T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA İRİSİN DÜZEYİNİN ELASTOGRAFİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Betül KUZEYLİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Bülent ALBAYRAK

ERZURUM 2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : BETÜL KUZEYLİ

Anabilim Dalı : İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç.Dr.Bülent ALBAYRAK / 10.04.2023

Sınav tarihi:
23 / 06 / 2025

Tezin Konusu ve Başlığı: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında İrisin Düzeyinin Elastografi İle Karşılaştırılması

Belirlenme Tarihi : 11.06.2024

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☐ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Çalışma konusunda genel bilgiler verilmemiş ve kaynaklarla desteklenmemiş,
Yöntemler ayrıntılarıyla açıklanmamış ve kaynaklarla desteklenmemiş,
Araştırmadan elde edilen bulgular kaynak veriler ve bilgi ile yeterince kıyaslayıp, farklı bulgular için yeterli açıklama yapılmamış,
Konunun daha iyi anlaşılması için yeterli tablo, şekil ve grafik kullanılmamış,
Aday konusuna hakim ve açık bir şekilde anlatamamış,
Tez, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım Kılavuzuna Göre uygun yazılmamış,

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Fuat ERDEM	İç Hastalıkları Hematoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Fatih ALBAYRAK	İç Hastalıkları Gastroenteroloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Bülent ALBAYRAK	İç Hastalıkları Gastroenteroloji	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **ii**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **iii**
KISALTMALAR ..... **iv**
TEŞEKKÜR ..... **v**
ÖZET ..... **vi**
ABSTRACT ..... **vii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. A- Non-Alkolik Yağlı Karaciğer 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 5
2.1.4. Patogenez 5
2.1.4.2. Hepatoselüler Hasar 5
2.1.4.3. Lipid Birikiminin Nedenleri 6
2.1.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları 8
2.1.6. Tanısal Değerlendirme 11
2.1.7. Ayırıcı Tanı 12
2.1.8. Tanısal Görüntüleme 12
2.1.8.1. Ultrasonografi 13
2.1.8.2. Ultrason Elastografi 13
2.2.8.2. BT ve MRI 17
2.2.8.3. Biyopsi 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM **18**
3.1. Karaciğer Elastografisinin Teknik Uygulaması 18
4. BULGULAR **20**
4.1. İstatiksel Analizler 20
5. TARTIŞMA **36**
6. SONUÇ **44**
KAYNAKLAR **45**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri 20
Tablo 4.2. Evre 1-2-3 hepatosteatoz ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri 23
Tablo 4.3. KPA gruplarına göre irisin ve Fib-4 değerleri 29
Tablo 4.4. VKİ gruplarına göre KPA, irisin ve Fib-4 değerleri 31
Tablo 4.5. Korelasyon analizi..... 33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Nonalkolik steatohepatitte (NASH) histolojik değişiklikler..... 3

KISALTMALAR DİZİNİ

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GLUT-4	: Glukoz Transfer Protein Tip-4
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
kPa	: Kilopascal
MR	: Manyetik Rezonans
MRE	: Manyetik Rezonans Elastografi
NAFLD	: Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı
NAFLD	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NFS	: NAFLD fibrozis Skoru
PPAR-GAMA	: Peroksizom Proliferatörünü Aktive Eden Reseptör
SGLT	: Sodyum-Glikoz Kotransporter-2
SWE	: Kesme Dalgası Elastografisi
TE	: Geçici Elastografi
USE	: Ultrason Elastografi
USG	: Ultrasonografi
VCTE	: Titreşim Kontrollü Geçici Elastografi
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgilerini ve tecrübelerini esirgemeyen, saygıdeğer tez hocam Doç. Dr. Bülent ALBAYRAK'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca akademik alandaki birikimlerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat ERDEM, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve akademik alandaki bilgisiyle desteğini eksik etmeyen Prof. Dr Fatih Albayrak ve Uzm. Dr. Murat ALTUNOK' a şükranlarımı sunarım.

Zorlu asistanlık eğitiminin zorlu zamanlarında birlikte çalıştığım, dostluğunu ve bilgisini paylaşan Dr. Tuğçe ÇAKIR'a ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın kıymetli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Destek ve sevgilerini devamlı hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Betül KUZEYLİ

ÖZET

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında İrisin Düzeyinin Elastografi İle Karşılaştırılması

Amaç: Yağlı karaciğer (hepatosteatoz), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) patogenezindeki en erken anormallik olup, insülin direnciyle ilişkili metabolik risk faktörlerine ve metabolik sendroma bağlıdır. Kontrolsüz vakalarda steatohepatit, fibroz, siroz, hepatoselüler karsinoma (HCC) progrese olup ve mortal seyredebilmektedir. Biz çalışmamızda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireyler ve kontrol gurubu arasındaki yaş ,cinsiyet, vücut kitle indeksi, Hba1c, lipid profili gibi demografik ve laboratuvar özelliklerine göre karşılaştırma yaparak noninvaziv yöntemlerlde karaciğer fibrozisini ve gruplar arasındaki fibrozis düzeyleri arası farkı saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanılı 125 hasta alındı. Hastalar yağlanma düzeyine göre 3 gruba ayrıldı. 30 hasta ise sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların serum irisin düzeyleri bakılacak ve ultrason ile elastografi ölçümü yapılarak değerlendirme yapıldı. Bu hasta grubun demografik özellikleri (yaş, kilo vs) ve metabolik göstergeleri (kolesterol, glukoz, HbA1c vs) ilk muayene sırasında kayıt altına alınarak hastalar çalışmaya dahil edildi. İncelenen verilerin analizinde SPSS istatistik programı kullanıldı.

Sonuç: Çalışmamıza nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde irisin düzeyleri ve elastografi ile ölçülen karaciğer fibrozisi değerleri değerlendirilmiş, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar saptanmadı. NAFLD'nin metabolik risk faktörleriyle olan ilişkisi gösterilmiş ve irisin düzeyinin hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, noninvaziv yöntemlerin NAFLD tanı ve izleminde anlamlı olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, irisin, elastografi

ABSTRACT

Comparing Irisin Levels With Elastography in Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Objective: Hepatic steatosis (fatty liver) is the earliest abnormality in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and is associated with insulin resistance-related metabolic risk factors and metabolic syndrome. In uncontrolled cases, the condition may progress to steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC), potentially resulting in fatal outcomes. In our study, we aimed to compare individuals with NAFLD and healthy controls in terms of demographic and laboratory parameters such as age, sex, body mass index, HbA1c, and lipid profile. Additionally, we aimed to evaluate liver fibrosis noninvasively and determine differences in fibrosis levels between the groups.

Materials and Methods: This study included 125 patients aged between 18 and 65 years, diagnosed with NAFLD, who were admitted to the Internal Medicine outpatient clinic of Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital. Patients were categorized into three groups according to their degree of hepatic steatosis. An additional 30 healthy individuals were included as the control group. Serum irisin levels were measured, and liver evaluations were conducted using ultrasound-based elastography. Demographic characteristics (age, weight, etc.) and metabolic parameters (cholesterol, glucose, HbA1c, etc.) of the participants were recorded during their initial examination. Statistical analyses were performed using the SPSS software.

Conclusion : In our study, irisin levels and liver fibrosis values measured by elastography were evaluated in individuals with nonalcoholic fatty liver disease, and significant differences were found between the patient and control groups. The relationship between NAFLD and metabolic risk factors was demonstrated, and irisin levels were shown to be associated with disease severity. These findings support the potential significance of noninvasive methods in the diagnosis and monitoring of NAFLD.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, irisin, elastography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yağlı karaciğer (hepatosteatoz), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) patogenezindeki en erken anormallik olup, insülin direnciyle ilişkili metabolik risk faktörlerine ve metabolik sendromla ilişkilidir. Kontrolsüz vakalarda steatohepatit, fibroz, siroz, hepatoselüler karsinoma (HCC) progrese olup ve mortal seyredebilmektedir. Lipotoksisite, endotoksin salınımı, oksidatif ve hepatosit hasarının yukarıdaki çeşitli aşamalarına katkıda bulunan bir dizi ortak mekanizma, hareketsiz hepatik yıldız hücrelerini (HSC) miyofibroblastlara aktive ederek hepatik fibrogenezi ve sirozu uyaran pro-inflamatuar sitokinlerin artmasına neden olur. Önemli ölçüde, NAFLD hastaları, hepatik yağ birikimini azaltmak ve bunun sonucunda artan inflamatuar sinyalleme ve hepatik yıldız hücrelerinin (HSC) aktivasyonunu azaltmak için erken tedavi yöntemlerine olumlu yanıt verir. NAFLD ile ilişkili patojenik yolakların görünüşte benzer olmasına rağmen, bu karaciğer hastalıklarının patogenezindeki moleküler mekanizma/mekanizmaların farklılaşması, özellikle NAFLD 'nin erken tanısında kritik öneme sahiptir. Mevcut klinik uygulama, NAFLD kesin tanısı için invazif biyopsi prosedürünü gerektirmektedir. Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI), elastografi gibi invaziv olmayan yöntemler, invaziv bir prosedüre gerek kalmadan yararlı bilgiler sağlayabilir (1-3).

İrisin, farelerde ve insanlarda egzersizle indüklenen bir miyokin/adipokindir ve birincil hedefi olan beyaz yağ dokusunun "esmerleşmesini" teşvik ettiği, böylece termojenezi ve enerji tüketimini arttırdığı öne sürülmüştür. Tanımlanmasından bu yana irisin, obezite, tip 2 diyabet (T2DM), lipid metabolizması ve kardiyovasküler hastalık (CVD), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), polikistik over sendromu (PCOS) dahil olmak üzere metabolik hastalıklar üzerinde olumlu etkilerle ilişkilendirilmiştir. İrisin, lipit homeostazisindeki rollerinin yanı sıra, aynı zamanda vücuttaki birçok inflamatuar yolun aracısı olarak da görev yapar (4, 5).

Bu çalışmamızda, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında irisin düzeyini non-invaziv yöntem olan ultrasonografi ve elastografi ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. A- Non-Alkolik Yağlı Karaciğer

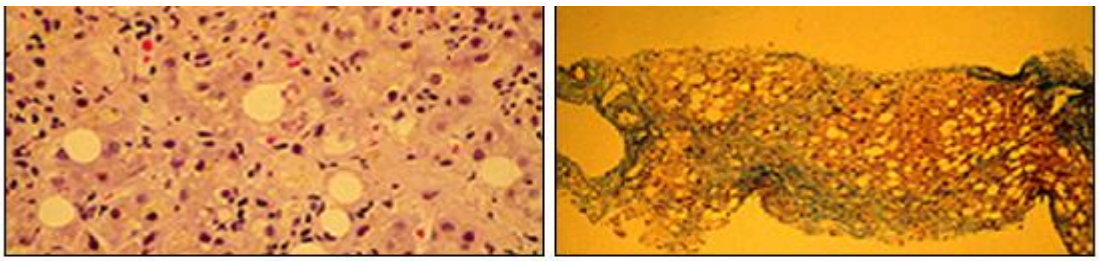
2.1.1. Tanım

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), yeni terminolojisiyle metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD); basit karaciğer yağlanmasından siroza dek geniş bir spektrumu olan ve esas olarak hepatositlerde trigliserit depolanmasıyla karakterize klinik bir tablodur. Bu spektrum içerisinde, hepatositlerde balonlaşma, inflamasyon ve fibrozis gibi bulguların eşlik ettiği alkol dışı steatohepatit hastalığı da yer almaktadır. Bu spektrum, basit karaciğer yağlanmasından inflamasyon nekroz ve fibrozise ilerleyen non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve sirozu içermektedir. Histolojik olarak non-alkolik yağlı karaciğer (NAFL) %5 veya daha fazla hepatik steatoz ile birlikte balonlaşma dejenerasyonu formunda hepatoselüler hasarı bulgularının olmaması ve non-alkolik steatohepatit olarak bilinen ve yeni terminoloji ile metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH) olarak adlandırılan; %5 veya daha fazla hepatosteatoza fibroz olsun veya olmasın inflamasyon ve hepatoselüler hasar kanıtlarının eşlik etmesi tablolarına ayrılmaktadır. İzole hepatosteatozda progresif patoloji izlenmezken, NASH; karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma ilerleyebilir. NAFLD'ına sahip hastaların büyük çoğunluğu basit steatoza sahip olurken %2-3'ü NASH'e progrese olmaktadır. NASH'li hastalarında % 50'sinde fibrozis gelişmektedir. Kriptojenik sirozlu hastaların çoğunun NASH'in komplikasyonu olarak geliştiğine dair çalışmalar mevcuttur. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında; alkol ile ilişkisiz olarak tanımlayabilmek için alkol tüketimi erkeklerde günlük 20 gr ve kadınlarda 10 gr değerlerini aşmamalı ve histolojik olarak veya görüntüleme yöntemleriyle hepatosteatoz bulgularının olmasıyla birlikte sekonder yağlanmaya sebep olabilecek alkol tüketimi, steatojenik ilaçların uzun süre kullanımı veya genetik patolojiler olmamalıdır (6-10).

Günümüzde NAFLD ve progrese olan formu olan NASH, toplumda en sık görülen kronik karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. Klinikte de erişkinlerde asemptomatik transaminaz yüksekliğinin en sık nedenidir. Metabolik sendrom,

diabetes mellitus, dislipidemi, insülin direnci ve obezite ile yakın ilişkili ve hastaların % 50 ila % 80'inde metabolik sendrom bulunmaktadır. Bu nedenle son çalışmalarda NAFLD, metabolik sendromun karaciğer bulgusu olarak kabul edilmektedir (11-13).

Nonalkolik steatohepatitte (NASH) histolojik değişiklikler şekil 2.1 de gösterilmiştir (14).



A B

Şekil 2.1. Nonalkolik steatohepatitte (NASH) histolojik değişiklikler. **A**: Merkezdeki hepatosit büyük bir yağ vakuolü ve derin boyanan eozinofilik sitoplazmik hyalin şeritleri içerir. Sinüzoidlerde çok sayıda nötrofil ve altın kahverengi pigmentli materyal (safra bileşenleri ve hücresel debris) içeren fagositik hücreler mevcuttur. **B**: Trikrom boyası, fibröz doku ile çevrili yağ içeren yenilenen nodüllerini , yani siroz progresyonunu göstermektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

MASH'ının gerçek prevalansı ve insidansı tam olarak bilinmemektedir. Toplum genelinde ve risk gruplarında prevalans çalışmaları mevcut olmakla birlikte bu verilerin değerlendirilmesinde teknik bakımdan birtakım sorunlar bulunmaktadır. Bunların temelinde yatan başlıca nedenler; asemptomatik vakaların çokluğu, hastalıkla ilgili spesifik tanı testlerin yokluğu, karaciğer biyopsisinin tarama amaçlı kullanılabilecek bir yöntem olmayışı olarak özetlenebilir. Toplum temelli çalışmalarda NAFLD tanısı için sıklıkla serum ALT (alanin amino transferaz) değerleri veya görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Fakat bu yöntemlerle NAFLD ve NASH net bir şekilde ayırt edilememektedir (14, 15).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2019 yılında; karaciğer sirozu tüm ölüm nedenleri arasında 11. sırada yer almaktadır. Karaciğer sirozunun en sık nedenleri bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte; Avruoa ve Kuzey Amerika'da NAFLD

ve alkole bağlı karaciğer hastalıkları en sık nedenler olarak gösterilmekteyken doğuda ise en sık neden kronik hepatit B'dir. NAFLD insidansı zamanla artmaktadır. Bir milyondan fazla kişiyi kapsayan 63 çalışmanın meta analizinde, NAFLD'nin görülme sıklığı 1000 kişi ile yapılan çalışmada; 2000 yılında yılında yaklaşık 20 vakadan iken; 2015 yılına kadar 70 vakaya yükseldi. NAFLD spektrumunda yer alan NAFLD'nin karaciğer sirozuna ve siroz zemininde olmaksızın hepatoselüler karsinoma (HCC) ilerleme riskinden dolayı NAFLD prevalansındaki artış endişe vericidir. NAFLD ve NASH dünyanın her bölgesinde, tüm etnik gruplarda, her yaşta ve her iki cinsiyette görülür. Bazı etnik gruplarda NAFLD'ının daha fazla olduğu bildirilmiştir. ultrason taramasını içeren 92 çalışmanın meta-analizinde;en yüksek prevalans % 44 ile Güney Amerika'da, en düşük prevalans ise %25 ile Batı Avrupada izlenmiştir. Batıda genel populasyonda NAFLD prevalansı kullanılan yöntemin duyarlılığına bağlı olarak, magnetik rezonans spektroskopi ile % 30, ultrasonografi ile %14-26 karaciğer enzim yüksekliği olanlarda %6-12 saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 4000'den fazla yetişkini içeren bir çalışmada, kontrollü zayıflama parametrelerini kullanan titreşim kontrollü geçici elastografiye (VCTE) dayalı olarak karaciğer steatozu yaygınlığı %57 olarak izlenmiştir. Herhangi bir spesifik endikasyon olmaksızın (karaciğer donörlerindeki biyopsi vs.) yapılan biyopsilerde ise NASH prevalansı %6.6 ile %29.8 arasında bulunmuştur. Genel popülasyonda tahmini %30 yaygınlık ve kadınlara kıyasla erkeklerde daha yüksek yaygınlık (40'a karşı %26) ile dünya çapında görülmektedir. (16-23).

Silverman ve arkadaşları; diyabet ve obezitesi olan hastaların %18.5, obez olmayanlarda %2.7 ve şiddetli obeziteyle beraber diyabeti olan hastaların %50'inde NASH varlığı olduğunu göstermiştir. Karaciğer biyopsisinin esas alındığı çalışmalarda; ultrason ile tanı alan vakaların yaklaşık iki kat arttığı görülmektedir. Bu farkın temelinde invaziv bir yöntemin ancak gerekli özel şartlarda yapılıyor olmasıdır. Bu nedenle hastalığın toplum genelinden daha sık görüldüğü düşünülmekte olup; non invaziv bir yöntem olan elastografinin kullanım sıklığı artmıştır (24).

2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

NAFLD oluşumda temel etmenler; beslenme durumu, edinilmiş metabolik bozuklukları (diyabet, ağır malnutrisyon, obezite Kwashiorkor ve marasmus), ilaçlar (tamoksifen, metotreksat, amiodaron, azasitidin, tetrasiklin), herediter metabolizma bozuklukları (Abetalipoproteinemi, Galaktozemi glikojen depo hastalıkları, homosistinüri, Trozinemi) şeklinde sıralanabilmektedir. NAFLD'li hastalarda, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus risk faktörlerinden en az bir tanesi bulunmaktadır. birden fazla metabolik risk faktörüne olan hastalarda MASH görülme riski tek risk faktörü olan hastalara göre daha yüksektir. Obezite ile ilişkilerinden bağımsız olarak NAFLD ile ilişkilendirilen diğer durumlar arasında polikistik over sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, jejunal divertikülosis ve bakteriyel aşırı çoğalma, obstrüktif uyku apnesi, uzun süreli total parenteral beslenme, gastrik bypass, jejunoileal bypass gibi cerrahi işlemler , kronik böbrek hastalığı ve kolesistektomi öyküsü yer almaktadır (10, 25-27).

2.1.4. Patogenez

NAFLD 'nin patogenezi tam olarak netleştirilememiştir. En yaygın görüş, insülin direncinidir. Diğer faktörler arasında sistemik inflamasyona , enerji alımı ve metabolik ihtiyaçlar arasındaki dengesizlik yer almaktadır. Hepatositteki lipit birikimi üzerindeki etkiler yoluyla yağlı karaciğerden fibrozise ilerleme riskiyle ilişkili genetik varyantlar tanımlanmıştır. Hepatosteatozun progrese olmasıyla ilişkili yatkınlık oluşturan genetik varyantlar arasında *PNPLA3 (*Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) ve *IFNL4 (*Interferon lambda 4*)* bulunur ve bu genlerin fenotipik ekspresyonu, obezite ve diyet faktörleri gibi faktörler tarafından tetiklendiği öne sürülmüştür (28-31).

2.1.4.2. Hepatoselüler Hasar

Serbest yağ asitleri, hepatotoksik serbest oksijen radikal türleri oluşmasına sebep olan birtakım sitokrom p-450 mikrozomal lipoksijenazları indükler, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda FFA beta-oksidasyonuna geçiş, serbest

radikal oluşumu, hepatoselüler hasar ve fibrozisin artışına yol açar. MASH'li hastalarda hepatositlerin elektron mikroskopisinde mitokondriyal anomalilerin mevcut olup, nonalkolik yağlı karaciğer tanılı hasta grubunda ise mevcut anomalinin olmadığı izlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda mitokondriyal defektlerin olmaması halinde, periferik insülin direncinin sadece naykd gelişimine yol açtığı kanısına varılmıştır. Mevcut teoriyle paralel olarak, mitokondriyal fonksiyon için önemli olan bazı genlerin nash hasta grubunda anlamlı oranda daha az eksprese edildiğinin görülmesi, bozulmuş mitokondriyal fonksiyon için transkripsiyonel veya pretranskripsiyonel bir temel olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca lipid peroksidasyon ürünleri mitokondriyal DNA'yı ve mitokondriyal oksidayonda değişiklik yapması nedenli, mitokondriyal yapısal defektlerin artmış lipid peroksidasyonunun sonucu olduğu düşünülmektedir (32-36).

Tümör nekroz faktörü-alfa, kompleman sistemi plazma miyeloperoksidaz. NK (natürel killer) hücreleri ve çok sayıda inflamatuar mediyatörün hepatosit hasarında rol oynadığı izlenmiştir. Postmenapozal kadınlarda ve erkeklerde premenapozal dönemdeki kadınlara oranla fibroz riski daha yüksek bulunmuş olup, bu durum östrojenin nash hastalarında fibrogeneze karşı koyuyucu olduğu düşünülmektedir. Ek olarak hücresel apoptozda görev alan kaspaz-2 ekspresyonunun nash tanılı hasta grubunda hepatosit hasarının şiddetiyle körele olduğu gösterilmiştir Hayvan modeli çalışmalarda kaspaz-2 kaybının steatohepatite karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (37-42).

Genetik varyasyonlar, fibrosiz komplikasyonlarıın progresyonunu etkileyebilmektedir. 50 yaş üzerinde ve obez olmayan kadınlarda PNPLA3 *(*Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) geninde tek nükleotid polimorfizminde, fibrozis ilişkili komplikasyon oranını arttığı görülmüştür (43).

2.1.4.3. Lipid Birikiminin Nedenleri

Lipid metabolizmasında hormonlar, hücre içi sinyalizasyon yolakları ,nükleer reseptörler transkripsiyon faktörleri rol oynamaktadır ve bu yolaklardaki herhangi bir

aşamada olan aksaklıklar hepatositlerdeki trigliserid birikimini indükleyerek NAFLD progresyonuna sebep olmaktadır (44, 45).

Serbest yağ asitleri miktarındaki artış, hepatositlerdeki de novo lipogenezin, yağ asitleri oksidasyonu ve bu yolaklarda rol alan proteinlerin regülasyonunda bozulma ve karaciğerde lipid klirensinde azalma gibi karacğerdeki lipid metabolizmasını bozan hadiseler sonucunda hepatositlerde lipid birikimi başlar. Yüksek doymuş yağ asitleri içeren yüksek yağlı diyetlerin, hepatositlerdeki inflamasyon ve apoptozu indüklemesi nedenli; NAFLD progresyonunu hızlanmaktadır. Ayrıca; doymuş yağ asitlerinin hepatositlerde lipotoksisiteye bağlı inflamasyonu stimüle ettiği, bunun sonucunda intestinal florayı değiştirerek endotoksemiye neden olduğu görülmüştür. Ayrıca endoplazmik retikulumdaki stresi indükleyerek hücresel disfonksiyon ve apoptoza yol açtıklarını gösteren çalışmalar mevcuttur (46, 47).

Karaciğerdeki yağ asitlerinin uzaklaştırılması, VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) partikülleri yapısına sekrete olmalarıyla sağlanır ve bu yolaktaki metabolik bozukluklar, trigliserid birikiminde artışa yol açar (48).

Olgunlaşmamış VLDL partiküllerinin endoplazmik retikulumda ApoB-100'ün mikrozomal trigliserid transfer proteini (MTP) ile oksidasyonuyla oluşmaktadır. Hipobetalipoproteinemi, abetalipoproteinemi gibi genetik hastalıklarda hepatosteatoz izlenmesi bu proteinlerin VLDL sekresyonundaki görevini açıklamaktadır (49, 50).

Kemirgenlere kısa dönem doymuş yağ asitleri verilmesi sonucunda ApoB-100 ve VLDL sekresyonunda artış olduğu, uzun dönem sonuçlarında ise endoplazmik retikulumdaki strese bağlı olarak post-translasyonel ApoB-100 degradasyonunun sonucunda VLDL sekresyonda azalma olduğu gösterilmiştir (51).

Bu çalışmalar sonucunda diyetle yüksek miktarda doymuş yağ asitleri alımının VLDL salınımındaki azalmaya neden olarak hepatosteatoza yol açabileceği izlenmiştir. Trigliserit sentezi ve oksidasyonu, en asil-CoA:diasilgliserol asiltransferaz 1 (DGAT1) enzimiyle düzenlenmektedir. DGAT1 eksikliği olan hepatositlerde, bir

hayvan modeli çalışmasında yağ asitlerinin sentezini azaltıp oksidasyonunu artırarak hepatosteatozun gelişmediği gösterilmiştir (52).

Diğer bir çalışmada, yağ asidi sentaz inhibitörünün (günlük 50 mg) kullanımı, 12 hafta sonra plaseboya kıyasla karaciğer yağında daha fazla azalma sağladığı görülmüş ve lipogenez inhibitörlerinin MASH tedavisinde bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bu tedaviyle metabolik, inflamatuar parametrelerinde ve fibroziste gerileme izlenmiştir (53).

Fibrozis

NAYKD hasta grubunda perisinüzoidal fibrozis, hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonu ve hepatik progenitör hücrelerin yol açtığı kronik enflamatuar proçesin sonucunda başlayıp, periportal fibrogeneze yol açan bir duktular reaksiyonun sonucunda meydana gelir. TGFβ-1 ve oksidatif stres hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonuna yol açar (54).

TGF β-1; hepatik stellat hücreleri myofibroblast benzeri hücrelere dönüştürerek kollojen sentezinde artışa yol açar. bu proçeste rol alan diğer büyüme faktörü stellat hücrelerden salınan bağ doku büyüme faktörüdür. İnsülin ile uyarılmış stellat hücrelerde bağ doku büyüme faktörü m-RNA düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Bu süreçte, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının aktivitesi ile fibrozis derecesi korelasyon göstermiş ve bu artışın insülin direnci ile korele olduğu gösterilmiştir (55, 56)

2.1.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Nonalkolik steatohepatit (NASH) tanılı hastaların %70'i asemptomatiktir. (57)Hastalık genellikle aminotransferz düzeylerinde yükseklik nedenli tetkik edilirken abdominal görüntülemelerde insidental olarak saptanır. Hastaların büyük kısmında fizik muayenede karaciğer normal saptanırken, hastaların %5 ila %18 inde lipit infiltrasyonu nedenli hepatomegali saptanabilir (58, 59).

Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri normal aralıkta da saptanabilirken hafif veya orta düzeyde yükseklik de izlenebilir, ancak NAFLD'li bazı hastalarda aminotransferaz seviyeleri normaldir. Aminotransferaz seviyelerinde artış izlenen hastalarda AST ve ALT genellikle normalin üst sınırının iki ila beş katı aralığındadır ve AST/ALT oranı birden küçüktür. Aminotransferaz yüksekliğinin derecesiyle fibrozis derecesi korelasyon göstermez ve ALT değerinin normal oluşu fibrozisi ve diğer histolojık bulguları dışlamaz (56, 60-64).

Ayrıca genellikle popülasyona dayalı taramalardan ziyade yüksek aminotransferaz düzeyindeki araştırmalar veya başka nedenlerle tetkik edilen hastalardaki insidental görüntüleme bulgularına göre saptanması nedenli nonalkolik steatohepatit tanılı hastalarda serum aminotransferaz değerlerindeki değikikliklerin gerçek yaygınlığı belirsizdir. Serum Alkalen fosfataz değerinde normal üst sınırının iki ila üç katı kadar yükseklik izlenebilir. Siroz gelişen hastalarda trombositopeni en yaygın hematolojik anormalliktir, lökopeni ve anemi ise hastalığın seyrinin ilerleyen dönemlerinde gelişir. Karaciğerdeki fibroz derecesini tahmin etmek için çeşitli serolojik belirteçler değerlendirilmiştir ve tahmin yeteneğini geliştirmek için birden fazla belirtecin analizlerini birleştiren paneller geliştirilmiştir. En çok çalışılan paneller aspartat aminotransferaz (AST)/trombosit oranı (APRI), NAFLD Fibrozis Skoru (NFS), Fibrozis-4 (FIB-4) FibroTest/FibroSure, Hepascore ve FibroSpect'tir (56, 65-68).

APRİ Skoru

APRI, AST düzeyi ve trombosit sayısına dayanır. AST yükselmesi milimetreküp başına trombosit sayısının 1000'e bölünmesiyle hesaplanır (69).

APRI = (AST/trombosit sayısı) x 100 (70).

FIB-4 İndeksi

FIB-4 skoru trombosit sayısı, ALT ve AST ve yaş paramertelerine dayanır. En düşük ve en yüksek "cut off" değerleri sırasıyla 1,45 ve 3,25 olup FİB-4 Skoru 1,45'in altında olan hastalarda, ciddi karaciğer fibrozisi için %88 negatif öngörü değeri bulunmaktadır (71, 72). Karaciğer histolojisi ile karşılaştırılan bir çalışmada NAFLD'li hastalarda ileri fibrozu tahmin etmede diğer serolojik belirteçlerden daha iyi performans gösterdiği görülmüştür (70).

(Yaş× AST[U/L]) / (Trombosit sayısı × √ALT[U/L])(40) formülü ile hesaplanır.

NAFLD Fibroz Skoru (NFS)

NAFLD aktivite skoru (NAS), NAFLD'li hastalarda hastalık aktivitesini derecelendirmek için kullanılan doğrulanmış bir histolojik skordur. NFS; hastanın yaşını, vücut kitle indeksini (VKİ), kan şekeri seviyelerini, aminotransferaz seviyelerini, trombosit sayısını ve albümin parametrelerine dayanır. Bir doğrulama çalışmasında, yüksek bir NFS kesme değeri (>0,676), ileri fibroz (F3 ila F4) için %82'lik pozitif bir öngörü değeriyle (duyarlılık %43, özgüllük %96) ilişkilendirilmiş ve düşük bir cut off değeri (<-1,455) %88'lik negatif bir öngörü değeriyle (duyarlılık %77, özgüllük %71) ilişkilendirilmiştir (73, 74).

-1.675 + (0.037 × Yaş) + (0.094 × VKİ) + (1.13 × diyabet varlığı[var=1, yok=0]) + (0.99 × AST/ALT) - (0.013 × Trombosit sayısı[109/l]) - (0.66 X albümin[g/dl]) formülü ile NAFLD fibroz skoru (NFS) hesaplanır. (70).

Karaciğer histolojisi ile karşılaştırılan bir çalışmada; FIB-4 ve NFS'un karaciğer fibrozis skorunu MR elastografisi kadar başarılı bir şekilde tahmin ettiği gösterilmiştir (75).

2.1.6. Tanısal Değerlendirme

Görüntülemede karaciğer yağlanması tespit edilen, karaciğer enzimlerinde açıklanamayan yükselme olan, obezite, dislipidemi, önceden veya belirlenmiş tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon gibi iki veya daha fazla metabolik risk faktörü olan ve nash nedenli karaciğer sirozu olan hastaların birinci derece akrabalarında şüphe edilmelidir. Hastaların özgeçmişi, semptomları, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, obezite gibi eşlik eden ek hastalıkları, bitkisel takviyeler de dahil olmak üzere ilaç kullanımı, soy geçmişindeki siroz, NAFLD veya hepatosellüler karsinom öyküleri sorgulanmalıdır. Hastalar karaciğer hastalığının biyokimyasal bulguları yönünden incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılmalıdır. Karaciğer fonksiyonunu ve eşlik eden hastalıkları değerlendirmek amacıyla , aşağıdaki parametreler çalışılmalıdır (76).

- Aminotransferazlar – Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST)
- Alkalen fosfataz
- Toplam bilirubin
- Serum albümini
- Protrombin zamanı/uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)
- Tam kan sayımı
- Açlık kan şekeri
- Serum toplam ve HDL-kolesterol ve trigliseridler

Nonalkolik steatohepatit tanısı, en az bir metabolik risk faktörü olan hastalarda diğer diğer etiyolojilerin ekarte edilmesi halinde, hepatosteatozu destekleyen görüntüleme temelinde konur. Genellikle laboratuvar ve görüntüleme testlerine rağmen tanının belirsiz olması halinde NAFLD'den şüphelenilen hastalar için tanısal karaciğer biyopsisini yapılır. Ancak morbite ve mortalite riski, ekonomik nedenler ve invaziv girişim olması nedenli hepatosteatoz tanısında çoğunlukla tercih edilmez. Bu sebeple hepatosteatoz tanısı için mümkün oldukça noninvaziv tekniklere başvurulur (77, 78).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

1. Alkol ilişkili karaciğer hastalığı

   Karaciğer yağlanması ve ağır alkol alımı olan hastalarda (kadınlarda günde >50 gr ,haftada 350 gr ve erkeklerde günde >60 gr ,haftada 420 gr) ilişkili karaciğer hastalığı mevcuttur. NAFLD tanılı hastalarda, AST/ALT oranı tipik olarak <1'dir. ileri fibrozisi olan hastalar dışında aspartat aminotransferaz (AST)/alanin aminotransferaz (ALT) oranının >2 olması da Alkol ilişkili yağlı karaciğer hastalığını düşündürür (79, 80).
2. Kronik hepatit C enfeksiyonu

   Hepatit C genotipi 3 ile ilişkili karaciğer yağlanması, anti-HCV antikor testi ile dışlanabilir (81).
3. Wilson hastalığı

   Semptomatik Wilson hastalığı olan hastalarda, Kayser-Fleischer halkaları, nörobilişsel tutulum gibi bakır yüklenmesi belirtilerine ve Wilson hastalığı aile öyküsüne ek olarak da karaciğer enzimlerinde yükselme olabilir (82).
4. Parenteral beslenme

   Parenteral beslenmenin kullanımı karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve karaciğer yağlanmasıyla ilişkilendirilmiştir (83).
5. İlaç kaynaklı karaciğer hastalığı

   Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ilaçlar arasında amiodaron, metotreksat, tamoksifen, metoprolol ve glukokortikoidler bulunur (84).
6. Diğer genetik hastalıklar

Lizozomal asit lipaz eksikliği (kolesterol ester depolama hastalığı), hipobetalipoproteinemi ve lipodistrofi gibi diğer genetik hastalıklar ayırıcı tanıda yer alır; ancak bu durumlar genellikle pediatrik hastalarda izlenir (85, 86).

2.1.8. Tanısal Görüntüleme

Hepatosteatoz düzeyini tespit amaçlı kabul görülen görüntüleme teknikleri arasında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri yer almaktadır. Karaciğer biyopsisinin hala NASH

tanısı için altın standart olarak kabul edildiği göz önüne alındığında, bilgisayarlı tomografi, ultrason ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri, yüksek duyarlılık ve özgüllükleriyle güvenli ve maliyet açısından daha avantajlı seçeneklerdir (87).

2.1.8.1. Ultrasonografi

Abdominal ultrasonografi (USG), yaklaşık %85 ila %90'lık duyarlılık ve özgüllük ile NAFLD'nın değerlendirilmesindeki ilk tercih ve en yaygın görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografide karaciğer ekojenitesinde en az %30 artış olduğunda tanı hepatosteatoz olarak kabul edilir. USG değerlendirilmesi sırasında, sağlıklı bir karaciğerin ekojenitesi dalak veya renal korteksin ekojenitesine eşit veya minimal derecede artmıştır; intrahepatik damarlar keskin bir şekilde sınırlandırılmıştır. Karaciğer ekojenitesi dalak veya renal korteksinkinden fazla ise hepatosteatoz tanısı konur (88-90).

Ultrasonografide Hepatosteatoz Evreleri

Evre 1: Hepatik ekojenitede minimal diffüz artışı. Karaciğer, böbrek korteksine kıyasla, diyaframın ve intrahepatik damar sınırlarının normal görselleştirilmesiyle parlak görünür.

Evre 2: Hepatik ekojenitede orta derecede yaygın artış, intrahepatik damarların ve diyaframın görselleştirilmesinde hafif bozulma.

Evre 3: Hepatik ekojenitede belirgin bir artış. Sağ karaciğer lobunun arka segmentine zayıf penetrasyon ile intrahepatik damarların ve diyaframın hiç veya zayıf görüntülenmesi (90).

2.1.8.2. Ultrason Elastografi

Ultrason elastografi (USE), doku sertliğine duyarlı bir görüntüleme yöntemidir. Geleneksel USG gibi yatak başı kullanılabilen, ucuz, pratik ve yaygın

olarak bulunabilme avantajlarına sahiptir. USE geleneksel USG' den farklı olarak morfolojik bilgilere ek doku sertliğini de göstermektedir. Ultrason tabanlı elastografi, öncelikle hepatik fibrozisin değerlendirilmesi için karaciğer biyopsisine alternatif olarak kullanılır. Elastografi yöntemleri, yumuşak dokuda belirli patolojik veya fizyolojik süreçler sonucunda meydana gelen elastikiyetteki değişiklikleri gösterir. Elastografi yöntemleri dokuya uygulan dalganın hızını ölçer ve dokunun elastisitesi hakkında dolaylı yoldan bilgi verir. Karaciğer sertliğini değerlendirmek için klinik uygulamada kullanılan shear wave elastografi (SWE) ve gerilim elastografisi olmak üzere iki temel ultrason tabanlı elastografi tekniği vardır. Her ikisi de hepatik parankimin mekanik uyarılmasını ve ortaya çıkan doku tepkisinin izlenmesini kullanır. Fibrotik karaciğerde normal karaciğere göre ses dalgaları daha hızlı olup, hızlarının yüksek çıkmasına neden olur. Bu nedenle, elastografi yöntemleri, etkilenen dokuyu normal dokudan ayırt etme amaçlı kullanılabilir. Hepatik fibrozu değerlendirmek için daha yaygın olarak kullanılan ultrason tabanlı tekniklerden biri, bir shear wave elastografi (SWE) tekniği olan geçici elastografidir (TE) (91).

Kesme Dalgası Elastografisi

Kesme dalgaları harici basınç ve transdüser kaynaklı titreşimden ve akustik radyasyon kuvveti impulsundan (ARFI) üretilebilir. Biyolojik doku da dahil olmak üzere tüm katı ortamlarda yayılırlar. Dokuya yönlü bir kuvvet uygulandığında dokularda üretilebilirler ve kesme deformasyonuna neden olurlar. Karaciğer sertliği ölçümleri kesme dalgası yayılma hızına ve kesme dalgasının içinden geçtiği malzemenin yoğunluğuna dayanır. Kesme dalgası hızı karaciğer parankim sertliği ile ilişkilidir ve daha sert dokularda daha hızlı dalga ilerlemesi görülür (92).

Geçici elastografi (TE) nokta-SWE ve iki boyutlu (2D)-SWE olmak üzere kesme dalgasının nasıl oluşturulduğu ve hangi ölçümlerin alındığı konusunda farklılık gösteren farklı yöntemleri vardır. TE'de, kesme dalgaları tek elemanlı bir ultrason dönüştürücü ile mekanik bir piston tarafından üretilir. Cildi bir interkostal boşluk üzerinden hafifçe itmek için kullanılır ve bu da karaciğer boyunca ilerleyen bir kesme dalgası oluşturur. Ölçümler daha sonra ultrason ışınının yönü boyunca alınır. Nokta-SWE ve 2D-SWE, kayma dalgaları oluşturmak için ARFI kullanır. ARFI, dokuyu

deforme etmek ve düşük genlikte kayma dalgaları oluşturmak için odaklanmış akustik radyasyon kuvveti "itme" darbeleri kullanır. Ortaya çıkan kayma dalgaları izlenir ve yer değiştirmenin dağılımı veya normalleştirilmiş değeri görüntülenir (92-95).

A. Geçici elastografi (TE)

Düşük frekans (50 Hz) ve amplitüdlerde transdüser kaynaklı titreşimler kullanılarak gerçekleştirilir. İletilen kesme dalgaları karaciğer parankimi boyunca yayılır. Pulse-eko ultrason alımı, kesme dalgasının yayılımını takip etmek ve ortalama hızını ölçmek için kullanılır. Sonuçlar kPa cinsinden ifade edilir ve 2,5 ila 75 kPa arasında değişebilir (96, 97).

Önemli fibrozis (F≥2) veya siroz (F4) tanısı için kesme değerleri altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak değişir. Bununla birlikte, klinik ortamlarda yaygın olarak kullanılan sınır değerler önemli fibrozis (F2 ila F4) için >7 kPa ve siroz için >11 ila 14 kPa'dır. TE ile karaciğer fibrozunun aşamaları arasında ayrım yapılamaz. (98, 99).

Genellikle karaciğer sertliği ölçümünü değerlendirmek için ultrason tabanlı, titreşim kontrollü geçici elastografi (VCTE) yöntemiyle ileri fibroz açısından değerlendirme yapılır. VCTE, iyi tanı doğruluğuyla ileri fibrozu dışlayabilen invaziv olmayan, yatak başı uygulanabilen bir yöntemdir. NAFLD tanılı hastalarda VCTE'yi karaciğer histolojisiyle karşılaştıran 44 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, VCTE'nin ileri fibrozu tespit etmedeki duyarlılığı %80 özgüllüğü %77 olarak bulunmuştur (94, 100-102).

VCTE ile karaciğer sertliği ölçümü <8 kPa, düşük riskli fibroz skoruna (≤F1) karşılık gelir ve klinik olarak anlamlı fibrozu dışlar. VCTE ile 8 ila 12 kPa'lık karaciğer sertliği ölçümü ileri fibroz için belirsizdir. Bu hastalar için, manyetik rezonans elastografi (MRE) kullanılır. MRE ile karaciğer sertliği ölçümü de önemli fibroz için belirsizse (yani, 2,55 kPa ila 3,63 kPa), hasta ile karaciğer biyopsisi düşünülür. MRE ile <2,55 kPa'lık karaciğer sertliği ölçümü düşük riskli fibroz skoruna (≤F1) karşılık

gelirken, >3,63 kPa'lık bir ölçüm ileri fibroz veya sirozu gösterir. VCTE ile karaciğer sertliği ölçümü >12 kPa ileri fibroz veya sirozu gösterir (103-105).

Çalışmalar, NAFLD'li hastalarda fibrozis evrelemesi için MRE'nin sensitivite ve spesifitesinin ultrason tabanlı elastografiden daha doğru olduğunu göstermiştir fakat MRE'nin kullanımı ulaşılabilirlik ve maliyet nedeniyle sınırlıdır. Biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD'li 230 hastayı içeren üç çalışmanın birleştirilmiş analizinde, MRE'nin ultrason tabanlı geçici elastografiye kıyasla F0'dan F4'e kadar fibrozisin her bir evresini tespit etmede daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu görülmüştür. Geçici elastografinin sınırlamaları arasında anatomik yönelim eksikliği, sınırlı penetrasyon derinliği ve hasta uyumu yer alır. Ek olarak, sıvı ve yağ dokusu kayma dalgası yayılımını zayıflatarak , obezite, değişmiş anatomi, asit veya yükselmiş santral venöz basınçları olan hastalarda başarısız muayenelere neden olabilir (98, 106, 107).

B. Nokta-kesme dalgası elastografisi

Nokta-SWE, kesme dalgası hızını ve geleneksel ultrason görüntülerini aynı anda gösterir. Nokta-SWE'nin önemli (F≥2) fibrozun teşhisi için duyarlılığı yaklaşık %75 ve sirozun (F4) teşhisi için yaklaşık %90'dır. özgüllükleri sırasıyla %85 ve %87 olarak saptanmıştır. Diğer elastografi tekniklerine benzer şekilde, nokta-SWE karaciğer fibrozunun bitişik evreleri arasında ayrım yapılamaz (95, 108, 109).

C. İki boyutlu kesme dalgası elastografisi

İki boyutlu (2D)-SWE, gerçek zamanlı olarak ortaya çıkan kesme dalgalarının yayılmasını yakalamak için birkaç ARFI çizgisi kullanan, renk kodlu bir karaciğer görüntüsü üretir Nokta-SWE gibi, 2D-SWE de asitli hastalarda kullanılabilir Çalışmalar, önemli fibrozu (F≥2) teşhis etme duyarlılığının %77 ila %83, özgüllüğünün ise %82 ila %83 olduğunu göstermektedir (91, 110-112).

2.2.8.2. BT ve MRI

Hepatosteatoz, ultrason dışında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme teknikleriyle de görüntülenebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), radyasyon riski nedenli manyetik rezonans (MR) gibi yöntemlere kıyasla daha az kullanılır. Bu nedenlerle rutin olarak önerilmemektedir. Günümüzde karaciğer yağlanması teşhisinde spesifitesi en yüksek olan non-invaziv görüntüleme yöntemi olarak MR kullanılmaktadır. Karaciğer yağlanmasında BT'nin tanısal doğruluğu, hafif yağlanma durumunda %52-62'lik bir duyarlılıkla (%10-20'lik yağ fraksiyonu) yağlanma şiddetinin azalmasıyla azalır. MR tabanlı görüntüleme yöntemleri, intrahepatik yağ içeriğinin ölçülmesinde ultrason veya BT'den çok daha üstündür, ancak ultrason ve bilgisayarlı tomografide olduğu gibi, basit steatoz ile steatohepatit arasında ayrım yapamaz (77, 113, 114).

2.2.8.3. Biyopsi

Karaciğer biyopsisi, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı tanısı için altın standart olup komplikasyonlar nedenli kullanımı sınırlıdır. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları çoğu zaman NAFLD tanısını koymak için yeterli olup laboratuvar ve görüntüleme testlerine rağmen tanı belirsizliğinde veya hepatik hasarın değerlendirilmesinde kullanılabilir. NAFLD 'nin histolojik tanısı için karaciğer doku kesitinde %5'ten fazla steatotik hepatosit olması gereklidir. Tanı için sadece steatoz ve hepatosit balonlaşması olmaksızın lobüler veya portal inflamasyonlu steatoz veya hepatosit balonlaşması olan ancak inflamasyon olmayan steatoz komponentlerinden en az bir tanesi bulunmalıdır. NASH'in histolojik tanısı için hepatosit balonlaşma dejenerasyonu ve asiner bölge 3'te hepatik lobüler inflamasyonla ilişkili hepatik steatoz birlikteliği aranır (115-118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanılı 125 hasta alındı. Hastalar karaciğer yağlanma düzeyine göre 3 gruba ayrıldı. 30 hasta ise sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların serum irisin düzeyleri ve ultrason ile elastografi ölçümü yapılarak değerlendirme yapıldı. Bu hasta grubun demografik özellikleri (yaş, kilo vs) ve metabolik göstergeleri (kolesterol, glukoz, HbA1c vs) ilk muayene sırasında kayıt altına alınarak hastalar çalışmaya dahil edildi. Serum örneklerindeki İrisin düzeyleri ticari bir kit (Human İrisin ELISA KIT, Katalog No. SG-10179, Lot No. 20241210, SinoGeneclon Co. Ltd, Zhejiang, China) ile üreticisinin yönergeleri doğrultusunda ELISA yöntemi kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi. Testin intra ve inter-assay değerleri sırasıyla <%8 ve <10 idi.

3.1. Karaciğer Elastografisinin Teknik Uygulaması

Karaciğer elastografisi, karaciğer parankimindeki sertlik düzeyini noninvaziv şekilde değerlendirmeye yarayan ileri görüntüleme yöntemlerinden biridir. Bu yöntem, özellikle fibrozis derecesinin değerlendirilmesinde konvansiyonel ultrasonografi ile birlikte kullanılır. Çalışmamz Mindray markalı cihazda yapılmış ve kullanılan yöntem shear wave elastografi (SWE) tekniğidir. Tetkik öncesinde hastalardan en az 5-6 saat açlık istenmiştir. Hastalar sırtüstü pozisyonda yatırılmış ve sağ kol baş üzerine yerleştirilerek interkostal aralıklar açılmıştır. Sağ karaciğer lobuna, genellikle 6–9. interkostal aralıklar arasında, damar ve safra yollarından uzak, en az 1.5–2 cm derinlikte olacak şekilde ölçümler yapılmıştır. Her hastadan art arda en az 5 ayrı ölçüm alınmış ve median değer kaydedilmiştir. Ölçümler kPa (kilopascal) cinsinden ifade edilmiştir.

Kaliteli ve güvenilir sonuçlar elde etmek için IQR/M (interquartile range/median) oranının %30'un altında olması kriteri benimsenmiştir. Yüksek IQR/M oranı bulunan ölçümler teknik olarak yetersiz kabul edilmiş ve çalışmamıza dahil edilmemiştir. Hasta uyumsuzluğu nedenli yeterli inspiryum ve 8 saatlik açlık şartını sağlayamayan hastalar

ve karaciğer fibrozisi gelişen hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Veri analizi için IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Çalışmanın istatistiksel analizinde sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri ve çarpık dağılımlar için medyan ve interkuartil aralık (IQR) tanımlandı. Grupların genel özellikleri ve demografik özellikleri Frekans (Tanımlayıcı analiz: tek değişken için frekans analizi) analizi ile belirlendi. Dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov (K-S) testine göre yapıldı. Veriler normal dağılmadığı için non-parametrik analizler kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U Testi kullanılarak iki bağımsız grubun ortalamaları karşılaştırıldı. İkiden fazla değişkenin belirli faktör çatısı altında ortalamalarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis-H Testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Post-Hoc Tamhane's T2 analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman Korelasyonu kullanıldı. Tüm çalışmada $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. İstatiksel Analizler

Çalışmaya dahil edilen hasta (n=125) ve kontrol (n=30) gruplarının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve çeşitli biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklar yaş, Hba1c ve Fib-4 skorlarında gözlenmiştir (p<0.001) (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri

			Hasta Grubu (n=125)	**Kontrol Grubu (n=30)**	**p**
Yaş	Ortalama ± SS		46,62 ± 11,99	29,07 ± 7,74	**<0.001***
	Medyan (IQR)		49 (35 -56,5)	28 (25 -29)	
VKİ (kg/m²)	Ortalama ± SS		27,3 ± 5,61	28,33 ± 3,85	0.167
	Medyan (IQR)		27 (24 -31)	28 (24 -32)	
Cinsiyet	**Kadın**	n (%)	77 (61,6)	17 (56,7)	0.679
	Erkek	n (%)	48 (38,4)	13 (43,3)	
İrisin (pg/mL)	Medyan (IQR)		275 (236,5 -322)	280,5 (243,75 -337,75)	0.677
HbA1c (%)	Medyan (IQR)		5,8 (5,3 -6,6)	5,2 (4,8 -5,5)	**<0.001***
TG (mg/dl)	Medyan (IQR)		146 (89,5 -208,5)	146,5 (109,5 -283,25)	0.209
Total Kolesterol (mg/dl)	Medyan (IQR)		184 (151,5 -215,5)	193 (159,75 -211)	0.448
LDL (mg/dL)	Medyan (IQR)		100 (80 -133)	113,5 (93,5 -132)	0.341
HDL (mg/dL)	Medyan (IQR)		45 (40 -53,5)	48 (39,5 -60,5)	0.314
AST (U/L)	Medyan (IQR)		20 (17 -30)	22,5 (19,5 -30)	0.335
ALT (U/L)	Medyan (IQR)		22 (17 -40)	25,5 (18 -35,5)	0.547
FIB-4	Medyan (IQR)		0,6 (0,5 -0,8)	0,9 (0,8 -1,1)	**<0.001***
FIB-4 Grup	**Düşük**	n (%)	113 (90,4)	28 (93,3)	1.000
	Orta	n (%)	12 (9,6)	2 (6,7)	
HOMA (mg/dl)	Medyan (IQR)		2 (0,6 -4,2)	2 (1,075 -2,5)	0.837
HOMA Grup	**Normal**	n (%)	77 (61,6)	21 (70)	0.528
	Yüksek	n (%)	48 (38,4)	9 (30)	

*** VKİ, Vücut Kitle İndeksi; HbA1c, Hemoglobin A1c; TG, Trigliserid; LDL, Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, Yüksek yoğunluklu lipoprotein;AST, Aspartat Aminotransferaz; Alanin aminotransferaz, ALT; Karaciğer Fibrozisi için Fibrozis-4 İndeksi, FIB-4**

VKİ ortalaması hasta grubunda 27,3 ± 5,6 kg/m^2 kontrol grubunda 28,8 ±3,8 kg/m^2 idi. Hasta ve kontrol gruplarında VKİ (vücut kütle indeksi) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p = 0.167)

Hastaların %61,6 i kadın, %38.4 ü ise erkekti. Kontrol grubunun ise % 56.7 si kadın, % 43.3 ü erkek idi. Hastalarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.679).

Serum irisin düzeyi medyan değeri hastalarda 275 pg/mL (236.5 pg/mL -322 pg/mL) kontrol grubunda 280.5 pg/mL (243.75 pg/mL -337.7 pg/mL) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında serum irisin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.677).

Serum HbA1c medyan değeri hastalarda % 5,8 (5.3-6.6) kontrol grubunda ise % 5.2 (4.8-5.5) idi. Serum HbA1c değeri hasta bireyler ve kontrol grubunda serum HbA1c düzeyi istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p < 0.001).

Serum TG medyan değeri hastalarda 146 mg/dl (89.5 mg/dl -208.5 mg/dl) kontrol grubunda 146.51 mg/dl (151.5 mg/dl -215.5 mg/dl) 9.5 mg/dl -283,2 mg/dl) idi. Hasta bireyler ve kontrol grubu arasında serum TG düzeyi istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.209).

Total kolesterol medyan değeri hastalarda 184(mg/dl) (151.5 mg/dl -215.5 mg/dl) kontrol grubunda 193 mg/dl (159.75 mg/dl -211 mg/dl) idi. Hasta bireyler ve kontrol grubu arasında serum total kolesterol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.448).

Serum LDL medyan değeri hastalarda 100 mg/dL (80 mg/dL -133 mg/dL) kontrol grubunda 113.5 mg/dL (93.5 mg/dL -132 mg/dL) idi. Hasta bireyler ve kontrol grubu arasında serum LDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.341).

Serum HDL medyan değeri hastalarda 45 mg/dL (40 mg/dL -53,5 mg/dL) kontrol grubunda 48 mg/dL (39.5 mg/dL -60.5 mg/dL) idi. Hasta bireyler ve kontrol grubu arasında serum HDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.341).

Serum AST medyan değeri hastalarda 20 U/L (17 U/L -30 U/L) kontrol grubunda 25.5 U/L (18 U/L -35.5 U/L) idi. Hasta bireyler ve kontrol grubu arasında serum AST düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.335).

Serum ALT medyan değeri hastalarda 22 U/L (17 U/L -40 U/L) kontrol grubunda 22.5 U/L (17.5 U/L -30 U/L) idi. Hasta bireyler ve kontrol grubu arasında serum ALT düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.547).

Fib 4 skoru medyan değeri hastalarda 0.6 (0,5-0,8) kontrol grubunda 0.9 (0.8-1.1) idi. Hasta bireyler ve kontrol grubu arasında, kontrol grubunda fib 4 skoru istatistiksel açıdan anlamlı fark olup; daha yüksek saptandı. (p <0.001).

FİB 4 skoru düşük ve orta skor olarak 2 gruba ayrıldı. Hasta grubunun %90.4'ünde fib 4 skoru düşük % 12 sinde ise orta idi. Kontrol grubunda ise %93,3 ü fib 4 skoru düşük %6.7'sinde ise yüksek idi. Fib 4 skoru grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p =1.00).

HOMA-IR skoru medyan değeri hastalarda 2 (0.6-4.2) kontrol grubunda 2 (1.075-2,5) idi. Hasta bireyler ve kontrol grubu arasında HOMA-IR skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p =0.837).

HOMA-IR skoru normal ve yüksek skor olarak ikiye gruba ayrıldı. Hasta grubunun %61 si normal %38 i ise yüksek skorlu olarak seçildi. Kontrol grubunda ise %70 ü HOMA-IR skoru düşük % 30 sinde ise yüksek idi. HOMA-IR skoru grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p =0.528).

Hepatosteatoz evrelerine göre yaş, VKİ, irisin ve diğer laboratuvar parametreleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Yaş, HbA1c ve irisin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Evre 1-2-3 hepatosteatoz ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar özellikleri

			Evre-1 Hepatosteatoz (n=40)	Evre-2 Hepatosteatoz (n= 40)	Evre-3 Hepatosteatoz (n= 45)	Kontrol Grubu (n=30)	p
Yaş	Ortalama ± SS		45,41 ± 10,18	43,71 ± 12,96	50,53 ± 11,86	29,07 ± 7,74	**<0.001***
	Medyan (IQR)		47 (35 -54,5)[a]	47 (35 -55)[a]	55 (43 -61)[a]	28 (25 -29)[b]	
VKİ (kg/m^2)	Ortalama ± SS		27,59 ± 6,7	26,62 ± 5,12	27,67 ± 4,95	28,33 ± 3,85	0.365
	Medyan (IQR)		28 (22 -31)	25 (24 -29)	27 (24 -32)	28 (24 -32)	
Cinsiyet	**Kadın**	n (%)	30 (73,2)	25 (61)	22 (51,2)	17 (56,7)	0.211
	Erkek	n (%)	11 (26,8)	16 (39)	21 (48,8)	13 (43,3)	
Kpa	Medyan (IQR)		4,9 (4,5 -5,6)	5,7 (5,2 -6,1)	5,8 (5,475 -6,1)		**<0.001***
Kpa Grup	**<5**	n (%)	24 (58,5)	8 (19,5)	6 (14,3)		**<0.001***
	5-6	n (%)	12 (29,3)	22 (53,7)	25 (59,5)		
	>6	n (%)	5 (12,2)	11 (26,8)	11 (26,2)		
İrisin (pg/mL)	Medyan (IQR)		297 (248 -325,5)[a]	279 (246 -327)[a]	246 (217 -289)[a]	280,5 (243,75 -337,75)[a]	**0.027***
HbA1c (%)	Medyan (IQR)		5,5 (5,15 -5,8)[a]	6 (5,3 -7)[a]	6 (5,5 -6,6)[a]	5,2 (4,8 -5,5)[b]	**<0.001***
Trigiliserit (mg/dl)	Medyan (IQR)		150 (76,5 -209)	141 (84 -191)	147 (112 -217)	146,5 (109,5 -283,25)	0.469
Total Kolesterol	Medyan (IQR)		195 (154 -218,5)	180 (149 -212,5)	178 (152 -210)	193 (159,75 -211)	0.644
LDL (mg/dl)	Medyan (IQR)		112 (76 -134,5)	96 (74 -133,5)	103 (84 -131)	113,5 (93,5 -132)	0.670
HDL(mg/dl)	Medyan (IQR)		45 (37 -52,5)	47 (40 -58)	45 (40 -54)	48 (39,5 -60,5)	0.738
AST(U/L)	Medyan (IQR)		19 (16,5 -31)[ab]	18 (16 -26,5)[a]	26 (19 -35)[b]	22,5 (19,5 -30)[ab]	**0.012***
ALT(U/L)	Medyan (IQR)		21 (16 -43,5)	20 (16 -35,5)	31 (19 -45)	25,5 (18 -35,5)	0.230
Fib-4	Medyan (IQR)		0,48 (0,4 -0,6)[a]	0,6 (0,575 -0,7)[a]	0,8 (0,7 -1,1)[b]	0,9 (0,8 -1,1)[b]	**<0.001***
Fib-4 Grup	**Düşük**	n (%)	38 (92,7)	41 (100)	34 (79,1)	28 (93,3)	**0.008***
	Orta	n (%)	3 (7,3)	0 (0)	9 (20,9)	2 (6,7)	
Homa (mg/dl)	Medyan (IQR)		1,2 (0,45 -3,5)	2,2 (0,65 -5)	2 (0,8 -5,5)	2 (1,075 -2,5)	0.358
Homa Grup	Normal	n (%)	28 (68,3)	24 (58,5)	25 (58,1)	21 (70)	0.591
	Yüksek	n (%)	13 (31,7)	17 (41,5)	18 (41,9)	9 (30)	

a,b: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05). Ortak harf bulunmayan gruplar birbirlerinden farklıdır. *** VKİ, Vücut Kitle İndeksi; HbA1c, Hemoglobin A1c; TG, Trigliserid; LDL, Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, Yüksek yoğunluklu lipoprotein;AST, Aspartat Aminotransferaz; Alanin aminotransferaz, ALT; Karaciğer Fibrozisi için Fibrozis-4 İndeksi, FIB-4**

1. Yaş

Evre 1 hepatosteatozda yaş ortalama değeri 45.1 ± 10.18 evre 2 de 43.71± 12.96 evre 3'te 50.53± 11.86 kontrol grubunda ise 29.07±7.74 idi. Kontrol grubunun ortalama yaşı yaklaşık 29 yıl ile hasta gruplarından belirgin derecede daha düşük bulunmuştur. Hepatosteatoz evresi arttıkça yaş ortalamasının da arttığı olduğu görüldü. Örneğin Evre 3 grubunda ortalama yaş 50 olup, bu değer Evre 1 ve Evre 2'ye kıyasla yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıdır. Buna karşılık, Evre 1 ile Evre 2 hasta grupları arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ):

Evre 1 hepatosteatozda VKİ medyan değeri 28 kg/m^2 (22 kg/m^2-31 kg/m^2) evre 2 de 25 kg/m^2 (24 kg/m^2-29 kg/m^2) evre 3 te 27 kg/m^2 (24 kg/m^2-32 kg/m^2) kontrol grubunda ise 28 kg/m^2 (24 kg/m^2-32 kg/m^2) idi. vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0.365). VKİ değerleri tüm gruplarda benzer olup 27–28 kg/m² olarak izlendi. Katılımcılar fazla kilolu-obez aralığında yer almaktadır.

3. Cinsiyet:

Evre 1 hepatosteatozda hastaların % 73.2 si kadın % 26.8 i ise erkek, evre 2 de %61 i kadın % 39 u erkek, evre 3 te %51.2 si kadın % 48.8 i erkek idi. Kontrol grubunda ise %56.7 si kadın % 43.3 ü erkek idi.

Cinsiyet dağılımı da gruplar arasında farklılık göstermemiştir (p=0.211). Örneğin, evre 1 grubunda kadın hastaların oranı kontrol grubundan yüksek görülmekle birlikte (%73,9'a karşı %43,3) birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

4. KPa skoru

Kpa skorunun medyan değerleri, hepatosteatoz evreleri arasında anlamlı derecede farklılık göstermiştir (p<0.001). Evre 1 grubunun medyan kPa skoru 4,9

(IQR 4,5–5,6) ile en düşük düzeyde iken, Evre 2 ve Evre 3 gruplarında Kpa skorları belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 5,7 ve 5,8; Evre 1'e kıyasla $p<0.05$). Evre 2 ile Evre 3 arasında ise kPa skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir, her iki ileri evre grup da benzer yüksek aktivite düzeyleri izlenmiştir. Evre 1 hastalarının büyük çoğunluğu kPa <5 kategorisinde yer alırken, Evre 3 hasta grubunun yaklaşık yarısında kPa >6 (yüksek aktivite) saptanmıştır. Evre 2 hasta grubu bu bakımdan ara bir profile sahip olup hastaların önemli bir kısmı orta düzey aktivite (kPa 5–6 arası) kategorisindedir.

Kontrol grubunda Kpa >6 aralığında hasta olmayıp hemen hepsi düşük skor (Kpa <5) düzeyinde olduğu görüldü. Bu çalışmada, hepatosteatozun farklı evrelerindeki bireylerde karaciğer fibrozisi Kpa skoru üç ana gruba ayrılarak analiz edilmiştir:

- kPa <5: Düşük fibrozis
- kPa 5-6: Orta derecede fibrozis
- kPa >6: Yüksek fibrozis

Hepatosteatoz Evreleri ve kPa Skoru Arasındaki İlişki

Gruplar arasında Kpa skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p <0.001$). KPa düzeylerinin dağılımı hepatosteatozun evreleri arasında belirgin bir heterojenlik göstermiştir. Düşük Kpa skoruna sahip bireylerin oranı, en yüksek oranda Evre 1 grubunda gözlemlenmiştir (%58,5).

Evre 2 ve Evre 3 gruplarında ise bu oran anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %19,5 ve %14,3). Kontrol grubunda ise bireylerin tamamına yakını bu grupta yer almıştır. Böylece hepatosteatozun erken evresinde fibrozisin genellikle düşük düzeyde olduğu görülmüştür. Orta düzey aktiviteye sahip bireylerin oranı özellikle Evre 2 grubunda en yüksek bulunmuştur (%59,5). Bu oran, Evre 1 (%31,7) ve Evre 3 (%42,9) gruplarına göre anlamlı derecede yüksektir.

5. İrisin:

Serum irisin düzeyi medyan değeri evre 1 de 297 pg/mL (248 pg/mL - 325,5 pg/mL) evre 2 de 279 pg/mL (246 pg/mL - 327 pg/mL) evre 3 te 246 pg/mL (217 pg/mL - 289 pg/mL) kontrol grubunda ise 280,5 pg/mL (243,75 pg/mL - 337,75 pg/mL) olarak izlendi. İrisin düzeyleri hepatosteatoz evresiyle ters orantılı olarak azalmaktadır. Evre 1 ve 2 gruplarında daha yüksek olan irisin düzeyleri, evre 3 grubunda anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur ($p = 0.027$).

6. HbA1c:

HbA1c düzeyleri, gruplar arasında belirgin farklılıklar göstermiştir ($p<0.001$). İleri evre hepatosteatoz gruplarında (Evre 2 ve özellikle Evre 3) medyan HbA1c değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.Evre 3 grubunun medyan HbA1c'si yaklaşık olarak %6,5 iken kontrol grubunda medyan HbA1c yaklaşık %5,2 olarak istatistiksel açıdan anlamlı izlendi. Ayrıca Evre 3 hastalarının HbA1c düzeyi, Evre 1 grubundan da anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). Evre 1 hastalarının HbA1c değerleri ise kontrol grubu ile benzer olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

7. Lipid Profili (Trigliserit, Total Kolesterol, LDL, HDL)

Lipid profili parametreleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.469$, $p=0.644$ ve $p=0.678$). Bu lipid değerleri tüm gruplarda benzer ortanca seviyelerde seyretmiştir. Trigliserid düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0.469$). Trigliserid düzeyleri Evre 1, 2 ve 3 gruplarında sırasıyla medyan 150 mg/dL (76,5–209), 141 mg/dL (84–191) ve 147 mg/dL (112–217) olarak saptanmıştır. Bu değerler, sağlıklı kontrol grubunun medyan düzeyi olan 146,5 mg/dL (109,5–283,25) ile benzer görünse de, özellikle ileri evre hastalarda trigliserid düzeylerinin dağılımının daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0.469$).

8. Karaciğer Enzimleri (AST, ALT)

AST medyan değeri evre 1 de 20 U/L (15 U/L - 30 U/L) evre 2 de 18 U/L (16 U/L - 26 U/L) evre 3 te 22,5 U/L (19 U/L - 30 U/L) kontrol grubunda ise 15,5 U/L (12 U/L - 19 U/L) olarak izlendi. ALT medyan değeri ise evre 1 de 21 U/L (16 U/L - 43,5 U/L) evre 2 de 20 U/L (15 U/L - 32 U/L) evre 3 te 25,5 U/L (18 U/L - 35,5 U/L) kontrol grubunda ise 18 U/L (12 U/L - 24 U/L) olarak izlendi. Karaciğer enzimlerinden AST düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken ($p=0.012$), ALT düzeylerinde anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.230$). AST değeri özellikle Evre 3 hepatosteatoz grubunda yükselme eğilimi göstermiştir; Evre 3'ün medyan AST seviyesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.012$) Evre 1 ve Evre 2 hastalarının AST düzeyleri ise kontrol grubuyla benzerdi ve bu erken evre gruplar birbiriyle de istatistiksel olarak farklılık görülmedi ($p>0.05$). ALT değerleri de gruplar arasında benzerlik göstermiştir; kontrol grubunda ALT medyanı 18 U/L iken, hepatosteatozlu gruplarda medyan ~20–25 U/L aralığında ölçülmüş, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.230$).

9. Fib-4 Skoru ve Gruplaması:

Fib-4 medyan değeri evre 1 de 0,48 (0,4 - 0,6) evre 2 de 0,6 (0,575 - 0,7) evre 3 te 0,8 (0,7 - 1,1) kontrol grubunda ise 0,6 (0,4 - 0,7) olarak izlendi. Bu çalışmada, Fib-4 skoru Düşük Risk (Fib-4 < 1.3) ve orta Risk (Fib-4 ≥ 1.3) olarak iki ana gruba ayrılmıştır:

- **Düşük Fib-4 Skoru (< 1.3):**

Düşük risk grubunda yer alan bireylerin oranı, özellikle Evre 2 grubunda en yüksek bulunmuştur (%100). Evre 1 grubunda düşük Fib-4 skoru oranı %92,7 iken, Evre 3 grubunda bu oran %79,1'e düşmüştür. Kontrol Grubunda ise düşük risk oranı %93,3 olarak bulunmuştur. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$).

- **Orta/Yüksek Fib-4 Skoru (≥ 1.3):**

Orta/yüksek risk grubunda yer alan bireylerin oranı, özellikle Evre 3 hepatosteatoz grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (%20,9). Evre 1 grubunda bu oran sadece %7,3 iken, Evre 2 grubunda ise bu kategoride birey bulunmamıştır. Kontrol Grubunda da düşük oranda (%6,7) orta/yüksek risk taşıyan bireyler gözlemlenmiştir. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.008)

Hepatik fibrozis riskini yansıtan Fib-4 indeksi de hepatosteatoz şiddetine göre anlamlı farklar göstermiştir. Fib-4 skorunun medyan değerleri, hepatosteatoz evresi ilerledikçe artış eğilimi sergilemiştir (Evre 1: 0,48 (0,4 - 0,6) Evre 2: 0,6 (0,575 - 0,7) , Evre 3: 0,8 (0,7 - 1,1). Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001); özellikle Evre 3 grubunun Fib-4 medyanı, Evre 1 ve kontrol gruplarına kıyasla belirgin biçimde yüksek bulunmuştur (p<0.001). Evre 2 hastalarının Fib-4 düzeyleri ise Evre 1'e göre daha yüksek olma eğiliminde olsa da, Evre 2 ile diğer gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel sınırda kalmıştır. Ayrıca Fib-4 skoruna göre düşük ve orta risk kategorileri incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı bir dağılım farkı saptanmıştır. Evre 3 grubunda Fib-4'ü orta risk aralığında olan hasta oranı, Evre 1 ve kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.008). Kontrol grubundaki tüm bireyler ise Fib-4 açısından düşük risk kategorisinde yer almaktadır.

10. HOMA-IR ve HOMA Gruplaması:

Homa medyan değeri evre 1 de 1,2 (0,65 - 3,5) evre 2 de 2,2 (0,65 - 5) evre 3 te 2 (0,75 - 5)) kontrol grubunda ise 2,1 (0,75 - 2,5) olarak izlendi.

Bu çalışmada HOMA-IR değerleri üç ana gruba ayrılmıştır:

- Normal HOMA-IR (<2) - Düşük insülin direnci
- Orta HOMA-IR (2-2.5) - Sınırda insülin direnci
- Yüksek HOMA-IR (>2.5) - Yüksek insülin direnci

Bu çalışmada hepatosteatoz evreleri arasında HOMA-IR düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0.358). Ancak evreler arasında farklılıklar gözlemlenmiştir. Evre 1 grubunda normal HOMA-IR değerine sahip birey oranı %68,3 olarak belirlenmiştir. Evre 2 grubunda bu oran daha düşük olup %58,5'tir. Evre 3 grubunda ise %59,5 olarak bulunmuş, bu değer kontrol grubuna yakındır (%70). Bu dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.591). Orta düzey insülin direnci (HOMA-IR 2–2.5 aralığı) olan birey sayısı, Evre 1 grubunda 0 kişi, Evre 2 grubunda 0 kişi, Evre 3 grubunda 1 kişi, kontrol grubunda ise 0 kişi olarak görülmüş ve oranlar %0–2 arasında saptanmıştır. Hepatosteatoz evrelerinde orta düzey insülin direnci sıklığı oldukça yakın bulunmuş ve bu kategoriye ait spesifik bir dağılım gözlenmemiştir. İnsülin direnci açısından yüksek risk taşıyan bireylerin oranı özellikle Evre 2 ve Evre 3 gruplarında artış göstermektedir (%41,5 ve %40,5). Evre 1 grubunda bu oran %31,7 iken, Kontrol Grubunda %30 olarak bulunmuştur. HOMA-IR değerleri hepatosteatoz gruplarında daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.358). Benzer şekilde, HOMA-IR'e göre yapılan sınıflamada da anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0.591).

KPA gruplarına göre irisin ve Fib-4 değerlerini göstermektedir. KPA grupları <5, 5-6 ve >6 olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda, karaciğer yağlanması ve fibrozisi olan hastalarda VKİ ve KPA gruplarına göre irisin ve Fib-4 değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Parametreler arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p<0,05 kabul edilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. KPA gruplarına göre irisin ve Fib-4 değerleri

			<5 (n=38)	**5-6 (n= 59)**	**>6 (n=27)**	**p**
İrisin (pg/mL)	Medyan IQR)		269,5 (234,5 -318,25)	275 (239 -330)	288 (244 -323)	0.653
Fib-4	Medyan (IQR)		0,6 (0,4 -0,85)	0,7 (0,6 -1)	0,6 (0,48 -0,7)	0.248
Fib-4 Grup	**Düşük**	n (%)	33 (86,8)	53 (89,8)	26 (96,3)	0.439
	Orta	n (%)	5 (13,2)	6 (10,2)	1 (3,7)	

Karaciğer Fibrozisi için Fibrozis-4 İndeksi, FIB-4

1. İrisin Değerleri:

KPA <5 grubunda irisin medyan değeri 269,5 pg/mL (234,5 pg/mL - 318,25 pg/mL) iken, KPA 5-6 grubunda 275 pg/mL (239 pg/mL - 330 pg/mL), ve KPA >6 grubunda 283 pg/mL (244 pg/mL - 323 pg/mL) olarak bulunmuştur. İrisin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p = 0,653). Bu durum, KPA değerine göre irisin düzeylerinin belirgin değişmediğini göstermektedir.

2. Fib-4 Değerleri:

KPA <5 grubunda Fib-4 medyan değeri 0,6 (0,4 - 0,85), KPA 5-6 grubunda 0,7 (0,6 - 1), ve KPA >6 grubunda 0,6 (0,48 - 0,7) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında Fib-4 değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p = 0,248). Bu bulgu, KPA değerine göre fibrozis göstergesi olan Fib-4'ün belirgin farklılık göstermediğini ifade etmektedir.

3. Fib-4 Grup Dağılımı:

KPA <5 grubunda düşük Fib-4 oranı %86,8, orta Fib-4 oranı %13,2 olarak bulunmuştur. KPA 5-6 grubunda düşük Fib-4 oranı %89,8, orta oran %10,2; KPA >6 grubunda ise düşük oran %96,3, orta oran %3,7 olarak kaydedilmiştir. Bu gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (p = 0,439), yani fibrozis gruplarının kPa'ya göre belirgin değişmediği gözlemlenmiştir.

VKİ grupları <25 kg/m^2, 25-30 kg/m^2 ve >30 kg/m^2 olarak sınıflandırılmıştır VKİ gruplarına göre KPA, irisin ve Fib-4 değerlerini karşılaştırmaktadır. VKİ grupları <25 kg/m^2, 25-30 kg/m^2 ve >30 kg/m^2 olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. VKİ gruplarına göre KPA, irisin ve Fib-4 değerleri

			<25 (n=48)	**25-30 (n= 37)**	**>30 (n=39)**	**p**
Kpa	Medyan (IQR)		5,7 (4,9 -6,275)	5,3 (4,8 -5,8)	5,7 (5,1 -6)	0.252
Kpa Grup	**<5**	n (%)	13 (27,1)	16 (43,2)	9 (23,1)	**0.044***
	5-6	n (%)	19 (39,6)	17 (45,9)	23 (59)	
	>6	n (%)	16 (33,3)	4 (10,8)	7 (17,9)	
İrisin (pg/mL)	Medyan (IQR)		289 (249 -334,5)	265 (228,5 -305)	275 (236 -319,5)	0.050
Fib-4	Medyan (IQR)		0,6 (0,4 -0,8)[a]	0,7 (0,6 -1)[a]	0,8 (0,6 -1,1)[b]	**0.001***
Fib-4 Grup	**Düşük**	n (%)	56 (98,2)	43 (95,6)	42 (79,2)	**0.001***
	Orta	n (%)	1 (1,8)	2 (4,4)	11 (20,8)	

a,b: aynı sütundaki ortalamalar birbirinden farklıdır (p<0,05). Ortak harf bulunmayan gruplar birbirlerinden farklıdır.

1. KPA Değerleri:

VKİ <25 kg/m^2 grubunda KPA medyan değeri 5,7 (4,9 - 6,275) olup, VKİ 25-30 kg/m^2 grubunda 5,3 (4,8 - 5,8), VKİ >30 kg/m^2 grubunda 5,7 (5,1 - 6) olarak bulunmuştur. Bu değerler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p = 0,252).

2. İrisin Değerleri:

VKİ <25 kg/m^2 grubunda irisin medyan değeri 289 pg/mL (249 pg/mL - 334,5 pg/mL), VKİ 25-30 kg/m^2 grubunda 265 pg/mL (228,5 pg/mL - 305 pg/mL), VKİ >30 grubunda 275 pg/mL (236 pg/mL - 319,5 pg/mL) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında irisin düzeyleri açısından sınırda anlamlı fark bulunmuştur (p = 0,050).

3. Fib-4 Değerleri:

VKİ <25 kg/m^2 grubunda Fib-4 medyan değeri 0,6 (0,4 - 0,8), VKİ 25-30 kg/m^2 grubunda 0,7 (0,6 - 1), VKİ >30 kg/m^2 grubunda 0,8 (0,6 - 1,1) olarak bulunmuştur. Fib-4 değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p = 0,001), özellikle VKİ >30 kg/m^2 grubunda fibrozis riskinin arttığı gözlemlenmiştir.

4. Fib-4 Grup Dağılımı:

VKİ <25 kg/m^2 grubunda düşük oran %98,2, orta oran %1,8; VKİ 25-30 kg/m^2 grubunda düşük oran %95,6, orta oran %4,4; VKİ >30 kg/m^2 grubunda düşük oran %79,2, orta oran %20,8 olarak bulunmuştur. Bu dağılımlar arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p = 0,001). Obezite grubunda orta düzey fibrozis riskinin daha yüksek olması dikkat çekicidir.

Korelasyon Analizi, yaş, VKİ, KPA, irisin, HbA1c, lipid profili ve karaciğer enzimleri gibi parametreler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Korelasyon analizi

		Yaş	VKİ	KPA	İrisin	HbA1c	Trigliserit	Total Kolesterol	LDL	HDL	AST	ALT	Fİb-4 Skoru
VKİ (kg/m^2)	Correlation Coefficient	0,133											
	Sig. (2-tailed)	0,099											
KPA	Correlation Coefficient	0,157	0,030										
	Sig. (2-tailed)	0,081	0,738										
İrisin (pg/ml)	Correlation Coefficient	**-0,175***	-0,146	-0,006									
	Sig. (2-tailed)	**0,030**	0,069	0,947									
HbA1c(%)	Correlation Coefficient	**0,581****	0,071	**0,323****	**-,172***								
	Sig. (2-tailed)	**0,001**	0,379	**0,000**	**0,032**								
TG (mg/dl)	Correlation Coefficient	0,018	**0,323****	-0,058	-0,079	-0,134							
	Sig. (2-tailed)	0,826	**0,001**	0,521	0,330	0,096							
Total Kolesterol	Correlation Coefficient	0,046	**0,260****	**-0,190***	-0,007	-0,030	**0,449****						
	Sig. (2-tailed)	0,573	**0,001**	**0,035**	0,930	0,712	**0,001**						
LDL(mg/dl)	Correlation Coefficient	0,089	**0,277****	-0,174	-0,039	-0,015	**0,425****	*0,771***					
	Sig. (2-tailed)	0,268	**0,001**	0,053	0,632	0,856	**0,001**	*0,001*					
HDL(mg/dl)	Correlation Coefficient	0,005	-0,021	0,066	0,041	0,055	**-0,429****	0,076	**-0,196***				
	Sig. (2-tailed)	0,951	0,792	0,469	0,615	0,497	**0,001**	**0,345**	**0,014**				
AST(U/L)	Correlation Coefficient	-0,018	0,060	-0,085	**-0,220****	-0,056	**0,165***	**0,213****	**0,292****	**-,192***			
	Sig. (2-tailed)	0,824	0,457	0,351	**0,006**	0,488	**0,040**	**0,008**	**0,001**	**0,017**			
ALT(U/L)	Correlation Coefficient	0,024	**0,230****	-0,061	**-0,242****	-0,023	**0,198***	**0,279****	**0,370****	**-0,212****	**0,842****		
	Sig. (2-tailed)	0,772	**0,004**	0,498	**0,002**	0,778	**0,013**	0,001	**0,001**	**0,008**	**0,001**		
Fİb-4 Skoru	Correlation Coefficient	-0,113	**0,315****	0,053	**-0,424****	-0,074	**0,254****	0,148	**0,217****	-0,114	**0,364****	**0,288****	
	Sig. (2-tailed)	0,161	**0,001**	0,560	**0,001**	0,359	**0,001**	0,066	**0,007**	0,157	**0,001**	**0,001**	
Homa İndeksi	Correlation Coefficient	0,036	**,543****	0,065	**-,213****	0,036	**0,453****	**0,163***	**0,277****	**-0,346****	**0,243****	**0,409****	**0,292****
	Sig. (2-tailed)	0,653	**0,001**	0,472	**0,008**	0,657	**0,001**	**0,043**	**0,001**	**0,001**	**0,002**	**0,001**	**0,001**

TG, Trigliserid; LDL, Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL, Yüksek yoğunluklu lipoprotein;AST, Aspartat Aminotransferaz; Alanin aminotransferaz, ALT; Karaciğer Fibrozisi için Fibrozis-4 İndeksi, FIB-4

1. Demografik ve Metabolik Parametreler:

Yaş – HbA1c (ρ = 0,581; p <0,001): Güçlü-pozitif ilişki, ileri yaşın glisemik bozuklukla paralel arttığını gösterir. Yaşlı hepatosteatoz hastalarında diyabet riski daha yüksek olabilir. Yaş – İrisin (ρ = –0,175; p = 0,030)

2. Obezite ve Lipid Parametreleri:

VKİ – TG (ρ = 0,323; p = 0,001): Orta-pozitif ilişki, obezitenin dislipidemi riskini artırdığını gösterir. VKİ – LDL (ρ = 0,277; p = 0,001): Zayıf-orta pozitif ilişki, yüksek VKİ ile LDL düzeylerinde hafif artış gözlenmiştir.

3. İrisin ve Karaciğer Fibrozisi:

İrisin – Fib-4 (ρ = –0,424; p <0,001): Orta-negatif ilişki, düşük irisin düzeyleri yüksek fibrozis ile ilişkilidir. İrisin düzeylerinin korunması, karaciğer sağlığı açısından önemli olabilir. İrisin – ALT (ρ = –0,242; p = 0,002): Zayıf-negatif ilişki, irisin düzeyindeki düşüşün karaciğer hücre hasarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.

4. Glisemik Kontrol ve Karaciğer Enzimleri:

HbA1c – ALT (ρ = 0,242; p = 0,002): Zayıf-orta pozitif ilişki, uzun süreli glisemik kontrol bozukluğunun karaciğer hasarına katkıda bulunduğunu göstermektedir. kPa – HbA1c (ρ = 0,323; p <0,001): Orta-pozitif ilişki, karaciğer sertleşmesi ile glisemik disfonksiyon arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir.

5. Lipid Parametreleri Arasındaki İlişkiler:

Trigliserit – Total Kolesterol (ρ = 0,449; p <0,001): Orta-yüksek pozitif ilişki, dislipideminin ortak metabolik yolaklardan kaynaklandığını göstermektedir. LDL – Total Kolesterol (ρ = 0,771; p <0,001): Güçlü-pozitif ilişki, LDL düzeylerinin total kolesterolün ana belirleyicisi olduğunu göstermektedir.

6. Karaciğer Enzim İlişkileri:

AST – ALT (ρ = 0,842; p <0,001): Güçlü-pozitif ilişki, iki karaciğer enzimi birlikte yükselmektedir. Fib-4 – ALT (ρ = 0,288; p <0,001): Orta-pozitif ilişki, karaciğer fibrozisi ilerledikçe ALT değerlerinin arttığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

NAFLD tanısı olan toplam 125 birey ile 30 sağlıklı kontrol grubunun alındığı çalışmamızda, serum irisin düzeyleri ile karaciğer sertliğini değerlendiren noninvaziv elastografi skorları karşılaştırılarak metabolik parametrelerle ilişkilerini değerlendirildi. Serum irisin düzeyinin NAFLD patofizyolojisinde belirteç olabileceği ancak, irisin düzeyi ile elastografi ile ölçülen karaciğer sertliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü.

NAFLD, karaciğerde steatozun varlığıyla tanımlanan ve artan obezite ile tip 2 DM prevalansı nedeniyle dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir ve küresel prevalansının %25'e ulaştığı tahmin edilmektedir.(26) NAFLD, basit steatozdan nonalkolik steatohepatit (NASH), fibrozis ve siroza kadar ilerleyebilen bir spektruma sahiptir. Patogenezinde insülin direnci, lipotoksisite, inflamasyon ve oksidatif stres gibi birçok mekanizma rol almaktadır. NAFLD' nin invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi, biyopsi ihtiyacını azaltmak ve hasta yönetimini kolaylaştırmak açısından oldukça önemlidir (119).

Çalışmamızda kullanılan SWE, yüksek doğruluk oranları ile NAFLD evrelemesinde etkili bulunmuştur (120). Elastografi ile değerlendirilen karaciğer sertliği, fibrozisin derecesini invazif olmayan bir şekilde gösterebilmesi açısından önemlidir. Çalışmamızda kullanılan bu teknik NAFLD tanılı hastalarda fibrozisin erken dönemdeki tespiti için güvenilir bir yöntem olduğunu görülmektedir (121).

Serum irisin düzeyleri ile elastografi sonuçları arasındaki negatif korelasyon, hastalık şiddetinin artmasıyla birlikte irisin seviyelerinde belirgin bir azalma olduğunu göstermektedir. Ancak, çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında irisin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, irisin düzeylerinin yalnızca yağlanma derecesine bağlı olarak değişmediğini, hastalığın farklı evrelerinde veya metabolik fenotiplere göre daha anlamlı değişimler gösterebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmada gruplar yaş açısından farklılık göstermekte olup , bu da serum irisin düzeyleri üzerinde yaşa bağlı fizyolojik etkilerle de serum irisin düzeyinde değişme olabileceğini akla getirmektedir. Literatürdeki

çalışmalarda irisin düzeylerinin fibrozis ilerledikçe azaldığı ve bunun metabolik stresle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Zhang ve arkadaşları tarafından hayvan modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada irisin takviyesi ile hepatosteatozda belirgin azalma sağladığını ve glukoz metabolizmasını iyileştirdiğini ortaya koymuştur (122). Armandi ve arkadaşları ise çalışmalarında NAFLD spektrumunda irisin düzeylerinin fibrozis ilerledikçe azaldığını ve bu azalmanın kas-kaynaklı hormonal regülasyonun bozulmasına bağlı olabileceğini öne sürmüştür (123). Polyzos ve ekibinin biyopsi ile kanıtlanmış nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda irisin düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırdığı çalışmada serum irisin düzeyinin NAFLD tanılı hastalarda daha düşük olduğu gözlenmiştir (124). W. Zhu ve arkadaşlarının fare modeli kullanarak yaptıgı egzersizle indüklenen serum irisin düzeyi ve irisinin karaciğerdeki koruyucu etkisini inceleyen çalısmasında ise irisinin inflamatuar yolakları bloke ederek NAFLD tedavisinde potansiyel bir tedavi olabileceğini göstermiştir (125). Bu veriler bize irisin düzeylerinin NAFLD'nin seyrini yansıtabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hepatosteatoz evresi ilerledikçe serum irisin düzeyinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Bu durum, irisin hormonunun karaciğer yağlanmasının ilerleyişiyle ters orantılı seyrettiğini ve ileri evrelerde potansiyel olarak metabolik disfonksiyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.Literatürde, ilerleyici fibrozis ile irisin düzeylerinde anlamlı azalma olduğu belirtililen çalışmalar mevcuttur. Serum irisin düzeyinin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığındaki önemi üzerine yapılan çalışmalarda, irisin düzeyinin karaciğer fibrozis evresi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Örneğin, Choi ve arkadaşları NAFLD'li bireylerde serum irisin düzeyinin, hepatik yağlanma derecesi arttıkça azaldığını göstermiştir (126). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında, irisin takviyesinin hepatosteatozu azalttığı ve glukoz dengesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmada irisin'in NAFLD'de yalnızca tanı değil aynı zamanda tedaviye yönelik potansiyel taşıdığı da görülmektedir (122). Hepatosteatoz evreleri arasında serum irisin düzeylerinde anlamlı farklılıklar bulunması, serum irisin düzeyinin karaciğer yağlanma derecesi ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular ışığında, serum irisin düzeyinin metabolik ve sistemik hadiselere ek olarak hepatik dokuya özgü patolojik süreçleri de gösterebilen bir

biyobelirteç olma potansiyeli taşıdığını da düşündürmektedir. Bu bulgular ışığında serum irisin düzeylerinin NAFLD progresyonu, insülin direnci ve fibrotik süreçlerle ilişkisinin netleştirilmesi için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

FIB-4 skoru, trombosit sayısı, ALT ve AST ve yaş paramertelerine dayanır. Çalışmamızda FIB-4 ile irisin arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum, daha önceki çalışmlarla da desteklenen ,artan fibrozis derecesiyle birlikte irisin düzeyinin azaldığını ve irisin'in fibrozis ilerlemesini yansıtabilen bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir (127). Bu sınıflandırma karaciğer dokusunda fibrozis derecesini noninvaziv olarak belirlemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bulgularımıza göre, kPa değeri 6'nın üzerinde olan grupta ortalama serum irisin düzeyleri, kPa değeri 5-6 aralığında olan ve 5'in altında olan diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç, fibrozis ilerledikçe irisin düzeylerinin azaldığını göstermektedir.

Serum irisin düzeyinin, kas kaynaklı bir miyokin olması nedeniyle sistemik inflamasyon, insülin direnci ve metabolik stresle doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Karaciğerde fibrozis süreci ilerledikçe , oksidatif stres ,hepatosit hasarı, ve inflamasyon da artmaktadır ve bu süreçler serum irisin sentezini ve salınımını dolaylı yoldan baskılamaktadır . Benzer şekilde Chen ve arkadaşları, ileri evre karaciğer fibrozisi olan bireylerde irisin düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir (128).

Özellikle KPA skoru >6 kPa olan grupta serum irisin düzeyinin düşük görülmesi, fibrozisin sadece histopatolojik değil, biyokimyasal yansımalarının da olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular ışığında serum irisin düzeylerinin fibrozisin noninvaziv belirteç olarak kullanılabilirliği artmaktadır. Ayrıca, bu bulgular eşliğinde, elastografi gibi görüntüleme yöntemlerinin serum irisin düzeyiyle desteklenmesinin tanı ve izlem süreçlerinde daha anlamlı sonuçlar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ayrıca, 5–6 kPa aralığında yer alan bireylerdeki irisin düzeyleri ile ≤5 kPa olan grup arasında belirgin bir fark izlenmemiştir. Bu durum, erken evre fibrozis gelişimi sırasında irisin düzeylerinin anlamlı şekilde değişmediğini; ancak kPa düzeyinin 6'nın üzerinde belirgin azalma gösterdiğini düşündürmektedir. Bu eşik değer, klinik karar algoritmalarında irisin düzeylerinin destekleyici rol oynaması açısından önemlidir. KPA skorunun 6'nın üzerinde olan hasta grubunda irisin düzeylerinin anlamlı olarak düşük bulunması, irisinin fibrozis progresyonunu biyokimyasal düzeyde gösterdiği ve noninvaziv tanısal süreçlerle birlikte değerlendirilmesinin klinik fayda sağlayabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, elastografi skorları ve irisin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olmakla birlikte, Polyzos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, elastografi ile karaciğer fibrozisinin derecelendirilebildiği ve irisin düzeyinin fibrozis şiddeti ile ters orantılı olabileceği öne sürülmektedir (124). Serum irisin düzeyleri ile elastografi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamış olsa da, NAFLD'nin metabolik temelleri ve irisin'in fizyopatolojideki yeri göz önünde bulundurulduğunda elde edilen bulguların dikkatle yorumlanması gerektiği düşünülmektedir.

HOMA-IR, insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan en yaygın ölçütlerden biridir. Çalışmamızda, evre 1 hepatosteatoz gurubundaki hastaların %68'i normal HOMA-IR düzeyine sahiptir. Evre 2'de bu oran %58, evre 3'te ise 59,5 olarak bulunmuş olup HOMA-IR ortalaması %70 olan kontrol grubundaki ortalamaya yakındır. Çalışmamız da hepatosteatozun erken evrelerinde insülin direncinin daha az belirgin olduğunu ve seçilen hastaların çoğunluğunun normal/normale yakın insülin duyarlılığına sahip olduğunu görmekteyiz. Orta düzey insülin direnci olarak tanımlanan HOMA-IR değeri 2-2,5 arasında olan bireylerin oranı ise tüm gruplarda oldukça düşüktür.Hepatosteatoz evrelerinde orta düzey insülin direnci sıklığı oldukça yakın bulunmuş ve bu kategoriye ait spesifik bir dağılım gözlenmemiştir. Orta düzey insülin direncine sahip bireylerin oranının düşük olması, bu aralığın geçiş bölgesi olduğunu ve hastalığın progresyonunda belirleyici bir nokta olmadığını düşündürmektedir. İnsülin direnci açısından yüksek risk taşıyan bireylerin oranı

özellikle evre 2 ve evre 3 gruplarında artış göstermektedir (%41,5 ve %40,5). Evre 1 grubunda bu oran %31,7 iken, kontrol grubunda %30 olarak bulundu. Bu veriler eşliğinde, hepatosteatozun ileri evrelerinde insülin direncinin daha yaygın olduğunu ancak bu durumun özellikle evre 3'te belirgin hale geldiğini görmekteyiz. HOMA-IR değerleri hepatosteatoz gruplarında daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, HOMA-IR'e göre yapılan sınıflamada da anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bu veriler, insülin direncinin hepatosteatozla ilişkili olabileceğini göstermekte, fakat istatistiksel düzeyde desteklenmemektedir.

Ayrıca HOMA-IR ile VKİ arasında güçlü , ALT ile orta düzey korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, obezitenin ve karaciğer hücre hasarının insülin direnci gelişimiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. HOMA-IR ile irisin arasında ise zayıf-negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu ile insülin direncinin artmasıyla birlikte irisin düzeyinin azalabileceğini ve irisin'in insülin duyarlılığını artırıcı etkisinin NAFLD patofizyolojisinde önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Moreno-Navarrete ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da obez erkeklerde irisin düzeylerinin insülin direnci ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür (129). Lizhi Tang ve arkadaşlarının serum irisin düzeyinin metabolik faktörlerle ilişkisini araştırdığı çalışmasında HOMA-IR düzeyi 2.5 mg/dl üzerinde olan bireylerde serum irisin düzeyinin daha düşük olduğu izlendi (130). Ancak serum irisin düzeyi ile HOMA-IR düzeyi arasında pozitif korelasyon izlenen çalışmalar da mevcuttur (131).

Çalışmamızda yaşla birlikte FIB-4 skorundaki artış izlenmiştir. Bu durum sadece yaşın FIB-4 formülündeki parametre oluşundan dolayı değil, yaşla ilerledikçe fibrotik süreçlerin de ilerlemesi ile bağdaştırılabilir. Hasta bireyler ve kontrol grubunda yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Yaş ortalaması yüksek olan grupta HbA1c ve fib-4 skoru da anlamlı yüksek saptandı.Bu bulgular bize yaşla birlikle fib-4 skoru ve hba1c değerinde artış olabileceğini göstermektedir. Shiba ve arkadaşlarının çalışmasında, Japon popülasyonu üzerinde yapılan analizde yaş gruplarına göre FIB-4 cut off değerlerinin değiştiği gösterilmiştir. 60 yaş altı bireylerde düşük risk için <1.3 değeri uygunken, 60 yaş üstünde bu sınır 2.0'a yükselmiştir. Bu durum yaşla birlikte FIB-4'teki fizyolojik artışı yansıtmaktadır (132). Sugiyama ve

arkadaşlarının toplum genelinde fib-4 skorunun dağılımını araştırdığı çalışmada, 70 yaş üzerindeki popülasyonun %16,4'ünde fib-4 skoru yüksek bulundu (133). Yoshida çalışmasında, 70 yaş ve üzerindeki bireylerde FIB-4 skorunun ileri yaşla birlikte belirgin şekilde arttığı, 80 yaş üstü bireylerde yüksek FIB-4 (>2.67) oranının %34'e ulaştığı belirtilmiştir (134).Ayrıca, Davidson ve arkadaşları yaşlı bireylerde HbA1c düzeylerinin genç bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (135). Selvin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde HbA1c değerlerinin yaş ile birlikte hafif yükselme eğiliminde olduğunu ancak klinik yorumlamada yaşa bağlı referans aralıklarının göz önünde bulundurulması gerektiğini önermektedir (136). Yaşın FIB-4 skoru üzerindeki etkisinin yanıltıcı sonuçlar doğurabileceği ve klinik karar süreçlerinde dikkatli yorumlanması gerektiği unutulmamalıdır.

NAFLD sıklığı obezite ile artmakta olup, artan yağ doku miktarı karaciğer yağlanmasını doğrudan etkileyen insülin direnci ,serbest yağ asidi akışı ve inflamatuar mediatörlerin artışı gibi mekanizmalarla hastalık şiddetini artırmaktadır (137). Bugianesi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, artan VKİ ile NAFLD şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmış ve VKİ'nin hastalık evrelemesinde anlamlı oldugunu göstermiştir (138). Çalışmamızda VKİ bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. VKİ değerleri tüm gruplarda benzer olup 27–28 kg/m² olarak izlenmiştir. Katılımcılar fazla kilolu-obez aralığında yer almaktadır.VKİ ile serum irisin düzeyleri arasında zayıf-negatif korelasyon gözlenmekle birlikte bu ilişki istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Ancak VKİ grupları karşılaştırıldığında, <25 kg/m² grubunda irisin düzeylerinin daha yüksek olduğu ve VKİ arttıkça irisin düzeyinde düşüş eğilimi olduğu görülmüştür. Bu bulgu, VKİ ile irisin düzeyleri arasında sınırda istatistiksel anlamlı bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Çinli bireyler üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında ; baştaki irisin düzeylerinin VKİ ile doğrudan ilişkili olmadığı, ancak irisin seviyesi yüksek olan bireylerde VKİ artışının anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. (139)

Bu bulgular eşliğinde VKİ, NAFLD 'de tanısal ve prognostik değer taşıyan önemli bir klinik parametre olarak ele alınabilir.

HbA1c, ortalama plazma glukoz düzeylerini yaklaşık üç aylık sürede yansıtan ve yaygın olarak diyabet taramasında kullanılan bir biyobelirteç olup son yıllarda yapılan çalışmalar HbA1c düzeylerinin glisemik kontrolle birlikte hepatik insülin direnci ve kronik inflamasyon ile de ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (138) . Çalışmamızda, ileri evre hepatosteatoz gruplarında (Evre 2 ve özellikle Evre 3) medyan HbA1c değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, çalışmamızda HbA1c düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Örneğin, Evre 3 grubunun medyan HbA1c'si yaklaşık olarak %6,5 iken kontrol grubunda medyan HbA1c yaklaşık %5,2 olarak istatistiksel açıdan anlamlı izlendi. Ayrıca Evre 3 hastalarının HbA1c düzeyi, Evre 1 grubundan da anlamlı derecede daha yüksekti. Evre 1 hastalarının HbA1c değerleri ise kontrol grubu ile benzer olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar, hepatosteatozun ilerlemesiyle birlikte uzun dönem kan glukoz kontrolünün (HbA1c) belirgin biçimde bozulduğunu göstermektedir. Masroor ve arkadaşlarının ultrason ile tanı almış nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıa sahip 450 hastada yaptığı çalışmada HbA1c düzeyleri ile hepatosteatoz şiddeti arasında pozitif korelasyon saptamıştır (140). 2021 Kore klinik gözleminde de biyopsi ile doğrulanmış NAFLD hastalarında HbA1c düzeyindeki artış fibrozis ve hepatosteatoz evresi ile anlamlı pozitif ilişki göstermiştir (141).

NAFLD'li bireylerde, glukoz metabolizmasındaki bozulmaların erken dönemde HbA1c değerlerine yansıdığı ve bu parametrenin hepatik steatoz şiddetiyle paralellik gösterebileceği bildirilmiştir (142). Bu bulgular, çalışmamızda HbA1c'nin NAFLD'li bireylerde metabolik bozulmanın önemli bir göstergesi olarak ele alınmasını desteklemektedir.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden birisi ise elastografi ile irisin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi ve metabolik parametrelerle korelasyon analizinin yapılmış olmasıdır Fibrozis ve metabolik stres göstergesi olarak hem biyokimyasal hem de elastografik parametrelerin kullanılması, çalışmanın multidisipliner niteliğini güçlendirmiştir.Yaş, VKİ, KPA, HbA1c, lipid profili ve karaciğer enzimleriyle olan ilişkilerin Spearman korelasyon analiziyle detaylı biçimde incelenmesi, çok yönlü bir bakış açısı sunmuştur.

Elastografi skorundaki artışın, fibrozis dışında enflamasyon, konjesyon veya steatoz gibi durumlardan da etkilenebilmesi ve bu durum elastografi skorlarının yorumunu güçleştirmesi, Fib-4 ve KPA kullanılarak noninvazif değerlendirme yapılmış olması ancak karaciğer biyopsisi gibi altın standart yöntemle doğrulama yapılamamış oluşu, örneklem sayısının görece düşük olması, prospektif değil kesitsel oluşu ve irisin düzeylerinin birçok çevresel faktörden etkilenebilmesi, sonuçların genellenebilirliğini sınırlayabilmesi ise çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerindendir.

Öncelikle örneklem sayısının sınırlı olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca çalışmamız kesitsel olup, neden-sonuç ilişkisi kurulamamaktadır. Serum irisin düzeyleri; fiziksel aktivite düzeyi, beslenme alışkanlıkları, sirkadiyen ritim gibi çevresel faktörlerden etkilenebileceği için bu değişkenlerin tam olarak kontrol altına alınamaması sonuçları etkileyebilmektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular NAFLD hastalarında irisin düzeylerinin hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu ve elastografi ile elde edilen karaciğer sertliği skorlarının biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. İrisin, invazif olmayan bir biyobelirteç olarak NAFLD tanısında ve seyrinde potansiyel taşıyabilir. Ancak bu ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için geniş örneklemli, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışmamızda, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tanılı bireylerde serum irisin düzeyleri ile elastografi bulguları ve metabolik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bulgularımız, serum irisin düzeylerinin NAFLD'lı hastalarda elastografi ile değerlendirilen fibrozis derecesi ile doğrudan bir korelasyon göstermediğini ancak glisemik kontrol ve metabolik bozulmalarla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur.

İrisin düzeyi ile elastografi skorları, lipid profili ve fibrotik belirteçler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte HbA1c düzeylerinin hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olması, irisin düzeylerinin metabolik stres ve glisemik disfonksiyonla ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Düşük irisin düzeyleri fibrozis ve hepatik enzim yüksekliği ile bağlantılı oluşu irisin yüksekliğinin fibrozis açısından koruyucu olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, irisin düzeyinin tek başına noninvaziv bir tanısal biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini destekleyecek güçlü bir kanıt elde edilmemiştir. Ancak; irisin ilerleyen fibrotik süreçler öncesinde ortaya çıkan metabolik süreçlerde . progresyonu göstermede anlamlı olabilir. Fakat daha büyük örneklemlerde, ileri evre hastalık grupları dahil edilerek, prospektif çalışmalarla da değerlendirilmesi gerekmektedir.

Ayrıca, noninvaziv görüntüleme yöntemleriyle birlikte biyobelirteçlerin birlikte değerlendiirilmesi NAFLD tanısında ve evrelemesinde klinik karar süreçlerine katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Lakshman R, Shah R, Reyes-Gordillo K, Varatharajalu R. Synergy between NAFLD and AFLD and potential biomarkers. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2015;39:S29-S34.
2. Peksen C, Aktokmakyan T, Savas O, Ediz B, Sumer A. Comparison of laparoscopic evaluation of hepatosteatosis with ultrasound findings. European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2023;27(19).
3. Lăpădat A, Jianu I, Ungureanu B, Florescu L, Gheonea D, Sovaila S, et al. Non-invasive imaging techniques in assessing non-alcoholic fatty liver disease: a current status of available methods. Journal of medicine and life. 2017;10(1):19.
4. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J, et al. Irisin in metabolic diseases. Endocrine. 2018;59:260-74.
5. Slate-Romano JJ, Yano N, Zhao TC. Irisin reduces inflammatory signaling pathways in inflammation-mediated metabolic syndrome. Molecular and cellular endocrinology. 2022;552:111676.
6. Ludwig J, Viggiano TR. Nonalcoholic steatohepatitis Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clinic Proceedings. 1980;55(7):434-8.
7. Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. Cleve Clin J Med. 2008;75(10):721-8.
8. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatology. 2006;43(S1):S99-S112.
9. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology. 1999;29(3):664-9.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57.
11. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. Obesity Reviews. 2010;11(6):430-45.

12. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, Price LL, Gramlich T, Mayes J, et al. Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. Liver Transplantation. 2001;7(9):797-801.
13. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003;37(4):917-23.
14. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. Hepatology. 2010;51(5):1820-32.
15. Duvnjak M, Lerotić I, Baršić N, Tomašić V, Jukić LV, Velagić V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. World journal of gastroenterology: WJG. 2007;13(34):4539.
16. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004;40(6):1387-95.
17. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023;77(4):1335-47.
18. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2008;103(9):2263-71.
19. Zhang X, Heredia NI, Balakrishnan M, Thrift AP. Prevalence and factors associated with NAFLD detected by vibration controlled transient elastography among US adults: Results from NHANES 2017–2018. PloS one. 2021;16(6):e0252164.
20. Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. Journal of Hepatology. 2023;79(2):287-95.
21. Arrese M, Feldstein AE. NASH-related cirrhosis: an occult liver disease burden. Wiley Online Library; 2017. p. 84-6.

22. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The lancet. 2012;380(9859):2095-128.
23. Cause G, Age S. by Country and by Region, 2000–2019. WHO. 2020.
24. Silverman J, Pories W, Caro J. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity. Clinical, pathological, and biochemical considerations. Pathology annual. 1989;24:275-302.
25. Jinjuvadia R, Antaki F, Lohia P, Liangpunsakul S. The association between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic abnormalities in the United States population. Journal of clinical gastroenterology. 2017;51(2):160-6.
26. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84.
27. Onur Aİ. Psoriatik hastalarda yağlı karaciğer ve metabolik sendrom sıklığı [Uzmanlık Tezi]: İstanbul Medeniyet Üniversitesi; 2019.
28. Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Suman A, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2017;65(4):1132-44.
29. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. The Journal of clinical investigation. 2019;129(10):3990-4000.
30. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Alkhouri N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2019;16(9):517-30.
31. Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, Mancina R, Cespiati A, Petta S, et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. Journal of internal medicine. 2018;283(4):356-70.
32. Sanyal AJ, Campbell–Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology. 2001;120(5):1183-92.

33. Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2003;38(1):244-51.
34. Hruszkewycz AM. Evidence for mitochondrial DNA damage by lipid peroxidation. Biochemical and biophysical research communications. 1988;153(1):191-7.
35. Chen J, Schenker S, Frosto TA, Henderson GI. Inhibition of cytochrome c oxidase activity by 4-hydroxynonenal (HNE): role of HNE adduct formation with the enzyme subunits. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 1998;1380(3):336-44.
36. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. New England Journal of Medicine. 2002;346(16):1221-31.
37. Machado MV, Michelotti GA, de Almeida Pereira T, Boursier J, Kruger L, Swiderska-Syn M, et al. Reduced lipoapoptosis, hedgehog pathway activation and fibrosis in caspase-2 deficient mice with non-alcoholic steatohepatitis. Gut. 2015;64(7):1148-57.
38. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2014;59(4):1406-14.
39. Rensen SS, Slaats Y, Driessen A, Peutz-Kootstra CJ, Nijhuis J, Steffensen R, et al. Activation of the complement system in human nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2009;50(6):1809-17.
40. Machado M, Michelotti G, Jewell M, Pereira T, Xie G, Premont R, et al. Caspase-2 promotes obesity, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Cell death & disease. 2016;7(2):e2096-e.
41. Tajiri K, Shimizu Y, Tsuneyama K, Sugiyama T. Role of liver-infiltrating CD3+ CD56+ natural killer T cells in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. European journal of gastroenterology & hepatology. 2009;21(6):673-80.
42. Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J, Jans A, Bieghs V, Driessen A, et al. Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis. The American journal of pathology. 2009;175(4):1473-82.

43. Rosso C, Caviglia GP, Birolo G, Armandi A, Pennisi G, Pelusi S, et al. Impact of PNPLA3 rs738409 polymorphism on the development of liver-related events in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2023;21(13):3314-21. e3.
44. Berk PD, Verna EC. Nonalcoholic fatty liver disease: lipids and insulin resistance. Clinics in liver disease. 2016;20(2):245-62.
45. Nassir F, Rector RS, Hammoud GM, Ibdah JA. Pathogenesis and prevention of hepatic steatosis. Gastroenterology & hepatology. 2015;11(3):167.
46. Leamy AK, Egnatchik RA, Young JD. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. Progress in lipid research. 2013;52(1):165-74.
47. Estadella D, da Penha Oller do Nascimento CM, Oyama LM, Ribeiro EB, Damaso AR, de Piano A. Lipotoxicity: effects of dietary saturated and transfatty acids. Mediators of inflammation. 2013;2013(1):137579.
48. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Clinics in liver disease. 2018;22(1):23-37.
49. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of gastroenterology. 2013;48:434-41.
50. Gan L, Xiang W, Xie B, Yu L. Molecular mechanisms of fatty liver in obesity. Frontiers of medicine. 2015;9:275-87.
51. Ota T, Gayet C, Ginsberg HN. Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents. The Journal of clinical investigation. 2008;118(1):316-32.
52. Villanueva CJ, Monetti M, Shih M, Zhou P, Watkins SM, Bhanot S, et al. Specific role for acyl CoA: Diacylglycerol acyltransferase 1 (Dgat1) in hepatic steatosis due to exogenous fatty acids. Hepatology. 2009;50(2):434-42.
53. Loomba R, Mohseni R, Lucas KJ, Gutierrez JA, Perry RG, Trotter JF, et al. TVB-2640 (FASN inhibitor) for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: FASCINATE-1, a randomized, placebo-controlled phase 2a trial. Gastroenterology. 2021;161(5):1475-86.

54. Murphy SK, Yang H, Moylan CA, Pang H, Dellinger A, Abdelmalek MF, et al. Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2013;145(5):1076-87.
55. Richardson MM, Jonsson JR, Powell EE, Brunt EM, Neuschwander–Tetri BA, Bhathal PS, et al. Progressive fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: association with altered regeneration and a ductular reaction. Gastroenterology. 2007;133(1):80-90.
56. Falck-Ytter Y, Younossi ZM. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Seminars in liver disease. 2001;21(01):017-26.
57. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. 2010;53(2):372-84.
58. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1999;30(6):1356-62.
59. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. Annals of hepatology. 2007;6(3):161-3.
60. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Clinics in liver disease. 2004;8(3):521-33.
61. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology. 2008;48(3):792-8.
62. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology. 2003;37(6):1286-92.
63. Br B. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology. 1994;107:1103-9.
64. Wong VS, Wong GH, Tsang SC, Hui A, Chan AH, Choi PL, et al. Metabolic and histological features of non-alcoholic fatty liver disease patients with

different serum alanine aminotransferase levels. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2009;29(4):387-96.

65. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. American journal of epidemiology. 2013;178(1):38-45.
66. Noguchı H, Tazawa Y, Nıshınomıya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. Pediatrics International. 1995;37(5):621-5.
67. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. Annals of internal medicine. 2013;158(11):807-20.
68. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. Journal of hepatology. 2006;44(3):462-74.
69. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38(2):518-26.
70. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clinical gastroenterology and hepatology. 2009;7(10):1104-12.
71. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease–a global public health perspective. Journal of hepatology. 2019;70(3):531-44.
72. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2013;145(4):782-9. e4.
73. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41(6):1313-21.

74. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology. 2007;45(4):846-54.
75. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. Gastroenterology. 2016;150(3):626-37. e7.
76. Stefanska A, Bergmann K, Suwała S, Mankowska-Cyl A, Kozinski M, Junik R, et al. Performance Evaluation of a Novel Non-Invasive Test for the Detection of Advanced Liver Fibrosis in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. Metabolites. 2024;14(1):52.
77. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. Journal of hepatology. 2009;51(3):433-45.
78. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023;77(5):1797-835.
79. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, Rosen C, et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. Gastroenterology. 2006;131(4):1057-63.
80. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023;78(6):1966-86.
81. Chan A, Patel K, Naggie S. Genotype 3 infection: the last stand of hepatitis C virus. Drugs. 2017;77:131-44.
82. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. Annals of the new York Academy of Sciences. 2010;1184(1):173-87.
83. Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill

patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2022;46(1):12-41.

84. Zhang X, Ouyang J, Thung SN. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. Clinics in liver disease. 2013;17(4):547-64.
85. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2015;61(6):619-25.
86. Peretti N, Sassolas A, Roy CC, Deslandres C, Charcosset M, Castagnetti J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. Orphanet journal of rare diseases. 2010;5:1-13.
87. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. World journal of gastroenterology. 2017;23(47):8263.
88. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. BMC gastroenterology. 2021;21:1-7.
89. Kiyak A, Elibol S, Barutcu O, Saruc M, Tozun N. Subtracted Adulthood Mass Index-a new index to predict NAFLD risk in non-obese individuals. 2021;2(1):26.
90. Alam MS, Kamrul-Hasan A, Kalam ST, Rahman SM, Hoque MI, Islam MB, et al. Liver stiffness measurement by using transient elastography in Bangladeshi patients with type 2 diabetes mellitus and ultrasonography-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2021:3089-96.
91. Cui X-W, Friedrich-Rust M, De Molo C, Ignee A, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF. Liver elastography, comments on EFSUMB elastography guidelines 2013. World journal of gastroenterology: WJG. 2013;19(38):6329.
92. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound

elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. 2013;34(02):169-84.

93. Bavu É, Gennisson J-L, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. Ultrasound in medicine & biology. 2011;37(9):1361-73.
94. Dietrich C, Cantisani V. Current status and perspectives of elastography. European journal of radiology. 2014;83(3):403-4.
95. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja Oa, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. 2013;34(03):238-53.
96. Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale RW, Trahey GE. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. The Journal of the Acoustical Society of America. 2001;110(1):625-34.
97. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005;128(2):343-50.
98. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrasonic imaging. 1991;13(2):111-34.
99. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). Journal of hepatology. 2010;53(6):1013-21.
100. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. J Gastrointestin Liver Dis. 2009;18(3):303-10.

101. Nightingale K, Bentley R, Trahey G. Observations of tissue response to acoustic radiation force: opportunities for imaging. Ultrasonic imaging. 2002;24(3):129-38.
102. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. Journal of hepatology. 2021;75(4):770-85.
103. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019;17(4):630-7. e8.
104. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. Gut. 2022;71(5):1006-19.
105. Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. Hepatology. 2014;60(6):1920-8.
106. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound in medicine & biology. 2003;29(12):1705-13.
107. Zarski J-P, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani E-S, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. Journal of hepatology. 2012;56(1):55-62.
108. Muller M, Gennisson J-L, Deffieux T, Tanter M, Fink M. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasability study. Ultrasound in medicine & biology. 2009;35(2):219-29.
109. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. Liver International. 2013;33(8):1138-47.

110. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. Journal of viral hepatitis. 2012;19(2):e212-e9.
111. Bercoff J, Pernot M, Tanter M, Fink M. Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging. Ultrasonic imaging. 2004;26(2):71-84.
112. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control. 2004;51(4):396-409.
113. Kwok R, Tse YK, Wong GH, Ha Y, Lee A, Ngu M, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease–the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2014;39(3):254-69.
114. Di Ciaula A, Calamita G, Shanmugam H, Khalil M, Bonfrate L, Wang DQ-H, et al. Mitochondria matter: systemic aspects of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic assessment of liver function by stable isotope dynamic breath tests. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(14):7702.
115. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. BMC endocrine disorders. 2022;22(1):63.
116. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. 2012;32(01):003-13.
117. Brunt EM, Tiniakos DG. Fatty Liver Disease. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas: Elsevier; 2008. p. 1087-114.
118. Brunt EM, Kleiner DE, Carpenter DH, Rinella M, Harrison SA, Loomba R, et al. NAFLD: reporting histologic findings in clinical practice. Hepatology. 2021;73(5):2028-38.
119. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2018;15(1):11-20.
120. Lim JK, Flamm SL, Singh S, Falck-Ytter YT, Gerson L, Hirano I, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the role of

elastography in the evaluation of liver fibrosis. Gastroenterology. 2017;152(6):1536-43.

121. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2017;153(3):835-57. e6.
122. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin Stimulates Browning of White Adipocytes Through Mitogen-Activated Protein Kinase p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling. Diabetes. 2014;63(2):514-25.
123. Alasmari F, Assiri MA, Ahamad SR, Aljumayi SR, Alotaibi WH, Alhamdan MM, et al. Serum Metabolomic Analysis of Male Patients with Cannabis or Amphetamine Use Disorder. Metabolites. 2022;12(2):179.
124. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2014;63(2):207-17.
125. Zhu W, Sahar NE, Javaid HMA, Pak ES, Liang G, Wang Y, et al. Exercise-induced irisin decreases inflammation and improves NAFLD by competitive binding with MD2. Cells. 2021;10(12):3306.
126. Choi ES, Kim MK, Song MK, Kim JM, Kim ES, Chung WJ, et al. Association between serum irisin levels and non-alcoholic fatty liver disease in health screen examinees. PloS one. 2014;9(10):e110680.
127. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. Journal of hepatology. 2015;62(5):1148-55.
128. Qiu S, Wang Q, Cai X, Sun Z, Wu T. Circulating irisin in nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis. Endokrynologia Polska. 2023;74(1):47-54.
129. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. The journal of clinical endocrinology & metabolism. 2013;98(4):E769-E78.

130. Tang L, Tong Y, Zhang F, Chen G, Zhang YC, Jobin J, et al. The association of circulating irisin with metabolic risk factors in Chinese adults: a cross-sectional community-based study. BMC endocrine disorders. 2019;19:1-6.
131. Kim S-H, Kim SE, Kim S, Ahn MB, Cho WK, Cho KS, et al. The association of serum irisin with anthropometric, metabolic, and bone parameters in obese children and adolescents. Frontiers in Endocrinology. 2024;14:1326851.
132. Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, Yoneda M, Hyogo H, Ono M, et al. The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. J Gastroenterol. 2018;53(11):1216-24.
133. Sugiyama A, Kurisu A, E B, Ouoba S, Ko K, Rakhimov A, et al. Distribution of FIB-4 index in the general population: analysis of 75,666 residents who underwent health checkups. BMC gastroenterology. 2022;22(1):241.
134. Mignot V, Chirica C, Tron L, Borowik A, Borel AL, Rostaing L, et al. Early screening for chronic liver disease: impact of a FIB-4 first integrated care pathway to identify patients with significant fibrosis. Scientific Reports. 2024;14(1):20720.
135. Davidson MB, Schriger DL. Effect of age and race/ethnicity on HbA1c levels in people without known diabetes mellitus: implications for the diagnosis of diabetes. Diabetes research and clinical practice. 2010;87(3):415-21.
136. Sullivan VK, Wallace AS, Rooney MR, Zhang S, Fang M, Christenson RH, et al. Inverse associations between measures of adiposity and glycated albumin in US adults, NHANES 1999–2004. The journal of applied laboratory medicine. 2023;8(4):751-62.
137. Tilg H, Moschen AR. Evolution of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Multiple Parallel Hits Hypothesis. Hepatology. 2010;52(5):1836-46.
138. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. Diabetologia. 2005;48(4):634-42.

139. Liu R, Shi L, Peng N, Zhang Q, Li H. Higher Baseline Serum Irisin Decreases Risk for Body Mass Index Increment in Chinese Populations: A 3.2-Year Cohort Study. Diabetes Ther. 2019;10(2):713-23.
140. Masroor M, Haque Z. HbA1C as a biomarker of non-alcoholic fatty liver disease: comparison with anthropometric parameters. Journal of Clinical and Translational Hepatology. 2021;9(1):15.
141. Miyake T, Furukawa S, Matsuura B, Yoshida O, Miyazaki M, Shiomi A, et al. Glycemic control is associated with histological findings of nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes & Metabolism Journal. 2024;48(3):440-8.
142. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(5):936-44.