

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NON-ALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI VE
HOMA İNDEKS İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ömer Emre ÖZ

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hayrullah YAZAR

ŞUBAT-2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

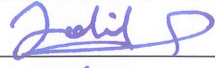
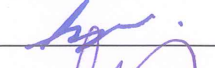

NON-ALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI VE
HOMA İNDEKS İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ömer Emre ÖZ

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Biyokimya

“Bu tez 01/02/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

| JÜRİ ÜYESİ | KANAATI | İMZA |
|---------------------------------------|-----------|---|
| Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Zehra Girici | BAŞARILI |  |
| Dr. Öğr. Üyesi Hacı Mehmet Yeter | BAŞARILI |  |
| Prof. Dr. Mehmet Akdoğan | BAŞARISIZ |  |

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28/06/2016 Tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: .../.../.....

Ömer Emre ÖZ

İmza

TEŞEKKÜR

Tezimizin konusunun belirlenmesinde, araştırma aşamasında, yön tayininde ve tamamlanmasında destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Hayrullah YAZAR'a bana ayırdığı değerli zamanı ve sağladığı desteği için teőekkürlerimi bir borç bilirim. Tezimizin başlangıcından bitimine kadar bize inanan, bizden yardımlarını esirgemeyen, bildiklerini paylaşan Prof. Dr. Mehmet AKDOĞAN'a, Doç. Dr. Fatma Behice CİNEMRE' ye Dr. Öğr. Üyesi Alper KARACAN 'a ve benden desteğini esirgemeyen bilgi işlemdaki arkadaşlarıma, istatistik çalışmalarına yön veren değerli insan Dr. Elif KÖSE'ye ve son olarak da çalışmalarımın büyük kısmının tanığı olan biyokimya laboratuvarı çalışanlarına teőekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen anneme, babama, tez süreci boyunca harika desteklerde bulunan eşime ve biricik oğluma teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| BEYAN..... | i |
| TEŞEKKÜR..... | ii |
| KISALTMALAR..... | v |
| ŞEKİLLER..... | vii |
| TABLolar..... | viii |
| ÖZET..... | ix |
| SUMMARY..... | x |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2. 1. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI..... | 2 |
| 2. 1. 1. Steatoz:..... | 2 |
| 2. 1. 2. Non alkolik steato hepatit (NASH):..... | 2 |
| 2. 2. EPİDEMİYOLOJİ..... | 3 |
| 2. 3. ETİYOLOJİ..... | 4 |
| 2. 4. PATOGENEZ..... | 5 |
| 2. 5. ALKOLİK OLMAYAN KARACİĞER YAĞLANMASI TEDAVİ YÖNTEMLERİ..... | 6 |
| 2. 5. 1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri:..... | 8 |
| 2. 5. 2. İnsülin Duyarlılaştırıcıları:..... | 9 |
| 2. 5. 3. Lipit Düşürücü Ajanlar:..... | 10 |
| 2. 5. 4. Diğerleri..... | 10 |
| 2. 6. İNSÜLİN DİRENCİ..... | 12 |
| 2. 7. KARACİĞER YAĞLANMASI İLE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ... .. | 12 |
| 2. 7. 1. Lipotoksisite:..... | 13 |
| 2.7.2. Serbest Yağ Asitleri..... | 13 |
| 2.7.3. Doymuş Yağ Asitleri:..... | 14 |
| 2. 7. 4. Trigliserit:..... | 14 |
| 2. 7. 5. İltihap:..... | 15 |

| | |
|--|----|
| 2. 7. 6. Nükleer Faktör-Kappa B:..... | 15 |
| 2. 7. 7. Tumör Nekroz Faktörü Alfa: | 16 |
| 2.7.8. İnterlökin 6:..... | 17 |
| 2.7.9. Adinopektin: | 17 |
| 2.7.10. Leptin: | 19 |
| 2. 7. 11. Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörler:..... | 20 |
| 2. 8. İNSÜLİN DİRENCİNİN MOLEKÜLER TEMELİ VE YAĞ DOKUSUNUN ROLÜ | 21 |
| 2. 9. İNSÜLİN DİRENCİNİN ÖLÇME YÖNTEMLERİ..... | 21 |
| 2. 10. HOMEOSTASİS MODEL ASSESSMENT (HOMA) YÖNTEMİ..... | 23 |
| 2. 11. LABORATUVAR BULGULARI..... | 23 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 26 |
| 3.1.HASTALARIN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:..... | 27 |
| 3.2. HASTALARIN ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ:..... | 27 |
| 4. BULGULAR | 28 |
| 5. TARTIŞMA | 41 |
| 6. SONUÇ | 48 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 50 |
| 8. EKLER | 71 |
| EK 1. Etik Kurul Onayı | 71 |
| 9. ÖZGEÇMİŞ | 72 |

KISALTMALAR

| | |
|-----------------------------|---|
| ALT | : Alanin Aminotransferaz |
| ALP | : Alkelen Fosfataz |
| ANA Testi | : Antinükleer Antikor Testi |
| ANTI HCV | : Hepatit C Antikoru |
| AST | : Aspartat Amino Tranferaz |
| APTT | : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı |
| BMI (BKİ) | : Body Mass Index (Beden Kitle İndeksi) |
| Ca | : Kalsiyum |
| DM | : Diyabetes Mellitus |
| FT₃ Testi | : Serbest T ₃ Testi |
| FT₄Testi | : Serbest T ₄ Testi |
| FPG | : Normal Açlık Plazma Glukoz Seviyesi |
| HbsAg | : Hepatit B Yüzey Antijeni |
| HBYS | : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi |
| HDL | : High-Density Lipoprotein |
| Homa IR | : Homeostatic Model Assesment Insulin Resistant |
| GGT | : Gama Glutamil Transferaz |
| İD | : İnsülin Direnci |
| IRS-1 | : İnsülin Responce Substrat-1 |
| LDL-c | : Low Density Lipoprotein c |
| MetS | : Metobolik Sendrom |

| | |
|--------------------------------|---|
| MR | : Manyetik Rezonansın |
| NAFLD | : Nonalcoholic Fatty Liver Disease |
| NASH | : Non-Alkolik Steatohepatit |
| NAYKH | : Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı |
| OGTT | : Oral Glukoz Tolerans Testi |
| TG | : Trigiliserit |
| TNF-α | : Tumor Necrosis Factor Alpha |
| TSH | : Tiroid Stimule Edici Hormon |
| TURDEP | : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans alışması |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) |
| PPAR-gama | : Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma |
| PT | : Protrombin Zamanı |
| ROT | : Reaktif Oksijen Türleri |

ŞEKİLLER

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Non-Alkolik Karaciğer Hastalığının Steatoz ve Nash Hastalıkları ile İlişkisi..... | 3 |
| Şekil 2. Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Alkolsüz Steatohepatit İçin Tedavi Seçenekleri | 7 |
| Şekil 3. Hepatik USG ile saptanan karaciğerde farklı yağlanma derecelerine sahip kişilerin HOMA indeksi (0-15 arasındaki) değerlerinin karşılaştırılması (Sakarya, 2017) | 38 |

TABLolar

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı nedenleri (Çolak ve Tuncer 2010)..... | 5 |
| Tablo 2. İnsülin Direncini Ölçme Metodları | 22 |
| Tablo 3. Karaciğer yağlanması ultrasonografik olarak derecelendirilmesi | 24 |
| Tablo 4. Yaş ve Bazı Parametrelerin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi..... | 30 |
| Tablo 5. Karaciğer Yağlanma Durumu ve İlgili Parametrelerin Cinsiyet Açısından Değerlendirilmesi | 31 |
| Tablo 6. HOMA İndeksi ve İlgili Parametrelerin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi | 32 |
| Tablo 7. Araştırmaya katılanların tiroid hormon düzeylerinin cinsiyet açısından değerlendirilmesi..... | 32 |
| Tablo 8. Kan pıhtılaşma süresine ilişkin parametrelerin cinsiyet açısından değerlendirilmesi | 33 |
| Tablo 9. Bazı parametrelerin yaş grubuna göre değerlendirilmesi | 33 |
| Tablo 10. Karaciğer yağlanma durumu ve ilgili bazı parametrelerin yaş grubuna göre değerlendirilmesi..... | 34 |
| Tablo 11. HOMA İndeksi ve İlgili Parametrelerin Yaş Grubuna Göre Değerlendirilmesi | 35 |
| Tablo 12. Araştırmaya katılan kişilerin Tiroid hormon düzeylerinin yaş grubuna göre değerlendirilmesi..... | 35 |
| Tablo 13. Araştırmaya katılan kişilerin kan pıhtılaşma sürelerinin yaş grubuna göre değerlendirilmesi..... | 36 |
| Tablo 14. Hepatik USG ile saptanan karaciğerde farklı yağlanma derecelerine sahip kişilerin ALT, AST, GGT, ALP değerlerinin karşılaştırılması | 36 |
| Tablo 15. Hepatik USG ile saptanan karaciğerde farklı yağlanma derecelerine sahip kişilerin HOMA indeksi ve ilgili değerlerinin karşılaştırılması..... | 37 |
| Tablo 16. Hepatik USG ile saptanan karaciğerde farklı yağlanma derecelerine sahip kişilerin Tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması | 38 |
| Tablo 17. Hepatik USG ile saptanan karaciğerde farklı yağlanma derecelerine sahip kişilerin Ca ve B12 düzeyleri açısından karşılaştırılması | 39 |
| Tablo 18. Karaciğer yağlanmasını etkileyen değişkenlerin lojistik regresyon modeli | 40 |

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda non-alkolik karaciğer yağlanması tespit edilen hastalarda, insülin direnci Homa IR, (Homeostatic Model Assesment İnsülin Resistant) ve klinik biyokimyada rutinde kullanılan diğer karaciğer yağlanması parametreleri geriye dönük (retrospektif) olarak taranacaktır. Amacımız; giderek yaygınlaşan non-alkolik karaciğer yağlanmasının etiyojisine ışık tutmak ve ilgili klinisyenlere yeni bakış açıları sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Tez çalışmamız; 1.5.2015 ve 1.5.2016 tarihleri arasında, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesinde non-alkolik karaciğer yağlanması tanısı konulan hastalara ait verilerin, geriye dönük taranması ile yapılmıştır. Çalışmada, radyoloji ve biyokimya kliniği HBYS verileri (otomasyon) ortaklaşa kullanılmıştır. Çalışmanın radyoloji ayağında, NAYKH (Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı) tanılı hastaların geriye dönük Doppler Usg sonuçlarının incelenmiş ve grade'lerine göre sınıflandırılmıştır. Çalışmanın biyokimya ayağında ise, Homa İndeks ve bununla ilgili olduğu düşünülen diğer test parametreleri HBYS üzerinden alınmıştır. Ayrıca, çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların; yaş ve cinsiyetleri tespit edilmiştir.

Bulgular: Çalışmada, dâhil edilme kriterlerimize uyan 870 hastanın sonuçları incelenmiştir. Non alkolik karaciğer yağlanması erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla çıkmıştır. Bu duruma paralel olarak serum ALT, AST, ALP, GGT parametreleri de erkek hastalarda yüksek çıkmıştır. HOMA İndeksi çocuklarda erişkilere göre yüksek çıkmıştır. HOMA İndeksi 2,5'in üzerinde olduğunda insülin direnci lehine bir bulgudur. Fakat yapılan bazı çalışmalar çocuklarda HOMA indeksi değerinin kesim değerini erişkinlerden daha yüksek olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Non alkolik karaciğer yağlanmasının belirgin olarak etkileyen parametrelerden cinsiyet, yaş ve HOMA indeksi öne çıkmaktadır. Bir birim HOMA indeksindeki artış karaciğer yağlanmasının evresini 1,35 kat arttırmaktadır. Erkek olmak karaciğer yağlanmasını yaklaşık 2 kat arttırmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanması, Homa İneks, İnsülin Direnci, Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi ve Çocuklarda Karaciğer Yağlanması

SUMMARY

INTRODUCTION AND PURPOSE: In our study, In patients with non-alcoholic fatty liver, insulin resistance (Homa IR, Homeostatic Model Assesment Insulin Resistant) and routine liver parameters used in clinical biochemistry will be screened retrospectively. Our aim; to shed light on the etiology of increasingly extensive non-alcoholic liver fat, and to present new perspectives to the clinicians.

MATERIALS AND METHODS: Our thesis study; The data of the patients diagnosed with non-alcoholic fatty liver in Sakarya University Education and Research Hospital between the period of 1.5.2015 and 1.5.2016 were retrospectively screened. In the study, radiology and biochemistry clinic HIMS data (Hospital Information Management System) was used jointly. In the radiology part of the study, retrospective Doppler Usg results of patients with NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) were examined and classified according to their grade. In the part of biochemistry, Homa index and other related test were taken from HIMS. In addition, all patients' age and sex were determined included in the study.

RESULT: In this study, the results of 870 patients who met our inclusion criteria were examined. Non-alcoholic fatty liver syndrome has been detected higher in male patients than female patients. In parallel with this situation, serum ALT, AST, ALP and GGT parameters were also higher in male patients. The HOMA Index was higher in children than in adults. When the HOMA index is above 2,5, it is a finding in favor of insulin resistance. However, some studies have shown that the HOMA index is higher in children than in adults.

CONCLUSIONS: Sex, age and HOMA index are prominent parameters that significantly affect non-alcoholic fatty liver. The increase in 1 unit of HOMA index increased the stage of fatty liver by 1.35 fold. Being a man increases the fatty liver about 2 times.

KEYWORDS: Hospital Information Management System, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Homa Index, Insülin Resistance, NAFLD in the Children

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer yağlanması uzun yıllardan beri bilinen bir kavramdır. Karaciğer yağlanması Mayo Klinik 'ten Ludwig ve arkadaşlarının çalışmalarıyla 1980 yılında ilk defa bir hastalık olarak ele alınmıştır. Bu çalışmada alkol kullanmamış olmasına rağmen karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan ve histopatolojik olarak alkole bağlı karaciğer hastalığında görülen bulguları içeren 20 hastalık bir seri sunmuş ve bu tabloyu da nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak tanımlanmıştır (Ludwig, Viggiano, McGill D and Oh 1980). Daha sonra isim karmaşasını engellemek için alkolik olmayan karaciğer yağlanması (NAYKH) denilmiştir. "Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH=NAFLD)" kavramının geliştirilmesi ile karışıklıklar aşılmış ve NASH'ler bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanılmıştır (McCullough AJ 2002).

Günümüzde gelişmiş ülkelerde yapılan araştırmalarda ortalama her beş hastadan birinde non-alkolik karaciğer yağlanması görülmüştür. NAYKH en sık obezite, diyabet, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik sendrom komponentleriyle ilişkilidir. Daha önceden insülin direnci sendromu olarak ta anılan bu sendromun sınırları uzun süre tam olarak çizilmeden kalmıştır. Sadece, yakın tarihte Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) ve uluslararası derneklerin kılavuzları kullanılarak, The Third Report of National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) beş farklı risk faktörünün (santral obezite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL seviyesi ve hiperglisemi) kombinasyonuna dayanan bir metabolik sendrom tanımlaması yapılmıştır. Bu risk faktörlerinden insülin direnci NAYKH 'da önemli bir yere sahiptir. Bizde araştırmamızda insülin direncine bağlı olan homa indeks değeri ve rutin biyokimyasal testlerini geriye dönük tarayarak NAYKH ilişkisini ortaya çıkarmayı amaçladık.

Non-alkolik karaciğer yağlanması tespit edilen hastalarda insülin direncine bağlı olarak Homa IR (Homeostatic Model Assesment Insulin Resistant) değerleri ile klinik biyokimyada karaciğer yağlanmasıyla ilgili olan parametreleri geçmişe dönük tarayarak alkolik olmayan karaciğer yağlanmasına sebep olan faktörlerin bulunmasına yardımcı olmak ve gelecekteki yapılacak çalışmalara ışık tutmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Karaciğer yağlanması, karaciğerde yağ miktarının özellikle trigliseridlerin, karaciğer ağırlığının %5'inden fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin %5' ten fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır (Cairns, Peters 1983). NAYKH tanımı ise yağlı karaciğer hastalığından farklı olarak hastaların alkol almamış ya da Alkol alımına bağlı olmadığını göstermek için; erkekler için en fazla haftada 140 g, kadınlar için en fazla 70 g etanol alımı genel olarak yeterli kabul görülmektedir. Kısaca NAYKH Alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar. Bu tanım, kendi içerisinde bazı alt grupları barındırır.

2. 1. 1. Steatoz:

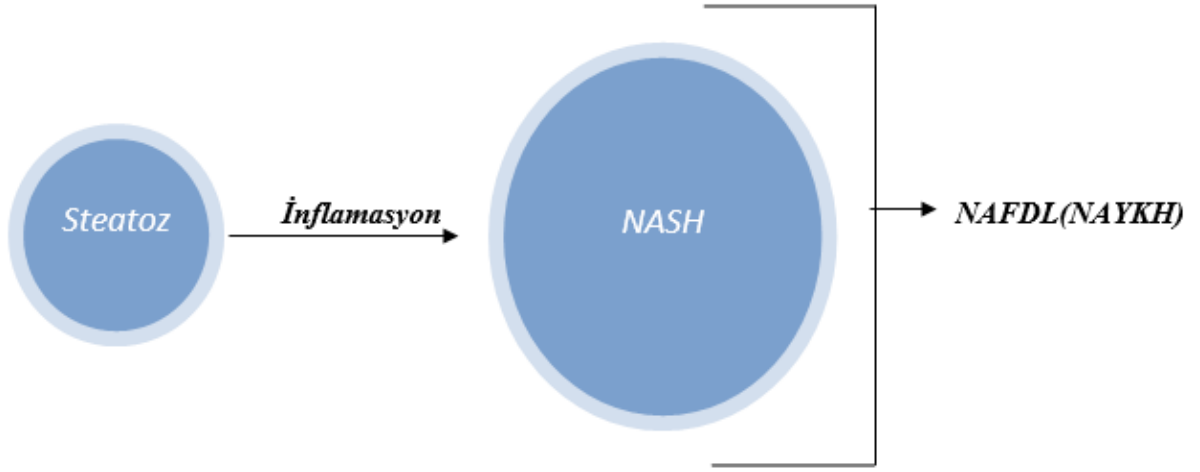
Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.

2. 1. 2. Non alkolik steato hepatit (NASH):

Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon ve bazı olgularda Mallory cisimcikleri, megamitokondria, fibrozis gibi bulguların mevcut olduğu hastalıktır.

Bu tanımlamaların dışında kalan NASH ve basit yağlanma arasında değişen histopatolojik bulguları gösteren karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalı ve karaciğer yağlanmasının klinik spektrumu aşağıdaki şekilde düşünülmelidir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı basit komplikasyonsuz yağlanmadan steatohepatit, ilerlemiş fibroz ve siroza kadar yayılan geniş bir karaciğer hasarı spektrumunu içerir (Bollentani et al 2000).



Şekil 1. Non-Alkolik Karaciğer Hastalığının Steatoz ve Nash Hastalıkları ile İlişkisi

2. 2. EPİDEMİYOLOJİ

NAYKH'nın tanımı ve hepatoloji biliminin ilgi alanına ilk olarak 1980 yılında girmiştir. Bu süre içerisinde hastalığın epidemiyolojisi, patogenezi, doğal seyri ve tedavisini araştıran değişik nitelikte 3000'e yakın çalışma yayınlanmıştır. Bütün bu çalışmalara rağmen hastalığa ilişkin epidemiyolojik verilerin yetersizliği günümüzde de önemli bir sorun olarak durmaktadır. Toplum genelinde ve özel risk gruplarında prevalans çalışmaları mevcut olmakla birlikte bunların değerlendirilmesinde teknik bakımdan önemli sorunlar bulunmaktadır. Bu güçlüklerin temelinde yatan başlıca nedenler; hastalığın tanımlanmasında belirli bir standardın olmayışı, hastalığın sessiz ve asemptomatik seyrettiği olguların çokluğu hastalıkla ilgili spesifik diagnostik testlerin bulunmayışı, karaciğer biyopsisinin tarama amaçlı kullanılabilecek bir yöntem olmayışı şeklinde sayılabilir.

Yağlı karaciğer hastalığı son yıllarda özellikle batı toplumlarında en sık görülen karaciğer hastalığıdır ve sıklığı genel olarak %15-20'lere ulaşır. NAYKH prevalansı bazı toplumlarda %35 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır. Çocuklarda artmış serum transaminazlarının nedenini araştırmak için karaciğer biyopsisi yapılan hastaların %11'inde NAYKH tanısı konmuştur. Çocukların genel olarak %2,6'sında, obez çocukların ise %22,5-52,8'inde bildirilmiş olmakla beraber en sık olarak 50-60 yaşlarda ve %65-83 oranında kadınlarda gözlenir (Sheth, Gordon, Chopra 1997, Angulo 2002). Son yıllarda yapılan TURDEP çalışmasının sonuçlarına dayanarak erişkin Türk toplumunun %7,2'sinin tip 2 diyabetli ve %22,3'unun obez olduğu

gerçeği göz önüne alındığında, ülkemizde NAYKH sıklığının küçümsenmeyecek oranlarda olması gerektiği görülmektedir (Satman I, Yılmaz T, Sengul A, et al 2002, Hatemi, Barut, Balci, Canbakan, Yenice, Senturk 2003). NAYKH obezite ile yakın ilişki içerisindedir. Obezite, tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi prevalansları sırasıyla %30-100, %10-75, %20-95 arasında değişmektedir. NAYKH, obez olmayan hastalarda görülebilse de olguların çoğu obez ve tip 2 diyabetiklerdir. Bu hastaların çoğunda NAYKH gelişir, fakat NAYKH gelişen olguların yaklaşık %10-15'i gerçek NASH'dir. NASH olgularının %20- 30'unda ilerleyici fibrozis ve siroz gelişmektedir. Toplumun yaklaşık %20'sinde NAYKH, %2-3'ünde NASH görülmektedir (Clark, Brancati and Diehl 2002). NAYKH, kan verenlerde anormal karaciğer enzim sonuçlarını çok sayıda vakada açıklar. Karaciğer hastalığının diğer sebepleri dışlandıktan sonra amino transferaz seviyelerinde asemptomatik yükselme vakalarının %90'ının sebebidir (Daniel, Ben-Menachem, Vasudevan, Ma and Blumenkehl 1999). NAYKH, ABD'deki erişkinlerde anormal karaciğer testi sonuçlarının en sık nedenidir (Paschos and Paletas 2009). Hiperlipidemi de sık rastlanılan bir anormallik olup, ultrasonografi (USG) ile yapılan bir çalışmada hiperlipidemi, özellikle hipertrigliseridemi olan hastaların yaklaşık yarısında NAYKH saptanmıştır (Angulo 2002).

2. 3. ETİYOLOJİ

NAYKH etiyojisi geniş bir spekturm içindedir. Bu nedenledir ki başta diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik nedenler yer almakla birlikte, konjenital nedenler, çevresel faktörler ve bazı ilaçlar da bu tabloya yol açabilmektedir (Tablo-1). Etiyojide en önemli faktör insülin rezistansı ve buna yol açabilen durumlardır. İnsülin rezistansında ise genetik predispozisyon, kalori alımında artış, obezite özellikle sentripedal ve sedanter yaşam en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Tablo 1. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı nedenleri (Çolak ve Tuncer 2010)

| Metabolik ve genetik | İlaç ve toksinler | Cerrahi işlemler | Diğerleri |
|----------------------------|--|-------------------------------|--|
| Diabetes Mellitus | Glikokortikoidler | Biliyopankreatik diversiyon | Total paranteral nütrisyon |
| İnsülin rezistansı | Aspirin | Geniş ince barsak rezeksiyonu | Ciddi anemi |
| Obezite | Tetrasiklin | Gastrik by-pass | İnflamatuvar barsak hastalıkları |
| Hiperlipidemi | Valproik asit | Jejunioleal bypass | İnce barsak divertikülleri ve bakteriyel aşırı gelişim |
| Açlık ve malnütrisyon | Östrojenler | | Lipodistrofi |
| Abetalipoproteinemi | Amiodaron | | AIDS |
| Ailevi hepatosteatoz | Metotreksat | | Kronik hepatit C |
| Galaktozemi | Tamoksifen | | Hızlı kilo kaybı |
| Tirozinemi | Retroviral ilaçlar | | Gebeliğin akut karaciğer yağlanması |
| Homosistinüri | Kokain Fosfor bileşikleri | | |
| Wilson hastalığı | Petrokimyasallar | | |
| Glikojen depo hastalıkları | Mantar toksinleri (Amanita Faloides) | | |
| Weber-Christian sendromu | | | |

2. 4. PATOGENEZ

NAYKH'nin patogenezi tam olarak anlaşılmamışsa da olguların çoğunda insülin seviyesinin artmasına neden olan insülin direnci sorumludur. Normal şartlar altında ihtiyaç fazlası karbonhidratlar yağ asitlerine çevrilir. Bu yağ asitleri yağ dokusunda trigliseridlere dönüştürülerek depolanır ve karaciğere taşınır ya da kas dokusunda enerji kaynağı olarak kullanılır. Açlık dönemlerinde yağ dokusunda depolanan trigliseridler yağ asitlerine dönüştürülüp karaciğere taşınarak fosfolipid ve kolesterol esterlerinin yapımında kullanılırlar ya da ekstrahepatik dokularda enerji kaynağı olarak kullanılan keton cisimlerine dönüştürülürler. Periferik yağ dokusundan serbest yağ asidi salınışında artış, karaciğerde serbest yağ asidi sentezinde artış, yağ asitlerinin karaciğerden düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak salınımında azalma sonucu karaciğerde yağ birikimi oluşur (Rao and Reddy 2001).

Hepatosit karaciğerde lipid metabolizmasında merkezi rol oynar. Yağ asitleri mitokondriler, peroksizomlar ve mikrosozomlar tarafından okside edilir. Mitokondride kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu gerçekleşir. Çok uzun zincirli yağ asitleri peroksizomlarda okside edilir. Kısa ve çok uzun zincirli yağ asitleri mikrosozomlarda okside edilir. Kısa ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin ekstramitokondriyal (peroksizomal ve mikrosozomal) oksidasyon ile kısaltılmalarından sonra, mitokondrial oksidasyon süreci tamamlanır. Mitokondride yağ asidi oksidasyonunda önemli bir rol oynar ve lipid metabolizmasında oluşan bozuklukların çoğundan sorumludur. Günümüzde NASH patogenezinde karaciğerde yağ depolanmasına neden olan insülin direncine ilave olarak mitokondri kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROT) bileşiminden oluşan çift vuruş teorisi kabul görmektedir.

Beden kitle indeksi (BKİ) üstünde olan NASH'li hastaların nefesinde etanol seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Obezite bağırsak motilitesini azaltarak bakteriyel flora artışına ve lümeninde karbonhidrat parçalanması sonucu etanol oluşumuna neden olmaktadır. Endojen etanol oluşumunun NAYKH patogenezinde katkıda bulunabileceği görüşü ileri sürülmektedir (Nair, Cope, Risby and Diehl 2001). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda serum leptinin seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilen hastalarda hepatit C fibrozisinin de ilerlemekte olduğu bulunmuştur.

2. 5. ALKOLİK OLMAYAN KARCİĞER YAĞLANMASI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

NAYKH için bugüne kadar etkili bir tedavi yoktur. Kanıtlanmış etkin bir tedavi olmadığından NAYKH tedavisindeki çok disiplinli bir yaklaşımı takip etmeliyiz ki burada NAYKH'da yer alan çok sayıda patolojik risk faktörüne karşı ilaç ve faktörlerin bir arada kullanıldığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve alkolsüz steatohepatit için tedavi seçenekleri

| | |
|---|--|
| Yaşam tarzı değişiklikleri | Kilo kaybı Diyet değişiklikleri Egzersiz |
| İnsülin duyarlılaştırıcılar | tiyazodindiyon en Metformin |
| Lipit düşürücü ajanlar | Statinler Ezetimib |
| Hepatoprotektif ajanlar antioksidanlar | UDCA E vitamini |
| Incretin analogları | GLP-1 agonistleri DPP-IV inhibitörleri |
| Anti-inflamatuar ajanlar | PTX |
| Diğerleri | Probiyotikler Anjiyotensin reseptör blokerleri Endokannabinoid antagonistleri Bariatrik cerrahi Karaciğer nakli |
| Potansiyel yeni tedavi seçenekleri | Kaspaz inhibitörleri ASK1 inhibitörleri p38 MAPK inhibitörleri PPAR-alfa ve delta agonistleri FXR agonistleri NOX-1/4 inhibitörleri Galektin-3 antagonistleri Asetil CoA karboksilaz inhibitörleri FGF-21 ve FGF-19 analogları CCR2 ve CCR5 inhibitörleri SCD-1 inhibitörleri Lysyl oksidase-like 2 inhibitörleri güncellik kazanırken |

Şekil 2. Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Alkolsüz Steatohepatit İçin Tedavi Seçenekleri

GLP-1: Glukagon benzeri peptid 1; DPP-IV: Dipeptidil-peptidaz IV; PTX: Pentoksifilin; PPAR: Peroksizom proliferatör aktive reseptör; NOX: NADPH oksidaz; FGF-21: Fibroblast büyüme faktörü 21; SCD1: Stearoil koenzim A desatüراز 1.

2. 5. 1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri:

Metabolik sendromlu veya obez hastaların çoğunluğuna tedavide ilk olarak genelde hastalarda diyet uygulanır. Kilo verme ve risk faktörünün azaltılmasına yöneliktir (Harrison and Day 2007). %3-%5'lik bir kilo kaybı steatozu azaltırken, NASH'ın \geq %5-%7'lik bir düşüşü olduğu gösterilmiştir. Ağırlıktaki hızlı ve daha büyük azalmalar (\geq %10) da hepatik fibrozis gelişebilir. Kilo kaybı temel olarak diyet modifikasyonu ve egzersize bağlıdır (Hannah and Harrison SA 2016). Çeşitli çalışmalar NAYKH'da kilo kaybının yararını göstermiştir (Tilg and Moschen 2010). Özellikle yüksek fruktoz içeren karbonhidrat açısından zengin bir diyetin, obezitenin, insülin direncinin ve NAYKH'nın gelişiminin başlıca nedeni olduğu için diyet değişikliği de önemli bir rol oynar (Ouyang et al 2008). Bu nedenle, şeker tüketimi bir günde toplam kalori alımının %10'unun altında tutulmalı ve bu hastalarda fruktoz açısından zengin bir diyetten kaçınılmalıdır. Omega-3 yağ asidi açısından zengin gıdalar dâhil edilmeli ve doymuş yağ ve omega-6 yağ asiti açısından zengin olanlar diyetten çıkarılmalıdır (Simopoulos 2013). Omega-3 yağ asiti açısından zengin bir diyet yağ asidi oksidasyonunu hızlandırır ve yağ asidi sentezini azaltır, böylece lipit profilini geliştirir. Balık ve balık yağı tüketimi omega-3 yağ asidi bakımından zengin oldukları için teşvik edilmelidir (Al-Gayyar, Shams and Barakat 2012). Böylece diyet ve orta düzeyde egzersiz, doğal kilo kaybının tercih edilen yöntemleridir. Yapılan farklı bir çalışmada ise diyet ve egzersiz çalışmalarının NAYKH'da insülin sensitizörleri veya diğer hipoglisemik ilaçlara göre daha düşük olduğunu gösterdi (Akyüz ve ark 2007). Kilo kaybı da kardiyovasküler risk profilini iyileştirdiği için faydalıdır. Bununla birlikte, çok hızlı kilo kaybının steatohepatitin kötüleşmesi ve artmış karaciğer yetmezliği riski (Luyckx et al 1998) ve safra taşları ile ilişkili olduğu için kilo kaybının kademeli olması gerektiği unutulmamalıdır. (Weinsier, Wilson and Lee 1995).

Doğal kilo kaybından başka, Orlistat ve Sibutramine gibi ilaçlar da kilo kontrolü için kullanılmaktadır. Orlistat, karaciğerde ve bağırsakta yağ emilimini önleyen ve böylece kilo kaybına neden olan bir lipaz inhibitörüdür. Sibutramin ise, iştahı baskılayan bir serotonin geri alım antagonisti. Her iki ajanın da serum transaminaz seviyelerini ve hepatik steatozu azalttığı gösterilmiştir (Sabuncu, Nazligül, Karaoglanoglu, Uçar ve Kilic 2003, Zelber-Sagi 2006).

2. 5. 2. İnsülin Duyarlılaştırıcıları:

NAYKH, obezite ve metabolik sendrom ile yakından ilişkili olduğundan ve her iki durum da insülin direncine neden olduğundan, tedavi stratejileri her zaman insülin duyarlılığını arttıran ajanlar içerir.

Tiazolidindion: Tiazolidindionlar (TZD) hepatik ve çevresel insülin duyarlılığını geliştirmek peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör (PPAR) γ agonistleri olan (Yki-Järvinen 2004) ile artan plazma adiponektin düzeyleri (Bajaj et al 2004). Ayrıca, adiponektinin anti-fibrotik ve anti-enflamatuar özelliklere sahip olduğu da gösterilmiştir. Bu nedenle, yüksek insülin direnci, düşük adiponektin seviyeleri ve yüksek pro-enflamatuar sitokinler gibi NAYKH'nın patogeneğinde yer alan çoklu faktörlerin hepsi bu ilaçlar tarafından hedeflenmektedir. Birinci jenerasyon TZD'ler (troglitazon) steatohepatitte düzelme göstermiştir, ancak hepatotoksisite nedeniyle durdurulmalıdır (Caldwell et al 2001). Bununla birlikte, hepatotoksik olmayan ve insülin direncinde, hepatik steatozda ve aminotransferaz seviyelerinde iyileşme gösteren ikinci jenerasyon TZD'lerin (rosiglitazon ve pioglitazon) yolunu açmıştır (Ratziu et al 2008, Aithal et al 2008). İkinci nesil TZD'lerle uzun süreli bir terapi gerekebilir; ancak uzun süreli tedavi konjestif kalp yetmezliği, kilo alımı, periferik ödem, anemi ve osteoporoz gibi çeşitli yan etkilerle ilişkilidir (Lutchman et al 2007, Juurlink et al 2009). Ayrıca, TZD tedavisinin sadece beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri olmadan tek başına etkili olmadığı bulunmuştur (Ratziu et al 2008). Bu nedenle, güvenli ve etkili tedavi seçenekleri bulmak için diğer ilaçların bir kombinasyonu ile daha büyük bir nüfus üzerinde ek çalışmalara ihtiyacımız var.

Metformin: Hipoglisemik bir ilaç olan Metformin, tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılır. Metformin, hepatik glukoneogenez, lipogenez ve glikozun gübre reabsorbsiyonunu azaltarak ve yağ asidi oksidasyonunu artırarak hepatik ve periferik insülin direncini artırır (Loomba et al 2009). Metformin TZD'ler olarak kilo aldırılmazken, bazı küçük gastrointestinal yan etkilere neden olabilir ve bazen böbrek yetmezliği olan hastalarda laktik asidoz görülür. Çeşitli çalışmalar, NASH hastalarında metformin üzerinde geliştirilmiş bir insülin duyarlılığı, kolesterol ve aminotransferaz seviyelerini belgelemiştir, ancak steatoz ve NASH aktivite skorunda (NAS) biyopsi rehberliğinde iyileşme değerlendirilirken sonuçlar karıştırılmıştır (Haukeland et al 2009). Dolayısıyla, bir monoterapi olarak etkinliği tartışılırken, metformin NAYKH hastalarının tedavisi için çok terapötik bir rejimin bir parçası olabilir.

2. 5. 3. Lipit Düşürücü Ajanlar:

NAYKH sıklıkla hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi ile karakterize obezite ve metabolik sendrom ile ilişkilidir. Bu nedenle, lipit düşürücü maddelerin kullanılması yararlı olabilir. Klofibrat karaciğer testleri veya histolojik skorlar üzerinde herhangi bir yararlı etki göstermezken (Laurin et al 2007), gemfibrozil NAYKH hastalarında plaseboya göre ALT düzeylerinde iyileşme göstermiştir (Basaranoglu, Acbay ve Sonsuz 1999). Statinler de denenmiş ancak değişken etkiler göstermiştir. Bununla birlikte, çoğu NAYKH hastası hiperlipidemik olduğundan ve dolayısıyla kardiyovasküler problemler geliştirme riski yüksek olduğundan lipit düşürücü ajanlar verilmelidir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise lipit emilimini engelleyen ezetimibe ilacı farelere verilip farede TNF- α düzeylerini hepatik lipit içeriğini ve ALT seviyelerini azaltmıştır.

2. 5. 4. Diğerleri

Probiyotikler: NAYKH'ları, alkolik hastalar gibi, aynı zamanda bağırsak bakteriyel aşırı büyümesi, bağırsak geçirgenliğinin artması ve bağırsak lümen antijenlerinin artan paraselüler sızıntısı, NAYKH gelişimini destekleyen faktörler sergiler. Bu nedenle, probiyotikler NASH hastaları için terapötik bir seçenek olabilir (Solga and Diehl 2003, Miele et al 2009). Bir RCT'de, karaciğer enzimlerindeki iyileşme, plaseboya kıyasla, *Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus* tedavisindeki NAYKH hastalarında kaydedilmiştir (Aller et al 2011). Başka bir çalışmada, hastalar, *Bifidobacterium longum*'un frukto-oligosakkaritler artı yaşam tarzı modifikasyonu (diyet ve egzersiz) veya yaşam tarzı modifikasyonu ile 24 haftalık tek başına bir kombinasyonuna randomize edilmiştir (Malaguarnera et al 2012), kombinasyon tedavisi grubunda steatoz, TNF- α , AST ve NAS'da anlamlı bir düşüş gösterdi. Bu nedenle, probiyotikler NAYKH hastaları için bir kombinasyon terapisinin bir parçası olabilir.

Anjiyotensin reseptör blokerleri: NAYKH sıklıkla metabolik sendromla ilişkilidir ve hipertansiyon metabolik sendromun önemli bir bileşenidir. Bu nedenle, anjiyotensin reseptör blokerleri, NAYKH 'nın kombinasyon terapisi rejiminin bir parçası olabilir. NASH'lı hastaların küçük bir pilot çalışması nekro-enflamasyonda ve losartan (anjiyotensin II reseptör antagonisti) tedavisi ile fibroziste iyileşmeler göstermiştir (Yokohama et al 2004). NAYKH yönetimindeki potansiyellerini araştırmak için daha büyük çalışmalar gereklidir.

Endokannabinoid antagonistleri:

CB1 ve CB2, endokannabinoid (EC) aktivitesine aracılık eden iki reseptördür. CB1 reseptörü esas olarak beyin ve karaciğerde eksprese edilirken CB2, esas olarak immün hücrelerde eksprese edilir. Bu reseptörlerin çeşitli karaciğer hastalıklarında yukarı regüle olduğu bulunmuştur (Mallat and Lotersztajn 2008). Son derece güçlü bir endojen agonist olan anandamidin, CB-1 reseptörleri üzerinde hareket ederek farelerde diyetle indüklenen obezite ve hepatik steatozu teşvik ettiği gösterilmiştir. (Osei-Hyiaman 2005) Tersine, CB-1 knockout veya rimonabant (CB-1 reseptör antagonisti) yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin tedavi edilmelerinden daha az steatoz ve kilo artışı vardır (Gary-Bobo 2007). Bununla birlikte, rimonabant birçok klinik çalışmada obez hastaların kilo kaybını desteklemede etkiliyken, rutin kullanım için kesilmesine neden olan depresyon, anksiyete ve artan intihar eğilimleri gibi tahammül edilemez yan etkilere neden olmuştur. Böylece, periferik reseptörler için seçiciliğe sahip yeni kannabinoid tip 1 reseptör blokerleri gereklidir, bu da uygun metabolik faydalara sahip olabilir, fakat psikiyatrik yan etkilerin azalmasına neden olabilir (Christopoulou and Kiortsis 2011).

Bariatrik cerrahi: Egzersiz ve yaşam tarzı modifikasyonu ile birlikte sürekli kilo kaybının, insülin duyarlılığını artırdığı ve NAYKH hastalarının karaciğer histolojisini geliştirdiği bulunmuştur. Fakat bariatrik cerrahinin neden olduğu hızlı kilo kaybı, özellikle sirotik hastalarda karaciğer yetmezliği gelişme riskini artırmaktadır (Grimm, Schindler and Haluszka 1992, Stephen, Baranova and Younossi 2012). Bariatrik cerrahi çoğunlukla morbid obez olan siroz olmayan NAYKH hastalarında yapılır. Bununla birlikte, bu hastalarda hala ameliyat sonrası karaciğer yetmezliği gelişme riski olduğu için birincil tedavi şekli olarak önerilmemektedir.

Karaciğer transplantasyonu: Karaciğer transplantasyonu için son evre dekompanse karaciğer hastalığı olan NAYKH hastaları düşünülmelidir. Ancak NAYKH'nın transplantasyon sonrası karaciğerde rekürrens gösterdiği bu kalıcı bir tedavi değildir (Charlton et al 2001). Çünkü nakil, NAYKH / NASH gelişiminden sorumlu olan multifaktöriyel yol değişimlerini düzeltmemektedir. Bu nedenle, transplantasyon öncesi ve sonrası tedavi hedefleri her zaman kilo yönetimi, uygun diyet tüketimi ve glukoz ve lipitlerin yeterli kontrolüne yönelik olmalıdır.

2. 6. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci (İD) hedef dokuların dolaşımdaki normal insülin seviyelerine karşı duyarlılıklarının azalması ile karşılaşılan patolojik bir evredir. Bu durum insülinin normal şekilde glukoz ve lipit homeostazını sağlamasına engel olur. Yani normoglisemi sağlamak için normalden daha yüksek insülin konsantrasyonu gerekir (Low Wang, Goalstone and Draznin 2004, Eckel, Grundy SM and Zimmet 2005). Artan β -hücresi salınımına bağlı olarak hiperinsülinemi gerçekleşir. İD'nin ana özellikleri arasında adipoz dokuda inhibe lipoliz, kaslarda bozulmuş glukoz alımı ve inhibe glikoneojenez yer alır.

İD normal koşulları altında, anormal derecede yüksek insülin seviyeleri, glikozu metabolize etmek ve periferik dokuların insülin duyarlılığının azalması nedeniyle hepatik glukoz üretimini etkin bir şekilde inhibe etmek için gereklidir. İD bağlamında pankreas, insülin sekresyonunu portal ven içine yükseltmek için uyarılır, bu da karaciğerde karaciğerden daha yüksek insülin seviyelerine yol açar. Hepatik glikoz ve plazma insülininin yüksek konsantrasyonları hepatik İD'nin biyobelirteçleri olarak kabul edilmektedir (Gastaldelli et al 2007). Yükselmiş açlık kan şekeri hepatik İD'den kaynaklanırken, artan serbest yağ asidi (FFA) konsantrasyonları periferik İD'den kaynaklanır (Leclercq-Da, Schroyen, Van Hul and Geerts 2007). Bazı NAYKH'ları normal açlık glukoz konsantrasyonlarına, ancak yüksek açlık insülin konsantrasyonlarına ve hepatik İD'ne sahiptir. İD, NAYKH için kritik patofizyolojik faktör olarak kabul edilmektedir. Hepatik İV, insülin reseptör substratı 1 / 2 (IRS-1/2) tirozin fosforilasyonunu bozarak NAYKH'nın steatozuna katkıda bulunur (Samuel et al 2004). FFA'lar, insülin sinyalleşmesi ile etkileşime girerek, İD'ye katkıda bulunur.

İD'nin klinik belirtileri viseral obezite, akantoz nigrikan, akne, hirsutiz ve hepatik steatozdur. İD; obezite, metabolik sendrom (MetS), Tip 2 diyabet mellitus (Tip 2 DM), lipodistrofi, polikistik over sendromu (PCOS) ve kronik enfeksiyon gibi hastalıklarla ilişkilendirilir (Mlinar et al 2007).

2. 7. KARACİĞER YAĞLANMASI İLE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

İnsülin direncinin karaciğer yağlanmasıdaki önemi çift vuruş (two hits's) hipotezi diye adlandırılan bir model ile açıklamaya çalışılmıştır. Bu kuramın bazı boşlukları yapılan tüm araştırmalara rağmen kapatılabilmemiş değildir. Two hits hipotezinde karaciğer hastalığını

oluşturan birinci darbe İD olup, bu hepatositlerde trigliserid birikiminden sorumlu olan faktördür. Hastalığın diğer unsurları olan inflamasyon ve fibrozis yağlanmış karaciğer etki eden ikincil bir darbe ile gelişmektedir. NAYKH ile İD arasında belirgin bir ilişki bulunduğu bilinmekle birlikte İD bulunmaksızın yağlanma ve steatohepatit gelişen hastaların mevcudiyeti de bir gerçektir (Marchesini et al 1999). İnsulin direncinin yağ birikimi dışındaki diğer bir sonucu trigliserid ve kolesterol esterlerinin hepatositlerden perifere taşınmasında rol oynayan Apolipoprotein B-100 sentezini baskılaması ve hepatositlerde de novo lipogenezisi artırmasıdır (Kim, Ellmerer, Van Citters and Bergman 2003). İD insuline duyarlı hücrelerin insuline normal yanıt vermesindeki yetersizlik olarak tanımlanabilir. Yüksek kan şekeri ve yüksek insulin düzeyleri ile karakterizedir. İnsulin direnci ve karaciğer yağlanmasının daha iyi anlaşılması için insulinin kas dokusu, periferik yağ dokusu ve karaciğerdeki etkilerinin ve İD'nin oluşturduğu diğer değişikliklerin birlikte düşünülmesi gereklidir. İnsülin direnci ve NAYKH'nı etkileyen sitokinler ve etkileşim mekanizmalarındaki ikincil faktörleri:

2. 7. 1. Lipotoksisite:

Yağ dokusu, yağ asitlerinin fizyolojik deposudur (Lonardo, Ballestri, Marchesini, Angulo and Loria 2015). Depolama kabiliyeti bozulduğunda, yağ dokularının endokrin fonksiyonları değiştirilir ve ardından ektopik yağın birikmesi lipotoksisiteye yol açar, bu da karaciğerde düşük dereceli enflamasyonu ve İD'ni destekler (Brüt, Pawlak, Lefebvre and Staels 2017). Günümüzde, lipotoksisite, basit steatozdan NASH'a giden hastalığın ilerlemesinin altında yatan mekanizmada itici güç olarak kabul edilmektedir (Neuschwander-Tetri 2010). Yağlı karaciğer aşağıdakileri içeren mekanizmalar ile üretilebilir: artan serbest yağ asitleri (FFA); diyet yağının artan alımı, artmış de novo lipogenezisi (DNL); serbest yağ oksidasyonunu azalttı ve hepatic trigliserit sekresyonunu azalttı (Fabbrini et al 2007).

2.7.2. Serbest Yağ Asitleri:

Lipotoksik yaralanma, hepatositlerde aşırı FFA seviyeleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Neuschwander-Tetri et al 2010). NAYKH'nda hepatic yağ birikiminin birincil kaynağı olan dolaşımdaki FFA'lar esas olarak adipoz doku lipolizinden ve kısmen fazla lipoproteinlerden elde edilir. Açlık durumunda, FFA'lar, açlık durumunda beyin dışındaki tüm dokular için

önemli bir yakıt substratını temsil etmektedir (Petta et al 2016). Açlık sırasında FFA'ların plazma konsantrasyonları yüksektir, ancak insülinin anti-lipolitik etkisinden dolayı yemlendikten sonra azalır. İD koşulları altında, yüksek FFA seviyeleri insülinin anti-lipolitik etkisine karşı dirence neden olur (Bugianesi et al 2005). İD, yağ dokusunda lipolizde önemli bir rol oynamakta, gereksiz FFA'ların kaçakçılığına neden olmakta ve lipotoksisitenin gelişmesini desteklemektedir. İnsanlarda, FFA'larda kısa süreli bir artış hepatik İD'ye yol açar (Roden et al 2000). Ayrıca, FFA'lar insülin sinyalleme ile etkileşime girerek İD'ne katkıda bulunurlar (WenH et al 2011). Hepatik trigliserit sentezini kolaylaştırabilen İD'ni bağlamda insülinin antilipolitik fonksiyonu bozulur. Karaciğer ve kalbe yerleştirilen FFA'lar ektopik yağ olarak bilinir (Gaggini et al 2013). Hepatik lipidlerin birikmesi, NAYKH'nın gelişimini destekler.

2.7.3. Doymuş Yağ Asitleri:

Fizyolojik koşullar altında, doymuş-sature yağ asitleri (SFA) lipid damlacıkları olarak depolanır, β -oksidasyon için mitokondrilere aktarılır ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinler olarak kan plazmasına salgılanır (Fuchs and Sanyal 2012). Gereksiz SFA'lar diasilgliseroller gibi lipotoksik ara ürünler üretir (Neuschwander-Tetri 2010). Obezite ile komplike olan NAYKH olan hastalarda intrahepatik diasilgliserol içeriği hepatik insülin duyarlılığı ile negatif ilişkilidir (Sanyal et al 2001). Lipotoksik ara ürünler ERS'ye, açılmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine ve ROS oluşumuna neden olur; bunların hepsi NASH patogenezinde önemli bir faktör olan apoptoza neden olur (Fuchs and Sanyal 2012). SFA'lar hepatositlerde bir ERS cevabı indükler ve NAYKH bulunan hastalarda ERS'yi artırır (Gregor et al 2009). Toll-benzeri reseptör 4'e bağlanarak, SFA'lar, mitokondriyal disfonksiyonun artması ve pro-enflamatuar nükleer faktör-kappa B'nin (NF- κ B) aktivasyonu gibi etkilerle sonuçlanan kaskadlı reaksiyonlar paketini uyarırlar (Fuchs and Sanyal 2012).

2. 7. 4. Trigliserit:

Plazma FFA'ları, okside edilmedikleri takdirde, trigliserit formunda birikirler ve hücre lipotoksisitesini ve mitokondriyal disfonksiyonu destekledikleri çeşitli organlarda yeniden emilirler (Petta et al 2016). Trigliseritler, NAYKH hastalarının karaciğerinde depolanan önemli bir lipid türüdür. Epidemiyolojik çalışmalar trigliserit aracılı yolların hastalık üzerinde

olumsuz etkilere sahip olduğunu göstermesine rağmen (Sarwar et al 2010), yeni kanıtlar trigliseritlerin koruyucu aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Diasilgliserol asiltransferaz 1 ve 2 (DGAT1 / 2) trigliserit sentezinde son adımı katalize eder. Adipositlerde ve makrofajlarda DGAT1'i aşırı eksprese eden obez fareler, makrofajların, sistemik inflamasyonun ve D'nin aktivasyonundan ve birikmesinden korunurlar (Koliwad et al 2010). DGAT2 antisens oligonükleotidleri ile trigliserit sentezinin inhibisyonu, hepatik steatozun iyileşmesine yol açar, ancak hepatik hücre hasarını şiddetlendirir (Yamaguchi et al 2007). Trigliserit sentezi, hepatositlerde adaptif ve koruyucu bir cevap gibi görünmektedir. Bu nedenle trigliserit birikimi karaciğerde patolojik bir yanıt olarak değil, artan kalori tüketimine karşı fizyolojik bir cevap olarak düşünülemez.

2. 7. 5. İltihap:

Lipid metabolizmasında anormalliklerin etkisine ek olarak inflamasyon da İD'ne katkıda bulunur. Pro-inflamatuar sitokinler ve transkripsiyon faktörleri adipoz doku ve karaciğerde yüksek oranda eksprese edilir. Kronik düşük dereceli inflamasyonun bir durumu olan ve İD ve NAYKH için bir risk faktörü olan obezite aşırı beslenmeyle indüklenir ve insülin duyarlılığının azalmasının temel nedenidir. Obezite lipid birikimine yol açar ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve nükleer faktör-kappa B (NF-κB) sinyal yollarını aktive eder, bu da sonuç olarak tümör nekroz faktörü-alfa gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini artırır (TNF-a) ve interlökin-6 (IL-6) (Sharma et al 2013). Ek olarak, adiponektin ve leptin gibi çeşitli adipoz dokudan türetilmiş proteinler, obezite, İD ve ilgili enflamatuar bozukluklar arasındaki ana bağlantılar olarak kabul edilir.

2. 7. 6. Nükleer Faktör-Kappa B:

NF-κB, doğuştan gelen ve adaptif immün yanıtların yanı sıra inflamasyon gibi bir dizi patolojik süreçte yer alan bir transkripsiyon faktörüdür (Rahman and McFadden 2011). Normal koşullar altında, NF-κB sitoplazmada tecrit edilir ve daha sonra NF-κB'nin nükleer lokalizasyonunu inhibe eden IκB proteinlerine bağlanır. NF-κB'nin aktivasyonu normalde orta düzeydedir, oysa IR koşullarında karaciğer ve adipoz dokudaki ekspresyonu büyük ölçüde artmıştır (Le et al 2011). NF-κB kinaz (IKK) kompleksinin inhibitörü, NF-κB'nin inhibe edici molekülleri fosforile ederek aktivasyonunda önemli bir rol oynar. IKKa ve IKK'yi içeren IKK kompleksi,

patojenik uyarınlarla uyarmaya yanıt olarak aktive edilir. Bu, NF- κ B inhibitörü a'nın (I κ Ba) fosforilasyonunu ve bozulmasını indükler, daha sonra NF- κ B'nin nükleer lokalizasyon sekansını açığa çıkarır. Sonuç olarak, NF- κ B, TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar mediatörleri kodlayan hedef genlerin ekspresyonunun yukarı regülasyonuna yol açan nükleusa transloke edilir (Rahman and McFadden 2011).

IKK β / NF- κ B yolu gibi birkaç sinyal yolu, IR'nin patogeneğinde yer alır. IKK- β yolağının, farelerde ve hücre hatlarında TNF- α -indüklü IR için bir hedef olduğu gösterilmiştir. (Cai et al 2005) Hepatik IKK- β transgenik fare modelinde kronik karaciğer enflamasyonu NF- κ B'nin düşük düzeyde aktivasyonu ve mütevazı sistemik IR ile sonuçlanmıştır (Cai et al 2005). Karaciğer spesifik IKK- β knockout fareler, yüksek yağ içeren bir diyetle karaciğer insülin fonksiyonunu korudu (Arkan et al 2005). Bir yandan, adipositlerdeki IKK- β eksikliği, FFA kaynaklı TNF- α ve IL-6 ekspresyonunu inhibe ederken, diğer yandan IKK- β aktivasyonu, adiponektin gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu önler (Jiao et al 2011). Karaciğer hücrelerinde Elevated NF- κ B aktivitesi IR ile ilişkilidir. IKK-Del'nın silinmesi, glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını iyileştirir. Böylece, NF- κ B yolunu inhibe eden tedaviler, IR'yi hafifletebilir.

NF- κ B'nin reseptör aktivatörü (RANKL) hepatik insülin duyarlılığını düzenler (Lumeng, Bodzin and Saltiel 2007). Hepatositlerde RANKL sinyallemesinin bloke edilmesi, insülin hassasiyetini artırır ve glukoz konsantrasyonlarını normalleştirir. Çözünür RANKL, iskelet kası, çeşitli bağışıklık hücresi tipleri ve yağ dokusu dâhil olmak üzere birçok doku tarafından üretilir. RANKL, karaciğerdeki özellikli reseptörüne (RANK) bağlanır ve NF- κ B yolağını aktive eder, bu da lokal inflamasyonu artırır ve İD'ne yol açar (Goto et al 2011). RANKL'ın karaciğeri bir metabolizmanın temel organı olarak hedef alabileceği ve böylelikle hepatik IR'ye katkıda bulunabileceği tahmin edilebilir.

2. 7. 7. Tümör Nekroz Faktörü Alfa:

TNF-- α , bir yağ dokusu kaynaklı pro-inflamatuvar sitokindir. Artmış TNF-- α üretimi, metabolik bozuklukların bir sonucudur ve obez hayvanlarda TNF-- α ekspresyonu yüksektir. TNF- α ve IR arasındaki ilişkiler hem adiposit lipolizini hem de IRS-1'in serin / treonin fosforilasyonunu

artırarak oluşur (Shoelson and Lee 2006). İD, antikor aracılı TNF- α nötralizasyonu ile artar (91). TNF- α eksik farelerde insülin duyarlılığı artmaktadır. TNF- α hem viseral hem de subkütanöz adipositlerde glukoz alımını artırabileceğinden, TNF- α sinyalizasyonunun modüle edilmesi, İD için terapötik bir yaklaşım olabilir (Fernandez-Veledo, Vila-Bedmar, Nieto-Vazquez and Lorenzo 2009). NASH hastalarında TNF- α ekspresyonu, basit steatozlu hastalardakinden daha yüksektir. Daha ileri fibrozise artmış TNF- α ekspresyonu eşlik eder (Tilg 2010). Ek olarak, TNF- α , AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivitesini (94) azaltır ve bu da NAYKAH'nin gelişimine katkıda bulunabilir.

2.7.8. İnterlökin 6:

IL-6 esas olarak adipoz doku tarafından salgılanır ve bir enflamatuar aracı olarak kabul edilir. Obez farelerin anti-IL-6 antikorları ile tedavisi, bu sitokinin hepatik IR patogenezinde rol oynadığını gösteren insülin duyarlılığının artmasına neden olur (Klover, Clementi and Mooney 2005). IL-6, beyaz adipoz dokuda insülin aracılı lipolizi inhibe eder ve FFA'ların karaciğere verilmesini artırır. Yağsız kişilerle karşılaştırıldığında, İV'lu obez ergenlerin yağsız bireylere göre daha yüksek yağ dokusu IL-6 konsantrasyonları vardır (Perry et al 2015). Ayrıca IL-6, NF- κ B-JNK-seramid yolağını aktive eder, bu da insülin sinyalini inhibe eder ve glukoneojenik protein transkripsiyonunu artırır. JNK, proinflammatuar sitokin üretimini, karyomitozu ve hücrel apoptozu modüle eden JNK-1, -2 ve -3 izoformları olarak bulunur, bu nedenle inflamasyon ve İD ile ilişkiyi temsil eder (Han et al 2013). JNK'nin baskılanması İD ve glikoz toleransını iyileştirir. JNK, IL-1 gibi pro-inflamatuar uyaranlar yoluyla pankreas β -hücrelerinden insülin salgılanmasını baskılayarak İD'de önemli bir rol oynar. Periferal insüline duyarlı dokularda JNK'nin aşırı aktivasyonu, İD'ni hızlandırır (Lanuzza et al 2013). Adipoz dokuda JNK-1 eksikliği hepatik steatoza karşı korur ve glukoz intoleransını, insülin temizlenmesini ve İD'ni iyileştirir. JNK inhibisyonu, TNF-a gibi İD ile ilişkili pro-inflamatuar sitokinlerin salınmasını azaltır (Wu et al 2013).

2.7.9. Adinopektin:

Adiponektin esas olarak beyaz yağ dokusu ile üretilir ve tam uzunlukta (düşük, orta ve yüksek molekül ağırlıklı izoformlar) ve küresel parçalar gibi çeşitli izoformlarda dolaşımda tespit edilir. Bu adipokin, obezite ve İD'ne anti-inflamatuar sitokin olarak etki gösterir, bunlar azalmış

düzeyleyle ilişkilidir, fakat artmış düzeylerle ilişkili olan osteoartrit ve tip 1 diabetes mellitusta pro-inflamatuar sitokin olarak (Passos and Goncalves 2014). Kilo kaybı adiponektin sentezini indükler (Moschen et al 2010). NASH hastalarında hepatik adiponektinin ekspresyonu azalırken, hepatik adiponektin ve reseptörlerinin ekspresyonu kilo kaybından sonra artmaktadır (Moschen et al 2009). Adiponektinin kronik aşırı ekspresyonu, artmış subkütanöz yağ ile sonuçlanır ve diyete bağlı İD'ne karşı korur (Kim et al 2007). Adiponektin reseptörlerinin azalan ekspresyonu, in vivo olarak İD'nde saptanmıştır, bu da adiponektin aktivitesinin, onun kognat reseptörünün ekspresyonu tarafından bozulduğunu göstermektedir (Bauer et al 2010). Adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı aktivitesine, karaciğerde peroksizom proliferatörü ile aktive edilmiş reseptör-alfa (PPAR- α) ve CD36, ACO ve UCP-2 dâhil olmak üzere hedef genlerinin düzenlenmesiyle aracılık edilmektedir (Yamauchi et al 2001). Obez diyabetin fare modelinde PPAR-a'nın aktivasyonu, spesifik bir agonist kullanılarak adiponektin potensini ve adiponektin reseptör ekspresyonunu uyarır, böylece bu fareleri obezitenin neden olduğu İD'nden kurtarır (Ye et al 2001).

Adiponektinin, adiponektini IR'nin iyileşmesi ile birleştiren glikoz metabolizmasıyla ilişkili iki reseptörü vardır. Adiponektin reseptörü 1 (AdipoR1), AMPK'yi aktive ederek lipogenezde yer alan hepatik glukoneojenik enzimleri ve molekülleri kodlayan genlerin ekspresyonunu azaltır. Adiponektin reseptörü 2 (AdipoR2), PPAR-a sinyalleşmesini aktive ederek glikoz tüketimi ile ilişkili genlerin ekspresyonunu yukarı regüle eder (Yamauchi et al 2007). Adiponektinin glikoz düşürücü etkisi, glukoneojenez veya glikojenolizi baskılamak suretiyle gerçekleşir. Farelerde, adiponektinin kısa süreli infüzyonu, karaciğerde glukoz-6-fosfataz mRNA ve fosfoenol piruvat karboksinkinaz mRNA'sını baskılayarak endojen glukoz üretiminin baskılanmasına neden olmuştur (Combs, Berg, Obici, Scherer and Rossetti 2001). Adiponektinin aşırı ifadesi, yüksek yağlı diyete bağlı lipotoksisiteye karşı korur ve farelerde adipoz dokunun metabolik esnekliğini artırır (Combs et al 2004). Adiponektin glikojenezi ve lipogenezini azaltarak ve glukoz tüketimini artırarak hepatik İD'ni iyileştirir.

Adiponektin nakavt fareleri adipoz dokuda yüksek TNF-a mRNA ekspresyonunu ve dolaşımdaki yüksek TNF-a protein konsantrasyonlarını gösterir, bu da adiponektinin anti-inflamatuar aktivite gösterdiğine işaret eder (Camino et al 2005), bu sadece TNF-a ekspresyonunun baskılanmasıyla değil; IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti de dahil olmak üzere insan lökositlerinde anti-inflamatuar gen ekspresyonunun indüksiyonu (Saito et al 1999). TNF-

α , adiponektinin adipositlerdeki transkripsiyonunu inhibe ederek enflamasyonu olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca, adiponektin, hepatomegali ve steatoz gibi alkol ve obezite ile ilişkili karaciğer anormalliklerini iyileştirebilir, karnitin palmitoiltransferaz I aktivitesini ve hepatik yağ asidinin oksidasyonunu arttırarak, asetil-CoA karboksilaz ve yağ asidi sentaz aktivitesini azaltırken, yağ asidi sentezinde rol oynayan iki anahtar enzim (Xu et al 2003).

2.7.10. Leptin:

Ağırlıklı olarak beyaz yağ dokusundan türeyen leptin, iştahı engeller, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve glikozu, vücut yağını ve kilosunu azaltır. Leptin seviyeleri beslenmeden etkilenir ve onun sinyali Janus kinaz sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK-STAT) yolu ile iletilir (Yadav, Kataria and Saini 2013). Leptinin, iştahı ve kilo alımını baskılayabilme yeteneğinin azalmasıyla tanımlanan leptin direnci, genellikle obez bireylerde görülür ve serum leptin düzeyleri vücut ağırlığında azalma ile azalır. Leptin direnci, fibroblast büyüme faktörü 1 gibi bazı adipoz dokudan türetilen faktörler ile aşılabılır. NAYKH bulunan farelerde fibroblast büyüme faktörü 1'in uygulanması, hepatik steatozu iyileştirir. Bu faktör sadece güçlü bir glukoz düşürücü ve insülin duyarlılaştırıcı ajan olarak hareket etmekle kalmaz, aynı zamanda hepatik lipid metabolizmasını düzenler (Liu et al 2016).

Leptin ilişkili iştah ve enerji homeostazi, İD'nin ilerlemesiyle ilişkilidir (Wijden, Delemarre-Van, Van-Mechelen, Van Poppel 2015), bu da leptinin İD'ni şiddetlendirmede bir rol oynadığını gösterir. Pre-diyabetik hastalarda serum leptin konsantrasyonlarının NAYKH ile ilişkisi, insülin sekretuar disfonksiyonu ve İD tarafından düzenlenmiştir (Hossain, Akter, Rahman and Ali 2015). Metforminin insan NASH'ında geçerli bir tedavi olduğu kanıtlanmamış olmasına rağmen, farelerde leptin reseptör ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyebilir (Tang et al 2016). Metformin tedavisi sonrası tip 2 diyabetli hastalarda artmış leptin reseptör düzeyleri de saptanmasına rağmen leptin ve İD arasındaki ilişki daha fazla araştırmayı gerektirir.

Leptinin inflamasyonu düzenlemedeki rolü son yıllarda belirgin hale gelmiştir (Procaccini et al 2010). Leptin, oto-inflamatuar veya immün aracılı inflamatuvar bozuklukların modellerinde pro-inflamatuar aktivite gösterir. Leptin, inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükler, bu da leptinin adipositlerden salınmasını uyarır. Artan serum leptin konsantrasyonları, inflamasyon ve fibroz gibi karaciğer hastalıklarının şiddeti ile ilişkilidir (Polyzos, Kountouras, Anastasilakis, Geladari and Mantzoros 2014). İleriye dönük bir NAYKH çalışmasında artmış serum leptin konsantrasyonları saptanmıştır (Zelber-Sagi et al 2011). 2612 kişiyle yapılan 33 çalışmanın

yakın tarihli bir meta-analizi, NAYKH'nın leptinin rolüne ilişkin mevcut kanıtları özetlemektedir (Polyzos et al 2016). Bu analiz, basit steatozlu hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksek serum leptin konsantrasyonları gösterdi ve yüksek leptin konsantrasyonları ile artmış NAYKH şiddetleri arasında bir korelasyon gösterdi.

Adiponektin / leptin oranı, adipoz doku disfonksiyonunun bir biyobelirteçleri olarak görülür ve İD ile tek başına adiponektin veya leptin'den daha yakından ilişkilidir. 140 Kafkasyalı denek ile yapılan bir klinik çalışmada, adiponektin / leptin oranı metabolik sendromda dramatik olarak azalırken, bu hastalarda inflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri artmıştır (Fruhbeck et al 2017). Bu çalışmada adipoz doku disfonksiyonunun adiponektin düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Leptin / oksidatif stres oranları ve inflamasyonu artırabilir.

2. 7. 11. Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörler:

İnflamatuvar ve metabolik yol ağlarının entegratörleri olarak, PPAR'ler metabolik süreçleri düzenleyen lipit sensörleridir (Venteclef, Jakobsson, Steffensen and Treuter 2011). Farklı doku dağılımı paternleri ve ligand spesifiteleri ile üç PPAR izotipi, PPAR- α , PPAR-P / δ ve PPAR- γ vardır. PPAR-liver karaciğer, böbrek ve kasta yüksek oranda eksprese edilirken, PPAR-mainly esas olarak adipoz dokuda eksprese edilir ve PPAR- β / μ her yerde bulunur (Ballestri, Nascimbeni, Romagnoli, Baldelli and Lonardo 2016). Yağ asidi alımı, β -oksidasyon, ketojeniz, safra asidi sentezi ve trigliserid devresinin düzenlenmesinde önemli olan PPAR- α , (Holden and Tugwood 1999) hipertrigliseridemi için terapötik fonksiyona sahip fibratlar tarafından aktive edilir. Metabolizmanın düzenlenmesindeki işlevine ek olarak, PPAR- α , NF- κ B'yi düzenleyerek antiinflamatuvar etkiler uygular (Siersbaek et al 2014). Yüksek yağlı bir diyet, yağ asidi oksidasyonuna dahil olan ve koruyucu bir tepkiyi temsil eden yüksek miktarda PPAR-a ekspresyonu ile ilgilidir. Klinik bir çalışma, insan karaciğerinde PPAR- α gen ekspresyonunun NASH şiddeti ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir (Francque et al 2015). Yaşam tarzı müdahaleleri ve bariatrik cerrahi, artmış PPAR- α ekspresyonu ve hedef genleri ile birlikte karaciğer histolojisinin iyileşmesini sağlar. Yüksek yağlı bir diyet bağlamında, PPAR- α nakavt fareleri anlamlı derecede daha yüksek NAYKH aktivite skoruna sahiptir (Abdelmegeed et al 2011). NASH'ın bir fare modelinde, bir PPAR-a agonisti ile tedavi (Wy-14,643) fibrozu ve NASH'ı tersine çevirir (Ip, Farrell, Hall, Robertson and Leclercq 2004). Yağlı karaciğerde poli (ADP-riboz) polimeraz 1 (PARP1) aktivasyonu, PPAR-a sinyalleşmesini inhibe ederek yağ

asidi oksidasyonunun aktivasyonunu önler. Dolayısıyla, PARP1'in farmakolojik inhibisyonu, PPAR-a'nın bastırılmasını hafifletebilir ve bu nedenle, NAYKH'da potansiyel olarak terapötik etkilere sahip olabilir.

2. 8. İNSÜLİN DİRENCİNİN MOLEKÜLER TEMELİ VE YAĞ DOKUSUNUN ROLÜ

Hem insülin direncinin gelişiminde hem de karaciğer yağlanmasında visseral yağ dokusundaki adipositler anahtar role sahiptir. Visseral adipositlerden aşırı miktarda serbest yağ asidi salınımı ve TNF- α üretiminin de bu patolojinin nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. TNF- α insülinin periferik etkilerini protein düzeyinde bloke eder (adiposit serbest yağ asidi bağlayıcı protein Ap2, adipsin, glukoz transporter-4 gibi). TNF- α aynı zamanda insülin sensitivitesinden sorumlu PPAR-gama (peroxisome proliferator activated receptör-gamma)'larda inhibisyona sebep olur. Serum TNF- α düzeyleri obezite ve hiperinsülinemi ile direkt ilişkilidir. Özellikle santral obezitede periferik obeziteye oranla daha yüksek TNF- α düzeyleri sözkonusudur. Ayrıca obezlerde IL-6 düzeyleri ile insülin rezistansı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Son yıllarda leptinlerin de insülin direnci oluşumunda önemli bir mediatör olduğu konusunda çalışmalar sürmektedir. Leptin yağ hücreleri tarafından sentezlenen, iştahı baskılayan ve termogenezi arttıran, vücutta yağ dağılımını ve metabolizmasını etkileyen bir proteindir. Konjenital leptin eksikliği olan kişilerde ciddi obezite ve karaciğer yağlanması saptanması, leptinin insanlardaki enerji dengesini sağlamadaki önemini göstermiştir. Leptin vücut yağ oranı ile yakından ilişki göstermektedir. Leptin IRS-1 (insulin responce substrat-1)'in tirozin fosforilasyonuna sebep olarak insülin direnci oluşturması bakımından önemlidir (Saibara, Onishi, Ogawa and Yoshida 1999).

2. 9. İNSÜLİN DİRENCİNİN ÖLÇME YÖNTEMLERİ

İnsülin direnci terimi ortaya çıktıktan sonra insülin direncini ölçmeye yönelik yöntemler denenmiştir. Şu an için insülin direncini ölçmede Defronzo tarafından tarif edilen hiperinsülinemik öglisemik klemp testi altın standart olarak kabul edilmektedir. Geniş gruplarda kullanımı uygun olmayan pahalı bir yöntemdir. İnvazif olması, özel ekipmanlarıyla birlikte deneyimli kişilerin varlığına ihtiyaç duyulması nedeniyle rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testir (Shapiro 1999, Erenmemisoglu 1999). Yapılan birçok

çalışmada yöntemlerin tanısal yeterlilikleri hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırılarak yapılmıştır. Bu teknikte iki aşamada (8 ve 40 mIU/ml/dakika) insülin infüze edilirken kan şekerini sabit tutacak dekstroz miktarı hesaplanmaktadır. Klemp tekniklerinin invaziv olması pratikte kullanılmasını zorlaştırmaktadır. Bunun yerine açlık glukoz ve insülin değerlerine veya OGTT (Oral glukoz tolerans testi) sırasında ölçülen insülin değerlerine göre insülin duyarlılığı değerlendirilmektedir. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve HOMA IR sıklıkla kullanılmaktadır. (Emoto, Nishizawa, Maekawa and Hiura 1999, Stumvoll et al 2000).

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirmede kullanılan metodlar;

Tablo 2. İnsülin Direncini Ölçme Metodları

| İndirekt Metotlar (İnsülin rezistansının kalitatif değerlendirilmesi) | Direkt Metotlar (İnsülin rezistansının kantitatif değerlendirilmesi) |
|--|---|
| Açlık insülin düzeyi | Hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği |
| Açlık insülin/glisemi oranı | “Continuous infusion of glucose with model assessment” (CIGMA) |
| Açlık insülin/C peptid oranı | Minimal model (sık aralıklı intravenöz glikoz tolerans testi, IVGTT) |
| OGTT’de 1. saat insülin düzeyi | İnsülin supresyon testi |
| OGTT’de 1. saat insülin/glisemi oranı | |
| “Homeostasis model assessment” (HOMA) | |
| “Quantitative insulin sensitivity check index” (QUICKI) | |
| Muhtelif indeksler (Matsuda, Gutt, Stumvoll, Avignon) | |

Bu tekniklerin öglisemik hiperinsülinemik klemp teknikleri ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (Schwimmer, Deutsch, Rauch and Behling 2003). İnsülin sensitivite indeksi, açlık kan şekerinin (mg/dl) açlık insülin düzeyine (mIU/ml) bölünmesi ile hesaplanmakta ve bu oranın 6’nın üzerinde olması beklenmektedir. OGTT sırasında insülin düzeyleri bakılması, açlık insülin düzeyinin 15-20 mIU/ml üzerinde, zirve insülin düzeyinin >150 mIU/ml veya 120. dakikadaki insülin düzeyinin >75 mIU/ml olması hiperinsülinizmi, dolayısıyla insülin direncini göstermektedir (Whitaker et al 1998). İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesinde bir başka

yöntem, “Minimal model frequent sampled intravenous glucose tolerance test” olarak bilinmekte, bu yöntemle erken beta hücre kompensasyonunun göstergesi olan ilk dönem insülin salgılanması değerlendirilebilmektedir (Whitaker et al 1998).

2. 10. HOMEOSTASİS MODEL ASSESSMENT (HOMA) YÖNTEMİ

Bireyden alınan açlık glukoz ve insülin değerlerinin kullanımı ile beta sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sunan bir hesaplama yöntemidir. 1985 yılında Matthews ve arkadaşları tarafından bulunan, diyabetik hastalar ve sağlıklı gönüllülerde uygulanan HOMA yöntemi ile öglisemik hiperinsülinemik klemp testi karşılaştırılmış ve güçlü bir korelasyon saptanmıştır (Erenmemisoglu 1999). Bazal insülin ve bazal glukoz seviyelerinin kullanıldığı HOMA yönteminde; insülin düzeyi X plazma glukoz düzeyi(mg/dl)/405 denklemi kullanılarak insülin direnci hesaplanmaktadır. HOMA değerinin artışı insülin direncinde artışı yansıtmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda Homeostasis Model Assesment (HOMA) İnsülin direnci (İR) indeksi'nin en basit ve öglisemik hiperinsülinemik klemp ile en uyumlu sonuçları veren indeks olduğu bulunmuştur (Emoto, Nishizawa, Maekawa and Hiura 1999, Stumvoll et al 2000). HOMA-IR: açlık insülin (mIU/ml) x açlık kan şekeri* (mmol / lt) / 22.5 (*Kan şekeri mg/dl / 18 = mmol/L)

2. 11. LABORATUVAR BULGULARI

Karaciğer yağlanması bulunan birçok kişide rutin karaciğer fonksiyonları tamamen normal sınırlar içerisinde olabilir. Hastaların bir bölümünde ise değişik düzeyde karaciğer fonksiyon bozuklukları görülmektedir. Hastalığın en sık rastlanılan bulgusu, normalin 1-3 kat kadar üzerine çıkabilen ALT, AST yüksekliğidir. Nadir bazı olgularda transaminaz artışı daha yüksek seviyelerde olabilir ancak bu durum genelde kısa süreli ve geçicidir. AST/ALT oranı sirotik evredeki hastaların haricinde 1'den küçüktür (ALT >AST). Bu bulgu AST'nin daha fazla arttığı alkolik karaciğer hastalığından ayırmda değer taşıyabilir. GGT birçok hastada normalin üstündedir. Olguların yarısından azında hafif alkali fosfataz artışı görülebilir. Bilirubin, albümin, globülin düzeyleri ve protrombin zamanı siroz gelişen olguların dışında normal sınırlardadır. Biyokimyasal bulguların diğer nedenlere bağlı karaciğer hastalıklarından belirgin

bir farklılık göstermediği ve karaciğer yağlanması spesifik bir biyokimyasal profilin bulunmadığı unutulmamalıdır. ANA ve SMA pozitifliği görülebilir ve bazen klinik tanıda hatalara neden olabilir (Sanyal et al 2001). Bazı hastalarda demir ve ferritin düzeylerinin yüksek bulunduğuna ilişkin yayınlar bulunmakla birlikte ülkemizde yapılmış olan bir araştırmada gösterilmiş olduğu gibi parankimal demir birikimi son derece sınırlı düzeydedir (George et al 1998, Uraz S, Aygun, Sonsuz ve Özbay 2005). Hastalar karaciğer hastalığının biyokimyasal bulguları yönünden incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılmalıdır. Hastalarda açlık kan şekeri ile birlikte açlık insülin düzeyi de ölçülerek HOMA yöntemi ile İD'nin araştırılması yararlıdır. HOMA: açlık kan şekeri (mg/dl) x açlık insülin seviyesi (μ U/ml) / 405, formülü ile hesaplanır, bunun >2,5 olması İD ve karaciğer yağlanması varlığını destekler (141). Ayırıcı tanıda yararlanılacak testlerden hepatit serolojisi tüm hastalarda bakılmalı, otoimmün hepatit, hemokromatozis gibi hastalıklar ise klinik ve biyokimyasal bulguların bu hastalıkları işaret ettiği olgularda araştırılmalıdır.

Spesifik semptom ve laboratuvar bulgularının yeterli olmayışı hastalığın tanısında radyolojik incelemelerin önemini artırmaktadır. Esasen karaciğer yağlanmalarının son 25 yıl içerisinde yaygın olarak konuşulan bir hastalık haline gelmesinde görüntüleme yöntemlerinin sağladığı tanı kolaylıklarının büyük katkısı olmuştur. Buna rağmen US, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonansın (MR) yağlı karaciğer hastalığındaki tanı değeri daha çok yağlanmanın saptanması ile sınırlıdır. Bu incelemelerle yağlı karaciğer hastalığının değişik formları için ayırıcı tanı yapmak mümkün değildir. Ultrasonografik incelemede yağlanma bulgusu, karaciğer ekojenitesindeki artıştır. Posterior akustik zayıflama, vasküler yapıların duvar ekolarındaki silinme gibi ek bulgular da bu tanıya yardımcı olmaktadır (Saadeh et al 2002, Vuppalachchi et al 2007). Yaygın bir uygulama şeklinde steatoz grade I-III arasında derecelendirilir. (Tablo 3)

Tablo 3. Karaciğer yağlanmasının ultrasonografik olarak derecelendirilmesi

| | |
|------------------|--|
| Grade I | Hafif difüz ekojenite artışı mevcuttur, diyafragm ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümündedir |
| Grade II | Orta derecede ekojenite artışı, diyafragm ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur |
| Grade III | Belirgin eko artışı, diyafragm, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posteriorunun görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur |

Bilgisayarlı tomografide karaciğer dansitesinin azalması ve karaciğer-dalak dansite farkının artması yağlanma bulgusu olarak değerlendirilir. Kontrastlı çalışmalarla kantitatif değerlendirmeler yapılabilir (Johnston, Stamm and Lewin 1998). Özellikle MR incelemelerin, yağ miktarı ve fibrozisin kantitatif tayinine yönelik yöntemlerin gelişmesi ile ileride daha kullanışlı bir radyolojik yöntem haline gelmesi beklenilebilir (McPherson et al 2009). Benzer şekilde FibroScan veya serumdaki çeşitli biyokimyasal bulgulara dayanan indeksler şeklindeki noninvazif yöntemlerin bu hastalığın tanı ve evrelemesi için taşıyacağı değer henüz belirlenbilmiş değildir (Poynard et al 2008 Alisi, Pinzani and Nobili 2009)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızdaki hastaları Sakarya Eğitim Araştırma ve Üniversite Hastanesi Tıp Fakültesinde 1 Mayıs 2015 ve 1 Mayıs 2016 tarihleri arasında hastaların doppler usg, Homa İndeks ve laboratuvar tetkik sonuçları geriye dönük tarayarak değerlendirildi.

Tüm hastalara nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konmadan önce diğer karaciğer hastalıklarını dışlamak amacıyla klinik ve laboratuvar açıdan değerlendirildi.

Çalışmaya dâhil ettiğimiz hastaların hiçbiri alkol kullanmıyordu. Ayrıca daha önceden bilinen bazı hastalarda diyabetes mellitus (sadece oral antidiyabetik kullananlar dâhil edildi) hariç kronik bir hastalık öyküsü yoktu. Bizde kronik karaciğer hastalıklarını, karaciğer tümör ve kistlerini, hemokromatosiz- wilson hastalığı gibi karaciğerin depo hastalıklarını dışlamak için laboratuvar görüntüleme yöntemlerinden yararlandık. Viral hepatitleri dışlamak için HbsAg ve anti HCV markerları incelendi. Ultrasonla değerlendirmede karaciğerde tümör, kist gibi yer kaplayıcı kitleler ekarte edildi. Hastaların açlık kan şekeri, AST, ALT, GGT, ALP, CA, açlık insülin, vitamin B₁₂, FT₃, FT₄, TSH protrombinzamanı testi (Ptz), APTT, HBSAG ve ANTİ HCV parametreleri çalışıldı.

İnsülin Architect i 2000cihazında kemilüminesensiyöntemi ile çalışıldı. Glukoz, kan yağları, karaciğer enzimleri Architect C 16000cihazında spektrofotometri yöntemi ile çalışıldı. Pıhtılaşma faktörleri tam otomatik MDA koagülasyon cihazında kinetik ve fotometrik yöntemle çalışıldı.

Homeostasis model assessment (HOMA) insülin direnci hesaplamasında, (açlık plazma glukozu mg / dl x açlık insülin seviyesi µU/ml) / 405 formülüyle hesaplandı. HOMA değeri 2,5'in üzerinde olan değerler insülin direnci pozitif olarak kabul edildi.

Ultrasonografik görüntüleme radyoloji ana bilim dalı doktorlarıuzmanı tarafından yapıldı.

Yağlanma düzeyi Grade I, Grade II, Grade III olarak değerlendirildi.

Grade I: Hafif; hepatik ekojenitede minimal diffüz artış, intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma görülebilir.

Grade II: Orta; hepatik ekojenitede orta derecede diffüz artış. İntrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemez.

Grade III: Şiddetli; ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobun posterior segmentine ultrasesin zayıf penetrasyonu, intrahepatik damarların kenarları ile diyafragma ayırt edilemez.

3.1.HASTALARIN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

- Alkol kullanmamak,
- Doppler usg ile karaciğer yağlanması tanısı konulmuş olmak,
- KC yağlanmasına sebep olabilecek kronik hastalığı olmamak (hepatit, malignans, otoimmün hastalıklar).

3.2. HASTALARIN ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ:

- Alkol alımı öyküsü olması,
- Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar,
- Viral, metabolik ve otoimmün hepatiti olan hastalar,
- Kronik karaciğer hastalığına sebep olacak hastalıklardan bir tanesine yakalanmış olmak,
- Malinitesi olmak veya malinite tedavisi görüyor olmak,

4. BULGULAR

Çalışmada dâhil edilme kriterlerimize uyan 870 hastanın sonuçları incelenmiştir. Bu hastaların 312'si erkek 558'i kadın hastadır. Kadın hastaların yaş ortalaması erkeklerden büyüktür. Erkek hastaların ortanca yaş değeri 15 kadın hastaların ise 29'dur. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p < 0,001$). Dolayısıyla bulguları incelerken bu durum dikkate alınarak değerlendirme yapılmalıdır. Erkeklerde Ca kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıksa da klinik açıdan anlamlı değildir (Tablo 4).

Araştırmamızdaki 312 erkek hastadan 149'unda karaciğer yağlanması kadın hastalarda ise 558 hastadan 187'sinde karaciğer yağlanması gözlemlenmiştir. Bu sonuca göre erkeklerde yağlanma istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Ayrıca karaciğer transaminaz enzimleri (AST, ALT, GGT) ve alkalen fosfataz enzimi de erkek hastalarda yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildir (Tablo 5).

Homa indeks değerini erkek ve kadın hastalardaki karşılaştırılması yapılmıştır. 312 erkek hastanın Homa Ir ortanca değeri 2,51, 558 kadın hastanın ise ortanca değeri 2,53 tür. Erkek ve kadın hastaların Homa Ir değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı şekilde glukoz, insülin tiroid hormon düzeylerinin cinsiyet açısından karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 6).

Araştırmaya dâhil edilen kişilerin tiroid hormonlarında kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel ve klinik açıdan karşılaştırılmış olup FT3 için 55 erkek hastanın ortanca değeri 4,68 ve 83 kadın hastanın ise 4,61 bulunmuştur. FT4 değerinde 206 erkek hastanın ortanca değeri 12,99 ve 337 kadın hastanın ise 12,89 ortanca değerine sahiptir. TSH değerinde 273 erkek hasta araştırılıp ortanca değeri 1,70, kadınlarda ise 507 hasta araştırılıp 1,75 ortanca değeri gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre tiroid hormonlarında kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 7).

Araştırmaya dâhil edilen kişilerin kan pıhtılaşma süresi ile ilgili parametrelerde araştırılmıştır. PT (protrombin zamanı) toplamda 266 hastadan 78 erkek hasta 188 kadın hastada araştırılmıştır. Aptt (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) değeri ise erkeklerde 78 kadınlarda 187 hasta araştırmaya katılmıştır. Kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 8).

Araştırmaya dahil edilen kişilerden 396'sı 18 yaşın altında, 474'ü 18 yaş ve üzerindedir. Çocuk ve erişkinler arasında B12 düzeyleri arasında fark görülmezken, yetişkinlerde ortanca değeri 9,40 çocuklarda Ca(kalsiyum) değerinin ortancası 9,70 yüksek çıkmıştır (p=0,032, p<0,001) (Tablo 9).

Non alkolik karaciğer yağlanması çocuk ve erişkinlerde araştırılmıştır. 396 çocuk hastadan 129'unda, 420 erişkin hastadan 207'sinde karaciğer yağlanması görülmüştür. Bu durumda istatistiksel açıdan anlamlıdır. GGT (Gama Glutamil Transferaz) değeri ise 340 çocuk hastanın ortanca değeri 17'dir. Erişkin 345 hastanın ortanca değeri 21'dir diğer organlarla (kemik ve böbrek) da ilişkisi olan salınımı olan ve büyüme esnasında da yükselebilen ALP çocuklarda yüksek çıkmıştır (Tablo 10).

Çocuk ve erişkinlerin Homa indeks değerleri karşılaştırılmıştır. 396 çocuk hastanın ortanca değeri 3,14, erişkin 474 hastanın oranca değeri 2,09'dur. HOMA İndeksi çocuklarda erişkilere göre yüksek çıkmıştır. HOMA İndeksi 2,5'in üzerinde olduğunda insülin direnci lehine bir bulgudur. Fakat yapılan bazı çalışmalar çocuklarda HOMA indeksi değerinin kesim değerini erişkinlerden daha yüksek (3,6) olarak belirlenmiştir. Glukoz ve insülin değerlerinde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Tablo 11'deki değerler de bu durumu desteklemektedir. Çocuk ve erişkinler arasında tiroid hormon düzeyleri ve kanama pıhtılaşma zamanı arasında belirgin bir farka rastlanmamaktadır.

Hepatik USG ile saptanan hastalarda karaciğerde farklı grade derecelerine sahip kişilerin ALT (Alanin aminotransferaz), AST (Aspartat aminotransferaz), GGT, ALP (Alkalen fosfataz) değerlerinin karşılaştırılmasında ise karaciğer yağlanmasında grade iki ve üçüncü değerlerinde alt, ast değerleri yükselmektedir. ALP parametresi böbrek, kemik ve yaştan etkilendiği için diğer parametrelerdeki dağılımı göstermemiştir (Tablo 14).

Non-alkolik karaciğer yağlanmasının grade iki ve üçüncü evrelerinde HOMA indeks değerleri yüksek çıkmıştır. Toplam 827 hastadan 506 hastada karaciğer yağlanması yoktur ortanca glukoz değeri 93 çıkmıştır. Grade 1 olan 175 hastada glukoz değeri 96'ya yükselmiştir. Grade 2 olan 125 hastanın glukoz ortanca değeri 99'a yükselmiştir. Grade 3. Seviyede olan 21 hastada glukoz değeri 101'e yükselmiştir. İnsülin değerlerinin ortanca değerleri grade bir deki ortalama değeri 9,25, grade ikideki ortalama değeri 15,05, grade üçteki ortalama değeri 15,70 olarak yükselmiştir. Homa indeks değerlerine göre NAYKH olmayan 534 hastanın ortanca

değeri 2,09, NAYKH olan grade bir olan 182 hastanın ortanca homa indeksi sonucu 2,98, grade iki olan 130 hastanın ortanca homa indeksi 3,86, grade üç olan 24 hastanın ortanca insulin değeri 3,48'e yükselmiştir. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlıdır (Tablo 15). Non alkolik karaciğer yağlanması derecelerine göre tiroid hormon değerlerinin (FT3, FT4 ve TSH) karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.

Non alkolik karaciğer yağlanması belirgin olarak etkileyen parametrelerden cinsiyet, yaş ve HOMA indeksi öne çıkmaktadır. Bir birim HOMA indeksindeki artış karaciğer yağlanması evresini 1,35 kat arttırmaktadır. Erkek olmak karaciğer yağlanması yaklaşık 2 kat arttırmaktadır (Tablo 18).

Tablo 4. Yaş ve Bazı Parametrelerin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

| Özellikler | Erkek | | Kadın | | P |
|------------|--|-------|---|-------|----------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| Yaş*** | n=312 Ortalama± SS=25,9±20,42 Ortanca=15 En küçük-En büyük=0-77 | | n=558 Ortalama± SS=31,0±19,921 Ortanca=29 En küçük-En büyük=0-90 | | <0,001** |
| B12* | n=227 Ortalama± SS=325,6±190,12 Ortanca=283,0 En küçük-En büyük=84-2136 | | n=454 Ortalama± SS=328,13±186,92 Ortanca=289,0 En küçük-En büyük=99-1971 | | 0,983*** |
| Ca* | n=252 Ortalama± SS=9,63±0,59 Ortanca=9,70 En küçük-En büyük=7-11 | | n=435 Ortalama± SS=9,57±0,52 Ortanca=9,60 En küçük-En büyük=7-12 | | 0,026*** |

* Ki Kare Testi, **Student t Testi, ***Mann-Whitney U Testi (Sakarya, 2017)

Araştırmaya dahil edilen kişilerin yarısından fazlası kadındır ve kadınların yaş ortalaması erkeklerden büyüktür. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır (p<0,001). Dolayısıyla bulguları incelerken bu durum dikkate alınarak değerlendirme yapılmalıdır. Erkeklerde Ca kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkarsa da klinik açıdan anlamlı değildir (p=0,026) (Tablo 4).

Tablo 5. Karaciğer Yağlanma Durumu ve İlgili Parametrelerin Cinsiyet Açısından Değerlendirilmesi

| Özellikler | Erkek | | Kadın | | P |
|------------------------------------|--|--------------|---|--------------|----------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| KC Yağlanması *** Var Yok | n =312 149 164 | 47,6 52,4 | n =558 187 371 | 33,5 66,5 | <0,001* |
| ALT* | n=283 Ortalama± SS=33,63±25,59 Ortanca=25,0 En küçük-En büyük=6-193 | | n=516 Ortalama± SS=22,98±21,62 Ortanca=17,0 En küçük-En büyük=6-227 | | <0,001** |
| AST* | n=279 Ortalama± SS=28,53±16,12 Ortanca=24,0 En küçük-En büyük=10-148 | | n=509 Ortalama± SS=22,03±14,79 Ortanca=18,0 En küçük-En büyük=7-149 | | <0,001** |
| GGT* | n=252 Ortalama± SS=37,37±64,63 Ortanca=22,0 En küçük-En büyük=8-747 | | n=433 Ortalama± SS=24,53±37,91 Ortanca=16,0 En küçük-En büyük=7-564 | | <0,001** |
| ALP* | n=256 Ortalama± SS=195,5±93,85 Ortanca=165,0 En küçük-En büyük=31-660 | | n=443 Ortalama± SS=129,0±90,26 Ortanca=90,0 En küçük-En büyük=25-536 | | <0,001** |

*Kikare Test, **Mann Whitney U Test (Sakarya, 2017)

Araştırmaya dâhil edilen erkeklerin %47,6'sı, kadınların %33,5'inde doppler USG ile KC'inde yağlanma tespit edilmiştir. Erkeklerde yağlanma istatistiksel olarak da anlamlı çıkmıştır (p<0,001). Bu duruma paralel olarak ilgili parametrelerin (ALT, AST, GGT, ALP) hepsi erkeklerde kadınlardan yüksek çıkmıştır ve bu fark istatistiksel açıdan da anlamlı olarak tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 6. HOMA İndeksi ve İlgili Parametrelerin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

| Özellikler | Erkek | | Kadın | | P* |
|---------------|---|-------|--|-------|-------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| HOMA indeksi* | n=312 Ortalama± SS=3,44±5,23 Ortanca=2,51 En küçük-En büyük=0-77 | | n=558 Ortalama± SS=3,82±5,33 Ortanca=2,53 En küçük-En büyük=0-54 | | 0,257 |
| Glukoz* | n=285 Ortalama± SS=106,2±42,73 Ortanca=95 En küçük-En büyük=19-364 | | n=542 Ortalama± SS=101,1±35,218 Ortanca=94 En küçük-En büyük=47-485 | | 0,087 |
| İnsülin* | n=312 Ortalama± SS=13,81±11,33 Ortanca=10,90 En küçük-En büyük=1-108 | | n=558 Ortalama± SS=15,08±22,12 Ortanca=11,0 En küçük-En büyük=2-476 | | 0,909 |

*Mann Whitney U Test (Sakarya, 2017)

Araştırmaya dahil edilen kişilerin HOMA indeksi ve indeksin hesaplanmasında kullanılan parametrelerde kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 6).

Tablo 7. Araştırmaya katılanların tiroid hormon düzeylerinin cinsiyet açısından değerlendirilmesi

| Özellikler | Erkek | | Kadın | | P |
|------------|---|-------|---|-------|----------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| T3* | n=55 Ortalama± SS=4,57±0,99 Ortanca=4,68 En küçük-En büyük=2-7 | | n=83 Ortalama± SS=4,67±0,96 Ortanca=4,61 En küçük-En büyük=3-9 | | 0,879*** |
| T4* | n=206 Ortalama± SS=12,59±3,76 Ortanca=12,99 En küçük-En büyük=1-25 | | n=337 Ortalama± SS=12,75±2,26 Ortanca=12,89 En küçük-En büyük=1-17 | | 0,471*** |
| TSH* | n=273 Ortalama± SS=2,30±2,58 Ortanca=1,70 En küçük-En büyük=0-31 | | n=507 Ortalama± SS=2,27±4,51 Ortanca=1,75 En küçük-En büyük=0-96 | | 0,665*** |

Araştırmaya dahil edilen kişilerin tiroid hormonlarında kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 7). (Sakarya, 2017)

Tablo 8. Kan pıhtılaşma süresine ilişkin parametrelerin cinsiyet açısından değerlendirilmesi

| Özellikler | Erkek | | Kadın | | P* |
|------------|--|-------|---|-------|-------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| PT* | n=78 Ortalama± SS=12,5±1,50 Ortanca=12,60 En küçük-En büyük=9-16 | | n=188 Ortalama± SS=12,9±2,70 Ortanca=12,90 En küçük-En büyük=9-32 | | 0,136 |
| APTT* | n=78 Ortalama± SS=23,64±2,48 Ortanca=23,0 En küçük-En büyük=20-31 | | n=187 Ortalama± SS=23,67±3,03 Ortanca=23,1 En küçük-En büyük=19-40 | | 0,901 |

*Mann Whitney U Test (Sakarya, 2017)

Araştırmaya dâhil edilen kişilerin kan pıhtılaşma süresi ile ilgili parametrelerde kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 8).

Tablo 9. Bazı parametrelerin yaş grubuna göre değerlendirilmesi

| Özellikler | Çocuk | | Erişkin | | P |
|------------|--|-------|--|-------|----------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| Cinsiyet | n =396 | | n=474 | | <0,001* |
| Kadın | 228 | 57,6 | 330 | 69,6 | |
| Erkek | 168 | 42,4 | 144 | 30,4 | |
| B12* | n=322 Ortalama± SS=311,4±132,75 Ortanca=282,0 En küçük-En büyük=106-823 | | n=359 Ortalama±SS=341,53±225,42 Ortanca=293,0 En küçük-En büyük=84-2136 | | 0,032** |
| Ca* | n=377 Ortalama± SS=9,80±0,48 Ortanca=9,70 En küçük-En büyük=7-11 | | n=310 Ortalama± SS=9,33±0,51 Ortanca=9,40 En küçük-En büyük=8-12 | | <0,001** |

*Ki kare Testi, **Student T Testi (Sakarya, 2017)

Araştırmaya dahil edilen kişilerden 396'sı 18 yaşın altında, 474'ü 18 yaş ve üzerindedir. Çocuk ve erişkinler arasında B12 düzeyleri arasında fark görülmezken, çocuklarda Ca değeri yüksek çıkmıştır (p=0,032, p<0,001) (Tablo 9).

Tablo 10. Karaciğer yağlanma durumu ve ilgili bazı parametrelerin yaş grubuna göre değerlendirilmesi

| Özellikler | Çocuk | | Erişkin | | P |
|----------------------|--|-------|---|-------|----------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| KC Yağlanması *** | n =396 | | n =474 | | 0,001* |
| Var | 129 | 32,6 | 207 | 43,7 | |
| Yok | 267 | 67,4 | 267 | 56,3 | |
| ALT* | n=379 Ortalama± SS=24,0±16,93 Ortanca=20,0 En küçük-En büyük=6-155 | | n=420 Ortalama± SS=29,23±28,16 Ortanca=19,0 En küçük-En büyük=6-227 | | 0,001** |
| AST* | n=381 Ortalama± SS=25,64±15,77 Ortanca=24,0 En küçük-En büyük=10-148 | | n=407 Ortalama± SS=23,1±15,31 Ortanca=19,0 En küçük-En büyük=7-139 | | 0,022** |
| GGT* | n=340 Ortalama± SS=21,52±41,22 Ortanca=17,0 En küçük-En büyük=8-747 | | n=345 Ortalama± SS=36,87±56,01 Ortanca=21,0 En küçük-En büyük=7-564 | | <0,001** |
| ALP* | n=372 Ortalama± SS=200,87±92,63 Ortanca=200,0 En küçük-En büyük=44-660 | | n=327 Ortalama± SS=78,95±32,46 Ortanca=72,0 En küçük-En büyük=25-332 | | <0,001** |

*Ki kare Testi, **Student T Testi (Sakarya, 2017)

Erişkinlerde karaciğer yağlanması yüksek çıkmıştır, bu durum istatistiksel açıdan da anlamlıdır (p=0,001). Karaciğer yağlanmasına ilişkin parametelerden GGT erişkinlerde yüksek çıkarken, diğer organlarla (kemik ve böbrek) da ilişkisi olan salınımı olan ve büyüme esnasında da yükseklebilen ALP çocuklarda yüksek çıkmıştır (Tablo 10).

Tablo 11. HOMA İndeksi ve İlgili Parametrelerin Yaş Grubuna Göre Değerlendirilmesi

| Özellikler | Çocuk | | Erişkin | | P* |
|--------------|---|-------|---|-------|--------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| HOMA indeksi | n=396 Ortalama± SS=3,87±4,03 Ortanca=3,14 En küçük-En büyük=0-46 | | n=474 Ortalama± SS=3,52±6,15 Ortanca=2,09 En küçük-En büyük=0-77 | | 0,33 |
| Glukoz | n=376 Ortalama± SS=93,58±21,79 Ortanca=93,0 En küçük-En büyük=19-454 | | n=454 Ortalama±SS=110,63±47,03 Ortanca=97,0 En küçük-En büyük=47-485 | | <0,001 |
| İnsülin | n=396 Ortalama± SS=16,85±13,09 Ortanca=13,80 En küçük-En büyük=1-142 | | n=474 Ortalama± SS=12,77±22,59 Ortanca=8,80 En küçük-En büyük=2-426 | | 0,002 |

*Student T Testi (Sakarya, 2017)

HOMA İndeksi çocuklarda erişkilere göre yüksek çıkmıştır. HOMA İndeksi 2,5'in üzerinde olduğunda insülin direnci lehine bir bulgudur. Fakat yapılan bazı çalışmalar çocuklarda HOMA indeksi değerinin kesim değerini erişkilere göre daha yüksek 3,16 olarak belirlenmiştir. Tablo 11'deki değerler de bu durumu desteklemektedir.

Tablo 12. Araştırmaya katılan kişilerin Tiroid hormon düzeylerinin yaş grubuna göre değerlendirilmesi

| Özellikler | Çocuk | | Erişkin | | P* |
|----------------|---|-------|---|-------|-------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| T ₃ | n=38 Ortalama± SS=4,83±1,15 Ortanca=4,95 En küçük-En büyük=2-7 | | n=100 Ortalama± SS=4,55±0,88 Ortanca=4,63 En küçük-En büyük=3-9 | | 0,186 |
| T ₄ | n=368 Ortalama± SS=12,57±3,17 Ortanca=12,93 En küçük-En büyük=1-25 | | n=175 Ortalama± SS=12,94±2,28 Ortanca=12,89 En küçük-En büyük=1-23 | | 0,163 |
| TSH | n=364 Ortalama± SS=2,66±2,08 Ortanca=2,26 En küçük-En büyük=1-31 | | n=416 Ortalama± SS=1,94±5,01 Ortanca=1,29 En küçük-En büyük=0-96 | | 0,011 |

*Student T Testi (Sakarya, 2017)

Çocuk ve erişkinler arasında tiroid hormon düzeyleri arasında belirgin bir farka rastlanmamaktadır (Tablo 12).

Tablo 13. Araştırmaya katılan kişilerin kan pıhtılaşma sürelerinin yaş grubuna göre değerlendirilmesi

| Özellikler | Çocuk | | Erişkin | | P* |
|------------|--|-------|--|-------|-------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | |
| PT | n=5 Ortalama± SS=13,12±2,46 Ortanca=12,90 En küçük-En büyük=11-16 | | n =261 Ortalama± SS=12,8±2,42 Ortanca=12,80 En küçük-En büyük=9-32 | | 0,756 |
| APTT | n=5 Ortalama± SS=25,66±2,91 Ortanca=24,70 En küçük-En büyük=23-31 | | n =260 Ortalama± SS=23,62±2,86 Ortanca=23,0 En küçük-En büyük=19-40 | | 0,117 |

*Student T Testi (Sakarya, 2017)

Çocuk ve erişkinler arasında kan pıhtılaşma süreleri açısından belirgin bir farka rastlanmamaktadır (Tablo 13).

Tablo 14. Hepatik USG ile saptanan karaciğerde farklı yağlanma derecelerine sahip kişilerin ALT, AST, GGT, ALP değerlerinin karşılaştırılması

| ALT | | Ortalama Rank | Ortanca | 25-75.Çeyrek | P* |
|------------------|--------|---------------|---------|--------------|--------|
| KC Yağlanması | n =799 | | | | |
| Grade 0 | 492 | 344,16 | 17,0 | 13,0-24,75 | <0,001 |
| Grade 1 | 168 | 418,76 | 20,5 | 16,0-26,75 | |
| Grade 2 | 117 | 562,47 | 32,0 | 19,5-56,5 | |
| Grade 3 | 22 | 641,43 | 45,5 | 24,5-59,25 | |
| ASTn =788 | | | | | |
| Grade 0 | 494 | 382,0 | 20,0 | 16,0-25,0 | <0,001 |
| Grade 1 | 166 | 368,57 | 19,5 | 16,0-24,0 | |
| Grade 2 | 112 | 464,64 | 23,0 | 17,0-33,0 | |
| Grade 3 | 16 | 558,34 | 26,5 | 19,75-43,5 | |
| GGTn =685 | | | | | |
| Grade 0 | 424 | 286,64 | 16,0 | 13,0-22,0 | <0,001 |
| Grade 1 | 145 | 382,89 | 20,0 | 15,0-27,0 | |
| Grade 2 | 101 | 489,65 | 26,0 | 20,0-45,5 | |
| Grade 3 | 15 | 563,07 | 41 | 30,0-58,0 | |
| ALP n=870 | | | | | |
| Grade 0 | 445 | 351,41 | 100,0 | 71,0-209,0 | 0,023 |
| Grade 1 | 182 | 376,17 | 120,0 | 77,0-214,0 | |
| Grade 2 | 130 | 323,04 | 90,0 | 71,0-188,0 | |
| Grade 3 | 24 | 224,71 | 78,5 | 59,5-87,75 | |

*Kruskal Wallis Testi (Sakarya, 2017)

Karaciğer yağlanmasının iki ve üçüncü evrelerinde ALT, AST ve GGT yüksek çıkmıştır. Karaciğerde yağlanma arttıkça parametrelerin değerleri yükselmektedir. ALP parametresi

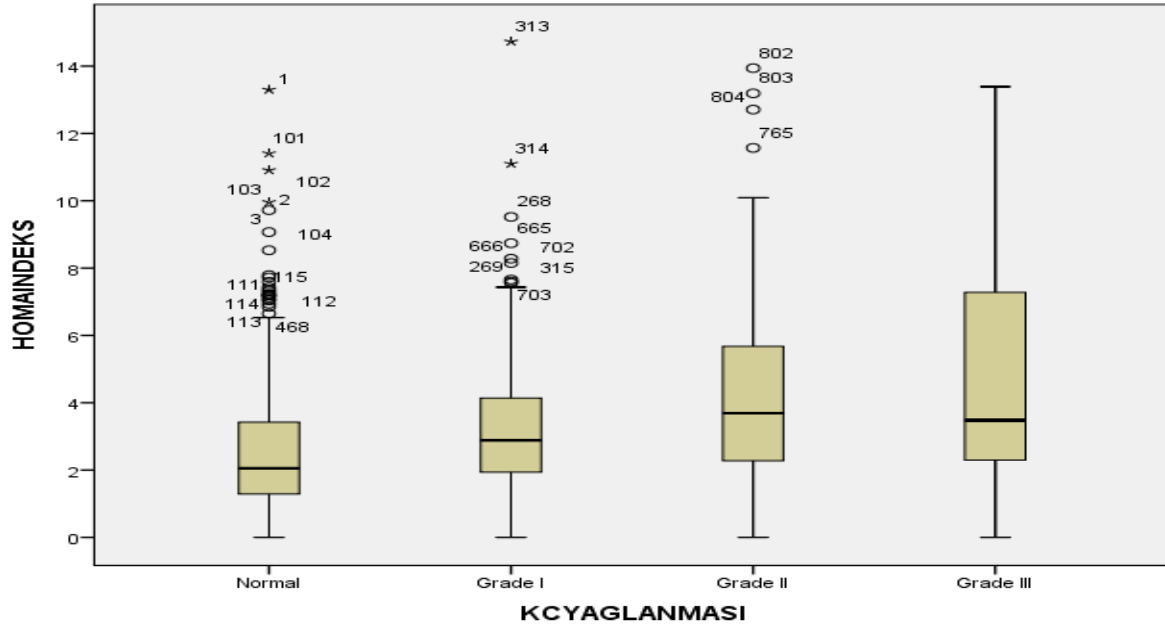
böbrek, kemik ve yaştan etkilendiği için diğer parametrelerdeki dağılımı göstermemiştir (Tablo 14).

Tablo 15. Hepatik USG ile saptanan karaciğerde farklı yağlanma derecelerine sahip kişilerin HOMA indeksi ve ilgili değerlerinin karşılaştırılması

| Glukoz | | | | | |
|----------------|--------|---------------|---------|--------------|--------|
| KC Yağlanması | n =827 | Ortalama Rank | Ortanca | 25-75.Çeyrek | P* |
| Grade 0 | 506 | 362,58 | 93,0 | 87,0-99,0 | <0,001 |
| Grade 1 | 175 | 467,04 | 96,0 | 6,38-15,03 | |
| Grade 2 | 125 | 520,82 | 99,0 | 92,0-114,0 | |
| Grade 3 | 21 | 575,07 | 101,0 | 93,0-165,5 | |
| İnsülin | | | | | |
| KC Yağlanması | n =870 | Ortalama Rank | Ortanca | 25-75.Çeyrek | |
| Grade 0 | 534 | 383,07 | 9,25 | 91,0-103,0 | <0,001 |
| Grade 1 | 182 | 485,05 | 12,35 | 8,40-19,13 | |
| Grade 2 | 130 | 558,40 | 15,05 | 9,7-24,33 | |
| Grade 3 | 24 | 560,60 | 15,70 | 10,6-22,78 | |
| HOMA | | | | | |
| KC Yağlanması | n =870 | Ortalama Rank | Ortanca | 25-75.Çeyrek | |
| Grade 0 | 534 | 378,13 | 2,09 | 1,29-3,48 | <0,001 |
| Grade 1 | 182 | 493,99 | 2,98 | 1,96-4,36 | |
| Grade 2 | 130 | 570,56 | 3,86 | 2,44-6,02 | |
| Grade 3 | 24 | 536,81 | 3,48 | 2,18-7,59 | |

*Kruskal Wallis Testi (Sakarya, 2017)

Karaciğer yağlanmasının iki ve üçüncü evrelerinde HOMA indeksi ve ilgili parametrelerin değerleri yüksek çıkmıştır. Karaciğerde yağlanma arttıkça parametrelerin değerleri yükselmektedir bu durum istatistiksel olarak da anlamlı çıkmıştır (Tablo 15).



Şekil 3. Hepatik USG ile saptanan karaciğerde farklı yağlanma derecelerine sahip kişilerin HOMA indeksi (0-15 arasındaki) değerlerinin karşılaştırılması (Sakarya, 2017)

Yukarıdaki şekilde de karaciğer yağlanması arttıkça HOMA İndeksi değerlerinde yükseliş olduğu görülmektedir.

Tablo 16. Hepatik USG ile saptanan karaciğerde farklı yağlanma derecelerine sahip kişilerin Tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması

| | FT3 | | | | |
|---------------|------------|---------------|---------|--------------|-------|
| KC Yağlanması | n | Ortalama Rank | Ortanca | 25-75.Çeyrek | P* |
| Grade 0 | 83 | 71,91 | 4,70 | 4,08-5,26 | 0,534 |
| Grade 1 | 31 | 66,11 | 4,41 | 4,22-4,98 | |
| Grade 2 | 19 | 70,55 | 4,92 | 3,87-5,04 | |
| Grade 3 | 5 | 46,50 | 4,01 | 3,48-5,09 | |
| | FT4 | | | | |
| Grade 0 | 340 | 280,72 | 12,97 | 11,98-14,19 | 0,091 |
| Grade 1 | 118 | 273,92 | 13,02 | 11,76-14,02 | |
| Grade 2 | 74 | 239,19 | 12,56 | 11,45-13,61 | |
| Grade 3 | 11 | 202,50 | 12,55 | 11,09-12,98 | |
| | TSH | | | | |
| Grade 0 | 479 | 393,99 | 1,78 | 1,15-2,64 | 0,572 |
| Grade 1 | 166 | 370,34 | 1,64 | 1,11-2,54 | |
| Grade 2 | 113 | 406,21 | 1,83 | 1,17-2,68 | |
| Grade 3 | 22 | 385,86 | 1,54 | 1,02-3,72 | |

*Kruskal Wallis Testi (Sakarya, 2017)

Karaciğer yağlanması ile tiroid hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (Tablo 16). Klinik açıdan da tiroid hormon düzeyleri ile karaciğer yağlanması arasında bir ilişki beklenmemektedir.

Tablo 17. Hepatik USG ile saptanan karaciğerde farklı yağlanma derecelerine sahip kişilerin Ca ve B12 düzeyleri açısından karşılaştırılması

| | Ca | | | | |
|---------------|------------|---------------|---------|--------------|-------|
| KC Yağlanması | n | Ortalama Rank | Ortanca | 25-75.Çeyrek | P* |
| Grade 0 | 434 | 338,90 | 9,60 | 9,2-10,0 | 0,837 |
| Grade 1 | 142 | 355,32 | 9,70 | 9,4-9,93 | |
| Grade 2 | 98 | 350,34 | 9,70 | 9,4-9,9 | |
| Grade 3 | 13 | 342,65 | 9,5 | 9,3-10,1 | |
| | B12 | | | | |
| Grade 0 | 419 | 355,49 | 299,0 | 219,0-399,0 | 0,032 |
| Grade 1 | 141 | 317,63 | 258,0 | 207,0-356,5 | |
| Grade 2 | 104 | 330,38 | 280,0 | 207,5-354,0 | |
| Grade 3 | 17 | 242,76 | 199,0 | 16,5-333,0 | |

*Kruskal Wallis Testi (Sakarya, 2017)

Karaciğer yağlanması ile kalsiyum ve B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (Tablo 17).

Araştırmada karaciğer yağlanmasını öngörmeye bağımsız prediktörler tespit etmek için binary lojistik regresyon yöntemi kullanılmıştır. Bu modelde Hosmer-Lemeshow değeri 0,595'dir ve 0,05'ten büyük olması modelin uyumunu göstermektedir. Modeldeki bağımsız değişkenlerin karaciğer yağlanmasını açıklama yüzdesi %26,1'dir (R^2 : 0,261, Tablo 17)

Tablo 18. Karaciğer yağlanması etkileyen değişkenlerin lojistik regresyon modeli

| Özellikler | B | p | Exp(B) | 95% C.I.for EXP(B) | |
|------------|--------|------|--------|--------------------|----------------|
| | | | | En küçük değer | En büyük değer |
| Yaş | ,028 | ,000 | 1,028 | 1,014 | 1,042 |
| ALT | ,023 | ,000 | 1,023 | 1,011 | 1,036 |
| ALP | ,002 | ,228 | 1,002 | ,999 | 1,004 |
| GLUKOZ | ,003 | ,488 | 1,003 | ,994 | 1,013 |
| HOMAINDEKS | ,303 | ,000 | 1,354 | 1,220 | 1,504 |
| B12 | -,002 | ,002 | ,998 | ,997 | ,999 |
| Cins(1) | -,748 | ,001 | ,473 | ,310 | ,723 |
| Constant | -2,419 | ,000 | ,089 | | |

Doğru sınıflama %71 (Sakarya,2017)

Karaciğer yağlanmasının belirgin olarak etkileyen parametrelerden cinsiyet, yaş ve HOMA indeksi öne çıkmaktadır. Bir birim HOMA indeksindeki artış karaciğer yağlanmasının evresini 1,35 kat arttırmaktadır. Erkek olmak karaciğer yağlanmasını yaklaşık 2 kat arttırmaktadır (Tablo 18).

5. TARTIŞMA

Karaciğer yağlanması; karaciğerdeki trigliserit oranının karaciğer ağırlığının yüzde 5'in üstüne çıkması veya histopatolojik araştırmalarda hepatositlerdeki yağ vakuollerinin yüzde 5'in üstüne çıkması şeklinde tanımlanmıştır. Fakat NAYKH tanısı ise alkol kullanmayan hastalardaki karaciğer yağlanmasıdır veya alkol kullanımı günde erkek hastalarda 140 gr, kadın hastalarda ise 70 gr'ın üstüne çıkmamış olması gerekmektedir. Yağlı karaciğer hastalığı son yıllarda özellikle batı toplumlarında en sık görülen karaciğer hastalığıdır ve sıklığı genel olarak %15-20'lere ulaşır. NAYKH prevalansı bazı toplumlarda %35 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır (Sheth, Gordon and Chopra 1997, Angulo 2002).

Genellikle iyi bir seyir gösteren karaciğer yağlanması, küçümsenmeyecek bir oranda histolojik progresyon göstererek karaciğerde fibrozis ve siroza yol açabilmektedir. Yeni veriler kriptojenik sirozların %70'ten fazlasının NASH ile açıklandığını ileri sürmektedir (Dancygier 2002). Tip II DM ve obezitenin bir arada bulunması yağlı karaciğer oluşması riskini artırır; öyle ki erişkinde morbid obez diyabetik hastaların %100'ünde steatoz, %50'sinde steatohepatit ve %19'unda siroz olduğu ileri sürülmüştür (Knobler et al 1999). NAYKH'nın en önemli risk faktörleri tip 2 DM, obezite ve hiperlipidemidir. Özellikle insülin direnci bu durumdaki hastalarda çok önemlidir. Bizim çalışmamızda NAYKH ile insülin direncini değerlendirmek için Homa İndeks yöntemini kullanarak NAYKH'nın insülin direnci ve rutin biyokimyasal değerleri arasındaki ilişkileri gün ışığına tutmak ve yeni yapılacak çalışmalara yön vermektir.

Araştırmamızda dâhil edilme kriterlerimize uyan 870 hastanın sonuçları incelenmiştir. Bu hastaların 312'si erkek 558'i kadın hastadır. Kadın hastaların yaş ortalaması erkeklerden büyüktür. Erkek hastaların ortanca yaş değeri 15 kadın hastaların ise 29'dur. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p<0,001$). Dolayısıyla bulguları incelerken bu durum dikkate alınarak değerlendirme yapılmalıdır. Erkeklerde Ca kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıksa da klinik açıdan anlamlı değildir. Araştırmamızdaki 312 erkek hastadan 149'unda karaciğer yağlanması kadın hastalarda ise 558 hastadan 187'sinde karaciğer yağlanması gözlemlenmiştir. Bu sonuca göre erkeklerde yağlanma istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Ayrıca karaciğer transaminaz enzimleri (AST, ALT, GGT) ve alkalen fosfataz enzimi de erkek hastalarda yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Bruno S, McKenzie J arkadaşlarıyla yaptıkları çalışmalarda 5 yıl boyunca tamoksifen (östrojen inhibitörü) veya

plasebo alan randomize olarak atanan histerektomisi olan 5408 sağlıklı kadın üzerinde yapılan İtalyan çok merkezli çalışmada, tamoksifenin NAYKH (Bruno et al 2005) gelişme riskinin artması ile ilişkili olduğunu gösterdi. HRT (Hormon Replasman Tedavisi) içeren düşük doz estradiol ve noretisteron alan hastalarda, karaciğer fonksiyon enzimlerinin serum düzeylerini ve potansiyel olarak azalmış karaciğer yağ birikimini önemli ölçüde azaltmıştır (McKenzie et al 2006). İnsanlarda, NAYKH daha çok erkekleri etkiler ve menopoz öncesi kadınlar kardiyovasküler hastalıktan oldukları için NAYKH gelişmesinden eşit olarak korunmaktadırlar. Kesinlikle östrojen aktivasyonu ile ilişkili olan erken menarşinin NAYKH riskine karşı koruma sağlaması beklenir. Yine de, erken menarşinin yetişkinlikte NAYKH riskinin artmasına neden olabileceği ileri sürülmüş olup, bu birlikteliğin birincil suçlu olan aşırı adipozitedir. Verimli yaş daha ciddi hepatosit zedelenmesi ve iltihaplanma ile ilişkili olabilir, fakat aynı zamanda erkek ve postmenopozal durumla karşılaştırıldığında karaciğer fibrozunda azalmış bir risk ile de ilişkili olabilir. Daha sonraki yaşamda, yumurtalık yaşlanması, postmenopozal kadınlarda ortaya çıkabilecek şiddetli steatoz ve fibrozing NASH ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Postmenopozal metabolik sendromun gelişimi ile bu bulgulardan östrojen eksikliğinin sorumlu olduğu kabul edilir. Östrojen takviyesi, en azından postmenopozal kadınlarda hormonal replasman tedavisinin etkisini araştıran bazı çalışmalarda önerildiği gibi NAYKH gelişmesi ve ilerlemesini teorik olarak koruyabilir, fakat NAYKH'nda farklı seks hormonlarının değişken etkisi (yani progesteronun pro-inflamatuar etkisi) dikkatlice düşünülmelidir (Stefano et al 2017). Çalışmalarda özellikle NAYKH erkeklerde kadınlara göre önemli miktarda görülme sıklığı fazladır. Bizim çalışmamızda da erkek bireylerin NAYKH'na yakalanması kadın bireylerden daha fazladır. Ayrıca diğer çalışmalarda kadınların hormon düzeylerinin belli dönemlerde değişmesi nedeniyle bazı yaş aralıklarında NAYKH'na yakalanma riski fazlalaşmıştır. Bizim çalışmamızda serum Ast, Alt ve Ggt testlerinde erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir sonuç çıkmadı fakat McKenzie J arkadaşlarıyla yaptıkları çalışmada karaciğer transminaz enzimlerinin RTS tedavisi alan hastalarda ciddi şekilde azaldığı gözlemlendi.

Çalışmamızda hastaların tiroid hormonlarının kadınlar ve erkekler arasındaki ilişkisi incelendi. Hipertiroid hastalarında yapılan insülin direnci ile ilgili çalışmaların sayısına kıyasla, hipotiroidizmin glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini ele alan insanlarda nispeten daha az çalışma vardır. Rochon ve ark. öglisemik-hiperinsülinemik klemp tekniği kullanılarak hipotiroidili hastalarda insüline glikoz atımının tüm vücut duyarlılığını ölçmüştür (Rochon et

al 2003). Hipotiroidizmin, tedaviye geri dönen insülin aracılı glikoz atımında bir azalmaya neden olduğunu gösterdiler. Benzer sonuçlar Stanická ve ark. (Stanická et al 2005). Aynı kelepçe tekniği ile ve ayrıca glukoz toleransı ve beta-hücre aktivitesini bir oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile ölçen Handisurya ve ark. bu bulguları doğruladı tiroid replasmanı tedavisi gören hastalarda insülin direncinde iyileşme olduğu açıklanmıştır (Handisurya, Pacini, Tura, Gessl and Kautzky-Willer 2008).

Dimitriadis ve ark. anterior abdominal subkutan adipoz dokuda arteriovenöz fark tekniği ve ön yemek kaslarının karıştırılmasından sonra ön kol kasları ile hipotiroidi ve kontrol hastalarında kas ve yağ dokusunda glikoz tutulumunu araştırmışlardır. Hipotiroid kas ve adipoz dokuda yemekten sonra glukoz ve kan akımında azalmış bir net ekstraksiyon bildirilmiştir. İnsülinin hipotiroid dokulara kan akış hızını artırmadaki bu bozukluğu, hipotiroidizmin daha düşük glukoz atılımına yol açabileceği mekanizmaya alternatif bir açıklamadır. Kısa i.v. Akut overt hipotiroidili hastalarda insülin duyarlılığını araştırmak için insülin tolerans testi kullanılmıştır. Ötiroid kontrolleri ile karşılaştırıldığında, hipotiroid hastalarında belirgin olarak daha düşük bir glikoz bertarafı vardı (Brenta et al 2009).

Owecki M. ve arkadaşları bu alanda bazı olumsuz sonuçlar bildirilmiştir. Homeostaz model değerlendirmesine (HOMA-IR) dayanan açık hipotiroidili hastalarda yapılan bir çalışmada (Owecki, Nikisch and Sowiński 2006), hipotiroidizm ve insülin duyarlılığı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Dahası, Harris ve diğ. (Harris, Walker, Clark, Home and Alberti 1999), levotiroksin ile tedavi edildikten sonra hipotiroidi hastalarının ön kolunda bozulmuş insülin ile uyarılmış glikoz bertarafı bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda tiroid hormonlarını cinsiyete ile karaciğer yağlanması derecelerine göre istatistiksel ve klinik açıdan karşılaştırılmıştır. FT3 için 55 erkek hastanın ortanca değeri 4,68 ve 83 kadın hastanın ise 4,61 bulunmuştur. FT4 değerinde 206 erkek hastanın ortanca değeri 12, 99 ve 337 kadın hastanın ise 12,89 ortanca değerine sahiptir. TSH değerinde 273 erkek hasta araştırılıp ortanca değeri 1,70, kadınlarda ise 507 hasta araştırılıp 1.75 ortanca değeri gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre tiroid hormonlarında kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel ve klinik açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 7,16).

Çalışmamızda karaciğer enzim testlerinden ALT (Alanin amino transferaz), AST (Aspartat amino transferaz), ALP (Alkelen Fosfataz) GGT, (Gama glutamil transferaz) testlerinin

karaciğer yağlanma oranlarının Doopler usg derecelerine göre araştırdık. Sonuçlara göre AST, GGT, ALP değerlerinin karşılaştırılmasında ise karaciğer yağlanmasında grade iki ve üçüncü değerlerinde Alt, Ast, Ggt değerleri yükselmektedir. Almanya'da yapılan bir popülasyon çalışması, steatoz içermeyen deneklerle karşılaştırıldığında, ultrasonografik olarak değerlendirilen steatozu olan bireylerin yaklaşık%10 daha yüksek serum alanin transferaz (ALT) ve GGT seviyelerine ve yaklaşık%3 daha yüksek medyan serum aspartat transferaz (AST) değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. (Völzke et al 2011). Tutarlı olarak, Brezilya'dan yapılan çok merkezli bir çalışmada, 55,8, 42,2 ve %63,1 vakalarda sırasıyla (Cotrim et al 2011), yüksek seviyede ALT, AST ve GGT düzeylerinin gözlemlendiği bildirilmiştir. Toplu olarak ele alındığında, bu bulgular GGT'nin NAYKH'nı tespit etmede transaminazlardan daha hassas olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da Almanya ve Brezilya'da yapılan araştırmaları destekler niteliktedir.

Bununla birlikte, GGT, altın standart teknik manyetik rezonans proton spektroskopisi ile değerlendirilen steatoz derecesini yansıtmada ALT'dan daha az spesifiktir. Çin'de 40-65 yaş arası 475 obez yetiştikente yapılan kesitsel bir çalışma, düzeltilmiş lojistik regresyon analizinde, intrahepatik trigliserit içeriğinin, ALT'ın artmasıyla, ancak serum AST veya GGT değerleri (Chen et al 2014) ile anlamlı olarak ilişkili olmadığını bulmuştur. Karaciğer biyopsisinin değişmiş karaciğerde endike olduğu 458 İtalyan hastasıyla yapılan çalışmada enzimler (395 vaka, %86) veya kalıcı olarak yükselmiş ferritin veya uzun süreli şiddetli steatoz 63 vaka. Nonalkolik steatohepatit (NASH) ve fibrozis > / = 2 ile ilişkili faktörler çok değişkenli analiz ile tanımlandı. Normal ALT olan hastalar, daha düşük vücut kitle indeksi, açlık trigliseridleri, homeostasis model değerlendirmesi (HOMA-IR), ALT ve gama-glutamilttransferaz'a göre insülin direncine sahipti, ancak daha yüksek hipertansiyon prevalansı vardı. NASH, normal ve artmış ALT olan hastaların sırasıyla%59 ve%74'ünde teşhis edildi (P = 0.01). Genel serisinde NASH, ALT tarafından bağımsız olarak tahmin edilmiştir (olasılık oranı [OR], 1.11; %95 güven aralığı [CI], 10-IU / mL artışı başına 1.04-1.19) ve diyabet (OR, 1,5; %95) CI, 1.1-2.0). ALT ile artan hastalarda aynı değişkenler seçildi, ALT normal olanlarda ise HOMA-IR ve ALT bağımsız belirleyiciydi. Şiddetli fibrozis, serum ferritini (OR, 1.04; %95 CI, 50- ng / mL artış başına 1.001-1.08), ALT (OR, 1.07; %95 CI, 1.02-1.14) ve diyabet (OR, 1,8) ile bağımsız olarak öngörülmüştür. ALT serumu olanlarda serum ferritin ve diyabet, normal ALT olan hastalarda ise HOMA-IR (OR, 1.97; %95 CI, 1,2-3,7) olmak üzere toplam serilerde%95 CI, 1,4-2,3). (Fracanzani et al 2008)

ALP parametresi böbrek, kemik ve yaştan etkilendiği için diğer parametrelerdeki dağılımı göstermemiştir. Yaptığımız çalışmada ve diğer araştırmalardan çıkan ortak sonuç alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında serum Ast, Alt ve Ggt değerleri yükselmiştir. Yapılan çalışmaların genelinde benzer sonuçlar çıkmıştır. Fakat karaciğer fonksiyon testlerinin sonuçları yağlı karaciğer hastalığının teşhisini tek başına koymaya yeterli değildir. Bunun nedeni ise serum testleri normal olan (Ast, Alt, Ggt) olgularda karaciğerin glikoz metabolizması ve insülin direncindeki değişiklikler, hastalık şiddeti ve progresyonunun histolojik değerlendirmesi için NAYKH vakalarının seçiminde de dikkate alınmalıdır.

NAYKH ve tip 2 diabetes mellitus arasındaki yakın ilişki, yaygın bir patogeneze, insülin direncine sahip olmalarıdır (Jorgensen 2003). NAYKH, vücuttaki insülinin, endojen glukoz üretimi üzerindeki inhibitör etkisini azaltabilir ve vücudun insülin duyarlılığını azaltabilir ve tip 2 diabetes mellituslu hastalarda kan glukozunu kontrol etmeyi zorlaştırır (Azam et al 2016). Tip 2 diabetes mellituslu 2,839 hastayı kapsayan bir çalışmada, NAYKH ile komplike olan hastalarda glikozile hemoglobin düzeyi, basit diyabetli hastalara göre anlamlı olarak artmış ve insülin kullanan hastaların oranı da anlamlı olarak artmıştır (Targher et al 2007). Kelley ve arkadaşları (Kelley, McKolanis, Hegazi, Kuller and Kalhan 2003) Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda Homa-IR düzeyinin NAYKH ile komplike olmasının, basit tip 2 diabetes mellituslu hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamış ve tip 2 diabetes mellitusta daha ciddi insülin direncinin var olduğu görülebilir. NAYKH. Bu çalışmada, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda BMI, FPG, 2hPG, TG, TC, LDL-c, FINS ve HOMA-IR, basit tip 2 diabetes mellituslu hastalara göre anlamlı olarak artmıştı. Pankreatik β -hücre fonksiyonu önemli ölçüde azaldı. BMI, FPG, 2hPG, TG, TC, LDL-c, FINS ve HOMA-IR seviyeleri ne kadar yüksek ve pankreas β -hücre fonksiyonu ne kadar düşükse, NAYKH daha şiddetliydi. NAYKH, Homa Ir değeri arasındaki ilişkiyi bulmak için Hindistan'da yapılan bir çalışmada edilen veriler, NAYKH olan hastalarda hastaların %83-98'inde Homa-Ir değerinin dahay yüksek olduğunu desteklemektedir. (Madan, Batra and Gupta 2006 Bhat, Baba and Pandey 2012) Kolkata'dan yapılan bir çalışmada, NAYKH olmayan obez olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, NAYKH olan obez olmayan hastalarda (Uluslararası Obezite kriterlerini içeren hastalarda) HOMA-IR düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. (Van Adı and Santoro 2013) Bizim çalışmamızda doopler usg ile alkolik olmayan karaciğer hastalarını tespit edip, karaciğer gradelerine (dereceleri) göre homa indeks, glukoz ve insülin değerlerini karşılaştırdık. Karaciger yağlanması dereceleri arttıkça homa indeks ortalamaları da genel olarak artmıştır.

Sırasıyla grade 0, 1, 2, 3 homa indeks değerlerinin ortanca değeri arasında 2,09, 2,98, 3,86, 3,48 istatistiksel açıdan da anlamlı bir artış vardır. Glukoz değeri için grade dereceleriyle sırasıyla grade 0, 1, 2, 3 glukoz değeri 93,0, 96,0, 99,0, 101,0 değerleri elde edilmiştir. İnsülin değeri ise karaciğer grade 0, 1, 2, 3 sıralarına göre sırasıyla 9,25, 12,35, 15,05, 15,70 değerleri bulunmuştur. Hastaların insülin ve glukoz değerleri karaciğer yağlanmasıyla doğru orantılı bir şekilde artmıştır.

İnsülin direnci ve NASH arasındaki anlamlı ilişki bilimsel araştırmalarda ortaya konulmuştur. Fakat hala arasındaki ilişki tüm boyutlarıyla açıklanamamıştır. Özellikle çocuk bireylerde yapılan çalışmalar günümüzde hızla artmaktadır. Çocuklarda Cali ve ark. NASH'li çocuklarda, karaciğer steatozunun şiddetine paralel olarak atılma indeksindeki düşüşün gösterdiği gibi, beta-hücre fonksiyonunda insülin duyarlılığında ve bozulmasında önemli bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir (Imperatore et al 2012). Diğer raporlar ayrıca, karaciğerde yağ birikiminin zararlı etkilerinin çoklu organ düzeyinde insülin duyarlılığını etkilediğini göstermiştir (Cali et al 2009, Kim et al 2013, Van Adı and Santoro 2013). Sonuç olarak, insülin sekresyonu glikoz seviyelerini korumak için yetersiz kalır ve bazı obez çocuklar uzun vadede beta-hücre bozukluğu geliştirir. Obez çocuklarda beta hücre fonksiyonunun yılda %15 oranında azaldığı bildirilmiştir (Güngör and Arslanian 2004). NAYKH / NASH olan 177 çocukta steatoz, lobüler inflamasyon ve balon dejenerasyonu skorlarının toplanmasıyla hesaplanan insülin direnci ve NAYKH aktivite skorları arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur (Korenblat, Fabbrini, Mohammed and Klein 2008). Adipoz doku insülin rezistansı, NAYKH'lı erişkinlerin çoğunda ister şişman olsun ister olmasın da mevcuttur (Bugianesi et al 2005). Yapılan araştırmalarda insülin direncinin manyetik rezonans görüntüleme ve ultrason kullanılarak yağ değişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, insülin direnci fibrozu veya NASH ile ilişkili değildi (Chan et al 2004, Santoro et al 2013). Bu nedenle, bu bulgular NASH'in iki vuruşlu modelinde ilk vuruşta insülin direncinin önemli olduğunu göstermektedir. Yetişkinlerde insülin direnci, NASH ile korelasyon göstermedi fakat fibrozis ile korele idi (Lomonaco et al 2012, Bell et al 2012). Çocuklarda NASH esas olarak erişkinlerde NASH özelliklerinden farklı olarak portal alanında (tip 2 NASH) yağ değişiklikleri ve fibrozis ile karakterizedir. Bu nedenle, NASH'ın çocuklardan yetişkinlere doğru ilerlemesini anlamak için daha geniş çaplı takip çalışmaları gerekmektedir.

Biz çalışmamızda çocuk ve yetişkinlerde insülin direnci arasındaki ilişkiyi Homa Ir testi ile yaptık. Çalışmamızda çocuklarda homa değeri 3,14, yetişkinlerde ise 2,09 çıkmıştır. HOMA İndeksi 2,5'in üzerinde olduğunda insülin direnci lehine bir bulgudur. Fakat Ülkemizde ergen obez çocuklarda yapılan bir çalışmada, HOMA-IR sınır değeri 3,16 olarak bulunmuştur (Keskin and Kurdoğlu 2005).

Çocuklarda artmış serum transaminazlarının nedenini araştırmak için karaciğer biyopsisi yapılan hastaların %11'inde NAYKH tanısı konmuştur. Çocukların genel olarak %2,6'sında, obez çocukların ise %22,5-52,8'inde bildirilmiş olmakla beraber en sık olarak 50-60 yaşlarda ve %65-83 oranında kadınlarda gözlenir (Angulo 2002).

6. SONUÇ

NAYKH günümüzde giderek artan bir seyir göstermektedir. Günümüzde hızlıca ilerleyen teknoloji ve bunun içersindeki yaşam, hareketlerimizi sınırlandırmıştır. Ayrıca sanayileşmiş yiyecekler ve çevresel faktörler, NAYKH hastalığının ilişkili olduğu obezite, diyabet gibi hastalıklarında çağımızın hastalıkları yapmaktadır. Özellikle gelişmiş olan ülkelerde çocuklarda yapılan çalışmalarda obez çocuk oranının yükseldiği görülmüştür. Obez çocukların yaklaşık %30'u Homa Ir değerinin yüksek çıktığı buna bağlı olarak da NAYKH'ni arttırmıştır. Bizim araştırmamızda Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesine gelen 396 çocuk hastanın Homa İndeks ortanca değeri 3,14 çıkmıştır. Erişkin hastalar 474 kişi ve ortanca değeri 2,09'dur. Çocuklarda Homa İndeksinin kesim noktası 3,16'dır ve bu değer kesim noktasına çok yakındır. Buna rağmen erişkinlerin %43,7'si çocukların ise 32,6'sı alkolik olmayan karaciğer hastasıdır.

NAYKH'ni cinsiyete göre etkilerini incelediğimizde. Erkek hastaların kadın hastalara göre NAYKH'na yakalanma riski daha fazla çıkmıştır. Yapılan bazı araştırmalarda kadınlarda baskın olan östrojen hormonu NAYKH'ni baskıladığını ifade etmektedir. Bizim araştırmamıza göre de erkek bireylerin hastalığa yakalanma riski kadınlardan 2 kat daha fazladır (Tablo 18).

Hepatik Usg'de hastaların gradelerine göre yapılan çalışmamızda NAYKH gradeleri 2 ve 3 olan hastalarda serum AST, ALT, GGT de artış görülmüştür. İstatiksel bakımdan da pozitif kolerasyon göstermiştir. Karaciğer enzimlerinin hepatik Usg'de yağlanma dercelerine göre en fazla yükselen ALT enzimidir. Daha sonra sırasıyla AST ve GGT gelmektedir. (Tablo 14) Fakat karaciğer enzimlerinin yüksek olması NAYKH ile direk ilişkilendirmek yanlış olur. NAYKH komplike bir hastalık olması, yapılan başka çalışmalarda karaciğer enzimlerinin yüksek çıkmasına rağmen NAYKH görülmemesidir.

Araştırmamızda Homa İndeks yöntemiyle NAYKH' nının arasındaki ilişkide ise Homa-Ir değerinin 1 birim yükselmesi alkolik olmayan karaciğer yağlanmasını 1,35 kat daha fazla arttırmıştır (Tablo 18).

Sonuç olarak bizim araştırmamızda NAYKH' na direkt olarak etki eden faktörler cinsiyet, yaş ve insülin direncinin yükselmesi olarak gösterilir. NAYKH'ni belirgin olarak etkileyen parametrelerden cinsiyet, yaş ve HOMA indeksi öne çıkmaktadır. Bir birim HOMA

indeksindeki artış karaciğer yağlanmasının evresini 1,35 kat arttırmaktadır. Erkek olmak karaciğer yağlanmasını yaklaşık 2 kat arttırmaktadır.

7. KAYNAKLAR

Abdelmegeed MA, Yoo SH, Henderson LE, Gonzalez FJ, Woodcroft KJ, Şarkı BJ. PPARalfa ifadesi erkek fareleri yüksek yağ kaynaklı nonalkolik yağlı karaciğerden korur. *J Nutr.* 2011; 141 (4): 603–610. doi: 10.3945 / jn.110.135210. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, Austin AS, Freeman JG, Morgan L, Webber J. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135:1176–1184. [[PubMed](#)]

Akyüz F, Demir K, Ozdil S, Aksoy N, Poturoğlu S, İbrişim D, Kaymakoğlu S, Beşişik F, Boztaş G, Cakaloğlu Y, et al. The effects of rosiglitazone, metformin, and diet with exercise in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2007;52:2359–2367. [[PubMed](#)]

Al-Gayyar MM, Shams ME, Barakat EA. Fish oil improves lipid metabolism and ameliorates inflammation in patients with metabolic syndrome: impact of nonalcoholic fatty liver disease. *Pharm Biol.* 2012;50:297–303. [[PubMed](#)]

Alisi A, Pinzani M, Nobili V. Diagnostic power of fibroscan in predicting liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 2048-9.

Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, De La Fuente B, Gonzalez J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15:1090–1095. [[PubMed](#)]

Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*,2002; 16: 1221-31.

Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*,

Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM ve diğ. IKK-beta, obezitenin neden olduğu insülin direncine iltihabı bağlar. *Nat Med.* 2005; 11 (2): 191–198. doi: 10.1038 / nm1185. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Assy N, Grozovski M, Bersudsky I, Szvalb S, Hussein O. Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4369–4376. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Azam G, Alam S, Hasan SKMN, Alam SMNE, Kabir J, Alam AKMK. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. Experience from Bangladesh. *Bangladesh Critical Care Journal.* 2016;4:86. doi: 10.3329/bccj.v4i2.30022. doi: org/10.3329/bccj.v4i2.30022. [[CrossRef](#)]

Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, Pratipanawatr T, Miyazaki Y, DeFronzo RA. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:200–206. [[PubMed](#)]

Balkestein EJ, van Aggel-Leijssen DP, van Baak MA, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM. The effect of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese men. *J Hypertens.* 1999;17:1831–1835. [[PubMed](#)]

Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Baldelli E, Lonardo A. İnsanlarda NAFLD'nin Patofizyoloji, Doğal Kurs ve İlaç Tedavisinde Nükleer Reseptörlerin Rolü. *Adv Ther.* 2016; 33 (3): 291–319. doi: 10.1007 / s12325-016-0306-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1999;31:384. [[PubMed](#)]

Bauer S, Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Schaffler A, Luchner A ve diğ. İnsan ve sıçanların visseral adipoz dokusunda düşük miktarda bol adiponektin reseptörleri, diyabetik hayvanlarda daha da azalır. *Arch Med Res.* 2010; 41 (2): 75-82. doi: 10.1016 / j.arcmed.2010.02.010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Bell LN, Wang J, Muralidharan S, Chalasani S, Fullenkamp AM, Wilson LA, Sanyal AJ, Kowdley KV, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM ve diğ. Alkolsüz steatohepatit denemesinde adipoz doku insülin direnci ile karaciğer histolojisi arasındaki ilişki: Nonalkolik steatohepatit deneyi olan diyabetik olmayan hastaların tedavisi için plaseboya karşı bir pioglitazon ve plasebo testi. *Hepatoloji.* 2012; 56 : 1311-1318. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)]

Bhat G., Baba C.S., Pandey A. Life style modification improves insulin resistance and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2012;4:209–217. [PubMed]

Bollentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. Tiribelli C. *Annals of Internal Medicine*, 2000; 132: 112-7.

Brancati FL, Clark JM, Diehl AME. Nonalcoholic fatty liver disease: The most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. population.

Brenta G, Celi FS, Pisarev M, Schnitman M, Sinay I, Arias P. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid.* 2009;19(6):665–669. [PMC free article][PubMed]

Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ.* 2005;330:932. doi: 10.1136/bmj.38391.663287.E0. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

Brüt B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Obezite kaynaklı T2DM, dislipidemi ve NAFLD'de PPAR'lar. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13 (1): 36-49. doi: 10.1038 / nrendo.2016.135. [PubMed] [CrossRef]

Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S ve diğ. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan diyabetik olmayan hastalarda insülin direnci: bölgeler ve mekanizmalar. *Diabetologia.* 2005; 48 (4): 634–642. doi: 10.1007 / s00125-005-1682-x. [PubMed] [CrossRef]

Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, Ponti V, Pagano G, Ferrannini E, Rizzetto M. Non-diyabetik hastalarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan insülin direnci: Mekanlar ve mekanizmalar . *Diabetologia.* 2005; 48 : 634–642. [PubMed]

Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J ve diğ. IKK-beta ve NF-kappaB'nin hepatik aktivasyonundan kaynaklanan lokal ve sistemik insülin direnci. *Nat Med.* 2005; 11 (2): 183-190. doi: 10.1038 / nm1166. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [CrossRef]

Cairns SR, Peters TJ. Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects. *Clin Sci* 1983;65:645–652

Caldwell SH, Hespdenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:519–525. [[PubMed](#)]

Cali AM, De Oliveira AM, Kim H, Chen S, Reyes-Mugica M, Escalera S, Dziura J, Taksali SE, Kursawe R, Shaw M, ve diğ. Obez ergenlerde glikoz düzensizliği ve hepatic steatoz: Bir bağlantı var mı? *Hepatoloji*. 2009; 49 : 1896-1903. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)]

Camino JE, Nogueiras R, Gallego R, Bravo S, Tovar S, Garcia-Caballero T ve diğ. İnsan ve sıçan plasentasında adiponektin ve reseptörün ekspresyonu ve regülasyonu. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7): 4276-4286. doi: 10.1210 / jc.2004-0930. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, Chan IH, Yin J, Lam CW, Fok TF, ve diğ. Obez Çinli çocuklarda hepatic steatoz. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28 : 1257–1263. [[PubMed](#)]

Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, Rosen CB, Batts KP. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl*. 2001;7:608–614. [[PubMed](#)]

Chen Z, Han CK, Pan LL, Zhang HJ, Ma ZM, Huang ZF, et al. Serum alanine aminotransferase independently correlates with intrahepatic triglyceride contents in obese subjects. *Dig Dis Sci*. 2014;59:2470–6. [[PubMed](#)]

Christopoulou FD, Kiortsis DN. An overview of the metabolic effects of rimonabant in randomized controlled trials: potential for other cannabinoid 1 receptor blockers in obesity. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36:10–18. [[PubMed](#)]

Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.

Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endojen glikoz üretimi, adipoz türevli protein Acrp30 tarafından inhibe edilir. *J Clin Invest.* 2001; 108 (12): 1875-1818. doi: 10.1172 / JCI14120. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelickler LA, Laplante M, ve diğ. Adiponektinin kollajenöz alanında bir silme ile transgenik bir fare, yüksek dolaşımdaki adiponektini ve gelişmiş insülin duyarlılığını gösterir. *Endokrinoloji.* 2004; 145 (1): 367 - 383. doi: 10.1210 / tr.2003-1068. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CP, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol.* 2011;10:33–7. [PubMed]

Çolak Y, Tuncer İ. Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Steatohepatit İst Tıp Fak Derg 2010; 73:3,85-91

Dancygier H. Nonalcoholic fatty liver. *Versicherungsmedizin.* 2002 Mar 1;54(1):11-5. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010-3014.

Das K., Das K., Mukherjee P.S. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology.* 2010;51:1593–1602.[PubMed]

Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(12):4930–4937. [PubMed]

Duseja A., Das A., Das R. The clinicopathological profile of Indian patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is different from that in the West. *Dig Dis Sci.* 2007;52:2368–2374. [PubMed]

Duseja A., Das A., Dhiman R.K. Indian patients with nonalcoholic fatty liver disease presenting with raised transaminases are different at presentation. *World J Gastroenterol.* 2007;13:649–650. [PubMed]

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 365:28- 1415, 2005.

Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y. Homeostasis model assessment as a clinical index of insülin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999;22: 818-822. 69

Erenmemisoglu A.Re: Turkish smokeless tobacco “Maras powder”. *Prev Med* 1999; 28:616-7.

Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Obez erkeklerde ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan kadınlarda adipoz dokuda ve hepatik lipit kinetiğinde değişiklikler. *Gastroenteroloji*. 2008; 134 (2): 424-431. doi: 10.1053 / j.gastro.2007.11.038. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Fernandez-Veledo S, Vila-Bedmar R, Nieto-Vazquez I, Lorenzo M. c-Jun N-terminal kinaz 1/2 aktivasyonunun tümör nekrozis faktör-alfa tarafından insan iç organlarında insülin direncini indükler fakat subkütan olmayan adipositlerde değil: karaciğer X reseptör agonistleri. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(9): 3583-3593. doi: 10.1210 / jc.2009-0558. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 100:1166–1173, 1997.

Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, Bertelli C, Fatta E, Bignamini D, Marchesini G, 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;48:792–798. [PubMed]

Francque S, Verrijken A, Caron S, Prawitt J, Paumelle R, Derudas B ve diğ. PPARalfa gen ekspresyonu, alkolsüz steatohepatitli hastalarda şiddet ve histolojik tedavi yanıtı ile ilişkilidir. *J Hepatol*. 2015; 63 (1): 164–173. doi: 10.1016 / j.jhep.2015.02.019. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Fruhbeck G, Katalan V, Rodriguez A, Ramirez B, Becerril S, Salvador J ve diğ. Metabolik sendromda leptin-adiponektin aksının inflamasyon ve oksidatif strese katılımı. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 6619. doi: 10.1038 / s41598-017-06997-0. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Fuchs M, Sanyal AJ. NASH'de lipotoksisite. *J Hepatol.* 2012; 56 (1): 291-229. doi: 10.1016 / j.jhep.2011.05.019. [PubMed] [CrossRef]

Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve bunun insülin direnci, dislipidemi, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı ile ilişkisi. *Besinler.* 2013; 5 (5): 1544-1560. doi: 10.3390 / nu5051544. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [CrossRef]

Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, Janiak P, Marini P, Ravinet-Trillou C, Chabbert M, Cruccioli N, Pfersdorff C, Roque C, et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology.* 2007;46:122–129. [PubMed]

Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R ve diğ. Diyabetik olmayan ve tip 2 diyabetli bireylerde hepatik / visceral yağ ve hepatik insülin direnci arasındaki ilişki. *Gastroenteroloji.* 2007; 133 (2): 496–506. doi: 10.1053 / j.gastro.2007.04.068. [PubMed] [CrossRef]

George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311-8.

Goto H, Hozumi A, Osaki M, Fukushima T, Sakamoto K, Yonekura A ve diğ. Birincil insan kemik iliği adipositleri, TNF-alfanın neden olduğu osteoklast farklılaşmasını ve RANKL ekspresyonu yoluyla fonksiyonunu destekler. *Sitokin.* 2011; 56 (3): 662–668. doi: 10.1016 / j.cyto.2011.09.005. [PubMed] [CrossRef]

Gregor MF, Yang L, Fabbrini E, Mohammed BS, Eagon JC, Hotamisligil GS, ve diğ. Obez bireylerde kilo kaybından sonra endoplazmik retikulum stresi azalır. Şeker hastalığı. 2009; 58 (3): 693-700. doi: 10.2337 / db08-1220. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [CrossRef]

Grimm IS, Schindler W, Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:775–779. [PubMed]

Güngör N, Arslanian S. Gençlerin tip 2 diabetes mellitusunda progresif beta hücre yetmezliği. *J Pediatr.* 2004; 144 : 656–659. [PubMed]

Han MS, Jung DY, Morel C, Lakhani SA, Kim JK, Flavell RA ve diğ. Makrofajlar tarafından JNK ekspresyonu obezitenin indüklediği insülin direncini ve inflamasyonu artırır. *Bilim*. 2013; 339 (6116): 218-222. doi: 10.1126 / science.1227568. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Handisurya A, Pacini G, Tura A, Gessl A, Kautzky-Willer A. Effects of thyroxine replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*. 2008;69(6):963–969. [[PubMed](#)]

Hannah WN Jr, Harrison SA. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61:1365–1374. [[PubMed](#)]

Harris PE, Walker M, Clark F, Home PD, Alberti KGMM. Forearm muscle metabolism in primary hypothyroidism. *European Journal of Clinical Investigation*. 1993;23(9):585–588. [[PubMed](#)]

Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut*. 2007;56:1760–1769. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Hatemi I, Barut G, Balci H, Canbakan B, Yenice N, Senturk H. A population survey for screening chronic liver diseases in 4261 individuals from Turkey. *Hepatology* 2003; 38: A 751.

Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjørø K, Haaland T, Løberg EM, Birkeland K. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:853–860. [[PubMed](#)]

Holden PR, Tugwood JD. Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör alfa: kemirgen karaciğer kanserinde rol ve tür farklılıkları. *J Mol Endocrinol*. 1999; 22 (1): 1–8. doi: 10.1677 / jme.0.0220001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Hossain IA, Akter S, Rahman MK, Ali L. Prediabetik Olgularda Serum Leptin ve İnsülinemik İndeksler ile Nonalkolik Yağ Karaciğer Hastalıklarının Toplumsal Cinsiyete Özgüleri. *PLoS Bir*. 2015; 10(11): e142165. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)]

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Tümör nekrozis faktör-alfa'nın adipoz ekspresyonu: obezite bağlantılı insülin direncinde doğrudan rol. *Bilim*. 1993; 259 (5091): 87-91. doi: 10.1126 / bilim.7678183. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, Vaka D, Dabelea D, Hamman RF, Lawrence JM, Liese AD, Liu LL, Mayer-Davis EJ, Rodriguez BL, Standiford D; Gençlik Çalışma Grubunda Diyabet için ARAMA. 2050'den 2050'ye kadar ABD popülasyonunda tip 1 ve tip 2 diyabet yükü tahminleri: insidans, mortalite ve popülasyonun dinamik modellenmesi. *Diyabet bakımı*. 2012; 35 : 2515–2520. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)]

Ip E, Farrell G, Hall P, Robertson G, Leclercq I. Güçlü PPARalpha agonisti, Wy-14,643'ün uygulanması farelerde beslenme fibrozu ve steatohepatitini tersine çevirir. *Hepatoloji*. 2004; 39 (5): 1286–1296. doi: 10.1002 / hep.20170. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Jiao P, Ma J, Feng B, Zhang H, Diehl JA, Chin YE ve diğ. FFA kaynaklı adiposit inflamasyonu ve insülin direnci: ER stres ve IKKbeta yollarının tutulumu. *Obezite (Gümüş Bahar)* 2011; 19 (3): 483-491. doi: 10.1038 / oby.2010.200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Johnston RJ, Stamm ER, Lewin JM. Diagnosis of fatty liver infiltration of the liver on contrast enhanced CT: limitations of liver-minus-spleen attenuation difference measurements. *Abdom Imaging* 1998; 23: 409-15.

Jorgensen RA. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Nurs*. 2003;26:150–155. doi: 10.1097/00001610-200307000-00003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Juurlink DN, Gomes T, Lipscombe LL, Austin PC, Hux JE, Mamdani MM. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. *BMJ*. 2009;339:b2942. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: Relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:E906–E916. doi: 10.1152/ajpendo.00117.2003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Keskin M., Kurdoğlu S. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for

Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. PEDIATRICS April 2005 Vol. 115 No. 4

Kim G, Giannini C, Pierpont B, Feldstein AE, Santoro N, Kursawe R, Shaw M, Duran E, Goldberg R, Dziura J ve diğ. Obez gençlerde MRG ile ölçülen hepatik steatozun glukoz homeostazının biyobelirteçleri ve hepatik apoptoz üzerindeki uzunlamasına etkileri. Diyabet bakımı. 2013; 36 : 130-136. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)]

Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM ve diğ. Adipoz dokunun genişlemesi yoluyla metabolik profilde obezite ile ilişkili gelişmeler. J Clin Invest. 2007; 117 (9): 2621-22637. doi: 10.1172 / JCI31021. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN. Primacy of hepaticinsulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. Diabetes 2003; 52:2453-60

Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. İnterlökin-6 tükenmesi, obezitede hepatik insülin etkisini seçici olarak geliştirir. Endokrinoloji. 2005; 146 (8): 3417-3427. doi: 10.1210 / tr.2004-1468. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Knober H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver -an addictional and treatable feature of the insülin resistance syndrome. Q JM 1999;92.73-9

Koliwad SK, Streeper RS, Monetti M, Cornelissen I, Chan L, Terayama K, ve diğ. Makrofajlar tarafından DGAT1'e bağlı triaçilgliserol depolanması fareyi diyete bağlı insülin direncinden ve ilthaptan korur. J Clin Invest. 2010; 120 (3): 756-767. doi: 10.1172 / JCI36066. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Karaciğer, kas ve yağ dokusu insülin eylemi obez kişilerde doğrudan intrahepatik trigliserit içeriği ile ilişkilidir. Gastroenteroloji. 2008; 134 : 1369-1375. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)]

Lanuza-Masdeu J, Arevalo MI, Vila C, Barbera A, Gomis R, Caelles C. Pankreatik beta hücrelerindeki in vivo JNK aktivasyonu, pankreastaki insülin direncinin neden olduğu glikoz intoleransına yol açar. Şeker hastalığı. 2013; 62 (7): 2308 - 2317. doi: 10.2337 / db12-1097. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J, McGill DB. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996;23:1464–1467. [[PubMed](#)]

Le KA, Mahurkar S, Alderete TL, Hasson RE, Adam TC, Kim JS ve diğ. Subkütanöz yağ dokusu makrofaj infiltrasyonu, hepatik ve viseral yağ birikimi, hiperinsülinemi ve NF-kappaB stres yolunun stimülasyonu ile ilişkilidir. Şeker hastalığı. 2011; 60 (11): 2802-2809. doi: 10.2337 / db10-1263. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Leclercq IA, Da SMA, Schroyen B, Van Hul N, Geerts A. Hepatositler ve sinüzoidal karaciğer hücrelerinde insülin direnci: mekanizmalar ve sonuçları. *J Hepatol*. 2007; 47 (1): 142-156. doi: 10.1016 / j.jhep.2007.04.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Liu W, Struik D, Nies VJ, Jurdzinski A, Harkema L, de Bruin A ve diğ. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının fare modellerinde steatoz ve steatohepatitin fibroblast büyüme faktörü 1 ile etkin tedavisi. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2016; 113 (8): 2288-22293. doi: 10.1073 / pnas.1525093113. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, Finch J, Gastaldelli A, Harrison S, Tio F, ve diğ. Adipoz doku insülin direncinin, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan obez hastalarda metabolik parametreler ve karaciğer histolojisine etkisi. *Hepatoloji*. 2012; 55 : 1389– 1397. [[PubMed](#)]

Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı: metabolik sendromun bir öncüsüdür. *Karaciğer Dis*. 2015; 47 (3): 181-190. doi: 10.1016 / j.dld.2014.09.020. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, Modi A, Nagabhyru P, Sumner AE, Liang TJ, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:172–182. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Low Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 53:2735–2740, 2004.

Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholicsteatohepatitis: Mayo Clinicexperiences with a hithertounnameddisease. *Mayo ClinProc* 55: 434-438, 1980

Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obezite, adipoz doku makrofaj polarizasyonunda bir fenotipik anahtar oluşturunur. *J Clin Invest*. 2007; 117 (1): 175–184. doi: 10.1172 / JCI29881. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, Borg B, Loomba R, Liang TJ, Premkumar A, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2007;46:424–429. [[PubMed](#)]

Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, Lefèbvre PJ. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:222–226. [[PubMed](#)]

Madan K., Batra Y., Gupta S.D. Non-alcoholic fatty liver disease may not be a severe disease at presentation among Asian Indians. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3400–3405. [[PubMed](#)]

Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, Mastrojeni S, Malaguarnera G, Mistretta A, Li Volti G, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57:545–553. [[PubMed](#)]

Mallat A, Lotersztajn S. Endocannabinoids and liver disease. I. Endocannabinoids and their receptors in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294:G9–G12. [[PubMed](#)]

Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107:450-5.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917- 23.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28: 412-419.

McCullough A, Bugianesi E, Marchesini G, Kalhan SC. Genderdependentalterations in serum leptin in alcoholiccirrhosis. *Gastroenterology*1998;115:947-53.

McCullough AJ. Update on nonalcoholicfatty liverdisease. J ClinGastroenterol 2002; 34: 255-62

McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, et al. Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65:40–44. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02543.x. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

McPherson S, Jonsson JR, Cowin GJ, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered. J Hepatol 2009; 51: 389-97.

Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2009;49:1877–1887. [[PubMed](#)]

Mlinar B, Marc J, Janez A, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. Clinica Chimica Acta 375:20–35, 2007.

Moschen AR, Molnar C, Geiger S, Graziadei I, Ebenbichler CF, Weiss H ve diğ. Aşırı kilo kaybının anti-enflamatuar etkileri: adipoz interleukin 6'nın güçlü baskılanması ve tümör nekroz faktörü alfa ekspresyonu. Bağırsak. 2010; 59 (9): 1259-1264. doi: 10.1136 / gut.2010.214577. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Moschen AR, Molnar C, Wolf AM, Weiss H, Graziadei I, Kaser S ve diğ. Bariyatrik cerrahinin neden olduğu kilo kaybının hepatik adipositokin ekspresyonu üzerine etkileri. J Hepatol. 2009; 51 (4): 765-777. doi: 10.1016 / j.jhep.2009.06.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: Potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1200-4.

Neuschwander-Tetri BA. Hepatik lipotoksisite ve nonalkolik steatohepatit patogenezi: nontrigliserit yağ asidi metabolitlerinin merkezi rolü. Hepatoloji. 2010; 52 (2): 774-788. doi: 10.1002 / Hep.23719. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertaler L, Wang L, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2005;115:1298–1305. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]

Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, Johnson RJ, Abdelmalek MF. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48:993–999.[[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Owecki M, Nikisch E, Sowinski J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clinica Belgica*. 2006;61(2):69–73. [[PubMed](#)]

Passos MC, Goncalves MC. Fiziksel egzersize yanıt olarak adiponektin ve reseptörleri ile insülin duyarlılığının düzenlenmesi. *Horm Metab Res*. 2014; 46 (9): 603-608. doi: 10.1055 / s-0034-1377026. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Perry RJ, Camporez JP, Kursawe R, Titchenell PM, Zhang D, Perry CJ ve diğ. Hepatik asetil CoA, yağ dokusu inflamasyonunu hepatic insülin direncine ve tip 2 diyabete bağlar. *Hucere*. 2015; 160 (4): 745–758. doi: 10.1016 / j.cell.2015.01.012. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, ve diğ. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalıklarının Patofizyolojisi. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (12) [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)]

Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında dolaşan leptin: sistematik bir gözden geçirme ve meta analiz. *Diabetologia*. 2016; 59 (1): 30-43. doi: 10.1007 / s00125-015-3769-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros CS. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda Irisin. *Metabolizma*. 2014; 63 (2): 207-217. doi: 10.1016 / j.metabol.2013.09.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Poynard T, Morra R, Ingiliz P, et al. Assessment of liver fibrosis: noninvasive means. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14: 163-73.

Procaccini C, Galgani M, De Rosa V, Carbone F, La Rocca C, Ranucci G ve diğ. Leptin: prototipik adipositokin ve NAFLD'deki rolü. *Curr Ecz Des.* 2010; 16 (17): 1902-1912. doi: 10.2174 / 138161210791208884. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Rahman MM, McFadden G. Mikrobiyal patojenler tarafından NF-kappaB sinyalinin modülasyonu. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9 (4): 291 - 306. doi: 10.1038 / nrmicro2539. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Rao MS, Reddy JK. Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:43-55.

Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, Podevin P, Lacorte JM, Bernhardt C, Bruckert E, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology.* 2008;135:100–110. [[PubMed](#)]

Rimonabant: suicide and depression. Depression and suicidal tendencies are about twice as frequent with rimonabant as with placebo. *Prescrire Int.* 2007;16:250. [[PubMed](#)]

Rochon C, Tauveron I, Dejax C, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clinical Science.* 2003;104(1):7–15. [[PubMed](#)]

Roden M, Stingl H, Chandramouli V, Schumann WC, Hofer A, Landau BR ve diğ. Serbest yağ asidi yükselmesinin, insanlarda posttravmatik endojen glikoz üretimi ve glukoneogenez üzerine etkileri. *Şeker hastalığı.* 2000; 49 (5): 701-707. doi: 10.2337 / diabetes.49.5.701. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.

Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol.* 2003;12:189–192. [[PubMed](#)]

Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, Yoshida S. Bezafibrate for tamoxifen induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999;353:1802

Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, Yoda M ve diğ. Jelatin bağlayıcı protein için genin organizasyonu (GBP28) *Gene*. 1999; 229 (1-2): 67-73. doi: 10.1016 / S0378-1119 (99) 00041-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, ve diğ. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığında hepatik insülin direncinin mekanizması. *J Biol Chem*. 2004; 279 (31): 3234-32353. doi: 10.1074 / jbc.M313478200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Santoro N, Feldstein AE, Enoksson E, Pierpont B, Kursawe R, Kim G, Caprio S. Obez çocuklarda ve adölesanlarda karaciğer yağ içeriği ile karaciğer hasarı arasındaki ilişki: etnisitenin etkileri, insülin direnci ve yaygın gen varyantları. *Diyabet bakımı*. 2013; 36 : 1353-1360. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)]

Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-92.

Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, ve diğ. Alkolsüz steatohepatit: insülin direnci ve mitokondriyal anormalliklerin birlikteliği. *Gastroenteroloji*. 2001; 120 (5): 1183-1192. doi: 10.1053 / gast.2001.23256. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM ve diğ. Trigliserid aracılı yollar ve koroner hastalık: 101 çalışmanın işbirlikçi analizi. *Lancet*. 2010; 375 (9726): 1634–1639. doi: 10.1016 / S0140-6736 (10) 60545-4. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.

Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C. Obesity, insülin direnci ve diğer klinikopatolojik korelatları pediatrik nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. *J Pediatr* 2003;143(4): 500-505.

Shapiro SD. The macrophage in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:29-32.
39

Sharma M, Vikram NK, Misra A, Bhatt S, Tarique M, Parray HA, ve diğ. Kuzey Hindistan'daki Asya Yerlilerinde obezite ve insülin direncine sahip 11-beta hidroksisteroid dehidrojenaz (11-betaHSD1) 4478T> G ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) -308G> A polimorfizmlerinin değerlendirilmesi. *Mol Biol Rep.*2013; 40 (11): 6261-6270. doi: 10.1007 / s11033-013-2738-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-145.

Shimiza H, Kakizaki S, Tsuchiya T, et al. An increase of circulating leptin in patients with liver cirrhosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1234-8.

Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Enflamasyon ve insülin direnci. *J Clin Invest.* 2006; 116 (7): 1793-1801. doi: 10.1172 / JCI29069. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Siersbaek R, Rabiee A, Nielsen R, Sidoli S, Traynor S, Loft A ve diğ. Erken adipojenik sıcak noktalar ve süper güçlendiricilerde transkripsiyon faktörü kooperatifliği. *Cell Rep.* 2014; 7 (5): 1443-1455. doi: 10.1016 / j.celrep.2014.04.042. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Simopoulos AP. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and high fructose intake in the development of metabolic syndrome, brain metabolic abnormalities, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2013;5:2901–2923. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Solga SF, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol.* 2003;38:681–687. [[PubMed](#)]

Stanická S, Vondra K, Pelikánová T, Vlcek P, Hill M, Zamrazil V. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2005;43(7):715–720. [[PubMed](#)]

Stefano Ballestri, Fabio Nascimbeni, Enrica Baldelli, Alessandra Marrazzo, Dante Romagnoli and Amedeo Lonardo 2017; 34(6): 1291–1326. Published online 2017 May 19. doi: 10.1007/s12325-017-0556-1

Stephen S, Baranova A, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6:163–171. [[PubMed](#)]

Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23: 295-301

Tang X, Li J, Xiang W, Cui Y, Xie B, Wang X ve diğ. Metformin hepatik leptin reseptörünü artırır ve farelerde steatozu azaltır. *J Endocrinol.* 2016; 230 (2): 227–237. doi: 10.1530 / JOE-16-0142. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30:1212–1218. doi: 10.2337/dc07-1009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Terkeltaub R, Yang B, Lotz M, Liu-Bryan R. Kondrosit AMP ile aktive olan protein kinaz aktivitesi, proinflamatuvar sitokinler interlökin-1beta ve tümör nekroz faktörü alfaya matriks bozunma yanıtlarını baskılamaktadır. *Artrit Rheum.* 2011; 63 (7): 1928–1937. doi: 10.1002 / art.30333. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Tilg H, Moschen A. Weight loss: cornerstone in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2010;56:159–167. [[PubMed](#)]

Uraz S, Aygun C, Sonsuz A, Özbay G. Serum iron levels and hepatic iron overload in nonalcoholic steatohepatitis and chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 964-9.

Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, et al. Serum leptinlevels in patientswithnonalcoholicsteatohepatitis. *Am J Gastroenterol*2000;95:3584-9.

Van Adı M, Santoro N. Pediatride Tip 2 diabetes mellitus: yeni bir zorluk. *Dünya J Pediatr.* 2013; 9 : 293–299. [[PubMed](#)]

Van der Wijden CL, Delemarre-van DWH, Van Mechelen W, Van Poppel MN. Hamilelik sırasında ve doğumdan sonra sağlıklı kadınlarda orta-şiddetli fiziksel

aktivite ve insülin direnci, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) -sistem 1, leptin ve kilo değişimi arasındaki ilişki. Clin Endocrinol. 2015; 82 (1): 68-75. doi: 10.1111 / cen.12593. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Venteclef N, Jakobsson T, Steffensen KR, Treuter E. Metabolik nükleer reseptör sinyalleme ve inflamatuvar akut faz yanıtı. Eğilimler Endocrinol Metab. 2011; 22 (8): 333-343. DOI: 10.1016 / j.Tem.2011.04.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Völzke H, Alte D, Ittermann T, Schmidt CO, Rettig R, Mayerle J, et al. Subjects with sonographical hepatic steatosis should be excluded from studies to establish upper reference levels of serum transaminases. Liver Int. 2011;31:985–93. [PubMed]

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.

Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. Am J Med. 1995;98:115–117. [PubMed]

WenH, Gris D, Lei Y, Jha S, Zhang L, Huang MT, ve diğ. Yağ asidi ile indüklenmiş NLRP3-ASC enflamatuvar aktivasyonu insülin sinyallemesini engeller. Nat Immunol. 2011; 12 (5): 408-415. doi: 10.1038 / ni.2022. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, et al. Early adiposity rebound and risk of adult obesity. Pediatrics 1998; 101: E5

Wu X, Mi Y, Yang H, Hu A, Zhang Q, Shang C. RAGE / JNK / NF-kappaB yolu yoluyla normal insan bronş epitel hücrelerinde inflamasyon cevabı üzerinde bir ilerleme faktörü olarak HMGB1 aktivasyonu. Mol Hücre Biyokimyası. 2013; 380 (1-2): 249-257. doi: 10.1007 / s11010-013-1680-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. Yağdan türetilmiş hormon adiponektin farelerde alkolik ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalıklarını hafifletir. J Clin Invest. 2003; 112 (1): 91-100. doi: 10.1172 / JCI200317797. [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. İnsülin direncinde leptin ve adiponektinin rolü. Clin Chim Acta. 2013; 417 : 80-84. doi: 10.1016 / j.cca.2012.12.007. [PubMed] [CrossRef]

Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Yu XX, Pandey SK ve diğ. Trigliserit sentezini inhibe etmek hepatik steatozu geliştirir, fakat obez farelerde non-alkolsüz steatohepatit ile birlikte karaciğer hasarı ve fibrozunu şiddetlendirir. Hepatoloji. 2007; 45 (6): 1366-1374. doi: 10.1002 / hep.21655. [PubMed] [CrossRef]

Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K ve diğ. Yağdan türetilen hormon adiponektin, hem lipoatrofi hem de obezite ile ilişkili insülin direncini tersine çevirir. Nat Med. 2001; 7 (8): 941-946. doi: 10.1038 / 90984. [PubMed] [CrossRef]

Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, ve diğ. AdipoR1 ve AdipoR2'nin hedeflenen bozulması, adiponektin bağlanması ve metabolik hareketlerin ortadan kaldırılmasına neden olur. Nat Med. 2007; 13 (3): 332-339. doi: 10.1038 / nm1557. [PubMed] [CrossRef]

Ye JM, Doyle PJ, Iglesias MA, Watson DG, Cooney GJ, Kraegen EW. Peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) -alfa aktivasyonu kas yağlarını düşürür ve yüksek yağla beslenen sıçanlarda insülin duyarlılığını artırır: PPAR-gama aktivasyonu ile karşılaştırma. Şeker hastalığı. 2001; 50 (2): 411-417. doi: 10.2337 / diabetes.50.2.411. [PubMed] [CrossRef]

Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med. 2004;351:1106–1118. [PubMed]

Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Tokusashi Y, Miyokawa N, Nakamura K. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2004;40:1222–1225. [PubMed]

Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, Leshno M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:639–644. [PubMed]


Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomain A, Webb M, Harrari G, Buch A ve diğ. Yedi yıllık prospektif bir takipte genel popülasyonda NAFLD insidansı ve remisyonu için belirteçler. J Hepatol. 2012; 56 (5): 1145–1151. doi: 10.1016 / j.jhep.2011.12.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]


Zheng S, Hoos L, Cook J, Tetzloff G, Davis H Jr, van Heek M, Hwa JJ. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. Eur J Pharmacol. 2008;584:118–124.[[PubMed](#)]

Zhou X, Siz S. Rosiglitazon, karaciğerde kronik pankreatit ve IKK-beta / NF-kappaB ekspresyonu ile indüklenen hepatik insülin direncini inhibe eder. Pankreas. 2014; 43 (8): 1291-1298. DOI: 10.1097 / MPA.000000000000173. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı





T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/113
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Yrd. Doç. Dr. Hayrullah YAZAR
Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

İlgi : 18.05.2016 tarihli 117 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması ve Homa İndeks İlişkisinin Retrospektif Olarak Araştırılması**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.






Doç.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı İle Aynıdır.
28.05.2016

Zeynep ÇEBİ
Etik Kurulu Sekr.

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BESF3ALM4>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu - Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ömer Emre ÖZ

Doğum yeri ve tarihi: İSTANBUL / 08.09.1987

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Yaptı

İletişim adresi ve telefonu: Dilmen Mh. 6025 Sk. No: 10 D:4 Erenler / Sakarya

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

İnönü Üniversitesi Biyoloji Bölümü 2009

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilimdalı Yüksek Lisans 2014-

III- Ünvanları

Biyolog

IV- Mesleki Deneyimi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımları:

A. SCI Expanded, SCI kapsamındaki yayınlanmış özgün araştırma, makale, derleme

1.Yazar H, Oz Ö. E. Turkey Should HOMA INDEKS be given directly from in biochemistry laboratory? 6th International BAU Drug Design Congress 13-14-15 DECEMBER 2018 CONGRESS BOOK

2.Öz Ö. E, Armağan Özdemir H. Karakullukçu G, Akdoğan M, Yazar H, Cinemre F.B. “Çocuklarda D vitamini eksikliğinin önemi. Sakarya Medical Journal, 5:3: Eylül 2015.Pp:78, Sakarya.

3.Öz Ömer, Özdemir Armağan Hacer, Karakullukçu Gamze, Yazar Hayrullah, “Beslenme Biyokimyası ve Yeni Tanımlamalar”, Sakarya Medical Journal, 5:3: Eylül 2015.Pp:30, Sakarya.

4. F. BehiceCinemre, Zübeyde Kaçal, Ramazan Akdemir, Hakan Cinemre, M. Tarık Ağaç, Alper Karaca, Ömer Emre Öz, Hayrullah Yazar, Birsen Aydemir, “Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Sınav Stresi Oksidatif Strese Yol Açarmı? Sakarya Medical Journal, 5:3: Eylül 2015.Pp:29, Sakarya.

5. F. Behice Cinemre, Zübeyde Kaçal, Ramazan Akdemir, Hakan Cinemre, M. Tarık Ağaç, Alper Karaca, Ömer Emre Öz, Hayrullah Yazar, Birsen Aydemir, “Sınav Stresi Altında Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Biyokimyasal Parametrelerinde Değişiklikler” Sakarya Medical Journal, 5:3: Eylül 2015.Pp:77, Sakarya.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı Panaller (Panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler