirilmiştir. Mortaliteyi etkileyen ekstrahepatik nedenlerden biri de kronik böbrek yetmezliği olup NASH hastalarında %20-50 oranında görülebilmektedir. Bununla birlikte kolorektal kanser, psoriasis, uyku apnesi, PKOS, metabolik kemik hastalıklarının da mortaliteyi etkileyen nedenler arasında olduğu bilinmektedir (77).

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) ilerlemeden kontrol altına alınması önemlidir. Bu nedenle obezite, tip 2 DM, metabolik sendrom tanısı alanlarda hepatosteatoz kontrolü için öncelikle USG ile taranması gerekmektedir. Hepatosteatoz varlığında ise hastalar FİB-4 indeksiyle değerlendirilmelidir. FİB-4 indeksi $\geq 1,3$ ve süregelen AST, ALT yüksekliği bulunan hastaların gastroenterolojiye yönlendirilmesi gerekmektedir. NASH'te karaciğer sirozu ve HCC görülme olasılığı arttığı için NAFLD zemininde gelişen siroz olgularının HCC taraması amacıyla 6 ayda bir USG ve AFP düzeyleriyle takibinin yapılması önerilmektedir. DM'si olan veya metabolik sendromlu hastalarda da HCC riski arttığı için ileri fibrozisi olmasa da ailesinde HCC öyküsü olan hastalara HCC taramasının yapılması gerekmektedir (32).

2.2. Angiopoietin-Like Protein 3 (ANGPTL-3)

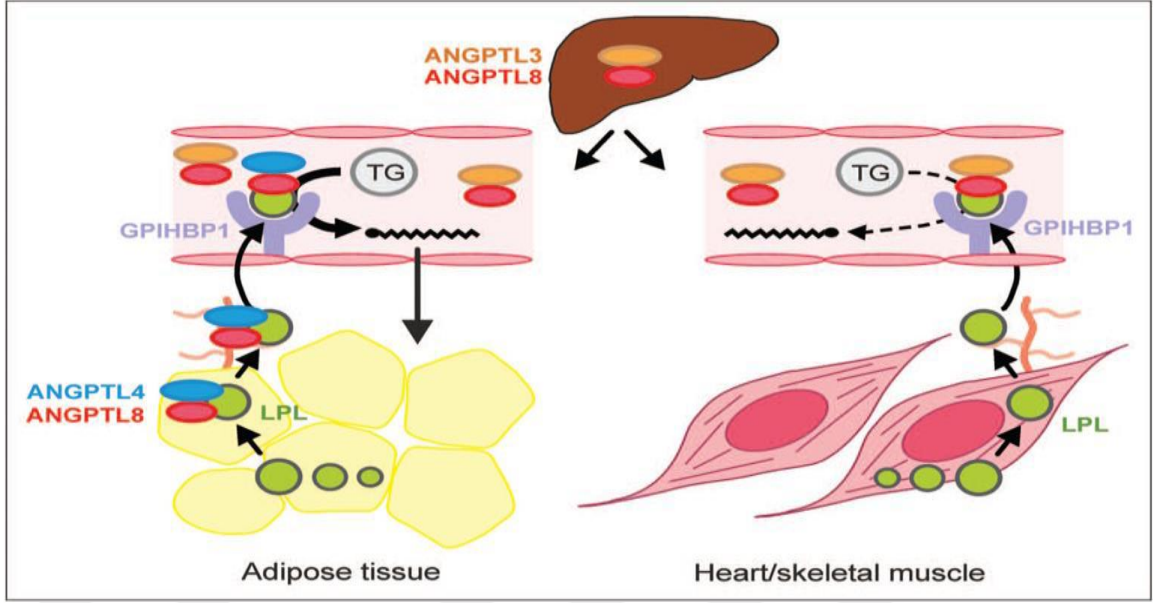
Angiopoietin like protein (ANGPTL) ailesinin yapısı Angiopoietin protein ailesine benzeyen glikoproteinler olarak tanımlanmaktadır. Ailede 8 farklı üye mevcut olup ANGPTL 1-8 şeklinde isimlendirilmektedir (78). Angiopoietin protein ailesi endotelial ve hematopoetik hücrelerdeki Tie-1 ve Tie-2 tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak angiogenezisde, vasküler bütünlüğün sağlanmasında ve geçirgenliğin de korunmasında rol almaktadırlar. Angiopoietin ve ANGPTL üç ana yapıyla karakterize olup bunlar homooligomerizasyonu sağlayan N-terminal signal peptid, Tie-2 reseptörüne bağlanan C-terminal fibrojen benzeri ve ikisi arasında bağlayıcı bir peptitten oluşmaktadır. Bu karakteristik yapılardan olan C-terminal fibrojen yapı ANGPTL-8'de yoktur. Angiopoietin/Tie reseptörler sinyal kaskadı, perisit ve düz kas hücreleri aracılığıyla angiogenezisdeki vasküler stabilizasyonda ve remodelling de rolü vardır (79). CD85 ismindeki lökosit immunglobulin benzeri reseptörler (LILRs) ANGPTL ailesine spesifik tanımlanmış reseptörler olup bunlara bağlanmasıyla hematopoetik kök hücrelerinin üretim süreçlerinin devamlılığı sağlanır. N-terminal peptid, ANGPTL'nin oligomerizasyonunu sağlamasıyla LILRs sinyalleri tetiklenmeye başlar. ANGPTL ailesinde sadece proliferasyon değil bununla birlikte endotel hücrelerinin motilitelerini de

etkileyerek inflamasyon hücrelerinin de stimüle edilmesi sağlanmaktadır (80). Tablo-2’de ANGPTL protein ailesinin görevleri gösterilmiştir (78).

Tablo 2. ANGPTL Protein Ailesinin Görevleri (78).

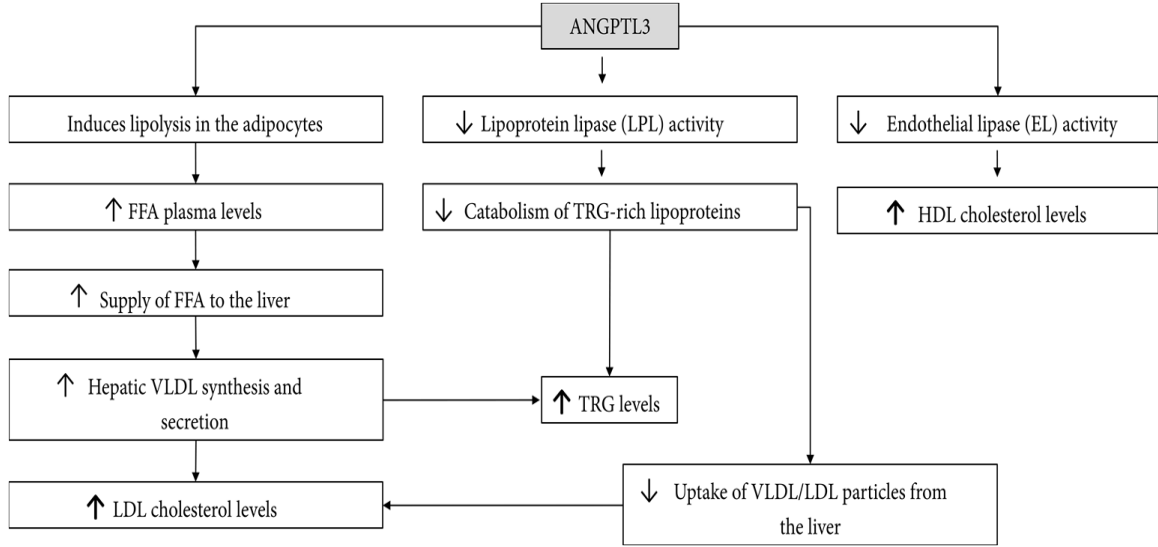
	FONKSİYON	EKSPRESE EDİLDİĞİ DOKU	RESEPTÖR
ANGPTL 1	Anti - Angiogenetik Anti - Apoptotik	Karaciğer, Troid Bezi, Mesane, Cilt Yağ Dokusu, Gastrointestinal Sistem	Apolipoprotein A
ANGPTL 2	Angiogenesis Kanser Gelişimi	Karaciğer Böbrek Akciğer, İskelet Kasları Yağ Dokusu	İntegrins A5/B1 Toll-Like Receptor 4 (TLR4), LILRB2
ANGPTL 3	Angiogenesis Lipit Metabolizması	Karaciğer Böbrek	İntegrin α -5/ β -3, LILRB2 (Zayıf)
ANGPTL 4	Angiogenesis Lipit Metabolizması İnflamasyon Kanser Gelişimi	Karaciğer Testis, Over, Meme Özefagus Böbrek	Fibronectin Vitronectin İntegrin β -1 ve β -5
ANGPTL 5	Lipit Metabolizması	Kalp, Yağ Dokusu Over, Testis Cilt	LILRB2
ANGPTL 6	Angiogenesis Lipit Metabolizması	Karaciğer, Safra Kesesi Testis, Over, Cilt	Orphan Reseptörü
ANGPTL 7	Angiogenesis	Göz	LILRB2
ANGPTL 8	Lipit Metabolizması	Karaciğer Yağ Dokusu	Orphan Reseptörü

Angiopoetin like protein (ANGPTL) moleküllerinin pekçok patofizyolojik süreçlerin düzenlenmesi için kilit bir rol oynadığı bildirilmiştir. ANGPTL ailesinin üyelerinin çoğunluğunda glukoz ve lipid metabolizmaları, inflamasyon süreçleri, hematopoezde ve kanser oluşumunda multibiyolojik özellikleri bulunmaktadır (81). ANGPTL-3 ise lipoprotein metabolizmasının temel düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. ANGPTL-3, hepatositlerde üretilmekte olup 45 kDa ağırlığında olan proteindir. Yapılan çalışmalarda ANGPTL-3 ekspresyonunun karaciğer X reseptörü (LXR), insülin, ANGPTL-8 tarafından düzenlendiği bildirilmiştir [84]. Şekil-1’de ANGPTL-3’ün üretimi ve işlevi gösterilmiştir (82).



Şekil 1. ANGPTL-3'ün Üretimi ve İşlevi (82).

Lipit metabolizmasında ANGPTL-3'ün üç temel görevi bulunmaktadır. İlki N-terminal ucuyla ANGPTL-8'le kompleks oluşturarak lipoprotein lipazın (LPL) inhibisyonunda rol almaktadır. ANGPTL-3, N-terminal ucunu serbest bırakabilmek amacıyla pro-protein konvertaz konsensüs bölgesinden bölünmeyle aktive edilmektedir. İkinci rol, endotelial lipaz (EL) baskılayıp HDL-C'yi düzenleyerek beyaz adipositlerdeki lipolizi indüklemek olarak söylenebilir. Üçüncü rol, yağ dokusundaki lipolizin indüklenmesini sağlayarak adipositlerden SYA ve gliserolün salınmasına neden olmaktır. TG, LPL sayesinde hidroliz olur ve sonrasında şilomikronlar ve VLDL'nin kalıntıları özel hepatik reseptörlerle temizlenerek kalan FFA'lar periferik dokularca enerji kaynağı şeklinde alınmaktadır (83). Bu yüzden, ANGPTL-3'ün aşırı ekspresyonunun yapıldığı zaman hipertrigliseridemi görülmekteyken ANGPTL-3 eksikliğinde de artan LPL aktivitesi ve düşük TG ve SYA seviyeleriyle karşılaşmaktadır. Şekil-2'de ANGPTL-3 molekülünün lipoprotein metabolizması üzerine etkileri gösterilmiştir (84).



Şekil 2. ANGPTL-3 Molekülünün Lipoprotein Metabolizması Üzerine Etkileri (84).

Serum ANGPTL-3 seviyesinin artması dislipidemi, insülin direnci ve artmış kardiyovasküler riskle ilişkili bulunmuştur (84). Dislipidemi dolaşımda olan LDL-C, TG ve TG'den zengin lipoproteinlerde (TGRL) artışlar ile karakterize olup obezite, tip-2 DM ve metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların ve miyokard infarktüsünün gelişimi için ciddi bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (85). ANGPTL-3 insülin direnci varlığında yükselmekte olduğunu ve karbonhidrat metabolizmasına da müdahale ettiğini söyleyen araştırmalar bulunmaktadır (86). ANGPTL-3'de homozigot bir şekilde fonksiyonlarında kayıp gelişen mutasyonlar olduğunda insülin düzeyinde azalma görülür. Nidhina Haridas ve ark.'nın (87) yapmış olduğu çalışmada hiperinsülineminin plazma ANGPTL-3'ünü önemli derecede azalttığı ve insülinin hepatositlerde ANGPTL-3 gen ekspresyonlarını ve ANGPTL-3'lerin büyüme ortamlarına salgılanmasını baskıladığı gösterilmiştir. İnsülin, leptin ve tiroid hormonunları karaciğerdeki ANGPTL-3 ekspresyonlarını inhibe ederken başka dokularda bulunan mekanizmalar ya da korelasyonlar halen netleşmemiştir. Obez ve tip2 DM hastalarıyla yapılan araştırmada plazma ANGPTL-3 seviyelerinde yükseklik olduğu gösterilmiştir (88). Patofizyolojisi netlik kazanmasa da ANGPTL-3'ün insülin sensivitesine etki ettiği ve ANGPTL-3 geninin mutasyona uğramasıyla ANGPTL-3'ün seviyesinin yükselmesine bağlı olarak DM gelişmesinde etkisinin olduğu düşünülmektedir. Yu ve ark.'nın (89) yapmış olduğu bir araştırmada hepatositlerde ANGPTL-3 inhibisyonunun p38 mitojen-aktif protein kinazın (MAPKs) ve matrix

metallo-proteinaz-9'un (MMP-9) mRNA ekspresyonuna yol açtığı gösterilmiş olup azalan ANPGTL-3 düzeylerinin hücre proliferasyonunu inhibe ettiği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle ANGPTL-3'ün hücrelerin büyümesi üzerine de etkili olduğu düşünülmektedir.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna tez çalışması için başvurulmuş ve 25.04.2023 tarihli etik kurul toplantısının kararı ile izin alınmıştır. Ayrıca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 827 sayılı akademik kurul kararına istinaden de belirtilen tez konusu onay almıştır.

3.2. Araştırma Yeri ve Zamanı

Şubat 2023 ve Ağustos 2023 tarihleri arasında Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran, Kayseri Şehir Hastanesi radyoloji kliniğinde ve laboratuvarında görüntülemeleri ve tetkikleri yapılan USG incelemesi ile NAFDL tanısı olan 42 hasta ve benzer özelliklerde 38 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 80 kişi dahil edilmiştir.

3.3 Araştırma Tipi ve Dizaynı

Bu araştırma prospektif gözlemsel bir çalışma olarak Şubat 2023 ve Ağustos 2023 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma için rutin tetkikler amacı ile alınan serum örnekleri ile elde edilecek veriler kullanılacak ve ek olarak ANGPTL 3 proteini için ek bir tüp örnek alınmıştır. Tüm hastaların çalışmaya katılımları için onamları alınmıştır.

ELİZA yöntemi ile çalışılan ANGPTL 3 proteini için biyokimya tüpüne yaklaşık 3cc kan örneği alınacak olup 4000 devirde 10 dakika süreile santrifüj edilerek serum kısmı ayrılarak dondurulmuş ve tüm veriler hazır olduktan sonra çözülerek hastanemiz biyokimya laboratuvarında analiz edilmiştir.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri;

-18-75 yaş arası bireyler

-Abdomen USG ile hepatosteatoz saptanması

-Sigara ve alkol kullanmaması

-VKI <35

Dahil edilmeme kriterleri;

-18 yaş altı bireyler

-75 yaş üstü bireyler

-Malignitesi olan hastalar

-Antilipidemik tedavi alanlar

-İleri Böbrek yetmezliği

-Heparin kullananlar

-Kronik karaciğer hastalığı

-Alkol kullanımı

-VKI> 35

-İlaç kullanımı (amiodaron, tetrasiklin, valproik asit, tamoksifen, kortikosteroid, kokain)

3.5. Araştırmada Kullanılan İstatistik Yöntemi

Tüm analizler, SPSS version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, US) kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımının normalliğe uygunluğu histogramlara, normallik testlerine bakılarak değerlendirildi.. Sayısal veriler ortalama±standart sapma ve medyan olarak sunuldu. Kategorik veriler kişi sayısı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız değişkenlerin analizlerinde MannWhitney U ve Kruskall Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde verilerin dağılımına Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. NADFL durumunu etkileyen sayısal değişkenler için kesme seviyesini belirlemek için birROC eğrisi analizi yapıldı. En yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerini veren değer optimum cut-off değeri olarak tanımlandı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Daha sonra anlamlı yordayıcıların saptanması amacı ile çoklu logistik regresyon analizi yapılmı forward ve backward yöntemleri kullanılmıştır. Anlamlı farkı olan değişkenlerde farkı bulmak amacıyla post hoc tamhane testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 35'i (%43,75) erkek, 45'i (%56,25) kadındır. Hastaların cinsiyetleri ile olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo-3).

Tablo 3. Çalışma Gruplarının Cinsiyet ile Karşılaştırılması

		Olgu n(%)	Kontrol n(%)	Toplam n(%)	χ^2	P
Cinsiyet	Erkek	22(52,38)	13(34,21)	35(43,75)	2,677	0,079
	Kadın	20(47,62)	25(65,79)	45(56,25)		

Hastaların karaciğer USG değerleri incelendiğinde 38 (%47,50) hastanın karaciğer yağlanması yokken, 17 (17/42) hastada grade 1, 18 (18/42) hastada grade 2 ve 7 (7/42) hastada grade 3 karaciğer yağlanması saptanmıştır. Hastaların cinsiyetleri ile olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo-4).

Tablo 4. Karaciğer USG Sonuçlarının Cinsiyet ile Karşılaştırılması

		Erkek n(%)	Kadın n(%)	Toplam n(%)	χ^2	P
Karaciğer USG	Yağlanma yok	13(37,14)	25(55,56)	38(47,5)	6,251	0,100
	Grade 1 yağlanma	6(17,14)	11(24,44)	17(21,25)		
	Grade 2 yağlanma	12(34,29)	6(13,33)	18(22,5)		
	Grade 3 yağlanma	4(11,43)	3(6,67)	7(8,75)		

Hastaların antropometrik ölçümleri dağılımı Tablo-5'te verilmiştir.

Tablo 5. Katılımcıların Antropometrik Verilerinin Dağılımı

	Ortalama $\pm$ standart sapma	Minimum-maksimum	Medyan	Percentile 25-75
Yaş (yıl)	38,5 $\pm$ 12,3	(18-64)	36,00	(28-49)
Vücut ağırlığı (kg)	77,7 $\pm$ 12,1	(52-107)	77,00	(69-86,9)
Boy uzunluğu (cm)	165,96 $\pm$ 8,9	(133-180)	168,00	(159-173)
VKİ (kg/m ²)	28,18 $\pm$ 4,1	(19,8-35)	28,00	(24,7-31,3)
Bel Çevresi (cm)	92,37 $\pm$ 8,2	(76-110)	93,00	(86-98)

Hastaların laboratuvar değerleri, değerleri Tablo-6’da verilmiştir.

Tablo 6. Katılımcıların Laboratuvar Verilerinin Dağılımı

	Ortalama ± standart sapma	Minimum-maksimum	Medyan	Percentile 25-75
AST (U/L)	20,03±6,4	(10-48)	19,00	(15-23)
ALT (U/L)	25,17±16,7	(6-80)	21,00	(14-32)
ALP (U/L)	71,41±17,4	(32-117)	68,50	(60-82)
GGT (U/L)	23,79±16,7	(6-81)	18,00	(12-30)
Direk Bilirubin (mg/dL)	0,2±0,1	(0,1-0,5)	0,20	(0,1-0,2)
Total Bilirubin (mg/dL)	0,53±0,3	(0,1-1,6)	0,40	(0,4-0,6)
WBC (10³/μL)	7,52±1,9	(3,8-14,3)	7,50	(5,92-8,85)
HGB (g/ dL)	14,55±2,1	(9-19,3)	14,50	(13,1-16,2)
PLT (10³/μL)	276,95±75,6	(151-545)	265,00	(222-328)
Albumin (g/dL)	4,56±0,4	(3,7-5,3)	4,60	(4,3-4,9)
PT (sn)	12±1,1	(8-16,5)	11,90	(11,5-12,5)
INR	1,05±0,1	(0,8-1,27)	1,10	(1,01-1,06)
LDL (mg/dL)	120,52±34,7	(51-215)	115,00	(94-140)
TG (mg/dL)	140,86±71,4	(43-368)	127,50	(85-165)
Kolesterol (mg/dL)	187,07±40,8	(114-312)	183,50	(155-210)
HDL (mg/dL)	49,52±12,1	(27-83)	48,00	(40-59)

Hastaların Hepatik Steatoz İndex, Fatty Liver İndex ve ANGPTL-3 değerleri Tablo-7’de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Hepatik Steatoz İndex, Fatty Liver İndex ve ANGPTL-3 Verilerinin Dağılımı

	Ortalama $\pm$ standart sapma	Minimum-maksimum	Medyan	Percentile 25-75
Hepatik Steatoz İndex	39,28 $\pm$ 6,7	(26-60)	39,10	(34,8-44)
Fatty Liver İndex	46,54 $\pm$ 26,7	(6-95)	43,00	(23-69)
ANGPTL-3 (ng/ml)	2,263.44 $\pm$ 1,505.8	(348,35-8188,81)	1,677.5	(1236,54-2872,25)

Cinsiyet ile vücut ağırlığı, boy ve bel çevresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Erkeklerin boy ve ağırlık değeri daha yüksek saptanmıştır.

Cinsiyet ile vücut Fatty Liver İndex değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Erkeklerin Fatty Liver İndex değeri daha yüksek saptanmıştır.

Cinsiyet ile AST, ALT, GGT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Erkeklerin AST, ALT, GGT değerleri daha yüksek saptanmıştır.

Cinsiyet ile direk bilirübin ve total bilirübin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$, $p<0,001$). Erkeklerin direk bilirübin ve total bilirübin değerleri daha yüksek saptanmıştır.

Cinsiyet ile hemoglobin değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Erkeklerin hemoglobin değeri daha yüksek saptanmıştır.

Cinsiyet ile platelet değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,009$). Kadınların platelet değeri daha yüksek saptanmıştır.

Cinsiyet ile HDL değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Kadınların HDL değeri daha yüksek saptanmıştır (Tablo-8).

Tablo 8. Cinsiyet ile Bağımsız Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Erkek		Kadın		Z	P
	Ortalama $\pm$ standart sapma	Medyan	Ortalama $\pm$ standart sapma	Medyan		
Yaş (yıl)	37,63 $\pm$ 11,6	36,00	39,18 $\pm$ 12,9	41,00	-0,476	0,634
Vücut ağırlığı (kg)	82,85 $\pm$ 11,4	84,00	73,69 $\pm$ 11,2	74,00	-3,299	<0,001
Boy uzunluğu (cm)	172,86 $\pm$ 4	173,00	160,6 $\pm$ 8	160,00	-6,601	<0,001
VKI (kg/m ²)	27,65 $\pm$ 3,6	27,10	28,59 $\pm$ 4,5	28,30	-1,130	0,258
Bel Çevresi (cm)	98,89 $\pm$ 5,7	99,00	87,31 $\pm$ 5,9	88,00	-6,351	<0,001
Hepatik Steatoz İndex	40,26 $\pm$ 7,6	39,00	38,52 $\pm$ 5,9	39,20	-0,650	0,516
Fatty Liver İndex	58,66 $\pm$ 25,4	65,00	37,11 $\pm$ 23,9	33,00	-3,628	<0,001
AST (U/L)	22,63 $\pm$ 7,8	22,00	18 $\pm$ 4,1	17,00	-3,210	<0,001
ALT (U/L)	35,14 $\pm$ 19,7	32,00	17,42 $\pm$ 7,5	15,00	-4,647	<0,001
ALP (U/L)	71,29 $\pm$ 15,9	73,00	71,51 $\pm$ 18,7	68,00	-0,204	0,839
GGT (U/L)	32,74 $\pm$ 17,8	30,00	16,82 $\pm$ 12,1	13,00	-4,746	<0,001
Direk Bilirubin (mg/dL)	0,23 $\pm$ 0,1	0,20	0,17 $\pm$ 0,1	0,20	-3,158	0,002
Total Bilirubin (mg/dL)	0,67 $\pm$ 0,3	0,60	0,42 $\pm$ 0,2	0,40	-4,438	<0,001
WBC (10 ³ / μ L)	7,89 $\pm$ 2,3	7,90	7,23 $\pm$ 1,6	6,90	-1,106	0,269
HGB (g/ dL)	16,46 $\pm$ 1	16,50	13,06 $\pm$ 1,4	13,20	-7,470	<0,001
PLT (10 ³ / μ L)	249,29 $\pm$ 59,4	246,00	298,47 $\pm$ 80,4	271,00	-2,614	0,009
Albumin (g/ dL)	4,63 $\pm$ 0,4	4,70	4,52 $\pm$ 0,3	4,40	-1,529	0,126
PT (sn)	11,91 $\pm$ 1,2	11,80	12,08 $\pm$ 1,1	12,00	-1,512	0,131
INR	1,04 $\pm$ 0,1	1,00	1,05 $\pm$ 0,1	1,10	-1,205	0,228
LDL (mg/dL)	120,31 $\pm$ 29	120,00	120,69 $\pm$ 38,9	112,00	-0,325	0,745
TG (mg/dL)	165,74 $\pm$ 91,6	154,00	121,51 $\pm$ 42,2	121,00	-1,824	0,068
Kolesterol (mg/dL)	184,23 $\pm$ 36,1	182,00	189,29 $\pm$ 44,4	185,00	-0,427	0,670
HDL (mg/dL)	41,97 $\pm$ 8,9	40,00	55,4 $\pm$ 10,9	54,00	-5,066	<0,001
ANGPTL-3 (ng/ml)	2,594.28 $\pm$ 1,696.4	2,233.9	2,006.12 $\pm$ 1,300.9	1,427.6	-1,751	0,080

Mann Whitney-U

Çalışma grupları ile vücut ağırlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Olgü grubunun ağırlık ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Çalışma grupları ile bel çevresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Olgü grubunun bel çevresi ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Çalışma grupları ile Hepatik Steatoz İndex karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Olgü grubunun Hepatik Steatoz İndex ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Çalışma grupları ile Fatty Liver İndex karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Olgü grubunun Fatty Liver İndex ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Çalışma grupları ile ALT değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$). Olgü grubunun ALT değeri daha yüksek saptanmıştır.

Çalışma grupları ile GGT değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,004$). Olgü grubunun GGT değeri daha yüksek saptanmıştır.

Çalışma grupları ile TG değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Olgü grubunun TG değeri daha yüksek saptanmıştır.

Çalışma grupları ile HDL değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,034$). Kontrol grubunun HDL değeri daha yüksek saptanmıştır.

Çalışma grupları ile ANGPTL-3 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Olgü grubunun ANGPTL-3 ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 9. Çalışma grupları ile bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması

	Olgu		Kontrol		z	p
	Ortalama ± standart sapma	Medyan	Ortalama ± standart sapma	Medyan		
Yaş (yıl)	40,07±12	39,50	36,76±12,6	31,50	-1,375	0,169
Vücut ağırlığı (kg)	83,43±11,6	84,00	71,36±9,4	70,50	-4,506	<0,001
Boy uzunluğu (cm)	165,45±10	168,50	166,53±7,7	167,00	-0,174	0,862
VKİ (kg/m ²)	30,4±3,8	30,30	25,72±3	25,90	-5,007	<0,001
Bel Çevresi (cm)	95,71±7,6	94,50	88,68±7,3	87,50	-3,588	<0,001
Hepatik Steatoz Index	43,07±6,1	42,70	35,1±4,5	35,10	-5,324	<0,001
Fatty Liver Index	62,9±23,2	68,00	28,45±16,8	24,00	-5,618	<0,001
AST (U/L)	21,26±7,7	20,50	18,66±4,1	18,00	-1,503	0,133
ALT (U/L)	31,07±19,9	26,50	18,66±8,4	16,00	-2,957	0,003
ALP (U/L)	74,1±18	73,00	68,45±16,4	65,50	-1,629	0,103
GGT (U/L)	28,29±18	23,00	18,82±13,8	13,50	-2,897	0,004
Direk Bilirubin (mg/dL)	0,2±0,1	0,20	0,19±0,1	0,20	-0,157	0,876
Total Bilirubin (mg/dL)	0,54±0,3	0,40	0,52±0,3	0,40	-0,118	0,906
WBC (10 ³ /μL)	7,64±2,1	7,50	7,38±1,7	7,50	-0,366	0,714
HGB (g/ dL)	14,66±2,1	15,00	14,43±2,1	14,40	-0,236	0,813
PLT (10 ³ /μL)	286,19±74,3	271,50	266,74±76,7	254,50	-1,383	0,167
Albumin (g/ dL)	4,5±0,4	4,40	4,63±0,4	4,70	-1,461	0,144
PT (sn)	11,9±0,7	11,80	12,11±1,5	12,00	-1,144	0,253
INR	1,05±0,1	1,00	1,04±0,1	1,10	-0,349	0,727
LDL (mg/dL)	124,9±36	130,00	115,68±33	108,50	-1,349	0,177
TG (mg/dL)	170,05±75,3	156,50	108,61±50,7	95,50	-4,543	<0,001
Kolesterol (mg/dL)	192,31±39,2	196,50	181,29±42,3	181,00	-1,749	0,080
HDL (mg/dL)	46,76±10,6	44,00	52,58±13	52,00	-2,126	0,034
ANGPTL-3 (ng/ml)	2,905.48±1,716.7	2,261.2	1,553.82±768,3	1,320.5	-4,230	<0,001

Mann Whitney-U

Yağlanma olan grupta cinsiyet ile vücut ağırlığı karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,024) Erkeklerin ağırlık ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Yağlanma olan grupta cinsiyet şile boy uzunkupu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$) Erkeklerin boy uzunluğu ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Yağlanma olan grupta cinsiyet ile VKİ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,013$). Kadınların VKİ ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Yağlanma olan grupta cinsiyet ile bel çevresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Erkeklerin bel çevresi ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Yağlanma olan grupta cinsiyet ile Fatty Liver İndex karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,008$). Erkeklerin grubunun Fatty Liver İndex ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Yağlanma olan grupta cinsiyet ile AST karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Erkeklerin AST ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Yağlanma olan grupta cinsiyet ile ALT karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,008$). Erkeklerin grubunun ALT ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Yağlanma olan grupta cinsiyet ile GGT karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Erkeklerin GGT ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Yağlanma olan grupta cinsiyet ile direk bilirubin karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,030$). Erkeklerin grubunun direk bilirubin ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Yağlanma olan grupta cinsiyet ile indirek bilirubin karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Erkeklerin grubunun indirek bilirubin ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Yağlanma olan grupta cinsiyet ile PT karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,049$). Kadınların grubunun PT ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Yağlanma olan grupta cinsiyet ile HDL karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Kadınların grubunun HDL ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Yağlanma olan grupta ANGPTL-3 değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,597$).

Tablo 10. Olgu grubu ile cinsiyete göre değişkenlerin karşılaştırılması

	Erkek		Kadın		z	p
	Ortalama $\pm$ standart sapma	Medyan	Ortalama $\pm$ standart sapma	Medyan		
Yaş	40,73 $\pm$ 11,4	39,00	39,35 $\pm$ 12,9	43,00	-0,240	0,811
Vücut ağırlığı	87,22 $\pm$ 11	88,00	79,26 $\pm$ 10,9	77,45	-2,255	0,024
Boy uzunluğu	172,55 $\pm$ 4	172,00	157,65 $\pm$ 8,7	158,00	-5,221	<0,001
VKİ	29,21 $\pm$ 3,4	28,55	31,72 $\pm$ 3,9	33,45	-2,495	0,013
Bel Çevresi	100,32 $\pm$ 6,5	100,50	90,65 $\pm$ 5,1	92,50	-4,116	<0,001
Hepatik Steatoz Index	43,96 $\pm$ 7	41,40	42,09 $\pm$ 4,9	43,15	-0,579	0,562
Fatty Liver Index	71,23 $\pm$ 20,8	73,50	53,75 $\pm$ 22,7	62,00	-2,658	0,008
AST	24,18 $\pm$ 9,2	24,00	18,05 $\pm$ 4	18,00	-2,676	0,007
ALT	42,41 $\pm$ 21	34,00	18,6 $\pm$ 7,4	16,50	-4,097	<0,001
ALP	71,27 $\pm$ 14,1	73,00	77,2 $\pm$ 21,5	73,00	-0,806	0,420
GGT	37,91 $\pm$ 18	34,50	17,7 $\pm$ 11	15,00	-4,045	<0,001
Direk Bilirubin	0,23 $\pm$ 0,1	0,20	0,17 $\pm$ 0,1	0,15	-2,166	0,030
Total Bilirubin	0,66 $\pm$ 0,3	0,55	0,4 $\pm$ 0,2	0,35	-3,251	0,001
WBC	7,7 $\pm$ 2,5	7,30	7,58 $\pm$ 1,7	7,80	-0,227	0,821
HGB	16,37 $\pm$ 1	16,20	12,78 $\pm$ 1,1	12,85	-5,443	<0,001
PLT	256,86 $\pm$ 59,5	253,50	318,45 $\pm$ 77	335,50	-2,43	0,015
Albumin	4,54 $\pm$ 0,5	4,50	4,47 $\pm$ 0,3	4,40	-0,658	0,510
PT	11,75 $\pm$ 0,7	11,70	12,08 $\pm$ 0,6	12,00	-1,969	0,049
INR	1,04 $\pm$ 0,1	1,03	1,06 $\pm$ 0	1,05	-1,52	0,128
LDL	129,14 $\pm$ 30,2	131,00	120,25 $\pm$ 41,7	116,50	-0,957	0,338
TG	194,5 $\pm$ 89,9	186,50	143,15 $\pm$ 42,7	146,00	-1,864	0,062
Kolesterol	194,27 $\pm$ 37	196,00	190,15 $\pm$ 42,3	197,50	-0,05	0,960
HDL	40,5 $\pm$ 8	39,00	53,65 $\pm$ 8,6	53,50	-4,111	<0,001
ANGPTL-3	3,066.64 $\pm$ 1,895.2	2,395.60	2,728.20 $\pm$ 1,525.3	1,958.86	-0,529	0,597

Karaciğer yağlanma seviyesi ile vücut ağırlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$). Seviye arttıkça vücut ağırlığı ortalamasının arttığı saptanmıştır. Farkı yaratan grubu bulmak amacı ile yapılan post hoc tamhane testinde grade 1 olan hastaların grade 2 ve 3 hastalarından daha düşük vücut ağırlığı olduğu saptanmıştır.

Karaciğer yağlanma seviyesi ile VKİ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,017$). Seviye arttıkça VKİ ortalamasının arttığı saptanmıştır. Farkı yaratan grubu bulmak amacı ile yapılan post hoc tamhane testinde grade 1 olan hastaların grade 3 hastalarından daha düşük VKİ ortalaması olduğu saptanmıştır.

Karaciğer yağlanma seviyesi ile bel çevresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Seviye arttıkça bel çevresi ortalamasının arttığı saptanmıştır. Farkı yaratan grubu bulmak amacı ile yapılan post hoc tamhane testinde grade 1 olan hastaların grade 2 ve 3 hastalarından daha düşük bel çevresi olduğu saptanmıştır.

Karaciğer yağlanma seviyesi ile Hepatik Steatoz İndex karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Seviye arttıkça Hepatik Steatoz İndex ortalamasının arttığı saptanmıştır. Farkı yaratan grubu bulmak amacı ile yapılan post hoc tamhane testinde grade 1 olan hastaların grade 2 ve 3 hastalarından daha düşük Hepatik Steatoz İndex sahip olduğu saptanmıştır.

Karaciğer yağlanma seviyesi ile Fatty Liver İndex karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Seviye arttıkça Fatty Liver İndex ortalamasının arttığı saptanmıştır. Farkı yaratan grubu bulmak amacı ile yapılan post hoc tamhane testinde grade 1 olan hastaların grade 2 ve 3 hastalarından daha düşük Fatty Liver İndex sahip olduğu saptanmıştır.

Karaciğer yağlanma seviyesi ile AST karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,032$). Seviye arttıkça AST ortalamasının arttığı saptanmıştır. Farkı yaratan grubu bulmak amacı ile yapılan post hoc tamhane testinde farkı yaratan grup saptanmamıştır.

Karaciğer yağlanma seviyesi ile ALT karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,008$). Seviye arttıkça ALT ortalamasının arttığı saptanmıştır. Seviye arttıkça VKİ ortalamasının arttığı saptanmıştır. Farkı yaratan grubu bulmak amacı ile yapılan post hoc tamhane testinde grade 1 olan hastaların grade 2 hastalarından daha düşük ALT ortalaması olduğu saptanmıştır.

Karaciğer yağlanma seviyesi ile GGT karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,020$). Seviye arttıkça GGT ortalamasının arttığı saptanmıştır. Farkı yaratan grubu bulmak amacı ile yapılan post hoc tamhane testinde farkı yaratan grup saptanmamıştır.

Karaciğer yağlanma seviyesi ile ANGPTL-3 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Seviye arttıkça ANGPTL-3 ortalamasının arttığı saptanmıştır. Farkı yaratan grubu bulmak amacı ile yapılan post hoc tamhane testinde grade 1 olan hastaların grade 2 ve 3 hastalarından daha düşük ANGPTL-3 sahip olduğu saptanmıştır.

Tablo 11. Karaciğer Yağlanma Seviyesi ile Bağımsız Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		z	P
	Ortalama ± ss	Medyan	Ortalama ± ss	Medyan	Ortalama ± ss	Medyan		
Yaş (yıl)	35,76±9,4	36,00	42,11±14,1	39,50	45,29±9,5	49,00	4,163	0,125
Vücut ağırlığı (kg)	76,61±9,9	76,90	86,34±10,5	87,60	92,51±9,2	92,00	12,570	0,002
Boy uzunluğu (cm)	164,06±6,7	164,00	166,5±12,7	170,00	166,14±9,8	171,00	2,770	0,250
VKİ (kg/m ²)	28,45±3,8	28,10	31,04±3,5	31,40	33,5±1,5	33,80	8,187	0,017
Bel Çevresi (cm)	89,71±5,4	90,00	99,33±5,6	99,50	101±7	102,00	18,023	<0,001
Hepatik Steatoz Index	38,77±4,7	38,00	45,22±4,6	46,00	47,96±6,5	45,50	14,567	0,001
Fatty Liver Index	43,53±23,1	47,00	73,72±10,3	73,00	82,14±9,9	80,00	20,643	<0,001
AST (U/L)	17,65±4,7	16,00	23,06±7,8	21,50	25,43±10,5	24,00	6,875	0,032
ALT (U/L)	20,12±10,5	16,00	37±18,3	32,00	42,43±29,5	28,00	9,608	0,008
ALP (U/L)	71,76±16,6	69,00	74,06±19,7	80,50	79,86±18,1	76,00	0,916	0,633
GGT (U/L)	22,18±19,8	14,00	32,5±16,3	30,00	32,29±15,7	23,00	7,814	0,020
Direk Bilirubin (mg/dL)	0,19±0,1	0,20	0,19±0,1	0,20	0,23±0,1	0,20	0,178	0,915
Total Bilirubin (mg/dL)	0,48±0,2	0,40	0,54±0,3	0,50	0,66±0,5	0,40	0,490	0,783
WBC (10 ³ /μL)	6,85±1,7	6,70	8,1±2,5	8,20	8,4±1,8	8,50	3,886	0,143
HGB (g/ dL)	13,88±2,3	13,00	15,27±1,9	15,90	14,97±1,7	15,60	3,904	0,142
PLT (10 ³ /μL)	287,12±84,1	267,00	276,56±71,8	261,00	308,71±58,7	327,00	1,318	0,517
Albumin (g/ dL)	4,55±0,3	4,50	4,45±0,4	4,40	4,53±0,4	4,50	1,106	0,575
PT (sn)	12±0,7	12,00	11,81±0,7	11,80	11,9±0,7	11,70	0,726	0,696
INR	1,06±0,1	1,10	1,03±0	1,00	1,05±0	1,10	2,246	0,325
LDL (mg/dL)	116±35,8	105,00	129,11±37,1	134,00	135,71±33,4	138,00	1,783	0,410
TG (mg/dL)	149,41±74,1	150,00	177,39±73	162,50	201,29±80,4	214,00	2,745	0,253
Kolesterol (mg/dL)	183,06±36,5	181,00	196,33±42,5	198,50	204,43±36,7	204,00	1,875	0,392
HDL (mg/dL)	49,12±11,4	51,00	45,78±9,1	42,00	43,57±12,3	44,00	1,270	0,530
ANGPTL-3 (ng/ml)	1,741.35±719,8	1,578.8	3,412.35±1,895.9	2,912.1	4,429.28±1,119.4	4,400.9	18,313	<0,001

Yağlanma olmayanlarla grade 1 karşılaştırıldığında HSI değerinde anlamlı fark saptanmadı ancak grade1 ile grade 2 yağlanma olanlar karşılaştırıldığında grade2 yağlanması olanların daha yüksek HSI değeri olduğu görüldü (p=0,001)

Tablo 12. Karaciğer Yağlanma Seviyesi ile HSI Karşılaştırılması

Posthoc tamha

<i>Multiple Comparisons</i>							
Tamhane							
Bağımlı Değişken	(I) KC USG(YAĞLANMA YOK:0 YAĞLANMA VAR=GRADE1:1, GRADE2:2, GRADE3:3)	(J) KC USG(YAĞLANMA YOK:0 YAĞLANMA VAR=GRADE1:1, GRADE2:2, GRADE3:3)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
HSI	0	1	-3,6680	1,3472	,062	-7,461	,125
HSI	1	2	-6,4516*	1,5605	,001	-10,820	-2,083
HSI	1	3	-9,1866*	2,6953	,048	-18,306	-,067

Yağlanma olmayanlarla grade 1 karşılaştırıldığında FLI değerinde anlamlı fark saptanmadı ancak grade1 ile grade 2 yağlanma olanlar karşılaştırıldığında grade2 yağlanması olanların daha yüksek FLI değeri olduğu görüldü

Tablo 13. Karaciğer Yağlanma Seviyesi ile FLI Karşılaştırılması

Posthoc tamha

<i>Multiple Comparisons</i>							
Tamhane							
Dependent Variable	(I) KC USG(YAĞLANMA YOK:0 YAĞLANMA VAR=GRADE1:1, GRADE2:2, GRADE3:3)	(J) KC USG(YAĞLANMA YOK:0 YAĞLANMA VAR=GRADE1:1, GRADE2:2, GRADE3:3)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
FLI	0	1	-15,082	6,236	,133	-32,96	2,80
FLI	1	2	-30,193*	6,115	,000	-47,87	-12,51
FLI	1	3	-38,613*	6,751	,000	-58,13	-19,09

Yağlanma olmayan grupla grade 1 yağlanma olan grup arasında angptl-3 değerinde anlamlı fark olmamasına rağmen, yağlanma olan grupta seviye arttıkça ANGPTL-3 ortalamasının arttığı ve grade 1 olan hastaların grade 2 ve 3 hastalarından daha düşük ANGPTL-3 sahip olduğu saptandı.

Tablo 14. Karaciğer Yağlanma Seviyesi ile ANGPTL-3 Karşılaştırılması

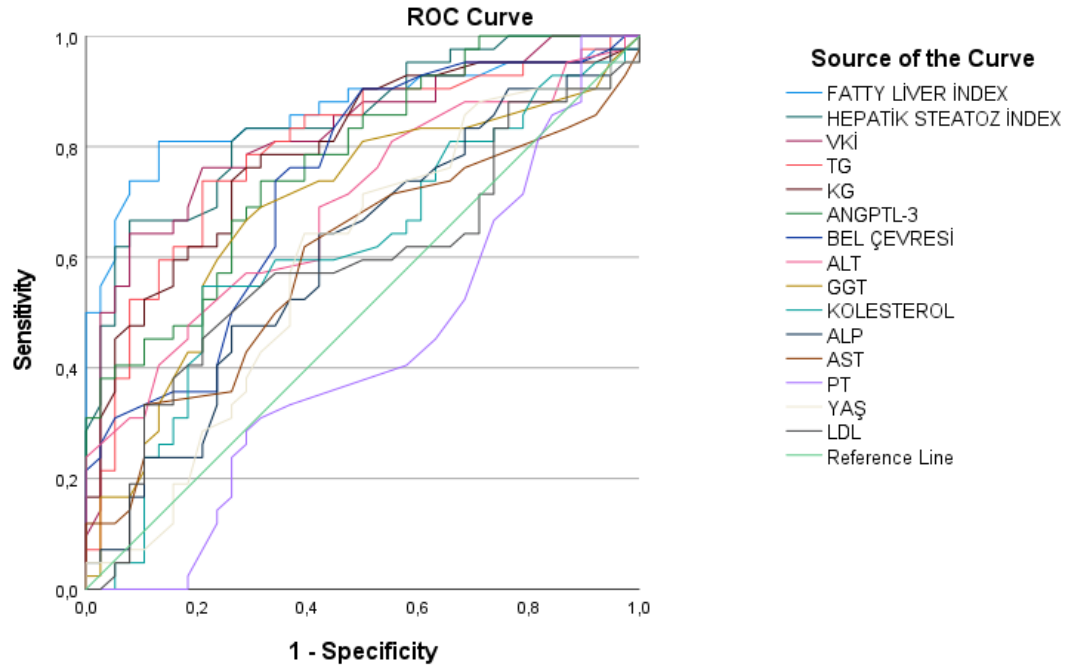
Posthoc tamha

<i>Multiple Comparisons</i>							
Tamhane							
Dependent Variable	(I) KC USG(YAĞLANMA YOK:0 YAĞLANMA VAR=GRADE 1:1, GRADE2:2, GRADE3:3)	(J) KC USG(YAĞLANMA YOK:0 YAĞLANMA VAR=GRAD E1:1, GRADE2:2, GRADE3:3)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
ANGPTL-3	0	1	- 187,52214	214,50102	,948	- 787,9971	412,9528
ANGPTL-3	1	2	- 1671,00193*	479,74838	,013	- 3056,8788	- 285,1251
ANGPTL-3	1	3	- 2687,93613*	457,71167	,002	- 4266,0691	- 1109,8032
ANGPTL-3	2	3	- 1016,93421	615,38968	,520	- 2826,4284	792,5600

Kruskall Wallis

Testlerin doğru tespit etme gücünü saptamada kullanılan ROC analizi Eğrisi Altında Kalan Alan (AUC) ile değerlendirilmektedir. Kabul edilebilir en küçük değer %50 (0.50) bunun altındaki değerler raslantısal sonuca işaret etmektedir. Çalışmamızda NAFLD yi ön görmede kullanılan değerler ROC analizinde değerlendirildiğinde Fatty Liver İndex, Hepatik Steatoz İndex, VKİ, TG, Vücut ağırlığı, ANGPTL-3, Bel Çevresi,

ALT ve GGT değerleri istatistiksel olarak anlamlı ve AUC değeri 0,5’den büyük saptanmıştır (Şekil-3, Tablo-9).



Şekil 3. ROC analizi AUC grafiği

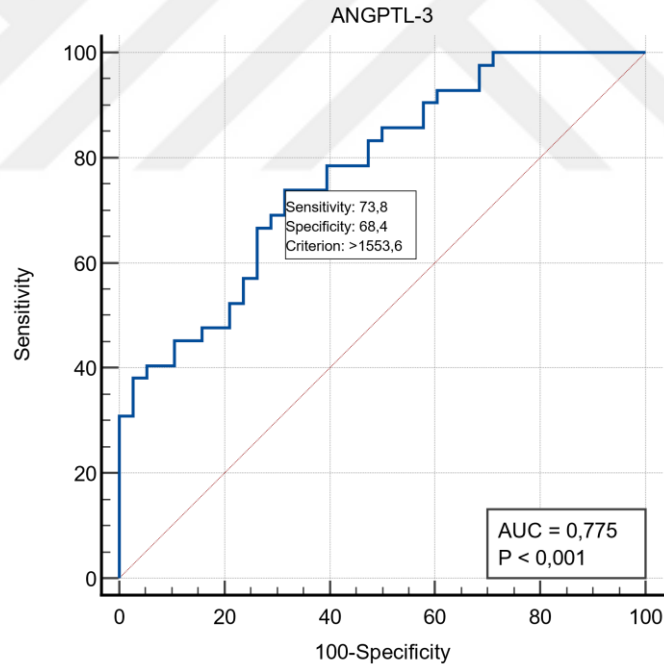
Tablo 15. NAFDL Varlığını Öngermede ROC Analizi

	AUC	Standart hata	p	95% güven aralığı	
				Alt	Üst
Fatty Liver İndex	0,865	0,043	<0,001	0,782	0,949
Hepatik Steatoz İndex	0,846	0,042	<0,001	0,763	0,929
VKİ (kg/m ²)	0,826	0,047	<0,001	0,734	0,917
TG (mg/dL)	0,795	0,051	<0,001	0,695	0,896
Vücut ağırlığı (kg)	0,793	0,050	<0,001	0,694	0,892
ANGPTL-3 (ng/ml)	0,775	0,051	<0,001	0,676	0,875
Bel Çevresi (cm)	0,733	0,056	<0,001	0,622	0,844
ALT (U/L)	0,692	0,059	0,003	0,577	0,807
GGT (U/L)	0,688	0,061	0,004	0,569	0,808
Kolesterol (mg/dL)	0,614	0,064	0,080	0,488	0,739
ALP (U/L)	0,606	0,064	0,103	0,481	0,73
AST (U/L)	0,597	0,064	0,134	0,472	0,723
PT (sn)	0,426	0,065	0,254	0,298	0,554
Yaş (yıl)	0,589	0,065	0,170	0,462	0,717
LDL (mg/dL)	0,588	0,065	0,177	0,46	0,715

Çalışma değişkeni olan ANGPTL-3 değerinin NAFLD varlığını saptaması amacı ile ROC analizi ile saptanan cut of değeri >1553,6 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu değer için spesifite değeri %68,42 sensitivite değeri %73,42 olarak saptanmıştır (Şekil-4, Tablo-16).

Tablo 16. ROC Analizi ANGPTL-3 Cut Off Değerleri

AUC	0,775
Standart hata	0,0509
Güven aralığı	0,668-0,861
z statistic	5,401
P	<0,0001
Youden index J	0,4223
Cutt off	>1553,6
Sensitivite	73,81
Spesifite	68,42
+ olabilirlik	2,34
- olabilirlik	0,38



Şekil 4. ANGPTL-3 ROC Analizi AUC Grafiği

NAFLD saptanması üzerine yapılan çok faktörlü logistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı model saptanmıştır ($p < 0,001$). Backward metodu (tüm değişkenler başta eklenip anlamsızlar modelden çıkartılarak) kullanımında VKİ, TG ve ANGPTL-3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı öngörücüler olarak saptanmıştır.

Modelin kapsayıcılığını açıklayan $R^2=0,613$ olarak saptanmıştır. VKİ değerinde bir standart sapmalık artışın NAFLD riskini 1,354 kat artırdığı saptanmıştır. TG değerinde bir standart sapmalık artışın NAFLD riskini 1,017 kat artırdığı saptanmıştır. ANGPTL-3 değerinde bir standart sapmalık artışın NAFLD riskini 1,001 kat artırdığı saptanmıştır (Tablo-17).

NAFLD saptanması üzerine yapılan çok faktörlü logistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı model saptanmıştır ($p<0,001$). Foward metodu (anlamlı değişkenler modele tek tek eklenerek) kullanımında Fatty Liver İndex ve ANGPTL-3 değerleri istatistiksel olarak anlamlı yordayıcılar saptanmıştır. Modelin kapsayıcılığını açıklayan $R^2=0, 0,567$ olarak saptanmıştır (Tablo-18).

Fatty Liver İndex değerinde bir standart sapmalık artışın NAFLD riskini 1,062 kat artırdığı saptanmıştır. ANGPTL-3 değerinde bir standart sapmalık artışın NAFLD riskini 1,001 kat artırdığı saptanmıştır.

Tablo 17. NAFLD Çoklu Regresyon Analizi Backward Metodu

		Beta	Standart hata	Wald	p	Standart beta	95% güven aralığı	
							Alt	Üst
Backward	VKİ (kg/m²)	0,303	0,103	8,709	0,003	1,354	1,107	1,656
	TG (mg/dL)	0,017	0,006	7,958	0,005	1,017	1,005	1,029
	ANGPTL-3 (ng/ml)	0,001	0,000	5,236	0,022	1,001	1,000	1,002
	Constant	-12,371	3,051	16,445	<0,001	0,000		

Tablo 18. NAFLD Çoklu Regresyon Analizi Forward Metodu

		Beta	Standart hata	Wald	p	Standart beta	95% güven aralığı	
							Alt	Üst
Foward	ANGPTL-3 (ng/ml)	0,001	0,000	4,050	0,044	1,001	1,000	1,001
	Fatty Liver İndex	0,060	0,015	16,685	<0,001	1,062	1,032	1,093
	Constant	-3,952	0,929	18,104	<0,001	,019		

ANGPTL-3 ile Hepatik Steatoz İndex, Fatty Liver İndex, vücut ağırlığı, CKİ, Bel çevresi arasındna orta şiddette, ALT arasında zatif; pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo-19).

Tablo 19. Sayısal Değişkenlerin Korelasyonu

		ANGPTL-3	Hepatik Steatoz İndex	Fatty Liver İndex
ANGPTL-3 (ng/ml)	r	1,000	0,466	0,468
	p	.	<0,001	<0,001
Hepatik Steatoz İndex	r	0,466	1,000	0,779
	p	<0,001	.	<0,001
Fatty Liver İndex	r	0,468	0,779	1,000
	p	<0,001	<0,001	.
Yaş (yıl)	r	0,007	0,128	0,139
	p	0,948	0,259	0,220
Vücut ağırlığı (kg)	r	0,514	0,639	0,754
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Boy uzunluğu (cm)	r	0,168	-0,111	0,208
	p	0,136	0,325	0,065
VKİ (kg/m ²)	r	0,492	0,796	0,704
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Bel Çevresi (cm)	r	0,479	0,500	0,749
	p	<0,001	<0,001	<0,001
AST (U/L)	r	0,189	0,369	0,468
	p	0,093	0,001	<0,001
ALT (U/L)	r	0,272	0,629	0,653
	p	0,015	<0,001	<0,001
ALP (U/L)	r	0,196	0,216	0,289
	p	0,082	0,054	0,009
GGT (U/L)	r	0,209	0,385	0,703
	p	0,062	<0,001	<0,001
Direk Bilirubin (mg/dL)	r	-0,012	0,026	0,143
	p	0,917	0,821	0,206
Total Bilirubin (mg/dL)	r	-0,011	-0,030	0,157
	p	0,923	0,794	0,164
WBC (10 ³ /μL)	r	-0,036	0,078	0,238
	p	0,753	0,491	0,034
HGB (g/ dL)	r	0,103	0,004	0,299
	p	0,362	0,974	0,007
PLT (10 ³ /μL)	r	0,100	0,213	0,158
	p	0,379	0,058	0,161
Albumin (g/ dL)	r	-0,092	-0,257	-0,202
	p	0,416	0,021	0,073
PT (sn)	r	-0,106	-0,076	-0,147
	p	0,348	0,501	0,194
INR	r	-0,050	-0,083	-0,127
	p	0,659	0,467	0,261
LDL (mg/dL)	r	0,084	0,169	0,213
	p	0,457	0,134	0,058
TG (mg/dL)	r	0,149	0,506	0,709
	p	0,188	<0,001	<0,001
Kolesterol (mg/dL)	r	0,075	0,189	0,223
	p	0,511	0,093	0,047
HDL (mg/dL)	r	-0,097	-0,200	-0,438
	p	0,390	0,075	<0,001

5.TARTIŞMA

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) NASH'e, siroza ya da HCC'ye kadar ilerleyebilen bir durum olup dünyada obezitenin hızla artış göstermesi, toplumdaki bireylerin yaşlanmaları ve yaşam tarzlarının hareketsiz olması nedeni ile dünya genelinde bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir (90). NAFLD, günümüzde karaciğere sekonder ölümlere en hızlı büyüyen katkıda bulunmakta iken 2030'da dünyada nüfusun üçte birini etkileyebilecek duruma gelmesi beklenmektedir (91). NAFLD'ye bağlı mortalite riskinin artması dışında DM ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi komorbiditelere de neden olmaktadır (92). NAFLD bazı metabolik bozuklukların progresyonundan primer sorumlu olup aslında erken bir hepatik belirti olarak kabul edilmektedir (2, 20).

Anjiyopoyetin benzeri proteinler (ANGPTL'ler) 3, 4 ve 8'in, KVH için bir risk faktörü olan metabolik hastalıkların progresyonuna katkıda bulunduğu bildirilmektedir. ANGPTL-3 çoğunlukla karaciğerde sentezlenir ve salgılanır iken ANGPTL-4 ve ANGPTL-8 ayrıca yağ dokusu gibi diğer dokularda da eksprese edilmektedir (7). Beslenmeden sonra aktive edilen ANGPTL-3, N-terminali sarmal alanı yoluyla doğrudan bağlanma yoluyla LPL'yi inhibe eder ve ardından aktif LPL dimerlerini ANGPTL-8'in yardımıyla inaktif monomerlere ayrıştırarak lipoprotein depolamasının artmasına neden olmaktadır (93). Yapılan çalışmalarda ANGPTL-3'ün bir LPL baskılayıcı olduğunu ve in-vivo lipid metabolik süreçlerinin düzenlenmesinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Genetik ve klinik çalışmalarda ANGPTL-3 eksikliğinin ya da fonksiyon kaybının TG ve LDL düzeylerini ve lipid düzensizliği ve aterosklerotik kardiyovasküler olay riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (94, 95). Bu bulgular hepatokin ANGPTL-3'ün lipoprotein metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olarak görev yaptığını ve aterosklerozun tedavisinde büyük potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (7).

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) prevalansı yüksek olup neden olacağı sonuçlar göz önüne alındığında erken teşhis ve yaşam tarzı müdahalelerine erken başlanması çok önemlidir. USG karaciğer steatozunu tespit edebilmek için kullanılan esas yöntem olarak kabul edilmektedir (96). Karaciğer transaminaz yüksekliği olan bireyler karaciğer statozundan şüphelenilerek USG'ye yönlendirilmekte olmasına rağmen hastaların yaklaşık %80'inin normal karaciğer fonksiyon testleri olduğu bildirilmiştir (97). Hastalığın histolojik değerlendirmesinde ise altın standart biyopsi yöntemi olup

major komplikasyonları olan invaziv bir işlemdir (98). Günümüzde klinik araştırmalar karaciğer gibi metabolik dokularda ANGPTL-3'ün hormonal ve moleküler düzenlemeleri üzerine yapılmaya başlanmıştır. ANGPTL-3 ile NAFLD arasında bir ilişki olup olmadığı ve ANGPTL'nin NAFLD patogenezindeki etkisi ise halen net değildir. ANGPTL-3'ün deneysel olarak indüklenen inaktivasyonunun hepatosteatozu azalttığı bazı çalışmalarda bildirilmiş olmasına rağmen arasındaki ilişki net değildir (10). Bir çalışmada NAFLD farelerinde ANGPTL-3 inhibisyonu ile hepatik lipid birikiminin ve karaciğer hasarının geriletebildiği gösterilmiştir. Bu durum ANGPTL-3 proteininin NAFLD hastalarında erken tanı ve tedavideki önemine dikkat çekmiştir (11). Bu nedenle NAFLD'yi belirleyebilmek için güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır. Erken evrelerinde NAFLD tanısının saptanması için çalışmalar devam etmekte olup validasyonu tamamlanmış bir laboratuvar testi henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada oldukça sık görülmekte olan son dönem karaciğer yetmezliği, HCC gibi karaciğer hastalıklarına ilerleme riski bulunan NAFLD ile ANGPTL-3 arasındaki klinik ilişkinin araştırılması amacıyla görüntülemeleri ve tetkikleri yapılan USG incelemesi ile NAFLD tanısı olan 42 hasta ve benzer özelliklerde 38 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 80 hasta dahil edilmiştir.

Metabolik risk faktörleriyle birlikte yaş ve cinsiyet NAFLD gelişimine önemli derecede etki eden risk faktörleri olarak kabul görmektedir. NAFLD erkeklerde ve ileri yaşlarda daha sıktır. Hastalar genellikle 40-50'li yaşlarda tanı almakta olup yaş ilerledikçe hastalığın prevalansı artmaktadır (99). VKİ'nin ve bel çevresinin hem NAFLD varlığı hem de hastalığın progresyonu ile pozitif korelasyon olduğu gösterilmiş olup obezite NAFLD için ana risk faktörü olarak kabul edilmektedir (100). Sipahi ve ark.'nın (101) yapmış olduğu çalışmada VKİ, kilo ve vücut yağ yüzdesiyle NAFLD arasında güçlü bir korelasyon saptamıştır. Lédinghen ve ark.'ının (102) araştırmasında hepatosteatoz değerlerinin yaş, kilo, VKİ ve bel çevresinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. NAFLD öngöstergesi olarak antropometrik ve biyokimyasal indekslerin rolünü inceleyen bir çalışmaya katılan 104 bireyin %49'u erkek ve %51'i kadın olup ortalama yaşları 38.05 ± 10.68 yıl olarak bildirilmiştir (103). Summart ve ark.'ı (104) tarafından Tayland'da yapılan bir çalışmada, NAFLD sıklığının kadınlarda (özellikle postmenopozal dönemde) erkeklere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Eguchi ve ark.'ı (105) tarafından Japonya'da yapılan araştırmada ise erkeklerde NAFLD görülme

sıklığının kadınlara göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamıza katılan hastaların %43,75'i erkek ve %56,25'i kadın olup olgu ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından farklılık bulunmadı. Hastaların yaş ortalaması $38,5 \pm 12,3$ yıl, VKİ'nin ortalaması $28,18 \pm 4,1$ kg/m², bel çevresi ortalama $92,37 \pm 8,2$ cm olarak saptandı. Ayrıca karaciğer yağlanma seviyesi arttıkça vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi ortalamasının arttığı belirlendi. Çalışmalar arasında değerler anlamında farklılıkların olmasının nedeni çalışmaya katılan popülasyonların antropometrik ölçümlerinin birbirinden farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Spesifik semptom ve laboratuvar bulgularının olmayışı hastalığın tanısında radyolojik incelemelerin önemini artırmaktadır. Buna rağmen USG, BT ve MR'nin yağlı karaciğer hastalığındaki tanı değeri daha çok yağlanmanın saptanması ile sınırlı kalmaktadır. Steatoz sıklıkla grade I-III arasında derecelendirilerek kullanılmakla beraber bu derecelendirmenin klinik önemi bulunmamaktadır (106). AST ve ALT değerleri 250 IU/L' yi geçmemektedir. NASH'da bile transaminaz düzeyleri normal olabilmektedir. AST/ALT oranı genellikle < 1 olup transaminazların yükseklik düzeyiyle hepatik inflamasyon ve fibrozis derecesi arasında bir ilişki bulunmamaktadır (107). Dislipidemi NAFLD tablosuna sıklıkla eşlik etmekte olup özellikle TG yüksekliğinin ve HDL seviyelerindeki düşüklüğün hepatosteatozu olan hastalarda daha sık görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. NAFLD'de hepatositlerde görülen artmış TG birikiminin esas patofizyolojik tablolardan biri olduğu düşünülmektedir (108). İspirlioğlu ve ark.'nın (109) hepatosteatozu olan hastalarla yapmış olduğu çalışmada %44,5'i grade 1, %43,4'ü grade 2 ve %12'si grade 3 olarak bildirilmiştir. İmamoğlu ve ark.'nın (110) araştırmasında serum ALT değerleri karaciğerdeki yağlanma şiddetinin artışı ile anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Li ve ark.'nın (111) yapmış olduğu bir çalışmada ise hepatosteatozu olanlarda TG seviyelerinin daha yüksek, HDL seviyelerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde Tomizawa ve ark.'ı (112) da TG seviyelerini hepatosteatozu olanlarda daha yüksek bildirmişlerdir. Toledo ve ark.'nın (113) hepatosteatoz ve dislipidemi arasındaki ilişkiyi incelemiş olduğu çalışmada steatoz şiddetinin artmasıyla TG değerlerinin de arttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların karaciğer USG değerleri incelendiğinde NAFLD olan olgularda %40,47'sinde grade 1, %42,8'sinde grade 2 ve %16,6'sında grade 3 karaciğer yağlanması saptanmış

olup bu bireylerde ALT, GGT, TG düzeylerinin de kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca karaciğer yağlanması olanlarda AST, ALT, GGT ortalama değerlerinin de arttığı tespit edildi. Literatür incelendiğinde sonuçlarımızın diğer çalışmalarla uyumlu olduğu ve beklenildiği gibi geldiği görülmektedir.

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) son on yıl içerisinde belirgin bir artış göstermekte olup özellikle batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenlerinden biri haline gelmiştir (114). Bu nedenle NAFLD için non-invaziv, klinikte ve sahada kolay erişilebilir verilere dayanan tarama testlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. İtalya’da lipid birikim ürünü (LAP), Güney Kore’de hepatik steatoz indeksi (HSI), Çin’de yağlı karaciğer hastalığı indeksi (FLI) ve ABD’de Framingham steatoz indeksi (FSI) gibi indeksler NAFLD varlığını tahmin edebilmek amacıyla geliştirilmiştir (52). FLI başta olacak şekilde HSI, LAP ve FSI gibi algoritmalar büyük epidemiyolojik araştırmalarda hepatik steatoz taramasında kullanılabileceği bildirilmiştir (61). Fakat bu indekslerin ülkemizde NAFLD için öngösterge olarak geçerlik ve güvenilirliğini inceleyen araştırmalar devam etmektedir. Biz çalışmamızda NAFLD olan bireylerin HSI, FLI ve ANGPTL-3 değerlerini inceleyerek aralarındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık. Literatür incelendiğinde NAFLD hastalarında indekslerle ilgili çalışmalar ya da bu hastalardaki ANGPTL-3 düzeyleriyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ancak hem indeksler hem de ANGPTL-3 düzeylerini birlikte inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız bu özellikleri taşıyan öncü bir çalışmadır.

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) tanısında FLI, HSI, LAP, VAI ve trigliserit/glikoz indeksinin performanslarının karşılaştırıldığı araştırmada FLI ve HSI’nın, hepatik steatoz tahmininde diğer algoritmalarla kıyaslandığında en iyi ayırım gücüne sahip oldukları bildirilmiştir (115). HSI skorunun 36’dan büyük olması %92,4 özgüllükle NAFLD tanısından şüphelendirmekte iken 30’un altındaki değerlerde %93,1 duyarlılık ile tanısını dışladığı saptanmıştır (98). FLI ise bel çevresi, VKİ, TG ve GGT içerikli bir algoritma olup değerlendirilmesi ve uygulaması kolay olan bir ölçümdür (62). Genel ve büyük epidemiyolojik çalışmalarında NAFLD’yi saptayabilmek için pratik, güvenilir ve ekonomik bir teknik indeks olduğu doğrulanarak kabul edilmiştir (18). FLI’nın 30’dan küçük olması durumunda %87 duyarlılıkla dışlama kriteri olarak kullanılabileceği ve 60’dan büyük olması durumunda da %86 özgüllükle NAFLD’yi saptayabildiği gösterilmiştir (62). Ülkemizde NAFLD’nin öngöstergesi olarak

antropometrik ve biyokimyasal indekslerin performansının değerlendirildiği bir çalışmada FLI değerleri erkeklerde 40.78 ± 5.74 ve kadınlarda 43.13 ± 6.34 , HSI değerleri erkeklerde 46.74 ± 6.98 ve kadınlarda 49.20 ± 6.60 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda FLI değeri ortalama $46,54 \pm 26,7$, HSI değeri ortalama $39,28 \pm 6,7$ olarak bulunmuş olup yağlanma olan gruptaki erkeklerin HSI ortalaması $43,96 \pm 7$, kadınlardaki HSI ortalaması $42,09 \pm 4,9$ olup anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda yağlanma olan erkeklerdeki FLI ortalaması $71,23 \pm 20,8$, kadınlardaki FLI ortalaması $53,75 \pm 22,7$ olup erkeklerdeki FLI ortalaması kadınlardaki FLI ortalamasından daha yüksek saptanmıştır. FLI'nın erkek cinsiyette daha yüksek olmasının nedeni bu indeksin en çok bel çevresinden etkilendiği bilinmekte olup bizim çalışmamızda da erkeklerde bel çevresinin kadınlara göre anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda karaciğer yağlanma seviyesi ile Hepatik Steatoz Index karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Yağlanma olmayan grupla grade 1 yağlanma olan grup arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, yağlanma olan grupta seviye arttıkça Hepatik Steatoz Index ortalamasının arttığı ve grade 1 olan hastaların grade 2 ve 3 hastalarından daha düşük Hepatik Steatoz Indexe sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda karaciğer yağlanması olanlar ile olmayanlar Fatty Liver Index skoru ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Yağlanma olmayan grupla grade 1 yağlanma olan grup arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, yağlanma olan grupta seviye arttıkça Fatty Liver Index ortalamasının arttığı ve grade 1 olan hastaların grade 2 ve 3 hastalarından daha düşük Fatty Liver Index sahip olduğu saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde ANGPTL-3 seviyelerinin dislipidemi, insülin direnci, KVVH, PKOS gibi hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmalar olduğu görülmektedir. NAFLD ile ANGPTL-3 ilişkisini araştıran çalışmaların ise yetersiz olduğu gözlemlenmiştir.

İnflamasyonun obezite ya da bozulmuş glikoz metabolizması gibi metabolik hastalıkların progresyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir (116). Conroy ve ark.'nın (117) yapmış olduğu bir çalışmada viral inflamatuvar bir hastalık olan dang hemorajik ateşi olan hastalarda serum ANGPTL-3 düzeylerinin arttığı saptanmış olup bu bulgunun ANGPTL-3 düzeyleri ile inflamasyon arasındaki bağlantısını destekledikleri vurgulanmıştır. ANGPTL-3 lipoprotein lipazı inhibe eden bir hepatokin olup deneysel olarak indüklenen

inaktivasyonu sonucunda hepatosteatozu azaltacağı savunulmaktadır (10). Japonya’da yapılan bir çalışmada dolaşımdaki ANGPTL-3 seviyelerinin arttığında karaciğer fonksiyon bozukluklarına neden olduğu ve inflamasyonla da pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yüksek ANGPTL-3 düzeyleri, yüksek AST ve GGT düzeyleri karaciğer yetmezliğiyle pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (118). Yapılan başka bir çalışmada ANGPTL-3 mutasyonu olan insanlarda serum ANGPTL-3 protein seviyelerinin azaldığında TG, LDL ve HDL’nin de azaldığı bildirilmiştir (94). Yapılmış olan bir klinik klinik çalışmada monoklonal antikorlar ya da antisens oligonükleotidler kullanılarak ANGPTL-3’ün baskılanması sağlandığında altta yatan mekanizma açıklığa kavuşturulmamış olmasına rağmen bu bireylerde dolaşımdaki LDL ve TG düzeylerinin de azaldığı gösterilmiştir (11, 94, 119). Çin’de 51 sağlıklı ve 52 NAFLD tanısı olan toplam 103 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada NAFLD’li olanlarda olmayanlara göre ANGPTL-3 seviyelerinin azaldığı sonucuna ulaşılmış olup ANGPTL-3 düzeylerinin ALT ve GGT ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir. ANGPTL-3 için ROC eğrisinin altındaki alan 0,746 bulunmuştur (120). Yılmaz ve ark.’nın (121) yaptığı çalışmada da NASH’i olanların sağlıklı bireylere göre ANGPTL-3 düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmış olup ROC eğrisinin altındaki alan 0,758 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada ANGPTL-3 ile HOMA-IR’ın anlamlı ve pozitif bir ilişki içinde olduğu belirtilmiş olup yaş, cinsiyet, VKİ, HOMA-IR, AST ve ALT dahil olacak şekilde potansiyel karıştırıcı faktörler dikkate alındığında 400,5 ng/ml’lik cut-off değerinin üzerindeki ANGPTL-3 düzeylerinin anlamlı ve bağımsız bir şekilde belirli NASH varlığıyla ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmışlardır. NAFLD’de gözlemlenen ANGPTL-3’teki sürekli artışın bu ortamda prognostik bir öneme sahip olup olmadığını değerlendiremedikleri için yapılacak araştırmalarda bu konunun ele alınması gerektiğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda hastaların ANGPTL-3 değeri ortalama $2,263.44 \pm 1,505.8$ olarak saptanmış olup yağlanma olmayan grupta grade 1 yağlanma olan grup arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, yağlanma olan grupta grade 1 olan hastaların grade 2 ve 3 hastalarından daha düşük ANGPTL-3 seviyesine sahip olduğu saptandı. NAFLD’yi ön görmede kullanılan değerleri ROC analizinde değerlendirdiğimizde FLI, HSI, VKİ, TG, vücut ağırlığı, ANGPTL-3, bel çevresi, ALT ve GGT değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup eğiri altında kalan alan 0,5’den büyük saptandı. ROC analizi ile saptanan cut-off değeri ise $>1553,6$ olarak

bulundu. Bu değerin spesifite değeri %68,42 iken sensivite değeri %73,42 idi. Ayrıca alışmamızda ANGPTL-3 değerinde bir standart sapmalık artışın NAFDL riskini 1,001 kat artırdığı, FLI ve ANGPTL-3 değerlerinin birbirlerinin anlamlı yordayıcıları olduğu sonucuna ulaşıldı. ANGPTL-3 ile HSI, FLI, vücut ağırlığı, VKİ, bel evresi, ALT arasında da pozitif korelasyon olduğu görüldü. Literatürde farklı sonuçların bulunmasının örneklem büyüklüğünden ve popülasyonların farklılıklarından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. NAFLD hastalarında değişen serum ANGPTL-3 düzeylerinin bu hastalarda mRNA'nın karaciğerdeki ekspresyonuna bağlı olabileceği de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimiz zaman; Karaciğerde yağlanması olanlarda ANGPTL-3 değerinin daha yüksek olduğu ve belirli bir cut-off değeri elde ettiğimiz bu çalışmanın daha çok hastayla çok merkezli çalışmalar yapılması için bir ön araştırma olabileceği sonucuna varılmıştır.

Karaciğerde yağlanması olanlarda ANGPTL-3 değerinin yüksek olması hipotezimizi destekler nitelikte olmasına rağmen ANGPTL-3 değerinde bir standart sapma artışın NAFLD riskini 1,001 kat arttırması daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir. NAFLD'yi ön görmede kullanılan değerleri ROC analizinde değerlendirdiğimizde ise FLI, HSI, VKİ, TG, vücut ağırlığı, ANGPTL-3, bel çevresi, ALT ve GGT değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup eğri altında kalan alan 0,5'den büyük saptandı. ROC analizi ile saptanan cut-off değeri ise >1553,6 olarak bulundu. Bu değer için spesifite değeri %68,42 iken sensitivite değeri %73,42 olup oluşturduğumuz modelin kullanılabilir olduğunu göstermektedir. ANGPTL-3 ile HSI, FLI, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, ALT arasında da pozitif korelasyon saptamamız FLI ve HSI ile NAFLD saptanmış olan hastalarda ANGPTL-3 seviyesini yüksek beklediğimiz hipotezimizi desteklemektedir. NAFLD hastalarında değişen serum ANGPTL-3 düzeylerinin bu hastalarda mRNA'nın karaciğerdeki ekspresyonuna bağlı olabileceği de göz önünde bulundurulması gerekmekte olup bu ekspresyona neden olabilecek başka faktörlerde düşünülerek daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç olarak ANGPTL-3 düzeyinin NAFLD tanısında kullanılabileceğini ama bilinmeyen bağımsız faktörler olabileceği ihtimali göz önüne alınarak çok merkezli, benzer özellikteki popülasyonlarla daha geniş çaplı araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Michael P Curry MHA, MD, FRCPI. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Overview of serologic tests and imaging examinations Jul 2022. [Available from: www.uptodate.com/contents/noninvasive-assessment-of-hepatic-fibrosis-overview-of-serologic-tests-and-imaging-examinations?source=history.
2. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15(1):11-20.
3. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG ve ark. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107:1103–9.
4. Charatcharoenwithaya, P., Lindor, K. D., & Angulo, P. (2012). The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*, 57, 1925-1931.
5. Ratzu V, Charlotte F, Heurtier A ve ark. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128:1898–906.
6. Fennoun, H., Mansouri, S. E., Tahiri, M., Haraj, N. E., Aziz, S. E., Hadad, F., Hliwa, W., Badr, W., & Chadli, A. (2020). Interest of hepatic steatosis index (HSI) in screening far metabolic steatopathy in patients with type 2 diabetes. *The Pan African medical journal*, 37, 270.
7. Kersten S. (2017). Angiopoietin-like 3 in lipoprotein metabolism. *Nature reviews. Endocrinology*, 13(12), 731-739.
8. Chen, P. Y., Gao, W. Y., Liou, J. W., Lin, C. Y., Wu, M. J., & Yen, J. H. (2021). Angiopoietin-Like Protein 3 (ANGPTL3) Modulates Lipoprotein Metabolism and Dyslipidemia. *International journal of molecular sciences*, 22(14), 7310.
9. Hu, X., Fan, J., Ma, Q., Han, L., Cao, Z., Xu, C., Luan, J., Jing, G., Nan, Y., Wu, T., Zhang, Y., Wang, H., Zhang, Y., & Ju, D. (2022). A novel nanobody-heavy chain antibody against Angiopoietin-like protein 3 reduces plasma lipids and relieves nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of nanobiotechnology*, 20(1), 237.
10. Barchetta, I., Cimini, F. A., Chiappetta, C., Bertocchini, L., Ceccarelli, V., Capoccia, D., ... & Cavallo, M. G. (2020). Relationship between hepatic and

- systemic angiopoietin-like 3, hepatic Vitamin D receptor expression and NAFLD in obesity. *Liver International*, 40(9), 2139-2147.
11. Graham, M. J., Lee, R. G., Brandt, T. A., Tai, L. J., Fu, W., Peralta, R., ... & Tsimikas, S. (2017). Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *New England Journal of Medicine*, 377(3), 222-232.
 12. Mavrogiannaki AN, Migdalis IN. Nonalcoholic Fatty liver disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease: newer data. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:450639.
 13. Chalasani N, Younossi Z. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. 2018;67(1):328-57.
 14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
 15. Kaya E, Yılmaz Y. Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey. *Turkish J Gastroenterology* 2019;30:865–871.
 16. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiology* 2013;28:169–180.
 17. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, van Rooij FJ, Hofman A, Stricker BH, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *J Hepatology* 2012;57:1305-1311.
 18. Festi, D., Schiumerini, R., Marzi, L., Di Biase, A. R., Mandolesi, D., Montrone, L., ... & Colecchia, A. (2013). the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease—availability and accuracy of non-invasive methods. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 37(4), 392-400.
 19. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *Jama*. 2020;323(12):1175-83.
 20. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *Journal of Hepatology*. 2019;70(3):531-44.

21. Kalia HS, Gaglio PJ. The Prevalence and Pathobiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients of Different Races or Ethnicities. *Clinics in Liver Disease*. 2016;20(2):215-24.
22. Lomonaco, R., Ortiz-Lopez, C., Orsak, B., Webb, A., Hardies, J., Darland, C., ... & Cusi, K. (2012). Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 55(5), 1389-1397.
23. Day CP, James OF. *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* Elsevier; 1998.
24. Perry RJ, Kim T, Zhang XM, Lee HY, Pesta D, Popov VB, Zhang D, Rahimi Y, Jurczak MJ, Cline GW, Spiegel DA, Shulman GI. Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver-targeted mitochondrial uncoupler. *Cell Metab* 2013 Nov 5;18:740-8.
25. Dowman J, Tomlinson J, Newsome P. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Q J Med* 2010;103:71-83.
26. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, vd. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1585-92.
27. Sargin H, Sargin M, Gozu H, Orcun A, Baloglu G, Ozisik M, Seker M, Uygur-Bayramicli O. Is adiponectin level a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic male patients? *World J Gastroenterol*. 2005;11:5874- 7.
28. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001 Apr;120:1183-92.
29. Asaoka Y, Terai S, Sakaida I, Nishina H. The expanding role of fish models in understanding nonalcoholic fatty liver disease. *Dis Model Mech*. 2013 ;6:905-14.
30. Ilan Y. Leaky gut and the liver: A role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:2609-18.
31. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Molecular Mechanisms and New Treatment Strategies for Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) .*Int. J. Mol. Sci*. 2014;15:7352-7379.

32. Özkaya, M., Demirbaş, B., Çulha, C., Altunkeser, A., Çakal, E., Çiftçi, A., ... & Yalçın, A. R. A. L. (2003). Tip 2 diabetes mellitus ve hepatosteatoz. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2(2).
33. Hatzigelaki, E., Paschou, S. A., Schön, M., Psaltopoulou, T., & Roden, M. (2022). Nafld and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations. *Trends in Endocrinology & Metabolism*.
34. Wang, C., Niu, Q., Lv, H., Li, Q., Ma, Y., Tan, J., & Liu, C. (2020). Elevated TPOAb is a strong predictor of autoimmune development in patients of type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a case-control study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 4369-4378.
35. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and the Role of antioxidants. *Nutrition Reviews* 2002;60:289-293.
36. Bambha K, Belt P, Abraham M, Wilson LA, Pabst M, Ferrell L, UnalpArida A, Bass N. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Research Group. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55:769-780.
37. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, Bohon A, Zografakis JG, Dan A. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:137- 141.
38. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatology* 2015;62:47-64.
39. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460–468.
40. Wu KT, Kuo PL, Su SB, Chen YY, Yeh ML, Huang CI, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol* 2016;10:420-425.
41. King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *The American Journal of Cardiology* 2003;92:1335-9.
42. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, Shieh Morteza M, Yokoo T, Chavez A, Middleton MS, Sirlin CB. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136:1585–1592.

43. Park KS, Lee YS, Park HW, Seo SH, Jang BG, Hwang JY, et al. Factors associated or related to with pathological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Intern Med* 2004; 19:19-26.
44. Loomba R, Schork N, Chen CH, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology* 2015;149:1784.
45. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014;5:4309.
46. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015;61:506–514.
47. Ucar, F., Sezer, S., Erdogan, S., Akyol, S., Armutcu, F., & Akyol, O. (2013). The relationship between oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: Its effects on the development of nonalcoholic steatohepatitis. *Redox report*, 18(4), 127-133.
48. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387– 95.
49. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55:77.
50. Oruc N, Ozutemiz O, Yuce G et al. Serum procalcitonin and CRP levels in non-alcoholic fatty liver disease: a case control study. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 16.
51. Schwenzer, Nina F., et al. "Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance." *Journal of hepatology* 51.3 (2009): 433-445.
52. Zhu J, He M, Zhang Y, Li T, Liu Y, Xu Z, Chen W. Validation of simple indexes for nonalcoholic fatty liver disease in western China: a retrospective cross-sectional study. *Endocr J* 2018;65:373-381.
53. Springer F, Machann J, Claussen CD, et al. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J Gastroenterol* 2010; 16:1560.

54. Kinner S, Reeder SB, Yokoo T. Quantitative imaging biomarkers of NAFLD. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1337–1347.
55. Neuschwander-Tetri, Brent A., and Stephen H. Caldwell. "Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference." *Hepatology* 37.5 (2003): 1202-1219.
56. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatology* 2016;64:1388.
57. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41:1313.
58. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810-20.
59. Tamaki N, Kurosaki M, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, Izumi N. Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C. *J Viral Hepatology* 2013;20:72-6.
60. Miele L, De Michele T, Marrone G, Antonietta Isgrò M, Basile U, Cefalo C, Biolato M, Maria Vecchio F, Lodovico Rapaccini G, Gasbarrini A, Zuppi C, Grieco A. Enhanced liver fibrosis test as a reliable tool for assessing fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in a clinical setting. *Int J Biol Markers* 2017;32:397-402.
61. Motamed N, Nikkhah M, Karbalaie Niya MH, Khoonsari M, Perumal D, Ashrafi GH, et al. The ability of the Framingham steatosis index (FSI) to predict nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A cohort study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(6):101567.
62. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC gastroenterology.* 2006;6(1):1-7.

63. Lee J-H, Kim D, Kim HJ, Lee C-H, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42(7):503-8.
64. M. Stepanova, N. Rafiq, H. Makhoul et al., “Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD),” *Digestive Diseases and Sciences* 2013;58:3017–3023.
65. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 79– 104.
66. McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic Fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:401-409.
67. Cobo Martin M, Fernandez Gil P, Crespo J. Treatment of fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:229-38. .
68. Nakahara T, Hyogo H, Kimura Y, Ishitobi T, Arihiro K, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Efficacy of rosuvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dislipidemi:An open label, pilot study. *Hepatol Res* 2012;42:1065-72.
69. Ramirez-Tortosa MC, Ramirez-Tortosa CL, Mesa MD, Granados S, Gil A, Quiles JL. Curcumin ameliorates rabbits's steatohepatitis via respiratory chain, oxidative stress, and TNF-alpha. *Free Radic Biol Med* 2009;47:924– 931.
70. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021. [Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas-presentation/>].
71. Cholanckeril G, Ahmed A. Alcoholic liver disease replaces hepatitis C virus infection as the leading indication for liver transplantation in theUnited States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1356-8.
72. Cotter TG, Charlton M. Nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2020;26:141-59.
73. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2016;65(8):1017-25.

74. Chan WK, Treeprasertsuk S, Imajo K, Nakajima A. Clinical features and treatment of nonalcoholic fatty liver disease across the Asia Pacific region-the GO ASIA initiative. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2018;47(6):816-25.
75. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40.
76. Angulo, P., Kleiner, D. E., Dam-Larsen, S., Adams, L. A., Bjornsson, E. S., Charatcharoenwitthaya, P., ... & Bendtsen, F. (2015). Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 149(2), 389-397.
77. Sayiner, M., Otgonsuren, M., Cable, R., Younossi, I., Afendy, M., Golabi, P., ... & Younossi, Z. M. (2017). Variables associated with inpatient and outpatient resource utilization among Medicare beneficiaries with nonalcoholic fatty liver disease with or without cirrhosis. *Journal of clinical gastroenterology*, 51(3), 254.
78. Carbone, C., et al., Angiopoietin-Like Proteins in Angiogenesis, Inflammation and Cancer. *Int J Mol Sci*, 2018. 19(2).
79. Oike, Y., Yasunaga, K., Ito, Y., Matsumoto, S. I., Maekawa, H., Morisada, T., ... & Suda, T. (2003). Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes epidermal proliferation, remodeling, and regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(16), 9494-9499.
80. Endo, M., The Roles of ANGPTL Families in Cancer Progression. *J uoeh*, 2019. 41(3): 317-325.
81. Ono, M., Shimizugawa, T., Shimamura, M., Yoshida, K., Noji-Sakikawa, C., Ando, Y., ... & Furukawa, H. (2003). Protein region important for regulation of lipid metabolism in angiopoietin-like 3 (ANGPTL3): ANGPTL3 is cleaved and activated in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 278(43), 41804-41809.
82. Kersten, S. (2021). ANGPTL3 as therapeutic target. *Current Opinion in Lipidology*, 32(6), 335.
83. Zhang, R. (2016). The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open biology*, 6(4), 150272.

84. Christopoulou, E., Elisaf, M., & Filippatos, T. (2019). Effects of angiopoietin-like 3 on triglyceride regulation, glucose homeostasis, and diabetes. *Disease Markers*, 2019.
85. Hussain, A., Ballantyne, C. M., Saeed, A., & Virani, S. S. (2020). Triglycerides and ASCVD risk reduction: recent insights and future directions. *Current atherosclerosis reports*, 22, 1-10.doi: 10.1007/S11883-020-00846-8.
86. Camenisch, G., Pisabarro, M. T., Sherman, D., Kowalski, J., Nagel, M., Hass, P., ... & Gerber, H. P. (2002). ANGPTL3 stimulates endothelial cell adhesion and migration via integrin $\alpha\beta 3$ and induces blood vessel formation in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 277(19), 17281-17290.
87. Nidhina Haridas, P. A., Soronen, J., Sädevirta, S., Mysore, R., Quagliarini, F., Pasternack, A., ... & Yki-Järvinen, H. (2015). Regulation of angiopoietin-like proteins (ANGPTLs) 3 and 8 by insulin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(10), E1299-E1307.doi: 10.1210/JC.2015-1254.
88. Abu-Farha, M., et al., Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D. *Lipids in health and disease*, 2016. 15(1): p. 181-181.
89. Yu, H., et al., Effects of ANGPTL3 antisense oligodeoxynucleotides transfection on the cell growths and invasion of human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatogastroenterology*, 2011. 58(110-111): p. 1742-6.
90. Loomba, R. & Sanyal, A. J. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10, 686–690 (2013).
91. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212–2224.
92. Anstee, Q. M., Targher, G. & Day, C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10, 330–344 (2013).
93. Wang, Y., McNutt, M. C., Banfi, S., Levin, M. G., Holland, W. L., Gusarova, V., ... & Hobbs, H. H. (2015). Hepatic ANGPTL3 regulates adipose tissue energy homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(37), 11630-11635.

94. Dewey, F.E.; Gusarova, V.; Dunbar, R.L.; O'Dushlaine, C.; Schurmann, C.; Gottesman, O.; McCarthy, S.; Van Hout, C.V.; Bruse, S.; Dansky, H.M.; et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 211–221.
95. Stitzel, N.O.; Khera, A.V.; Wang, X.; Bierhals, A.J.; Vourakis, A.C.; Sperry, A.E.; Natarajan, P.; Klarin, D.; Emdin, C.A.; Zekavat, S.M.; et al. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 69, 2054–2063.
96. Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) klinik rehberi. Ankara; 2021. s. 11-51.
97. Cuthbertson DJ, Weickert MO, Lythgoe D, Sprung VS, Dobson R, Shoaiee-Moradie F, et al. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using 1H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(5):561-9.
98. Riazi K, Raman M, Taylor L, Swain MG, Shaheen AA. Dietary patterns and components in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): What key messages can health care providers offer? *Nutrients.* 2019;11(12):2878.
99. Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed): UpToDate, Waltham, MA;2020.
100. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine.* 2002;346(16): 1221-31.
101. Sipahi M, Serin H, Erkoç M, Kantekin Ç, Arslan E, Börekçi H. The association of body composition parameters with nonalcoholic hepatic steatosis. *Dicle Tıp Dergisi.* 2015;42(2):143-9.
102. de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol.* 2014;60(5):1026-31.
103. Kılınç, A., & Akdevelioğlu, Y. (2022). Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Öngöstergesi Olarak Antropometrik ve Biyokimyasal İndekslerin Rolü. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 50(3), 29-39.

104. Summart U, Thinkhamrop B, Chamadol N, Khuntikeo N, Songthamwat M, Kim CS. Gender differences in the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Northeast of Thailand: A population-based cross-sectional study. *F1000Res*. 2017;6:1630.
105. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol*. 2012;47(5):586-95. .
106. Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R, et al. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 206-10.
107. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48(3):792-8.
108. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2013;48(4):434-41.
109. Ispiroğlu, M., Türkbeyler, İ. H., Bulut, H. T., Çakmak, E., & Sarica, M. A. (2016). Non-Alkolik Hepatosteatozlu Hastalarda Ortalama Trombosit Hacminin Ultrasonografik Olarak Hepatosteatoz Evrelemesi İle İlişkisi. *Duzce Medical Journal*, 18(1), 12-15.
110. İmamoğlu FG, İmamoğlu Ç, Çiledağ N, Kemal A, Muharrem T, Düzgöl C. Karaciğer Yağlanması'nın Ultrasonografi ile Sınıflandırılması ve Yağlanma Derecesinin Karaciğer Fonksiyon Testleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2016;2(3):23-8.
111. Li W, Wang Y, He F, Liu Z, Dong J, Zhang Y, et al. Association between triglyceride-glucose index and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):261.
112. Tomizawa M, Kawanabe Y, Shinozaki F, Sato S, Motoyoshi Y, Sugiyama T, et al. Triglyceride is strongly associated with nonalcoholic fatty liver disease among markers of hyperlipidemia and diabetes. *Biomed Rep*. 2014;2(5):633-6.

113. Toledo FG, Sniderman AD, Kelley DE. Influence of hepatic steatosis (fatty liver) on severity and composition of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2006;29(8):1845-50.
114. Le MH, Devaki P, Ha NB, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. *PLoS One* 2017;12:e0173499.
115. Eremić-Kojić N, Đeric M, Govorčin ML, Balać D, Kresoja M, Kojić-Damjanov S. Assessment of hepatic steatosis algorithms in non-alcoholic fatty liver disease. *Hippokratia*. 2018;22(1):10-6.
116. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008; 454(7203):463±9.
117. Conroy AL, Gelvez M, Hawkes M, Rajwans N, Tran V, Liles WC, et al. Host biomarkers are associated with progression to dengue haemorrhagic fever: a nested case-control study. *Int J Infect Dis*. 2015; 40:45±53.
118. Morinaga J, Zhao J, Endo M, Kadomatsu T et al. Association of circulating ANGPTL 3, 4, and 8 levels with medical status in a population undergoing routine medical checkups: A cross-sectional study. [Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0193731>].
119. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, et al. ANGPTL3 Inhibition in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017; 377(3):296±7.
120. Ma, Y., Wang, Y., Zhang, Q., Lang, J. N., Yang, L. Y., & Zhao, D. (2020). Serum ANGPTL2 and ANGPTL3 as potential biomarkers for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Environmental Disease*, 5(2), 29-37.
121. Yilmaz Y, Ulukaya E, Atug O, Dolar E. Serum concentrations of human angiopoietin-like protein 3 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association with insulin resistance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1247-51.