



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NON ALKOLİK SEATOHEPATİT'TE PNPLA3/ADİPONUTRİN İLE
APOC3/APOLİPOPROTEİN C3 GEN POLİMORFİZMİ VE METABOLİK
SENDROMLA İLİŞKİSİ**

Dr. Taner AYDIN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2013



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NON ALKOLİK SEATOHEPATİT'TE PNPLA3/ADİPONUTRİN İLE
APOC3/APOLİPOPROTEİN C3 GEN POLİMORFİZMİ VE METABOLİK
SENDROMLA İLİŞKİSİ**

Dr. Taner AYDIN

Danışman: Prof. Dr. Murat KIYICI

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2013

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	26
Bulgular	28
Tartışma ve Sonuç	38
Kaynaklar	42
Teşekkürler	51
Özgeçmiş	52

ÖZET

Non alkolik steatohepatit (NASH) anlamlı düzeyde alkol kullanımı olmayan insanlarda ortaya çıkabilen, diffüz yağlı infiltrasyon ve inflamasyon ile karakterize, histopatolojik olarak alkole bağlı steatohepatitten ayrılmayan bir kronik karaciğer hastalığıdır. Obezite ve diyabet sıklığındaki dramatik artışa paralel olarak non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) prevalansı belirgin şekilde artmıştır ve batı toplumlarında karaciğer hastalığının en sık sebebi olmuştur. Etyopatogenezinde diyabetes mellitus, dislipidemi, obezite gibi metabolik bozukluklar, çeşitli ilaçlar ve toksinler dışında son zamanlarda genetik polimorfizmler de suçlanmaktadır. Öne çıkan iki polimorfizm adiponutrin (PNPLA3) ve apolipoprotein C3 (APOC3) geni ile ilişkilidir. Çalışmamızda NASH hastaları bu iki genetik polimorfizm ve bunların metabolik sendromla ilişkisi açısından incelenmiştir. Patolojik olarak teyit edilmiş 100 NASH hastası ve kontrol grubu olarak da NASH açısından risk faktörü taşımayan 50 gönüllü çalışmaya alınmıştır. NASH grubunun %57'si erkek, %43'ü kadın iken; kontrol grubunun %34'ü erkek ve %66'sı kadındı. NASH hastalarının %64'ünde metabolik sendrom saptanmıştır. NASH grubu PNPLA3 rs738409 polimorfizmi yönünden incelendiğinde bu grupta GG allelinin %26, kontrol grubunda ise %4 oranında görüldüğü saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. APOC3 rs2854117 polimorfizmi açısından ise NASH ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Aynı zamanda NASH hastaları metabolik sendromu olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldıklarında; PNPLA3 ve APOC3 polimorfizmleri açısından aralarında anlamlı fark saptanmadı. Ancak NASH hastalarında PNPLA3 rs738409 GG allelinde HOMA indeksi anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Literatürde PNPLA3 polimorfizminde GG alleli ile NAFLD arasında güçlü ilişkiden bahsedilmektedir ve bizim çalışmamız da bunu desteklemektedir. Bu çalışma nonalkolik steatohepatitte genetik polimorfizmlerle ilgili Türk toplumundaki ilk çalışma olduğundan elde edilen bulguların desteklenmesi için ek çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Non alkolik steatohepatit, PNPLA3, APOC3, metabolik sendrom

SUMMARY

PNPLA3/Adiponutrin and APOC3/Apolipoprotein C3 Polymorphisms in Nonalcoholic Steatohepatitis and Their Relationship with Metabolic Syndrome

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a chronic liver disease seen in people not consuming significant amount of alcohol that is characterized with diffuse fatty infiltration and inflammation of the liver; and histopathologically indistinguishable from alcoholic steatohepatitis. The prevalence of NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) has risen rapidly recently in parallel with the dramatic rise in obesity and diabetes.

In recent years genetic polymorphisms are thought to play a role in etiopathogenesis besides metabolic disturbances such as diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity and many drugs and toxins. The two commonly investigated genetic polymorphisms are adiponutrin (PNPLA3) and apolipoprotein C3 (APOC3) genes. In this study, these two polymorphisms and their relation with metabolic syndrome was evaluated in patients with nonalcoholic steatohepatitis. 100 patients with histopathologically confirmed NASH and a control group of 50 was admitted to the study. 57% of patients was male and 43% was female in NASH group; whereas 34% was male and 66% was female in the control group. 64% of patients in NASH group had metabolic syndrome. When NASH group was detailed regarding PNPLA3 rs738409 polymorphism, GG allele was seen in 26% of patients, while it was only 4% in controls. And this difference is statistically significant. On the other hand statistically significant difference was not detected regarding CG and CC alleles between two groups. There was no significant difference between NASH group and control group regarding APOC3 rs285417 polymorphism. When patients with nonalcoholic steatohepatitis was separated into two groups with or without metabolic syndrome, there were no significant

differences regarding PNPLA3 and APOC3 polymorphisms between two groups. However, HOMA index was significantly higher in NASH patients with PNPLA3 rs738409 GG allele. Our study supported previous observations about the importance of PNPLA3 polymorphism in Nonalcoholic Steatohepatitis.

Key words: Nonalcoholic steatohepatitis, PNPLA3, APOC3, metabolic syndrome

GİRİŞ

NONALKOLİK STEATOHEPATİT

Tanımı

Non alkolik steatohepatit (NASH) anlamlı düzeyde alkol kullanımı olmayan kişilerde ortaya çıkabilen, diffüz yağlı infiltrasyon ve inflamasyon ile karakterize, histopatolojik olarak alkole bağlı steatohepatitten ayrılamayan bir kronik karaciğer hastalığıdır. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) içinde bir alt grubu temsil ettiği söylenebilir. NAFLD; hepatoselüler basit yağlanmadan steatohepatite, fibrozisten geri dönüşümsüz siroza kadar değişen bir hastalık spektrumunu temsil eder. Obezite ve diyabet sıklığındaki dramatik artışa paralel olarak NAFLD prevalansı hızlı bir şekilde artmıştır (1, 2) ve batı toplumunda karaciğer hastalığının en sık sebebi olmuştur (3).

Yağlanma, inflamasyon ve sirozun; obezite ve diyabetle olan ilişkisi 1958'den beri bilinmektedir (4). Nonalkolik hastalarda steatohepatit kavramı jejunioileal bypass cerrahisi olan 5 kişilik hasta grubunda, Peters ve arkadaşları tarafından 1975 yılında tanımlanmıştır (5). 1980 yılında, Mayo klinikte nonalkoliklerde benzer histolojik bulgulara sahip bir hasta grubunda nonalkolik steatohepatit terimi ilk kez Ludwig ve arkadaşları (6) tarafından kullanılmıştır.

Epidemiyolojisi

NASH'in kesin prevalansı; hastalığın yavaş, sessiz doğası, tanı anında yada izlemde biyopsilerin olmayışı, histolojik tanı konusunda tam bir görüş birliği olmaması nedeniyle bilinmemektedir. Ancak genel popülasyonda obezite, diyabet ve metabolik sendromun artan sıklığı (7-9) nedeni ile NAFLD kronik karaciğer hastalığının en sık sebebi olmuştur. NAFLD dünya çapında bir dağılım gösterir. Japonlarda alkol kullanmayanlar arasında %14'lük genel

prevalansa sahiptir (10). Amerika Birleşik Devletlerinde, bu hastalık muhtemelen yükselmiş karaciğer enzimlerinin ana nedenidir. 2004 yılında yapılan toplum tabanlı bir kohort çalışmasında; Birleşik Devletlerde çoğu alkol kullanımı ile ilişkisiz şekilde, erişkin popülasyonunun %34'ünde karaciğerde fazla miktarda yağ birikiminin olduğu gösterilmiştir (11).

Batı toplumunda NAFLD prevalansı %20-30 arasında değişmektedir (12, 13); bu oran morbid obezlerde %90'a kadar çıkmaktadır (14). NAFLD'ın daha ciddi ve klinik olarak önemli formu olan NASH ise daha nadirdir; genel popülasyonun %2-3 kadarını (15) ve morbid obezlerin %37 kadarını (14) etkilemektedir. Bu oranlar ürkütücüdür; çünkü NAFLD siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma ilerleyebilir (16-18). Yakın zamanda Detroit, Michigan'da yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada hepatit ve immün markerları negatif olan ve anormal karaciğer enzimleri nedeniyle ileri değerlendirme için yönlendirilen 81 hastanın 26'sında (%32) steatohepatit saptanmıştır. Hastaların dördünde fibrozis varken, iki hastada siroz görülmüştür (19)

NASH ile diyabetes melitus, hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi çeşitli klinik özellikler ilişkilendirilmiştir. Bu durumların tamamı insülin direnci ile ilişkilidir, ve insülin direnci sendromu olarak adlandırılmaktadır (20). NASH'li hastalarda obezite %40-100, diyabet %21-75, hiperlipidemi %21-83 oranında birlikte görülmektedir (21). Ancak Bacon ve arkadaşları NASH'in yukarıdaki risk faktörleri olmadan zayıf bireylerde de olabileceğini göstermiştir (22). NASH çocuklar dahil tüm yaş gruplarında görülebilmektedir (23, 24).

Etyoloji

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığına yol açabilen çok sayıda etken ve hastalık tanımlanmıştır. Nedenler ilaçlar ve toksinler ile metabolik bozukluklar olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının olası nedenleri tablo-1'de özetlenmiştir. NAFLD, metabolik sendromda bulunan insülin direnci ile kuvvetli bir birliktelik gösterdiği için ge-

Tablo- 1: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına yol açabilen sebepler (25).

Kazanılmış metabolik bozukluklar	Metabolizmanın doğuştan gelen bozuklukları
Diyabetes mellitus Dislipidemi Obezite Kwashiorkor ve marasmus Açlık	Abetalipoproteinemi Ailesel hepatosteatozis Galaktozemi Glikojen depo hastalığı Hereditör fruktoz intoleransı Homosistinüri Sistemik karnitin eksikliği Tirozinemi Weber-Christian sendromu Wilson hastalığı
Sitotoksik ve sitostatik ilaçlar	Diğer ilaçlar ve toksinler
L-asparaginase Azacitidine Azaserine Bleomisin Methotrexate Puromycine Tetrasiklin	Amiodarone Dichloroethylene Ethionine Ethyl bromide Östrojenler Glukokortikoidler HAART Hidralazin Hypoglycin Orotate Perhexilene maleate Safrole Tamoksifen
Metaller	Diğer
Antimon Baryum tuzları Kromatlar Fosfor Talyum ve uranyum bileşikleri	İnflamatuar barsak hastalığı Parsiyal lipodistrofi Jejunal divertikülozis Total parenteral beslenme Ciddi anemi Petrokimyasallara maruziyet Gastrik ve jejun-ileal bypass Biliyopankreatik diversiyon Geniş ince barsak rezeksiyonu

nel olarak insülin direncinin karaciğer yansıması olarak kabul edilmektedir.

Obezite NAFLD ile en sık birliktelik gösteren durumdur. Çeşitli çalışmalarda vücut kitle indeksi ile karaciğerdeki steatozisin derecesi arasında ilişki gösterilmiştir. Beraberinde obezite olmasa da NAFLD'a sıklıkla glukoz metabolizması bozuklukları eşlik etmektedir. Tip 2 diyabetes mellitus, hiperglisemi veya glukoz intoleransı bulunabilme sıklığının bu hastalarda %20 ile %75 arasında olduğu bildirilmiştir (26). NAFLD hastalarında insülin direnci ile karaciğer fibrozisinin ilişkisi gösterilmiştir. Fibrozisin ilerlemesi değişik yollarla olabilmektedir. Yağlanma karaciğerdeki insülin direncini arttırmakta ve dolayısıyla serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonu ve reaktif oksijen türlerinin üretimi artmaktadır. Karaciğere daha fazla miktarda ulaşan serbest yağ asitleri peroksizomal oksidasyona gitmekte ve ardından sitokrom P450'yi uyararak reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olmakta ya da direkt olarak karaciğerdeki lizozomal yollar aracılığı ile inflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlamaktadır.

Steatozis ve insülin direnci, yağlı karaciğerden karaciğer fibrozisine kadar geçen süreçte önemli faktörler olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak bunların karmaşık ilişkileri ve patogenezdaki rolleri halen tam olarak bilinmemektedir. Bunun da ötesinde, yukarıdaki verilere rağmen, bazı çalışmalar steatozis ve insülin direncinin ilerleyici NAFLD ile ilişkisini gösterememiştir.

Doğal Seyir

NASH'in doğal seyri prospektif çalışmaların azlığı nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Ancak var olan retrospektif verilerden bazı öngörüler elde edilebilmiştir. Örneğin bir çalışmada, 28 hastaya 1-9 yıllık periyotta seri karaciğer biyopsileri yapılmış, ortalama 3.7 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Bunların %53'ünde histoloji stabil seyrederken, %43'ünde, dördü siroz olmak üzere, histolojik progresyon bulguları saptanmıştır (22, 27, 28). Matteoni ve arkadaşları NASH'li hastalarda sadece steatoz olan hastalara göre daha fazla siroz geliştiğini göstererek bu verileri daha sonra desteklemiştir (29). Karaciğer hastalığında progresyon açısından izlenecek hastaların saptanması yönünde günümüzde araştırmalar devam etmektedir.

Çalışmalarda ileri yaşın, obezite, diyabet, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artmış seviyesi ve artan nekroinflamatuvar aktivitenin karaciğer fibrozisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30-34). İlerlemiş NAFLD için risk faktörleri tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: İlerlemiş* Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı için risk faktörleri (30-34).

Klinik

İleri yaş (>50 yaş)

Obezite

Diyabetes mellitus /insülin direnci

Hipertansiyon

Laboratuvar

AST/ALT oranı >1

Serum ALT seviyesi >2x normal üst sınır

Serum trigliserid seviyesi >155 mg/dl

Histolojik

Şiddetli steatoz

Nekroinflamatuvar aktivite (hepatositte balonlaşma, nekroz)

Demir

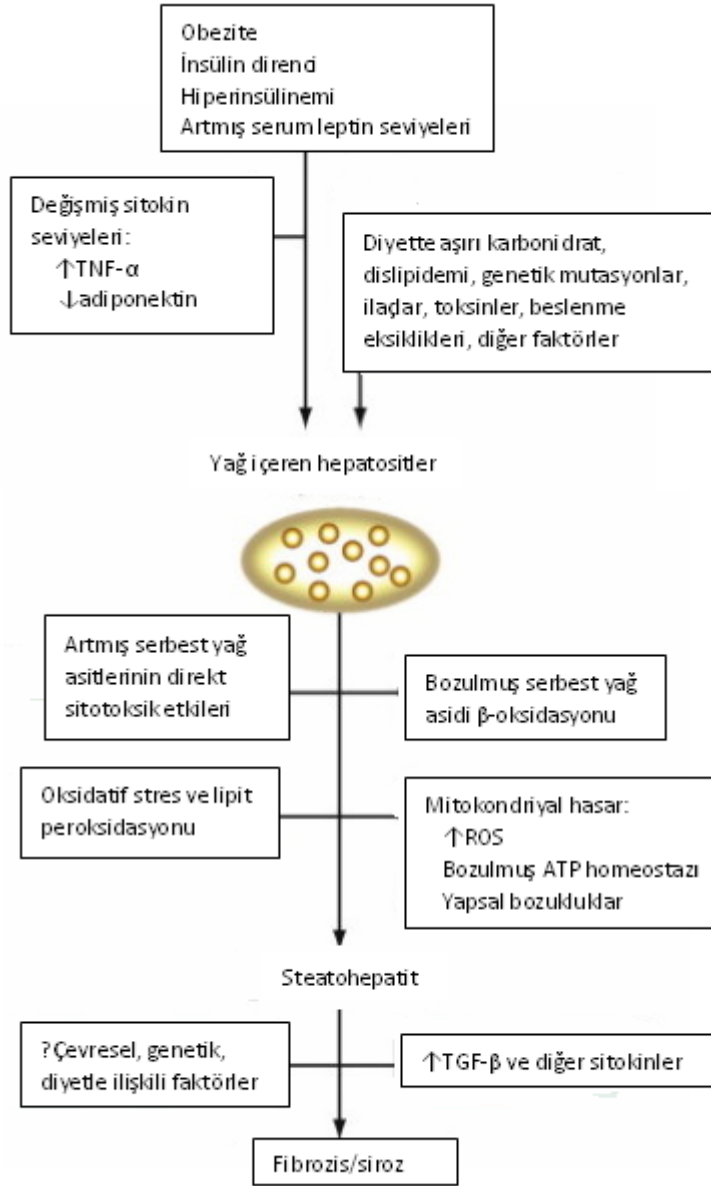
ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz

*Nonalkolik steatohepatit ve ileri fibrozis

NASH hastalarında sirozun %7-16 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (nokta prevalans)(22, 27, 28, 32). Bunların bazılarında dekompanse karaciğer sirozu gelişecek ve karaciğer transplantasyonu yapılabilecektir (34, 35). Yapılan bir çalışmada karaciğer transplantasyonu sonrası NASH %33 hastada tekrarlamış ve %12.5 kadarında 1 yıl içinde siroza ilerlemiştir (36)

Patogenez

NAFLD patogenezi; kısmen insandaki NAFLD benzeri uygun hayvan modellerinin yokluğu nedeniyle tam olarak anlaşılamamıştır. NAFLD ile ilişkili çeşitli durumların olması sebebi ile birden çok patojenik mekanizma ileri sürülmüştür. En çok bilinen teori; ilk kez Day ve James (37) tarafından 1998 yılında ortaya atılan "2-darbe(hit) hipotezi" dir. Bu hipotezde; NAFLD'da ilk hepatik etki (first hit) olan yağ asidi metabolizmasındaki bozukluğun steatozise neden olduğu ifade edilmektedir. Steatozis; birçok hücrel adaptasyon ve sinyal yollarında değişikliklerle ilişkilidir. Bu da hepatositleri ikincil etkiye (second hit) duyarlı kılmaktadır. İkincil etki bir yada daha fazla çevresel veya genetik bozukluk sonucu hepatosit nekrozu ve inflamasyona neden olarak fibrojenik kaskadı aktive eder. Sonuçta bir grup NAFLD hastadasında fibrozis ve siroza ilerler. Şekil-1 ve şekil-2'de NAFLD patogenezi özetlenmiştir.



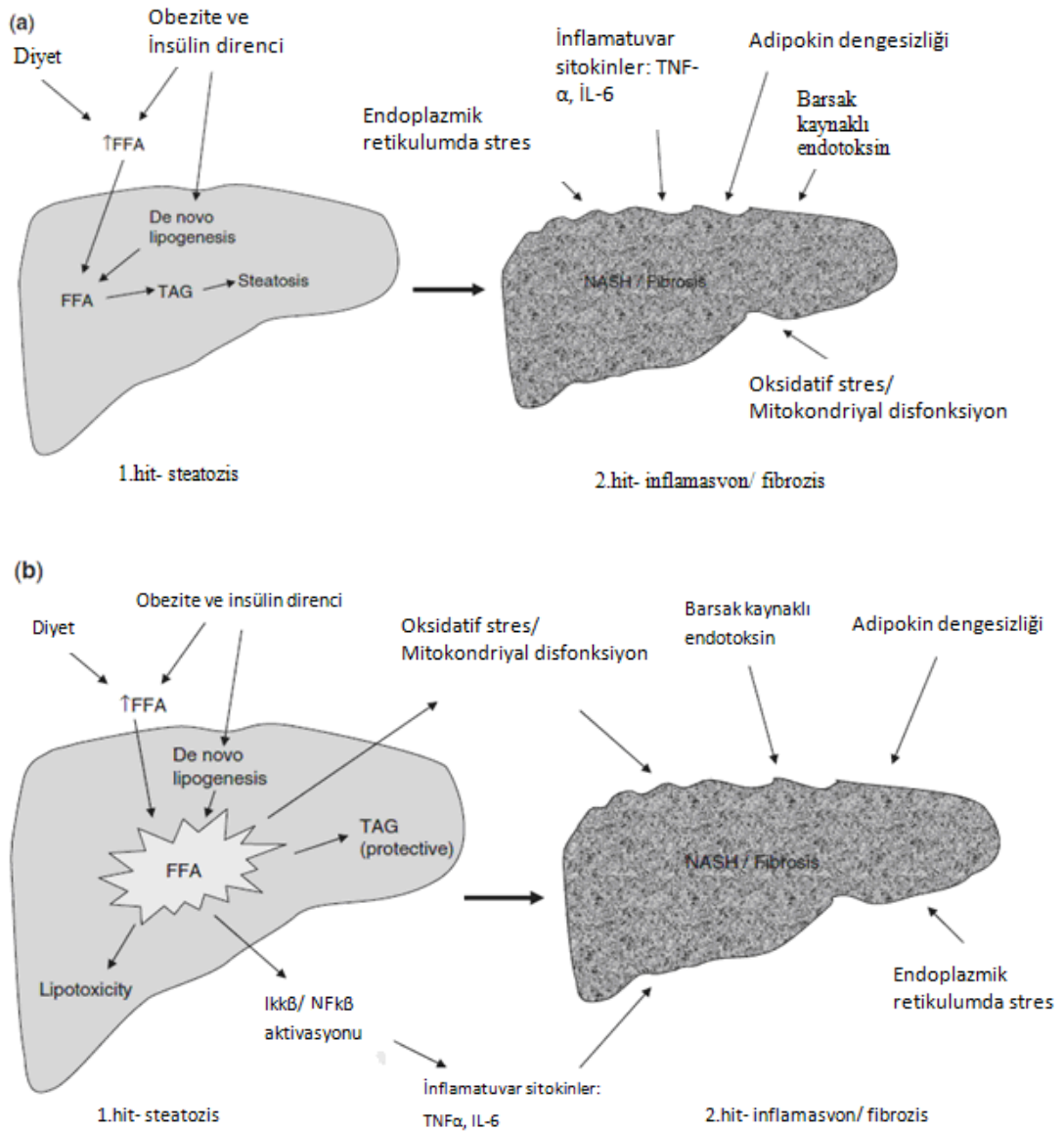
Şekil –1: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının öne sürülen patogenezi. NAFLD'in çok aşamalı bir süreç sonucu oluştuğuna inanılmaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi hastaların çoğunda vardır ve muhtemelen diğer metabolik yada genetik faktörlerle ve değişmiş sitokin seviyeleri ile ilişkilidir. Steatohepatite neden olan ve muhtemelen iç içe geçmiş çok sayıda etki sonucu olan hepatoselüler hasar hastaların az bir kısmında gelişmektedir. ATP: adenosin trifosfat, ROS: reaktif oksijen türevleri, TNF- α : tümör nekrozis faktör- α , TGF- β : transforming growth factor- β (38)

Karaciğer yağlanması; NAFLD'da ayırıcı histolojik özelliktir. Normal şartlarda serbest yağ asitleri, intestinal absorpsiyon (şilomikron kalıntıları formunda) yada yağ dokusunda lipoliz sonrası kan dolaşımına geçer ve

oradan da karaciğer tarafından tutularak trigliserid olarak depolanırlar. Karaciğerde serbest yağ asitleri mitokondride okside olur, trigliseridlere esterleşir, fosfolipidler ve kolesteril esterleri sentezlenir ve karaciğerden çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) şeklinde salınır. Normal şartlar altında; yağ asidi metabolizması katekolaminler, glukagon, büyüme hormonu ve insülin tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Yağ asidi metabolizması lipolizden ziyade lipogenez yönüne kaydığında karaciğerde trigliseridler birikir.

Güncel kanıtlar NAFLD olan birçok hastada steatoz gelişiminde birincil patolojik faktör olarak insülin direnci ve hiperinsülinemiye işaret etmektedir. Güçlü laboratuvar ve klinik kanıtlar; aşikar glukoz intoleransı olmayan zayıf hastalarda bile, NAFLD ile periferik insülin direnci ve hiperinsülineminin ilişkisini desteklemektedir (39-41). Karaciğerde insülin; yağ asidi sentezini stimüle eder, serbest yağ asitlerinin mitokondrial β -oksidasyonunu azaltır ve VLDL ile apolipoprotein B-100 (apoB-100)'ün intraselüler yıkımını artırarak hepatositte trigliseridlerin sekresyonunu bloke eder (42-44). NASH hastalarında aynı zamanda karaciğerde apoB-100 sentezi bozulmuştur ve bu da karaciğerde trigliserid birikimine katkıda bulunabilir (45). NAFLD'daki insülin direnci adipositlerden salınan TNF- α , leptin ve adiponektin gibi önemli peptid mediatörlerin anormal seviyeleri yada değişmiş fonksiyonları nedeniyle artmaktadır.

Her ne kadar insülin direnci ve hiperinsülinemi steatozis gelişiminde temel etki olduğu bilinse de; steatohepatit ve fibrozise progresyondaki ikincil etki konusunda görüş birliği yoktur. Ancak yapılan çalışmalar doğrultusunda kronik oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun da NAFLD patogenezinde merkezi bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür (46-49).



Şekil-2: NAFLD patogenezi (a- geleneksel 2-darbe hipotezi, b- modifiye 2-darbe hipotezi) (50)

NASH ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnci ile başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği bir durumdur. Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş grubunda %6,7 , 60-69 yaş grubunda ise %43.5 oranında görülmektedir. Ükemizde metabolik

sendrom görülme sıklığı erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir (51). Metabolik sendrom için farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma grubu; insülin direncini de içeren metabolik sendrom tanı kriterlerini benimsemiştir (Tablo-3).

Tablo-3: Metabolik sendrom tanı kriterleri (51).

Aşağıdakilerden en az biri:
<ul style="list-style-type: none">• Diabetes melitus veya• Bozulmuş glukoz toleransı veya• İnsülin direnci
Ve
Aşağıdakilerden en az ikisi:
<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)• Dislipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)• Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)

VKİ, Vücut kitle indeksi

İnsülin direnci NAFLD'da olmazsa olmaz faktörlerden biri olarak değerlendirilebilir ve patogeneizde obezite ve diabetes mellitus yokluğunda bile suçlanmaktadır. Günümüzde NAFLD metabolik sendromun hepatik manifestasyonu olarak görülmektedir. Marchesini ve arkadaşları (52) NAFLD olan 304 hastanın incelendiği çalışmada metabolik sendrom prevalansının artan vücut kitle indeksi ile arttığını, normal kilolu olanlarda %18 olan prevalansın obezlerde %67'ye kadar çıktığını göstermişlerdir. Karaciğer biyopsisi olan 163 hastanın 120'sinde (%73.6) NASH olduğu görülmüş ve bunların %38'inde metabolik sendrom varken, %18'inde sadece yağlı karaciğer mevcutmuş. Metabolik sendrom varlığının; cinsiyet, yaş ve vücut

kitle indeksine göre gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra, NAFLD olan hastalarda NASH gelişimi için artmış risk taşıdığını göstermişlerdir. Aynı zamanda metabolik sendrom artmış ciddi fibrozis riski ile de ilişkili bulunmuştur. Vücut kitle indeksinden bağımsız olarak, tip 2 diabetes mellitus NAFLD prevalansı ve şiddetini belirgin şekilde arttırmaktadır. USG ile saptanan NAFLD; normal açlık glukozu olanlarda %27'den, bozulmuş açlık glukozu olanlarda %43'e ve yeni tanı diabetlerde %62'ye kadar artmaktadır (53). Yapılan toplum çalışmalarında; NAFLD'da diabetes mellitus varlığı artmış fibrozis ve siroz için risk faktörü olarak bulunmuştur (54, 55).

NASH ve Genetik

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının etyolojisi ve patogenezinde genetik ve epigenetik değişikliklerin önemi giderek daha iyi tanımlanmaktadır. Ancak kesin mekanizma büyük oranda bilinmemektedir. Aday gen çalışmalarıyla NAFLD ile ilişkili çok sayıda tek nükleotid polimorfizmleri (SNP=single nucleotide polymorphism) tanımlanmıştır. Bu genler arasından peroxisome proliferator activated receptor- γ , adiponektin, leptin ve tümör nekrozis faktör- α sıklıkla bildirilmektedir. En çok dikkati çeken; aynı zamanda adiponutrin olarak da isimlendirilen ve A3 ailesini (PNPLA3, SNP rs738409, I148M'i kodlar) içeren palatin-like fosfolipaz domaini olmuştur. PNPLA3'ün artmış hepatik yağ içeriği ve hepatik inflamasyon ile ilişkisi birçok çalışma ile doğrulanmıştır. Çevresel ve genetik faktörlerin birlikte etkisi sonucu NAFLD fenotipinin oluştuğu ve progresyonunun belirlendiğine inanılmaktadır. Aynı zamanda NAFLD'ın; merkezinde insülin direncinin yer aldığı obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve yüksek kan basıncını içeren metabolik sendrom ile de ilişkisi iyi bilinmektedir. NAFLD günümüzde metabolik sendromun karaciğer manifestasyonu olarak kabul edilmektedir (56, 57).

Genetik varyasyonlar

Aday gen alışmaları

Genetik varyasyonlar genlerin fonksiyonlarında ve protein yapılarında konformasyonel değişikliklere neden olabilirler. NAFLD son derece kompleks bir genetik bozukluktur. İnsülin direnci ile ilgili proteinleri kodlayan genlerde çok sayıdaki tek nükleotid polimorfizmlerinin metabolik sendrom gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58, 59). NAFLD ve metabolik sendrom patogenezinde büyük oranda ortak yanlar olması dolayısı ile; teorik olarak metabolik sendromla ilişkili aday genlerdeki çok sayıda varyasyon aynı zamanda NAFLD patogenezinde de katkıda bulunmaktadır (Tablo-4). Bu genler arasında; PPAR- γ , adiponektin, leptin ve TNF- α sıklıkla metabolik sendromla olduğu gibi NAFLD ile ilgili alanlarda da karşımıza çıkmaktadır (60-62).

Bu genetik faktörlerin NAFLD'a yatkınlıkta dikkate değer değişkenliğe neden olduğu teorisini destekleyen kanıtlar mevcuttur. Tek nükleotid polimorfizmler (SNP) hedef genler ve onların kodladığı proteinlerin fonksiyonlarını arttırıp azaltabilirler. Genlerdeki varyasyonlar kandaki sitokinler (leptin ve adiponektin gibi) ve insülin direnç yolakları üzerinden NAFLD patogenezinin etkileyebilirler (63, 64).

Genome-wide association alışmaları (GWAS)

Genomik varyasyonları araştırmak için GWAS (genome-wide association study)'ların ortaya atılmasından itibaren insan genomunu ve bir dizi hastalıktaki etkilerini anlamamız yönünde belirgin ilerlemeler olmuştur. řu ana kadar 3,1 milyon SNP tanımlanmıştır. NAFLD alanında ise řu ana kadar sınırlı sayıda GWAS yayınlanmıştır. NAFLD zerine ilk GWAS 2008 yılında Romeo ve arkadaşları (65) tarafından yapılmıştır. Bu toplum tabalı çalışmada karaciğerdeki yağlanmayı değerlendirmek için noninvazif proton manyetik rezonans spektroskopisi kullanılmıştır. İspanyol, Afrika Amerikalısı ve Avrupa Amerikalısından oluşan karma bir popülasyonu içeren toplam 2111 birey çalışmaya dahil edilmiş ve 22.kromozom üzerinde yer alan, A3 ailesini içeren patatin benzeri fosfolipaz domaininin bir alelinin (PNPLA3, SNP rs738409, I148M'yi kodlar) artmış hepatik yağ içeriği ve hepatik inflamasyon

ile güçlü ilişkisinin olduğu gösterilmiş. Bu allel en sık NAFLD'a en yatkın grup olan İspanyonlarda görülmüştür. G homozigot olan bireylerde, alleli taşımayanlara göre hepatik yağ içeriği 2 kattan daha yüksek bulunmuştur. G allel sıklığı Afrikalı Amerikalılarda (karaciğerde en az trigliserid birikimi olan grup) en az olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise PNPLA3'ün steatoz, portal inflamasyon, lobüler inflamasyon, NAFLD aktivite skoru ve fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66). PNPLA3 taşıyıcılarında daha ciddi steatohepatit ve daha yüksek fibrozis derecesi saptandığına dair kanıtlar vardır. Yapılan başka bir meta-analizde; GG homozigot bireylerde CC homozigotlarla karşılaştırıldığında %73 daha fazla lipit içeriği saptanmıştır. PNPLA3 GG genotipinde CC genotipi ile karşılaştırıldığında alanin transaminaz (ALT) seviyesinde %28'lik artış saptanmıştır. NASH; GG homozigotlarda, CC'lere göre daha sık saptanmıştır (odds ratio 3.488, %95 CI: 1.859-6.545). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında PNPLA3 üzerine odaklanan bazı çalışmalar tablo-5'te özetlenmiştir.

Karaciğer yağlanmasında incelenen bir diğer gen de APOC3 'tür. Apolipoprotein C3 (APOC3) çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), şilomikron, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) gibi trigliseridden zengin lipoproteinlerin yapısına katılan 79 aminoasitlik bir proteindir. Petersen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada APOC3 varyantları olan C-482T ve T-455C'nin artmış plazma apolipoprotein C3 konsantrasyonuna neden olduğu ve sonuçta lipoprotein lipaz ile trigliserid temizlenmesinin inhibe olduğu ve bunun da artmış şilomikron kalıntı partikülleri vasıtasıyla açlık ve tokluk hipertrigliseridemisine neden olduğu görülmüştür. Dolaşımda artmış konsantrasyonda bulunan şilomikron kalıntı partikülleri daha sonra karaciğer tarafından reseptör aracılı işlem ile tutulmaktadır. Bu da sonuçta nonalkolik yağlı karaciğer ve hepatik insülin direncine yol açabilmektedir (67-72).

Tablo-4: NAFLD patogeneziyle ilişkili genler.

Patogenez üzerine etkisi	İlişkili genler
İnsülin direnci ile ilişkili genler	Adiponektin, resistin, insülin reseptörü, PPAR-Y*
Hepatik serbest yağ asidi metabolizmasını etkileyen genler	Hepatik lipaz, leptin (yada leptin reseptörü), adiponektin, mikrozomal trigliserid transfer proteini, fosfatidiletanolamin N-metil transferaz(PEMT), PPAR-Y, sitokrom P450, 2E1 ve 4A
Sitokin ilişkili genler	Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-10
Karaciğerde fibrojenik yolları etkileyen genler	Leptin, adiponektin, TGF β 1**, bağ dokusu büyüme faktörü, anjiotensinojen
Endotoksin reseptörleri ve oksidatif stres yanıtını kodlayan genler	CD14, süperoksit dismutaz-2, toll-like reseptör-4

*PPAR-Y: peroxisome proliferatoractivated receptors-Y

**TGF β 1: transforming growth factor beta 1

Literatürde NAFLD üzerine etkileri incelenen çeşitli genler mevcuttur. Bunların en çok bilinenlerinden biri de PNPLA3/adiponutrin geni ile ilişkilidir.

Tablo-5'te PNPLA3 ile ilgili öne çıkan bazı çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo-5: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında PNPLA3 üzerine odaklanan bazı genetik çalışmalar.

Çalışma	Çalışma dizaynı	Çalışılan kohort	n	İlişkili fenotip
Yuan et al, 2008 (73)	GWAS	Hindistan Asyalısı & Avrupalı	12419	↑ALT
Romeo et al, 2008 (74)	GWAS	ABD tabanlı Avrupa Amerikalısı, Afrikan Amerikalı & İspanyol	2111	Proton manyetik rezonans spektroskopide ↑Karaciğer TG içeriği
Sookoian et al, 2009 (75)	Aday gen	Arjantin	266	Biyopsi ile kanıtlanmış steatozda artış
Romeo et al, 2010 (76)	Aday gen	İtalyan (VKİ >30 kg/m ²)	678	↑ALT (obezlerde)
Kollerits et al, 2010 (77)	Aday gen	Avrupalı	4290	↑ALT & ↑AST
Speliotes et al, 2010 (78)	Aday gen	ABD tabanlı Avrupalı Amerikanlar	592	Biyopsi ile kanıtlanmış steatozda artış

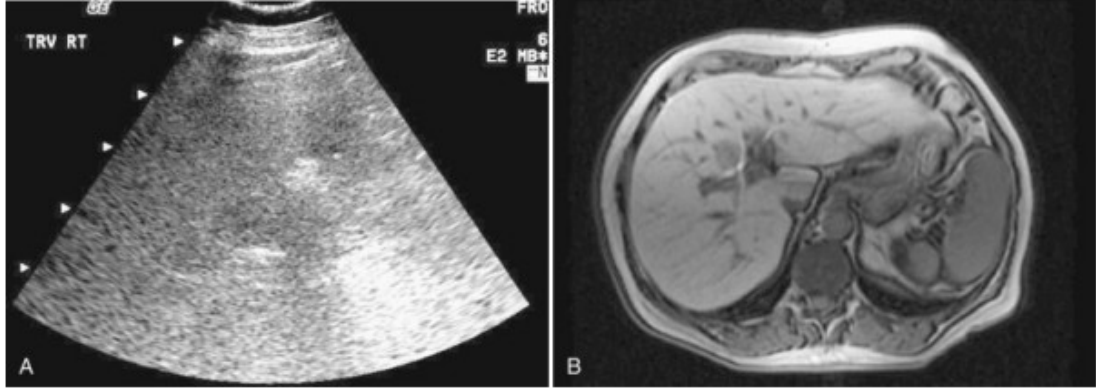
Klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik ve laboratuvar özellikleri tablo-8'de özetlenmiştir. NAFLD genellikle ilişkisiz bir durumu araştırırken saptanan artmış karaciğer enzimleri yada hepatomegali sonucu rastlantısal olarak tanınır. Hastaların çoğu asemptomatik olmakla birlikte; bazılarında hafif sağ üst kadranda ağrısı, halsizlik ve yorgunluk bulunabilir. Hepatomegali hastalarda %75'lere varan oranda görülebilse de obezite nedeniyle fizik muayenede saptamak zordur. Splenomegali, spider anjiom, assit gibi kronik karaciğer hastalığı bulguları, NAFLD ilişkili siroz dışında nadirdir.

Karaciğer enzimlerinde yükseklik basit yağlanmada %50, ileri NAFLD'da %80 kadar hastada görülebilir. Serum AST yada ALT seviyelerinde hafif-orta (1,5-4 kat) düzeyde artışlar görmek mümkündür; ancak bu artış nadiren normal üst sınırın 10 katını aşabilir. Alkolik hepatitin aksine serum ALT seviyesi genelde AST seviyesinden yüksektir. Alkalın fosfataz (ALP) genellikle yükselmez ancak izole gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği görülebilir. Fakat serum bilirübin seviyesi, protrombin zamanı ve serum albümin seviyesi NAFLD ilişkili siroz dışında tipik olarak normaldir. Hastaların dörtte birinde düşük titrede (1:320'den daha az) antinükleer antikor (ANA) pozitifliği görülebilir (79). Antimitokondriyal antikor (AMA), hepatit B yüzey antijen ve anti-HCV pozitifliği saptanmaz. Ancak visseral obeziteye eşlik eden steatoz bazen HCV enfeksiyonu ile birlikte olabilir ve bu durum daha agresif seyredebilir (80). Serum seruloplazmin ve α_1 -antitripsin seviyeleri normaldir. NAFLD hastalarında serum ve hepatik demir seviyeleri yüksek olabilir. Özellikle serum ferritin seviyesi hastaların %20-50 kadarında yüksek olabilir ve daha ileri aşama hastalığın belirteci olabilir (54, 81). Buna rağmen NAFLD hastalarında genetik hemokromatozis sıklığı artmamıştır. Klinik ve laboratuvar bulguların silik olması NAFLD'nin histolojik şiddetinin de hafif olduğunu göstermez.

Görüntüleme yöntemleri genelde açıklanmamış karaciğer biyokimyasal bozukluklarının araştırılması sırasında yada NAFLD şüphesi varlığında yapılır. En sık yararlanılan görüntüleme yöntemi olan karaciğer

ultrasonu steatohepatoz ile uyumlu olarak ekojenitesi artmış parlak bir karaciğeri gösterebilir (Şekil-3, Tablo-6).



Şekil-3: Yağlı karaciğer görüntülemesi. A, Artmış ekojeniteyi gösteren ultrasound. B, Parlak karaciğeri gösteren T1-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüsü (82).

Tablo-6 : Ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması derecelendirilmesi

Grade 1a	Karaciğer parankiminde homojen hiperekojenik değişiklikler
Grade 1b	Karaciğer yapısında aşırı hiperekojenite ve hiperdansiteye ilaveten hepatomegali ve karaciğer kenar kalınlaşması
Grade 1c	Hepatomegali, karaciğer kenar kalınlaşması, üniform, yoğun ve hiperekojenik patern
Grade 2	Karaciğer parankiminde yoğun hiperekojenite, orta derecede nonhomojen değişiklikler, noktalanmalar ve yamalı hipoekoik alanlar, karaciğer kenarının kalınlaşması ve hepatomegali
Grade 3	Non homojen hiperekojenite, kaba ve yamalı hipoekoik alanlar, hiperekoik karaciğer parankiminde rejenerasyon nodülleri ve karaciğer kenar kalınlaşması

Yağlı karaciğer aynı zamanda batın bilgisayarlı tomografisi (BT) (yağlı karaciğer dalaktan daha düşük dansitededir) ve manyetik rezonans (MR) (T1-ağırlıklı sekansa yağ parlak gözüktür) ile de gösterilebilir. MR, batın BT ve ultrasonun ileri NASH'i basit yağlanmadan ayırt etme sensitivitelelerini inceleyen bir çalışmada; karaciğerin %33'ünden daha fazlasını içeren hepatik steatozu saptamada ultrasound ve BT'nin sensitiviteleleri sırasıyla %100 ve

%93 olarak saptanmış ve pozitif prediktif değerler sırasıyla %62 ve %76 bulunmuştur (83). Ancak hiçbir radyolojik modalite ile basit steatoz NASH'ten ayrılamamaktadır. Bu nedenle kesin tanı için karaciğer biyopsisi gerekebilmektedir.

Histopatolojik özellikler

NAFLD'da temel histolojik özellikler alkolik karaciğer hastalığına benzer ve steatoz (yağlı karaciğer), steatohepatit (yağlı karaciğer + fokal nekrozun eşlik ettiği yada etmediği parenkimal inflamasyon) ve siroz da dahil olmak üzere değişen derecelerde fibrozis'i içerir. Steatozis asıl olarak makroveziküllerdir ve genellikle karaciğer lobülünde diffüz olarak dağılmıştır. Ancak nadiren de olsa mikroveziküler yağlanma ve zon 3 (perivenüler) yağlanma da bildirilmiştir. Hafif lenfositik, nötrofilik yada karışık inflamatuvar infiltratlar gözlenebilir. NAFLD'ın ilerlemiş formu olan NASH histolojik olarak alkolik hepatitten ayrılamaz (Tablo-7). Steatoz derecesi hastanın VKİ'i ile korele olabilir ve NASH'te alkolik hepatite göre genelde daha şiddetlidir (84). İnflamasyonun yoğunluğu steatohepatitin şiddetine göre değişir ve alkolik hepatite göre NASH'te daha hafif olabilir (85). Perisellüler, perisinüzoidal ve periportal fibrozis NASH hastalarında %37-84 oranında görülebilmektedir. Özellikle erişkinde en sık perisinüzoidal fibrozis görülür, bu başlangıçta hafiftir ve terminal hepatik venlerin çevresinde zon 3'te baskındır (86). Siroz NAFLD hastalarında ve anormal karaciğer biyokimyasal testleri olanlarda başlangıçtaki biyopside %7-16 oranında görülür (54, 87). NAFLD varlığında siroz gelişimi muhtemelen morbid obezlerde en fazladır. NAFLD ilişkili sirozda, NAFLD'ın tipik histolojik özellikleri yoktur yada minimaldir, bu da yanlışlıkla kriptojenik siroz tanısı konulmasına neden olmaktadır.

Tablo-7: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının histolojik özellikleri (88).

Olguların hepsinde yada çoğunda olanlar
<ul style="list-style-type: none">• Makroveziküler steatoz (Diffüz yada sentrilobüler steatoz; derecesi VKİ ile korelasyon gösterebilir)• Parenkimal inflamasyon (Polimorfonükleer nötrofiller, lenfositler, diğer mononükleer hücreler)• Hepatosit nekrozu• Hepatositte balonlaşma dejenerasyonu
Değişen sıklıkta görülenler
<ul style="list-style-type: none">• Perivenüler, perisinüzoidal yada periportal fibrozis• Siroz• Mallory cisimcikleri• Glikojene çekirdek• Lipogranülomlar• Boyanabilir hepatik demir

VKİ, vücut kitle indeksi

NASH için en az 2 skora sistemine öne sürülmüştür. Pathology Committee of National Institutes of Health'in NASH klinik araştırma network'ü 14 histolojik özelliğten oluşan bir skora sistemine öne sürmüştür (89). Yağlanma, lobüler inflamasyon ve hepatoselüler balonlaşma kullanılarak elde edilen aktivite skoruna göre hastalar "NASH değil", "sınırdaki NASH" yada "NASH" şeklinde gruplara ayrılabilir.

Tablo-8: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik ve laboratuvar özellikleri (90).

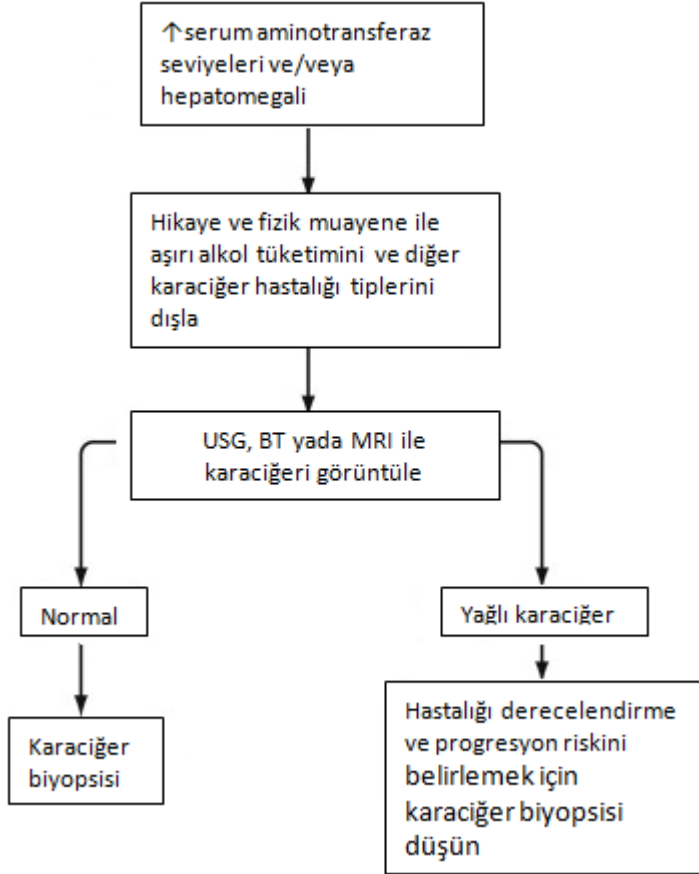
SEMPTOMLAR	BULGULAR	LABORATUAR ÖZELİKLER
Sık olanlar		
-Asemptomatik (%48-100)	-Hepatomegali	-Serum ALT ve AST seviyelerinde 2-3 kat artış -AST/ALT oranı çoğunda 1'in altında -Hastaların 1/3'ünde serum ALP düzeyleri hafif yüksektir -Serum bilirübin seviyesi, serum albümin seviyesi ve protrombin zamanı normaldir -Artmış serum ferritin seviyesi
Daha az görülenler		
-Hafif sağ üst kadran ağrısı	-Splenomegali	-Düşük titrede ANA (1:320'den az)
-Yorgunluk	-Spider anjiom	-Artmış transferrin saturasyonu
-Halsizlik	-Palmar eritem	-HFE gen mutasyonu (C282Y)
	-Assit	

ANA: Antinükleer antikor ALT: Alanin aminotransferaz AST:Aspartat aminotransferaz ALP: Alkalen fosfataz

Tanı

Kesin NAFLD tanısı koymak klinik ve histolojik veriler gerektirmektedir (Şekil-4). NAFLD hastalarının çoğu kronik karaciğer enzim yüksekliği ve/veya hepatomegali nedeniyle tetkik edilmektedir. Hastanın hikayesi, fizik muayene, kan testleri ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirilerek diğer karaciğer hastalıkları dışlanır. Laboratuvar testleri karaciğer biyokimyasal testlerini, tam kan sayımı, protrombin zamanı, anti-HCV, hepatit B yüzey antijeni, demir parametreleri, 40 yaş altındakilerde

seruloplazmin, α_1 -antritripsin ve AMA'yı içermelidir. Görüntüleme yöntemleri tanıyı destekleyebilir, ancak karakteristik bulguların olmayışı NAFLD tanısını dışlamaz. NAFLD tanısı koymak için aynı zamanda alkolik karaciğer hastalığı da ekarte edilmelidir. NAFLD tanısı için alkol kullanımı günde 20-40 g'ın altında olmalıdır.



Şekil-4: Olası NAFLD hastasına tanısal yaklaşım (88).

Tedavi

NAFLD tedavisi; karaciğer hastalığının tedavisi yanında eşlik eden obezite, hiperlipidemi, insülin direnci ve tip 2 DM gibi metabolik durumların da tedavisini içerir. Steatohepatit olmaksızın sadece NAFLD olanlarda karaciğer açısından prognoz oldukça iyidir; bu nedenle karaciğer hastalığının tedavisine yönelik yaklaşımlar sadece NASH olanlarla sınırlandırılmalıdır.

Yaşam tarzı değişiklikleri

Yapılan birçok çalışma, yaşam tarzı değişikliklerinin aminotransferazlarda düşüş ve USG (91, 92) yada MR spektroskopisi (93-95) ile yapılan ölçümlerde karaciğer yağlanmasında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Sadece düşük kalorili diyet yada eş zamanlı artmış fiziksel aktivite ile kilo kaybı genelde hepatik steatozu azaltır (96). Steatozda düzelme olması için en az %3-5'lik kilo kaybı olması gerekirken; nekroinflamasyonda düzelme için daha fazla kilo kaybı (%10'a kadar) gerekir (96).

İnsülin duyarlaştırıcı ajanlar

Metformin

NASH hastalarında metforminin aminotransferazlar ve karaciğer histolojisi üzerine etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir meta-analizde 6-12 aylık metformin kullanımıyla birlikte yaşam tarzı değişikliğinin, sadece yaşam tarzı değişikliği yapanlara göre, metformin dozundan yada diyabet varlığından bağımsız olarak aminotransferazlar yada karaciğer histolojisinde düzelme yapmadığı görülmüştür (97). Bu nedenle metformin NASH hastalarında karaciğer hastalığının spesifik tedavisinde önerilmez (96).

Glitazonlar

Beş randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde pioglitazonun; steatozisi ve inflamasyonu geriletirken fibrozis üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (97). Kardiyovasküler hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, mesane kanseri, kemik kaybı gibi olası yan etkileri dikkate alındığında glitazonların uzun süreli kullanımı tartışmalıdır. Biyopsi ile kanıtlanmış NASH hastalarında steatohepatit'in tedavisinde pioglitazon kullanılabilir (96). Ancak pioglitazonun NASH'teki etkinliğini araştıran çalışmalara katılan hastaların çoğunun non-diyabetik olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle NASH hastalarında pioglitazonun uzun süreli kullanımının güvenilirliği ve etkinliği henüz netlik kazanmamıştır.

Vitamin E

Oksidatif stres NASH hastalarında hepatoselüler hasarın ve hastalık progresyonunun temel mekanizmalarından biridir. Vitamin E antioksidandır ve NASH tedavisinde araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar çıksa da genel olarak vitamin E kullanımı; NASH hastalarında aminotransferazlarda düşüş; steatozis, inflamasyon ve balonlaşmada düzelme ve steatohepatitte gerileme ile ilişkili bulunurken; hepatik fibrozis üzerine etkisi saptanmamıştır (98, 99). Sonuç olarak; vitamin E (α -tokoferol) 800 IU/gün dozunda verildiğinde non-diyabetik, biyopsi ile kanıtlanmış NASH hastalarında karaciğer histolojisinde düzelme sağladığından, bu hasta grubunda ilk seçenek farmakoterapi olarak düşünülmelidir. Ancak etkinliğini kanıtlayan ek çalışmalar yapılan dek; diyabetik hastalarda, karaciğer biyopsisi olmaksızın NAFLD tanısı konanlarda, NASH'e bağlı karaciğer sirozu gelişenlerde ve kriptojenik sirozda vitamin E kullanımı önerilmemektedir (96).

Ursodeoksikolik asit, Omega-3 yağ asitleri

Çok merkezli büyük randomize kontrollü bir çalışmada NASH hastalarında ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanımının plaseboya göre ek histolojik yarar sağlamadığı gösterilmiştir (100). Bu nedenle NAFLD yada NASH tedavisinde UDCA kullanımı önerilmemektedir (96). Ek olarak NAFLD yada NASH hastalarının spesifik tedavisinde omega-3 yağ asitlerinin kullanımının önerilmesi için de daha erkendir. Omega-3 yağ asitleri NAFLD hastalarında hipertrigliserideminin tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabilirler (96).

Bariatrik cerrahi

Mathurin ve arkadaşlarının (101) yaptıkları bir çalışmada; ciddi obezitesi olan 381 hastanın ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1. ve 5. yılda, klinik ve metabolik özellikleri ile karaciğer histolojileri karşılaştırılmış. Gastrik bant %56, bilio-intestinal bypass %23 ve gastrik bypass %21 hastaya uygulanmış. Başlangıca göre karşılaştırıldığında; bariatrik cerrahi sonrası 1. ve 5. yılda steatoz ve balonlaşma şiddeti ve sıklığında anlamlı düzelme görülmemiştir. Ancak başlangıçta muhtemel yada kesin NASH'i olan (n=99)

hastalarda; operasyon sonrası 1. ve 5. yıllarda steatoz, balonlaşma, NASH skorunda anlamlı düzelme ve muhtemel yada kesin NASH'te gerileme görülmüştür. Çoğu histolojik fayda daha 1. yılda görülürken; 1. ve 5. yıllar arasında karaciğer histolojisinde anlamlı farklılık saptamamıştır. Mummadi ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde; bariatrik cerrahi sonrası steatoz, steatohepatit ve fibroziste kısmen yada tamamen düzelme olduğu gösterilmiştir (102). Bariatrik cerrahi NAFLD yada NASH (sirozu olanlar hariç) hastalarında obezite açısından aday hastalarda kontrendike değildir. Ancak NASH'in spesifik tedavisi için bariatrik cerrahinin önerilmesi bugün için doğru bir yaklaşım değildir (96).

NAFLD ve NASH hastalarında alkol kullanımı

Yoğun alkol tüketimi kronik karaciğer hastalığı için risk faktörüdür ve bu hasta grubunda kaçınılmalıdır. NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) yoğun yada risk oluşturacak şekilde alkol kullanımını; erkeklerde herhangi bir günde 4 içkiden fazla yada haftada 14 içkiden fazla ve kadınlarda herhangi bir günde 3 içkiden fazla yada haftada 7 içkiden fazla alkol tüketimi olarak tanımlar. Yapılan bazı çalışmalarda ise hafif düzeyde alkol tüketiminin (günde bir içkiden daha az) NAFLD varlığı yada şiddeti üzerine olumlu etkilerinin olabileceği vurgulanmaktadır (103, 104).

NAFLD ve NASH hastalarında statin kullanımı

NAFLD ve NASH'i olan hastalar kardiyovasküler hastalıklar yönünden artmış riske sahiptir ve birçok çalışmada kardiyovasküler hastalıkların bu hasta grubunda en sık ölüm sebebi olduğu gösterilmiştir (105). Bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri belirlenmeli ve bunlar da uygun bir şekilde tedavi edilmelidir. Dislipidemi tedavisi kardiyovasküler risk azaltımının genel prensipleri içinde değerlendirilmelidir (106).

Statinler dislipidemi tedavisinde önemli ilaç gruplarından biridir, yine de NAFLD ve NASH gibi karaciğer hastalığı olanlarda statin kullanımı konusunda çekimser davranılmaktadır. Her ne kadar statin kullanan hastalarda aminotransferaz yüksekliği çok nadir olmasa da; statine bağlı ciddi karaciğer hasarı klinik pratikte nadir görülmektedir. Son 10 yılda yapılan bir

randomize kontrollü ve birçok retrospektif ve prospektif çalışmada; statinlerin karaciğer hastalığı olanlarda güvenli olduğu ifade edilmektedir ve NAFLD, NASH gibi kronik karaciğer hastalığı olanlarda olmayanlara göre statine bağlı daha fazla ciddi karaciğer hasarı görüleceğine dair kanıt yoktur (107-109). Statin kullanımının NASH olan hastalarda karaciğer biyokimyası ve histolojisinde düzelme sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir (110). Kiyici M ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, hiperlipidemisi olan NASH hastalarında atorvastatin kullanımının etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Statinler NAFLD ve NASH hastalarında dislipidemi tedavisinde kullanılabilirken; spesifik olarak NASH tedavisi için kullanılmamalıdır (96).

Diğer kronik karaciğer hastalığı olanlarda NAFLD

NAFLD ve NASH risk faktörlerinin yüksek prevalansı nedeni ile diğer kronik karaciğer hastalığı olanlarda eşzamanlı NAFLD histolojik özelliklerinin görülmesi de nadir değildir (111). Kronik hepatit C infeksiyonunda eş zamanlı hepatik steatoz sıktır ve güçlü bir şekilde daha ileri karaciğer hastalığı ile ilişkilidir (112, 113). Başka bir çalışmada da; primer biliyer sirozu olan hastalarda, en azından bir kısmının alkol kullanımına bağlı olduğu düşünülse de, daha yüksek steatoz (%40,5) ve steatohepatit (%15) prevalansı saptanmıştır (114).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul'unun 17.01.2012 tarih ve 2012-2/6 numaralı onayı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Ocak 2013 ile Haziran 2013 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma hasta grubu ve kontrol grubundan oluşmaktadır. Hasta grubu için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2005 yılı ve sonrasında karaciğer biyopsisi ile NASH tanısı almış hastalar belirlendi. Daha sonra bu hastalar telefonla aranarak çalışma konusunda bilgilendirildi ve çalışmaya dahil olmayı kabul edenler çalışmaya alma kriterleri gözetilerek çalışmaya alındı. Bu şekilde hasta grubuna 100 kişi alındı. Kontrol grubu için de Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Polikliniklerine çeşitli sebeplerle başvuran hastalardan uygun olanlar (aşağıda tanımlanmıştır), çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul edenler seçildi. Bu şekilde hedeflenen 50 hasta seçildi. Çalışmayla ilgili olarak tüm katılımcılara gerekli bilgilendirme yapıldıktan sonra "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" imzalatıldı. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunun bir nüshası katılımcıya verildi.

Hasta grubu için çalışmaya alınma kriterleri; erkeklerde >30 gram/gün, kadınlarda >20 gram/gün'den fazla alkol almıyor olmak, NAFLD oluşumu için risk taşıyan ilaç kullanmıyor olmaktır. Ayrıca kronik karaciğer hastalığının diğer nedenleri (örneğin kronik hepatit B, kronik hepatit C, otoimmün hepatit vs) ekarte edilmiştir. Kontrol grubu için çalışmaya alınma kriterleri ALT >40 iü/ml olmamak, vücut kitle indeksi > 30 olmamak, karın çevresi >100 cm olmamak, açlık kan şekeri >110 mg/dl olmamak, erkeklerde >30 gram/gün, kadınlarda >20 gram/gün'den fazla alkol almıyor olmak, kronik karaciğer hastalığının klinik ve laboratuvarına sahip olmamak ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmaktır.

Tüm gönüllülere antropometrik ölçümler yapıldı ve laboratuvar verileri hastane veri kayıt sistemi üzerinden tarandı.

Antropometrik Ölçümler

Tüm gönüllülerin boyları, vücut ağırlıkları, bel çevreleri ölçüldü. Ağırlık ölçümü klasik baskül ile yapıldı. Bel çevresi ise elastik olmayan bir mezura ile hastalar ayakta dik pozisyonda iken yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine oranı ile hesaplandı. Bel çevresi, arkus kostaryum ile prosesus spina iliaca anterior süperior arasındaki en geniş çaptan yere paralel olarak ölçüldü

Genetik Analiz

Tüm gönüllülerden EDTA'lı kan tüplerine yaklaşık 2 ml kan alınarak - 80 celcius derecede muhafaza edildi. Daha sonra alınan örneklerden DNA izolasyonları yapılarak ilgili genetik polimorfizmler çalışıldı.

İstatiksel Analiz

Çalışmadaki tüm değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 20.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) istatistik paket programında yapıldı. Grupların normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Verilerin dağılım yapısına göre değişkenler ortalama \pm standart sapma yada median (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Normal dağılan değişkenlerin 2 grup arasında karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi; normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler n ve % değerleri ile verilmiş olup, karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya patolojik NASH tanısı olan 100 hasta ve kontrol grubu için de NASH risk faktörleri taşımayan 50 gönüllü alındı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: Çalışmaya alınan olguların bazı demografik ve klinik özellikleri.

Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri				
Karakteristikler		n (%) ya da ortalama \pm SS ya da medyan (min-mak)		
		NASH (n=100)	Kontrol (n=50)	P Değeri
Cinsiyet	Erkek (%)	57	34	0.001
	Kadın (%)	43	66	
Yaş (yıl)		47.6 \pm 10.1	39.8 \pm 10.6	<0.001
VKİ (kg/m ²)		30.5 (22.7 - 55.5)	24.2 (19.1 - 36.8)	<0.001
Bel çevresi (cm)		105 (70 - 158)	82 (62 - 118)	<0.001
HDL (mg/dl)		39 (25 - 75)	49 (32 - 78)	<0.001
LDL (mg/dl)		135.5 (51 - 283)	121 (57 - 187)	0.045
Total kolesterol (mg/dl)		206 \pm 49.4	181.4 \pm 40.2	0.003
Trigliserid (mg/dl)		162 (41 - 551)	96.5 (42 - 251)	<0.001
AST (iü/l)		43 (17 - 205)	17 (9 - 34)	<0.001
ALT (iü/l)		70 (14 - 386)	14 (7 - 43)	<0.001
GGT (iü/l)		58.5 (22 - 1338)	23 (8-533)	<0.001
Glukoz (mg/dl)		103 (66 - 392)	86 (66 - 115)	<0.001
HOMA		3.47 (0.56 - 40.19)		
HbA1c (%)		6.1 (5 - 11)		
USG'de yağlanma derecesi		2 (0 - 4)		
Ferritin düzeyi (ng/ml)		116 (9 - 937)		

Çalışmaya 100 NASH hastası ve 50 kontrol grubu olmak üzere toplam 150 gönüllü alındı. Kontrol grubunun %34'ü (n=17) erkek ve %66'sı (n=33) kadın iken; NASH grubunun ise %57'si (n=57) erkek ve %43'ü (n=4) kadındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 47.6 ± 10.1 iken; kontrol grubunda 39.8 ± 10.6 bulunmuştur ($p < 0.001$). NASH ve kontrol grubunun karakteristikleri Tablo-9'da özetlenmiştir. NASH grubunda kontrol grubuna göre; yaş, VKİ, bel çevresi, LDL, total kolesterol, trigliserid, AST, ALT, GGT ve açlık plazma glukozu daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ek olarak NASH grubunda HDL düzeyi anlamlı düzeyde daha düşüktür. NASH grubunda HOMA ortanca değeri 3.47 (0.56-40.19), HbA1c (%) ortanca değeri 6.1 (5-11), USG'de yağlanma derecesi ortanca değeri 2 (0-4) ve ferritin düzeyi ortanca değeri 116 (9-937) olarak saptandı. Çalışmaya alınan NASH hastalarının histopatolojik özellikleri incelendiğinde; steatoz skoru, lobüler inflamasyon skoru, balonlaşma skoru, fibrozis skoru ve total NASH skoru ortalama değerleri sırası ile 2.09 ± 0.84 , 1.67 ± 0.72 , 1.43 ± 0.75 , 1.14 ± 1.18 ve 5.19 ± 1.54 olarak saptanmıştır (Tablo-10).

Tablo-10: NASH hastalarının histolojik özellikleri.

NASH klinik network skorlama sistemi	Ortalama \pm SS
Steatoz skoru	2.09 ± 0.84
Lobüler inflamasyon skoru	1.67 ± 0.72
Balonlaşma skoru	1.43 ± 0.75
Fibrozis skoru	1.14 ± 1.18
Total NASH skoru	5.19 ± 1.54

Çalışmaya alınan NASH hastaları metabolik sendrom açısından incelendiğinde; metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar şeklinde iki gruba ayrıldıklarında 100 hastanın 64'ünde metabolik sendrom saptanırken 36'sında metabolik sendrom saptanmamıştır (Tablo-11). Diyabeti olan 45 hasta ayrı tutulduğunda, diyabeti olmayan NASH hastalarının %23'ünde metabolik sendrom saptandı. Metabolik sendromu olan hastalarda ortalama yaş 48.3 ± 9.5 iken, metabolik sendromu olmayanlarda 46.5 ± 11.3 olarak

saptandı. Metabolik sendromu olanların %50'si kadın, %50'si erkek iken; metabolik sendromu olmayanların %69.4'ü erkek ve %30.6'sı kadındı. Metabolik sendromu olan hastaların VKİ ve bel çevresi ortalaması, trigliserid, açlık insülini, açlık glukozu ve HOMA indeksi ortanca değerleri metabolik sendromu olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Metabolik sendromu olan hastaların ortanca AST, ALT ve GGT değerleri metabolik sendromu olmayanlara göre daha yüksektir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo-11: Metabolik sendromu olan ve olmayan NASH hastalarının özellikleri.

	Tüm hastalar (n=100)	MetS olanlar (n=64)	MetS olmayanlar (n=36)	p-değeri (iki grup arası)
Klinik ve biyokimyasal özellikler				
Yaş (yıl)	47.6±10.1	48.3±9.5	46.5±11.3	0.418
Cinsiyet (%)				
Erkek	57	50	69.4	
Kadın	43	50	30.6	
VKİ (kg/m ²)	31.4±5.4	32.4±5.9	29.6±3.6	0.012
Bel çevresi (cm)	106.2±13.0	109.1±12.0	100.9±13.1	0.001
Total kolesterol (mg/dL)	206.0±49.4	206.1±51.2	205.9±46.7	0.983
LDL kolesterol (mg/dL)	135.5 (51-283)	136 (51-247)	132.5 (55-283)	0.356
HDL kolesterol (mg/dL)	39 (25-75)	39 (26-67)	40 (25-75)	0.232
Trigliserid (mg/dL)	162 (41-551)	171 (41-551)	139.5 (43-303)	0.022
Açlık insülini (µU/mL)	14 (2-155)	16.9 (5.4-155)	10.8 (2-29)	<0.001
Açlık glukozu (mg/dL)	103 (66-392)	109.5 (68-392)	92.5 (66-145)	<0.001
HOMA indeksi	3.47 (0.56-40.2)	5.06 (1.47-40.2)	2.41 (0.56-7.11)	<0.001
ALT (IU/dL)	70 (14-386)	71.5 (14-386)	69.5 (15-350)	0.960
AST (IU/dL)	43 (17-205)	47 (17-205)	40.5 (18-138)	0.364
GGT (IU/dL)	58.5 (22-1338)	65 (13-358)	49 (22-1338)	0.265
NASH klinik Network skorlama sistemi				
Steatoz skoru (0-3)	2.1 ± 0.84	2.12 ± 0.86	2.06 ± 0.82	0.773
Lobüler inflamasyon (0-3)	1.68 ± 0.72	1.80 ± 0.65	1.45 ± 0.79	0.017
Balonlaşma (0-2)	1.43 ± 0.75	1.42 ± 0.78	1.45 ± 0.71	0.973
Fibrozis skoru (0-4)	1.15 ± 1.18	1.38 ± 1.30	0.73 ± 0.76	0.019
Total NASH skoru (0-8)	5.19 ± 1.54	5.32 ± 1.47	4.97 ± 1.64	0.434

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar histopatolojik özelliklerine göre incelendiğinde; lobüler inflamasyon skoru ortalaması

metabolik sendromu olanlarda 1.80 ± 0.65 saptanırken; olmayanlarda ise 1.45 ± 0.79 olarak daha düşük saptanmıştır ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.017$). Yine metabolik sendromu olanlarda fibrozis skoru olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ortanca fibrozis skoru metabolik sendromu olanlarda 1.38 ± 1.30 iken, olmayanlarda 0.73 ± 0.76 'dır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.019$). Metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında steatoz skoru, balonlaşma skoru ve total NASH skoru açısından fark saptanmamıştır. Metabolik sendromu olan grupta steatoz skoru ortalaması ve total NASH skoru metabolik sendromu olmayanlara göre daha yüksektir ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

NASH ve kontrol grubu arasında yaptığımız bu çalışmada APOC3 rs2854117 polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.615$) (Tablo-12). NASH grubunda CC alleli %9, kontrol grubunda ise %14 saptanmıştır, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. TT alleli NASH ve kontrol grubunda %46 oranında görülmektedir. CT alleli ise kontrol grubunda %40 sıklıkta görülürken NASH grubunda %45 gibi hafif daha yüksek oranda görülmektedir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo-12: NASH ve kontrol grubunda APOC3 rs2854117 polimorfizmi sıklıkları.

		NASH (% / n)	KONTROL (% / n)	P Değeri
APOC 3	CC	%9 (9)	%14 (7)	0.615
	CT	%45 (45)	%40 (20)	
	TT	%46 (46)	%46 (23)	
TOPLAM		%100 (100)	%100 (50)	

NASH ve kontrol grubu PNPLA3 rs738409 polimorfizmi açısından incelendiğinde (Tablo-13); GG alleli kontrol grubunda %4 oranında görülürken, NASH grubunda bu oran %26 olarak saptanmıştır; buna karşın CC alleli NASH grubunda %30, kontrol grubunda ise %54 oranında

görülmüştür ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). CG alleli ise NASH grubunda %44 ve kontrol grubunda %42 oranında görülmüştür ve GG alleli ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlıdır ($p=0.02$).

Tablo-13: NASH ve kontrol grubunda PNPLA3 rs738409 polimorfizmi sıklıkları.

		NASH (% / n)	KONTROL (% / n)	P değeri	P değeri	P değeri ikili karşılaştırma
PNPLA 3	GG	%26 (26)	%4 (2)	0.001	0.001	CG – CC : P= 0.089
	CG	%44 (44)	%42 (21)	0.816		CG – GG : P= 0.02
	CC	%30 (30)	%54 (27)	0.004		CC – GG : P<0.001
TOPLAM		%100 (100)	%100 (50)			

NASH hastalarında metabolik sendromun varlığı yada yokluğuna göre genetik polimorfizmler incelendiğinde; APOC3 rs2854117 CC alleli metabolik sendromu olanlarda %10.9 (n=7), olmayanlarda ise %5.6 (n=2) gibi daha az bir oranda bulunmuştur. TT alleli metabolik sendromu olanlarda %43.8 (n=28), olmayanlarda ise %50 (n=18) gibi daha düşük oranda görülmektedir. CT alleli metabolik sendromu olanlarda %45.3 (n=29) oranında görülürken, metabolik sendromu olmayanlarda %44.4 (n=16) oranında görülmüştür. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.625$) (Tablo-14).

Tablo-14: APOC3 genotiplerinin metabolik sendromu olan ve olmayan hastalardaki dağılımı.

		Tüm Hastalar (n)	Metabolik Sendrom (+) (n)	Metabolik Sendrom (-) (n)	P Değeri
APOC 3	CC	9	7 (%10.9)	2 (%5.6)	0.625
	CT	45	29 (%45.3)	16 (%44.4)	
	TT	46	28 (%43.8)	18 (%50)	
TOPLAM		100	64 (%100)	36 (%100)	

NASH hastalarında metabolik sendromun varlığı yada yokluğuna göre genetik polimorfizmler incelendiğinde (Tablo-15); metabolik sendromu olan hastalarda PNPLA3 rs738409 GG alleli %29.7 (n=19), CC alleli %29.7 (n=19), CG alleli %40.6 (n=26) oranında görülürken; metabolik sendromu olmayanlarda GG alleli %19.4 (n=7), CC alleli %30.6 (n=11), CG alleli %50 (n=18) oranında görülmüştür ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.498).

Tablo-15: PNPLA3 genotiplerinin metabolik sendromu olan ve olmayan hastalardaki dağılımı.

		Tüm Hastalar (n)	Metabolik Sendrom (+) (n)	Metabolik Sendrom (-) (n)	P Değeri
PNPLA 3	GG	26	19 (%29.7)	7 (%19.4)	0.498
	CG	44	26 (%40.6)	18 (%50)	
	CC	30	19 (%29.7)	11 (%30.6)	
TOPLAM		100	64 (%100)	36 (%100)	

NASH grubunda PNPLA3 GG genotipi %26, CC genotipi %30 ve CG genotipi %44 oranında görülmektedir. Kontrol grubunda ise PNPLA3 GG genotipi %4, CC genotipi %54 ve CG genotipi %42 oranında görülmektedir (Tablo-16). İki grup arasında genotipler yönünden istatistiksel anlamlı fark

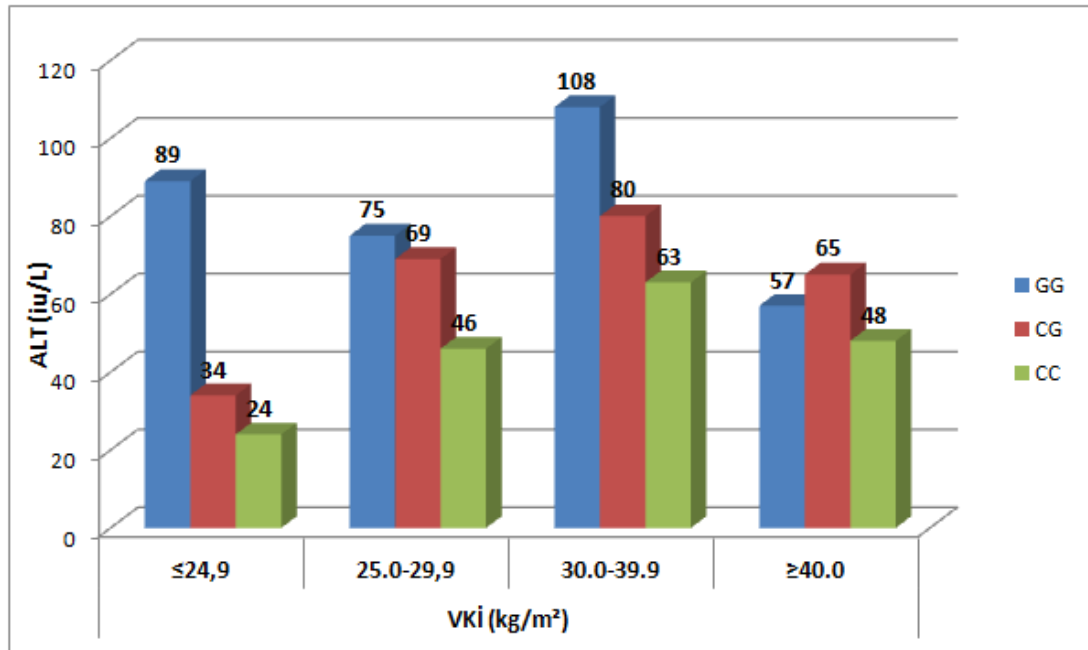
vardır (p=0.001). NASH ve kontrol grubu GG genotipi yönünden karşılaştırıldığında; NASH grubunda GG genotipi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır (p=0.001). GG genotipinde medyan VKİ, LDL, AST ve ALT değerleri ile ortalama HbA1C ve bel çevresi değerleri daha yüksek bulunmuştur, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Buna karşın GG genotipinde HOMA indeksi [6.59 (0.56 – 40.19)], CC genotipine göre [3.46 (1.47-25.3)] daha yüksek saptanmıştır ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.0118). GG ve CC genotipleri arasında trigliserid düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo-16: NASH grubunda PNPLA3 rs738409 genotipine göre çeşitli klinik ve histolojik parametrelerin karşılaştırılması.

Özellikler	PNPLA3 rs738409 [ortalama ± SS yada medyan (min – mak)]			
	GG (n=26)	CG (n=44)	CC (n=30)	P Değeri
Yaş	47.3 ± 9.8	49.7 ± 11.0	44.7 ± 8.5	0.145
VKİ (kg/m ²)	31.9 (24.8 – 55.5)	29.2 (22.7 – 49.1)	30.4 (22.7 – 41.7)	0.333
HbA1c (%)	6.64 ± 1.31	6.53 ± 1.35	6.35 ± 1.42	0.750
HOMA	6.59 (0.56 – 40.19)	3.18 (0.7 – 12.99)	3.46 (1.47-25.3)	0.0118
Bel çevresi (cm)	109.3 ± 16.4	104.7 ± 12.5	105.6 ± 10.0	0.379
HDL (mg/dl)	39 (25 – 58)	40 (26 – 75)	36.5 (25 – 67)	0.128
LDL (mg/dl)	140 (82 247)	136 (51 – 283)	131 (51 – 188)	0.14
Trigliserid (mg/dl)	184 (57 – 365)	140 (43 – 393)	193.5 (41 - 551)	0.093
AST (iü/ml)	49.5 (19 – 205)	42.5 (17 – 138)	39.5 (18 – 82)	0.154
ALT (iü/ml)	79 (26 – 386)	73 (14 – 350)	69 (15 – 169)	0.480
GGT (iü/ml)	62 (22 – 257)	58 (13 – 1338)	65 (18 – 358)	0.523
Steatoz derecesi	2 (1 - 5)	2 (0 – 3)	2 (1 – 4)	0.789
Lobüler inflamasyon	2 (0 - 3)	2 (0 – 3)	2 (0 - 3)	0.669
Balonlaşma	2 (0 – 2)	2 (0 – 3)	1.5 (1 – 3)	0.839
Fibrozis	1 (0 – 4)	1 (0 – 5)	1 (0 – 3)	0.406
Total NASH skoru	5.5 (2 – 8)	5 (0 – 9)	5 (3 – 8)	0.735
USG'de yağlanma	2 (0 – 4)	2 (0 – 4)	2 (1 – 3)	0.376

Patolojilerinde GG genotipi ile CC ve CG genotipleri arasına steatoz derecesi, lobüler inflamasyon, balonlaşma, fibrozis ve total NASH skoru açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-16). USG’de yağlanma açısından bakıldığında genotipler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.376).

NASH grubunda PNPLA3 rs738409 GG alleli ile VKİ arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.333). Ancak NASH grubu VKİ ‘ne göre ≤ 24.9 , 25.0-29.9, 30.0-39.9 ve ≥ 40 olmak üzere dört gruba ayrıldığında özellikle $VKİ \leq 24.9$ olan NASH hastalarından GG genotipinde olanların ALT ortalamasının diğer allellere göre belirgin daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca $VKİ < 40$ olanlarda GG genotipinde ALT ortalaması diğer allellere göre daha yüksektir. Ancak GG genotipi lehine olan bu fark $VKİ \geq 40$ olanlarda gözlenmemiştir (Şekil-5).



Şekil-5: PNPLA3 genotiplerinde vücut kitle indeksi (VKİ)'ne göre ALT değerleri

*NASH grubundaki hastalar önce vücut kitle indekslerine göre 4 gruba ayrıldı, ardından her gruptaki hastalar PNPLA3 genotipine göre alt guplara ayrıldı ve her grup ortalama ALT düzeylerine göre işaretlendi.

** ALT: alanin aminotrasferaz VKİ: vücut kitle indeksi

NASH grubu APOC3 rs2854117 açısından incelendiğinde; %46'sında TT alleli, %45'inde CT alleli ve %9'unda CC alleli saptandı (Tablo-17). TT genotipinde HbA1c, HOMA indeksi ve LDL düzeyi diğer genotiplere göre daha yüksektir ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. VKİ, bel çevresi, HDL, trigliserid, AST, ALT ve GGT düzeyleri açısından bakıldığında da TT genotipi ile diğer genotipler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-17: NASH grubunda APOC3 rs2854117 genotipine göre çeşitli klinik ve histolojik parametrelerin karşılaştırılması.

Özellikler	APOC3 rs2854117 [ortalama ± SS yada medyan (min – mak)]			
	CC (n=9)	CT (n=45)	TT (n=46)	P Değeri
Yaş	40 (33 – 64)	47 (22 – 64)	49.5 (30 – 70)	0.434
VKİ (kg/m²)	30.4 (26.6 – 39.4)	31.0 (22.7 – 55.5)	30.0 (22.7– 49.1)	0.915
HbA1c (%)	5.8 (5 – 9)	5.9 (5 – 11)	6.15 (5 – 10)	0.355
HOMA	2.9 (1.6 – 10.8)	3.6 (0.7 – 24.7)	3.7 (0.6- 40.2)	0.381
Bel çevresi (cm)	102 (97 – 116)	105 (88 – 158)	105 (70 – 137)	0.856
HDL (mg/dl)	37 (26 – 41)	39 (26 – 67)	41 (25 – 75)	0.131
LDL (mg/dl)	103 (60 – 169)	133 (51 – 247)	140 (51 – 283)	0.248
TG (mg/dl)	152 (84 – 362)	167 (43 – 389)	161 (41 – 551)	0.979
AST (iü/ml)	48 (18 – 99)	49 (18 – 132)	41.5 (17 – 205)	0.486
ALT (iü/ml)	79 (18 – 174)	73 (14 – 192)	62.5 (21 – 386)	0.908
GGT (iü/ml)	95 (13 -145)	52 (14 – 1338)	62 (22 – 183)	0.861
Steatoz derecesi	1 (1 – 3)	2 (0 – 5)	2 (1 – 4)	0.132
Lobüler inflamasyon	1 (1 - 2)	2 (0 – 3)	2 (0 - 3)	0.255
Balonlaşma	1 (0 – 2)	2 (0 – 3)	2 (0 – 2)	0.489
Fibrozis	0.5 (0 – 5)	1 (0 – 5)	1 (0 – 4)	0.298
Total NASH skoru	3 (3 – 6)	5 (0 – 9)	5 (2 – 8)	0.084
USG'de yağlanma	2 (1 – 3)	2 (0 – 3)	2 (0 – 4)	0.072

VKİ: Vücut kitle indeksi, HbA1c: Hemogloblin A1c, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, TG: Trigliserid, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz

Histopatolojik verileri karşılaştırıldığında, GG genotipi ile diğer genotipler arasında steatoz derecesi, lobüler inflamasyon, balonlaşma, fibrozis ve total NASH skoru açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. USG'deki yağlanma dereceleri açısından da genotipler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı önemi ve dünya çapındaki prevalansı gittikçe artan epidemik bir hastalıktır. Patogenezi multifaktöryeldir ve genetik yatkınlık ile çevresel etkiler sonucu gelişir. Bizim bilgilerimize göre; bu Türkiye’de tek nükleotit polimorfizmi ile NASH varlığı, ciddiyeti ve metabolik sendromla olan ilişkisini inceleyen yapılmış ilk araştırmadır. Ancak konuyla ilgili literatürde yapılmış çeşitli yurtdışı çalışmalar vardır. Sookoia S ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PNPLA3 rs738409 ile yağlı karaciğer arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. G allelini (Met148 varyantı) taşıyanlarda taşımayanlara göre allel başına en az 1.5 kat artmış NAFLD riski saptanmıştır (75). Bizim çalışmamızda; GG genotipi NASH grubunda (%26) kontrol grubuna (%4) göre anlamlı düzeyde daha sık bulunmuştur ($p=0.001$). Buna karşın CC genotipi NASH grubunda %30, kontrol grubunda ise %54 olarak daha fazla saptanmıştır ($p=0.004$). İki grup arasında CG genotipi açısından ise anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde NAFLD ile GG genotipi arasında bahsedilen ilişki çalışmamızda da desteklenmiştir. Yine Sookoia S ve ark.’nın çalışmasında G alleli artmış histolojik şiddet ve artmış karaciğer steatoz skoru ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise; total NASH skoru GG genotipi [5.5(2-8)] olanlarda CC genotipine [5(3-8)] göre daha yüksektir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.735$). PNPLA3 rs738409 genotipleri ile histolojik hastalık şiddeti arasında ilişki gösterilememiştir. USG’deki yağlanma skoru açısından bakıldığında da CC, CG, GG genotipleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Yapılmış bazı çalışmalarda (73, 77) G alleli ile serum AST ve ALT seviyeleri arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki saptanmışken; bizim çalışmamızda ise AST ve ALT değerleri GG genotipinde CC ve CG genotiplerine göre daha yüksek bulunmuştur, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Romeo ve ark.’larının (76) yaptığı bir çalışmada ise G alleli ile artmış ALT arasındaki ilişki obezlerde ($VKİ >30 \text{ kg/m}^2$) izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da; GG genotipinde VKİ ve ALT seviyelerine göre ilişki

incelendi. $VKİ \leq 24.9$ kg/m^2 olan NASH hastalarından GG genotipinde olanların ALT ortalamasının diğer allellere göre belirgin daha yüksek olduğu dikkati çekti. Ayrıca $VKİ < 40$ olanlarda GG genotipinde ALT ortalaması diğer allellere göre daha yüksektir. Ancak GG genotipi lehine olan bu fark $VKİ \geq 40$ olanlarda gözlenmedi.

Çalışmamızda NASH hastalarında GG alleleline sahip olanlarda insülin direnci CC ve CG alleleline sahip olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. İnsülin direncinin NASH etyopatogenezindeki rolü bizim sonuçlarımız tarafından desteklenmiştir.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı metabolik sendromun karaciğer manifestasyonu olarak kabul edilmektedir. Marchesini ve arkadaşlarının (52) yaptığı çalışmada NASH hastalarında metabolik sendrom prevalansı %88 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise NASH hastalarının %64'ünde metabolik sendrom saptanmıştır ve bu oran da literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde oldukça yüksektir. Diyabeti olan hastalar ayrı tutulduğunda; NASH hastalarının %23'ünde metabolik sendrom saptanmıştır. Kang H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %36 olarak bildirilmiştir (115). Literatür incelendiğinde NASH hastalarında basit yağlanmaya göre metabolik sendrom görülme sıklığı anlamlı derecede daha fazladır. Bu metabolik sendrom varlığının hastalığın progresyonu ile ilgili olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların tamamı NASH hastası olduğundan bu çalışmada bu şekilde bir kıyaslama yapılmamıştır. Metabolik sendromu olanlarda CG genotipi (%40.6); CC ve GG genotiplerine (%29.7) göre daha yüksek oranda saptanmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığından, PNPLA3 genotipi ile metabolik sendrom arasında bir ilişki bizim çalışmamızda gösterilememiştir. Kang H. ve arkadaşlarının (116) yaptığı çalışmada, NAFLD hastalarında metabolik sendrom artmış histolojik şiddet ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise; metabolik sendromu olan ve olmayan NASH hastaları arasında total NASH skoru, steatoz skoru ve balonlaşma açısından anlamlı fark saptanmazken; metabolik sendromu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek lobüler inflamasyon ($p=0.017$) ve fibrozis ($p=0.019$) skorları saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda;

metabolik sendrom varlığı NASH hastalarında hastalık şiddeti ve progresyonu ile ilişkilendirilebilir.

NAFLD patogenezinde araştırılan bir diğer genetik polimorfizm de APOC3 ile ilgilidir. Petersen KF ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (117) APOC3 rs2854117'deki genetik varyasyon ile NAFLD ve insülin direnci arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. APOC3 varyantını taşıyanlarda açlık plazma trigliserid konsantrasyonunda %60 artış, APOC3 varyantını taşıyan grubun %38'inde NAFLD ve belirgin insülin direnci görülürken, wild-type homozigotlarda NAFLD görülmemiştir. Bizim çalışmamızda ise; NASH ve kontrol grubu arasında genetik varyasyon ve insülin direnci açısından fark saptanmadı. NASH ve kontrol grubunda APOC3 rs2854117 TT alleli aynı oranda (%46) görülmüştür. Aynı zamanda insülin direnci açısından da TT alleli ve CC, CT alleleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca APOC3 rs2854117'deki genetik polimorfizm ile USG'deki yağlanma derecesi, açlık plazma trigliserid konsantrasyonu, histolojik steatoz skoru – lobüler inflamasyon – balonlaşma ve fibrozis açısından da ilişki saptanmamıştır.

APOC3 geni yapılan çalışmalarda artmış hipertrigliseridemi ile ilişkili bulunmuştur ve hipertrigliseridemi koroner arter hastalığı ve ateroskleroz için bağımsız majör risk faktörü olduğu düşünüldüğünde; metabolik sendrom için artmış risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir (118). Bizim çalışmamızda metabolik sendrom varlığına göre APOC3 polimorfizmine bakıldığında da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ve bu nedenle APOC3 varyantı varlığının NASH hastalarında metabolik sendrom gelişimi üzerine etkisi bu çalışmayla desteklenmemiştir.

Caballaria L ve arkadaşlarının (119) NAFLD ile ilişkili risk faktörleri üzerine yaptığı vaka kontrol çalışmasında; obezite, insülin direnci ve artmış ALT ve GGT NAFLD ile ilişkili bağımsız değişkenler olarak saptanmıştır. Aynı zamanda NAFLD'ı en iyi predikte eden metabolik sendrom komponentleri hiperglisemi ve artmış trigliserid seviyeleri olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamız da bu bulguları desteklemektedir. Metabolik sendromu olan grupta olmayanlara göre bel çevresi ($p=0.001$), trigliserid düzeyi ($p=0.022$),

açlık glukozu ($p<0.001$) ve HOMA indeksi ($p<0.001$) belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak; NAFLD/NASH etyopatogenezi multifaktöryeldir. Ancak belli başlı genlerde izlenen polimorfizmler hastalığın gelişimini ve progresyonunu değiştirebilmektedir. Türk toplumunda bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olan bu çalışmamızda PNPLA3 rs738409 genindeki polimorfizm sonucu ortaya çıkan GG genotipi NASH hastalarında kontrol grubuna göre daha sık görülmektedir. Ancak GG genotipinin hastalık progresyonu üzerine etkisi bu çalışmada gösterilememiştir. Diğer ilişkili genlerden biri olan APOC3 rs2854117 genindeki polimorfizm ile NASH sıklığı ve hastalık progresyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca her iki gendeki polimorfizmler ile metabolik sendrom arasında bir ilişki bu çalışmada saptanmamıştır. Ancak; PNPLA3 rs738409'daki GG allellinde HOMA indeksi CG ve CC allellerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.0118$). NASH'de genetik polimorfizmler üzerine Türk toplumunda yapılan bu ilk çalışmadaki verilerin yapılacak diğer çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:1048-58.
2. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49:306-17.
3. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 (Suppl.1):104-12.
4. Westwater JO, Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology* 1958; 34:686-93.
5. Peters RL, Gay T, Reynolds TB. Post-jejunoileal-bypass hepatic disease. Its similarity to alcoholic hepatic disease. *Am J Clin Pathol* 1975; 63:318-31.
6. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-8.
7. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289:76-9.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-9.
9. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288:1723-7.
10. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, et al. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988; 27:142-9.
11. 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.
12. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42:44-52.
13. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006; 45:600-6.
14. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-19.
15. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-31.
16. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29:664-9.

17. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123:134-40.
18. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3010-4.
19. Reaven G. Syndrome X: 10 years after. *Drugs* 1999; 58 (suppl 1): 19-20, 75-82.
20. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:733-9.
21. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-9.
22. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983; 78:374-7.
23. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; 127:700-4.
24. Reid AE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Feldman M FL, Brandt LJ,, ed. *Sleisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed; 2010:1402.
25. İliçin G BK, Süleymanlar G, Ünal S,. *İç Hastalıkları*. 3rd ed; 2012.
26. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20:594-8.
27. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80.
28. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-9.
29. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12:1106-10.
30. Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Iacono OL, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000; 33:716-24.
31. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118:1117-23.
32. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356-62.
33. Willner IR, Waters B, Patil SR, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2957-61.

34. Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK, et al. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62:1802-5.
35. Charlton M, Kasparova P, Weston S, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001; 7:608-14.
36. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114:842-5.
37. Reid Ae. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Feldman M FL, Brandt LJ, ed. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*; 2010:1404.
38. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35:373-9.
39. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35:367-72.
40. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120:1183-92.
41. Angulo P, Lindor KD. Insulin resistance and mitochondrial abnormalities in NASH: a cool look into a burning issue. *Gastroenterology* 2001; 120:1281-5.
42. Boden G. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:545-9.
43. Neuschwander-Tetri BA. A resistance movement in NASH. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2813-4.
44. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 35:898-904.
45. Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37:544-50.
46. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27:128-33.
47. Laurent A, Nicco C, Tran Van Nhieu J, et al. Pivotal role of superoxide anion and beneficial effect of antioxidant molecules in murine steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39:1277-85.
48. Yang S, Zhu H, Li Y, et al. Mitochondrial adaptations to obesity-related oxidant stress. *Arch Biochem Biophys* 2000; 378:259-68.
49. Dowman JK TJ, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010; 103:71-83.
50. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, *Metabolik Sendrom Kılavuzu* 2009; sayfa 8.
51. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917-23.

52. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005; 22:1141-5.
53. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356-62.
54. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42:132-8.
55. Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1825-32.
56. Souza MR, Diniz Mde F, Medeiros-Filho JE, et al. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol* 2012; 49:89-96.
57. Ranjith N, Pegoraro RJ, Naidoo DP, Shanmugam R, Rom L. Genetic variants associated with insulin resistance and metabolic syndrome in young Asian Indians with myocardial infarction. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6:209-14.
58. Malczewska-Malec M, Wybranska I, Leszczynska-Golabek I, et al. Analysis of candidate genes in Polish families with obesity. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:487-93.
59. Hernaez R. Genetic factors associated with the presence and progression of nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35:32-41.
60. Duvnjak M, Barsic N, Tomasic V, Lerotic I. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: clues to pathogenesis and disease progression. *World J Gastroenterol* 2009; 15:6023-27.
61. Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2011; 31:128-46.
62. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, et al. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease of Chinese people. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:772-7.
63. Hui Y, Yu-Yuan L, Yu-Qiang N, et al. Effect of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma and co-activator-1alpha genetic polymorphisms on plasma adiponectin levels and susceptibility of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese people. *Liver Int* 2008; 28:385-92.
64. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40:1461-5.
65. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52:894-903.
66. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, Voight BF, Hirschhorn JN. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology* 2010; 52:904-12.

67. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53:1883-94.
68. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 362(12): 1082-9.
69. Cooper AD. Role of the liver in the degradation of lipoproteins. *Gastroenterology* 1985; 88:192-205.
70. Windler EE, Greeve J, Daerr WH, Greten H. Binding of rat chylomicrons and their remnants to the hepatic low-density-lipoprotein receptor and its role in remnant removal. *Biochem J* 1988; 252:553-61.
71. Sherrill BC, Dietschy JM. Characterization of the sinusoidal transport process responsible for uptake of chylomicrons by the liver. *J Biol Chem* 1978; 253:1859-67.
72. Nagata Y, Chen J, Cooper AD. Role of low density lipoprotein receptor-dependent and -independent sites in binding and uptake of chylomicron remnants in rat liver. *J Biol Chem* 1988; 263:15151-8.
73. Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL. Different patterns of postprandial lipoprotein metabolism in normal, type IIa, type III, and type IV hyperlipoproteinemic individuals. Effects of treatment with cholestyramine and gemfibrozil. *J Clin Invest* 1987; 79:1110-9.
74. Yuan X, Waterworth D, Perry Jr, et al. Population-based genome-wide association studies reveal six loci influencing plasma levels of liver enzymes. *Am J Hum Genet* 2008; 83:520-8.
75. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40:1461-5.
76. Sookoian S, Castano Go, Burgueno AI, Gianotti Tf, Rosselli Ms, Pirola Cj. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *J Lipid Res* 2009; 50:2111-6.
77. Romeo S, Sentinelli F, Dash S, et al. Morbid obesity exposes the association between PNPLA3 I148M (rs738409) and indices of hepatic injury in individuals of European descent. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34:190-4.
78. Kollerits B, Coassin S, Kiechl S, et al. A common variant in the adiponutrin gene influences liver enzyme values. *J Med Genet* 2010; 47:116-9.
79. Speliotes Ek, Butler JI, Palmer Cd, Voight Bf, Hirschhorn Jn. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology* 2010; 52:904-12.
80. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1316-20.

81. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004; 126:586-97.
82. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39:179-87.
83. Reid AE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Feldman M FL, Brandt LJ, ed. *Sleisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed; 2010:1406.
84. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:745-50.
85. Cortez-Pinto H, Baptista A, Camilo ME, De Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis--a long-term follow-up study: comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1909-13.
86. Zafrani ES. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. *Virchows Arch* 2004; 444:3-12.
87. Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr Diab Re* 2006; 6:177-81.
88. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121:91-100.
89. Reid AE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Feldman M FL, Brandt LJ, ed. *Sleisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed; 2010:1407.
90. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41:1313-21.
91. Reid AE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Feldman M FL, Brandt LJ, ed. *Sleisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed; 2010:1405.
92. Sreenivasa Baba C, Alexander G, Kalyani B, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:191-8.
93. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005; 43:1060-6.
94. Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28:937-45.
95. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK, et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity* 2008; 16:1355-62.
96. Viljanen AP, Iozzo P, Borra R, et al. Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:50-5.

97. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55:2005-23.
98. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:274-85.
99. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2485-90.
100. Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B, et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Intern Med J* 2007; 37:229-35.
101. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39:770-8.
102. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009; 137:532-40.
103. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastro and Hepatol* 2008; 6:1396-402.
104. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008; 47:1947-54.
105. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, et al. Alcohol consumption appears to protect against non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:378-88.
106. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1341-50.
107. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in Liver Disease* 2012; 32:22-9.
108. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 128:87-92.
109. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005; 41:690-5.
110. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007; 46:1453-63.

111. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, AD G. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:71-7.
112. Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, et al. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod Pathol* 2003; 16:49-56.
113. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006; 130:1636-42.
114. Petta S, Camma C, Di Marco V, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV infection. *Liver Int* 2011; 31:507-11.
115. Sorrentino P, Terracciano L, D'Angelo S, et al. Oxidative stress and steatosis are cofactors of liver injury in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2010; 45:1053-62.
116. Kang H, Greenson Jk, Omo Jt, et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2247-53.
117. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1082-9.
118. Yu J, Wang H, Yang S, et al. The Effect of APOC3 Promoter Polymorphisms on the Risk of Hypertriglyceridemia in Chinese Han Population With or Without Type 2 Diabetes Mellitus. *LabMedicine* 2010; 41:34-9.
119. Caballeria L, Arteaga I, Pera G, Rodriguez L, Aluma A, Auladell Ma, et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease: A case-control study. (*Med Clin (Barc)* 2013; pii: S0025-7753(13)00190-5. doi: 10.1016/j.medcli.2012.11.034. [Epub ahead of print]).

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Murat Kıyıcı'ya sabrı ve içtenliği için teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca bugünlere gelmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Rıdvan Ali olmak üzere tüm İç Hastalıkları AD, Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD ve Radyoloji AD öğretim üyelerine,

Sıkıntılı asistanlık sürecini benimle birlikte paylaşan ve bu süreci keyifli hale getiren birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Yoğun tıp eğitimim boyunca her zaman destek ve güvenlerini hissettiğim ve başarılarımda önemli pay sahibi olduklarını düşündüğüm annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Bulgaristan'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Bursa'da tamamladım. 2002 yılında Bursa Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 2002 yılında başladığım Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2008 yılında mezun oldum. 2008 yılında Baylor College of Medicine'da 1 ay Radyoloji intörnü olarak çalıştım. Sonrasında 2008 yılında tıpta uzmanlık sınavını (TUS) kazandım ve 24 Kasım 2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.