**T.C.**
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# PERİYODİK SAĞLIK MUAYENESİ İÇİN BAŞVURAN ve ULTRASONDA STEATOZ SAPTANAN HASTALARDA, STEATOZ EVRELERİ ve DİĞER KAN PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Melis Şevval ÖZCAN KENDİRLİ**

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**
**2025**

**T.C.**
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# PERİYODİK SAĞLIK MUAYENESİ İÇİN BAŞVURAN ve ULTRASONDA STEATOZ SAPTANAN HASTALARDA, STEATOZ EVRELERİ ve DİĞER KAN PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Melis Şevval ÖZCAN KENDİRLİ**

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**
**Prof. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU**

**ESKİŞEHİR**
**2025**

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi**
**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Periyodik Sağlık Muayenesi İçin Başvuran ve Ultrasonda Steatoz Saptanan Hastalarda, Steatoz Evreleri ve Diğer Kan Parametreleri İle İlişkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 19.03.2024 tarihinde, 14 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı:** Melis Şevval ÖZCAN KENDİRLİ
**Tarih:**
**İmza:**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr Melis Şevval ÖZCAN KENDİRLİ'ye ait "Periyodik Sağlık Muayenesine Başvuran ve Ultrasonda Steatoz Saptanan Hastalarda, Steatoz Evreleri ve Diğer Kan Parametreleri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:……..

Jüri Başkanı Prof. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Uğur BİLGE
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye Dr. Öğr. Üyesi Yasemin SAĞLAN
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…../……
Tarih ve ……/…. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda bana her zaman destek olan, engin bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU'na en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bilgi ve katkılarını esirgemeyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Uğur BİLGE'ye, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin SAĞLAN'a teşekkür ederim. Kliniğimizde birlikte görev yaptığım tüm meslektaşlarıma verdikleri destek ve yardımları için minnettarım. Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan kıymetli babam Yener ÖZCAN'a, değerli annem Ayşe ÖZCAN'a ve sevgili abim Meriç ÖZCAN'a, sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunuyorum. Bu zorlu ve emek dolu süreçte her adımda yanımda olarak bana güç veren, sabrıyla, anlayışıyla ve sevgisiyle en büyük desteği sağlayan hayat arkadaşım Ozan KENDİRLİ'ye, kalbimin en derininden teşekkür ediyor; varlığına minnetle bağlı olduğumu ifade etmek istiyorum.

# ÖZET

**ÖZCAN KENDİRLİ, MŞ. Periyodik Sağlık Muayenesi İçin Başvuran ve Ultrasonda Steatoz Saptanan Hastalarda, Steatoz Evreleri ve Diğer Kan Parametreleri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2025.** Hepatosteatoz, prevalansı giderek artan ve genellikle belirti vermeden ilerlemesi nedeniyle ciddi sağlık sonuçlarına yol açabilen önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Erken tanı, hastalığın ilerlemesini önlemede kritik öneme sahiptir. Bu araştırmanın amacı, ultrasonografide hepatosteatoz saptanan hastaların kan değerlerinin, hepatosteatoz görülmeyenlerle karşılaştırılarak farklılık olup olmadığını belirlemek; hepatosteatoz dereceleri ile kan değerleri arasındaki ilişkiyi incelemek ve elde edilen verilerle, karaciğer yağlanması olan bireyleri erken dönemde kan tetkikleriyle tespit ederek gerektiğinde ileri görüntüleme yapılmasını ve gelecekteki araştırmalara katkı sağlanmasını hedeflemektir. Çalışmaya, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne 01.01.2022 ile 01.01.2024 tarihleri arasında ayaktan başvuran, 18 yaş ve üzerindeki, abdominal ultrasonografi ile hepatosteatoz saptanan ve aynı döneme ait biyokimyasal verilerine erişilebilen 479 hasta dahil edilmiştir. Elde edilen bulgular, toplumda hepatosteatozun yaygın bir sağlık sorunu olduğunu ve özellikle yaş, beden kitle indeksi, tip 2 diyabet varlığı ve metabolik parametrelerle anlamlı ilişkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Yağlanma şiddeti arttıkça bireylerin yaş ortalamasında, BKİ düzeylerinde, diyabet prevalansında ve karaciğer enzimlerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Biyokimyasal parametreler açısından, ALT, AST, GGT, ALP, trigliserid, LDL, glukoz, HbA1c ve HOMA-IR düzeylerinin hepatosteatoz şiddeti ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, non-invaziv biyobelirteçlerin karaciğer yağlanmasının tanı ve takibinde yol gösterici olabileceğini göstermektedir. Özellikle ileri yaş, yüksek BKİ ve diyabet gibi risk faktörlerine sahip bireylerde erken tarama ve uygun müdahalelerin zamanında yapılması, halk sağlığı açısından önemli kazanımlar sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** hepatosteatoz, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, insülin direnci, beden kitle indeksi

## ABSTRACT

**OZCAN KENDIRLI, M.S. Evaluation of the Relationship Between Steatosis Grades and Other Blood Parameters in Patients Diagnosed with Steatosis via Ultrasound During Periodic Health Examinations, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Family Medicine Medical Specialization Thesis, Eskisehir, 2025.** Hepatic steatosis is an increasingly prevalent public health concern that can lead to serious health outcomes due to its typically asymptomatic progression. Early diagnosis plays a critical role in preventing disease progression. This study aimed to assess whether significant differences exist in blood parameters between patients with ultrasonographically confirmed hepatic steatosis and those without, and to evaluate the relationship between the severity of steatosis and various biochemical markers. Additionally, the study sought to explore the potential of routine blood tests in the early identification of hepatic steatosis, thereby facilitating timely imaging and contributing to the evidence base for future research. The study included 479 patients aged 18 years and older who presented to the Family Medicine Clinic of Eskişehir Osmangazi University between January 1, 2022, and January 1, 2024, were diagnosed with hepatic steatosis via abdominal ultrasonography, and had accessible biochemical data from the same period. The findings revealed that hepatic steatosis is a common health issue in the population and is significantly associated with age, body mass index, type 2 diabetes, and various metabolic parameters.As the severity of steatosis increased, corresponding elevations were observed in mean age, BMI, diabetes prevalence, and liver enzyme levels. Biochemical analysis revealed that serum levels of ALT, AST, GGT, ALP, triglycerides, LDL, glucose, HbA1c, and HOMA-IR were significantly correlated with steatosis severity. These findings underscore the potential utility of non-invasive biomarkers in the detection and monitoring of hepatic steatosis. Implementing screening programs and timely interventions- particularly among individuals with established risk factors such as advanced age, obesity, and diabetes- may yield considerable benefits in public health management.

**Key Words:** hepatic steatosis, non-alcoholic fatty liver disease , insulin resistance, body mass index

# İÇİNDEKİLER


| | | Sayfa |
|---|---|---|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI | | iii |
| TEŞEKKÜR | | iv |
| ÖZET | | v |
| ABSTRACT | | vi |
| İÇİNDEKİLER | | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | | ix |
| TABLOLAR DİZİNİ | | xii |
| 1. | GİRİŞ | 1 |
| 2. | GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1. | Terminoloji | 4 |
| 2.2. | Epidemiyoloji | 5 |
| 2.3. | Risk Faktörleri | 6 |
| 2.4. | Doğal Seyir | 7 |
| 2.5. | Patofizyoloji | 8 |
| 2.6. | Semptomlar | 11 |
| 2.7. | Görüntüleme | 12 |
| 2.8. | Patoloji | 15 |
| 2.9. | Laboratuvar Bulguları | 18 |
| 2.10. | Tedavi | 21 |
| 3. | GEREÇ VE YÖNTEM | 24 |
| 3.1. | Çalışmanın Etik İzni ve Tipi | 24 |
| 3.2. | Çalışmanın Yeri ve Zamanı | 24 |
| 3.3. | Çalışmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü | 24 |
| 3.4. | Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri | 24 |
| 3.5. | Çalışmadan Dışlanma Kriterleri | 24 |
| 3.6. | İstatistiksel Yöntem | 24 |
| 4. | BULGULAR | 26 |
| 4.1. | Tanımlayıcı Bulgular | 26 |
| 4.2. | Analitik Bulgular | 31 |
| 5. | TARTIŞMA | 40 |

Sayfa

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 50

KAYNAKLAR 52

## SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| ADH | Alkol Dehidrogenaz |
| ALT | Alanin Aminotransferaz |
| Anti-HBs | Hepatit B yüzey antikoru |
| Anti-HCV | Hepatit C antikoru |
| APRI | AST/trombosit oran indeksi |
| ASH | Alkolik Steatohepatit |
| AST | Aspartat Aminotransferaz |
| ATP | Adenozin Trifosfat |
| AYK | Alkolik Yağlı Karaciğer |
| AYKH | Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı |
| BKİ | Beden Kitle İndeksi |
| BT | Bilgisayarlı Tomografi |
| BT L-S | Karaciğer-Dalak Zayıflama Farkı |
| CDT | Karbonhidrat Eksik Transferrin |
| ChREBP | Karbonhidrata Duyarlı Element Bağlayıcı Protein |
| DAG | Diaçilgliserol |
| DNA | Deoksiribo Nükleik Asit |
| DNL | De Novo Lipogenez |
| DSÖ | Dünya Sağlık Örgütü |
| ER | Endoplazmik Retikulum |
| ETC | Elektron Taşıma Zinciri |
| FIB-4 | Fibrozis-4 |
| GGT | Gama-Glutamil Transferaz |
| GİS | Gastrointestinal Sistem |
| HBsAg | Hepatit B yüzey antijeni |

| | |
|---|---|
| HDL | Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein |
| HOMA | Homeostatic Model Assessment |
| HSD17B13 | Hidroksisteroid 17β-Dehidrogenaz13 |
| HSK | Hepatosellüler Kanser |
| HU | Hounsfield Birimi |
| IL | İnterlökin |
| INR | Uluslararası Normalleştirilmiş Oran |
| LPS | Lipopolisakkarit |
| MAFLD | Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı |
| MBOAT7 | Membrana Bağlı OAsiltransferaz Alanı İçeren Protein 7 |
| MCV | Ortalama Korpüsküler Hacim |
| MEOS | Mikrozomal Etanol Oksitleyici Sistemi |
| MetS | Metabolik Sendrom |
| MRG | Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| MRS | Manyetik Rezonans Spektroskopisi |
| NAD | Nikotinamid Adenin Dinükleotit |
| NADH | Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrid |
| NASH | Non-Alkolik Steatohepatit |
| NAYK | Non-Alkolik Yağlı Karaciğer |
| NAYKH | Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı |
| NFS | NAYKH Fibroz Skoru |
| PAMP | Patojen İlişkili Moleküler Paternler |
| PDFF | Proton Yoğunluğu Yağ Fraksiyonu |
| PNPLA3 | Patatin Benzeri Fosfolipaz Alanı İçeren Protein 3 |
| PT | Protrombin Zamanı |
| ROS | Reaktif Oksijen Türleri |

| | |
|---|---|
| SREBP-1c | Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Protein-1c |
| SYA | Serbest Yağ Asidi |
| T2DM | Tip 2 Diyabetes Mellitus |
| TAG | Triaçilgliserol |
| TC | Total Kolesterol |
| TG | Trigliserid |
| TGF | Transforme Edici Büyüme Faktörü |
| TIBC | Total Demir Bağlama Kapasitesi |
| TLR | Toll Benzeri Reseptör |
| TM6SF2 | Transmembran 6 Süper Aile Üyesi 2 |
| TNF | Tümör Nekroz Faktör |
| TS | Transferrin Satürasyonu |
| UPR | Hatalı Katlanmış Protein Yanıtı |
| USG | Ultrasonografi |
| VLDL | Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |

# TABLOLAR


| | Sayfa |
|---|---|
| 2.1. AYKH ve NAYKH Arasındaki Histolojik Farklılıklar | 17 |
| 2.2. AYKH ve NAYKH Biyobelirteçlerinin Karşılaştırılması | 21 |
| 4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri | 26 |
| 4.2. Hastaların Ek Hastalıkları | 27 |
| 4.3. Hastaların HbsAg, Anti-HBs ve Anti-HCV Test Sonuçları | 27 |
| 4.4. Hastaların Kan Parametrelerinin Ortalamaları | 28 |
| 4.5. Kan Parametrelerinin Referans Aralıklarına Göre Sınıflandırılması | 29 |
| 4.6. Hastaların USG ile Hepatosteatoz Değerlendirmesi | 31 |
| 4.7. Yaş ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 31 |
| 4.8. Cinsiyet ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 31 |
| 4.9. BKİ ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 32 |
| 4.10. Alkol Kullanımı ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 32 |
| 4.11. Diyabet ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 32 |
| 4.12. Hipertansiyon ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 33 |
| 4.13. Kalp Hastalıkları ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 33 |
| 4.14. Anti-HBs Pozitifliği ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 34 |
| 4.15. Glukoz ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 34 |
| 4.16. Kolesterol ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 34 |
| 4.17. Trigliserid ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 35 |
| 4.18. LDL ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 35 |
| 4.19. HDL ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 35 |
| 4.20. AST ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 36 |
| 4.21. ALT ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 36 |
| 4.22. ALP ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 36 |
| 4.23. LDH ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 37 |
| 4.24. GGT ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 37 |
| 4.25. Vitamin D ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 37 |
| 4.26. T4 ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 38 |
| 4.27. TSH ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 38 |
| 4.28. HOMA-IR ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki | 38 |

Sayfa

4.29. HbA1c ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki 39
4.30. Kan Parametreleri ve Hepatosteatoz Arasındaki İlişki 39

# 1. GİRİŞ

Yağlı karaciğer hastalığı, karaciğer hücrelerinin (hepatositlerin) %5'inden fazlasında yağ birikmesiyle ortaya çıkan bir durumdur. Bu birikim, inflamasyon (iltihap) ve fibrozis (bağ dokusu oluşumu) ile görülebileceği gibi, bu faktörler olmadan da gelişebilir. İnflamasyon veya fibrozis bulunsun ya da bulunmasın bu tablo genel olarak yağlı karaciğer hastalığı olarak adlandırılır (1). Bu durum klinik olarak, alkole bağlı olan ve daha sıklıkla karşılaşılan alkole bağlı olmayan hepatosteatoz olmak üzere iki şekilde çıkabilir (2).

Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (AYKH), etanol metabolizması nedeniyle karaciğer hücrelerinde lipid birikimi ile karakterizedir. Alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı; klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleriyle konur. Klinik değerlendirmede düzenli alkol kullanım öyküsü sorgulanır ve erkekler için günde 30 gram saf alkol (yaklaşık 2 standart içki), kadınlar için günde 20 gram saf alkol (yaklaşık 1,5 standart içki)den fazla alkol tüketimi olarak kabul edilir. 1 standart içki yaklaşık 14 gram saf alkol içerir ve bu miktar yaklaşık 350 ml bira, 150 ml şarap veya 45 ml sert içkiye denk gelir (3). Laboratuvar testlerinde, karaciğer enzimleri AST/ALT oranı > 2'dir. AST ve ALT genellikle 300 IU/L'yi geçmez. Genellikle serum bilirubin <3 mg/dL ve gama-glutamil transferaz (GGT) yükselmiştir (4). Görüntüleme yöntemi olarak en sık Ultrasonografi (USG) kullanılır ve karaciğerde hiperekoik görünüm (karaciğerin parlak görünmesi) tipiktir. Daha ileri değerlendirme için Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) veya Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanılabilir (5). Ayrıca tanı için karaciğer hastalığı yapan Hepatit B ve C, otoimmün hastalıklar ve metabolik hastalıkların dışlanması gerekir.

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığını (NAYKH) tanımı ise hepatosteatozun radyolojik ya da biyopsi ile histolojik olarak gösterilmesinin yanında alkol tüketiminin kadınlar için 20 gr/gün; erkekler için 30 gr/gün'den az olması ve hepatosteatoza yol açabilecek diğer hastalıkların ve kronik karaciğer hastalıklarının dışlanması gerektirir (6). NAYKH, hastaların çoğunda genellikle obezite, diabetes mellitus ve dislipidemi gibi metabolik komorbiditelerle ilişkilidir. NAYKH histolojik olarak alkolsüz yağlı karaciğer (NAYK) veya alkolsüz steatohepatit olarak kategorize edilebilir. NAYK, hepatosellüler hasara dair kanıt olmaksızın ≥%5

hepatosteatoz varlığı olarak tanımlanırken; NASH ≥%5 hepatosteatoz ve hepatosit hasarı ile inflamasyon, herhangi bir fibrozis veya fibrozis olmaksızın, varlığı olarak tanımlanır (7).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve alkolik karaciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenlerindendir. NAYKH genellikle obezite ve metabolik sendromla ilişkilendirilirken, AYK'nin temel nedeni aşırı alkol tüketimidir. Her iki hastalık da ilerleyen süreçte siroz, hepatosellüler karsinom (HCC) ve karaciğer kaynaklı ölümlere yol açabilir. NAYKH'li hastalar daha çok kardiyovasküler hastalıklardan hayatını kaybederken, AYK'li hastalarda karaciğer hastalığına bağlı ölüm oranı daha yüksektir (8).

Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, dünya genelinde ileri evre kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın sebeplerinden biridir. Uzun süreli ve aşırı alkol tüketimi, alkolik yağlı karaciğer (AYK) ve alkolik steatohepatit (ASH) gibi erken evrelerden başlayarak; ilerleyici fibroz, siroz ve sonunda hepatoselüler kanser gelişimine kadar ilerleyebilen AYKH sürecine neden olabilir (9).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, dünya genelinde 2,3 milyar insan alkol tüketmektedir ve yaklaşık 1 milyar kişi düzensiz ancak yüksek miktarda alkol tüketen bireyler olarak kabul edilmektedir. Alkol kullanımının miktarı ve süresi ile alkole bağlı karaciğer hastalığının ilerlemesi arasında net bir bağlantı bulunmasına rağmen; kronik alkol kullanan bireylerin yalnızca %10-20'sinde hastalığın ileri evrelere ulaştığı göz önüne alındığında, genetik, epigenetik ve çevresel faktörler gibi ek unsurların da AYK gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (10).

Alkolik yağlı karaciğer hastalığı, düzenli alkol tüketen bireylerde (erkeklerde >30 g/gün veya kadınlarda >20 g/gün) ultrason ile karaciğer yağlanmasının tespit edilmesi ve/veya karaciğer enzimlerinde (AST > ALT) yükselme, serum bilirubin seviyesinin 3 mg/dL'nin altında olması ve diğer karaciğer hastalıklarının dışlanmasıyla teşhis edilir. Genellikle makroveziküler tipte görülen alkolik yağlı karaciğer ya da basit steatoz, ağır alkol kullanan bireylerin yaklaşık %90'ında ortaya çıkar ve düzenli, yoğun alkol tüketiminden sonraki iki hafta içinde gelişebilir.

Son çalışmalar, NAYKH'nin küresel yaygınlığının yaklaşık %20-30 olduğunu bildirmiştir (11). Ülkemizde NAYKH yaygınlığı %48,3 olarak saptanmış olup beden kitle indeksi (BKİ) ≥25 kg/m$^2$ olan kişilerde %63'e kadar yükselmektedir (12).

NAYKH, metabolik sendrom ve obezite ile yakından ilişkilidir; tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve dislipidemi NAYKH için önemli risk faktörleri olarak kabul edilir (13). Diyabet eşlik edip etmediğine bakılmaksızın NAYKH'li hastalarda kardiyovasküler hastalık yaygınlığının arttığı gösterilmiştir (14). Tip 2 diyabet, obezite, metabolik sendrom (MetS) ve kardiyovasküler hastalıkların prevalansındaki artışla birlikte, yağlı karaciğer hastalığı küresel ölçekte önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Hepatosteatoz, steatohepatit ve fibrozis gelişimi ile ilerleyerek siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (15).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, ileri evrelere ulaşana kadar genellikle asemptomatik seyrettiğinden, birçok hasta ancak hastalık ilerlediğinde tanı almaktadır. Bu durum, risk faktörlerinin modifikasyonunu ve mevcut ya da deneysel tedavilerin etkinliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle hastalığın erken dönemde öngörülmesini sağlayacak biyobelirteçlerin araştırılması büyük önem taşımaktadır (16). Ultrasonografi, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının teşhisi için en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir (17). Karaciğer biyopsisi, tanı ve prognoz değerlendirmesinde mevcut altın standart olsa da yüksek maliyeti, invaziv doğası ve potansiyel komplikasyon riskleri nedeniyle sınırlı uygulanabilirliğe sahiptir. Ayrıca, bu yöntem hastalar tarafından genellikle düşük kabul görmektedir. Bu nedenle güvenilir, doğru ve minimal veya non-invaziv özelliklere sahip biyobelirteçlerin geliştirilmesine olan ihtiyaç giderek artmaktadır (18).

Bu araştırmanın amacı, ultrasonografide hepatosteatoz saptanan hastaların kan değerlerinin, hepatosteatoz görülmeyenlerle karşılaştırılarak farklılık olup olmadığını belirlemek; hepatosteatoz dereceleri ile kan değerleri arasındaki ilişkiyi incelemek ve elde edilen verilerle, karaciğer yağlanması olan bireyleri erken dönemde kan tetkikleriyle tespit ederek, gerektiğinde ileri görüntüleme yapılmasını ve gelecekteki araştırmalara katkı sağlanmasını hedeflemektir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1.Terminoloji

Karaciğer yağlanması yani hepatik steatoz, hepatositler içinde aşırı trigliserid birikimi olarak tanımlanır. Hepatik steatoz ile ilişkili iki ana durum vardır. Bunlar non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve alkolik yağlı karaciğer hastalığı (AYKH)'dır (19).

AYKH, düzenli alkol tüketimiyle ilişkili karaciğerde anormal yağ birikimi ile karakterizedir. AYKH'nin tanısı için klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri gerekir. Klinik değerlendirmede düzenli alkol kullanım öyküsü erkekler için günde 30 gram saf alkol (yaklaşık 2 standart içki), kadınlar için günde 20 gram saf alkol (yaklaşık 1,5 standart içki)den fazla olmasıdır. 1 standart içki yaklaşık 14 gram saf alkol içerir; örnek vermek gerekirse yaklaşık 350 ml bira, 150 ml şarap veya 45 ml sert içkiye denk gelmektedir (3). Kronik karaciğer hastalığı ya da karaciğer yağlanması yapacak sekonder hastalıkların dışlanması gerekir. Laboratuvar testlerinde; karaciğer enzimleri AST/ALT oranı > 2'dir ve AST ve ALT genellikle 300 IU/L'yi geçmez, serum bilirubin genellikle <3 mg/dL, gama glutamil transferaz (GGT) yükselmiştir (4). Görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi (USG) sık kullanılır ve karaciğerde hipoekoik görünüm (karaciğerin parlak görünmesi) tipiktir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) daha ileri görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir (5).

NAYKH, alkol tüketimiyle ilişkili olmaksızın karaciğerde anormal yağ birikimi ile karakterizedir. NAYKH tanısı koyulabilmesi için bazı kriterlerin karşılanması gerekmektedir. Bunlar arasında; radyolojik veya histolojik yöntemlerle hepatositlerin en az %5'inde yağ birikiminin saptanması; alkol tüketiminin kadınlar için günde 20 gramı, erkekler için ise 30 gramı aşmaması ya da hiç alkol tüketilmemesi ve sekonder yağlı karaciğer hastalıkları ile diğer kronik karaciğer hastalıklarına yol açabilecek etiyolojilerin dışlanması yer almaktadır (20,21,22).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı terimi, dismetabolik hastalıklarla güçlü bir ilişkiye sahip olup metabolik sendromun hepatik yansıması olarak kabul edilen geniş bir karaciğer hastalığı spektrumunu tanımlamaktadır. NAYKH ile metabolik bozukluklar arasındaki çift yönlü epidemiyolojik ve patofizyolojik ilişki, terminolojinin ve tanı kriterlerinin revize edilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu

doğrultuda, daha uygun bir tanımlama olarak ‘Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD)’ terimi önerilmiştir (23).

Bu terim, alkol alımı veya şimdiye kadar NAYKH tanısı için gerekli olan kronik karaciğer hastalığının diğer etiyolojilerinin dışlanmasından bağımsız olarak; tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve aşırı kilo/obezite ile ilişkili hepatik steatozun (görüntüleme teknikleri, kan biyobelirteçleri/puanları veya karaciğer histolojisi ile tespit edilir) varlığıyla karakterize bir durumu tanımlar (24).

Diyabetli olmayan zayıf/normal kilolu hastalarda MAFLD tanısı; yüksek bel çevresi, arteriyel hipertansiyon, dislipidemi, prediyabet, yüksek homeostaz modeli değerlendirme (HOMA) skoru ve yüksek C-reaktif protein serum seviyeleri dahil olmak üzere en az iki metabolik risk anormalliğinin varlığını gerektirir. Bu nedenle; bu yeni MAFLD kavramının arkasındaki mantık, metabolik işlev bozukluklarının tanı ölçütü olarak dahil edilmesinde yatmaktadır (25).

## 2.2.Epidemiyoloji

Beklenebileceği gibi, dünya çapında alkolik karaciğer hastalığının prevalansı, kişi başına alkol tüketimi ile ilişkilidir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya genelinde 2,3 milyar insan alkol tüketirken, yaklaşık 1 milyar kişi düzensiz ancak yüksek miktarda alkol tüketen bireyler olarak kabul edilmektedir. DSÖ 2020 verilerine göre kişi başına düşen yıllık saf alkol tüketimi en yüksek Doğu Avrupa, Güney Avrupa ve Birleşik Krallık'ta görülmekte olup yaklaşık 8-10 L’dir. Türkiye’de ise kişi başına yıllık saf alkol tüketimi 1,2 L’dir (26).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının küresel prevalansı giderek artmakta olup Eylül 2022 tarihinde yapılan meta-analiz yetişkin nüfusun %32’sinin bu hastalıktan etkilendiğini ortaya koymuştur (27). Bu artışın nedeni, dünya genelinde obezite ve diyabet epidemilerindeki yükselişle paralel olarak gerçekleştiği düşünülmektedir (28).

NAYKH görülme sıklığı erkeklerde (%40) kadınlara (%26) kıyasla daha yüksektir (27). NAYKH'nin küresel prevalansı zamanla artmıştır; 2005 veya daha önceki çalışmalarda %26'da iken sonraki çalışmalarda %38'e çıkmıştır (29).

NAYKH'nin küresel prevalansı bölgesel farklılıklar göstermekte olup en yüksek oranlar Güney Amerika (%35,7) ve Kuzey Amerika'da (%35,3) saptanmıştır. Avrupa (%30,9) ve Asya (%30,5) kıtalarında benzer prevalans değerleri bildirilirken; Afrika'da ise NAYKH yaygınlığı %28,2 olarak belirlenmiştir (30).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 yılı verilerine göre, Türkiye Avrupa'da obezite prevalansı (%34,3) ile en yüksek ülkedir (31).

NAYKH yaygınlığı için Türkiye'de yapılan çalışmaların ortak değerlendirilmesi sonucunda, %48,3'lük bir yaygınlık gösterildiği ve kilolu bireylerde NAYKH yaygınlığı %63,5'e kadar yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca, çalışma 2007-2016 döneminde NAYKH yaygınlığında %43,5'ten %53,1'e önemli bir artış olduğunu göstermiştir (32).

## 2.3.Risk Faktörleri

Alkolik karaciğer yağlanması gelişiminde birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bu risk faktörleri; genetik, çevresel ve bireysel özelliklere göre değişir. Alkol tüketimi, AYKH'nin gelişmesinde en belirleyici faktördür. Haftada 30-40 gramdan fazla alkol tüketimi olan bireylerde risk artar. Bireysel özellikler olarak cinsiyet, yaş ve genetik mutasyonlar önemli yere sahiptir. Kadınlar, erkeklere kıyasla alkolik karaciğer hastalıkları gelişme riskine daha yatkındır. Bu, kadınların alkolü metabolize etme hızlarının daha düşük olmasından kaynaklanabilir. Yaş ilerledikçe karaciğer, alkol ve diğer toksinlerin zararlı etkilerine karşı daha hassas hale gelir. Ayrıca yaşla birlikte karaciğerin iyileşme kapasitesi de azalır. Genetik olarak yatkın bireylerde alkol tüketimi, karaciğer hasarına daha hızlı yol açabilir. Genetik faktörlerden PNPLA3 (Patatin benzeri fosfolipaz alanı içeren protein 3) genindeki mutasyonlar, hastalığın riskini artıran en önemli genetik faktörlerden biridir. Özellikle Hispanik bireylerde bu mutasyon daha yaygındır ve hastalığın gelişme olasılığı daha yüksektir. Diğer genetik mutasyonlar TM6SF2, MBOAT7 ve HSD17B13 olarak gösterilebilir. Bu genetik faktörler de AYKH'nin daha şiddetli formlarına ilerlemesine yol açabilir. Aynı zamanda sigara kullanımı, düşük fiziksel aktivite, obezite, diyabet, hiperlipidemi gibi faktörler karaciğerin yağlanmasında önemli bir rol oynar ve alkol ile birleşimi, karaciğer hasarını hızlandırabilir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, karaciğerde yağ birikimiyle karakterize olup, alkol tüketimi dışında çeşitli risk faktörleriyle ilişkilidir. Bu risk faktörleri arasında obezite, tip 2 diyabet, insülin direnci, hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi durumlar öne çıkmaktadır (18,33). Obezite, özellikle abdominal bölgedeki yağlanma, NAYKH gelişiminde önemli bir rol oynar. İnsülin direnci ve tip 2 diyabet, karaciğerde yağ birikimini artırarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (34). Metabolik sendrom, bu risk faktörlerinin bir kombinasyonu olarak NAYKH riskini daha da artırır. Ayrıca, hareketsiz yaşam tarzı ve yüksek kalorili diyetler de hastalığın gelişiminde etkili olabilir (35).

## 2.4.Doğal Seyir

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, küresel yetişkin nüfusun dörtte birini etkiler (23). NAYKH artık dünya çapında en yaygın kronik karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir (36). Yakın gelecekte son dönem karaciğer hastalığının (yani siroz ve hepatosellüler karsinomun) en yaygın nedeni ve dolayısıyla karaciğer nakli için en yaygın endikasyon olması beklenmektedir (37). NAYKH bulunan bireylerin yaklaşık %20-30'unda ilerleyici karaciğer fibrozu gelişmekte olup bu durum hem karaciğerle ilişkili hem de genel morbidite ve mortalitenin en güçlü belirleyicisi olarak öne çıkmaktadır (38).

Geleneksel anlayışın aksine, NAYKH'nin inflamatuar bileşeni olan alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH) ile advers klinik sonuçlar arasında belirgin bir ilişki tespit edilememiştir (39). Mevcut literatür; ileri yaş (>50 yıl) ve tip 2 diabetes mellitus varlığının, belirli genetik varyantlarla birlikte, karaciğer fibrozunun gelişiminde en güvenilir şekilde rapor edilen risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, fibrozisin progresyonunu yönlendiren temel mekanizmalar ve ilişkili risk faktörleri henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşturulmuş değildir (40). Genetik yatkınlığın yanı sıra bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmalar, kilo artışı, insülin direncinin şiddetlenmesi ve karaciğer yağlanmasının ilerlemesi, NAYKH'nin kötüleşmesiyle bağlantılı olabilecek olası faktörler olarak değerlendirilmektedir.

## 2.5. Patofizyoloji

Yağlı karaciğer hastalığı (steatoz), hepatositlerin en az %5'inde nötr lipidlerin, özellikle triasilgliserol (TAG) ve diasilgliserol (DAG) birikimiyle karakterize edilen düzensiz lipid metabolizmasına bağlı bir patolojidir (41). Steatoz; obezite, metabolik sendrom ve aşırı alkol tüketimi gibi faktörlerle ilişkilidir. Klinik olarak, alkolik ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olmak üzere iki ana formda sınıflandırılmaktadır. NAYKH'de lipid birikiminin temel nedeni yağ fazlalığı iken; AYK'de etanol metabolizmasının hepatositlerde lipid dengesizliğine yol açtığı bilinmektedir. Her iki durumda da başlangıçta nispeten iyi huylu olan steatoz ilerleyerek steatohepatit, fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara dönüşebilir (42).

Alkol, ADH (alkol dehidrogenaz) enzimi aracılığıyla karaciğerde asetaldehite dönüştürülür. Etanol asetaldehite dönüştürürken, $NAD^+$'yı NADH'ya indirger. Asetaldehit, toksik ve reaktif bir metabolit olup mitokondride asetaldehit dehidrogenaz enzimi tarafından asetata dönüştürülür (43). Bu süreçte, endoplazmik retikulum (ER) ve mitokondride bulunan sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) de alkol metabolizmasına katılır (44). Kronik alkol tüketimi CYP2E1 aktivitesini artırarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimine yol açar ve alkol kaynaklı inflamasyonu tetikler (45).

Alkol dehidrojenaz enzimi, etanolü asetaldehite dönüştürürken, hücresel NADH (Nikotinamid Adenin Dinükleotit) seviyesinin artmasına ve $NAD^+$ seviyesinin düşmesine yol açar (46). Bu dengesizlik, karaciğer hücrelerinde normal metabolik yolları bozar. Yüksek NADH, yağ asidi sentezini artırır ve bu da trigliserid birikimine yol açar. NADH'nin yüksek seviyelere ulaşması, yağ asitlerinin oksidasyonunu engeller, bu da yağın karaciğerde birikmesine neden olur (47).

Kronik alkol tüketimiyle artan mikrozomal etanol oksitleyici sistemin (MEOS) aktivasyonu toksik metabolitlerin oluşumunu artırır. Asetaldehit, hücresel organellerde yapısal ve işlevsel bozulmalara neden olur, mitokondriyal hasarı tetikleyerek ATP üretimini düşürür ve ROS üretimini artırır. ROS birikimi, protein yapılarını değiştirir, lipid peroksidasyonuna ve DNA hasarına yol açar (48). Ayrıca, post-translasyonel modifikasyonları etkileyerek karaciğer hasarının ilerlemesine katkıda bulunur (49).

Aşırı alkol tüketimi, bağırsak mikrobiyotasının dengesini bozarak bağırsak duvarının bakteriyel endotoksinlere karşı geçirgenliğini artırır. Bağırsak lümeninde, insan vücudu tarafından patojen ilişkili moleküler patternler (PAMP'ler) olarak tanınan moleküllerin kaynağı olan bağırsak mikrobiyotası bulunur (50). Bu süreçte Gram-negatif bakterilere ait lipopolisakkaritlerin (LPS) rolü vardır (51). LPS, hasar görmüş sıkı bağlantılardan geçerek enterohepatik dolaşıma ve ardından karaciğere ulaşır. Bunun sonucunda, dolaşımdaki lipopolisakkarit seviyeleri yükselir (52). Yüksek LPS seviyeleri, Kupffer hücrelerinde CD14-Toll benzeri reseptör (TLR) 4 sinyal yolunu aktive ederek inflamatuar yanıtın başlamasına neden olur (53). Bu uyarana yanıt olarak; Kupffer hücreleri IL-6, TNF-α ve IL-1β gibi proinflamatuar sitokinler salgılayarak hepatosit hasarına ve alkolik karaciğer hastalığının başlangıcı veya ilerlemesine neden olur (54).

Hepatik yıldız hücreleri, karaciğerdeki hasar onarım sürecinin yani fibroz sürecinin ana aktörleridir. Alkol metabolitleri, özellikle asetaldehit, hepatik yıldız hücrelerini doğrudan aktive ederek kolajen üretimini artırır (55). Ayrıca; hasarlı hepatositler, Kupffer hücreleri ve lökositler tarafından salgılanan TGF-β, TNF, IL-8, ROS ve büyüme faktörleri de fibrogenezi tetikler. ROS, profibrojenik sinyal yollarını aktive eder ve metaloproteinazların etkisini baskılayarak kolajen birikimini artırır (56).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, karaciğerde %5 veya daha fazla yağ birikiminin varlığını gösteren, alkol tüketimi ile ilişkili olmayan, hepatik steatozun klinik olarak tanımlandığı bir durumdur. NAYKH; hepatik steatozun basit formu olan alkolik olmayan yağlı karaciğer (NAYK) ile hepatik inflamasyon ve hepatoselüler balonlaşma ile karakterize olan alkolik olmayan steatohepatit (NASH) arasında bir spektrumda yer alır (57). NASH ise karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomaya evrilebilecek bir durumu ifade eder. NAYKH ve NASH gelişiminin ardındaki mekanizmaların tam olarak anlaşılması oldukça kritik bir öneme sahiptir (58). NAYKH'nin patogenezi hakkında hâlâ eksik bilgiler bulunmaktadır. 'İki vuruş' hipotezi olan karaciğerde önce yağ birikimi sonra inflamasyon ve fibrozis görüşü NAYKH'deki moleküler ve metabolik değişiklikleri yeterince açıklayamaması nedeniyle geçerliliğini yitirmiştir. Bunun yerine ‘Çoklu vuruş’ hipotezi, genetik yatkınlığı olan bireylerde NAYKH'nin gelişimini tetikleyen birden fazla faktörün bir

arada etkili olduğunu öne sürer ve bu hastalığın patogenezine dair daha kapsamlı bir açıklama sunar (59). NAYKH patogenezinde rol oynayan mekanizmalar arasında lipotoksisite, ER stresi, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, bağırsak endotoksinleri ve mikrobiyota bulunur (60).

İnsülin direnci, NAYKH'nin gelişiminde temel bir faktördür. Açlık durumunda serbest yağ asidi seviyeleri yüksektir çünkü yağ dokusu, beyin hariç tüm dokular için temel yakıt kaynağıdır (61). Ancak insülinin anti-lipolitik etkisi nedeniyle, beslenme sonrasında serbest yağ asidi (SYA) seviyeleri düşer. İnsülin direnci bulunan bireylerde, adiponektin seviyelerini azalırken leptin seviyelerini artar, bu da yüksek insülin seviyelerine rağmen dolaşımdaki SYA'ların yüksek kalmasına neden olur (62). Yüksek SYA seviyeleri, insülin direnciyle ilişkili birçok metabolik bozukluğun patogenezinde rol oynar. Plazmadaki SYA'lar, çeşitli organlar tarafından yeniden emilir. Eğer bu SYA'lar oksitlenmezse, hücrelerde trigliserid formunda birikerek lipid damlacıkları oluşturur. Bu durum, diasil-gliserol (DAG) gibi lipid ara maddelerinin birikmesine yol açar ve bu da hücrelerde lipotoksisite ve mitokondriyal disfonksiyonu tetikler. İnsülin direnci, aynı zamanda karaciğerdeki yağ sentezini artıran SREBP-1c ve ChREBP gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu da tetikler. Bu durum karaciğer yağlanmasının artmasına yol açar (63,64)

Lipotoksisite gelişiminde karaciğerdeki yağ asiti havuzunda artış rol oynar. Diyet ile alınan yağ miktarındaki artış, yağ dokusu lipolizinde artış, karbonhidratlardan veya diğer diyet öncüllerinden yapılan de novo lipogenezde (DNL) artış karaciğerde yağ asidi miktarında artışa neden olur (63). Karaciğer içinde yağ asitleri trigliseridlere (TG) esterleştirilir ve dolaşımda salgılanmak üzere çok düşük yoğunluklu lipoproteine (VLDL) birleştirilir; sonra mitokondride oksitlenir (β-oksidasyon) veya lipid damlacıklarında depolanır (64). Lipid damlacıkları açlık koşullarında β-oksidasyon için yağ asidi sağlamak üzere lipid hidrolizine uğrar. NAYKH'de, kronik olarak aşırı beslenme ve insülin direnci karaciğere yağ asidi girişini artırır ve VLDL salgılanması veya β-oksidasyon yoluyla atılımın hızını aşarak lipotoksisite gelişir (65). Lipotoksisite, lipid damlacıklarında bozulmuş lipolize ve daha yüksek lipid birikimine neden olur ve bu da ER stresine, oksidatif

strese, inflamatuar sitokinler ve inflamasyon üretmek üzere Kupffer aktivasyonuna yol açar (66).

Lipotoksisite mitokondriyal disfonksiyona ve elektron taşıma zincirinde (ETC) işlev bozukluğuna neden olarak ROS üretimine yol açar (67). Bu süreç, hepatositlerin enerji ihtiyacını karşılamada yetersiz kalmasına ve inflamasyonu tetiklemesine neden olur. ROS miktarında artış, mitokondriyal hasara neden olur ve NASH'ı ağırlaştırır (68). İnflamasyon ve ROS, ilerleyici fibroza yol açan aşırı ekstraselüler matris üretmek üzere hepatik yıldız hücrelerini aktive eder (69).

ER stresinin artması, protein katlanma hatalarına ve hücresel işlev bozukluklarına yol açabilir. NAYKH'de artan lipid birikimi ve metabolik stres, ER stresini tetikleyebilir (70). ER stresi, hücre ölümünü ve inflamasyonun artmasına neden olan Hatalı Katlanmış Protein Yanıtı (Unfolded Protein Response - UPR) yolaklarını aktive eder. Bu, karaciğerde steatozdan NASH aşamasına geçişi hızlandırabilir (71).

NAYKH'nin ilerlemesi, karaciğerde kronik inflamasyonu tetikler. Artan SYA düzeyleri ve oksidatif stres, proinflamatuar sitokinlerin (örneğin IL-6, TNF-α) salınımını artırarak inflamasyonu başlatır. Bu inflamatuar yanıt, hepatositlerde apoptoza, inflamasyonun yayılmasına ve fibrozise yol açar. NASH'te karaciğerin inflamatuar durumu daha belirgin hale gelir (72).

Genetik yatkınlık, NAYKH'nin gelişiminde önemli bir rol oynar. Ailevi yatkınlık ve genetik varyasyonlar (örneğin PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 genleri), hastalığın seyrini etkileyebilir (73).

## 2.6. Semptomlar

Hepatosteatoz, karaciğer hücrelerinde aşırı yağ birikimiyle karakterize bir durumdur. Karaciğer, vücudun detoksifikasyon merkezi olup metabolik süreçlerde kilit rol oynar. Yağ birikimi nedeniyle karaciğerin bu fonksiyonları bozulduğunda, vücutta toksin birikimi ve enerji metabolizmasında aksaklıklar meydana gelir. Bu durum, bireylerde sürekli yorgunluk ve halsizlik hissine neden olabilir (74).

Karaciğerdeki yağ birikimi, organın büyümesine (hepatomegali) yol açabilir. Büyüyen karaciğer, çevresindeki dokulara baskı yaparak karnın sağ üst bölgesinde ağrıya sebep olabilir (75).

Karaciğer fonksiyonlarının bozulması, sindirim süreçlerini ve besinlerin metabolizmasını olumsuz etkileyebilir. Bu durum, iştah kaybına ve istemsiz kilo kaybına yol açabilir. Karaciğerin detoksifikasyon kapasitesinin azalması, vücutta toksin birikimine neden olabilir. Bu toksinler, mide bulantısı gibi gastrointestinal semptomlara yol açabilir (76).

Karaciğer hasarı veya iltihabı durumlarında; karaciğer hücrelerinden salınan ALT ve AST enzimlerin seviyeleri yükselir. Bu enzimlerin yüksekliği, karaciğer fonksiyon bozukluğunun bir göstergesidir (77). ALT yükselmesi, AST yükselmesinden daha sık görülür. Ancak karaciğer enzimlerinin normal düzeyde olması hepatosteatoz tanısını dışlamada yetersizdir (78).

İleri vakalarda karaciğerin bilirubin metabolizmasını düzgün gerçekleştirememesi durumunda, bilirubin seviyesi kanda yükselir ve bu da ciltte ve gözlerde sararmaya neden olur. İlerleyen tablolarda, karaciğerin protein sentezleme kapasitesinin azalması ve portal hipertansiyon nedeniyle karın boşluğunda sıvı birikimi (asit) meydana gelebilir. Bu durum, karında şişkinliğe yol açar (79).

Bu semptomlar, hepatosteatozun ilerleme derecesine bağlı olarak değişebilir. Erken evrelerde genellikle belirti vermeyen bu durum, ilerledikçe daha ciddi semptomlara ve komplikasyonlara yol açabilir.

## 2.7. Görüntüleme

Geleneksel olarak, karaciğer biyopsisi hepatosteatoz tanısında altın standarttır. Ancak invaziv bir işlem olduğu için komplikasyon riskleri vardır. Ayrıca; biyopsi, örnekleme sınırlamaları ve farklı patologlar arasında değerlendirme farklılıkları nedeniyle dezavantajlar barındırır (80). Bu nedenle, invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirmek için çeşitli görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir. Bu görüntüleme yöntemleri arasında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) yer almaktadır. Her yöntemin kendine özgü avantajları ve sınırlamaları bulunmaktadır (81).

USG, karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan, radyasyon içermeyen, kolay erişilebilir ve invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Hepatik steatozun USG ile değerlendirilmesi, karaciğer parankimindeki eko değişikliklerine dayanır. Yağ vakuollerinin hücre içinde birikmesi, ultrason

ışınlarını yansıtarak karaciğerin ekojenitesinin artmasına neden olur. Bu durum, ‘parlak karaciğer’ olarak tanımlanır. Hepatik parankimin ekojenitesi böbrek korteksinden yüksekse, hepatik steatozdan şüphelenilir (81).

**Grade-0 (Normal Karaciğer):** Karaciğerin ekojenitesi normaldir. Böbrek korteksiyle benzer ekojenitede görünür. Damar yapıları ve diyafram net olarak seçilir.

**Grade-1 (Hafif Yağlanma):** Karaciğer parankiminde hafif eko artışı vardır. Böbrek korteksine göre hafif daha parlak görünür. İntrahepatik damar yapıları ve diyafram hâlâ net seçilebilir.

**Grade-2 (Orta Derece Yağlanma):** Karaciğer parankiminde belirgin eko artışı (parlaklık) vardır. Böbrek korteksine göre daha parlak görünür. İntrahepatik damar yapıları ve diyafram silikleşmeye başlar (82).

**Grade-3 (Şiddetli Yağlanma):** Karaciğer parankimi yoğun ekojenite (çok parlak) gösterir. Böbrek korteksinden çok daha parlak görünür. Diyafram ve intrahepatik damar yapıları net seçilemez (83).

Bu sınıflandırma, klinik tanı ve takipte önemli bir kriter olup gerektiğinde MRG veya biyopsi gibi ileri tetkikler yapılmasını gerektirebilir. USG'nin hepatik steatozu tespit etmedeki tanısal doğruluğu, çalışmalara göre değişmekle birlikte, orta ve şiddetli hepatik steatozu tespit etmede %90 duyarlılık ve %95 özgüllük oranlarına sahiptir (84). Ancak, hafif steatoz için tanısal doğruluğu daha düşüktür; duyarlılık %55,3-66,6, özgüllük ise %77,0-93,1 arasında değişmektedir (85). Ayrıca fibrozis varlığı, USG'de yanıltıcı olabilir; çünkü fibrozis de karaciğerin ekojenitesini artırabilir (86).

Sonuç olarak; USG, kolay erişilebilir ve yaygın bir yöntem olmasına rağmen, hafif steatozu tespit etme konusundaki sınırlamaları ve değerlendirme sürecindeki subjektif faktörler nedeniyle kesin tanısında tek başına yeterli olmayabilir. Bu nedenle, diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanılması önerilmektedir (87).

Bilgisayarlı tomografi, karaciğer parankimasının Hounsfield birimi (HU) cinsinden atenüasyon (zayıflama) değerini ölçerek hepatik steatozu değerlendirir. Yağın HU değeri (-100 HU civarında), yumuşak dokulardan (30-40 HU) çok daha düşük olduğu için karaciğerde yağlanma arttıkça HU değeri düşer (88).

Kontrastsız BT, hepatik steatoz değerlendirmesi için en yaygın kullanılan yöntemdir. Kontrastlı BT de benzer doğrulukta olabilir; ancak kontrastın karaciğer atenüasyonuna etkisi nedeniyle değişkenlik gösterebilir. Kontrastsız BT, histopatolojik hepatik steatoz derecesi ile güçlü bir korelasyon gösterdiğinden daha güvenilir kabul edilir (89).Hepatik steatozu değerlendirmek için en sık kullanılan BT indeksleri şunlardır:

**Mutlak Karaciğer Atenüasyon Değeri (HU Karaciğeri)**: Karaciğerin doğrudan HU ölçümüdür, ancak farklı BT cihazları arasında değişkenlik gösterebilir (90).

**Karaciğer-Dalak Zayıflama Farkı (BT L-S)**: Karaciğer ve dalak HU farkına dayanır. Dalak, dahili bir kontrol olarak kullanıldığından daha güvenilir kabul edilir.

Normal karaciğerin HU değeri dalağınkinden biraz yüksektir. Hepatik steatoz arttıkça karaciğer HU değeri azalır ve BT L-S farkı küçülür veya negatif olur (91). Karaciğer parankiminde aşırı demir birikmesi HU değerini artırır. Amiodaron gibi iyot içeren ilaçlar karaciğerde birikerek HU değerini artırabilir ve BT sonuçlarını etkileyebilir (92).

BT, hafif hepatik steatozu tespit etmede yetersizdir ve iyonlaştırıcı radyasyon içerdiği için uzun süreli takibinde uygun değildir. Ancak, karaciğer nakli için donör değerlendirmesi, karaciğer vasküler anatomisinin incelenmesi gibi belirli klinik durumlarda faydalı olabilir (93). Sonuç olarak, BT orta ve şiddetli hepatik steatozun tespitinde faydalı olsa da hafif steatozu değerlendirmede ve uzun vadeli takipte sınırlıdır.

USG ve BT gibi geleneksel görüntüleme yöntemleri, karaciğer yağlanmasını dolaylı ölçüm parametreleriyle (ekojenite, atenüasyon) değerlendirirken; MRG ve MRS, karaciğerdeki yağ miktarını doğrudan ölçebilir. Her iki teknik de proton yoğunluğu yağ fraksiyonu (PDFF) kullanarak karaciğerdeki yağ oranını belirler (94).

MRG ve MRS, kimyasal kayma fenomenini kullanarak yağ ve suya ait protonların frekans farklarını ölçer. MRS, belirli bir bölgedeki (voksel) yağ ve su sinyal yoğunluklarını analiz ederek PDFF hesaplar; MRG ise bu farkları tüm karaciğeri kapsayacak şekilde görüntüler (95).

MRG ve MRS, karaciğer steatozunun değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerinden daha iyi sonuçlar vermektedir. BT ve USG'den daha objektif ve kantitatif ölçüm yapabilirler (96). MRS, karaciğerde yağ miktarını doğrudan ölçerek en yüksek doğrulukla PDFF belirler; MRG ise tüm karaciğeri değerlendirebilir ve invaziv olmayan bir şekilde hepatik yağlanmayı kantitatif olarak ölçebilir (97).

MRS ve MRG PDFF ölçümleri, histolojik incelemeye kıyasla yüksek doğruluk sağlarlar; karaciğer biyopsisinden daha az gözlemci hatasına açıktır. Son çalışmalar, MRG ve MRS'nin histolojik değerlendirmeye kıyasla daha güvenilir referans standardı olabileceğini öne sürmektedir (98).

İyonlaştırıcı radyasyon içermezler; bu nedenle uzun vadeli takip için uygundur. Bu nedenlerle, MR tabanlı yöntemler, karaciğer yağlanmasının teşhisi ve uzun vadeli takibinde altın standart olarak görülmeye başlanmıştır (99).

## 2.8.Patoloji

Alkolik ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalıkları, histopatolojik açıdan birçok benzerlik gösterse de bazı ayırt edici özelliklere sahiptir. Her iki hastalık da spektrum halinde ilerler ve steatozdan fibrozise, hatta siroza kadar farklı aşamalar içerebilir (100). Her iki hastalıkta da karaciğer dokusunda bazı temel histolojik değişiklikler görülür:

**Steatoz:** Hepatositlerin %5'ten fazlasında lipid vakuollerinin birikimiyle karakterizedir. Özellikle trigliseridler birikir. İki tür yağlanma görülür. Makroveziküler steatozda trigliseridler toplanarak tek bir vezikül oluştururlar ve nükleusu hücrenin kenarına iterler. Mikroveziküler steatozda ise yağların sitoplazmik birikimi merkezi bir çekirdek çevresinde çok sayıda küçük globüller halindedir. Genellikle makroveziküler steatoz (büyük yağ damlacıklarıyla) baskındır; ancak bazı durumlarda mikroveziküler steatoz da görülebilir (101).

**Hepatosit Balonlaşması:** Hücrelerin şişmesi ve sitoplazmanın soluk, bulanık bir görünüme sahip olması ile karakterizedir. Hepatosit balonlaşmasının, ara filament sitoskeletonunun değişmesinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Hücresel stres ve hasarın göstergesidir (102).

**Lobüler İnflamasyon:** Karaciğer lobüllerinde, özellikle asiner bölge 3'te (santral vene yakın bölgede) lenfosit, nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu görülmesidir (103).

**Fibroz:** Zamanla hastalık ilerledikçe kollajen liflerin birikmesi sonucu fibroz gelişir. Bu süreç portal alandan başlayabilir veya perisinüzoidal ve santral bölgede yoğunlaşabilir (104).

**Mallory-Denk Cisimleri:** Hepatositlerde sitokeratin filamentlerinin birikimiyle oluşan eozinofilik inklüzyon cisimcikleridir ve her iki hastalıkta da görülebilir (105).

Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, alkol tüketimine bağlı gelişen karaciğer hasarıdır ve karakteristik histolojik bulgular içerir:

**a) Alkolik Steatoz:** Makroveziküler steatoz belirgindir. Steatoz özellikle perivenüler (asiner bölge 3) alanda yoğunlaşır. Küçük vakuollü mikroveziküler steatoz da bulunabilir.

**b) Alkolik Steatohepatit (ASH):** Nötrofilik inflamasyon (NAYKH'den farklı olarak nötrofiller belirgindir), Mallory-Denk cisimcikleri yaygın görülür. Hepatosit balonlaşması belirginleşir. Perisinüzoidal fibroz (tavuk teli deseni); Disse aralığında kollajen birikimi ile karakterizedir.

**c) AYKH'de Fibrozis ve Siroz:** Santral ven çevresinde fibrozis gelişimi sık görülür. Perivenüler fibrozdan (tavuk teli görünümü) siroza ilerleme tipiktir. Düğümlerle karakterize makronodüler veya mikronodüler siroz oluşabilir.

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, metabolik faktörlerle ilişkili bir karaciğer hastalığıdır. Histolojik olarak non-alkolik yağlı karaciğer ve non-alkolik steatohepatit olarak ikiye ayrılır (106).

**a) Non-Alkolik Yağlı Karaciğer (NAYK):** Steatoz baskındır, ancak inflamasyon ve balonlaşma minimaldir. Makroveziküler steatoz ön plandadır. Fibrozis gelişmemiştir veya minimaldir (107).

**b) Non-Alkolik Steatohepatit (NASH):** Makroveziküler steatoz, hepatosit balonlaşması ve lobüler inflamasyon birlikte bulunur. İnflamasyon mononükleer hücre infiltrasyonu (lenfosit ve makrofaj) içerir. Mallory-Denk cisimcikleri görülebilir, ancak AYKH'ye kıyasla daha az sıklıktadır. Fibroz genellikle

perisinüzoidal ve portal alanlarda başlar. Balonlaşma, en belirgin histolojik belirteçlerden biridir ve NASH tanısı için kritiktir (108).

**c) NAYKH'de Fibrozis ve Siroz:** Fibrozis önce perisinüzoidal bölgede başlar, ardından portal alanlara ilerler. 'Köprüleşen fibrozis (bridging fibrosis)' siroz öncesi aşamada görülebilir. Son aşamada makronodüler veya mikronodüler siroz gelişebilir (109).

Alkolik ve Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı arasındaki histolojik farklılıklar Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1. AYKH ve NAYKH Arasındaki Histolojik Farklılıklar**

| **Özellik** | **AYKH(Alkolik Karaciğer Hastalığı)** | **NAYKH (Non-Alkolik Karaciğer Hastalığı)** |
|---|---|---|
| **Steatoz** | Makroveziküler + Mikroveziküler | Genellikle Makroveziküler |
| **İnflamasyon** | Nötrofil ağırlıklı lobüler inflamasyon | Mononükleer hücre infiltrasyonu (lenfosit, makrofaj) |
| **Mallory-Denk Cisimcikleri** | Yaygın görülür. | Daha az görülür. |
| **Fibrozis** | Perivenüler (tavuk teli görünümü), santral ven çevresinde başlar. | Perisinüzoidal ve portal alanlarda başlar. |
| **Portal İnflamasyon** | Genellikle belirgin değil. | Daha belirgin. |
| **Balonlaşma** | Yaygın ve belirgin. | Daha az ancak tanı için kritiktir. |

AYKH ve NAYKH, histopatolojik olarak büyük benzerlikler gösterse de bazı belirleyici farklara sahiptir. AYKH'de nötrofilik inflamasyon, Mallory-Denk cisimcikleri ve perivenüler fibrozis daha belirginken; NAYKH'de mononükleer hücre infiltrasyonu ve perisinüzoidal fibroz daha belirgin olarak izlenir (110).

## 2.9. Laboratuvar Bulguları

AYKH ve NAYKH, farklı patogenezlere sahip olsalar da karaciğer hasarına neden olan süreçler açısından bazı biyobelirteçleri paylaşırlar. Ancak ayırt edici biyobelirteçler tanı ve prognoz açısından önemlidir.

AYKH, aşırı alkol tüketimi nedeniyle gelişen bir hastalık olup karaciğer hasarını gösteren bazı belirteçler vardır. Alkolik karaciğer hastalığında AST genellikle ALT'den daha fazla yükselir; ALT hafif veya orta derecede artar ancak AST kadar yükselmez (111). AST/ALT oranı >2 genellikle alkolik karaciğer hastalığını düşündürür (112). GGT, alkol tüketimi ile duyarlı bir şekilde yükselir (>70 IU/L) (113). AST/ALT oranı >2 ile birlikte yüksek GGT, alkolik hasarı düşündürür (114). AYKH'de total bilirubin yüksekliği gözlenir (>2 mg/dL), ileri evrede konjuge bilirubin artışı görülebilir. Karaciğerin protein sentez kapasitesi bozulduğunda ise albümin düşer ve ileri evre AYKH'de belirgin olarak azalır (<3.5 g/dL). Karaciğer hasarına bağlı olarak koagülasyon faktörlerinin sentez kapasitesi bozulur ve protrombin zamanı (PT) uzar, INR yükselir (>1.2) (115).

Aynı zamanda alkol tüketimi, folat (B9) ve B12 vitamini emilimini ve depolanmasını bozar. Bu vitaminler DNA sentezi için gereklidir. DNA sentezi yavaşladığı için eritrositlerin olgunlaşması gecikir ve hücreler büyümeye devam eder. Makrositoz (MCV >100 fL), kronik alkol kullanımının laboratuvar belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (116,117).

Kronik alkol tüketimi sonucu Zieve sendromu (hemoliz + hipertrigliseridemi + karaciğer hastalığı) görülebilir. Zieve sendromunun patofizyolojisi, tam olarak netleşmemiş olsa da birkaç mekanizmanın birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Ana süreçler genellikle alkolün hem karaciğer hem de eritrosit metabolizması üzerindeki etkileriyle ilişkilidir. Alkole bağlı karaciğer hasarı sonucu özellikle serbest yağ asitleri, lipid peroksitler artar; bu maddeler eritrosit zarlarını zayıflatır ve hemoliz gelişir. Hemoliz sonucu retikülosit artışı görülür. Alkol metabolizması sırasında karaciğerde trigliserid sentezi artar, buna karşın yağların periferik yıkımı azalır. Bu durum hiperlipidemiye yol açar, özellikle trigliserid düzeylerinde belirgin artış olur. Ayrıca alkol, lipoprotein lipaz aktivitesini baskılar ve plazma lipid temizliği bozulur (117).

Transferrin doygunluğu (%TS), serum demirinin toplam demir bağlama kapasitesine (TIBC) oranıdır. Normalde %20-45 arasındadır. AYKH'de ise transferrin doygunluğu genellikle artmıştır (> %45). Alkol duodenum ve jejunumdan demir emilimini artırarak serum demir seviyesinin yükselmesine neden olur (118). Kronik alkol kullanımında, demir bağlayan proteinlerin regülasyonu bozulur ve plazmada serbest demir artar. Hepsidin, demir homeostazını düzenleyen karaciğer kaynaklı bir hormondur (119). Alkol, hepsidin seviyelerini baskılar; bu da ferroportin aracılığıyla demirin bağırsaktan ve makrofajlardan salınımını artırır. Serum demiri artar ve transferrin doygunluğu yükselir. Karaciğer hasar gördüğünde transferrin sentezi azalır, bu da TIBC'nin düşmesine neden olur. Serum demiri yüksek kaldığı için transferrin doygunluğu artar. AYKH'de transferrin doygunluğu %45'in üzerindeyse ve ferritin yüksekse sekonder hemokromatoz ihtimali düşünülmelidir (120).

Alkol, folat ve B12 emilimini ve metabolizmasını bozar. Folat ve B12, homosisteinin metiyonine geri dönüşümünü sağlayan enzimlerin kofaktörleridir (121). Folat ve B12 eksikliğinde homosistein, metiyonine dönüşemez ve plazmada birikir. Homosistein, metiyonin metabolizmasının ara ürünüdür ve kandaki yüksek seviyeleri (hiperhomosisteinemi) damar sağlığı ve nörolojik fonksiyonlar için risk oluşturur. AYKH'de homosistein seviyeleri genellikle yükselmiştir (122).

Serumda karbonhidrat eksikliği olan transferrin (CDT = Carbohydrate-Deficient Transferrin), özellikle kronik alkol kullanımının biyobelirteci olarak kullanılan bir laboratuvar testidir (123). Alkol, karaciğerde glikozil transferaz enzimlerinin aktivitesini baskılar. Bu da transferrin moleküllerinin eksik glikozilasyonuna neden olur. Normalde transferrin 4 sialik asit taşır, alkol etkisiyle bu sayı azalır. Bu düşük sialilasyonlu izoformlar CDT olarak adlandırılır (124). Kronik ve yoğun alkol tüketimini gösteren spesifik bir testtir. Özellikle alkol bağımlılığı tedavisinde izlem amacıyla kullanılır. Yüksek CDT düzeyi, kronik alkol alımını düşündürür. Alkol alımına özgüdür; karaciğer hastalıklarında bile çok yükselmez. Alkol kesildikten yaklaşık 2–3 hafta sonra normale döner, tedavi takibi için idealdir (125).

NAYKH, metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkilidir. Karaciğer hasar belirteçleri olarak ALT ve AST kullanılır. NAYKH'de ALT genellikle AST'den

daha yüksektir ve AST/ALT oranı <1 genellikle NAYKH'yi düşündürür. ALT genellikle 100 IU/L'yi geçmez. GGT hafif veya orta derecede yükselir; AYKH'ye kıyasla genellikle daha düşük seviyelerde seyreder.

Lipid metabolizması da NAYKH ile yakından ilişkilidir. Yüksek HDL kolesterol, NAYKH için bağımsız bir koruyucu faktör iken; yüksek trigliserid, LDL kolesterolü ve toplam kolesterol (TK) ise NAYKH riskinin artmasıyla ilişkilidir (126).

Aspartataminotransferaz/trombosit oranı (APRI=AST to Platelet Ratio Index) karaciğerin fibroz derecesini tahmin etmekte kullanılan basit ve etkili bir testtir. Karaciğer fibrozisi ilerledikçe AST seviyesi artar. Aynı zamanda portal hipertansiyon geliştiğinde, splenomegali ve sekestrasyon nedeniyle trombosit sayısı düşer. Bu iki değişkenin oranı fibrozis derecesi hakkında fikir verir. APRI skoru < 0,5 fibrozis olasılığı düşük; 0,5-1,5 orta düzeyde fibrozis olabilir; >1,5 ise fibrozis olasılığı yüksektir (127).

BARD skoru, NAYKH olan hastalarda ileri evre fibrozis riskini tahmin etmek için kullanılan basit ve klinik olarak pratik bir skorlama sistemidir. BARD, üç parametreye dayanan bir skordur. BKİ ≥ 28 ise 1 puan, AST/ALT oranı ≥ 0,8 ise 2 puan, diyabet (veya açlık glukoz ≥126 mg/dL) ise 1 puan. Toplam skor ≥2 olanlar ileri fibroz açısından daha yakından izlenmelidir (128).

FIB-4 skoru, karaciğer hastalıklarında özellikle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında karaciğer fibrozisinin derecesini tahmin etmek için kullanılan, yaygın ve güvenilir bir non-invaziv skorlama sistemidir. Toplam dört veri ile hesaplanır: Yaş, AST (U/L), ALT (U/L), trombosit sayısı ($10^9$/L) (129).

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Yaş (yıl)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Trombosit sayısı}(10^9/L) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

Ucuz, hızlı, pratik olmasının yanında, yaş arttıkça skor doğal olarak artabilir; yaşa göre yorumu dikkat gerektirir. Akut karaciğer hasarı durumlarında skor yanıltıcı olabilir (130).

NAYKH Fibroz Skoru (NFS), NAYKH'si olan hastaların ileri fibrozis riskini tahmin etmek, gereksiz karaciğer biyopsisini önlemek, hastaların takip ve tedavi

stratejisini belirlemek için kullanılır. NFS skoru, altı parametresi olan bileşik bir skordur. Bunlar; yaş, BKİ, hiperglisemi, AST/ALT oranı, trombosit sayısı ve albümindir. NFS skoru < –1,455 ise fibrozis riski düşük risk, –1,455 ila 0,675 ise orta risk, > 0,675 ise fibrozis riski yüksektir (131).

Alkolik ve Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalıklarında kullanılan biyobelirteçlerin karşılaştırılması Tablo 2.2'de sunulmuştur.

**Tablo 2.2. AYKH ve NAYKH Biyobelirteçlerinin Karşılaştırılması**

| BİYOBELİRTEÇ | AYKH | NAYKH |
|---|---|---|
| **AST/ALT Oranı** | >2 (AST baskın) | <1 (ALT baskın) |
| **GGT** | Belirgin yükselir | Hafif yükselir |
| **MCV** | Artar (>100 fL) | Normal |
| **Trigliserid & LDL** | Normal veya hafif artar | Belirgin artış |
| **HOMA-IR** | Genellikle normal | Yüksek (>2.5) |
| **Bilirubin** | Yükselebilir (ileri evrede) | Yükselebilir (ileri evrede) |
| **Albumin** | Azalır (ileri evrede) | Azalır (ileri evrede) |
| **Trombosit Sayısı** | Normal veya düşük | Fibroz ilerledikçe düşer |
| **CDT (Karbonhidrat Eksik Transferrin)** | Yüksek (Alkole özgü) | Normal |

## 2.10 Tedavi

Sağlıklı beslenme, kilo kontrolü ve düzenli fiziksel aktiviteye dayanan yaşam tarzı değişiklikleri temel yaklaşım olmaya devam etmektedir. Sağlıklı beslenme önerileri arasında, Akdeniz diyeti'nin Batı tipi diyete göre daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Akdeniz diyeti temel olarak bol sebze, meyve, tahıl, baklagil ve zeytinyağı tüketimine dayanır. Balık, süt ürünleri ve yumurta orta düzeyde alınırken, hayvansal yağlar (tereyağı, domuz yağı) sınırlıdır. İşlenmiş etler, ambalajlı gıdalar ve yüksek fruktoz içeren besinlerden uzak durulması önerilmektedir (132).

NAYKH hastalarının çoğu düşük fiziksel aktivite seviyelerine sahiptir ve bu durum metabolik sendrom ve NAYKH riskini artırmaktadır. Egzersizin ideal süresi ve yoğunluğu kesin olarak belirlenmemiştir. Veriler, haftada 150 dakikadan fazla egzersiz yapan veya haftalık egzersiz süresini 60 dakikadan fazla artıran bireylerde,

kilo kaybı olmasa bile serum aminotransferaz düzeylerinde daha belirgin bir azalma olduğunu göstermektedir (133). Haftada 5 veya daha fazla gün yapılan orta şiddette egzersiz (örneğin, hafif yük taşıma, sabit tempoda bisiklet sürme, en az 10 dakika tenis oynama), 5 yıl boyunca vücut kitle indeksinden bağımsız olarak NAYKH gelişiminin önlenmesi ya da iyileştirilmesiyle ilişkilendirilmiştir (134).

Bariyatrik cerrahi, seçilmiş hastalarda iyi bir seçenek olabilir ve uzun vadeli bir takip çalışmasının NASH'ı ve hatta bazı hastalarda önemli fibrozu tersine çevirdiği gösterilmiştir (135). Ancak, ameliyat hastaların yalnızca az bir kısmında mümkündür ve bu durum farmakolojik tedavilere duyulan gereksinimi ortaya koymaktadır.

Farmakolojik tedavilerden metformin, NASH'li hastalarda serum aminotransferaz düzeyleri ve insülin direncinde (IR) bir miktar iyileşme sağlayabilse de karaciğer histolojisinde anlamlı bir düzelme sağlamaz. Yapılan çeşitli çalışmalar ve iki kapsamlı meta-analiz, metformin tedavisinin NAYKH ve NASH'li bireylerde histolojik iyileşme sağlamadığını ortaya koymuştur (136).

Tiazolidindionlar ise glikoz ve lipid metabolizması, vasküler biyoloji ve inflamasyon üzerinde geniş etkiler gösterirler (137). Obezite ve tip 2 diyabette yağ dokusu disfonksiyonunu ve insülin direncini tersine çevirebilme kapasiteleri, bu ilaçların NASH tedavisinde araştırılmasına yol açmıştır. Bu gruptan Rosiglitazon, steatozda iyileşme sağlasa da nekroinflamasyon ve fibrozis üzerine bir etki göstermemiştir. Koroner olaylarla ilişkilendirilen riskler nedeniyle çoğu ülkede kullanımı sınırlanmış; Amerika'da ise kısıtlanmıştır. Pioglitazon ise NASH tedavisinde daha etkili sonuçlar göstermiştir. Belfort ve ark., Cusi ve ark. yaptığı çalışmalar diyabeti olmayan NASH hastalarında pioglitazon tedavisi hepatoselüler hasarı ve fibrozu iyileştirdiğini göstermiştir (138). Ancak kilo alımı pioglitazon tedavisinin en yaygın yan etkisidir. Ayrıca, pioglitazon tedavisi kemik kaybına yol açabilir (139).

E vitamini, güçlü bir antioksidan olarak oksidatif strese karşı koruma sağlar ve bu nedenle NASH tedavisinde araştırılmıştır (140). E vitamini kullanımının, NASH'li hastalarda aminotransferaz seviyelerinde azalma ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. E vitamini, steatoz, inflamasyon ve balonlaşma gibi NASH histolojik bulgularında iyileşmelere yol açmıştır. Ancak, fibrozis üzerinde belirgin

bir etkisi bulunmamaktadır (141). Ancak E vitamininin yüksek dozlarının uzun vadede güvenliği konusunda bazı endişeler bulunmaktadır. Bazı meta-analizler, günde >800 IU dozlarının ölüm oranlarında artışla ilişkili olduğunu belirtse de bu analizler bazı metodolojik zorluklar içermektedir (142). Ayrıca, E vitamini takviyesi ile prostat kanseri riskinin artabileceği bildirilmiştir, ancak bu riskin bazı faktörlerle (örneğin, selenyum seviyesi veya genetik varyantlar) değişebileceği gösterilmiştir (143).

NASH için henüz onaylı bir tedavi yoktur, ancak son araştırmalar, farklı yaklaşımların bazı hasta alt gruplarında etkili olabileceğini göstermektedir. NASH'in hastadan hastaya değişen nedenleri olduğu için tek bir tedaviyle herkeste başarı sağlanması beklenmemektedir (144).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Çalışmanın Etik İzni ve Tipi

Bu çalışma, 19.03.2024 tarihli ve 14 numaralı onay kararıyla Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup, retrospektif ve kesitsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır.

## 3.2. Çalışmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, 01.01.2022 ile 01.01.2024 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniği'nde gerçekleştirilmiştir.

## 3.3. Çalışmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü

Araştırmanın evrenini, 01.01.2022 ile 01.01.2024 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne Periyodik Sağlık Muayenesi amacıyla başvuran 18 yaş ve üzerindeki kadın ve erkek hastalar oluşturmaktadır. Belirtilen süre zarfında, çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 479 hasta kaydı belirlenmiştir.

## 3.4. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne ayaktan başvuran, 18 yaş ve üzerindeki, abdominal ultrasonografi ile hepatosteatoz saptanan ve aynı döneme ait biyokimyasal verilerine erişilebilen hastalar dahil edilmiştir.

## 3.5. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1)18 yaş altı olmak

2)Bilinen herhangi bir karaciğer hastalığına sahip olmak

## 3.6.İstatistiksel Yöntem

Toplanan veriler IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler ise aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları basıklık ve çarpıklık değerlerinin incelenmesinin yanı sıra Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım şartları sağlanmadığından dolayı ikiden fazla ortalamanın karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Kategorik

değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır. Sıralı değişkenlerin birbiriyle karşılaştırılmasında Kendall Tau-b testi kullanılmıştır.

Yapılan istatistik analizlerde güven aralığı %95, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

# 4. BULGULAR

## 4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Hastaların %41,1'i 40-59 yaş aralığında, %53,7'i erkek, %38'i fazla kilolu, %86'sı alkol kullanmamaktadır. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri**

| **Sosyodemografik Özellik** | **Sayı (n)** | **Yüzde (%)** |
|---|---|---|
| **Yaş** | | |
| 20-39 yaş | 106 | 22,1 |
| 40-59 yaş | 197 | 41,1 |
| 60 yaş ve üstü | 176 | 36,8 |
| **Cinsiyet** | | |
| Kadın | 222 | 46,3 |
| Erkek | 257 | 53,7 |
| **BKİ** | | |
| Zayıf | 7 | 1,5 |
| Normal kilolu | 127 | 26,5 |
| Fazla kilolu | 182 | 38,0 |
| Obez | 163 | 34,0 |
| **Alkol Kullanımı** | | |
| Kullanmıyor | 412 | 86,0 |
| Sosyal içici | 33 | 6,9 |
| Kullanıyor | 34 | 7,1 |
| **Toplam** | **479** | **100,0** |

Hastaların %61,8'inin (n=296) ek hastalığı bulunurken, %38,2'sinin (n=183) herhangi bir ek hastalığı bulunmamaktadır. Hastaların %18,8'inde (n=90) diyabet bulunurken, %17,3'ünde (n=83) hipertansiyon bulunmaktadır. Hastaların sahip olduğu ek hastalıklar sıklık sırasına göre Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2. Hastaların Ek Hastalıkları**

| Ek Hastalık | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---|---|---|
| Diyabetes Mellitus | 90 | 18,8 |
| Hipertansiyon | 83 | 17,3 |
| Kalp Hastalıkları | 35 | 7,3 |
| Hiperlipidemi | 26 | 5,4 |
| Tiroid Hastalıkları | 26 | 5,4 |
| Nörolojik Hastalıklar | 19 | 4,0 |
| Akciğer Hastalıkları | 17 | 3,5 |
| Prediyabet/insülin direnci | 16 | 3,3 |
| Malignite | 12 | 2,5 |
| Psikiyatrik Hastalıklar | 11 | 2,3 |
| Benign Prostat Hiperplazisi | 10 | 2,1 |
| Disk hernisi/fibromiyalji | 9 | 1,9 |
| Cilt Hastalıkları | 8 | 1,7 |
| GIS Hastalıkları | 7 | 1,4 |
| Nefrolitiyasis | 6 | 1,3 |
| Obstruktif Uyku Apne Sendromu | 3 | 0,6 |
| Diğer hastalıklar* | 27 | 5,6 |

*Romatolojik hastalıklar, böbrek hastalıkları, glokom, inguinal herni, Crohn hast. vd.

Hastaların %1,3'ünün (n=6) HbsAg testi pozitif, %47,2'sinin (n=226) Anti-HBs testi pozitif ve %0,4'ünün (n=2) Anti-HCV testi pozitif bulunmuştur (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3. Hastaların HbsAg, Anti-HBs ve Anti-HCV Test Sonuçları**

| Test | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---|---|---|
| **Hbs Ag** | | |
| Pozitif | 6 | 1,3 |
| Negatif | 473 | 98,7 |
| **Anti-HBs** | | |
| Pozitif | 226 | 47,2 |
| Negatif | 253 | 52,8 |
| **Anti-HCV** | | |
| Pozitif | 2 | 0,4 |
| Negatif | 477 | 99,6 |
| **Toplam** | **479** | **100,0** |

Hastalarda bakılan kan parametrelerinin aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4. Hastaların Kan Parametrelerinin Ortalamaları**

| Kan Parametresi | AO±SS | Ort. | Min. | Maks. |
|---|---|---|---|---|
| Glukoz (mg/dl) | 102,1±32,8 | 94,0 | 55,0 | 370,0 |
| Total protein (g/dl) | 8,3±25,5 | 7,1 | 6,0 | 566,0 |
| Albumin (g/dl) | 4,7±2,8 | 4,5 | 3,2 | 66,0 |
| Kolesterol (mg/dl) | 188,3±41,0 | 189,0 | 65,0 | 338,0 |
| Trigliserid (mg/dl) | 145,4±125,0 | 116,0 | 26,0 | 1537,0 |
| LDL (mg/dl) | 120,7±36,4 | 119,4 | 17,0 | 255,8 |
| HDL (mg/dl) | 48,8±13,6 | 47,0 | 16,0 | 109,0 |
| AST (u/l) | 20,5±10,8 | 18,0 | 9,0 | 150,0 |
| ALT (u/l) | 22,3±15,2 | 17,0 | 5,0 | 123,0 |
| ALP (u/l) | 79,8±27,2 | 76,0 | 31,0 | 267,0 |
| LDH (u/l) | 186,5±36,7 | 182,0 | 108,0 | 436,0 |
| GGT (u/l) | 33,4±82,4 | 19,0 | 1,5 | 1443,0 |
| Vitamin D (ng/ml) | 22,8±12,8 | 21,6 | 1,5 | 92,7 |
| T3 (pg/ml) | 3,5±2,9 | 3,2 | 1,1 | 33,0 |
| T4 (ng/ml) | 2,0±7,1 | 1,2 | 0,7 | 146,0 |
| TSH (iu/ml) | 2,9±2,9 | 2,3 | 0,0 | 25,0 |
| İnsülin (iu/ml) | 12,6±7,6 | 12,0 | 0,4 | 131,0 |
| Homa IR | 3,2±2,5 | 2,9 | 0,4 | 39,8 |
| HbA1c (%) | 5,8±0,9 | 5,8 | 3,1 | 12,0 |

Hastaların %82,5 inin glukozu normal (70-100 mg7dl), %61,8'inin kolesterolü normal (200 mg/dl altı), %62,2'sinin LDL değeri normal (130 mg/dl altı), %87,9'unun HDL'si normal (35 mg/dl ve üstü) olup , %47,4'ünün D vitamini yetersiz seviyede (20 mg/dl altı), %61,4'ünün HOMA-IR'si yüksek seviyede (2,5 mg/dl ve üzeri), %52,8 inin HbA1c'si &5,7 ile 6,4 aralığında olup prediyabettir. Kan parametrelerinin referans aralıklarına göre sınıflandırılması Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5. Kan Parametrelerinin Referans Aralıklarına Göre Sınıflandırılması**

| Kan Parametresi | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---|---|---|
| **Glukoz** | | |
| 69 mg/dl ve altı (düşük) | 3 | 0,6 |
| 70 – 110 mg/dl (normal) | 395 | 82,5 |
| 111 – 125 mg/dl (bozulmuş açlık glukozu) | 34 | 7,1 |
| 126 mg/dl ve üstü (yüksek – diyabet) | 47 | 9,8 |
| **Total Protein** | | |
| 8,4 g/dl altı (normal) | 475 | 99,2 |
| 8,4 g/dl ve üstü (yüksek) | 4 | 0,8 |
| **Albumin** | | |
| 3,5 g/dl altı (düşük) | 2 | 0,4 |
| 3,5 g/dl ve üstü (normal) | 477 | 99,6 |
| **Kolesterol** | | |
| 200 mg/dl altı (normal) | 296 | 61,8 |
| 200 – 239 mg/dl (sınırda yüksek) | 130 | 27,1 |
| 240 mg/dl ve üstü (yüksek) | 53 | 11,1 |
| **Trigliserid** | | |
| 200 mg/dl altı (normal) | 400 | 83,5 |
| 200 – 399 mg/dl (sınırda yüksek) | 64 | 13,4 |
| 400 mg/dl ve üstü (yüksek) | 15 | 3,1 |
| **LDL** | | |
| 130 mg/dl altı (normal) | 298 | 62,2 |
| 130 – 159 mg/dl (sınırda yüksek) | 116 | 24,2 |
| 160 mg/dl ve üstü (yüksek) | 65 | 13,6 |
| **HDL** | | |
| 35 mg/dl altı (düşük) | 58 | 12,1 |
| 35 mg/dl ve üstü (normal) | 421 | 87,9 |
| **AST** | | |
| 0-37 u/l (normal) | 460 | 96,0 |
| 38 u/l ve üstü (yüksek) | 19 | 4,0 |
| **ALT** | | |
| 0-41 u/l (normal) | 438 | 91,4 |
| 42 u/l ve üstü (yüksek) | 41 | 8,6 |
| **ALP** | | |
| 0-129 u/l (normal) | 455 | 95,0 |
| 130 u/l ve üstü (yüksek) | 24 | 5,0 |

**Tablo 4.5. "Devam" Kan Parametrelerinin Referans Aralıklarına Göre Sınıflandırılması**

| | | |
|---|---|---|
| **LDH** | | |
| 134 u/l ve altı (düşük) | 21 | 4,4 |
| 135 – 225 u/l (normal) | 408 | 85,2 |
| 226 u/l ve üstü (yüksek) | 50 | 10,4 |
| **GGT** | | |
| 72 iu/l altı (normal) | 448 | 93,5 |
| 72 iu/l ve üstü (yüksek) | 31 | 6,5 |
| **Vitamin D** | | |
| 20 ng/ml altı (yetmezlik) | 227 | 47,4 |
| 20,00 – 29,99 ng/ml (eksiklik) | 131 | 27,3 |
| 30 ng/ml ve üstü (normal) | 121 | 25,3 |
| **T4** | | |
| 0,92 ng/dl ve altı (düşük) | 12 | 2,5 |
| 0,93 – 1,70 ng/dl (normal) | 442 | 92,3 |
| 1,71 ng/dl ve üstü (yüksek) | 25 | 5,2 |
| **TSH** | | |
| 0,26 iu/ml ve altı (düşük) | 4 | 0,8 |
| 0,27 – 4,20 iu/ml (normal) | 432 | 90,2 |
| 4,21 iu/ml ve üstü (yüksek) | 43 | 9,0 |
| **Homa IR** | | |
| 2,5 altı (normal) | 185 | 38,6 |
| 2,5 ve üstü (yüksek) | 294 | 61,4 |
| **HbA1c** | | |
| %5,6 ve altı | 178 | 37,2 |
| %5,7 - %6,4 | 253 | 52,8 |
| %6,5 ve üstü | 48 | 10,0 |
| **Toplam** | **479** | **100,0** |

USG ile yapılan hepatosteatoz değerlendirmesine göre; hastaların %34,0'ünün (n=163) karaciğeri normalken, %39,7'sinde (n=190) grade-1 hepatosteatoz, %22,5'inde (n=108) grade-2 hepatosteatoz ve %3,8'inde (n=18) grade-3 hepatosteatoz bulunmaktadır (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6. Hastaların USG ile Hepatosteatoz Değerlendirmesi**

| **Karaciğer USG** | **Sayı (n)** | **Yüzde (%)** |
|---|---|---|
| Normal | 163 | 34,0 |
| Grade-1 hepatosteatoz | 190 | 39,7 |
| Grade-2 hepatosteatoz | 108 | 22,5 |
| Grade-3 hepatosteatoz | 18 | 3,8 |
| **Toplam** | **479** | **100,0** |

## 4.2. Analitik Bulgular

Karaciğer USG'ye göre karaciğeri normal olanların yaş ortalaması 46,1±16,7 yıl, grade-1 hepatosteatoz olanların 55,4±13,7 yıl, grade-2 hepatosteatoz olanların 56,4±12,5 yıl ve grade-3 olanların 60,9±7,0 yıldır. Yaş arttıkça karaciğer yağlanma seviyesi artmaktadır ($\chi^2$=45,345 p<0,001), (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7. Yaş ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| **Karaciğer USG** | **Yaş** | | |
|---|---|---|---|
| | **AO±SS** | **$\chi^2$** | **P** |
| Normal | 46,1±16,7 | 45,345 | **<0,001** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 55,4±13,7 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 56,4±12,5 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 60,9±7,0 | | |
| **Toplam** | **52,7±15,1** | | |

Kadınlar ve erkekler arasında karaciğer yağlanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($\chi^2$=5,832 p=0,120), (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8. Cinsiyet ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | **Cinsiyet** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Erkek** | | **Kadın** | | | |
| **Karaciğer USG** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **$\chi^2$** | **p** |
| Normal | 85 | 33,1 | 78 | 35,1 | 5,832 | 0,120 |
| Grade-1 hepatosteatoz | 94 | 36,6 | 96 | 43,2 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 65 | 25,3 | 43 | 19,4 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 13 | 5,0 | 5 | 2,3 | | |
| **Toplam** | **257** | **100,0** | **222** | **100,0** | | |

BKİ sınıflandırmasına göre zayıftan obeze doğru gittikçe karaciğer yağlanmasının derecesi artmaktadır (r=0,400 p<0,001), (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9. BKİ ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | BKİ | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Zayıf | | Normal | | Fazla Kilolu | | Obez | | | |
| Karaciğer USG | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | r | p |
| Normal | 7 | 100 | 77 | 60,6 | 58 | 31,9 | 21 | 12,9 | 0,400 | **<0,001** |
| Grade 1 hepatosteatoz | 0 | 0 | 38 | 29,9 | 84 | 46,0 | 68 | 41,7 | | |
| Grade 2 hepatosteatoz | 0 | 0 | 11 | 8,7 | 37 | 20,3 | 60 | 36,8 | | |
| Grade 3 hepatosteatoz | 0 | 0 | 1 | 0,8 | 3 | 1,6 | 14 | 8,6 | | |
| **Toplam** | **7** | **100,0** | **127** | **100,0** | **182** | **100,0** | **163** | **100,0** | | |

Alkol kullanımı ile karaciğer yağlanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\chi^2$=7,894 p=0,246), (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10. Alkol Kullanımı ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | Alkol Kullanımı | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Kullanmıyor | | Sosyal İçici | | Kullanıyor | | | |
| Karaciğer USG | n | (%) | n | (%) | n | (%) | $\chi^2$ | p |
| Normal | 135 | 32,8 | 13 | 39,4 | 15 | 44,1 | 7,894 | 0,246 |
| Grade-1 hepatosteatoz | 171 | 41,5 | 9 | 27,3 | 10 | 29,4 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 93 | 22,6 | 9 | 27,3 | 6 | 17,7 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 13 | 3,1 | 2 | 6,0 | 3 | 8,8 | | |
| **Toplam** | **412** | **100,0** | **33** | **100,0** | **34** | **100,0** | | |

Diyabet hastalığı olanların diyabet hastalığı olmayanlara kıyasla hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=25,103 p<0,001), (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11. Diyabet ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | Diyabet | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Var | | Yok | | | |
| Karaciğer USG | n | (%) | n | (%) | $\chi^2$ | p |
| Normal | 18 | 20,0 | 145 | 37,3 | 25,103 | **<0,001** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 35 | 38,9 | 155 | 39,8 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 27 | 30,0 | 81 | 20,8 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 10 | 11,1 | 8 | 2,1 | | |
| **Toplam** | **90** | **100,0** | **389** | **100,0** | | |

Hipertansiyon hastalığı olanların hipertansiyon hastalığı olmayanlara kıyasla hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=10,337 p=0,016), (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12. Hipertansiyon ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | **Hipertansiyon** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Var** | | **Yok** | | | |
| **Karaciğer USG** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **$\chi^2$** | **p** |
| Normal | 16 | 19,3 | 147 | 37,1 | 10,337 | **0,016** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 39 | 47,0 | 151 | 38,1 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 23 | 27,7 | 85 | 21,5 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 5 | 6,0 | 13 | 3,3 | | |
| **Toplam** | **83** | **100,0** | **396** | **100,0** | | |

Kalp hastalığı olanların kalp hastalığı olmayanlara kıyasla hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=7,818 p=0,050), (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13. Kalp Hastalıkları ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | **Kalp Hastalıkları** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Var** | | **Yok** | | | |
| **Karaciğer USG** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **$\chi^2$** | **p** |
| Normal | 7 | 20,6 | 156 | 35,1 | 7,818 | **0,050** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 12 | 35,3 | 178 | 40,0 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 14 | 41,2 | 94 | 21,1 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 1 | 2,9 | 17 | 3,8 | | |
| **Toplam** | **34** | **100,0** | **445** | **100,0** | | |

Tiroid hastalıkları ile hepatosteatoz derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\chi^2$=4,762 p=0,190).

Anti Hbs pozitifliği ile hepatosteatoz derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\chi^2$=1,729 p=0,630), (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14. Anti-HBs Pozitifliği ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| Karaciğer USG | Anti Hbs | | | | $\chi^2$ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pozitif | | Negatif | | | |
| | n | (%) | n | (%) | | |
| Normal | 77 | 34,1 | 86 | 34,0 | 1,729 | 0,630 |
| Grade-1 hepatosteatoz | 90 | 39,8 | 100 | 39,5 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 48 | 21,2 | 60 | 23,7 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 11 | 4,9 | 7 | 2,8 | | |
| **Toplam** | **226** | **100,0** | **253** | **100,0** | | |

Kan glukoz değeri daha yüksek olanların hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=68,856 p<0,001), (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15. Glukoz ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| Karaciğer USG | Glukoz | | | | | | $\chi^2$ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal | | Bozulmuş Açlık Glukozu | | Yüksek | | | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | | |
| Normal | 153 | 38,4 | 2 | 5,9 | 8 | 17,0 | 68,856 | **<0,001** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 163 | 41,0 | 13 | 38,2 | 14 | 29,8 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 77 | 19,3 | 12 | 35,3 | 19 | 40,4 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 5 | 1,3 | 7 | 20,6 | 6 | 12,8 | | |
| **Toplam** | **398** | **100,0** | **34** | **100,0** | **47** | **100,0** | | |

Total Kolesterol ile hepatosteatoz derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\chi^2$=9,629 p=0,141), (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16. Kolesterol ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| Karaciğer USG | Total Kolesterol | | | | | | $\chi^2$ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal | | Sınırda Yüksek | | Yüksek | | | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | | |
| Normal | 115 | 38,8 | 35 | 26,9 | 13 | 24,5 | 9,629 | 0,141 |
| Grade-1 hepatosteatoz | 106 | 35,8 | 61 | 46,9 | 23 | 43,4 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 65 | 22,0 | 28 | 21,6 | 15 | 28,3 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 10 | 3,4 | 6 | 4,6 | 2 | 3,8 | | |
| **Toplam** | **296** | **100,0** | **130** | **100,0** | **53** | **100,0** | | |

Trigliserid değeri yüksek olanların hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=40,326 p<0,001), (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17. Trigliserid ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| Karaciğer USG | Trigliserid | | | | | | $\chi^2$ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal | | Sınırda Yüksek | | Yüksek | | | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | | |
| Normal | 147 | 36,8 | 13 | 20,3 | 3 | 19,9 | 40,326 | **<0,001** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 164 | 41,0 | 22 | 34,4 | 4 | 26,7 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 80 | 20,0 | 24 | 37,5 | 4 | 26,7 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 9 | 2,2 | 5 | 7,8 | 4 | 26,7 | | |
| **Toplam** | **400** | **100,0** | **64** | **100,0** | **15** | **100,0** | | |

LDL değeri yüksek olanların hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=14,442 p=0,025), (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18. LDL ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| Karaciğer USG | LDL | | | | | | $\chi^2$ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal | | Sınırda Yüksek | | Yüksek | | | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | | |
| Normal | 119 | 39,9 | 31 | 26,7 | 13 | 20,0 | 14,442 | **0,025** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 104 | 34,9 | 54 | 46,6 | 32 | 49,2 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 63 | 21,2 | 27 | 23,3 | 12 | 27,7 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 12 | 4,0 | 4 | 3,4 | 2 | 3,1 | | |
| **Toplam** | **298** | **100,0** | **116** | **100,0** | **65** | **100,0** | | |

HDL değeri düşük olanların hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=19,706 p<0,001), (Tablo 4.19).

**Tablo 4.19. HDL ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| Karaciğer USG | HDL | | | | $\chi^2$ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Düşük | | Normal | | | |
| | n | (%) | n | (%) | | |
| Normal | 14 | 24,1 | 149 | 35,4 | 19,706 | **<0,001** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 22 | 38,0 | 168 | 39,9 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 14 | 24,1 | 94 | 22,3 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 8 | 13,8 | 10 | 2,4 | | |
| **Toplam** | **58** | **100,0** | **421** | **100,0** | | |

AST değeri yüksek olanların hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=14,455 p=0,002), (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20. AST ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | AST | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal | | Yüksek | | | |
| **Karaciğer USG** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **$\chi^2$** | **p** |
| Normal | 161 | 35,0 | 2 | 10,5 | 14,455 | **0,002** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 185 | 40,2 | 5 | 26,3 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 98 | 21,3 | 10 | 52,7 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 16 | 3,5 | 2 | 10,5 | | |
| **Toplam** | **460** | **100,0** | **19** | **100,0** | | |

ALT değeri yüksek olanların hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=34,287 p<0,001), (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21. ALT ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | ALT | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal | | Yüksek | | | |
| **Karaciğer USG** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **$\chi^2$** | **p** |
| Normal | 156 | 35,6 | 7 | 17,1 | 34,287 | **<0,001** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 182 | 41,5 | 8 | 19,5 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 84 | 19,2 | 24 | 58,5 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 16 | 3,7 | 2 | 4,9 | | |
| **Toplam** | **438** | **100,0** | **41** | **100,0** | | |

ALP ile hepatosteatoz derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\chi^2$=1,734 p=0,629), (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22. ALP ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | ALP | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal | | Yüksek | | | |
| **Karaciğer USG** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **$\chi^2$** | **p** |
| Normal | 155 | 34,1 | 8 | 33,3 | 1,734 | 0,629 |
| Grade-1 hepatosteatoz | 182 | 40,0 | 8 | 33,3 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 102 | 22,4 | 6 | 25,0 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 16 | 3,5 | 2 | 8,4 | | |
| **Toplam** | **455** | **100,0** | **24** | **100,0** | | |

LDH değeri yüksek olanların hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=13,356 p=0,038), (Tablo 4.23).

**Tablo 4.23. LDH ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | LDH | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Düşük | | Normal | | Yüksek | | | |
| **Karaciğer USG** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **$\chi^2$** | **p** |
| Normal | 11 | 52,4 | 144 | 35,3 | 8 | 16,0 | 13,356 | **0,038** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 7 | 33,3 | 158 | 38,7 | 25 | 50,0 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 2 | 9,5 | 93 | 22,8 | 13 | 26,0 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 1 | 4,8 | 13 | 3,2 | 4 | 8,0 | | |
| **Toplam** | **21** | **100,0** | **408** | **100,0** | **50** | **100,0** | | |

GGT değeri yüksek olanların hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=27,620 p<0,001), (Tablo 4.24).

**Tablo 4.24. GGT ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | GGT | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal | | Yüksek | | | |
| **Karaciğer USG** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **$\chi^2$** | **p** |
| Normal | 157 | 35,0 | 6 | 19,4 | 27,620 | **<0,001** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 182 | 40,6 | 8 | 25,8 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 97 | 21,7 | 11 | 35,4 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 12 | 2,7 | 6 | 39,4 | | |
| **Toplam** | **448** | **1000** | **31** | **100,0** | | |

Vitamin D ile hepatosteatoz derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\chi^2$=6,328 p=0,387), (Tablo 4.25).

**Tablo 4.25. Vitamin D ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | Vitamin D | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Yetmezlik | | Eksiklik | | Normal | | | |
| **Karaciğer USG** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **$\chi^2$** | **p** |
| Normal | 68 | 30,0 | 48 | 36,7 | 47 | 38,8 | 6,328 | 0,387 |
| Grade-1 hepatosteatoz | 93 | 41,0 | 51 | 38,9 | 46 | 38,0 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 56 | 24,6 | 30 | 22,9 | 22 | 18,2 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 10 | 4,4 | 2 | 1,5 | 6 | 5,0 | | |
| **Toplam** | **227** | **100,0** | **131** | **100,0** | **121** | **100,0** | | |

T4 ile hepatosteatoz derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\chi^2$=7,213 p=0,302), (Tablo 4.26).

**Tablo 4.26. T4 ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | T4 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Düşük | | Normal | | Yüksek | | | |
| **Karaciğer USG** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **$\chi^2$** | **p** |
| Normal | 3 | 25,0 | 151 | 34,2 | 9 | 36,0 | 7,213 | 0,302 |
| Grade-1 hepatosteatoz | 4 | 33,3 | 177 | 40,0 | 9 | 36,0 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 3 | 25,0 | 98 | 22,2 | 7 | 28,0 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 2 | 16,7 | 16 | 3,6 | 0 | 0,0 | | |
| **Toplam** | **12** | **100,0** | **442** | **100,0** | **25** | **100,0** | | |

TSH ile hepatosteatoz derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\chi^2$=2,941 p=0,816), (Tablo 4.27).

**Tablo 4.27. TSH ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | TSH | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Düşük | | Normal | | Yüksek | | | |
| **Karaciğer USG** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **$\chi^2$** | **p** |
| Normal | 2 | 50,0 | 144 | 33,3 | 17 | 39,5 | 2,941 | 0,816 |
| Grade-1 hepatosteatoz | 2 | 50,0 | 174 | 40,3 | 14 | 32,6 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 0 | 0,0 | 97 | 22,5 | 11 | 25,6 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 0 | 0,0 | 17 | 3,9 | 1 | 2,3 | | |
| **Toplam** | **4** | **100,0** | **432** | **100,0** | **43** | **100,0** | | |

Homa-IR değeri yüksek olanların hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=57,436 p<0,001), (Tablo 4.28).

**Tablo 4.28. HOMA-IR ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| | HOMA-IR | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal | | Yüksek | | | |
| **Karaciğer USG** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **$\chi^2$** | **p** |
| Normal | 85 | 45,9 | 78 | 26,5 | 57,436 | **<0,001** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 86 | 46,5 | 104 | 35,4 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 14 | 7,6 | 94 | 32,0 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 0 | 0,0 | 18 | 6,1 | | |
| **Toplam** | **185** | **100,0** | **294** | **100,0** | | |

HbA1c değeri yüksek olanların hepatosteatoz derecesi daha yüksektir ($\chi^2$=42,583 p<0,001), (Tablo 4.29).

**Tablo 4.29. HbA1c ile Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| Karaciğer USG | HbA1c | | | | | | $\chi^2$ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | %5,6 ve altı | | %5,7-6,4 | | %6,5 ve üzeri | | | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | | |
| Normal | 75 | 42,1 | 82 | 32,4 | 6 | 12,5 | 42,583 | <**0,001** |
| Grade-1 hepatosteatoz | 76 | 42,7 | 99 | 39,1 | 15 | 31,2 | | |
| Grade-2 hepatosteatoz | 27 | 15,2 | 60 | 23,7 | 21 | 43,8 | | |
| Grade-3 hepatosteatoz | 0 | 0,0 | 12 | 4,8 | 6 | 12,5 | | |
| **Toplam** | **178** | **100,0** | **253** | **100,0** | **48** | **100,0** | | |

Kan parametrelerinin ortalama değerleri ile hepatosteatoz dereceleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.30'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.30. Kan Parametreleri ve Hepatosteatoz Arasındaki İlişki**

| Kan Parametreleri | Hepatosteatoz Derecesi (Ortanca) | | | | $\chi^2$ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normal | Grade-1 | Grade-2 | Grade-3 | | |
| **Glukoz** | 89,0 | 94,5 | 102,0 | 118,0 | 83,144 | <**0,001** |
| **Total Protein** | 7,1 | 7,1 | 7,2 | 7,3 | 6,246 | 0,100 |
| **Albumin** | 4,6 | 4,5 | 4,6 | 4,5 | 2,937 | 0,402 |
| **Kolesterol** | 181,0 | 195,0 | 195,0 | 195,5 | 10,433 | **0,015** |
| **Trigliserid** | 94,0 | 115,5 | 144,0 | 202,5 | 56,195 | <**0,001** |
| **LDL** | 110,2 | 124,2 | 126,7 | 111,3 | 16,436 | **0,001** |
| **HDL** | 52,0 | 47,0 | 41,0 | 41,0 | 30,966 | <**0,001** |
| **AST** | 17,0 | 18,0 | 20,5 | 22,5 | 35,512 | <**0,001** |
| **ALT** | 15,0 | 18,0 | 23,5 | 28,5 | 68,534 | <**0,001** |
| **ALP** | 70,0 | 77,0 | 80,0 | 85,5 | 18,961 | <**0,001** |
| **LDH** | 173,0 | 186,0 | 193,0 | 199,5 | 19,454 | <**0,001** |
| **GGT** | 16,0 | 18,0 | 26,0 | 43,0 | 65,641 | <**0,001** |
| **Vitamin D** | 22,8 | 20,7 | 19,2 | 18,8 | 4,002 | 0,261 |
| **T4** | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 4,226 | 0,238 |
| **TSH** | 2,3 | 2,3 | 2,4 | 2,4 | 2,115 | 0,549 |
| **Homa IR** | 2,4 | 2,6 | 3,7 | 6,7 | 96,989 | <**0,001** |
| **HbA1c** | 5,7 | 5,8 | 5,9 | 6,1 | 46,185 | <**0,001** |

# 5. TARTIŞMA

Hepatosteatoz, özellikle alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) formuyla, günümüzde dünya genelinde oldukça yaygın bir sağlık sorunudur. Dünyada hepatosteatozun görülme sıklığı %25–30 civarındadır. Obezite ve tip 2 diyabet hastalarında %60–90'a kadar çıkabilir. Türkiye'de erişkinlerde görülme sıklığı yaklaşık %30'dur. Risk faktörleri olarak obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, sedanter yaşam tarzı ve yüksek kolesterol/trigliserid seviyeleri gösterilir. NAYKH zamanla non-alkolik steatohepatit, fibrozis, hatta siroz ve karaciğer kanseri gibi ciddi karaciğer hastalıklarına dönüşebilir (145,146).

Hepatosteatozun tanısında karaciğer biyopsisi altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntem, invaziv niteliği nedeniyle kanama, enfeksiyon ve ağrı gibi çeşitli komplikasyon risklerini beraberinde getirmektedir. Bunun yanı sıra, biyopsi örneklemesinin sınırlı bir karaciğer parçasıyla sınırlı olması ve histopatolojik değerlendirmede gözlenen gözlemciler arası değişkenlik gibi önemli kısıtlılıkları da söz konusudur. Son yıllarda hepatik steatozun değerlendirilmesinde non-invaziv alternatiflere olan ilgi artmış ve bu doğrultuda çeşitli görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir. Bu teknikler arasında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans spektroskopisi gibi yöntemler yer almaktadır. Her bir görüntüleme modalitesinin duyarlılık, özgüllük, maliyet ve erişilebilirlik açısından kendine özgü avantajları ve sınırlılıkları bulunmaktadır (13).

USG kolay erişilebilir ve yaygın bir yöntem olmasına rağmen, hafif steatozu tespit etme konusundaki sınırlamaları ve değerlendirme sürecindeki subjektif faktörler nedeniyle kesin tanısında tek başına yeterli olmayabilir. BT, hafif hepatik steatozu tespit etmede yetersizdir ve iyonlaştırıcı radyasyon içerdiği için uzun süreli takibinde uygun değildir. Manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans spektroskopisi gibi yöntemler ise maliyet ve erişilebilirlik nedenleriyle hepatosteatozun tanısında yetersizliklere sebep olmaktadır. Hepatosteatozun tanısı için güvenilir, doğru, invaziv olmayan veya minimal invaziv biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (7).

Sezgin ve arkadaşlarının 2017–2018 yılları arasında Kapadokya bölgesinde yürüttükleri, 2.797 bireyin dâhil edildiği toplum temelli çalışmada, karaciğer yağlanması ile uyumlu ultrasonografik bulguların prevalansı %60,1 olarak

bildirilmiştir. Bu çalışmada steatoz saptanan bireylerin %53,3'ünde hafif, %38,8'inde orta ve %7,9'unda ileri derecede yağlanma raporlanmıştır (32). Benzer şekilde, Brezilya'nın Aracaju kentinde abdominal ultrasonografi ile değerlendirilen 800 bireyin %29,1'inde hepatik steatoz saptanmış; bu bireylerin %51,0'ının hafif, %40,4'ünün orta ve %8,6'sının ileri derecede yağlanma gösterdiği belirtilmiştir (147). Çalışmamızda ise katılımcıların %34,0'ının karaciğer parankimi normal olarak değerlendirilirken, %39,7'sinde hafif (Grade-1), %22,5'inde orta (Grade-2) ve %3,8'inde ileri (Grade -3) düzeyde hepatosteatoz saptanmıştır. Bu verilerle karşılaştırıldığında, çalışmamızda hepatosteatoz prevalansı daha yüksek olmakla birlikte yağlanmanın dereceleri açısından benzer bir dağılım göstermektedir. Özellikle hafif ve orta dereceli yağlanmanın ön planda olması, önceki çalışmalarda bildirilen sonuçlarla tutarlılık göstermektedir. Bununla birlikte, ileri derecede yağlanma oranının nispeten daha düşük bulunması, çalışmamızın örneklem özellikleri veya bölgesel farklılıklar ile ilişkili olabilir. Bu bulgular, toplum temelli ultrasonografik taramalarda hepatik yağlanmanın ağırlıklı olarak düşük ve orta düzeyde seyrettiğini; ancak ileri evre olguların da göz ardı edilemeyecek bir sıklıkta bulunduğunu göstermektedir.

Yaş ile hepatik steatoz arasındaki ilişki literatürde sıklıkla vurgulanmış olup bu konuda yapılan geniş ölçekli çalışmalar yaşın önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Younossi ve arkadaşlarının (2022) gerçekleştirdiği kapsamlı meta-analiz çalışmasında, hepatosteatoz prevalansının yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, 30–39 yaş grubunda %22,43 olarak saptanan prevalans, 70–79 yaş grubunda %33,99'a ulaşmıştır (148). Benzer şekilde; Değertekin ve arkadaşlarının (2021) yürüttüğü çalışmada, hepatik steatozun hem prevalansında hem de şiddetinde yaşla birlikte anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu çalışmada <30 yaş grubunda steatoz prevalansı %23,0 olarak saptanırken, >50 yaş grubunda bu oran %65,6'ya yükselmiştir. Ayrıca, 30–40 yaş aralığında %38,7, 40–50 yaş aralığında ise %52,6 oranında steatoz rapor edilmiştir (12). Çalışmamızda elde edilen bulgular da bu verilerle tutarlılık göstermektedir. Ultrasonografik değerlendirme sonucunda hepatosteatoz saptanmayan bireylerin yaş ortalaması 46,1 olarak belirlenmişken; Grade-1 steatoz saptanan bireylerde bu ortalama 55,4, Grade-2'de 56,4 ve Grade-3'te ise 60,9 olarak tespit edilmiştir. Bu

durum, hepatik yağlanma derecesinin yaşla birlikte progresyon gösterdiğine işaret etmektedir. Çalışmamızda saptanan bu bulgular, Younossi ve Değertekin'in çalışmalarında bildirilen yaş ile steatoz arasındaki pozitif korelasyonu desteklemektedir. Sonuç olarak; çalışmamız yaşın hepatik steatoz gelişiminde ve ilerleyişinde belirleyici bir faktör olduğunu gösteren mevcut literatürle örtüşmekte; ileri yaşın, karaciğer yağlanması riskini artırdığına dair kanıtları güçlendirmektedir.

Cinsiyet ile hepatosteatoz prevalansı arasındaki ilişkiyi değerlendiren Çin'de Chen ve arkadaşları (2007) tarafından yürütülen kapsamlı bir çalışmada, erkeklerde steatoz prevalansının kadınlara göre anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (149). Elazığ'da Çelebi ve arkadaşları (2006) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, hepatosteatozun cinsiyete göre dağılımı kadınlarda %51,2, erkeklerde %48,8 olarak saptanmış; oranlar birbirine yakın olmakla birlikte cinsiyet temelli bir farklılık gözlemlenmemiştir (150). Mevcut çalışmamızda, ultrasonografik inceleme sonucunda hepatosteatoz saptanan 316 bireyin %54'ü erkek (n=172), %45'i kadın (n=144) olup, erkeklerde hafif bir artış gözlenmiştir. Ancak cinsiyet ile karaciğer yağlanması dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,120). Bu bulgu, bazı bireylerde hepatosteatozun cinsiyetten bağımsız gelişebileceğine işaret etmektedir. Öte yandan, cinsiyetin hepatik yağlanma üzerindeki biyolojik etkileri literatürde detaylı olarak ele alınmıştır. Lonardo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, erkeklerde hepatosteatozun daha erken yaşlarda ve daha yüksek sıklıkla ortaya çıktığını; menopoz sonrası östrojen düzeylerinde görülen düşüşle birlikte, kadın bireylerde de NAYKH gelişme riskinin anlamlı şekilde arttığını ortaya koymuştur (151).

Çalışmamızda, kadın katılımcılar arasında ileri derecede yağlanma oranı erkeklere kıyasla hafifçe daha yüksek olmasına karşın; yaş grubu ve menopoz durumu gibi hormonal etkilerin ayrıntılı olarak analiz edilmemiş olması, bu sonucun yorumlanmasını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle, gelecekte yapılacak araştırmalarda kadınların hormonal durumları dikkate alınarak detaylı alt grup analizlerinin yapılması, cinsiyetin hepatosteatoz gelişimi üzerindeki etkisinin daha net anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Japonya'da Akio Moriya tarafından 2014 yılında yapılan prospektif bir çalışmada, hafif ila orta düzeyde alkol tüketiminin yağlı karaciğer gelişimine karşı

koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (152). Bu bulgular, alkolün karaciğer yağlanması üzerindeki etkisinin doz ve tüketim biçimine bağlı olarak değişebileceğini; alkol tüketiminin her zaman olumsuz etkiler yaratmayabileceğini göstermektedir. Buna karşılık, Bedogni ve arkadaşlarının İtalya'da yürüttüğü prospektif kohort çalışmasında, günlük etanol tüketimindeki her 20 gramlık artışın hepatik steatoz insidansını anlamlı biçimde artırdığı ve yağlı karaciğerin remisyonunu azalttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, alkol tüketiminin doz bağımlı olarak karaciğer yağlanmasının gelişiminde kritik bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (153). Çalışmamızda ise, katılımcıların yalnızca %7,1'inin düzenli, %6,9'unun sosyal içici olduğu belirlenmiş; alkol kullanımı ile karaciğer yağlanma dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Alkol kullanan bireylerde ileri derece yağlanma oranının alkol kullanmayanlara kıyasla hafifçe yüksek olmasına rağmen, bu fark örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve alkol tüketim düzeylerinin genellikle düşük olması nedeniyle anlamlılık kazanamamıştır. Bu sonuçlar, alkol tüketiminin hepatik steatoz üzerindeki etkisinin nüfusun alkol tüketim alışkanlıkları ve miktarlarına bağlı olarak farklılık gösterebileceğini işaret etmektedir. Ayrıca, daha geniş katılımlı ve miktarsal alkol tüketimi değerlendirmesi içeren çalışmaların, alkolün karaciğer yağlanması üzerindeki potansiyel rolünü daha net ortaya koyması gerekmektedir.

Anneni ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, karaciğer yağlanması ile kan basıncı düzeyleri arasındaki ilişki kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Bulgulara göre, steatoz prevalansı normotansif bireylerde %16,5 iken, prehipertansiflerde %37,5'e ve hipertansif bireylerde %59,3'e yükselmiştir. Bu sonuçlar, kan basıncındaki artışın hepatosteatoz ile güçlü ve anlamlı bir ilişkiye sahip olduğunu, hipertansif bireylerde hastalık yükünün belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir (154). Mustapic ve arkadaşlarının çalışması ise, yükselmiş kan basıncı ile karaciğer yağlanması şiddeti arasındaki bağlantıyı ortaya koymuştur. Normal karaciğer yapısına sahip bireylerde yükselmiş kan basıncı prevalansı %33,8 iken, hafif steatoz grubunda bu oran %63,5'e ve orta ile şiddetli steatoz grubunda %63,9'a ulaşmıştır. Bu veriler, karaciğer yağlanmasının artan şiddeti ile hipertansiyon prevalansının anlamlı şekilde arttığını desteklemektedir (155). Çalışmamızda ise; hipertansiyon tanısı olan bireylerde hepatosteatoz derecelerinin,

hipertansiyonu olmayan bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Hipertansiyonlu bireylerde karaciğer yapısının normal olduğu oran %19,3 iken, Grade-1 hepatosteatoz %47,0, Grade-2 %27,7 ve Grade-3 hepatosteatoz ise %6,0 oranında tespit edilmiştir. Bu bulgular, hipertansiyonun karaciğer yağlanmasının şiddeti ile anlamlı ve pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu ortaya koymakta ve mevcut literatür ile uyumlu sonuçlar vermektedir.

2020 yılında yayımlanan Miller ve arkadaşlarının yaptığı prospektif nitelikteki bir çalışmada, kalp yetmezliği tanısı alan 203 birey değerlendirilmiş ve bu bireylerin %55'inde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı saptanmıştır. Çalışmada yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi gibi olası karıştırıcı değişkenler kontrol edildikten sonra dahi, kalp yetmezliği olan bireylerde NAYKH prevalansının genel popülasyona göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, hepatosteatozun kalp yetmezliği olan bireylerde yalnızca sık görülen bir durum olmadığını, aynı zamanda klinik açıdan da anlamlı bir komorbidite oluşturduğunu ortaya koymaktadır (156). Benzer şekilde, bu çalışmada elde edilen bulgular ile paralel olarak, bizim çalışmamızda da kalp hastalığı öyküsü bulunan bireylerde hepatosteatoz evrelerinin, kalp hastalığı olmayan bireylere kıyasla daha ileri düzeyde olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, kardiyak hastalıklar ile hepatik steatoz arasındaki ilişkinin klinik açıdan dikkate alınması gerektiğini ve bu iki durumun bir arada değerlendirilmesinin hastalık yönetiminde önemli katkılar sağlayabileceğini göstermektedir. NAYKH'nin sadece metabolik sendromla değil, kardiyovasküler sistem hastalıklarıyla da yakından ilişkili olması, bu hastaların bütüncül bir yaklaşımla ele alınmasını gerekli kılmaktadır.

Zhang ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı geniş ölçekli çalışmada (n=5076), ultrasonografi ile belirlenen hepatosteatoz dereceleri ile BKİ arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada, Grade-0'dan Grade-3'e doğru ilerledikçe ortalama BKİ değerlerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (24.3 ± 3.0 kg/m²'den 30.6 ± 4.5 kg/m²'ye) (157). Benzer şekilde, Mustapic ve arkadaşlarının (2018) retrospektif analizinde de (n=631), hepatosteatoz şiddeti ile BKİ arasında güçlü bir ilişki bulunmuş; Grade-0'da BKİ 25.5 kg/m² iken, Grade-3'te bu değer 36.5 kg/m²'ye yükselmiştir (155). Çalışmamızda, beden kitle indeksi (BKİ) ile hepatosteatoz dereceleri arasında

anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuş ve BKİ arttıkça karaciğer yağlanmasının şiddetinin belirgin şekilde yükseldiği gözlemlenmiştir. BKİ yüksekliğinin hepatosteatoz gelişiminde ve progresyonunda kritik bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, hastaların değerlendirilmesinde BKİ'nin düzenli olarak takip edilmesinin, karaciğer yağlanmasının erken tanısı ve şiddetinin belirlenmesi açısından faydalı olacağı düşünülmektedir. Sonuç olarak hem literatür hem de mevcut çalışmamız verileri, obezitenin karaciğer yağlanmasındaki rolünü net bir şekilde ortaya koymakta ve BKİ'nin hepatosteatozun klinik değerlendirmesinde vazgeçilmez bir parametre olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, hepatosteatoz derecesi ile HbA1c, kan glukoz ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı pozitif ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç hem diyabetli hem de diyabet dışı bireylerde karaciğer yağlanmasının glisemik kontrol parametreleri ile yakın ilişki içinde olduğunu göstermektedir. Zupo ve ark. (2021) tarafından diyabeti olmayan 1232 bireyde yapılan kesitsel analiz, HbA1c düzeylerindeki artışın hepatosteatoz riskini anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir (158). Bu çalışma, HbA1c'nin NAYKH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu vurgularken, bizim çalışmamızda da HbA1c yüksekliği ile hepatosteatozun derecesi arasında belirgin bir artış saptanması bu ilişkiyi desteklemektedir. Zupo ve arkadaşlarının sonuçları, glukoz metabolizması bozukluklarının erken evrelerinde bile karaciğer yağlanmasının ortaya çıkabileceğini göstermesi bakımından çalışmamızla paralellik taşımaktadır. Masroor ve ark. (2021) ise Tip 2 DM'li bireylerde NAYKH şiddeti arttıkça HbA1c düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiğini bildirmiştir (159). Bizim bulgularımızda da diyabeti olanların diyabeti olmayanlara kıyasla hepatosteatoz derecesinin daha yüksek olması ve HbA1c'nin artması, Masroor'un sonuçları ile uyumludur. Bu durum, HbA1c'nin sadece glisemik kontrolün göstergesi olmasının ötesinde NAYKH'nin derecelendirilmesinde potansiyel bir biyomarker olabileceğini düşündürmektedir. Mathew ve ark. (2017) tarafından NAYKH'li bireylerde yapılan çalışmada prediyabet ve diyabet oranlarının steatoz şiddeti ile anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. Ayrıca HOMA-IR değerlerinin hepatosteatoz şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (160). Bizim çalışmamızda da HOMA-IR değerleri yüksek olan hastalarda hepatosteatoz derecesinin anlamlı şekilde daha

yüksek olması, insülin direncinin NAYKH patogenezindeki temel rolünü doğrulamaktadır. Sonuç olarak, çalışmamızdaki bulgular literatürdeki benzer çalışmalarla tutarlı olarak hem diyabetli hem de diyabeti olmayan bireylerde glisemik kontrol parametrelerinin (HbA1c, glukoz, HOMA-IR) hepatosteatozun şiddeti ile güçlü ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu durum, NAYKH'nin sadece karaciğerle sınırlı bir hastalık olmayıp, sistemik metabolik bozukluklarla sıkı bağlantısı olan kompleks bir durum olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, diyabeti olmayan bireylerde dahi HbA1c ve insülin direnci parametrelerinin izlenmesi, NAYKH'nin erken tanısı ve ilerlemesinin önlenmesi açısından klinik pratikte önemli olabilir. Glisemik kontrolün optimize edilmesi, NAYKH yönetiminde temel bir hedef olarak değerlendirilmelidir.

Fabbrini ve ark. 2010 yılındaki çalışmalarında, hepatik yağlanma ile plazma TG düzeyleri arasında doğrudan bir ilişki bulunduğunu, bunun da temel olarak insülin direnci mekanizmasıyla bağlantılı olduğunu bildirmiştir (161). Benzer şekilde, Adams ve ark. (2005) tarafından yapılan popülasyon temelli çalışmada, NAYKH'li bireylerde LDL düzeylerinin sıklıkla yüksek olduğu ve bunun kardiyovasküler riskin belirleyicilerinden biri olarak öne çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca, Choi ve çalışma arkadaşları (2014), HDL kolesterol düzeylerinin NAYKH varlığında anlamlı düzeyde azaldığını ve bu azalmanın hastalığın şiddetiyle ters orantılı olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızın bulguları, diğer çalışmalarla benzer şekilde hepatosteatozun dislipidemi ile anlamlı bir ilişki içinde olduğunu göstermektedir. Özellikle serum TG ve LDL düzeylerindeki artışın yanı sıra HDL düzeylerindeki azalma, karaciğer yağlanmasının hem varlığına hem de ilerleyici doğasına işaret etmektedir. Bu lipid profili, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde yalnızca hepatik hasarın değil, aynı zamanda artmış kardiyovasküler morbidite riskinin de göstergesi olabilir.

Diğer lipid parametrelerinde anlamlı ilişkiler saptanmış olmasına rağmen, çalışmamızda total kolesterol düzeyleri ile hepatosteatoz dereceleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu, literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında dikkat çekicidir. Paul DeFlippis'in 2013 yılında yürüttüğü çok etnikli ateroskleroz çalışmasında, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır

(162). Öte yandan, Mahaling ve arkadaşlarının Hindistan'da gerçekleştirdiği çalışmada, NAYKH derecelerindeki artışın serum total kolesterol düzeylerindeki artışla anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (163). Literatürde, hepatosteatozun şiddeti ile total kolesterol düzeyleri arasında hem anlamlı ilişki bildiren hem de ilişki saptamayan çalışmaların varlığı, bu konudaki bulguların değişken olduğunu göstermektedir. Bu durum, hepatosteatoz ile total kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkinin karmaşık yapısını ortaya koymakta olup bireylerin lipid profillerinin değerlendirilmesinde sadece total kolesterol değil, lipid alt fraksiyonları ve oranlarının da dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, hepatik steatoz derecesi ile serum AST, ALT ve GGT enzim düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir. Bu bulgu, mevcut literatürde bildirilen sonuçlarla paralellik göstermektedir. Bi ve arkadaşları (2014), büyük ölçekli çalışmalarında NAYKH tanısı almış bireylerde kontrol grubuna kıyasla AST ve ALT düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu ve hastalığın ileri evrelerinde aminotransferaz seviyelerinde belirgin artışlar olduğunu rapor etmiştir (164). Tomizawa ve ark. (2014) da benzer şekilde, NAYKH hastalarında AST ve ALT düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yükseldiğini ve bu enzimlerin serum seviyeleri ile ultrasonografik steatoz dereceleri arasında anlamlı korelasyonlar olduğunu göstermiştir. Bu veriler, aminotransferazların steatozun evrelemesinde ve şiddetinin belirlenmesinde değerli biyobelirteçler olduğunu ortaya koymaktadır. GGT enzim düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, Tomizawa'nın çalışmasında erken evrelerinde dahi GGT seviyelerinin artabileceği belirtilmektedir (165). Ancak, Bi ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada ALT'nin GGT'ye göre NAYKH açısından daha spesifik bir belirteç olduğu ifade edilmiştir. Cruz ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında ise steatoz derecesi arttıkça AST, ALT ve GGT seviyelerinde anlamlı artışlar gözlenmiş ve özellikle AST'nin steatoz şiddeti ile daha kuvvetli bir korelasyon sergilediği saptanmıştır. Bu sonuçlar, çalışmamızdaki bulguları desteklemekte ve AST ile ALT'nin hepatik steatoz şiddetinin değerlendirilmesinde önemli göstergeler olduğunu teyit etmektedir (166). Dongiovanni ve ark. (2020) ise NAYKH hastalarında serum GGT seviyelerinin hastalık şiddeti ve karaciğer fibrozisi ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmada, yüksek GGT düzeylerinin özellikle non-alkolik steatohepatit (NASH) ve ileri fibrozis gelişiminde

anlamlı bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır. Bu durum, GGT'nin hepatik steatozun progresyonunun takibinde klinik değeri olan bir parametre olduğunu göstermektedir (167). Xuan ve ark. (2024) tarafından yapılan kapsamlı bir derlemede, ALT ve AST gibi aminotransferazların karaciğer hasarının klasik göstergeleri olduğu ve NAYKH tanı ile evrelemesinde kullanıldığı belirtilmiştir. Ayrıca GGT'nin fibrozis ve inflamasyon süreçlerinde artış gösterdiği, ancak bu enzimlerin erken fibrozis tanısında yetersiz kaldığı ifade edilerek daha hassas biyobelirteçlere olan ihtiyaç vurgulanmıştır (168). Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen AST, ALT ve GGT enzim düzeylerindeki artışların hepatik steatoz derecesi ile pozitif korelasyonu, güncel literatür verileriyle uyumludur. Bu enzimlerin serum seviyeleri, NAYKH'nin evrelemesinde ve hastalık progresyonunun izlenmesinde güvenilir biyobelirteçler olarak değerlendirilebilir. Bu bağlamda, AST, ALT ve GGT düzeylerinin rutin klinik uygulamalarda izlenmesi, tanı ve tedavi planlanmasında önemli katkılar sağlayabilir.

Rotterdam'da yürütülen prospektif kohort çalışmasında, düşük serbest T4 düzeylerinin hepatosteatoz gelişim riskini artırdığı ve yüksek TSH düzeylerinin hem steatoz hem de ilişkili fibroz riskiyle bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, tiroid fonksiyonlarındaki bozulmaların karaciğer yağlanması patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (169). Ancak çalışmamızda, TSH ve serbest T4 düzeyleri ile hepatosteatoz evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bulgularımız, Carulli ve arkadaşlarının ötiroid bireylerde yürüttüğü çalışmayla da örtüşmektedir. Söz konusu çalışmada da, tiroid fonksiyonları ile steatoz arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir (170). Bu nedenle, tiroid disfonksiyonunun hepatik steatoz üzerindeki etkisini daha iyi değerlendirebilmek adına, daha büyük ve alt gruplara odaklanan ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Jaruvongvanich ve arkadaşlarının (2023) gerçekleştirdiği kapsamlı bir meta-analizde, serum D vitamini düzeyleri ile NAYKH'nin histolojik şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. On üç çalışmanın dahil edildiği bu analizde, düşük 25(OH)D düzeylerinin NAYKH şiddeti üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu bulgu, D vitamininin NAYKH'nin ilerleyişinde doğrudan belirleyici bir rol oynamayabileceğini göstermektedir (171). Bu yönüyle söz konusu çalışma, bizim araştırmamızda D vitamini düzeyleri ile hepatosteatoz evresi arasında

anlamlı bir ilişki saptanamamış olmasını desteklemektedir. Öte yandan, Barchetta ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında, NAYKH tanılı bireylerin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük serum 25(OH)D düzeylerine sahip olduğu ve bu düzeylerin hepatosteatoz şiddetiyle korele olduğu rapor edilmiştir (172). Dolayısıyla, mevcut literatürde D vitamini ile NAYKH arasındaki ilişki farklı bulgular içermekte olup, bu durum çalışmalarda kullanılan tanı kriterleri, örneklem yapısı ve D vitamini ölçüm yöntemleri gibi değişkenlerden kaynaklanıyor olabilir.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran bireylerde abdominal ultrasonografi (USG) ile saptanan hepatosteatozun prevalansını ve bununla ilişkili klinik-biyokimyasal parametreleri değerlendirmeyi amaçlamıştır. Elde edilen bulgular, toplumda hepatosteatozun yaygın bir sağlık sorunu olduğunu ve özellikle yaş, beden kitle indeksi, tip 2 diyabet varlığı ve metabolik parametrelerle anlamlı ilişkiler gösterdiğini ortaya koymuştur.

Çalışmamızda bireylerin yaklaşık üçte ikisinde hepatosteatoz tespit edilmiştir. Yağlanma şiddeti arttıkça; bireylerin yaş ortalamasında, BKİ düzeylerinde, diyabet prevalansında ve karaciğer enzimlerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Elde edilen veriler, ileri yaş, obezite ve diyabetin hepatosteatozun hem gelişimi hem de ilerlemesi açısından başlıca risk faktörleri olduğunu doğrulamaktadır. Bu durum, NAYKH'nın metabolik sendrom bileşenleriyle yakın ilişkisini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Cinsiyet ile hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olmakla birlikte, literatürde bildirilen hormonal farklılıkların etkisine dair bulgular göz önüne alındığında özellikle menopoz sonrası kadın bireylerde riskin arttığı yönündeki hipotez desteklenmektedir. Bu nedenle ileride yapılacak çalışmalarda hormonal durumun detaylı değerlendirilmesi önerilir.

Biyokimyasal parametreler açısından; ALT, AST, GGT, ALP, trigliserid, LDL, glukoz, HbA1c ve HOMA-IR düzeylerinin hepatosteatoz şiddeti ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, non-invaziv biyobelirteçlerin karaciğer yağlanmasının saptanmasında ve izlenmesinde yol gösterici olabileceğini göstermektedir.

Alkol kullanımının hepatosteatoz ile olan ilişkisinin bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, örneklemde alkol tüketiminin düşük düzeyde olmasına bağlanabilir. Bu nedenle alkolün etkisini netleştirmek için daha geniş örneklemlerle yapılan ve alkol tüketim miktarını da dikkate alan ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuçta hepatosteatozun erken evrede tanılanması ve metabolik risk faktörleriyle birlikte değerlendirilmesi, ilerleyici karaciğer hastalıklarının önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle ileri yaş, yüksek BKİ ve diyabet gibi risk faktörlerine sahip bireylerde tarama programlarının yaygınlaştırılması ve uygun

müdahalelerin zamanında yapılması, halk sağlığı açısından önemli kazanımlar sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR


1. 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 Endocr Disord. 2022 Mar 14;22:63.
2. Toprak D. Hepatosteatoz (Yağlı Karaciğer Hastalığı). The Journal of Turkish Family Physician. 2011 Jun 18;2(2):50–7.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease - Journal of Hepatology [Internet]. [cited 2025 Mar 2]. Available from: https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30214-9/fulltext
4. G S, F MH. Extracellular vesicles in liver disease and potential as biomarkers and therapeutic targets. Nature reviews Gastroenterology & hepatology [İnternet]. 2017 Aug [cited 2025 Mar 2];14(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28634412/
5. Nf S, F S, C S, N S, J M, F S. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. Journal of hepatology [İnternet]. 2009 Sep [cited 2025 Mar 2];51(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604596/
6. Yilmaz Y, Zeybel M, Adali G, Cosar AM, Sertesen E, Gokcan H, et al. TASL Practice Guidance on the Clinical Assessment and Management of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatol Forum. 2023 Mar 15;4(Suppl 1):1–32.
7. 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 Jan;67(1):328.
8. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. Gastroenterology. 2016 Jun 1;150(8):1778–85.
9. J A, M VC, V R, R B. Alcoholic-related liver disease: pathogenesis, management and future therapeutic developments. Revista espanola de

enfermedades digestivas [İnternet]. 2020 Nov [cited 2025 Mar 2];112(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054302/

10. Ak S, R B, J A, Ps K, Vh S. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. The American journal of gastroenterology [İnternet]. 2018 Feb [cited 2025 Mar 2];113(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336434/

11. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology. 2019 Jun;69(6):2672–82.

12. Değertekin B, Tözün N, Demir F, Söylemez G, Parkan Ş, Gürtay E, et al. The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade. Turk J Gastroenterol. 2021 Mar 1;32(3):302–12.

13. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1388–402.

14. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2010 Sep 30;363(14):1341–50.

15. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. Journal of Hepatology. 2015 Apr 1;62(1):S47–64.

16. Baranova A, Younossi ZM. The future is around the corner: Noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2008 Feb;47(2):373–5.

17. Geethakumari P, Kampa P, Parchuri R, Bhandari R, Alnasser AR, Akram A, et al. Accuracy of Ultrasonography vs. Elastography in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. Cureus. 2022 Oct;14(10):e29967.

18. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. Cells. 2020 Apr 17;9(4):1005.

19. Idilman IS, Ozdeniz I, Karcaaltincaba M. Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. 2016 Dec 1;37(6):501–10.

20. Basaranoglu M, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2006 Apr;2(4):282–91.

21. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. Gut. 1997 Dec;41(6):845–50.

22. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 Feb;288(2):E462-468.

23. Pipitone RM, Ciccioli C, Infantino G, La Mantia C, Parisi S, Tulone A, et al. MAFLD: a multisystem disease. Ther Adv Endocrinol Metab. 2023 Jan 28;14:20420188221145549.

24. Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Torimura T. MAFLD: Renovation of clinical practice and disease awareness of fatty liver. Hepatol Res. 2022 May;52(5):422–32.

25. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020 Jul;73(1):202–9.

26. Alcohol, recorded per capita (15+) consumption (in litres of pure alcohol), three-year average [İnternet]. [cited 2025 Mar 2]. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/ alcohol recorded per capita (15-)-consumption-(in-litres-of-pure-alcohol)-3-year-average-with-95-ci

27. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Sep;7(9):851–61.

28. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med. 2017 Jun 12;377(1):13–27.

29. Cholongitas E, Pavlopoulou I, Papatheodoridi M, Markakis GE, Bouras E, Haidich AB, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. Ann Gastroenterol. 2021;34(3):404–14.

30. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022 Dec 1;20(12):2809-2817.e28.

31. Prevalence of obesity among adults, BMI >= 30 (crude estimate) (%) [İnternet]. [cited 2025 Feb 10]. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/ prevalence - of-obesity-among-adults-bmi--30-(crude-estimate)-(-)

32. Kaya E, Yılmaz Y. Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey. Turk J Gastroenterol. 2019 Oct;30(10):865–71.

33. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012 Jun;55(6):2005–23.

34. O'Hara J, Finnegan A, Dhillon H, Ruiz-Casas L, Pedra G, Franks B, et al. Cost of non-alcoholic steatohepatitis in Europe and the USA: The GAIN study. JHEP Rep. 2020 Oct;2(5):100142.

35. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013 Jun;10(6):330–44.

36. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2017 Jan;37 Suppl 1:81–4.

37. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Mijic M, Jakopcic I, Milic S, Hrstic I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation - Where do we stand? World J Gastroenterol. 2018 Apr 14;24(14):1491–506.

38. Alkolik olmayan yağlı karaciğerde fibrozis ilerlemesi ve alkolik olmayan steatohepatit: Eşleştirilmiş biyopsi çalışmalarının sistematik bir incelemesi ve meta-analizi - PubMed [Internet]. [cited 2025 Feb 21]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768810/

39. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies - PubMed [Internet]. [cited 2025 Feb 21]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967350/

40. Penumetcha M, Khan N, Parthasarathy S. Dietary oxidized fatty acids: an atherogenic risk? J Lipid Res. 2000 Sep;41(9):1473–80.

41. Tauchi-Sato K, Ozeki S, Houjou T, Taguchi R, Fujimoto T. The Surface of Lipid Droplets Is a Phospholipid Monolayer with a Unique Fatty Acid Composition *. Journal of Biological Chemistry. 2002 Nov 15;277(46):44507–12.

42. Nikolova-Karakashian M. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: Focus on ceramide. Advances in Biological Regulation. 2018 Dec 1;70:40–50.

43. Lieber CS. Metabolic effects of acetaldehyde. Biochem Soc Trans. 1988 Jun;16(3):241–7.

44. Ye Q, Lian F, Chavez PRG, Chung J, Ling W, Qin H, et al. Cytochrome P450 2E1 inhibition prevents hepatic carcinogenesis induced by diethylnitrosamine in alcohol-fed rats. Hepatobiliary Surg Nutr. 2012 Dec;1(1):5–18.

45. Lieber CS, Rubin E, DeCarli LM. Hepatic microsomal ethanol oxidizing system (MEOS): differentiation from alcohol dehydrogenase and NADPH oxidase. Biochem Biophys Res Commun. 1970 Aug 24;40(4):858–65.

46. Lieber CS, DeCarli LM. Hepatotoxicity of ethanol. J Hepatol. 1991 May;12(3):394–401.

47. Gouillon Z, Lucas D, Li J, Hagbjork AL, French BA, Fu P, et al. Inhibition of ethanol-induced liver disease in the intragastric feeding rat model by chlormethiazole. Proc Soc Exp Biol Med. 2000 Sep;224(4):302–8.

48. Neuman MG. Cytokines--central factors in alcoholic liver disease. Alcohol Res Health. 2003;27(4):307–16.

49. Lieber CS, DeCarli LM. Ethanol oxidation by hepatic microsomes: adaptive increase after ethanol feeding. Science. 1968 Nov 22;162(3856):917–8.

50. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol. 2015 Aug 7;21(29):8787–803.

51. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science. 2005 Jun 10;308(5728):1635–8.

52. Gao B, Seki E, Brenner DA, Friedman S, Cohen JI, Nagy L, et al. Innate immunity in alcoholic liver disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011 Apr;300(4):G516-525.

53. Yin M, Bradford BU, Wheeler MD, Uesugi T, Froh M, Goyert SM, et al. Reduced early alcohol-induced liver injury in CD14-deficient mice. J Immunol. 2001 Apr 1;166(7):4737–42.

54. Donohue TM, Cederbaum AI, French SW, Barve S, Gao B, Osna NA. Role of the proteasome in ethanol-induced liver pathology. Alcohol Clin Exp Res. 2007 Sep;31(9):1446–59.

55. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Jul;14(7):397–411.

56. Kluwe J, Pradere JP, Gwak GY, Mencin A, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. Modulation of hepatic fibrosis by c-Jun-N-terminal kinase inhibition. Gastroenterology. 2010 Jan;138(1):347–59.

57. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Apr;13(4):196–205.

58. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Nat Med. 2018 Jul;24(7):908–22.

59. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Int J Mol Sci. 2013 Oct 15;14(10):20704–28.

60. Luo W, Xu Q, Wang Q, Wu H, Hua J. Effect of modulation of PPAR-γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease. Sci Rep. 2017 Mar 16;7:44612.

61. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. Clin Mol Hepatol. 2023 Jan;29(1):77–98.

62. Guo Z, Du H, Guo Y, Jin Q, Liu R, Yun Z, et al. Association between leptin and NAFLD: a two-sample Mendelian randomization study. Eur J Med Res. 2023 Jul 3;28(1):215.

63. Hardie DG, Pan DA. Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase. Biochem Soc Trans. 2002 Nov;30(Pt 6):1064–70.

64. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. Diabetologia. 2006 Apr;49(4):755–65.

65. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride Metabolism in the Liver. Compr Physiol. 2017 Dec 12;8(1):1–8.

66. Blouin A, Bolender RP, Weibel ER. Distribution of organelles and membranes between hepatocytes and nonhepatocytes in the rat liver parenchyma. A stereological study. J Cell Biol. 1977 Feb;72(2):441–55.

67. Weinberg SE, Chandel NS. Targeting mitochondria metabolism for cancer therapy. Nat Chem Biol. 2015 Jan;11(1):9–15.

68. Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. Mitochondrion. 2006 Feb;6(1):1–28.

69. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002 Feb;282(2):G193-199.

70. Flis VV, Daum G. Lipid transport between the endoplasmic reticulum and mitochondria. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013 Jun 1;5(6):a013235.

71. de Brito OM, Scorrano L. Mitofusin-2 regulates mitochondrial and endoplasmic reticulum morphology and tethering: the role of Ras. Mitochondrion. 2009 Jun;9(3):222–6.

72. Zhang T, Hu J, Wang X, Zhao X, Li Z, Niu J, et al. MicroRNA-378 promotes hepatic inflammation and fibrosis via modulation of the NF-κB-TNFα pathway. J Hepatol. 2019 Jan;70(1):87–96.

73. Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, Bantel H, Pathil A, Demir M, et al. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study1. J Lipid Res. 2017 Jan;58(1):247–55.

74. Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 1995 May;108(5):1607.

75. Karim MF, Al-Mahtab M, Rahman S, Debnath CR. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)--A Review. Mymensingh Med J. 2015 Oct;24(4):873–80.

76. Filipović B, Forbes A, Tepeš B, Dumitraşcu DL. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:2097435.

77. Enomoto H, Bando Y, Nakamura H, Nishiguchi S, Koga M. Liver fibrosis markers of nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2015 Jun 28;21(24):7427–35.

78. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2020 Oct 21;26(39):5919–43.

79. Çiftçioğlu M, Kantarçeken B, Ispiroğlu M, Gişi K. Frequency of fibrosis in patients with incidentally detected hepatosteatosis. Rev Assoc Med Bras (1992). 2023;70(1):e20230984.

80. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med. 2001 Feb 15;344(7):495–500.

81. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014 Jun 21;20(23):7392–402.

82. Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. J Clin Ultrasound. 1996 Jan;24(1):25–9.

83. van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, ten Kate FJ, van Gulik TM, et al. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. Radiology. 2010 Jul;256(1):159–68.

84. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002 Sep;123(3):745–50.

85. Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. J Hepatol. 2010 Apr;52(4):579–85.

86. Hepburn MJ, Vos JA, Fillman EP, Lawitz EJ. The accuracy of the report of hepatic steatosis on ultrasonography in patients infected with hepatitis C in a clinical setting: a retrospective observational study. BMC Gastroenterol. 2005 Apr 13;5:14.

87. Borges VF de AE, Diniz ALD, Cotrim HP, Rocha HLOG, Andrade NB. Sonographic hepatorenal ratio: a noninvasive method to diagnose nonalcoholic steatosis. J Clin Ultrasound. 2013 Jan;41(1):18–25.

88. Kim DY, Park SH, Lee SS, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, et al. Contrast-enhanced computed tomography for the diagnosis of fatty liver: prospective study with

same-day biopsy used as the reference standard. Eur Radiol. 2010 Feb;20(2):359–66.

89. Lawrence DA, Oliva IB, Israel GM. Detection of hepatic steatosis on contrast-enhanced CT images: diagnostic accuracy of identification of areas of presumed focal fatty sparing. AJR Am J Roentgenol. 2012 Jul;199(1):44–7.

90. Pickhardt PJ, Park SH, Hahn L, Lee SG, Bae KT, Yu ES. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. Eur Radiol. 2012 May;22(5):1075–82.

91. Birnbaum BA, Hindman N, Lee J, Babb JS. Multi-detector row CT attenuation measurements: assessment of intra- and interscanner variability with an anthropomorphic body CT phantom. Radiology. 2007 Jan;242(1):109–19.

92. Patrick D, White FE, Adams PC. Long-term amiodarone therapy: a cause of increased hepatic attenuation on CT. Br J Radiol. 1984 Jul;57(679):573–6.

93. Lee SW, Park SH, Kim KW, Choi EK, Shin YM, Kim PN, et al. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. Radiology. 2007 Aug;244(2):479–85.

94. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. J Magn Reson Imaging. 2011 Oct;34(4):729–49.

95. Hamilton G, Yokoo T, Bydder M, Cruite I, Schroeder ME, Sirlin CB, et al. In vivo characterization of the liver fat $^{1}$H MR spectrum. NMR Biomed. 2011 Aug;24(7):784–90.

96. Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, Middleton MS, Gamst AC, Wolfson T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. Radiology. 2009 Apr;251(1):67–76.

97. Yokoo T, Shiehmorteza M, Hamilton G, Wolfson T, Schroeder ME, Middleton MS, et al. Estimation of hepatic proton-density fat fraction by using MR imaging at 3.0 T. Radiology. 2011 Mar;258(3):749–59.

98. Urdzik J, Bjerner T, Wanders A, Weis J, Duraj F, Haglund U, et al. The value of pre-operative magnetic resonance spectroscopy in the assessment of steatohepatitis in patients with colorectal liver metastasis. J Hepatol. 2012 Mar;56(3):640–6.

99. Noureddin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. Hepatology. 2013 Dec;58(6):1930–40.

100. Kojima H, Sakurai S, Uemura M, Takekawa T, Morimoto H, Tamagawa Y, et al. Difference and similarity between non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res. 2005 Dec;29(12 Suppl):259S- 63S.

101. Yeh MM, Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. Am J Clin Pathol. 2007 Nov;128(5):837–47.

102. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Apr;7(4):195–203.

103. Brunt EM. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis. 2002 May;6(2):399–420, vii.

104. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AMS, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2009 Aug;51(2):371–9.

105. Kurtovic E, Limaiem F. Mallory Bodies. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Mar 9]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545300/

106. Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Dis Primers. 2015 Dec 17;1:15080.

107. Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Jun;22(6):643–50.

108. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Semin Liver Dis. 2001;21(1):3–16.

109. Skoien R, Richardson MM, Jonsson JR, Powell EE, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, et al. Heterogeneity of fibrosis patterns in non-alcoholic fatty liver disease supports the presence of multiple fibrogenic pathways. Liver Int. 2013 Apr;33(4):624–32.

110. Nakano M, Fukusato T. Histological study on comparison between NASH and ALD. Hepatol Res. 2005 Oct;33(2):110–5.

111. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. N Engl J Med. 2009 Jun 25;360(26):2758–69.

112. Rosman AS, Lieber CS. Diagnostic utility of laboratory tests in alcoholic liver disease. Clin Chem. 1994 Aug;40(8):1641–51.

113. Hietala J, Puukka K, Koivisto H, Anttila P, Niemelä O. Serum gamma-glutamyl transferase in alcoholics, moderate drinkers and abstainers: effect on gt reference intervals at population level. Alcohol Alcohol. 2005;40(6):511–4.

114. Monteiro MG, Masur J. [Value of serum gamma-glutamyltransferase in the diagnosis of alcoholism]. AMB Rev Assoc Med Bras. 1986;32(1–2):25–30.

115. Tyulina OV, Prokopieva VD, Boldyrev AA, Johnson P. Erythrocyte and plasma protein modification in alcoholism: a possible role of acetaldehyde. Biochim Biophys Acta. 2006 May;1762(5):558–63.

116. Kazemi-Shirazi L, Veloso MP, Frommlet F, Steindl-Munda P, Wrba F, Zehetmayer S, et al. Differentiation of nonalcoholic from alcoholic steatohepatitis: are routine laboratory markers useful? Wien Klin Wochenschr. 2008;120(1–2):25–30.

117. Achufusi TG, Sandhu J, Chahal J, Shepherd Z, Mirchia K. Zieve syndrome in acute alcoholic hepatitis. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2020 Jul;33(3):380–1.

118. Chapman RW, Morgan MY, Laulicht M, Hoffbrand AV, Sherlock S. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. Dig Dis Sci. 1982 Oct;27(10):909–16.

119. Cylwik B, Chrostek L, Szmitkowski M. [The effect of alcohol on iron metabolism]. Pol Merkur Lekarski. 2008 Jun;24(144):561–4.

120. Fletcher LM, Halliday JW, Powell LW. Interrelationships of alcohol and iron in liver disease with particular reference to the iron-binding proteins, ferritin and transferrin. J Gastroenterol Hepatol. 1999 Mar;14(3):202–14.

121. Medici V, Halsted CH. Folate, alcohol, and liver disease. Mol Nutr Food Res. 2013 Apr;57(4):596–606.

122. Yang M, Wang D, Wang X, Mei J, Gong Q. Role of Folate in Liver Diseases. Nutrients. 2024 Jun 14;16(12):1872.

123. Stibler H, Borg S, Joustra M. A modified method for the assay of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in serum. Alcohol Alcohol Suppl. 1991;1:451–4.

124. Jeppsson JO, Kristensson H, Fimiani C. Carbohydrate-deficient transferrin quantified by HPLC to determine heavy consumption of alcohol. Clin Chem. 1993 Oct;39(10):2115–20.

125. Morinaga M, Kon K, Uchiyama A, Fukada H, Fukuhara K, Yaginuma R, et al. Carbohydrate-deficient transferrin is a sensitive marker of alcohol consumption in fatty liver disease. Hepatol Int. 2022 Apr 1;16(2):348–58.

126. Amor AJ, Perea V. Dyslipidemia in nonalcoholic fatty liver disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2019 Apr;26(2):103–8.

127. Peleg N, Issachar A, Sneh-Arbib O, Shlomai A. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2017 Oct;49(10):1133–8.

128. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for

identifying patients without advanced disease. 2008 Oct 1 [cited 2025 Apr 14]; Available from: https://gut.bmj.com/content/57/10/1441.long

129. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology. 2007 Jul;46(1):32–6.

130. Kurosaki M, Izumi N. External validation of FIB-4: diagnostic accuracy is limited in elderly populations. Hepatology. 2008 Jan;47(1):352; author reply 352-353.

131. 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 Apr;45(4):846–54.

132. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 2015 Aug;149(2):367-378.e5; quiz e14-15.

133. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Training on Liver Enzymes and Hepatic Fat in Iranian Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease - PMC [Internet]. [cited 2025 Apr 14]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4644631/

134. Thyfault JP, Rector RS. Exercise Combats Hepatic Steatosis: Potential Mechanisms and Clinical Implications. Diabetes. 2020 Apr;69(4):517–24.

135. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. Gastroenterology. 2015 Aug;149(2):379–88; quiz e15-16.

136. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis - PubMed [Internet]. [cited 2025 Apr 14]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11567710/

137. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. Gastroenterology. 2012 Apr;142(4):711-725.e6.

138. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016 Sep 6;165(5):305–15.

139. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis - PubMed [Internet]. [cited 2025 Apr 14]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17135584/

140. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Oct;15(10):1667–72.

141. Sato K, Gosho M, Yamamoto T, Kobayashi Y, Ishii N, Ohashi T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition. 2015;31(7–8):923–30.

142. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. Curr Aging Sci. 2011 Jul;4(2):158–70.

143. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2011 Oct 12;306(14):1549–56.

144. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L, American Association for the Study of Liver Diseases, United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. Hepatology. 2015 Apr;61(4):1392–405.

145. Hepatology [Internet]. [cited 2025 May 4]. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2018/01000/the_diagnosis_and_management_of_nonalcoholic_fatty.31.aspx

146. The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade [İnternet]. [cited 2025 May 4]. Available from:

http://www.turkjgastroenterol.org/en/the-changing-prevalence-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease-nafld-in-turkey-in-the-last-decade-136740

147. Cruz JF, Cruz MAF, Machado Neto J, de Santana DS, Oliveira CC da C, Lima SO. Prevalence and sonographic changes compatible with fatty liver disease in patients referred for abdominal ultrasound examination in Aracaju, SE. Radiol Bras. 2016;49(1):1–5.

148. 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 Apr 1;77(4):1335–47.

149. Chen Z wen, Chen L ying, Dai H lei, Chen J hua, Fang L zheng. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. J Zhejiang Univ Sci B. 2008 Aug;9(8):616–22.

150. Çelebi S, Mengücük HAE, Deveci SE, Mengücük E, Açık Y, Bahçecioğlu İH. Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2006 Apr 1;5(1):41–6.

151. Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. Journal of Hepatology. 2006 Jun 1;44(6):1196–207.

152. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, et al. Roles of alcohol consumption in fatty liver: a longitudinal study. J Hepatol. 2015 Apr;62(4):921–7.

153. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Crocè LS, Tiribelli C, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. Hepatology. 2007 Nov;46(5):1387–91.

154. Aneni EC, Oni ET, Martin SS, Blaha MJ, Agatston AS, Feldman T, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. Journal of hypertension. 2015 Jun 6;33(6):1207–14.

155. Mustapic S, Ziga S, Matic V, Bokun T, Radic B, Lucijanic M, et al. Ultrasound Grade of Liver Steatosis Is Independently Associated with the Risk of Metabolic Syndrome. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018 Aug 23;2018:8490242.

156. Miller A, McNamara J, Hummel SL, Konerman MC, Tincopa MA. Prevalence and staging of non-alcoholic fatty liver disease among patients with heart failure with preserved ejection fraction. Sci Rep. 2020 Jul 24;10(1):12440.

157. Zhang S, Wang L, Yu M, Guan W, Yuan J. Fat mass index as a screening tool for the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. Sci Rep. 2022 Nov 23;12(1):20219.

158. Zupo R, Castellana F, Panza F, Castellana M, Lampignano L, Cincione RI, et al. Non Alcoholic Fatty Liver Disease Is Positively Associated with Increased Glycated Haemoglobin Levels in Subjects without Diabetes. J Clin Med. 2021 Apr 15;10(8):1695.

159. Masroor M, Haque Z. HbA1C as a Biomarker of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Comparison with Anthropometric Parameters. J Clin Transl Hepatol. 2021 Feb 28;9(1):15–21.

160. Journal of Diabetology [Internet]. [cited 2025 May 17]. Available from: https://journals.lww.com/jodb/fulltext/2017/08030/glucose_intolerance_and_insulin_resistance_in.2.aspx?utm_source

161. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic, and Clinical Implications. Hepatology. 2010 Feb;51(2):679.

162. DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, Reed RM, Jones SR, Nasir K, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and serum lipoproteins: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2013 Apr;227(2):429–36.

163. Mahaling DU, Basavaraj MM, Bika AJ. Comparison of lipid profile in different grades of non-alcoholic fatty liver disease diagnosed on ultrasound. Asian Pac J Trop Biomed. 2013 Nov;3(11):907–12.

164. Bi WR, Yang CQ, Shi Q, Xu Y, Cao CP, Ling J, et al. Large-scale analysis of factors influencing nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with liver enzymes. Genet Mol Res. 2014 Aug 7;13(3):5880–91.

165. Tomizawa M, Kawanabe Y, Shinozaki F, Sato S, Motoyoshi Y, Sugiyama T, et al. Triglyceride is strongly associated with nonalcoholic fatty liver disease among markers of hyperlipidemia and diabetes. Biomed Rep. 2014 Sep;2(5):633–6.

166. Cruz MAF, Cruz JF, Macena LB, de Santana DS, Oliveira CC da C, Lima SO, et al. Association of the Nonalcoholic Hepatic Steatosis and Its Degrees With the Values of Liver Enzymes and Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance Index. Gastroenterology Res. 2015 Oct;8(5):260–4.

167. Feng G, Feng L, Zhao Y. Association between ratio of γ-glutamyl transpeptidase to high-density lipoprotein cholesterol and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: a cross-sectional study. Annals of Translational Medicine. 2020 May;8(10):634–634.

168. Xuan Y, Wu D, Zhang Q, Yu Z, Yu J, Zhou D. Elevated ALT/AST ratio as a marker for NAFLD risk and severity: insights from a cross-sectional analysis in the United States. Front Endocrinol [Internet]. 2024 Aug 26 [cited 2025 May 17];15. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1457598/full

169. Bano A, Chaker L, Plompen EPC, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, et al. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Aug;101(8):3204–11.

170. Carulli L, Ballestri S, Lonardo A, Lami F, Violi E, Losi L, et al. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-though-normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels? Intern Emerg Med. 2013 Jun 1;8(4):297–305.

171. Lee S bin, Jin MH, Yoon JH. The contribution of vitamin D insufficiency to the onset of steatotic liver disease among individuals with metabolic dysfunction. Sci Rep. 2024 Mar 20;14(1):6714.

172. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. BMC Med. 2011 Jul 12;9:85.