T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METABOLİK DİSFONKSİYONLA İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE SERUM ENDOCAN, ENDOGLİN, SRAGE, İRİSİN DÜZEYLERİNİN, SAĞLIKLI POPÜLASYON İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE FİBROSCAN® İLE ÖLÇÜLEN KARACIĞER SERTLİK/FİBROZİS DERECESI İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Doğan Can GAVCAR

İZMİR

MART 2025

T.C

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METABOLİK DİSFONKSİYONLA İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE SERUM ENDOCAN, ENDOGLİN, SRAGE, İRİSİN DÜZEYLERİNİN, SAĞLIKLI POPÜLASYON İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE FİBROSCAN® İLE ÖLÇÜLEN KARACIĞER SERTLİK/FİBROZİS DERECESI İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Doğan Can GAVCAR

ORCID: 0009-0004-5170-1453

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Doç. Dr. Nilay DANIŞ

ORCID: 0000-0002-3939-3089

(Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından 3548 proje numarası ile desteklenmiştir.)

İZMİR

MART 2025

TEŞEKKÜR

İlköğretimimden, uzmanlığıma kadarki eğitim sürecimde üzerimde emeği olan tüm öğretmen ve hocalarıma,

Tez sürecinin en başından itibaren desteğini hiç esirgemeyen, her zaman ilgili ve anlayışlı olan, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren değerli tez danışmanım sayın Doç. Dr. Nilay DANIŞ hocama,

Çalışmamdaki laboratuvar aşamalarında değerli katkılarıyla beni destekleyen sayın Doç. Dr. Servet KIZILDAĞ hocama,

Hayatıma girdiği andan beri bana desteğini hiç esirgemeyen, moral ve motivasyon olarak beni hep yukarıda tutan en iyi arkadaşım, sevgili eşim Ilgın Kaplan GAVCAR'a

Beni yetiştiren, bana olan inanç ve sevgilerini hiç esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve tez çalışmamdaki istatistik ve verilerin yorumlanmasında da katkıları olan babam Prof. Dr. Erdoğan GAVCAR'a, abim Dr. Öğretim Üyesi Erdal Görkem GAVCAR'a ve annem Emine GAVCAR'a,

Beraber çalıştığımız tüm Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları asistan doktor arkadaşlarıma,

Sevgi ve saygılarımı sunar, sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Doğan Can GAVCAR

İzmir, 2025

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ i
ŞEKİLLER DİZİNİ ii
ÖZET iii
ABSTRACT iv
SİMGELER VE KISALTMALAR v
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 5
2.1 Terminoloji Üzerine Bir İnceleme: Yağlı Karaciğer Hastalıkları 5
2.2 Epidemiyoloji 7
2.3 Genetik 8
2.4 Patogenez 9
2.4.2 Adiponektinler 11
2.4.3 Leptin 12
2.5 Histopatolojik bulgular 12
2.6 Risk faktörleri 14
2.7 Tanı 15
2.8 Noninvaziv fibrozis belirteçleri 17
2.8.1. FIB-4 (Fibrozis 4) 17
2.8.2 APRI (AST/Platelet oran indeksi) 17
2.8.3 NFS (NAFLD fibrozis skoru) 18
2.8.4 BARD 19
2.9 Noninvaziv Görüntüleme Tetkikleri 20
2.9.1 Abdominal USG 21
2.9.2 BT ve MR 21
2.9.3 Fibroscan® 22
2.10 Tedavi 24
2.11 Endocan (ESM-1) 26
2.12 Endoglin (CD 105) 28
2.13 S-RAGE 29
2.14 İrisin 30

3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1 Araştırmanın Tipi 31
3.2 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı 31
3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları 32
3.4 Çalışma Materyali 35
3.5 Araştırmanın Değişkenleri: 38
3.6 Veri Toplama Araçları: 38
3.7 Etik Kurul Onayı 40
3.8 İstatistiksel Analiz: 40
4. BULGULAR 41
4.1 Cinsiyet 41
4.2 Yaş 42
4.3 Diyabet 42
4.4 Hipertansiyon 43
4.5 Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal, antropometrik ve Fibroscan® ölçümlerinin karşılaştırılması 44
4.6 Hasta Grubunda Endoglin, Endocan, S-RAGE, İrisin ve Noninvaziv Fibrozis Skorlama Testlerinin Karşılaştırılması 47
4.6 Korelasyon 48
4.7 ROC Analizi 49
5. TARTIŞMA 53
5.1 Demografik Veriler 53
5.2 Ek hastalıklar 54
5.3 Biyokimyasal Parametreler 54
5.4 Antropometrik Ölçümler 55
5.5 Endocan 56
5.6 Endoglin 59
5.7 İrisin 61
5.8 S-RAGE 63
5.9 Noninvaziv skorlamalar 65
6. SONUÇ 68
7. KAYNAKLAR 69

8. EKLER.....89

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yağlı karaciğer hastalıklarında değişen terminoloji 6
Tablo 2. Karaciğer biyopsisinde NAFLD Aktivite Skoru.....13
Tablo 3. Karaciğer biyopsisinde SAF (FLIP) Aktivite Skoru.....13
Tablo 4. NAYKH ve NASH hastalarında metabolik bozuklukların sıklığı.....14
Tablo 5. MASLD tanı kriterleri devamı.....16
Tablo 6. FIB-4 skoru eşik değerleri.....17
Tablo 7. APRI skoru eşik değerleri.....18
Tablo 8. NFS skoru eşik değerleri.....19
Tablo 9. Noninvaziv fibrozis skorlarında kullanılan parametreler ve tanısal güçleri 20
Tablo 10. İnvaziv fibrozis belirteçleri 20
Tablo 11. Araştırmanın zaman çizelgesi 32
Tablo 12. Fibroscan® ile CAP ve kPa ölçümlerine göre fibrozis evrelemesi.....36
Tablo 13. Çalışmada kullanılan malzemeler 39
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlerinin karşılaştırılması.....41
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları, median, minimum, maximum ve standart sapma değerleri.....42
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunda diyabet görülme sıklığı.....43
Tablo 17. F0-2 ile F3-4 fibrozisli hasta gruplarında diyabet görülme sıklığı 43
Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunda hipertansiyon görülme sıklığı.....44
Tablo 19. F0-2 ile F3-4 fibrozisli hasta gruplarında hipertansiyon görülme sıklığı 44
Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal, antropometrik ve Fibroscan® ölçümleri 46
Tablo 21. F0-2 ile F3-4 fibrozisi olan grupların endoglin, endocan, s-RAGE, irisin düzeyleri ve noninvaziv fibrozis skorlama testlerinin karşılaştırılması.....48
Tablo 22. Hasta grubunda kPa ile endocan, endoglin, s-RAGE, irisin ve noninvaziv fibrozis skorlama testlerinin korelasyonları.....49
Tablo 23. F3-4 olan hasta grubunu genel popülasyondan ayırt etmede endocan, endoglin ile noninvaziv fibrozis belirteçlerinin prediktif değerlerinin belirlenmesi (ROC Analizi) 51
Tablo 24. Yetişkinlerde Endocan ile MASLD ilişkisini içeren çalışmalar 58
Tablo 25. Yetişkinlerde s-RAGE MASLD ilişkisini içeren çalışmalar 65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yağlı karaciğer klinik farklılıkları ve tanımları (61) 7
Şekil 2. MASLD tanı kriterleri (60) 16
Şekil 3. Çalışma tasarımı 40
Şekil 4. Endocan, Endoglin ROC eğrisi 52
Şekil 5. FIB4, APRI, NFS, BARD skorlarının ROC eğrisi 52

METABOLİK DİSFONKSİYONLA İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE SERUM ENDOCAN, ENDOGLİN, SRAGE, İRİSİN DÜZEYLERİNİN, SAĞLIKLI POPÜLASYON İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE FİBROSCAN® İLE ÖLÇÜLEN KARACİĞER SERTLİK/FİBROZİS DERECESİ İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), dünyada ve ülkemizde en sık görülen kronik karaciğer hastalıklarından biridir. MASLD'nin siroz ve karaciğer nakli için önümüzdeki yıllarda en yaygın sebep olması beklenmektedir. Bu çalışmada, MASLD tanısında ve MASLD ilişkili ileri fibrozisi ayırt etmede serum endocan, endoglin, sRAGE ve irisin testlerinin biyobelirteç olarak kullanılabilirliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma tek merkez, kesitsel vaka kontrol çalışmasıdır. Aralık 2023–Kasım 2024 tarihleri arasında çalışmaya MASLD tanılı hasta grubu (n=58) ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (n=30) dahil edilmiştir. Serum örneklerinden endocan, endoglin, sRAGE ve irisin düzeyleri ölçülmüş ve sonuçlar hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Ayrıca bu biyobelirteçlerin Fibroscan® ile belirlenmiş karaciğer fibrozis düzeyi ile ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: MASLD hastalarında kontrol grubuna göre endocan, endoglin, irisin düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğu, sRAGE düzeylerinin ise düşük olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte endocan (r=0,587) ve endoglin (r=0,629) düzeyleri fibrozis derecesiyle anlamlı korelasyon göstermiştir. ROC analizi ile bu biyobelirteçlerin MASLD ilişkili ileri fibrozisi ayırt etmedeki tanısal gücü değerlendirilmiş olup endoglinin AUC 0,897 saptanmıştır.

Sonuç: Serum endocan, endoglin, sRAGE ve irisin düzeyleri MASLD'ye bağlı fibrozis değerlendirmesinde yardımcı biyobelirteçler olabileceklerini düşündürmektedir. Bu biyobelirteçlerin klinik kullanımıyla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: endocan, endoglin, fibroscan®, irisin, metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı, sRAGE

COMPARISON OF SERUM ENDOCAN, ENDOGLIN, SRAGE, AND IRISIN LEVELS IN INDIVIDUALS WITH METABOLIC DYSFUNCTION ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE WITH A HEALTHY POPULATION AND THEIR RELATIONSHIP WITH LIVER STIFFNESS/FIBROSIS DEGREE MEASURED BY FIBROSCAN®

ABSTRACT

Aim: Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD) is one of the most common chronic liver diseases worldwide and in our country. It is expected to become the leading cause of cirrhosis and liver transplantation in the coming years. This study aims to evaluate the usability of serum endocan, endoglin, sRAGE and irisin tests as biomarkers in the diagnosis of MASLD and in distinguishing advanced fibrosis associated with MASLD.

Materials and Methods: This study is a single-center cross-sectional case-control study. The study included a patient group diagnosed with MASLD (n=58) and a control group consisting of healthy individuals (n=30) between December 2023 and November 2024. Serum levels of endocan, endoglin, sRAGE, and irisin were measured, and the results were compared between the patient and control groups. Additionally, the relationship between these biomarkers and liver fibrosis levels determined by Fibroscan® was investigated.

Results: Endocan,endoglin and irisin levels were significantly higher in MASLD patients compared to the control group, while sRAGE levels were lower. Furthermore, endocan (r=0,587) and endoglin (r=0,629) levels demonstrated a significant correlation with the degree of fibrosis. The diagnostic power of these biomarkers in distinguishing MASLD-related advanced fibrosis was evaluated using ROC analysis, and the AUC for endoglin was determined to be 0,897.

Conclusion: Serum endocan, endoglin, sRAGE and irisin levels may serve as auxiliary biomarkers in assessing fibrosis associated with MASLD. Further studies are needed to explore their clinical applicability.

Keywords: endocan, endoglin, fibroscan®, irisin, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, sRAGE.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGE: Advanced glycation endproducts

(İleri glikasyon son ürünleri)

ALD: Alcoholic liver disease

(Alkol kaynaklı karaciğer hastalığı)

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferez

AST: Aspartat aminotransferez

APRI: AST/Platalet oran indeksi

AUC: Eğri altında kalan alan

BD: Balonlaşma dejenerasyonu

BT: bilgisayarlı tomografi

CAP: Controlled attenuation parameter

ChREBP: Carbohydrate-responsive element-binding protein

CYP2C8: sitokrom $P_{450}2C8$

dB: desibel

DM: Diyabetes mellitus

ELF: Geliştirilmş karaciğer fibrozisi testi

ESM-1: Endothelial cell specific molecule 1

(endotel hücre spesifik molekülü-1)

FAST: Fibroscan®-AST skoru

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

FIB4: Fibrozis 4 indeksi

FNDC5: Fibronectin type III domain containing 5

(fibronektin tip III içeren protein 5)

GGT: Gama glutamil transferaz

GWAS: Genome-Wide Association Studies

(Genom düzeyindeki çalışmalar)

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein

HCV: Hepatit C virüsü

HCC: Hepatoselüler karsinoma

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

ICAM: Endotelyal hücreler arası adhezyon molekülü

INR: International normalized ratio

IQR: Interquartile range

(Çeyrekler arası aralık)

kDa: Kilodalton

kPa: Kilopaskal

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LFA: Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen

Lİ: Lobüler inflamasyon

m: metre

MAFLD: Metabolic dysfunction-associated faty liver disease

(Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı)

MASH: Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis

(Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit)

MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

(Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı)

MetALD: Metabolic dysfunction and alcohol-associated liver disease

(Metabolik disfonksiyonla ve alkolle ilişkili karaciğer hastalığı)

MR: manyetik rezonans görüntüleme

MR-PDFF: manyetik rezonans-proton dansite yağ oranı

NAFL: Non-alcoholic fatty liver

(Alkol dışı yağlı karaciğer)

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease

(Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı)

NAS: NAFLD Aktivite Skoru

NASH: Nonalkolik steatohepatit

NFS: NAFLD fibrozis skoru

PNPLA3: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3

PPARγ: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

SAF: Steatozis,aktivite,fibrozis

S-RAGE: Solubl Advanced glycation endproducts receptor

(Çözünebilir ileri glikasyon son ürünleri reseptörü)

SREBP1c: Sterol regulatory element-binding protein 1

RAGE: Advanced glycation endproducts receptor

(İleri glikasyon son ürünleri reseptörü)

ROS: Reaktif oksijen radikalleri

TG: trigliserid

TGF-β : Transforming growth factor beta

THR-β: Tiroid hormon beta reseptör

TM6SF2: Transmembrane 6 superfamily member 2

TNFα: Tümör nekroz faktör alfa

USG: ultrasonografi

VEGF: vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), dünyada ve ülkemizde en sık görülen kronik karaciğer hastalıklarından biridir. MASLD'nin 2030 yılında siroz ve karaciğer naklinin en sık sebebi olması beklenmektedir. Dünyada her dört kişiden birinin MASLD hastası olduğu tahmin edilmektedir (1).

Obezite ve diyabet sıklığının artışıyla birlikte MASLD ülkemiz için de önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Obezite, hiperglisemi, hipertansiyon, liperlipidemi bulgularını barındıran metabolik sendrom kliniği ile yakın ilişkisi nedeni ile alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) yerine MASLD terimi kullanılmaya başlanmıştır (2,3). Tüm bu klinik durumlar inflamasyon ve endotel disfonksiyonu başlığı altında ele alınabilir.

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastaları asemptomatik seyrederek önce karaciğerde inflamasyon ve fibrozisin geliştiği metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) tablosuna yol açabilir. MASH daha sonra siroz ve karaciğer kanserine neden olabilir. Bu yüzden karaciğer fibrozisinin saptanmasında güvenilir, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir yönteme ihtiyaç duyulmuştur. Günümüzde bu ihtiyacı karşılayan en iyi yöntem vibrasyon kontrollü transient elastografidir (Fibroscan®). Fibroscan®, bu prensiple yumuşak dokuların elastisitesini sayısal olarak ölçen ileri teknoloji ürünü bir cihazdır. Yapılan çalışmalarda karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında yüksek sensitivite ve spesifite ile fibrozisi değerlendirmekte karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilmektedir (4–8). Karaciğer biyopsisinin komplikasyon riski ve Fibroscan®'e erişimin belirli merkezlerle sınırlı olması nedeniyle karaciğer fibrozis düzeyini ön görmek için günlük hayatta kullanıma girebilecek pratik, ucuz noninvaziv biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Endocan, endotel hücre spesifik molekülü-1 (ESM-1) olarak da isimlendirilen bir proteoglikan olup inflamatuvar sitokinlerin kontrolü altında endotel hücreler tarafından salgılanır. Eldeki kanıtlar endocanin, birçok inflamatuvar süreçte önemli bir rol oynadığını

göstermektedir. Diyabet ve komplikasyonları, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık (9,10), hipertansiyon, kanser gibi inflamatuvar süreçler ve endotel disfonksiyonu ile karakterize hastalıklarda endocan düzeyi ve hastalık ilişkisini araştıran ve anlamlı korelasyon saptanan çalışmalar literatürde mevcuttur (11–18). Endocan'in yağlı karaciğer üzerine etkisi ve hepatosteatoz şiddeti arasındaki ilişki hakkında az sayıda klinik çalışma yayınlanmıştır ve kısıtlılıkları vardır. Endocanin tanısal belirteç olarak kullanımına ilişkin daha geniş örneklem büyüklüğü ile yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. MASLD tanılı hastalarda yapılan bir klinik çalışmada, endocan düzeylerinin fibrozisi ön gördüren bazı non-invaziv testlerle korele olarak arttığı gösterilmesine karşın, endocan düzeylerinin Fibroscan® ile kantitatif olarak belirlenmiş fibrozis evrelerini ayırt ediciliği araştırılmamıştır (19,20).

Endoglin; transmembran yerleşen, tip 1 glikoproteindir ve CD105 olarak da isimlendirilmektedir. Transforming growth factor beta (TGF-beta) ailesinin ligandlarının ko-reseptörü olarak hücre proliferasyonu, migrasyonu, ekstraselüler matriks üretimi, hücre farklılaşması gibi birçok yolakta görev almaktadır. Endoglin, başlıca aktive endotel hücrelerinden salınır ve anjiogenezde önemli bir rol üstlenir. Diyabet ve komplikasyonları, karaciğer fibrozisi, aterosklerotik kalp hastalığı, mesane kanseri gibi inflamatuvar süreçler ve endotel disfonksiyonu ile karakterize hastalıklar ile endoglin düzeyi ilişkisini araştıran ve anlamlı korelasyon saptanan çalışmalar literatürde mevcuttur (21–26). Hepatit C virüsü (HCV) ilişkili fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinoma (HCC) klinik durumlarının endoglin düzeyiyle ilişkisi hakkında birkaç çalışma mevcuttur (23,27). MASLD ilişkili fibrozis ile serum endoglin düzeyinin ilişkisini değerlendiren az sayıda fare deneyleri mevcuttur ve fibrozisle arasında anlamlı korelasyon görülmüştür; fakat insanlarda klinik çalışması yoktur (28–30).

İleri glikasyon ürünleri (AGE's); protein, lipit veya nükleik asitlerin üzerindeki şeker ve amin artıkları arasında nonenzimatik bir reaksiyon sonucu oluşur. AGE's ; endotelyal hücreler, damar düz kası hücreleri ve kardiyomiyositler dâhil birçok hücrenin yüzeyinde bulunan ileri glikasyon son ürünleri reseptörüne (RAGE) bağlanarak hücre fonksiyonlarını değiştirip hücrelerde yapısal hasar oluşturabilir. Bu bağlanma, gen

ekspresyonda, hücre göçü ve proliferasyonunda değişik yanıtlara sebep olmaktadır. Bu yolakların ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve diğer diyabetik komplikasyonlarda temel bir rol oynadığı kabul edilmektedir. RAGE'nin kanda çözünür formu solubl RAGE (sRAGE), RAGE'lerin aktive olmasını engellemektedir ve sRAGE'nin AGE-RAGE etkileşimi ile oluşan hastalıklara karşı koruyucu rolünün olduğu düşünülmektedir (31,32). Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, MASLD gibi inflamatuvar ve endotel disfonksiyonu ile karakterize hastalıklar ile sRAGE düzeyi ilişkisini araştıran ve bu hastalıklarda sRAGE seviyesinin düşük olduğu saptanan çalışmalar literatürde mevcuttur (31,33–38).

İrisin, proteolitik bölünme, glikozilasyon ve fibronektin tip III içeren protein 5'in (FNDC5) işlenmesinin dimerizasyonundan üretilen bir peptittir. İrisinin, beyaz adipositleri kahverengi adipositlere dönüştürerek termojenezi ve enerji harcanmasını arttırır. Ayrıca nöral proliferasyon ve kemik metabolizmasına katkıda bulunur. İrisinin diğer etkileri, hala araştırılmakta olan glikoz homeostazını ve kardiyak metabolizmayı içerir (39–43). Literatür incelendiğinde birçok fare modellerinde ve insan çalışmalarında irisin'in karaciğer fibrozisini iyileştirdiği ve karaciğer fibrozisinin tedavisi için terapötik potansiyelinin olduğu ön görülmüştür (44–50). Bununla birlikte FNDC5 genindeki (rs3480) polimorfizmin, MASH ve karaciğer fibrozu gelişmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin bağımsız olduğu; ancak hepatik yağ birikiminin iki ana kalıtsal belirleyicisi olan PNPLA3 ve TM6SF2 ile ilişkili olduğu görülmüştür. Elde edilen sonuçlar; irisinin, karaciğer fonksiyonu, antropometrik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkili olduğunu göstermiştir (51,52). Ayrıca yine birçok klinik çalışmada dolaşımdaki artan irisin seviyelerinin, artmış fibrogenez ve daha ciddi karaciğer hasarı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (53–55). İrisin ile ilgili literatürde çelişkili bulgular olması nedeniyle bu konuda daha çok klinik araştırma yapılması gerekmektedir.

Bu projemizin amacı, MASLD tanısı ve prognozunda endocan, endoglin, s-RAGE ve irisin moleküllerinin bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliklerinin değerlendirilmesidir. Bu amaca yönelik hedefler: Endocan düzeyinin MASLD'ye bağlı fibrozisin tanısı ve evrelemesi için bir biyobelirteç olarak performansının araştırılması;

endoglin düzeyinin MASLD'ye bağlı fibrozisin tanısı ve evrelemesi için bir biyobelirteç olarak performansının araştırılması; s-RAGE düzeyinin MASLD'ye bağlı fibrozisin tanısı ve evrelemesi için bir biyobelirteç olarak performansının araştırılması; irisin düzeyinin MASLD'ye bağlı fibrozisin tanısı ve evrelemesi için bir biyobelirteç olarak performansının araştırılması; endocan, endoglin, s-RAGE, irisin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesinin MASLD'ye bağlı fibrozisin evreleri arası ayırt ediciliğinin araştırılmasıdır.

Bu dört molekül ile değerlendirilecek modeller dışında MASLD bağlı fibrozisi tanısal ve prognostik olarak ayırt etmede kullanılan antropometrik ölçümler ve laboratuvar testleri gibi yan değişkenlerin (covariate) birlikte değerlendirilerek adımsal bilgi kazanımının test edilmesidir. Bu modellerden MASLD'ye bağlı fibrozisi saptamak için tanısal algoritmalar geliştirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Terminoloji Üzerine Bir İnceleme: Yağlı Karaciğer Hastalıkları

Hastalıkların isimlendirilmesi ve tanımına yönelik küresel yaklaşımlar, hastalık farkındalığını artırmak, risk altında olan bireyleri belirlemek ve tanı ile tedaviye erişimi kolaylaştırmak açısından kritik öneme sahiptir. Uzun yıllardır, aşırı kilolu veya obez olmanın hepatik steatoz, hepatosit hasarı, karaciğer iltihabı ve fibrozis ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu ilişki, 1980 yılında Jurgen Ludwig tarafından "alkolsüz steatohepatit" terimi ile resmi olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, "alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı" (NAFLD) terimi, steatozdan steatohepatite kadar olan histolojik spektrumu ve alt tipleri, yani nonalkolik faty liver (NAFL) ve nonalkolik steatohepatiti (NASH) tanımlamak için kullanılmaya başlanmıştır (56).

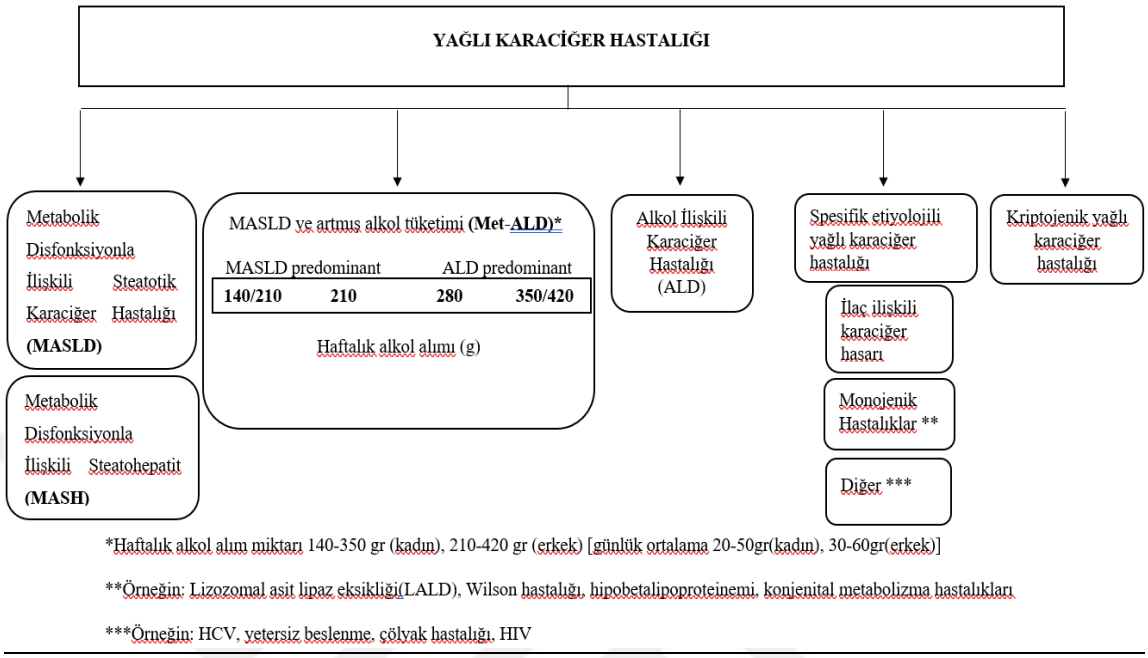
Yaygın olarak kullanılan bu tanımlamalarda, "alkol dışı" teriminin hastalığın etiyolojisini tam anlamıyla yansıtmadığı uzun zamandır bilinmektedir. Özellikle, "yağlı" terimi bazı çevreler tarafından damgalayıcı olarak değerlendirilmektedir. 2020 yılında Eslam ve arkadaşları tarafından önerilen bir makale; alkol tüketiminin miktarı ve düzeninden bağımsız olarak yağlı karaciğeri olan hastaları kapsayan " Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer" (MAFLD) teriminin kullanımını önermiştir. MAFLD bazı uzmanlar tarafından kabul edilse de, etiyolojilerin karıştırılması, damgalayıcı olarak görülen "yağlı" teriminin kullanımının devam etmesi ve tanımın yalnızca iki metabolik risk faktörüne sahip bireylerle sınırlı olması bu terminolojinin de kullanımıyla alakalı endişeler ortaya çıkarmıştır (56).

Üç yıl sonra, "metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı" (MASLD) terimi önerilmiştir. Bu terim, hastaların metabolik disfonksiyonun yedi parametresinden ikisini karşılamasına dayanan MAFLD'nin aksine, hastaların beş kardiyovasküler risk faktöründen birini karşılamasını öngörmektedir. Hem MASLD hem de alkol kaynaklı yağlı karaciğer hastalığı (ALD) kriterlerini karşılayan hastalar, " Metabolic dysfunction and alcohol-associated liver disease (MetALD)" olarak sınıflandırılmaktadır (56). Ayrıca ortaya çıkan kanıtlar, NAFLD ve MASLD tanımları

arasında mükemmel bir uyum oranı olduğunu göstermektedir; NAFLD'li bireylerin %96'sından fazlası MASLD kriterlerini karşılamaktadır; bu nedenle, her iki tanım da birbirinin yerine kullanılabilir (57). Yağlı karaciğer hastalıklarında değişen terminoloji tablo 1 detaylandırılmıştır. Şekil 1'de de yeni terminolojideki alt gruplarının özetle tanımlamaları yapılmıştır.

Tablo 1. Yağlı karaciğer hastalıklarında değişen terminoloji (58–60)

YENİ TERMİNOLOJİ	ESKİ TERMİNOLOJİ	TANIMLAR
MASLD	**NAFLD**	MASLD, %5'ten fazla karaciğer yağlanması (herhangi bir görüntülemede yağlanma varlığı da kabul edilir) ve en az bir kardiyometabolik risk faktörü olan hastaları tanımlar; başka steatoz nedeni olmamalı ve alkol tüketimi minimal olmalıdır. (kadınlar için günde <20 g, erkekler için günde <30 g)
MASH	**NASH**	MASH, histolojik olarak inflamasyon ve hepatosit hasarını (örneğin balonlaşma) gösteren hastaları tanımlar; fibrozis varlığı veya yokluğu önemli değildir.
MASH sirozu	**NASH sirozu**	MASH'e dair histolojik kanıt veya MASLD geçmişi olan sirozlu hastaları tanımlar.
MetALD		Karaciğer yağlanması olan, en az bir kardiyometabolik risk faktörü ve orta düzeyde alkol kullanımı olan hastaları tanımlar. Orta düzey alkol alımı; kadınlar için günde 20-50 g (haftada 140-350 g), erkekler için günde 30-60 g (haftada 210-420 g)] Ağır düzeyde alkol kullananlar alkol ilişkili karaciğer hasarı olacak tanımlanır.



Şekil 1. Yağlı karaciğer klinik farklılıkları ve tanımları (61)

2.2 Epidemiyoloji

Obezite, tip 2 diyabet (DM) ve metabolik sendromun küresel olarak artış oranlarına paralel olarak, MASLD dünya çapında önemli ölçüde artmış ve kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni haline gelmiştir (62). MASLD'nin küresel yaygınlığı %25,3'ten (1990-2006) %38,2'ye (2016-2019) yükselmiş olup, son otuz yılda MASLD'nin küresel yaygınlığında yaklaşık %50'lik bir artış olmuştur (57).

Türkiye'de yapılan TURDEP çalışmalarına göre, son 12 yılda diyabet prevalansı %7,2'den %16,5'e, obezite prevalansı ise %22'den %36'ya yükselmiştir. Bu artışlar paralelinde MASLD prevalansının da %30'un üzerinde artmış olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan taramalar sonucunda Türkiye'de MASLD sıklığının %48 ile %60 arasında olduğu belirlenmiş ve ülkemiz yüksek MASLD prevalansına sahip ülkelerden biri olarak tanımlanmıştır (63).

Dünya nüfusunun yaklaşık %20-30'unda görülmekte olan MASLD insidansı hızla artmaktadır ve 2030 yılında siroz ve karaciğer naklinin en sık sebebi olması beklenmektedir (64).

2002-2020 yılları arasında 9497 katılımcıyı takip eden toplum tabanlı Kore Genom ve Epidemiyoloji Çalışması'nın Ansung-Ansan Kohortu'nda MASLD'li 3642 (%38,3), MetALD'li 424 (%4,5) ve ALD'li 207 (%2,1) kişi yer aldı. MASLD'li 632 (%26,7), MetALD'li 100 (%37,7) ve ALD'li 45 (%41,3) kişide ileri evre karaciğer fibrozisi tespit edildi. Ayrıca MASLD'den MetALD'ye doğru kardiyovasküler hastalıklarda da artış görülmüştür (65).

2.3 Genetik

Yağlı karaciğer hastalıklarının ortaya çıkmasında çeşitli genetik faktörler bulunmaktadır. Bu genetik faktörlerden bazıları çalışmalar sonucunda saptanmış olmakla birlikte gen çalışmaları hala devam etmektedir (65).

Genom düzeyinde 2008 yılında yapılan bir çalışmada (GWAS), Romeo ve arkadaşları Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) geninin I148M (rs738409 C>G) polimorfizminin NAFLD gelişimi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Normalde hepatositlerde ifade edilen bu gen, lipitlerin karaciğer hücrelerinde birikmesine yol açan bir mutasyona uğramaktadır ve makroveziküler steatoz oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca, bu birikim, stellat hücreleri aktive ederek inflamasyon döngüsünü başlatmakta ve sonuç olarak hepatositlerde fibrotik doku oluşumuna neden olmaktadır (66).

Yapılmış olan 7893 ve 46.880 katılımcılı iki bağımsız kohortta çalışmasında PNPLA3-rs738409 genotipi olan ve diabetes mellitus tanılı Fibrozis 4 indeksi (FIB4) skoru 1.3–2.67 aralığındaki NAFLD hastalarının, yüksek riskli (FIB4 >2.67) hastalarla benzer siroz riski taşıdığı gösterilmiştir. Bundan yola çıkarak PNPLA3 genotiplemesi; prognoz tahmininde ve erken tedaviye başlama kararında fikir verebilir (67).

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığının gelişiminde rol oynayan diğer bir gen, E167K aminoasit yerleşimlerini kodlayan TM6SF2 geninin rs58542926 alelidir. Transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2) geni, hepatik trigliserid salgısını düzenler ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) salınımını organize eder. Bu genin işlev bozukluğu, karaciğerde trigliserit (TG) düzeylerinde artışa yol açarken, plazma TG, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve VLDL seviyelerinde düşüşe neden olur ve bu durum MASLD'nin gelişimine neden olur (68).

2.4 Patogenez

Hepatositlerde trigliserit sentezi ile yıkımı arasındaki dengenin bozulması ve yıkılan moleküllerin karaciğerden eliminasyonundaki aksaklıklar, trigliserit birikimine yol açarak MASLD gelişimine neden olabilir. Bu yağlanma sürecinde oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve insülin metabolizma bozuklukları gibi faktörler etkili rol oynamaktadır. Ancak, bu etkenler tek bir patogenez ile tam olarak açıklanamaz (67).

Brunt ve arkadaşları, 1999 yılında nekroinflamatuar aktivite derecelendirmesi ve fibrozis evrelemesi üzerine yaptıkları çalışmada, steatoz, balonlaşma, intraasiner ve portal inflamasyonun NASH için önemli histolojik lezyonlar olduğunu tanımlamışlardır. Geliştirdikleri fibrozis evreleme skoruna göre, zon 3 perisinüzoidal fibrozis (evre 1), portal fibrozis (evre 2), köprüleşme fibrozisi (evre 3) ve siroz (evre 4) olarak belirlenmiştir (69).

Day ve arkadaşları, 1998 yılında NAFLD patogenezini iki vuruş hipotezi ile açıklamışlardır. Bu hipoteze göre, ilk vuruş insülin direnci nedeniyle lipid birikimi sonucu oluşan steatoz; ikinci vuruş ise oksidatif stres ile inflamasyon ve fibrozis olarak tanımlanmıştır (70).

2.4.1 Çift Vuruş Hipotezi

İnsülin direnci, insüline duyarlı hücrelerin insülin yanıtında azalma olarak tanımlanır ve bu durumda serum glukoz ve insülin düzeyleri yükselir. İnsülinin ve insülin direncinin kas, yağ ve karaciğer dokularındaki lipit ve glukoz metabolizması üzerindeki etkileri birlikte değerlendirilmelidir. İnsülin direnci, karaciğer hücrelerinde lipid birikimine ve steatohepatit gelişimine yol açar. İnsülin, adipoz dokuda lipogenez yolunu aktifleştirirken lipoliz yolunu inhibe eder. Apolipoprotein B-100, trigliseridlerin ve kolesterol esterlerinin hepatositlerden perifere iletimini sağlar. İnsülin direncinde, apolipoprotein B-100 sentezi azalır ve de novo lipogenez artar, bu da hepatositlerde trigliserit birikimini artırarak hepatik steatoz gelişimine neden olur (71,72).

Diyetle alınan fruktoz, de novo lipogenezini uyararak lipojenik etkiler yaratır. Fruktoz, hem de novo lipogenezin substratı hem de indükleyicisidir. Portal ven yoluyla emilerek karaciğere ulaşan fruktoz, insüline ihtiyaç duymadan metabolize edilir. Bu durum, sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP1c) ve carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktifleşmesini ve lipogenezin desteklenmesini sağlar. Karaciğerde serbest yağ asidi birikimi artar. Ayrıca, fruktoz ATP tüketimini artırır ve mitokondrial yağ asidi oksidasyonunu baskılayarak reaktif oksijen moleküllerinin artışına neden olur (73,74).

Yağ ve kas dokusundan okside lipidler alınıp serbest yağ asitleri salınır. Bu serbest yağ asitleri, iki yolla ilerler: Birincisi, karaciğerde trigliseritlerle birleşmeleridir; ikincisi ise peroksizom, mikrozom ve mitokondride oksidasyona uğrayarak reaktif oksijen radikallerine dönüşmeleridir. Reaktif oksijen radikalleri, karaciğerde fibrozise kadar ilerleyen hasara neden olur (71).

İnsülin direnci nedeniyle yağlı karaciğer durumunda ikinci aşama ortaya çıkar ve iltihabi infiltrasyon ile hepatik fibrozis süreci başlar. Oksidatif stres, mitokondri ve endoplazmik retikulum fonksiyonlarındaki bozulmalar ve sitokin salınımı, karaciğerde

ikinci darbenin gerçekleşmesine yol açar. Bu süreç, steatozdan steatohepatit ve fibrozise kadar ilerleyen bir hasar sürecini başlatır (75).

Serbest yağ asitleri ve kolesterol mitokondride birikmeye başladığında, tümör nekroz faktör alfa (TNFα) aracılığıyla karaciğer hasarı meydana gelir. Bu hasarla birlikte reaktif oksijen radikalleri (ROS) oluşur. ROS, çoklu doymamış yağ asitleri ile tepkimeye girerek hücre içindeki lipid peroksidasyonunu başlatır ve 4-hidroksi-2-nonenal ve malondialdehit gibi yan ürünlerin oluşmasına yol açar. Sonuç olarak, oksidatif stresin etkisi artar. ROS artışı, sitokin üretim ve salınımını artırır. TNFα, mitokondrilerdeki solunum zincirinde elektron taşımasını bozarak reaktif oksijen birikimine yol açar. Bu durum, mitokondriyal stresin yanı sıra TGF-β aracılığıyla Ito hücreleri tarafından kollajen sentezinin uyarılmasına ve fibrozise neden olur. İnterlökin 8 ve interlökin 6 nötrofil infiltrasyonunu teşvik eder. Proinflamatuar sitokinlerin salınımı sonucunda apoptotik ve nekrotik hücre ölümü başlar (76).

MASLD'de karaciğerde biriken başlıca lipid TG olmakla birlikte, serbest yağ asitleri, diaçilgliseroller, serbest kolesterol, kolesterol esterleri, seramid ve fosfolipidler gibi diğer lipid birikimleri de gözlemlenmektedir (77).

2.4.2 Adiponektinler

Adipositokinler, viseral yağ dokusundan salgılanan peptid moleküllerdir. Adiponektin seviyesi, vücut kitle indeksi (VKİ) ile ters orantılıdır ve metabolik sendrom, insülin direnci, obezite ve diyabet mellitusta seviyeleri düşer (78).

Adiponektin, karaciğerde yağ asidi beta-oksidasyonunu artırarak TG seviyelerini ve insülin direncini azaltır. Ayrıca, TNF-alfa'nın karaciğer ve plazma konsantrasyonlarını baskılayarak inflamasyonu önlemeye yardımcı olur. Steatoz derecesi ile serum adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, MASLD'li bireylerde adiponektin seviyesindeki azalma hepatosit hasarının artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin, insülin direncinden bağımsız olduğu görülmüştür (62,79).

2.4.3 Leptin

Leptin, adipoz dokudan salgılanan bir tokluk hormonudur. İnsülini ve periferik dokulardaki glikoz metabolizmasını düzenleyerek, mitokondride beta-oksidasyon ve karaciğerde trigliserid sentezinde yağ oranını düzenler (80).

Leptin eksikliğinde (ob/ob) farelerde aşırı yağlanma ve steatohepatit geliştiği gözlenmiştir. İnsanlarda fazla kilo alımı, leptin direnci ve yüksek leptin düzeyleri ile ilişkilidir. Bir çalışmada, VKİ'den bağımsız olarak, MASH'li hastalarda karaciğer yağlanma şiddeti ile leptin düzeylerindeki artış arasında ilişki bulunmuştur (81).

Ek olarak, yağ dokusundan türetilen leptinin farelerde karaciğerde yerleşik makrofajları aktive ettiği ve endotoksine karşı tepkilerini artırdığı ve bunun da artmış hepatik inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Leptinle aktive olan Kupffer hücreleri in vitro stellat hücre aktivasyonunu indükler ve profibrojenik etkisi olduğunu gösterir (82).

2.5 Histopatolojik bulgular

Lobüler inflamasyon, steatoz ve balonlaşma dejenerasyonu; MASLD tanılı hastalarda hastalık aktivitesinin belirleyici üç temel bulgusudur (29). MASH, histopatolojik bir tanıdır. MASLD'den farkı steatoz ile birlikte inflamasyon veya fibrozis içermesidir (83).

Karaciğer biyopsisi ile elde edilmiş MASLD hastalarında kullanılan skorlama ve derecelendirme sistemleri vardır (31). Tablo 2'de özetlenmiştir. NAFLD Aktivite Skoru (NAS), steatoz (0-3), lobüler inflamasyon (0-3) ve balonlaşma (0-2) parametreleri kullanılarak hesaplanan, ancak fibrozisi içermeyen bir derecelendirme sistemidir. NAS puanının >5 olması NASH tanısını desteklerken, ≤3 olması durumunda NASH dışlanabilir (84).

Steatoz, aktivite ve fibrozis temeline dayanan SAF skorlama sistemi vardır. Tablo 3'te özetlenmiştir. Aktivite; balonlaşma ve lobüler inflamasyon ile tanımlanırken, steatoz

ve fibrozis değerlendirmesi NAS ile benzerlik göstermektedir. Bu skorlama sisteminde, MASH hastalarında aktivite puanının 2'nin üzerinde olması gerekmektedir (85).

Tablo 2. Karaciğer biyopsisinde NAFLD Aktivite Skoru (64)

NAS (NASH CRN)	**Steatozis (0-3)**	**Balonlaşma (0-2)**	**İnflamasyon (0-3)**
0	<%5	Yok	Yok
1	%5-33	Hafif	<2
2	%33-66	Belirgin	2-4
3	>%66		>4
NAS puanı (0-8)			

Tablo 3. Karaciğer biyopsisinde SAF (FLIP) Aktivite Skoru (64)

SAF (FLIP)	**Steatozis (0-3)**	**Aktivite (0-4):** Lobüler inflamasyon (Lİ) (0-2) + Balonlaşma dejenerasyonu (BD) (0-2)	**Fibrozis (0-4)**
0	<%5	Lİ 0 ve BD 0	Yok
1	%5-33	Lİ 1, BD 0 veya Lİ 0, BD 1	Perisinüzoidal
2	%33-66	Lİ 2, BD 0 veya Lİ 1, BD 1 veya Lİ 0, BD 2	Perisinüzoidal + Portal
3	>%66	Lİ 2, BD 1 veya Lİ 1, BD 2	Köprüleşme
4		Lİ 2, BD 2	Siroz
SAF puanı (0-11)			

2.6 Risk faktörleri

Demografik, çevresel, genetik ve klinik faktörlerin kombinasyonu, MASLD gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Kanıtlanmış risk faktörleri arasında tip 2 DM, hipertrigliseridemi, obezite ve metabolik sendrom yer alırken; hipogonadizm, polikistik over sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu, aşırı fruktoz alımı, genetik etkenler (TM6SF2 ve PNPLA3 genleri), total parenteral beslenme, pankreatoduodenal rezeksiyon, hipotiroidizm ve hızlı kilo kaybı gibi klinik durumlar da diğer şüpheli nedenler arasındadır (86).

Younossi ve ark.'nın 2016 senesinde yayınladığı toplam 8.515.431 NAFLD tanılı hasta grubuyla yapılan meta-analizde tablo 4'te de belirtildiği gibi NAFLD hastalarında obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi ve hipertansiyon görülme oranları sırasıyla % 51,34, %22,51, % 69,16, %39,4'tür, NASH hastalarında ise %81,83, % 43,63, % 72,13, % 67,97'dir (87).

Tablo 4. NAYKH ve NASH hastalarında metabolik bozuklukların sıklığı (64)

	DÜNYA (%)		**TÜRKİYE (%)**	
	NAFLD	**NASH**	**NAFLD**	**NASH**
OBEZİTE	51%	82%	41%	61%
DİSLİPİDEMİ	70%	72%	90%	62%
METABOLİK SENDROM	43%	7%	47%	63%
HİPERTANSİYON	39%	68%	29%	37%
TİP 2 DM	23%	44%	22%	34%

2.7 Tanı

Fizik muayenede MASLD'li hastaların çoğunda karaciğer anormallikleri yoktur; ancak %5-18 oranında hepatomegali görülebilir (88,89). Aspartat aminotransferez (AST) ve alanin aminotransferez (ALT) enzimlerinde hafif veya orta yükselmeler görülebilir; ancak bazı hastalarda bu enzimlerin seviyeleri normaldir (90). AST ve ALT yükseldiğinde, normalin iki ila beş katı kadar artar ve AST/ALT oranı genellikle 1'den düşüktür (91). Aminotransferaz yükselişi karaciğerde inflamasyon veya fibrozis ile ilişkilendirilemediği gibi normal ALT seviyesi de histolojik hasarı dışlatmaz (92).

Hastalarda MASLD şüphesi varken tanıya gitmek için karaciğer hastalığının diğer nedenlerini dışlamak gerekir. MASLD'den şüphelenilmesi gereken durumlar: (93)

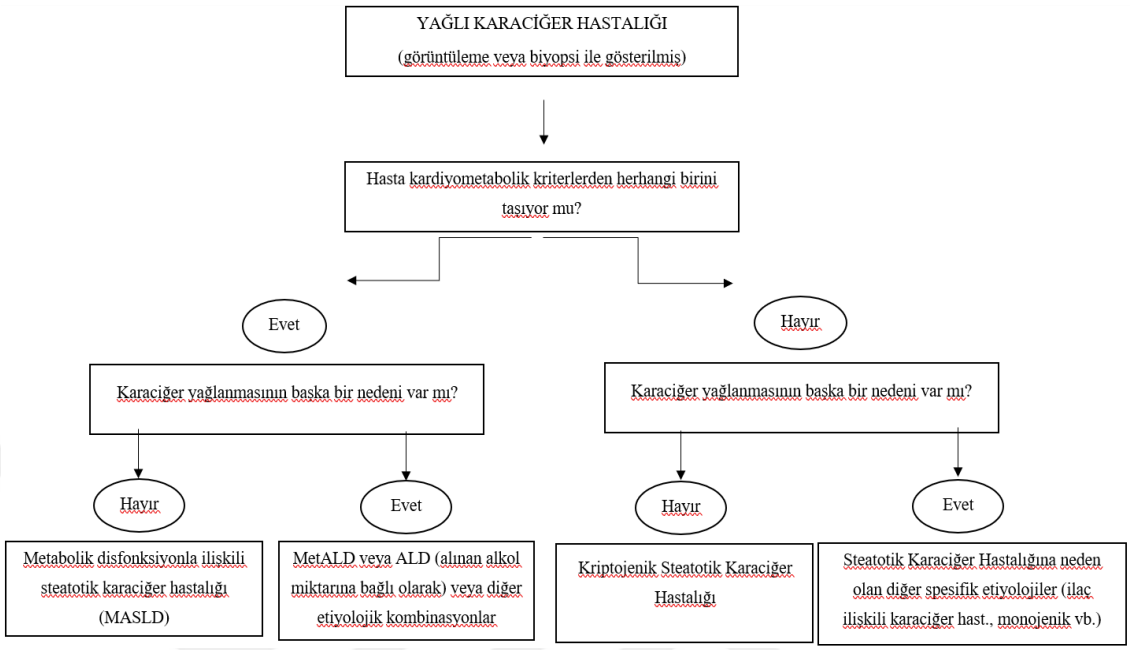
1) Görüntülemelerde karaciğer yağlanması olması,

2) Karaciğer enzimlerinde açıklanamayan yükselme (AST ve ALT)

3) İki veya daha fazla metabolik risk faktörü (örneğin, obezite, dislipidemi, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon gibi)

4) Birinci derece akrabada MASLD ilişkili siroz öyküsü olması (93).

Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığının tanısal algoritması şekil 2 ve tablo 5 sırasıyla belirtilmiştir.



Şekil 2. MASLD tanı kriterleri (60)

Tablo 5. MASLD tanı kriterleri devamı (60)

Kardiyometabolik kriterler (yetişkin için)
Beş kriterden en az biri olmalı: *VKİ ≥ 25kg/m² veya bel çevresinin erkeklerde >94cm, kadınlarda >80cm olması, *Açlık kan glukozunun ≥ 100 mg/dL veya oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. Saat kan şekeri ≥140 mg/dL veya HbA1c ≥ 5.7 veya Tip2 Diyabetes Mellitus tanılı olmak, *Kan Basıncı ≥ 130/75 mm/hg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak, *Plazma trigliserid değeri ≥150 mg/dL veya lipid düşürücü tedavi alıyor olmak, *Plazma HDL kolesterolü değerinin erkeklerde <40 mg/dL , kadınlarda <50 mg/dL veya lipid düşürücü tedavi alıyor olmak.

Teşhis için altın standart invaziv karaciğer biyopsisidir. Ancak bu yöntem komplikasyon riski nedeniyle çok sık kullanılamaz. Bu nedenle, biyokimyasal testler ve noninvaziv görüntüleme yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır (95). Noninvaziv testler, biyokimyasal veriler kullanılarak formüller aracılığıyla hesaplanmıştır ve ileri evre fibrozisin (F3, F4) dışlanmasında yüksek doğruluğa sahiptirler (96).

2.8 Noninvaziv fibrozis belirteçleri

2.8.1. FIB-4 (Fibrozis 4)

Fibrozis 4 skorlaması yaş, AST, ALT, trombosit değerleri kullanılarak oluşturulmuş noninvaziv testlerden biridir (94). Rutin pratiğimizde genelde tablo 6'da gösterilen kesme değerleriyle MASLD ilişkili fibrozisi değerlendirmek için en sık kullandığımız noninvaziv skorlama sistemlerindendir. FIB-4 Skoru = (Yaş x AST) / (Trombosit x √(ALT)) şeklinde formülize edilmiştir. <35 ya da > 65 yaş hastalarda daha az güvenilir bir yöntemdir (97).

Tablo 6. FIB-4 skoru eşik değerleri (98)

FIB-4 Skoru	Tahmini Fibrozis Evresi*
<1.45	0-1
1.45 - 3.25	2-3
>3.25	4-6

*Ishak fibrozis evrelemesine göre yorumlanmıştır.

Yapılmış 378 hastalı bir çalışmada %89 hastada FIB-4 skorunun fibrozis olup olmadığını doğru saptadığı görülmüş olup bu çalışmaya göre FIB-4 skorunun fibrozisi belirleme özgüllüğü % 98, duyarlılığı %33'dür (99).

2.8.2 APRI (AST/Platelet oran indeksi)

AST/Platalet oran indeksi AST ve trombosit oranlamasını kullanarak yapılmış bir skorlama sistemidir. APRI = (AST [IU/L]) / (AST'nin normal üst sınırı [IU/L]) /

(Trombosit [10^3/ μL]) şeklinde formülize edilmiştir. 2011 yılında Lin ve arkadaşları tarafından Hepatology dergisinde yayımlanan bir meta-analize göre APRI'nın farklı fibrozis düzeyindeki duyarlılık ve özgüllük değerleri tablo 7'de belirtilmiştir (100).

Tablo 7. APRI skoru eşik değerleri (100)

Fibrozis Evresi	APRI Eşik Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Önemli Fibrozis (F2-F4)	0.7	77	72
İleri Fibrozis (F3-F4)	1.0	61	64
Siroz (F4)	1.0	76	72

Fibrozisi olmayan hastalar ile ileri fibrozisi olan hastalar arasında ayrım yapmak için güvenilidir; fakat fibrozisin erken ve orta evreleri arasında güvenilir bir ayrım yapamaz (101).

2.8.3 NFS (NAFLD fibrozis skoru)

NAFLD fibrozis skoru skoru yaş, diyabet, vücut kitle indeksi, trombosit sayısı, albümin, AST ve ALT'yi içerir. NFS = -1.675 + (0.037 x yaş]) + (0.094 x VKİ [kg/m^2]) + (1.13 x insulin direnci/diyabet [var = 1, yok= 0]) + (0.99 x AST/ALT oranı) – (0.013 x trombosit [×10^3/ μL]) – (0.66 x albumin [g/dl]) şeklinde formülize edilmiştir. MASLD'de de kullanılan diğer prognostik skorların aksine, NFS skoru biyopsiyle kanıtlanmış MASLD'li 733 hastada geliştirilmiştir. NFS, ileri fibrozisi dışlamak için düşük cut-off değeri -1,455 olarak belirlendiğinde negatif prediktif değeri %88-%93 ve ileri fibrozisi teşhis etmek için yüksek cut-off değeri 0,676 olarak belirlendiğinde pozitif prediktif değeri %82-%90 aralığında saptanmıştır (102). Ancak çalışmaların devamında NFS'nin ileri fibrozis vakalarındaki pozitif prediktif değeri dalgalanmalar göstermiş olup %50-%100 aralığında seyretmiştir (103–105). Günlük pratikte kullanılan cut-off değerleri tablo 8'de detaylandırılmıştır.

Tablo 8. NFS skoru eşik değerleri (106)

NFS Skoru	Ön gördüğü fibrozis şiddeti
< -1.455	F0-F2 (Hafif veya Orta Fibrozis)
-1.455 – 0.675	Belirsiz Skor (İndeterminant Skor)
> 0.675	F3-F4 (İleri Fibrozis - Siroz)

2.8.4 BARD

Vücut kitle indeksi (> 28 kg/m² ; 1 puan), AST/ALT oranı (> 0,8 ; 2 puan) ve diyabet (1 puan) olmak üzere üç klinik duruma ve AST,ALT parametrelerinin oranına dayanarak tanımlanan BARD skoru, basit bir endekstir ve skorlama 0 ile 4 arasında değişmektedir. BARD skoru, 2008 yılında NAFLD'li 827 hastada geliştirilmiştir. Skor sonucu 0-1 ise düşük fibrozis riski, 2-4 ise yüksek ileri fibrozis riski ile ilişkilendirilmiştir. Pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla %26 ila %68 ve %81 ila %96 arasında değişmektedir (107). Yapılmış 1038 yetişkin hastayı içeren bir meta-analizde BARD skorunun duyarlılık ve özgüllük değeri sırasıyla 0.74 (0.66-0.81) ve 0.66 (0.63-0.69) saptanmıştır (105).

Fibrozis değerlendirmesi için MASLD'de FIB-4 skoru ilk test olarak önerilir; test sonucu düşük skorlu (FIB-4 skoru <1.3) olan hastalarda ileri fibrosis riski oldukça düşüktür. FIB-4 skoru >2.67 olan hastalarda ileri fibrozis riski yüksektir ve ileri evre fibrozis riski olan hastalar için karaciğer biyopsisi önerilmektedir (94). Rutinde kullanılan noninvaziv fibrozis skorlamaları tablo 9'da tanısal güçleri de belirtilerek özetlenmiştir.

Rutinde kullanılmayan bazı testler ve bunlara bağlı formüllerle geliştirilmiş fibrozis testleri de vardır. Tablo 10'da özetlenmiştir. Örneğin; geliştirilmiş karaciğer fibrozu testi (ELF), hücre dışı matris proteinleri ve tip III kollajen birikimi ile bağlantılı bir geliştirilmiş fibrozis testidir (108). ADAPT ve ABC3D testleri, kollajen III oluşumunu değerlendirmek için Pro-C3 kullanılarak hesaplanan testlerdir (109,110).

Tablo 9. Noninvaziv fibrozis skorlarında kullanılan parametreler ve tanısal güçleri (94)

TEST	GEREKLİ PARAMETRELER	AUROC
APRI	AST, trombosit sayısı	0.77
BARD	VKİ, AST, ALT, DM	0.76
FIB-4	Yaş, AST, ALT, trombosit	0.84
NFS	Yaş, VKİ, DM, AST, ALT, albümin, trombosit	0.84

Tablo 10. İnvaziv fibrozis belirteçleri (94)

TEST	GEREKLİ PARAMETRELER	AUROC
ELF	Hyaluronik asid, amino-terminal propeptid- tip III prokollajen, TIMP-1 (Metalloproteaz doku inhibitörü-1)	0.77
Pro-C3	Pro-C3	0.81
ADAPT	Pro-C3, yaş, DM, trombosit	0.86
FIBC3 ve ABC3D	Pro-C3, VKİ, DM, yaş, trombosit	0.81

2.9 Noninvaziv Görüntüleme Tetkikleri

Yağ infiltrasyonunun tespiti için yaygın olarak kullanılan görüntüleme teknikleri ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemleridir (87).

2.9.1 Abdominal USG

Karaciğer yağlanmasını tetkik etmede en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi olmasına ragmen USG; subjektif değerlendirme ve obez hastalarda kullanım zorluğu gibi kısıtlamalara sahiptir. Bunun dışında %30'un altındaki yağlanmalarda duyarlılığı düşüktür. Karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında, USG'nin duyarlılığı %55-100, özgüllüğü %26-100 arasında değişmektedir (111). Karaciğerdeki mevcut %20-30 veya daha fazla histolojik steatoz tespitinde ortalama %85 duyarlılık ve %94 özgüllük göstermektedir (111).

Karaciğer parankim ekojenitesinde USG'de diffüz artış MASLD olarak tanınır ve hafif, orta ve şiddetli steatoz derecelerine göre sınıflandırılır (94):

Grade 1: Hafif diffüz ekojenite artışı,

Grade 2: Orta derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azalması,

Grade 3: İleri derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posteriyor kısmının görülememesi.

2.9.2 BT ve MR

Hepatik steatoz tanısı, ultrasonun yanı sıra bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi diğer görüntüleme teknikleriyle de koyulabilir (112). BT'nin yüksek maliyeti ve radyasyon riski nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir. Günümüzde karaciğer yağlanması tanısında en güvenilir noninvaziv görüntüleme yöntemi olarak MR kabul edilmektedir (113). Karaciğer yağlanmasında bilgisayarlı tomografinin tanısal doğruluğu, hafif yağlanma durumunda %52-62 duyarlılığa sahiptir ve yağ fraksiyonundaki %10-20'lik azalma ile bu duyarlılık düşer. Manyetik rezonans tabanlı görüntüleme yöntemleri, intrahepatik yağ içeriğinin ölçümünde usg ve BT'den belirgin şekilde daha üstündür; ancak bu yöntemler, basit steatoz ile steatohepatit arasında ayrım yapma yeteneğine sahip değildir (114).

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığında fibrozisin non-invaziv olarak saptanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Titreşim kontrollü geçici MR elastografisi; hepatik steatozu derecelendirmek, karaciğer sertliğine dayalı fibrozisi değerlendirmek ve takip etmek için giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Ultrason tabanlı karaciğer sertliği ölçüm yöntemlerine göre MR elastografinin daha doğru olduğu gösterilmiştir; fakat yüksek maliyeti nedeniyle kullanımı genellikle araştırma ve klinik deneyler ile sınırlıdır (114).

2.9.3 Fibroscan®

Fibroscan® (titreşim kontrollü geçici elastografi - VCTE), karaciğer fibrozisini değerlendiren noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir (115). Fibroscan® bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşur. Probdaki ultrasonik dönüştürücü karaciğer dokusuna düşük frekanslı (50 MHz) ve amplitüdlü titreşimler gönderir. Bunun sonucunda oluşturulan elastik dalga (enine dalga; shear wave) doku içerisinde çoğalarak yayılır. Dalganın iletim hızı içinden geçtiği dokunun esnekliği (elastisitesi) ile ilişkilidir. Sertlik (stiffness) arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki detektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır (4,5,7,8). Fibroscan®, üç cm^3'lük bir hacmi ölçerken, bu hacim biyopsi ile alınan karaciğer dokusunun en az 100 katı büyüklüğündedir. Bu nedenle, fibroscan® görüntülemesi biyopsiye en yakın yöntem olarak kabul edilmektedir (115).

Doç. Dr. Nilay Danış ve ekibinin 778 MASLD hastası ile yaptığı bir klinik çalışmada Fibroscan®'nin MASLD tanısında altın standart olan karaciğer biyopsisi ile güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır (116).

Fibrozis evrelemesi Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin kılavuzuna göre; önemli oranda fibrozis (≥F2) için 8.2 kPa, ileri evre fibrozis (≥F3) için 9.7 kPa ve siroz (F4) için 13.6 kPa'dan yüksek ölçümler gerekmektedir. NAFLD tanılı 120 hasta ile yapılan bir çalışmada, ileri fibrozis için karaciğer sertlik ölçümü (LSM) 9.9 kPa eşik değerinde %95 duyarlılık ve %77 özgüllük göstermiştir (117).

Controlled attenuation parameter (CAP), Fibroscan® cihazında fibrozis ile eş zamanlı olarak yağlanmayı ölçen bir parametredir. Bir çalışmada, grade ≥2 steatozu tespit etmek için kullanılan eşik değer 310 dB/m olarak belirlenmiştir (118,119). Bunun dışında ülkemizde yapılan çalışmalarda eşik değer 257 dB/m olarak saptanmıştır (119). Yapılan bir meta-analizde, manyetik rezonans-proton dansite yağ oranı (MR-PDFF) tekniği ile Fibroscan® CAP'in, MASLD'de hepatik steatozun saptanması ve derecelendirilmesi için son derece hassas yöntemler olduğu görülmüştür. MR-PDFF'in, Fibroscan® CAP ile karşılaştırıldığında steatoz derecelerini ayırmada daha etkili olduğu gösterilmiştir (120).

Vücut kitle indeksi 30 kg/m²'nin üzerindeki obez hastalar için görüntüleme yöntemlerinin kullanımı kısıtlıdır. Obez bireylerde güvenilirliği azaltan faktörler arasında, sınırlı derinlikte ölçüm yapılabildiği için karaciğerin tamamının değerlendirilememesi yer almaktadır. Bu durum, obez hastalarda güvenilirliğin kısıtlı olmasına yol açarak fibroscan kullanımının negatif yönünü oluşturur (121). Ayrıca dar interkostal aralıklı hastalarda da doğruluk oranı biraz daha sınırlı olabilir (122).

Günümüzde Fibroscan®'in ölçüm değerleriyle biyokimyasal parametreleri birlikte değerlendirerek MASH, ileri fibrozis ve siroz olma risklerini ön gören çeşitli elastografi tabanlı puanlama sistemleri kullanılmaktadır. Newsome ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada Fibroscan® ile ölçülen CAP(dB/m), kPa ve AST değerleri kullanılarak oluşturulmuş Fibroscan®-AST (FAST) skorlama sisteminin hastaların MASH riskini önemli oranda tespit ederek gereksiz biyopsileri azaltabileceği saptanmıştır (123). Daha yüksek FAST skoru olan hastalarda diğer etkenlerden bağımsız olarak karaciğerde fibrozis gelişme riski daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu sebeple FAST skoru MASLD'li hastalarda fibrozis için hem tanısal hem de prognostik açıdan önem arz etmektedir (124).

MASLD'li hastalarda rutinde kullanılan FİB-4 skoru ve Fibroscan ile kPa ölçümü ileri fibrozis (F≥3) ve siroz için negatif prediktif değerleri oldukça yüksek olan non-invaziv testlerdir. Fakat bu testlerin yalancı pozitif olma oranları yüksektir. Bu sebeple Fibroscan® ile ölçülen kPa, AST/ALT oranı, trombosit değeri, cinsiyet, yaş ve eşlik eden

diyabet hastalığı (var/yok) parametreleriyle oluşturulan ileri fibrozis (F≥3) riski için Agile 3+ ve siroz riski için Agile 4 isimli iki yeni non-invaziv skorlama sistemi kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda Agile 3+ ve Agile 4 skorlamalarının ileri fibrozis ve sirozu tespit etmekte kPa ve FİB-4'e göre daha güvenilir olduğu görülmüştür (125–128).

2.10 Tedavi

Hastanın metabolik aktivitesini artırmak ve karaciğer yağlanmasını azaltmak MASLD ve MASH tedavisinin temel amacıdır. Bunun için yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle daha fazla fiziksel aktivite ve Akdeniz diyeti önerilmektedir. İşlenmiş gıdaların ve fruktozun azaltılması ile lifli gıda alımının artırılması tavsiye edilmektedir (129).

Az kalorili diyet ve haftada 5 gün olacak şekilde 30 dakika/gün, orta yoğunlukta egzersiz MASLD tedavisinde temel olarak önerilmektedir (94).

Normal kilolu MASLD hastaları bile kilo kaybından fayda görürler (94). Araştırmalar, %3'ten fazla kilo kaybının karaciğer yağlanmasını azaltmada etkili olduğunu ortaya koymuştur. Kilo kaybı %7'ye ulaştığında inflamasyonda azalma ve histolojik iyileşme gözlemlenirken, %10'luk kayıpta fibrozis ilerlemesinin durduğu ve gerileme eğiliminde olduğu saptanmıştır (130,131). Bununla birlikte kas yıkımı olmaması için hızlı kilo kaybından kaçınılmalıdır. Haftalık kilo kaybı 0,5-1 kg ile sınırlandırılmalıdır (132).

Patofizyolojiye yönelik doğrudan etkili, spesifik bir medikal tedavi MASLD ve MASH hastalarında yoktur (129). Mart 2024'te, resmetirom diyet ve egzersiz ile birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde, orta-ileri evre karaciğer fibrozisi (F2 ile F3 evreleri) olan nonsirotik MASH'li yetişkinlerin tedavisi için hızlandırılmış onay aldı. Bununla birlikte resmetiromun, MASH tedavisi için Avrupa Birliği'nde düzenleyici incelemesi devam etmektedir (133).

Resmetirom, MASH'in altta yatan patofizyolojisine yönelik geliştirilen oral bir tiroid hormon beta reseptör (THR-β) agonistidir. THR-β, karaciğerdeki baskın THR

formudur ve THR-β'nin uyarılması intrahepatik trigliseritleri azaltır. Klinik çalışmalarda aterojenik lipid parametreleri üzerinde de yararlı etkisi olduğu görülmüştür. LDL-C, ve apolipoprotein B düzeylerini önemli ölçüde azaltmıştır. En sık görülen yan etkisi ishal, bulantı, kaşıntıdır. Yan etkilerin plaseboya kıyasla görülme sıklığı ishal %29,8'e karşı %13,8 ve mide bulantısı %14,0'a karşı %7,9'dur (133).

Resmetirom, sitokrom P_{450}2C8 (CYP2C8) tarafından metabolize edilir bu sebeple güçlü CYP2C8 inhibitörleri (örn. gemfibrozil) ile eş zamanlı kullanımı önerilmez. Orta düzeyde CYP2C8 inhibitörleri (örn. klopidogrel) ile eş zamanlı kullanılması gerekirse resmetirom doz azaltımına gidilmelidir (133).

Analiz popülasyonunu 966 hastanın oluşturduğu bir çalışmada (80 mg resmetirom grubunda 322, 100 mg resmetirom grubunda 323 ve plasebo grubunda 321 hasta) 80 mg resmetirom alan hastaların %25.9'u ve 100 mg resmetirom alanların %29.9'u fibrozisin kötüleşmemesini ve MASH'in iyileşmesini sağlamıştır; plasebo grubundaki oran ise %9.7'dir (her iki karşılaştırma için $P<0.001$). 80 mg resmetirom grubunda %24.2 ve 100 mg grubunda %25.9 oranında NAFLD aktivite skorunun kötüleşmediği en az bir evre fibrozis iyileşmesi gözlemlenirken, plasebo grubunda bu oran %14.2'dir (her iki karşılaştırma için $P<0.001$) (134).

Resmetirom dışında medikal tedavi olarak karaciğer yağlanmasında pioglitazon, metformin ve orlistat insülin duyarlılığını arttırdığı; statinler ve fibratlar lipid düşürücü etki gösterdiği, pentoksifilin ve ursodeoksikolik asit ise oksidatif stresi ve inflamasyonu azalttığı için kullanılmıştır (135). Fakat metformin, statinler, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, pentoksifilin ve ursodeoksikolik asidin histolojik düzelme üzerinde etkisinin olmadığı, yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (136,137).

MASH hastalarında, pioglitazon ve E vitamini gibi tedavilerin etkili olduğu gösterilmiştir. Pioglitazonlar, periferik serbest yağ asidi alımını artırarak peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPARγ) reseptörünü etkinleştirir. Bu mekanizma sayesinde kas ve karaciğer dokularına ulaşan serbest yağ asitleri azalır ve böylece yağ birikimi önlenir (138).

E vitamini, karaciğerde nükleer faktör ilişkili inflamatuar yolları bastırarak anti-fibrotik etkisini göstermektedir (139).

Bu piogilitazon ve E vitamini tedavileriyle alakalı PIVENS çalışması, 96 hafta boyunca 247 non-diyabetik non-sirotik NASH hastası üzerinde pioglitazon (30 mg/gün), E vitamini (800 IU/gün) ve plasebo grupları arasındaki karşılaştırmayı içermektedir. Pioglitazon ve E vitamini alan grupta, plaseboya kıyasla NAS skorunda iyileşme, hepatik steatozda azalma, lobüler inflamasyonda düşüş ve serum AST ile ALT seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir; ancak fibrozis yanıtında bir farklılık bulunmamıştır. İlaçlar kesildikten sonra, steatoz ve inflamasyonun kötüleştiği görülmüştür (140).

2.11 Endocan (ESM-1)

Endocan, yaklaşık 50 kDa moleküler ağırlığa sahip, çözünebilir yapıda bir kondroitin/dermatan sülfat proteoglikandır (141,142).

Endocan, 1996 yılında insan umbilikal ven endotel hücrelerinde keşfedilmiştir. ESM-1 geni tarafından kodlanan ve endotel spesifik molekül-1 olarak adlandırılan bu molekül, 2021 yılında David ve arkadaşları tarafından endotelden salgılanmasının ortaya koyulmasıyla endocan ismiyle anılmaya başlanmıştır (141,143).

Endocan, endotel hücreleri tarafından salgılanmakla birlikte glandüler doku, bronş epiteli, lenf nodüllerinin germinal merkezleri, kapiller endotel hücreleri, kardiyomiyositler, karaciğer hücreleri ve nöronlar gibi aktif proliferasyon gösteren birçok doku ve hücrelerden eksprese edilir (144).

TNF-α, interlökin-1β, fibroblast büyüme faktörü (FGF)-2 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)-A gibi çeşitli proinflamatuar medyatörler endocan salgılanmasını uyarır. Bununla birlikte, interferon-γ, TNF-α'nın indüklediği endocan'ın up-regülasyonunu inhibe etmektedir (142,145).

Endocan, hücre adezyonu, migrasyon, proliferasyon ve neovaskülarizasyon gibi çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynayan birçok moleküler

etkileşimde yer almaktadır. Akut enfeksiyon durumlarında, vasküler endotelyal alanda kan damarlarından enfeksiyon bölgesine lökosit göçünü kolaylaştıran çeşitli adezyon molekülleri sentezlenir. Endocan, bir dizi etkileşim aracılığıyla lökositlerin göçünü ve yuvarlanmasını engellemektedir (146).

Endocan, lenfositlerdeki lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-1'e bağlanarak anti-inflamatuvar etkiler gösteriyor gibi görünmektedir. LFA-1, endotelyal hücreler arası adhezyon molekülü (ICAM)-1'e bağlanarak kandan dokulara lökosit göçünü düzenler. Yani LFA-1 periferik dokulardaki enfeksiyon bölgelerine yönelmeye katkıda bulunan bir integrin olarak işlev görmektedir. Endocan'ın LFA-1'e bağlanması, ICAM-1 ile LFA-1 arasındaki etkileşimi inhibe ederek, dolaşımdaki lenfositlerin inflamasyon bölgesine göçünü ve LFA-1'e bağlı lökosit adhezyonunu ve aktivasyonunu engellemektedir (147).

Endocan düzeylerinin, başta diyabet ve hipertansiyon olmak üzere birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu düzeylerin çeşitli klinik hastalıklarla da bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (148).

Obezite, hiperlipidemi, MASLD ve diyabet gibi lipid metabolizmasının bozulduğu hastalıklarda endocan, eşlik eden inflamatuar süreçlerde önemli bir rol oynamaktadır (144). Ayrıca çeşitli çalışmalarda, periferik kandaki endocan seviyelerinin; Behçet hastalığı, pnömoni, akut respiratuvar distres sendromu, sepsis, maligniteler, enfeksiyonlar, bronşiyal astım, kronik böbrek hastalığı, romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, inflamatuar bağırsak hastalıkları, hipertansiyon, inme, erektil disfonksiyon ve pulmoner tromboembolizm gibi durumlarda da yükseldiği gösterilmiştir (142,145,149,150).

Endocan'in yağlı karaciğer üzerine etkisi ve hepatosteatoz şiddeti arasındaki ilişki hakkında az sayıda klinik çalışma yayınlanmıştır ve kısıtlılıkları vardır. Endocan'in tanısal belirteç olarak kullanımına ilişkin daha geniş örneklem büyüklüğü ile yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. MASLD'li hastalarda yapılan bir klinik çalışmada, endocan düzeylerinin fibrozisi ön gördüren bazı noninvaziv testlerle korele olarak arttığı

gösterilmesine karşın, endocan düzeylerinin Fibroscan® ile belirlenmiş fibrozis evrelerini ayırt ediciliği araştırılmamıştır (19,20).

2.12 Endoglin (CD 105)

Endoglin; 180 kDa ağırlığında, transmembran yerleşen, tip 1 glikoproteindir ve CD105 olarak da isimlendirilmektedir (151). İlk olarak 1990'da keşfedilmiştir (152).Hem membrana bağlı formu hem de dolaşımda serbest olan çözünebilir formu mevcuttur (151). TGF-beta ailesinin ligandlarının ko-reseptörü olarak işlev görmektedir. TGF- beta ailesi; hücre proliferasyonu, migrasyonu, ekstraselüler matriks üretimi, hücre farklılaşması gibi birçok yolakta görevlidir. Endoglin, başlıca aktive olmuş endotel hücrelerinden salınır ve anjiogenezde önemli bir rol üstlenir (151).

Endoglin; lökosit adezyonu ve lökositlerin damar dışına çıkışını sağlayan mekanizmalarda, kardiyometabolik bozukluklar ve preeklampsi gibi patolojik süreçlerde önemli bir rol oynamaktadır (153).

Serum endoglinin (CD105); sitokin üretimi, makrofaj olgunlaşması ve T hücre aktivasyonu ile proliferasyonunu artırarak immün sistem üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir (153).

Metabolik sendromla ilişkili kardiyovasküler ve metabolik bozuklukların incelendiği bir çalışmada, endotel disfonksiyonu ile serum endoglin düzeyinin birlikte değerlendirilmesi gerektiği ve bu durumun ilgili patolojiler için bir risk faktörü olarak dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır (154).

Diyabet ve komplikasyonları, karaciğer fibrozisi, aterosklerotik kalp hastalığı, mesane kanseri gibi inflamatuvar süreçler ve endotel disfonksiyonu ile karakterize hastalıklar ile endoglin düzeyi ilişkisini araştıran ve anlamlı korelasyon saptanan çalışmalar literatürde mevcuttur (21–26). HCV ilişkili fibrozis, siroz ve HCC klinik durumlarının endoglin düzeyiyle ilişkisi hakkında birkaç çalışma mevcuttur (23,27). MASLD ilişkili fibrozis ile serum endoglin düzeyinin ilişkisini değerlendiren az sayıda

fare deneyleri mevcuttur ve fibrozisle arasında anlamlı korelasyon görülmüştür; fakat insanlarda klinik çalışması yoktur (28–30).

2.13 S-RAGE

İleri glikasyon ürünleri (AGE); protein, lipit veya nükleik asitlerin üzerindeki glukoz ve amin artıkları arasında nonenzimatik bir reaksiyon sonucu gelişir (155). Bu ürünlerin varlığı hücre yapısına bazı mekanizmalarla zarar vermektedir. Bunlardan en önemlisi ekstrasellüler matriksin bazal membranındaki anahtar moleküller ile çapraz bağlantılar kurmak ve hücre yüzeyinde AGE'lerin RAGE ile etkileşerek hücre fonksiyonlarını değiştirmesidir (156).

RAGE; endotelyal hücreler, damar düz kası hücreleri ve kardiyomiyositler dâhil birçok hücrenin yüzeyinde bulunan ve AGE'ler dahil birçok ligandı bağlayan bir moleküldür. Bu bağlanma, gen ekspresyonda değişikler, hücre göçü ve proliferasyonu gibi farklı yanıtlara sebep olmaktadır. Bu yolakların ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve diğer diyabetik komplikasyonlarda temel bir rol oynadığı kabul edilmektedir (157).

İleri glikasyon son ürünü reseptörünün kanda çözünür formu olan sRAGE'nin iki görevi vardır. Birincisi çözünür AGE'lere bağlanmak ve temizlemek (detoksifiye etmek), ikincisi de hücre yüzeyindeki RAGE'lere bağlanacak olan ligandları inihibe etmektir. Böylece sRAGE, hücre yüzündeki RAGE'lerin aktive olmasını engellemektedir ve AGE-RAGE etkileşimi ile oluşan hastalıklara karşı koruyucu rolünün olduğu düşünülmektedir (158).

Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, MASLD gibi inflamatuvar ve endotel disfonksiyonu ile karakterize hastalıklar ile sRAGE düzeyi ilişkisini araştıran ve bu hastalıklarda sRAGE seviyesinin düşük olduğu saptanan çalışmalar mevcuttur (31,33,34,36–38,159).

2.14 İrisin

İrisin hormonu, ilk kez 2012 yılında Boström ve arkadaşları tarafından tanımlanmış bir proteindir ve aminoasitlerden oluşmaktadır. İrisin ismi, Yunan mitolojisinde güzel haberler veren bir haberci olan İris'ten alınmıştır (39,160).

İrisin, ilk kez kas dokusunda izole edilen ve yaklaşık 12 kDa molekül ağırlığına sahip, 112 aminoasitten oluşan polipeptit yapıda bir hormondur. İrisin, 2002 yılında keşfedilen FNDC5 adlı transmembran proteininin proteolitik bir ürünü olarak tanımlanmıştır (160).

İrisin, başlangıçta egzersizle iskelet kasından sentezlenen bir miyokin olarak tanımlanmış olsa da, kalp, dil, böbrek, mide, rektum, over, testis, tükürük ve ter bezleri ile bazı arterler ve nöronlar gibi çeşitli hücre ve dokulardan da sentezlenebildiği gösterilmiştir (161).

İrisinin en büyük etkisinin beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüşmesini sağlamak ve termojenik etki oluşturmak olduğu düşünülmektedir (162). Bu etkiyi de dolaylı olarak hormon sensitif lipazı uyararak adipoz dokuda lipolizi ve enerji harcanmasını arttırarak yapar (163). Bu yüzden de zayıflamaya yardımcı olacağı düşünülmektedir (164,165).

Yapılan araştırmalarda irisin hormonunun metabolik özellikleri ve enerji tüketiminin yanı sıra antiinflamatuar, antioksidan, antiapoptotik ve nöroprotektif etkisinin de olduğu gösterilmiştir (166). Bu nedenle irisin hormonunun; obezite, tip 2 diyabet, lipid metabolizması bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, MASLD, polikistik over sendromu (PCOS) ve metabolik kemik hastalıkları gibi metabolizmaya bağlı hastalıklarla ilişkili olduğu söylenebilir (167). Bunların dışında, irisin hormonunun öğrenme ve hafıza oluşumunun düzenlenmesinde metabolik olarak rol oynadığı ve Alzheimer hastalığında etkisi olabileceği iddia edilmektedir (168). Temelinde bu patolojik süreçlerin yer aldığı hastalıklarla ilgili yapılan birçok çalışmada, irisin hormonunun hastalıklara karşı koruyucu etkiler gösterdiği ve iyi prognoz ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (169–171).

Literatür incelendiğinde birçok fare modellerinde ve insan çalışmalarında irisinin karaciğer fibrozisini iyileştirdiği ve karaciğer fibrozisinin tedavisi için terapötik potansiyelinin olduğu ön görülmüştür (44–50). Bununla birlikte FNDC5 genindeki (rs3480) polimorfizmin, MASH ve karaciğer fibrozu gelişmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin bağımsız olduğu; ancak hepatik yağ birikiminin iki ana kalıtsal belirleyicisi olan PNPLA3 ve TM6SF2 ile ilişkili olduğu görülmüştür. Elde edilen sonuçlar; irisinin, karaciğer fonksiyonu, antropometrik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkili olduğunu göstermiştir (51,52). Ayrıca yine birçok klinik çalışmada dolaşımdaki artan irisin seviyelerinin, artmış fibrogenez ve daha ciddi karaciğer hasarı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (53–55). İrisin ile ilgili literatürde çelişkili bulgular olması nedeniyle bu konuda daha çok klinik araştırma yapılması gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Tıpta uzmanlık tezi kapsamında yapılacak olan, müdahele içermeyen klinik çalışma, MASLD tanı ve prognoz belirteci olarak endocan, endoglin, s-RAGE, irisin ve Fibroscan®'in birlikte değerlendirileceği **kesitsel ve metodolojik** bir araştırma olarak planlanmıştır.

3.2 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Ağustos 2023 tarihinde ilgili uzmanlık tez projesiyle ilgili çalışmalar başlamıştır. Süreçle ilgili zamanlama çizelgesi tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Araştırmanın zaman çizelgesi

Ay	Literatür Tarama	Tez Önerisi Hazırlama ve Sunumu	Etik Kurul Onayı ve Proje Önerisi	Örneklerin Toplanması	BAP Başvurusu ve Malzeme Alımı	ELISA ile Kan Örneklerinin Analizi	İstatistiksel Analiz	Tez Yazım Aşaması
1. Ay	●	●						
2. Ay	●	●	●					
3. Ay	●	●	●					
4. Ay	●	●	●					
5. Ay			●		●			
6. Ay				●	●			
7. Ay				●	●			
8. Ay				●				
9. Ay				●				
10. Ay				●				
11. Ay				●				
12. Ay				●				
13. Ay				●				
14. Ay				●				
15. Ay				●				●
16. Ay						●		●
17. Ay	●					●	●	●
18. Ay	●						●	●

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Klinik çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalına başvuran, tanı ve tedavileri yürütülen MASLD hastaları ve

MASLD olmayan sağlıklı populasyon üzerinde yapılmıştır. Rutinde MASLD tanısı, kardiyometabolik kriterlerden birini taşıyan (obezite, yüksek kan şekeri, yüksek kan basıncı, lipidlerde bozukluk) ve Fibroscan® ile görüntülemede karaciğer yağlanması saptanması ile koyulmaktadır (172). MASLD tanısı alanlar arasında da fibrozisi olan ve olmayan her evreden hasta bulunmaktadır**.** Bu hasta populasyonu içinde, dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olarak çalışma grubundaki alınacak hasta gönüllü sayısı 58 olarak belirlendi. Kontrol grubundaki gönüllü sayısı ise 30 olarak belirlendi.

Dahil etme kriterleri

Kontrol grubu:

- Her iki cinsiyetten 18 yaş ve üzeri, bilinen kronik hastalığı olmayan,
- Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve MASLD ön tanısı ile FibroScan® yapılan, yağlanma ve fibrozis varlığı gösterilmeyen,
- Adult Treatment Panel III kılavuzuna göre metabolik sendrom tanı kriterlerini sağlamayan,
- Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formunu imzalayan

Çalışma grubu:

- Her iki cinsiyetten, 18 yaş ve üzeri olan,
- Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve MASLD ön tanısı ile FibroScan® yapılan Fibroscan ile MASLD tanısı alan ve fibrosis evrelemesi yapılan,
- Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı tanısı alan
- Gönüllü Bilgilendirilmiş Olur Formunu imzalayan

Dışlama kriterleri

Kontrol grubu:

- Koroner veya valvüler kalp hastalığı olan,
- Konjestif kalp yetmezliği olan,
- Periferik vasküler hastalığı olan,
- Serebrovasküler hastalığı olan,
- Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan,
- Alkol veya ilaç kötüye kullanımı öyküsü olan,
- Oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlar,
- Glukoz metabolizmasını değiştirebilen ilaç tedavisi alan,
- Gebe ve emziren kadınlar,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan,
- Malign hastalığı olan,
- Romatolojik hastalığı olan,
- Akut inflamatuvar hastalığı (pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu vb.) olan
- Kronik inflamatuvar hastalığı olan (osteomiyelit, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları vb.)

Çalışma grubu:

- Koroner veya valvüler kalp hastalığı olan,
- Konjestif kalp yetmezliği olan,
- Periferik vasküler hastalığı olan,
- Serebrovasküler hastalığı olan,
- Alkol veya ilaç kötüye kullanımı öyküsü olan,
- Gebe ve emziren kadınlar,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan,
- Akut inflamatuvar hastalığı (pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu vb.) olan,

- Kronik inflamatuvar hastalığı (osteomiyelit, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları vb.) olan

3.4 Çalışma Materyali

Dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara Fibroscan® yapılarak CAP skoru ve fibrozis düzeyi hesaplandı. MASLD tanısı alan 58 hastanın yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, kan basıncı yanı sıra rutin olarak istenen testler açlık kan şekeri aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total bilirübin, albümin, total kolesterol, trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trombosit, international normalized ratio (INR) ve açlık insülini değerleri kaydedildi.

Dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olarak çalışmaya katılmayı kabul eden kontrol grubu için gönüllü 30 bireye FibroScan® yapılarak CAP skoru ve fibrozis düzeyi hesaplandı. Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, kan basıncı yanı sıra rutin olarak istenen testler açlık kan şekeri aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total bilirübin, albümin, total kolesterol, trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trombosit, international normalized ratio (INR) ve değerle açlık insülini değerleri kaydedildi.

Hastaların vücut ağırlıkları üzerinde en az giysi bulundurularak, ayakkabısız; boy uzunluğu ise ayakkabısız, ayaklar yan yana ve baş-göz üçgeni ve kulak kepçesi aynı hizada iken plastik boy ölçer ile ölçüldü. VKİ (kg/m2); vücut ağırlığı (kg)/boy uzunluğu2 denkleminden tüm bireyler için hesaplandı. VKİ'nin değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen VKİ eşik değerleri kullanıldı. Bel çevresi; birey ayakta, karın normal gevşek pozisyonda, kollar yanlardan sarkıtılmış, bacaklar bitişik durumda iken ölçüm alındı. Bel çevresi ölçümü, en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arası bulunarak orta noktadan geçen çevre, esnemeyen mezür ile ölçüldü.

Laboratuvar sonuçlarında; AKG: 60-110 mg/dL, AST ≤ 35 IU/L, ALT ≤ 45 IU/L, ALP: 40-129 IU/L, GGT ≤ 55 IU/L, albümin: 3.5-5.2 g/dL, total bilirübin: 0.1-1 mg/dL, total kolesterol <200 mg/dL, TG <150 mg/dL, LDL-kolesterol <130 mg/dL, HDL-kolesterol> 55 mg/dL, INR: 0.9-1.2, trombosit: 150-450 bin/mm3 değerleri normal olarak kabul edildi.

Fibroscan® ile değerlendirme için hasta sağ eli başının arkasına gelecek şekilde sırtüstü yatırıldı. Cihazın tarayıcı ucu bir jel ile sıvanıp göğüs kafesinin sağ alt kısmındaki kaburgaların arasından cilde temas ettirilerek karaciğerin büyük vasküler yapılardan arınmış bir bölgesi belirlendi. Probdaki ultrasonik dönüştürücü tarafından karaciğer dokusuna düşük frekanslı (50 MHz) ve amplitüdlü titreşimler gönderildi. Metre başına 100 ila 400 desibel (dB/m) arasında değişen nihai CAP değeri ve medyan değeri 2,5 ile 75 kilopaskal (kPa) arasında değişen karaciğer fibrozis düzeyi 10 ayrı geçerli ölçümün ortalaması olarak hesaplandı. Ölçümlerin güvenilirliği için ölçümler arasındaki değişkenliği gösteren çeyrekler arası aralık "Interquartile range" (IQR) düzeyinin, geçerli ölçümlerin medyan değerine (M) oranının (IQR/M) %30'dan daha küçük olmasına dikkat edildi. İşlem ortalama 5 dakika sürdü. İşlemden sonra sonuçlar tablo 12'de belirtildiği gibi Fibroscan® raporundaki referans alınan değerlere göre yorumlandı. Hastalardan F0 olanlar fibrozisi olmayan, F1 veya F2 olanlar erken evre fibrozis, F3 veya F4 olanlar ise ileri evre fibrozis şeklinde gruplandırılarak kaydedildi. Hastaların işlemden önce en az 3 saat aç olmasına dikkat edildi (115,121,122).

Tablo 12. Fibroscan® ile CAP ve kPa ölçümlerine göre fibrozis evrelemesi (117–120)

CAP (dB/m)	Steatoz Derecesi	E (kPa)	Fibrozis Derecesi
100-294	0	1,5-8,2	F0-1
294-310	1	8,2-9,7	F2
310-331	2	9,7-13,6	F3
331-400	3	13,6-75,0	F4

Bu verilerden VKİ, FİB-4 skoru, NFS skoru, APRİ, HOMA-IR skoru hesaplandı.

VKİ: vücut ağırlığı (kg)/Boy metrekaresi (m^2) olarak hesaplandı. VKİ ≥30 olan hastalar obez hasta grubu olarak değerlendirildi (173).

Body roundness indeksi (BRİ): $364,2 - 365,5 \times \{1 - [(\text{bel çevresi(cm)}/2\pi)/(0,5 \times \text{boy})]^2\}^{0,5}$ olarak hesaplandı (174)

Hipertansiyon, kan basıncı> 130/85 mm/Hg olarak kabul edildi.

Bel çevresi kadınlarda 80 cm üstü, erkeklerde 94 cm'nin üstünde olması yüksek olarak değerlendirildi.

İnsülin direnci HOMA-IR: (Açlık insülin/22,5) x (Açlık glukoz/18) indeksi hesaplanarak belirlendi. HOMA-IR ≥2,5 olması insülin direnci olarak kabul edildi.

NFS : -1,675 + 0,037 x yaş (yıl) +0,094 * VKİ (kg/m2) + 1,13 x bozulmuş glikoz toleransı ya da diyabetes mellitus (evet=1, hayır=0) + 0,99 x AST/ALT oranı– 0,013 x trombosit (x 109/L) – 0,66 x albümin (g/dL) formülü kullanılarak hesaplandı.

APRI skoru: (AST/AST normalin üst sınırı/platelet) × 100 ile hesaplanacak, AST üst sınırı 35 olarak kabul edildi.

FIB-4 skoru: yaş (yıl) x AST / trombosit (x 109/L) / √(ALT) formülü kullanılarak hesaplandı.

BARD skoru: VKİ ≥ 28 = 1 puan, AST/ALT oranı ≥ 0,8 = 2 puan, tip 2 diabetes mellitus = 1 puan olmak üzere 4 puan üzerinden hesaplandı.

Çalışma ve kontrol grubu özelliklerini sağlayan hastalardan endocan, endoglin, s-RAGE, irisin düzeyleri ölçümü için gerekli kan örnekleri kırmızı kapaklı kan tüpüne 5 cc olacak şekilde alındı. Numuneler oda sıcaklığında 1 saat bekletilerek 2000×g'de 20 dakika santrifüj edildi. Yapılan santrifüj işlemi sonrası elde edilen serum örnekleri daha sonra biyokimyasal analizler yapılmak üzere ependorf tüplere aktarıldı. -80 C'de dondurularak

saklandı. Bir yıldan kısa süre içinde biyokimya laboratuvar ekibi tarafından kullanım kılavuzunda tarif edildiği şekilde testler yapıldı.

3.5 Araştırmanın Değişkenleri:

Bağımlı Değişkenler: Endocan, endoglin, s-RAGE, irisin düzeyleri, CAP değeri(dB/m), fibrozis düzeyi(kPa)

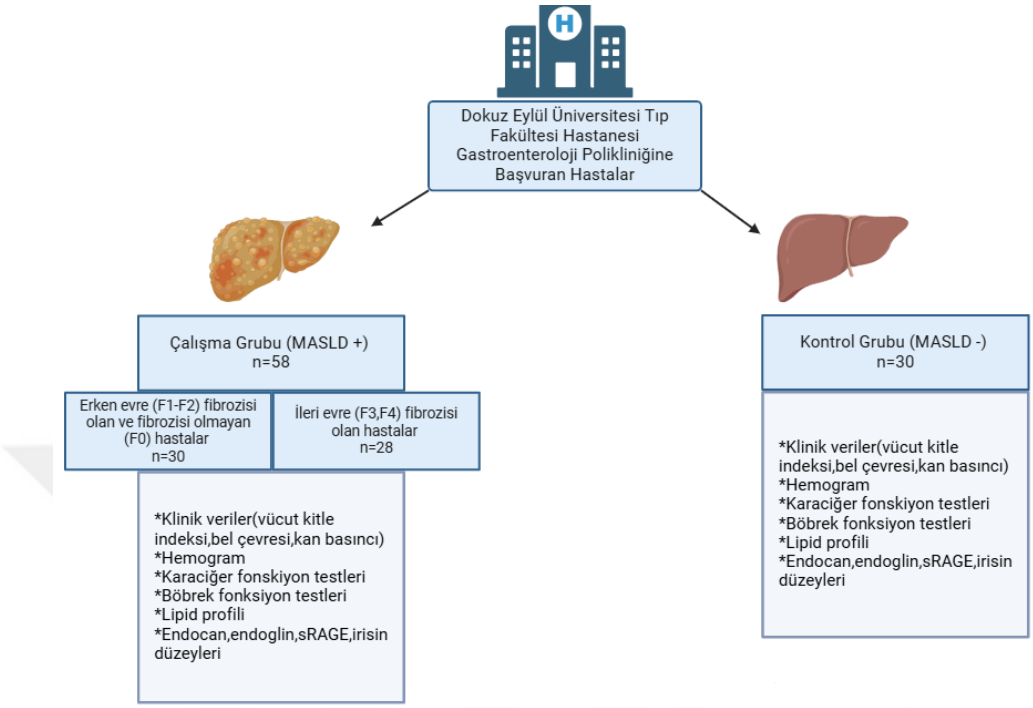
Bağımsız Değişkenler: Boy, kilo, bel çevresi, yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi

3.6 Veri Toplama Araçları:

Çalışmada kullanılan malzemeler,markaları ve kullanım amaçları tablo 13'de özetlenmiştir. Çalışma tasarımı şekil 3'te belirtilmiştir.

Tablo 13. Çalışmada kullanılan malzemeler

MALZEME ADI	**MARKASI**	**KULLANIM AMACI**
Fibroscan®	Echosens	MASLD tanısını koymak, steatoz ve fibrozis düzeylerini belirlemek
Human ESM1 [Endothelial Cell Specific Molecule 1 (endocan)] ELISA Kit	A.B.T/ABT1907Hu	İlişkisi araştırılan marker
Human ENG (Endoglin/CD 105 Human) ELISA Kit	A.B.T/ABT3197Hu	İlişkisi araştırılan marker
Human Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) ELISA kit	Sunred-201-12-0028-96T	İlişkisi araştırılan marker
Human İrisin ELISA Kit	A.B.T/ABT2836Hu	İlişkisi araştırılan marker
Ependorf tüpü	MEDPOİNT MCT020	Serumların toplandığı tüp
100-1000 µl'lik pipet ucu	MEDPOİNT EP1000NS	ELISA analizinde
20-200 µl'lik pipet ucu	MEDPOİNT EP200NS	ELISA analizinde
Falcon tüp(15ml), konik tabanlı	Microcult 231110	ELISA analizinde



Şekil 3. Çalışma tasarımı

3.7 Etik Kurul Onayı

TTU-2024-3548 proje kodlu tıpta uzmanlık tez projesi 07/12/2023 tarihinde 618-SBKAEK protokol numarasıyla Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay almıştır. Onam örneği ekte belirtilmiştir.

3.8 İstatistiksel Analiz:

İstatistik analizler SPSS 27.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler yapıldıktan sonra sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile kontrol edilmiştir. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında T-test,normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi square test kullanılmıştır. Niceliksel değerlerin birbiri ile ilişkisini değerlendirmede normal dağılım gösteren veriler için

pearson korelasyon analizi, normal dağılmayan veriler için spearman korelasyon analizleri kullanıldı. ROC eğrisi analizi, ileri evre fibrozisi ayırt etmede endocan, endoglin, s-RAGE ve irisine uygulandı. Eğri altında kalan alan (AUC), duyarlılık, özgüllük hesaplandı ve %95 güven aralığı ile rapor edildi. Ölçümlerin optimal kesme noktası, maksimum Youden indeksinin değeri olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Hasta grubu Fibroscan® ve klinik değerlendirme eşliğinde MASLD tanısı koyulan 58 yetişkinden oluşurken, kontrol grubu 30 sağlıklı gönüllü yetişkinden oluşmuştur.

Hasta grubu fibroscan®'nin değerlendirme kriterlerine göre ileri evre fibrozis ile erken evre fibrozis veya fibrozisi olmayanlar şeklinde 2 gruba ayrılmıştır. F3-4 düzeyde fibrozisi olanlar ileri evre fibrozis (n=28) grubu; F0-2 düzeylerinde fibrozisi olanlar fibrozisi olmayan veya erken evre fibrozisi olanlar (n=30) grubudur.

4.1 Cinsiyet

Hasta grubunun 22'si kadın (%37,9) ve 36'sı erkek (%62,1) ; kontrol grubunun 15'i kadın (%50) ve 15'i erkek (%50) cinsiyettedir. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlerinin karşılaştırılması

CİNSİYET	HASTA (n,%)	KONTROL (n,%)	TOPLAM (n)
KADIN	22 (%37,9)	15 (%50)	37 (%42)
ERKEK	36 (%62,1)	15 (%50)	51 (%58)
TOPLAM	58 (%100)	30 (%100)	88 (%100)
X^2 =1.182	p=0.277		

X^2 testi yapılmıştır, $p<0.05$ anlamlıdır.

4.2 Yaş

Hasta grubunun yaş ortalaması 47.67 ± 12.95 (19-75) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 42.87 ± 6.99 (29-60) yıldır. Yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo15).

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları, median, minimum, maximum ve standart sapma değerleri

YAŞ	Ort ± SS	Med (min-maks)	t	p
Hasta (n=58)	47.67 ± 12.95	50.5 (19-75)	1,892	0,062
Kontrol (n=30)	42.87 ± 6.99	40.5 (29-60)		
Toplam (n=88)	46.03 ± 11.46	47.5 (19-75)		

Bağımsız t testi yapılmıştır, p<0.05 anlamlıdır.

4.3 Diyabet

Hasta grubunun %43,1'i (n=25) diyabeti olmayan, %56,9'u (n=33) diyabeti olan bireylerden oluşurken; kontrol grubunun tamamı (%100, n=30) diyabeti olmayan bireylerden oluşmaktadır. Diyabet açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p<0.05) (Tablo16).

Hasta grubunun, fibrozis düzeyi F0-2 olan gruptaki toplam 30 hastanın 19'u (%63,3) diyabeti olmayan ve 11'i (%36,7) diyabeti olan bireylerden oluşmuştur. İleri evre fibrozisi (F3-4) olan grupta ise toplam 28 hasta yer almakta olup bu hastaların 6'sı (%21,4) diyabeti olmayan ve 22'si (%78,6) diyabetli bireylerdir. Diyabet açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 17).

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunda diyabet görülme sıklığı

DİYABET	HASTA (n,%)	KONTROL (n,%)	TOPLAM (n,%)
Yok	25 (%43,1)	30 (%100)	55 (%62,5)
Var	33 (%56,9)	0 (%0)	33 (%37,5)
Toplam	58 (%100)	30 (%100)	88 (%100)
X^2 =27.31 p<0.01			

X^2 testi yapılmıştır, p<0.05 anlamlıdır.

Tablo 17. F0-2 ile F3-4 fibrozisli hasta gruplarında diyabet görülme sıklığı

DİYABET	F0-F2 (n,%)	F3-F4 (n,%)	TOPLAM (n,%)
Yok	19 (63,3%)	6 (21,4%)	25 (43,1%)
Var	11 (36,7%)	22 (78,6%)	33 (56,9%)
Toplam	30 (100,0%)	28 (100,0%)	58 (100,0%)
X^2 = 10,37 p < 0,01			

X^2 testi yapılmıştır, p < 0,05 anlamlıdır.

4.4 Hipertansiyon

Hastaların %60,3'ü (n=35) hipertansiyonu olmayan, %39,7'si (n=23) hipertansiyonu olan bireylerden oluşurken, kontrol grubunun %96,7'si (n=29) hipertansiyonu olmayan, %3,3'ü (n=1) hipertansiyonu olan bireylerden oluşmaktadır. Hipertansiyon açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 18).

Fibrozisi olmayan veya erken evre fibrozisi olan hastaların grubunda toplam 30 hasta bulunmakta olup, bu hastaların 21'i (%70,0) hipertansiyonu olmayan ve 9'u (%30,0) hipertansiyonu olan bireylerden oluşmuştur. İleri evre fibrozisi olan grupta ise toplam 28 hasta yer almakta olup, bu hastaların 14'ü (%50,0) hipertansiyonu olmayan ve 14'ü (%50,0) hipertansiyonlu bireylerdir. İleri evre fibrozisi olan grupta hipertansiyonu olan

hasta sayısı daha fazla olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,120) (Tablo 19).

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunda hipertansiyon görülme sıklığı

HİPERTANSİYON	HASTA (n,%)	KONTROL (n,%)	TOPLAM (n,%)
Yok	35 (%60,3)	29 (%96,7)	64 (%72,7)
Var	23 (%39,7)	1 (%3,3)	24 (%27,3)
Toplam	58 (%100)	30 (%100)	88 (%100)
X^2 =13.152	p<0.01		

X^2 testi yapılmıştır, p<0.05 anlamlıdır.

Tablo 19. F0-2 ile F3-4 fibrozisli hasta gruplarında hipertansiyon görülme sıklığı

HİPERTANSİYON	F0-2 (n,%)	F3-4 (n,%)	TOPLAM (n,%)
Yok	21 (70,0%)	14 (50,0%)	35 (60,3%)
Var	9 (30,0%)	14 (50,0%)	23 (39,7%)
Toplam	30 (100,0%)	28 (100,0%)	58 (100,0%)
X^2 = 2,421	p = 0,120		

X^2 testi yapılmıştır, p < 0,05 anlamlılık düzeyi temel alınmıştır.

4.5 Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal, antropometrik ve Fibroscan® ölçümlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında çeşitli biyokimyasal, karaciğer elastografisi parametreleri ve antropometrik ölçümler karşılaştırılmıştır (Tablo 20).

Aspartat aminotransferaz, ALT, GGT, ALP değerleri hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p < 0.001).

Total bilirubin düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.480$).

Lipid profili incelendiğinde TG düzeyinin hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.001$). Total kolesterol ve LDL düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p = 0.318$, $p = 0.222$), HDL düzeyi sağlıklı bireylerde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Trombosit, hasta grubunda daha düşük olduğu görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark sınırda bulunmuştur ($p = 0.051$).

Açlık kan glukozu (AKG), HbA1c, HOMA-IR hasta grubunda belirgin şekilde yüksek olup, insülin direnci açısından anlamlı fark olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.001$).

C-reaktif protein düzeyi hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Vücut kitle indeksi ve BRI değerleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Fibroscan® ile ölçülen parametrelerden CAP ve kPa değerleri hasta grubunda sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$).

Hasta grubunda endocan (849.91 ± 439.71 pg/mL vs. 592.45 ± 334.71 pg/mL, $p=0.006$), endoglin (4.01 ± 1.51 ng/mL vs. 2.18 ± 0.57 ng/mL, $p<0.001$) ve irisin (258.36 ± 105.11 ng/mL vs. 187.08 ± 69.40 ng/mL, $p<0.001$) seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunurken; sRAGE düzeyi hasta grubunda daha düşük saptanmıştır (1151.91 ± 1071.72 pg/mL vs. 1739.57 ± 1050.89 pg/mL, $p=0.002$)

Endocan, endoglin, irisin, sRAGE, FIB-4, APRI, NFS değişkenlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklar tespit edilmiştir.

BARD skoru için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.134$).

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal, antropometrik ve Fibroscan® ölçümleri

Parametre	Hasta [Ortalama (min-max) ± SS]	Kontrol [Ortalama (min-max) ± SS]	p-değeri
AST (U/L)**	44.43 (17-123) ± 23.10	21.00 (14-43) ± 6.83	< **0.001**
ALT (U/L)**	61.28 (9-239) ± 43.92	21.53 (7-106) ± 17.91	< **0.001**
GGT (U/L)**	70.45 (17-269) ± 58.53	20.72 (10-81) ± 13.66	< **0.001**
ALP (U/L)**	88.81 (40-199) ± 30.70	67.17 (41-127) ± 17.27	< **0.001**
Total Bilirubin (mg/dL)**	0.87 (0.47-1.81) ± 0.28	0.85 (0.43-1.92) ± 0.37	0.480
Trigliserid (TG) (mg/dL)**	205.35 (49-839) ± 153.43	105.90 (42-399) ± 73.31	< **0.001**
Total Kolesterol (mg/dL)*	199.74 (80-300) ± 44.11	210.20 (151-357) ± 47.07	0.318
HDL (mg/dL)*	47.33 (18-70) ± 10.49	59.00 (32-87) ± 14.48	< **0.001**
LDL (mg/dL)*	118.68 (31-203) ± 38.10	129.97 (66-250) ± 41.75	0.222
Trombosit (Plt) ($10^3/\mu L$)*	235051 (72000-395000) ± 68229	262867 (136000-443000) ± 58997	0.051
AKG (açlık kan glukozu)(mg/dL)**	123.63 (59-350) ± 63.90	84.83 (63-104) ± 8.82	< **0.001**
Albumin (g/dL)**	4.51 (3.23-5.43) ± 0.40	4.59 (4.05-5.00) ± 0.22	0.736
İnsülin (µU/mL)**	20.68 (6.50-44.50) ± 10.23	7.92 (3.07-26.20) ± 4.67	< **0.001**
HOMA-IR**	6.07 (1.20-17.70) ± 4.67	1.67 (0.60-5.80) ± 1.12	< **0.001**
INR**	0.99 (0.87-1.26) ± 0.08	0.99 (0.88-1.22) ± 0.08	0.911
CRP (mg/L)**	5.90 (0.70-18.80) ± 4.21	1.60 (0.20-7.00) ± 1.66	< **0.001**
HbA1c (%)**	6.57 (4.70-13.10) ± 1.75	5.34 (4.70-5.70) ± 0.19	< **0.001**
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m^2)*	34.45 (24.1-58.6) ± 6.48	23.41 (18.4-28.1) ± 2.52	< **0.001**

Tablo 20. (devamı)

BRI (body roundness index)**	5.87 (3.75-10.04) ± 1.69	2.49 (1.29-4.44) ± 0.74	< **0.001**
CAP (Controlled Attenuation Parameter) (dB/m)**	325.62 (194-400) ± 43.80	218.30 (175-276) ± 23.38	< **0.001**
kPa (kilopascal)**	13.57 (4.30-64.60) ± 13.30	4.27 (2.80-6.20) ± 0.87	< **0.001**
Endocan (pg/mL)**	849.91 (152.51-1934.05) ± 439.71	592.45 (97.40-1595.60) ± 334.71	**0.006**
Endoglin (ng/mL)**	4.01 (0.74-9.12) ± 1.51	2.18 (1.31-3.25) ± 0.57	< **0.001**
İrisin (ng/mL)**	258.36 (79.89-521.57) ± 105.11	187.08 (70.03-388.17) ± 69.40	< **0.001**
sRAGE (pg/mL)**	1151.91 (459.37-4676.56) ± 1071.72	1739.57 (507.39-4279.33) ± 1050.89	**0.002**
FİB4**	1.52 (0.34-10.77) ± 1.61	0.83 (0.35-1.55) ± 0.32	**0.005**
APRİ**	0.48 (0.10-3.40) ± 0.46	0.25 (0.10-0.80) ± 0.16	**<0.001**
NFS*	-1.01 (-5.89-3.15) ± 1.83	-3.06 (-6.13--0.78) ± 1.30	**<0.001**
BARD**	2.30 (0-4) ± 1.25	1.83 (0-3) ± 0.60	0.134

*Bağımsız t testi yapılmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

**Mann Whitney U testi yapılmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

4.6 Hasta Grubunda Endoglin, Endocan, S-RAGE, İrisin ve Noninvaziv Fibrozis Skorlama Testlerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunu F0-2 fibrozis evresi (n=30) ve F3-4 fibrozis evresi olarak (n=28) olarak iki gruba ayırdık.

Fibrozis evresi F0-2 grubu ile F3-4 grubu arasında endocan, endoglin, FİB-4, APRI, NFS, BARD skorları açısından anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür (p<0,05).

Ancak, irisin ve sRAGE için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05) (tablo 21).

Tablo 21. F0-2 ile F3-4 fibrozisi olan grupların endoglin, endocan, s-RAGE, irisin düzeyleri ve noninvaziv fibrozis skorlama testlerinin karşılaştırılması

Parametre	**F0-2 [Ortalama (min-max) ± SS]**	**F3-4 [Ortalama (min-max) ± SS]**	**p**
Endocan (pg/mL)*	651.80 (156.86 - 1547.22) ± 329.92	1062.18 (152.51 - 1934.05) ± 448.25	**<0.001**
Endoglin (ng/mL)**	3.28 (0.74 - 5.82) ± 1.13	4.78 (2.47 - 9.12) ± 1.50	**<0.001**
İrisin(ng/mL)*	255.81 (79.89 - 465.44) ± 103.43	261.10 (100.12 - 521.57) ± 108.72	0,674
sRAGE(pg/mL)**	1135.84 (466.93 - 4300.90) ± 1012.52	1169.12 (459.37 - 4676.56) ± 1150.25	0.850
FİB-4**	0.92 (0.34 - 1.90) ± 0.43	2.16 (0.45 - 10.77) ± 2.10	**<0.001**
APRI**	0.35 (0.10 - 1.00) ± 0.21	0.62 (0.10 - 3.40) ± 0.60	**0,001**
NFS*	-1.81 (-5.89 - 1.15) ± 1.63	-0.04 (-4.43 - 3.15) ± 1.60	**<0.001**
BARD**	1.79 (0 - 4) ± 1.26	2.85 (1 - 4) ± 1.00	**0,002**

*Bağımsız t testi yapılmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

**Mann Whitney U yapılmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

4.6 Korelasyon

Hasta grubunun karaciğer fibrozisi (kPa) ile endocan, endoglin, s-RAGE, irisin ve noninvaziv fibrozis skorlama testlerinin arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi (tablo 22).

Tablo 22. Hasta grubunda kPa ile endocan, endoglin, s-RAGE, irisin ve noninvaziv fibrozis skorlama testlerinin korelasyonları

Parametre	Korelasyon Katsayısı (r)	p değeri
Endocan	0.587	**<0.001**
Endoglin	0.629	**<0.001**
İrisin	-0.038	0.776
s-RAGE	-0.030	0.824
FİB4	0.503	**<0.001**
APRİ	0.460	**<0.001**
NFS	0.522	**<0.001**
BARD	0.490	**<0.001**

Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. p<0.05 anlamlı.

Endocan (r = 0.587, p < 0.001) ve endoglin (r = 0.629, p < 0.001) seviyeleri kPa ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki gösterdi.

Karaciğer fibrozis düzeyi FİB4, APRİ, NFS gibi fibrozis skorları ile güçlü pozitif korelasyon gösterirken, irisin ve sRAGE ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

4.7 ROC Analizi

Bu çalışmada, çeşitli biyobelirteç adaylarının ve noninvaziv fibrozis skorlama sistemlerinin tanısal performansları incelenmiştir. ROC analizi ile duyarlılık, özgüllük değerleri belirlenmiştir. AUC, %95 güven aralığı, p değeri, en uygun eşik değerleri ve karşılık gelen duyarlılık ve özgüllük oranları hesaplanmıştır ve Tablo 23'te özetlenmiştir.

Endocan için AUC değeri 0,794 (95GA: 0,694-0,894) olarak saptanmıştır. En uygun eşik değerleri 540,975 pg/mL ve 1199,62 pg/mL olarak belirlenmiş olup, bu değerler için duyarlılık sırasıyla %96,4 ve %35,7, özgüllük ise %50 ve %96,7 olarak bulunmuştur.

Endoglin için AUC değeri 0,897 (95GA: 0,831-0,964) olarak belirlenmiştir. Eşik değeri 3,05 ng/mL için duyarlılık %96,4, özgüllük %71,7; 5,585 ng/mL için duyarlılık %21,4, özgüllük %98,3 olarak hesaplanmıştır.

Yapılan analizde FIB4 için AUC değeri 0,793 (95GA: 0,676-0,910) olarak hesaplanmıştır. Eşik değerleri 1,31 ve 1,895 olarak bulunmuş olup, duyarlılık sırasıyla %60,9 ve %39,1; özgüllük ise %88,5 ve %98,1 olarak saptanmıştır.

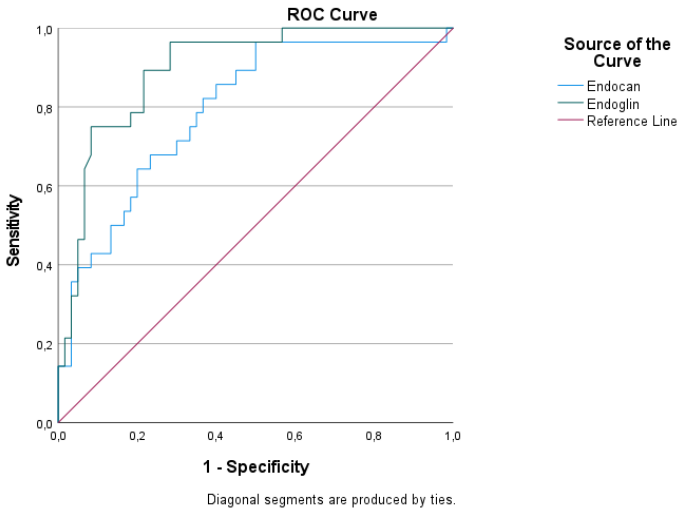
Yapılan analizde APRİ için AUC değeri 0,789 (95GA: 0,675-0,903) olarak belirlenmiştir. Eşik değeri 0,35 için duyarlılık %73,9, özgüllük %73,1; 0,65 için duyarlılık %30,4, özgüllük %96,2 olarak tespit edilmiştir.

Yapılan analizde NFS için AUC değeri 0,871 (95GA: 0,777-0,966) olarak hesaplanmıştır. Eşik değerleri -0,905 ve 1,135 olarak belirlenmiş olup, duyarlılık sırasıyla %87 ve %26,1; özgüllük ise %84,6 ve %98,1 olarak bulunmuştur.

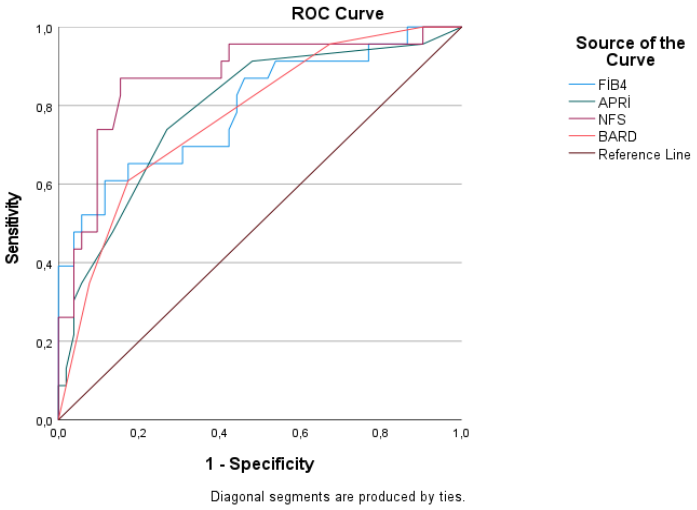
Yapılan analizde BARD için AUC değeri 0,773 (95GA: 0,660-0,886) olarak belirlenmiştir. Eşik değeri 2,50 için duyarlılık %60,9, özgüllük %82,7; 3,50 için duyarlılık %34,8, özgüllük %92,3 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 23. F3-4 olan hasta grubunu genel popülasyondan ayırt etmede endocan, endoglin ile noninvaziv fibrozis belirteçlerinin prediktif değerlerinin belirlenmesi (ROC Analizi)

Test Sonucu Değişkeni	AUC	%95 GA	p	Eşik değer	Sensitivite %	Spesifisite %
Endocan	0,794	0,694-0,894	0	540,975(pg/ml)	%96,4	%50
				1199,62(pg/ml)	%35,7	%96,7
Endoglin	0,897	0,831-0,964	0	3,05 (ng/ml)	%96,4	%71,7
				5,585(ng/ml)	%21,4	%98,3
FİB4	0,793	0,676-0,910	0	1,31	%60,9	%88,5
				1,895	%39,1	%98,1
APRİ	0,789	0,675-0,903	0	0,35	%73,9	%73,1
				0,65	%30,4	%96,2
NFS	0,871	0,777-0,966	0	-0,905	%87	%84,6
				1,135	%26,1	%98,1
BARD	0,773	0,660-0,886	0	2,50	%60,9	%82,7
				3,50	%34,8	%92,3



Şekil 4. Endocan, Endoglin ROC eğrisi



Şekil 5. FIB4, APRI, NFS, BARD skorlarının ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Genel popülasyonda 2016 yılında MASLD'nin tahmini küresel prevalansı %25 olarak bildirilmişken, günümüzde bu oranın %30'un üzerine çıktığı ve artış eğiliminin devam ettiği belirtilmektedir. Ayrıca, yalnızca steatozu bulunan bireylerin yaklaşık %10-30'unun zamanla steatohepatit ve ileri evre karaciğer hastalığına ilerleme riski taşıdığı öngörülmektedir (175–177).

Biz de bu çalışmamızda, Fibroscan® ile MASLD tanısı almış bireylerde noninvaziv fibrozis skorları ile endoglin, endocan, s-RAGE ve irisin testlerinin fibrozisi ayırt etme gücünü araştırdık.

5.1 Demografik Veriler

Çalışmamızda hasta grubunu oluşturan 58 bireyin 36'sı (%62,1) erkek; 22'si (%37,9) kadınlardan oluşmaktadır. Le ve ark. tarafından yapılan meta-analizde MASLD insidansı erkeklerde daha yüksek görülmüştür (175) ve bu bizim hasta grubumuza da benzer şekilde yansımıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildir.

Hasta grubunun yaş ortalaması 47.67 ± 12.95 (19-75), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 42.87 ± 6.99 (29-60) olduğu görülmüştür. Hasta grubunun nispeten yaş ortalaması daha yüksek olsa da yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmaması, grup karşılaştırmalarında araştıracağımız parametrelere karıştırıcı bir faktör olarak etki etme olasılığını azaltması bakımından istediğimiz bir durumdur.

5.2 Ek hastalıklar

Hasta grubunun 33'ü (%56,9) diyabeti olan, 25'i (%43,1) diyabeti olmayan bireylerden oluşmuştur. Hasta grubu içinde ileri fibrozisi olanlarda diyabet sıklığı diğer hastalara göre yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. MASLD, metabolik sendromun karaciğerdeki yansıması olarak da bilinmektedir ve literatürde yapılan birçok çalışmada diyabetin MASLD için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (178–180).Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde hasta grubunda diyabetli sayısı daha fazla saptandı.

Hasta grubu 58 bireyden oluşmakta ve hipertansiyonu olmayan 35 (%60,3) , hipertansiyon tanısı olan 23 (%39,7) hasta vardır. Hasta grubu kendi içinde F0-2 ile F3-4 fibrozisi olacak şekilde 2 grupta kıyaslandığında ileri evre fibrozisi olanlarda sayıca hipertansiyon tanılı hasta biraz daha fazla olsa da literatürdeki bazı çalışmaların (181–183) aksine bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

5.3 Biyokimyasal Parametreler

Aspartat aminotransferaz, ALT, GGT, ALP değerleri hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Total bilirubin düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Metabolik disfonkisyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığının tanı kriterlerinde kardiyometabolik risk faktörlerinde yer alan TG yüksekliği, HDL düşüklüğü gibi lipid bozuklukları yer alır (60). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol gruplarının lipid profilleri incelendiğinde, TG düzeyinin hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Total kolesterol ve LDL düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken HDL düzeyi sağlıklı bireylerde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular da literatürdeki çalışmaları destekler niteliktedir (60,182,184,185).

Trombosit değerleri hasta grubunda 235051/µL (72000-395000); kontrol grubunda 262867 /µL (136000-443000) olarak ortalama ve minumun-maximum değerleri

hesaplanmış olup değerler hasta grubunda biraz daha düşük olduğu görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Açlık kan glukozu, HbA1c ve HOMA-IR hasta grubunda belirgin şekilde yüksek olup, insülin direnci açısından anlamlı fark olduğu gözlemlenmiştir. Diyabet, MASLD'nin risk faktörlerinden biri (178–180) olduğundan çalışmamızda bulduğumuz bu değerler literatürle uyumludur.

C-reaktif protein değeri hasta grubunda 5,90 (0,70-18,8) mg/L saptanmış olup kontrol grubuna 1,60 (0,20-7,0) mg/L göre daha yüksektir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. MASLD patogenezinde subklinik düzeyde inflamasyonun önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir. Konuyla ilgili yapılan geniş kapsamlı bir meta-analizde, 51 çalışmadan elde edilen veriler ve toplamda 83000 katılımcı üzerinden yapılan değerlendirmeler sonucunda, MASLD hastalarında CRP düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır (186). Ayrıca, diğer inflamasyon belirteçlerinin de incelendiği bu analizde, MASLD hastalarında subklinik inflamasyonun yaygın olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızda elde edilen bulgular doğrultusunda, hasta grubumuzda gözlemlenen CRP yüksekliği, MASLD'nin subklinik inflamasyonla ilişkisini destekleyen verilerle uyum göstermektedir.

5.4 Antropometrik Ölçümler

Obezite ve MASLD arasında güçlü bir ilişki vardır (187,188). Çalışmamızda obeziteyi göstermesi açısından VKİ ve BRİ kullanıldı. VKİ hasta grubunda 34,45 (24,1-58,6) kontrol grubuna 23,41 (18,4-28,1) göre daha yüksek saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MASLD, obezite ve yüksek VKİ ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, VKİ arttıkça MASLD gelişme riskinin doğrusal bir şekilde yükseldiğini ve VKİ'si 30-32,5 kg/m² olan bireylerde bu riskin normal VKİ'ye sahip kişilere göre 5 ila 9 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (189). MASLD hastalarının yaklaşık %80'i obez (VKİ >30 kg/m²) olup, visseral yağ dokusu, insülin direnci gelişmesi ve hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (190).

Çalışmamızda BRİ hasta grubunda 5,87 (3,75-10,04) kontrol grubuna 2,49 (1,29-4,44) göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Son dönemlerde yapılan araştırmalar, BRİ'nin MASLD gelişme riski ile anlamlı bir ilişki içerisinde olduğunu ortaya koymuştur. Zhao ve arkadaşları Amerika'lı yetişkinlerde BRI düzeylerinin artmasıyla birlikte usg ile tanımlanan MASLD riskinin belirgin şekilde yükseldiğini ve bu ilişkinin doğrusal olmadığını tespit etmiştir (191). Benzer şekilde, Motamed ve arkadaşları (2016), BRI ve bel-boy oranının diğer obezite göstergelerine kıyasla MASLD ile daha güçlü ilişkiler gösterdiğini bildirmiştir (192). Jiang ve arkadaşları (2023) ise Fibroscan® kullanılarak tespit edilen MASLD ile BRI arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır (193). Sonuç olarak literature bakıldığında VKİ ve BRİ ile MASLD arasında güçlü ilişki olduğu görülmektedir ve bizim çalışmamızda da bunu destekler nitelikte hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek değerler bulunmuştur.

5.5 Endocan

Çalışmamızda endocan, hasta grubunda 849,91(152,51-1934,05) pg/mL kontrol grubuna 592,45 (97,4 – 1595,6) pg/mL göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Hasta grubu içinde fibrozis evresi F3-4 olan alt grubu F0-2 olan alt grupla kıyaslandığımızda F3-4 olan grup 1062,18 (152,51-1934,05) pg/mL F0-2 olan gruba 651,8 (156,86-1547,22) pg/mL göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Hasta grupta endocan ($r = 0.587$, $p < 0.001$) seviyeleri Fibroscan® ile gösterilen kPa ile pozitif yönde anlamlı bir korelasyon gösterdi. Çalışmamızda genel popülasyonda endocanin ileri fibrozisi göstermede tanısal performansının belirlemek için yapılan ROC analizinde AUC değeri 0,794 (95GA: 0,694-0,894) olarak saptanmıştır. En uygun eşik değerleri 540,975 ve 1199,62 olarak belirlenmiş olup, bu değerler için duyarlılık sırasıyla %96,4 ve %35,7, özgüllük ise %50 ve %96,7 olarak bulunmuştur.

Literatür incelendiğinde endocan ile MASLD ilişkisini içeren yetişkinlerde sekiz çalışma olduğu görüldü. Bu çalışmalar Tablo 24'de detaylandırıldı. Bu çalışmalardan Tok ve ark, Elsheikh ve ark, Erman ve ark. yapmış oldukları üç çalışmada bizim çalışmamızın aksine MASLD grubunda endocan düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış

(20,194,195). Bu üç çalışmanın da örneklem sayısının küçük olması ve tanı aracı olarak ultrason (usg) kullanılması endocanin karaciğer fibrozisiyle ilişkisinin değerlendirilmesi açısından sınırlılık oluşturmaktadır. Dallio ve ark, Federico ve ark, Klisic ve ark, Abdulaziz ve ark, Nakeeb ark. çalışmaları bizim çalışmamızı destekler şekilde endocan düzeyleri MASLD grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (19,196–199). Bu bulgular, endocanin MASLD progresyonu ve fibrozis süreci ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Dallio ve ark, Federico ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda karaciğer biyopsisi kullanılsa da hasta örneklemlerinde F4 fibrozisi olan birer hasta yer almıştır (196,197). Bu sebeple endocanin fibrozis düzeyiyle ilişkisini ortaya koymada çalışmaların sınırlılıkları vardır. Klisic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MASLD tanısında ve fibrozisi ön görmede usg ile klinik skorlamalar kullanılması, fibrozisin kantitatif olarak belirlenememesi, endocanin fibrozisle ilişkisini göstermesi açısından kuşku uyandırmaktadır (19). Abdulaziz ve ark, Nakeeb ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda gerek örneklemin küçük olması, gerekse tanı testi olarak sadece usg kullanılması çalışmaların sınırlılıklarıdır (198,199).

Bizim çalışmamız 58 hasta 30 kontrol grubu olacak şekilde 88 kişiden oluşmaktadır. 58 hastanın 30'u F0-2 fibrozis evresi, 28'i F3-4 fibrozis evresi olacak şekilde ayrılmıştır. Hastaların fibrozis düzeyleri Fibroscan® cihazı ile altın standarta en yakın olacak ölçüm methoduyla kantitatif olarak belirlenmiştir (4–8). Çalışmamızda fibrozisi olan hastaların sayılarının homojen dağıldığı ve fibrozis düzeyi Fibroscan® ile kantitatif olarak usg'ye göre daha güvenilir şekilde belirlendiği için çalışmamız endocanin fibrozis ile korelasyonunu ve ileri fibrozisi ayırt etmedeki tanısal performasını değerlendirmede literatürdeki diğer çalışmalara göre öne çıkmaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Örneğin; endocan düzeylerinin uzun dönem değişimini değerlendiren bir takip çalışması olmadığından, hastalık progresyonu üzerindeki etkisi tam olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca histopatolojik doğrulama bulunmamaktadır. Fibroscan® ileri fibrozisi tespit etmek için güvenilir bir yöntem olmakla birlikte, biyopsi ile histopatolojik doğrulama çalışmamızda yer almamaktadır.

Endocan seviyelerinin MASLD dışındaki diğer karaciğer hastalıklarıyla ilişkisini inceleyen bir karşılaştırmalı grup bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamız, MASLD hastalarında endocan seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu ve fibrozis şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak, endocanin MASLD progresyonundaki rolünü ve tanısal değerini daha iyi anlamak için; uzun süreli takip çalışmaları, histopatolojik doğrulama içeren geniş ölçekli insan çalışmaları yapılması gerekmektedir. Endocan seviyelerinin yalnızca fibrozis değil, inflamasyon ve metabolik süreçlerle ilişkisini değerlendiren mekanistik çalışmalar yürütülmelidir.

Tablo 24. Yetişkinlerde Endocan ile MASLD ilişkisini içeren çalışmalar

Çalışma	Tanı Yöntemi	Gruplar	Endocan	p
Tok ve ark. 2014	MASLD - usg	MASLD(n=38), Kontrol(n=34)	3,71 ± 8,38 ng/mL 8,95 ± 15,05 ng/mL	<0.001
Elsheikh ve ark. 2014	MASLD - usg	MASLD, KAH-(n=11), Kontrol(n=14)	0,26 ng/mL 0,84 ng/mL	0.006
Dallio ve ark. 2019	MASLD – biyopsi veya usg	MASLD (n=56) Kontrol (n=25)	1,23 ± 1,51 ng/mL 0,68 ± 0,40 ng/mL	0.016
Erman ve ark. 2019	MASLD - usg	MASLD (n=40), Kontrol (n=20)	146,56 ± 133,3 pg/mL 433,7 ± 298,01pg/mL	<0.01
Federico ve ark. 2019	MASLD – biyopsi	MASLD (n=90), Kontrol (n=60)	564,97 ± 196,7 pg/mL 372,80 ± 189,3 pg/mL	<0,05
Klisic ve ark. 2020	MASLD - FLI>60 Kontrol - FLI<30	MASLD (n=147), Kontrol (n=64)	38,8 (21,6-89,5) ng/L 27,8 (17,6-40,9) ng/L	0,002
Abdulaziz ve ark. 2023	MASLD – usg	MASLD (n=25), Kontrol (n=25)	0,6 (0,1-4,9) ng/mL 0.1 (0.01-0.4) ng/mL	<0.001
Nakeeb ve ark. 2023	MASLD – usg	MASLD (n=50), Kontrol (n=50)	54,58 ± 18,61 ng/L 30,69 ± 6,49 ng/L	<0,05

5.6 Endoglin

Çalışmamızda endoglin, hasta grubunda 4,01(0,74-9,12) ng/mL kontrol grubuna 2,18 (1,31-3,25) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Hasta grubu içinde F3-4 ve F0-2 fibrozis düzeyi olan gruplar kıyaslandığında F3-4 fibrozisi olan grup 4,78 (2,47-9,12) ng/mL F0-2 olan gruba 3,28 (074-5,82) göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda endoglin ($r = 0.629$, $p < 0.001$) seviyeleri Fibroscan® ile gösterilen kPa ile pozitif yönde anlamlı bir korelasyon gösterdi. Çalışmamızda genel popülasyonda endoglin'in ileri fibrozisi göstermede tanısal performansının belirlemek için yapılan ROC analizinde AUC değeri 0,897 (95GA: 0,831-0,964) olarak belirlenmiştir. Eşik değeri değeri 3,05 için duyarlılık %96,4, özgüllük %71,7; eşik değeri 5,585 için duyarlılık %21,4, özgüllük %98,3 olarak hesaplanmıştır.

Literatürde, endoglin ve MASDL nedenli fibrozis arasındaki ilişkiyi değerlendiren insan çalışmaları oldukça sınırlıdır. Alsamman ve ark. çalışmasında insan karaciğer dokularında (n=6) ve fare modellerinde endoglin düzeyleri incelenmiş, endoglinin akut karaciğer hasarı sırasında arttığı gösterilmiştir (29). Ancak, sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle bu bulguların genellenebilirliği düşüktür. Bizim çalışmamız, MASLD ilişkili fibrozisi Fibroscan® ile değerlendiren ve hasta gruplarını belirli fibrozis evrelerine göre sınıflayarak endoglinin tanısal potansiyelini araştıran ilk insan çalışmaları arasındadır.

Hayvan deneylerinde, Eissazadeh ve ark. tarafından yapılan çalışmada MASH fare modellerinde endoglin seviyelerinin karaciğer hasarıyla ilişkili olarak arttığı ve endoglinin karaciğer fibrozisi biyobelirteci olarak değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür (30). Ayrıca, başka bir hayvan çalışmasında serum endoglin seviyelerinin karaciğerde trigliserit ve kolesterol metabolizmasını bozarak MASLD'nin MASH'e ilerlemesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (28). Çalışmamızda Endoglin seviyelerinin ileri fibrozis grubunda anlamlı şekilde yüksek olması, bu bulgularla tutarlıdır.

Clemente ve ark. tarafından yapılan çalışmada, kronik hepatit C ilişkili ileri fibrozisli hastalarda kontrol grubuna kıyasla endoglin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (27). Yağmur ve ark. çalışmasında ise siroz ve HCCchastalarında endoglin

seviyelerinin yüksek olduğu ve bu biyobelirtecin HCC gelişimi için risk değerlendirmesinde önemli olabileceği belirtilmiştir (23). Bu veriler, endoglinin yalnızca MASLD tanısında değil, diğer karaciğer hastalıklarında da fibrozis ilerlemesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, endoglinin belirli eşik değerlerde ileri fibrozisi belirlemede yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak, endoglinin yalnızca MASLD'ye özgü bir belirteç olup olmadığı konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Örneğin, Clemente ve ark. ve Yağmur ve ark. çalışmaları, endoglin'in kronik hepatit C ve siroz gibi diğer karaciğer hastalıklarında da yükseldiğini göstermiştir (23,27). Bu nedenle, endoglinin MASLD'ye spesifik bir tanısal biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için daha fazla doğrulayıcı klinik çalışma gereklidir.

Son dönemde yapılan hayvan çalışmalarında, endoglini hedefleyen anti-endoglin monoklonal antikorlarının MASH kaynaklı inflamasyon ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir (200). Eissazadeh ve ark. çalışmasında, anti-endoglin tedavisi uygulanan farelerde fibrozisin ve inflamasyonun gerilediği bildirilmiştir (200). Bu sonuçlar, endoglinin MASLD tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, hayvan modellerinde elde edilen olumlu sonuçlar, insan klinik çalışmalarında her zaman aynı etkiyi göstermeyebilir. Bu nedenle, endoglini hedefleyen tedavi yaklaşımlarının klinik etkinliğini değerlendirmek için prospektif ve randomize çalışmalar gerekmektedir.

Bizim çalışmamız, MASLD ilişkili fibrozisi Fibroscan® ile doğrulayan, hasta gruplarında endoglinin ileri fibrozisi belirlemedeki tanısal gücünü ortaya koyan ilk insan çalışmaları arasındadır. Çalışmamız literatüre birçok açıdan katkıda bulunmuştur. Endoglin seviyelerinin MASLD hastalarında anlamlı şekilde arttığını ve fibrozis ilerledikçe daha yüksek olduğunu göstermiştir. Fibroscan® ile gösterilen kPa ölçümleri ile endoglin seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Endoglinin ileri fibrozisi belirlemedeki tanısal performansı yüksek bulunmuş ve belirlenen eşik

değerlerde yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlamıştır. Endoglinin MASLD ilişkili fibrozisin biyobelirteci olabileceğine dair klinik kanıt sunmuştur.

Bununla birlikte, çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Örneklem büyüklüğünün artırılması, uzun dönem takip verilerinin eklenmesi ve diğer karaciğer hastalıkları ile kıyaslamaların yapılması, endoglinin klinik kullanım potansiyelinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Ayrıca, serum endoglin seviyelerinin hastalık progresyonu üzerindeki dinamik değişikliklerinin değerlendirilmesi için uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bu çalışma, endoglinin MASLD ilişkili ileri fibrozisin tanısında potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini ve hastalık progresyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak, endoglinin klinik pratiğe entegrasyonu için histolojik doğrulama içeren geniş ölçekli prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca, anti-endoglin monoklonal antikorlarının MASLD'deki terapötik potansiyelini değerlendiren insan klinik çalışmalarının da yapılması gerekmektedir.

5.7 İrisin

Çalışmamızda irisin hasta grubunda 258.36 (79.89-521.57)ng/mL kontrol grubuna 187.08 (70.03-388.17)ng/mL göre anlamlı derecede yüksek bulunurken hasta grubu içindeki F0-2 ile F3-4 grupları kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,674) Hasta grubu içindeki kPa ölçümleriyle de irisin düzeylerinin anlamlı bir korelasyonu yoktur.

Shanhu Qiu ve ark. tarafından yapılan 1277 MASLD vakası ve 944 MASLD olmayan kontrolün dahil edildiği toplam 11 çalışmayı içeren güncellenmiş meta-analiz, MASLD hastalarında irisin düzeylerinin genel olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin bir fark göstermediğini belirtmiştir. Ancak, bu meta-analiz farklı yöntemlerle yapılan çalışmaları içermekte olup, özellikle manyetik rezonans (MR) veya karaciğer biyopsisi ile doğrulanan MASLD vakalarında serum irisin düzeylerinin azaldığını bildirmiştir (201).

Çalışmamızda irisin düzeylerinin hastalık şiddetine göre anlamlı bir değişiklik göstermemesi, önceki literatürle kısmen uyumludur. Shanhu Qiu ve ark. tarafından yapılan analizde de hafif ve orta-ileri evre MASLD grupları arasında irisin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, Polyzos ve arkadaşlarının çalışmasında erken evre MASLD'de irisinin artış gösterdiği, ancak ileri evrelerde azaldığı bildirilmiştir (202). Bu durum, erken dönemde metabolik dengeyi sağlamak için irisinin kompansatuvar olarak arttığı, ancak ilerleyen evrelerde bu mekanizmanın yetersiz kaldığı hipotezi ile açıklanabilir. Çalışmamızda fibrozis evresi ile irisin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmaması, bu hipotezi desteklememektedir ve hastalık progresyonu ile irisin ilişkisini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda irisin düzeyleri ile fibrozis evreleri (F0-F2 ile F3-F4) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Qiu ve ark. tarafından yapılan meta-analizde de MASLD'de hastalık şiddeti arttıkça irisin seviyelerinde belirgin bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (201). Ancak, Petta ve ark. ve Metwally ve arkadaşlarının çalışmalarında, ileri evre fibrozis hastalarında irisin seviyelerinin düşük olabileceği öne sürülmüştür (52,55).

Karaciğer fibrozisi ile irisin arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, irisinin MASLD tanısı veya hastalık progresyonunun belirlenmesi açısından sınırlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız kesitsel bir tasarıma sahip olduğundan, irisinin MASLD tanılı hastada hastalığın progresyonuyla ilişkisini değerlendirememiştir. Ayrıca, irisin düzeylerinin egzersiz durumu ve vücut kompozisyonu gibi değişkenlerle nasıl etkileşime girdiği detaylı olarak incelenmemiştir. Gelecekteki çalışmalarda daha geniş hasta popülasyonları, prospektif takip verileri ve genetik analizler ile irisinin MASLD üzerindeki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması sağlanabilir. İrisinin MASLD'deki rolünü tam olarak anlamak için ileri mekanistik çalışmalar ve geniş kapsamlı klinik araştırmalar gereklidir.

5.8 S-RAGE

Çalışmamızda s-RAGE hasta grubunda 1151,91 (459.37-4676.56) pg/mL kontrol grubuna 1739.57 (507.39-4279.33) pg/mL göre anlamlı derecede düşük bulunurken hasta grubu içindeki F0-2 ile F3-4 grupları kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.850) Hasta grubu içindeki kPa ölçümleriyle de s-RAGE düzeylerinin anlamlı bir korelasyonu yoktur.

Bu konuyla ilgili literatürdeki çalışmalara tablo 25'de detaylı yer verilmiştir. Palma-Duran ve ark. ve Santilli ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda MASLD hastalarında plazma sRAGE seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiş ve bu durum, inflamasyon ve metabolik anormalliklerle ilişkilendirilmiştir (38,158). Bu veriler, çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Zelber-Sagi ve ark. çalışmasında sRAGE düzeylerinin karaciğer hasarı ile negatif korelasyon gösterdiği, yani karaciğer hasarı arttıkça sRAGE seviyelerinin daha da düştüğü bildirilmiştir (37). Benzer şekilde Yilmaz ve ark. çalışmasında ise MASH hastalarında plazma sRAGE seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiş ve sRAGE'in hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (203). Ancak, bizim çalışmamızda fibrozis evreleri arasında sRAGE seviyeleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ve hasta grubunda kPa ölçümleriyle sRAGE seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmalardaki bu farklılık MASLD progresyonunda sRAGE'in fibrozis şiddeti dışında diğer inflamatuar süreçlerle daha güçlü ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir.

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığının ilerleyen evrelerinde sRAGE seviyelerinin azalmasının, AGE birikiminin artışıyla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Hyogo ve ark. çalışması, gliseraldehit kaynaklı AGE seviyelerinin MASH için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini ve AGE birikiminin MASH patogenezine katkıda bulunduğunu göstermiştir (204). Benzer şekilde, çalışmamızda da MASLD hastalarında sRAGE seviyelerinin düşük bulunması, AGE-RAGE ekseninin hastalık progresyonundaki rolünü desteklemektedir.

Bununla birlikte, Kimura ve ark. çalışması, atorvastatin tedavisinin AGE seviyelerini düşürerek MASLD şiddetini azaltabileceğini göstermiştir (205). Bu bulgular, AGE seviyelerinin kontrol altına alınmasının MASLD'nin ilerleyişini yavaşlatabilecek bir strateji olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızda AGE seviyeleri doğrudan ölçülmediğinden, AGE birikimi ile sRAGE azalması arasındaki ilişki tam olarak değerlendirilememiştir. Bu nedenle, MASLD progresyonunda AGE-RAGE ekseninin rolünü netleştirmek için ileri mekanistik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamız, MASLD hastalarında sRAGE seviyelerinin düşük olduğunu gösteren literatürdeki önceki çalışmaları doğrulamakta, ancak sRAGE seviyelerinin hastalık evresiyle doğrudan ilişkili olmayabileceğini göstermektedir. sRAGE'in hastalık progresyonu açısından biyobelirteç olma potansiyeli olsa da fibrozis belirteci olarak kullanımının sınırlı olabileceği öne sürülmüştür. Bu sonuçlar, sRAGE'in MASLD ilerleyişinde önemli bir rol oynayabileceğini ancak hastalığın tüm evrelerinde tutarlı bir belirteç olup olmadığını anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışmamızda AGE seviyeleri doğrudan ölçülmemiştir, bu nedenle AGE birikimi ile sRAGE azalması arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılması mümkün olmamıştır. Ayrıca, çalışmamız kesitsel bir tasarıma sahip olduğundan, sRAGE seviyelerinin zaman içindeki değişimini ve hastalık progresyonuyla ilişkisini değerlendirmek mümkün olmamıştır. İlerideki çalışmalarda sRAGE seviyeleri ile AGE birikimi arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için AGE düzeylerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. sRAGE'nin MASLD progresyonu üzerindeki uzun dönem etkileri anlamak için uzun vadeli takip çalışmaları yapılmalıdır. sRAGE'in sadece fibrozis değil, inflamasyon ve metabolik süreçlerle ilişkisini inceleyen mekanistik çalışmalar gereklidir.

Sonuç olarak, bu çalışma sRAGE seviyelerinin MASLD hastalarında düşük olduğunu, ancak fibrozis ilerlemesi ile doğrudan bir ilişkisinin bulunmadığını

göstermektedir. sRAGE'nin hastalık patogenezindeki yerini netleştirmek için daha fazla klinik ve deneysel araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 25. Yetişkinlerde s-RAGE MASLD ilişkisini içeren çalışmalar

Yazar / Yıl	Katılımcılar	Sonuçlar
Palma-Duran ve ark. (2018)	50 MASLD, 58 sağlıklı yetişkin	AGEs/sRAGE oranı MASLD ile ilişkili; AGEs yüksek, sRAGE düşük
Zelber-Sagi ve ark., (2017)	55 yağlı karaciğer hastası (26-64 yaş)	sRAGE düzeyleri karaciğer hasarı ile negatif korelasyon gösterdi
Santilli ve ark., (2015)	110 ailesel kombine hiperlipidemi ve metabolik sendrom hastası	MASLD hastalarında plazma sRAGE düzeyleri daha düşük
Kimura ve ark.,(2010)	43 dislipidemili ve biyopsi ile doğrulanmış MASH hastası	Atorvastatin, serum AGE's seviyelerini düşürdü
Yilmaz ve ark. (2009)	40 NASH hastası (8 borderline NASH, 9 basit yağlı karaciğer), 14 sağlıklı kontrol	MASH hastalarında plazma sRAGE seviyeleri daha düşük
Hyogo ve ark., (2007)	66 MASH hastası, 10 basit steatoz, 30 kontrol	Gliseraldehit kaynaklı AGE seviyeleri, MASH için biyobelirteç olabilir

5.9 Noninvaziv skorlamalar

Bulgular birlikte değerlendirildiğinde FIB-4, APRI, NFS ve BARD skorları, MASLD hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmış olup BARD skoru dışındaki diğer skorlarda bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. BARD skoru hasta grubunda daha yüksek görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.134).

F3-4 fibrozis grubunda, F0-2 fibrozis grubuna kıyasla tüm skorlar anlamlı olarak daha yüksektir.

Hastalar grubunda Fibroscan® ile ölçülen kPa değerleri ile en güçlü korelasyon NFS skoru ile gözlenmiştir (r = 0,522).

İleri fibrozisi belirlemede ROC analizlerine göre, en yüksek tanısal güce sahip skorlama sistemi NFS'dir (AUC = 0.871).

Sun ve arkadaşlarının meta-analizinde FIB-4 ve NFS'nin ileri evre fibrozisi öngörmede daha güçlü belirteçler olduğu gösterilmiş (105) olup bu sonuçlar bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Cox ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, FIB-4 ve NFS skorlarının ileri evre fibrozisi belirlemede yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur, dolayısıyla bu skorlama sistemlerinin ileri evre fibrozisi dışlamak için güvenilir olabileceği belirtilmiştir (206). Bizim çalışmamızda da NFS'nin ileri evre fibrozisi öngörmedeki en güçlü belirteç olduğu gösterilmiş ve ROC analizlerinde en yüksek AUC değerine sahip olduğu saptanmıştır (AUC = 0.871).

Çalışmamızda FIB-4, APRI, NFS ve BARD skorları Fibroscan® ile ölçülen kPa değerleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Literatürdeki çalışmalar da bu skorlama sistemlerinin Fibroscan® ölçümleriyle anlamlı ilişki gösterdiğini desteklemektedir (97,98,100,106,206–214). Ding ve ark. çalışmasında, FIB-4'ün Fibroscan® ile güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (207). Bizim çalışmamızda ise en güçlü korelasyon NFS skoru ile gözlenmiş ve bu da önceki bulgularla uyumlu olarak, NFS'nin fibrozis derecesini belirlemede en güvenilir belirteçlerden biri olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamız, MASLD ilişkili ileri evre fibrozisi belirlemede FIB-4, APRI ve NFS'nin güvenilir non-invaziv belirteçler olduğunu ve NFS'nin en güçlü tanısal performansa sahip olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, literatürdeki verilerle uyumlu olup, noninvaziv skorlama sistemlerinin klinik pratiğe entegrasyonunu desteklemektedir.

Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda Fibroscan® ile korelasyonun daha büyük örneklemler üzerinde doğrulanması, histopatolojik doğrulama içeren örneklemler de olması noninvaziv skorlama sistemlerinin klinik kullanıma entegrasyonu açısından önemlidir.

6. SONUÇ

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı, küresel prevalansı giderek artan ve siroz ve HCC gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen kronik bir hastalıktır. Günümüzde MASLD'ye bağlı karaciğer fibrozisinin noninvaziv yöntemlerle erken tanınması ve progresyonunun değerlendirilmesi, hasta yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, MASLD tanısı almış bireylerde serum endocan, endoglin, sRAGE ve irisin düzeyleri incelenmiş ve bu testlerin karaciğer fibrozisi ile ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca, Fibroscan® ile kantitatif olarak belirlenen karaciğer sertliği ölçümleri ile testlerin tanısal gücü değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, endocan ve endoglinin MASLD ilişkili fibrozisin tanısında potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilecekleri görülmüştür. Özellikle endoglin, ileri evre fibrozisin belirlenmesinde yüksek tanısal performans sergilemiştir. sRAGE ve irisin düzeyleri, MASLD hastalarında anlamlı değişiklik gösterse de fibrozis evrelemesinde belirleyici olmamıştır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Çalışmanın kesitsel olarak tasarlanması biyobelirteçlerin hastalık progresyonundaki dinamik değişimlerini incelememize olanak sağlamamıştır. Tanı aracı olarak altın standart olan karaciğer biyopsisi yerine Fibroscan® kullanılmıştır, biyopsiyle histopatolojik doğrulama yapılmamıştır. Diğer kronik karaciğer hastalıklarıyla karşılaştırmalı bir analiz yapılmamıştır, bu nedenle biyobelirteçlerin MASLD'ye özgüllüğü tam olarak değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, endocan ve endoglin seviyelerinin MASLD hastalarında fibrozis şiddeti ile ilişkili olduğu ve bu testlerin noninvaziv tanısal biyobelirteçler olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu sonuçların doğrulanması için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, uzun dönem takip içeren ve histopatolojik doğrulama içeren ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. 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(1):63.
2. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Nov 14];158(7):1999-2014.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044314/
3. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. Hepatology [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Nov 14];73(3):1194–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544255/
4. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. Hepatology [Internet]. 2016 [cited 2024 Oct 10];63(6):1817–27. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2016/06000/liver_stiffness_in_nonalcoholic_fatty_liver.18.aspx
5. Troelstra MA, Witjes JJ, van Dijk A, Mak AL, Gurney-Champion O, Runge JH, et al. Assessment of Imaging Modalities Against Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Amsterdam <scp>NAFLD-NASH</scp> Cohort. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2021 Dec 15;54(6):1937–49.
6. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med. 2011 Dec 2;43(8):617–49.
7. Gao F, Huang J, Zheng KI, Pan X, Ma H, Liu W, et al. Development and validation of a novel non-invasive test for diagnosing fibrotic non-alcoholic steatohepatitis in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2020 Oct 28;35(10):1804–12.
8. Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, Portmann B, Murray-Lyon I, Williams R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: Prospective comparison with liver biopsy. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2010 Apr [cited 2024 Oct 10];22(4):474–80. Available from: https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2010/04000/noninvasive_markers_of_fibrosis_and_inflammation.14.aspx
9. Qiu CR, Fu Q, Sui J, Zhang Q, Wei P, Wu Y, et al. Serum Endothelial Cell–Specific Molecule 1 (Endocan) Levels in Patients With Acute Myocardial Infarction and Its Clinical Significance. Angiology. 2017 Apr 29;68(4):354–9.

10. Ozalper V, Kara M, Tanoglu A, Cetındaglı I, Ozturker C, Hancerlı Y, et al. Evaluation of endothelial dysfunction in patients with familial Mediterranean fever: the relationship between the levels of asymmetric dimethylarginine and endocan with carotid intima–media thickness and endothelium-dependent vasodilation. Clin Rheumatol. 2017;36(9):2071–7.
11. Chen LY, Liu X, Wang SL, Qin CY. Over-Expression of the *Endocan* Gene in Endothelial Cells from Hepatocellular Carcinoma is Associated with Angiogenesis and Tumour Invasion. Journal of International Medical Research. 2010 Apr 1;38(2):498–510.
12. Liu N, Zhang L hai, Du H, Hu Y, Zhang G guo, Wang X hong, et al. Overexpression of Endothelial Cell Specific Molecule-1 (ESM-1) in Gastric Cancer. Ann Surg Oncol. 2010 Oct 10;17(10):2628–39.
13. Maurage CA, Adam E, Minéo JF, Sarrazin S, Debunne M, Siminski RM, et al. Endocan Expression and Localization in Human Glioblastomas. J Neuropathol Exp Neurol. 2009 Jun;68(6):633–41.
14. Wang X sheng, Yang W, Luo T, Wang J ming, Jing Y yan. Serum Endocan Levels Are Correlated with the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Hypertension. Genet Test Mol Biomarkers. 2015 Mar;19(3):124–7.
15. Ozalper V, Kara M, Tanoglu A, Cetındaglı I, Ozturker C, Hancerlı Y, et al. Evaluation of endothelial dysfunction in patients with familial Mediterranean fever: the relationship between the levels of asymmetric dimethylarginine and endocan with carotid intima–media thickness and endothelium-dependent vasodilation. Clin Rheumatol. 2017 Sep 10;36(9):2071–7.
16. Qiu CR, Fu Q, Sui J, Zhang Q, Wei P, Wu Y, et al. Serum Endothelial Cell–Specific Molecule 1 (Endocan) Levels in Patients With Acute Myocardial Infarction and Its Clinical Significance. Angiology. 2017 Apr 29;68(4):354–9.
17. Chen J, Jiang L, Yu XH, Hu M, Zhang YK, Liu X, et al. Endocan: A Key Player of Cardiovascular Disease. Front Cardiovasc Med. 2022 Jan 5;8.
18. Ekiz-Bilir B, Bilir B, Aydın M, Soysal-Atile N. Evaluation of endocan and endoglin levels in chronic kidney disease due to diabetes mellitus. Archives of Medical Science. 2019;15(1):86–91.
19. Klisic A, Kavaric N, Abenavoli L, Stanisic V, Spasojevic-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljevic J, et al. Is endocan a novel potential biomarker of liver steatosis and fibrosis? J Med Biochem [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jan 14];39(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33269025/
20. Erman H, Beydogan E, Cetin SI, Boyuk B. Endocan: A Biomarker for Hepatosteatosis in Patients with Metabolic Syndrome. Mediators Inflamm [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jan 14];2020(1):3534042. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2020/3534042
21. Kurt Ö, Yazıcı CM, Aydın M. Tissue and Plasma Endocan and Endoglin Levels in Patients with Bladder Cancer. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2016 Jun 16;7(2).
22. Li Q, Lin F, Ke D, Cheng Q, Gui Y, Zhou Y, et al. Combination of Endoglin and ASCVD Risk Assessment Improves Carotid Subclinical Atherosclerosis Recognition. J Atheroscler Thromb. 2020 Apr 1;27(4):331–41.

23. Yagmur E, Rizk M, Stanzel S, Hellerbrand C, Lammert F, Trautwein C, et al. Elevation of endoglin (CD105) concentrations in serum of patients with liver cirrhosis and carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007 Sep;19(9):755–61.
24. Finnson KW, Philip A. Endoglin in liver fibrosis. J Cell Commun Signal [Internet]. 2012 Mar [cited 2024 Nov 14];6(1):1–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22131199/
25. Anık A, Çelik E, Çevik Ö, Ünüvar T, Anık A. The relation of serum endocan and soluble endoglin levels with metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2020 Aug 27;33(8):1013–8.
26. Alvarez-Muñoz P, Mauer M, Kim Y, Rich SS, Miller ME, Russell GB, et al. Cellular basis of diabetic nephropathy: V. Endoglin expression levels and diabetic nephropathy risk in patients with Type 1 diabetes. J Diabetes Complications. 2010 Jul;24(4):242–9.
27. Clemente M, Núñez O, Lorente R, Rincón D, Matilla A, Salcedo M, et al. Increased intrahepatic and circulating levels of endoglin, a TGF-beta1 co-receptor, in patients with chronic hepatitis C virus infection: relationship to histological and serum markers of hepatic fibrosis. J Viral Hepat [Internet]. 2006 Sep [cited 2025 Jan 14];13(9):625–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16907850/
28. Sá ICI, Tripska K, Hroch M, Hyspler R, Ticha A, Lastuvkova H, et al. Soluble Endoglin as a Potential Biomarker of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Development, Participating in Aggravation of NASH-Related Changes in Mouse Liver. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jan 14];21(23):1–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33261044/
29. Alsamman M, Sterzer V, Meurer SK, Sahin H, Schaeper U, Kuscuoglu D, et al. Endoglin in human liver disease and murine models of liver fibrosis-A protective factor against liver fibrosis. Liver Int [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Jan 14];38(5):858–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941022/
30. Eissazadeh S, Faradonbeh FA, Sá IAI, Němečková I, Tripská K, Vašinová M, et al. Liver fibrosis development affects tissue and soluble endoglin in mice. Atherosclerosis [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Jan 22];355:45. Available from: http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021915022006475/fulltext
31. Palma-Duran SA, Kontogianni MD, Vlassopoulos A, Zhao S, Margariti A, Georgoulis M, et al. Serum levels of advanced glycation end-products (AGEs) and the decoy soluble receptor for AGEs (sRAGE) can identify non-alcoholic fatty liver disease in age-, sex- and BMI-matched normo-glycemic adults. Metabolism. 2018 Jun;83:120–7.
32. STERN D, YAN S, YAN S, SCHMIDT A. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complications of diabetes. Ageing Res Rev. 2002 Feb;1(1):1–15.
33. Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, Buzzi MP, Belvito C, Cuccia M, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2005 May [cited 2024 Oct 19];25(5):1032–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15731496/

34. Geroldi D, Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, Calcagnino M, Buzzi MP, et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. J Hypertens [Internet]. 2005 [cited 2024 Oct 19];23(9):1725–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093918/
35. Santilli F, Bucciarelli L, Noto D, Cefalù AB, Davì V, Ferrante E, et al. Decreased plasma soluble RAGE in patients with hypercholesterolemia: Effects of statins. Free Radic Biol Med. 2007 Nov;43(9):1255–62.
36. Basta G, Sironi AM, Lazzerini G, Del Turco S, Buzzigoli E, Casolaro A, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2006 [cited 2024 Oct 19];91(11):4628–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16926247/
37. Zelber-Sagi S, Salomone F, Kolodkin-Gal I, Erez N, Buch A, Yeshua H, et al. Protective role of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Oct 19];49(5):523–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179090/
38. Santilli F, Blardi P, Scapellato C, Bocchia M, Guazzi G, Terzuoli L, et al. Decreased plasma endogenous soluble RAGE, and enhanced adipokine secretion, oxidative stress and platelet/coagulative activation identify non-alcoholic fatty liver disease among patients with familial combined hyperlipidemia and/or metabolic syndrome. Vascul Pharmacol [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Oct 19];72:16–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26117210/
39. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature [Internet]. 2012 Jan 26 [cited 2024 Oct 19];481(7382):463–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237023/
40. Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β-sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. J Biol Chem [Internet]. 2013 Nov 22 [cited 2024 Nov 14];288(47):33738–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24114836/
41. Rodríguez A, Becerril S, Méndez-Giménez L, Ramírez B, Sáinz N, Catalán V, et al. Leptin administration activates irisin-induced myogenesis via nitric oxide-dependent mechanisms, but reduces its effect on subcutaneous fat browning in mice. Int J Obes (Lond) [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2024 Nov 14];39(3):397–407. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199621/
42. Rodríguez A, Becerril S, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Frühbeck G. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. Acta Physiologica. 2017 Feb 20;219(2):362–81.
43. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MdI, Kazim SN, Chaudhary AA, et al. FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. Molecules. 2022 Feb 8;27(3):1118.
44. Zhou B, Ling L, Zhang F, Liu TY, Zhou H, Qi XH, et al. Fibronectin Type III Domain-Containing 5 Attenuates Liver Fibrosis Via Inhibition of Hepatic Stellate

Cell Activation. Cell Physiol Biochem [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Jan 15];48(1):227–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007970/
45. Dong HN, Park SY, Le CT, Choi DH, Cho EH. Irisin Regulates the Functions of Hepatic Stellate Cells. Endocrinol Metab (Seoul) [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2025 Jan 15];35(3):647–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32981307/
46. Do DV, Park SY, Nguyen GT, Choi DH, Cho EH. The Effects of Irisin on the Interaction between Hepatic Stellate Cell and Macrophage in Liver Fibrosis. Endocrinol Metab (Seoul) [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Jan 15];37(4):620–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35871605/
47. Liao X, Zhan W, Li R, Tian T, Yu L, Yang Q. Irisin ameliorates endoplasmic reticulum stress and liver fibrosis through inhibiting PERK-mediated destabilization of HNRNPA1 in hepatic stellate cells. Biol Chem [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Jan 15];402(6):703–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951764/
48. Liao X, Luo Y, Gu F, Song W, Nie X, Yang Q. Therapeutic role of FNDC5/irisin in attenuating liver fibrosis via inhibiting release of hepatic stellate cell-derived exosomes. Hepatol Int [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 15];17(6):1659–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37046114/
49. Lai TL, Park SY, Nguyen G, Pham PTM, Kang SM, Hong J, et al. Irisin Attenuates Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis in Bile Duct Ligation Mice Model and Improves Mitochondrial Dysfunction. Endocrinol Metab (Seoul) [Internet]. 2024 Dec 31 [cited 2025 Jan 15];39(6):908–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39497457/
50. Do DV, Park SY, Nguyen GT, Choi DH, Cho EH. The Effects of Irisin on the Interaction between Hepatic Stellate Cell and Macrophage in Liver Fibrosis. Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Jan 15];37(4):620. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9449112/
51. Viitasalo A, Atalay M, Pihlajamäki J, Jääskeläinen J, Korkmaz A, Kaminska D, et al. The 148 M allele of the PNPLA3 is associated with plasma irisin levels in a population sample of Caucasian children: The PANIC Study. Metabolism [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2024 Nov 14];64(7):793–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25676803/
52. Metwally M, Bayoumi A, Romero-Gomez M, Thabet K, John M, Adams LA, et al. A polymorphism in the Irisin-encoding gene (FNDC5) associates with hepatic steatosis by differential miRNA binding to the 3′UTR. J Hepatol. 2019 Mar;70(3):494–500.
53. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Abbate M, Montemayor S, Mascaró CM, Casares M, et al. Oxidative Stress and Pro-Inflammatory Status in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Antioxidants (Basel) [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Jan 15];9(8):1–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32824349/
54. Armandi A, Rosso C, Nicolosi A, Caviglia GP, Abate ML, Olivero A, et al. Crosstalk between Irisin Levels, Liver Fibrogenesis and Liver Damage in Non-

Obese, Non-Diabetic Individuals with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Med [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Jan 15];11(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35160087/
55. Petta S, Valenti L, Svegliati-Baroni G, Ruscica M, Pipitone RM, Dongiovanni P, et al. Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 rs3480 A>G Polymorphism, Irisin, and Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Jan 15];102(8):2660–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472477/
56. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023 Jun 24;
57. Zhang X, Heredia NI, Balakrishnan M, Thrift AP. Prevalence and factors associated with NAFLD detected by vibration controlled transient elastography among US adults: Results from NHANES 2017-2018. PLoS One [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Oct 8];16(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34081733/
58. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: globalleadership@livernomenclature.org, American Association for the Study of Liver Diseases, Latin American Association for the Study of the Liver. A call for unity: The path towards a more precise and patient-centric nomenclature for NAFLD. J Hepatol [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Oct 9];79(1):4–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37224924
59. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Oct 9];77(5):1797–835. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36727674/
60. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023 Jun 24;
61. Güncel Gastroenteroloji Dergisi • 2023;25(3): 133-144.
62. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond Insulin Resistance in NASH: TNF-or Adiponectin? HEPATOLOGY [Internet]. 2004 [cited 2024 Oct 8];40:46–54. Available from: www.interscience.wiley.com
63. Miao L, Targher G, Byrne CD, Cao YY, Zheng MH. Current status and future trends of the global burden of MASLD. Trends Endocrinol Metab [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2024 Oct 8];35(8):697–707. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38429161/
64. ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD) KLİNİK REHBERİ.
65. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. BMC Med [Internet]. 2017 Feb 28 [cited 2024 Oct 8];15(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241825/
66. Choe HJ, Moon JH, Kim W, Koo BK, Cho NH. Steatotic liver disease predicts cardiovascular disease and advanced liver fibrosis: A community-dwelling cohort

study with 20-year follow-up. Metabolism [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Oct 8];153. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38266957/
67. Amirkulova A, Derbissalina G, Benberin V, Shanazarov N, Abildinova G, Kozhakhmet D, et al. Association between PNPLA3 and TM6SF2 gene polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease patients in Kazakhstan. Electronic Journal of General Medicine [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 8];2023(6):2516–3507. Available from: https://www.ejgm.co.uk/
68. Chen VL, Oliveri A, Miller MJ, Wijarnpreecha K, Du X, Chen Y, et al. PNPLA3 Genotype and Diabetes Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease at High Risk of Incident Cirrhosis. Gastroenterology. 2023 May 1;164(6):966-977.e17.
69. Yu J, Marsh S, Hu J, Feng W, Wu C. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. Gastroenterol Res Pract [Internet]. 2016 [cited 2024 Oct 8];2016. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247565/
70. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol [Internet]. 1999 Sep [cited 2024 Oct 8];94(9):2467–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10484010/
71. Kyrou I, Randeva HS, Tsigos C, Kaltsas G, Weickert MO. Clinical Problems Caused by Obesity. Endotext [Internet]. 2018 Jan 11 [cited 2024 Oct 8]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278973/
72. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med [Internet]. 1999 Nov [cited 2024 Oct 8];107(5):450–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10569299/
73. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. Dig Dis Sci [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Oct 8];61(5):1282–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26856717/
74. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]. 2012 May [cited 2024 Oct 8];55(5):1389–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22183689/
75. Jegatheesan P, De Bandt JP. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. Nutrients [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2024 Oct 8];9(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28273805/
76. Tıp A, Med A. Akdeniz Tıp Dergisi / Akdeniz Medical Journal Alkole Bağlı Olmayan Hepatik Steatoz ve Diyette Doymuş Yağ Asitleri: Olası Mekanizmalara Güncel Bakış Non-Alcoholic Hepatic Steatosis and Dietary Saturated Fatty Acids: A Current Overview of Possible Mechanisms.
77. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Free Radic Biol Med [Internet]. 2012 Jan 1 [cited

2024 Oct 8];52(1):59–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22064361/
78. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Xing XY, Pandey SK, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology [Internet]. 2007 Jun [cited 2024 Oct 8];45(6):1366–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476695/
79. Czaja MJ. Liver injury in the setting of steatosis: Crosstalk between adipokine and cytokine. Hepatology [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2024 Oct 8];40(1):19–22. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.20328
80. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, Mcclain CJ. LIVER FAILURE AND LIVER DISEASE Cytokines and NASH: A Pilot Study of the Effects of Lifestyle Modification and Vitamin E.
81. Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Drugs [Internet]. 2003 [cited 2024 Oct 8];63(22):2379–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14609346/
82. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Liddle C, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: A manifestation of lipotoxicity? Hepatology [Internet]. 2002 [cited 2024 Oct 8];36(2):403–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12143049/
83. Pai RK, Kleiner DE, Hart J, Adeyi OA, Clouston AD, Behling CA, et al. Standardising the interpretation of liver biopsies in non-alcoholic fatty liver disease clinical trials. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Oct 8];50(10):1100–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31583739/
84. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. Semin Liver Dis [Internet]. 2012 [cited 2024 Oct 8];32(1):3–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22418883/
85. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]. 2005 Jun [cited 2024 Oct 8];41(6):1313–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15915461/
86. Bedossa P, Burt AA, Gouw AHA, Lackner C, Schirmacher P, Terracciano L, et al. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]. 2014 [cited 2024 Oct 8];60(2):565–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24753132/
87. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol [Internet]. 2017 Dec 21 [cited 2024 Oct 8];23(47):8263–76. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307986/
88. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1999 Dec;30(6):1356–62.
89. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with

biochemical and anthropometric measures. Liver International. 2006 Sep;26(7):856–63.
90. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci [Internet]. 2012 Jul [cited 2024 Oct 8];57(7):1925–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22373863/
91. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Semin Liver Dis [Internet]. 2001 [cited 2024 Oct 8];21(1):17–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296693/
92. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2024 Oct 8];37(6):1286–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12774006/
93. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfotenhauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Oct 8];161(5):1657–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602251/
94. ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD) KLİNİK REHBERİ.
95. Kowdley K V., Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Elevated serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Oct 9];55(1):77. Available from: /pmc/articles/PMC3245347/
96. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut [Internet]. 2010 [cited 2024 Oct 9];59(9):1265–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20801772/
97. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. 2016 [cited 2025 Feb 27]; Available from: www.nature.com/ajg
98. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2025 Feb 27];43(6):1317–25. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21178
99. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2024 Oct 9];7(10):1104–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19523535/
100. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-

related fibrosis: An updated meta-analysis. Hepatology [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2025 Feb 27];53(3):726–36. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.24105
101. 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 [Internet]. 2020 Oct 21 [cited 2025 Jan 22];26(39):5919. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7584064/
102. 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 [Internet]. 2007 Apr [cited 2025 Jan 22];45(4):846–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17393509/
103. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, Landeira G, Longo C, Domínguez N, et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol [Internet]. 2011 Jan [cited 2025 Jan 22];54(1):160–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934232/
104. Jun DW, Kim SG, Park SH, Jin SY, Lee JS, Lee JW, et al. External validation of the non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score for assessing advanced fibrosis in Korean patients. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Jan 22];32(5):1094–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859583/
105. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. Hepatol Res [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Jan 22];46(9):862–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763834/
106. 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 [Internet]. 2007 Apr [cited 2025 Feb 27];45(4):846–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17393509/
107. 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. Gut [Internet]. 2008 Oct [cited 2025 Jan 22];57(10):1441–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18390575/
108. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. Hepatology [Internet]. 2008 Feb [cited 2024 Oct 9];47(2):455–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18038452/
109. Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, Ratziu V, Bugianessi E, Petta S, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Oct 9];1(3):188–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039369/
110. Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, Hashem AM, Nielsen MJ, Krag A, et al. ADAPT: An Algorithm Incorporating PRO-C3 Accurately Identifies Patients With

NAFLD and Advanced Fibrosis. Hepatology [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Oct 9];69(3):1075–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30014517/
111. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology [Internet]. 2011 Sep 2 [cited 2024 Oct 9];54(3):1082–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21618575/
112. Kwok R, Tse YK, Wong GLH, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2014 [cited 2024 Oct 10];39(3):254–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24308774/
113. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. J Hepatol [Internet]. 2009 Sep [cited 2024 Oct 10];51(3):433–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604596/
114. Di Ciaula A, Calamita G, Shanmugam H, Khalil M, Bonfrate L, Wang DQH, et al. Mitochondria Matter: Systemic Aspects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Diagnostic Assessment of Liver Function by Stable Isotope Dynamic Breath Tests. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 Jul 2 [cited 2024 Oct 10];22(14). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34299321/
115. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2005 Jan;41(1):48–54.
116. Danis N, Gunsar F, Yilmaz F, Nart D, Turan I, Karasu Z, et al. Performance of non-invasive fibrosis markers in biopsy-proven liver disorders. Hepatology Forum [Internet]. 2025 [cited 2025 Jan 22];6(1):16-. Available from: https://hepatologyforum.org/article/205
117. Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Am J Gastroenterol [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Oct 10];111(5):677–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26977758/
118. de Lédinghen V, Wong GLH, Vergniol J, Chan HLY, Hiriart JB, Chan AWH, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Oct 11];31(4):848–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514665/
119. Yilmaz Y, Yesil A, Gerin F, Ergelen R, Akin H, Celikel ÇA, et al. Detection of hepatic steatosis using the controlled attenuation parameter: a comparative study with liver biopsy. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2014 [cited 2024 Oct 11];49(5):611–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24611771/
120. Gu Q, Cen L, Lai J, Zhang Z, Pan J, Zhao F, et al. A meta-analysis on the diagnostic performance of magnetic resonance imaging and transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Clin Invest [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Oct 11];51(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33128454/

121. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2013 Mar [cited 2024 Oct 10];37(3):544–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23423795/
122. Ahmadizar F, Younossi ZM. Exploring Biomarkers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Gastroenterol. 2024 Oct 1;
123. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Jan 20];5(4):362–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32027858/
124. Sariyar N, Kani HT, Celikel CA, Yilmaz Y. Predicting fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease patients using the FAST Score: A paired biopsy study. Hepatology forum [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 20];5(1):33–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38283271/
125. Sanyal AJ, Foucquier J, Younossi ZM, Harrison SA, Newsome PN, Chan WK, et al. Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores. J Hepatol [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Jan 20];78(2):247–59. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36375686/
126. Taru MG, Tefas C, Neamti L, Minciuna I, Taru V, Maniu A, et al. FAST and Agile-the MASLD drift: Validation of Agile 3+, Agile 4 and FAST scores in 246 biopsy-proven NAFLD patients meeting MASLD criteria of prevalent caucasian origin. PLoS One [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Jan 20];19(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38781158/
127. Pennisi G, Enea M, Pandolfo A, Celsa C, Antonucci M, Ciccioli C, et al. AGILE 3+ Score for the Diagnosis of Advanced Fibrosis and for Predicting Liver-related Events in NAFLD. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Jan 20];21(5):1293-1302.e5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35842119/
128. Papatheodoridi M, De Ledinghen V, Lupsor-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O, et al. Agile scores in MASLD and ALD: External validation and their utility in clinical algorithms. J Hepatol [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Jan 20];81(4):590–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38789011/
129. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. J Hepatol [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Oct 15];56(1):255–66. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91279/
130. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2013 Jul;59(1):138–43.
131. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragogna F, Ntali G, Esposito A, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans.

Diabetes Care [Internet]. 2007 Mar [cited 2024 Oct 15];30(3):683–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17327341/
132. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Diabetologia [Internet]. 2012 Apr [cited 2024 Oct 15];55(4):885–904. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278337/
133. Keam SJ. Resmetirom: First Approval. Drugs. 2024 Jun 21;84(6):729–35.
134. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. New England Journal of Medicine. 2024 Feb 8;390(6):497–509.
135. Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit [Internet]. [cited 2024 Oct 15]. Available from: https://guncel.tgv.org.tr/index.asp?islem=makaledetay&sayfa=100014
136. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. Hepatology. 2011 Nov;54(5):1610–9.
137. Lavine JE. Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. JAMA. 2011 Apr 27;305(16):1659.
138. Frohnert BI, Hui TY, Bernlohr DA. Identification of a Functional Peroxisome Proliferator-responsive Element in the Murine Fatty Acid Transport Protein Gene. Journal of Biological Chemistry. 1999 Feb;274(7):3970–7.
139. Morante M, Sandoval J, Gómez-Cabrera MC, Rodríguez JL, Pallardó F V., Viña JR, et al. Vitamin E deficiency induces liver nuclear factor-κB DNA-binding activity and changes in related genes. Free Radic Res. 2005 Jan 7;39(10):1127–38.
140. Argo CK, Iezzoni JC, Al-Osaimi AMS, Caldwell SH. Thiazolidinediones for the Treatment in NASH. J Clin Gastroenterol. 2009 Jul;43(6):565–8.
141. Pan KF, Yang YC, Lee WJ, Hua KT, Chien MH. Proteoglycan Endocan: A multifaceted therapeutic target in Cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Oct 16];1877(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953930/
142. Klisic A, Patoulias D. The Role of Endocan in Cardiometabolic Disorders. Metabolites 2023, Vol 13, Page 640 [Internet]. 2023 May 8 [cited 2024 Oct 16];13(5):640. Available from: https://www.mdpi.com/2218-1989/13/5/640/htm
143. Kali A, Rathan Shetty KS. Endocan: a novel circulating proteoglycan. Indian J Pharmacol [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Oct 16];46(6):579–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538326/
144. Chen J, Jiang L, Yu XH, Hu M, Zhang YK, Liu X, et al. Endocan: A Key Player of Cardiovascular Disease. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 19];8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35071362/
145. Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M, et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. Br J Dermatol [Internet]. 2013 Nov [cited 2024 Oct 19];169(5):1066–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889284/

146. Gaudet A, Portier L, Prin M, Copin MC, Tsicopoulos A, Mathieu D, et al. Endocan regulates acute lung inflammation through control of leukocyte diapedesis. J Appl Physiol (1985) [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 19];127(3):668–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31295063/
147. Bessa J, Albino-Teixeira A, Reina-Couto M, Sousa T. Endocan: A novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases. Clin Chim Acta [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Oct 19];509:310–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32710940/
148. Gok M, Kundi H, Kiziltunc E, Topcuoglu C, Ornek E. Endocan Levels and Coronary Collateral Circulation in Stable Angina Pectoris: A Pilot Study. Angiology [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Oct 19];69(1):43–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28393589/
149. Hassan WA, Behiry EG, Abdelshafy S, Salem T, Baraka EA. Assessment of Endocan Serum Level in Patients with Behçet Disease: Relation to Disease Activity and Carotid Intima Media Thickness. Egypt J Immunol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Oct 19];27(1):129–39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180395/
150. Şahan E, Güler EM, Tangılntız A, Kırpınar İ. Endocan: A novel biomarker of endothelial dysfunction in depression? J Psychiatr Res [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Oct 19];165:219–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37517242/
151. Schoonderwoerd MJA, Goumans MJTH, Hawinkels LJAC. Endoglin: Beyond the Endothelium. Biomolecules [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Oct 19];10(2):289. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7072477/
152. Gougos A, Letarte M. Primary structure of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of human endothelial cells. J Biol Chem [Internet]. 1990 May 25 [cited 2024 Oct 19];265(15):8361–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1692830/
153. Oladejo M, Nguyen HM, Wood L. CD105 in the progression and therapy of renal cell carcinoma. Cancer Lett [Internet]. 2023 Aug 28 [cited 2024 Oct 19];570. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37499740/
154. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. Cells [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2024 Oct 19];9(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629875/
155. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature [Internet]. 2001 Dec 13 [cited 2024 Oct 19];414(6865):813–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11742414/
156. AO S, D T. Cardiovascular complications in diabetes: targets and interventions. Diabetes Care [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2024 Oct 19];31 Suppl 2(12):2053–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18227488/
157. Stern DM, Yan S Du, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complications of diabetes. Ageing Res Rev [Internet]. 2002 Feb [cited 2024 Oct 19];1(1):1–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12039445/

158. Palma-Duran SA, Kontogianni MD, Vlassopoulos A, Zhao S, Margariti A, Georgoulis M, et al. Serum levels of advanced glycation end-products (AGEs) and the decoy soluble receptor for AGEs (sRAGE) can identify non-alcoholic fatty liver disease in age-, sex- and BMI-matched normo-glycemic adults. Metabolism [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Oct 19];83:120–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29409822/
159. Melin EO, Dereke J, Hillman M. Higher levels of the soluble receptor for advanced glycation end products and lower levels of the extracellular newly identified receptor for advanced glycation end products were associated with lipid-lowering drugs in patients with type 1 diabetes: a comparative cross-sectional study. Lipids Health Dis [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Oct 19];19(1):223. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7557054/
160. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. Peptides (NY) [Internet]. 2014 [cited 2024 Oct 19];56:94–110. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24721335/
161. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013 Apr [cited 2024 Oct 19];98(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23436919/
162. Zhang Y, Xie C, Wang H, Foss RM, Clare M, George EV, et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 Oct 19];311(2):E530–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27436609/
163. Alves HR, Lomba GSB, Gonçalves-de-Albuquerque CF, Burth P. Irisin, Exercise, and COVID-19. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2022 Jun 17 [cited 2024 Oct 19];13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35784579/
164. Otero-Díaz B, Rodríguez-Flores M, Sánchez-Muñoz V, Monraz-Preciado F, Ordoñez-Ortega S, Becerril-Elias V, et al. Exercise Induces White Adipose Tissue Browning Across the Weight Spectrum in Humans. Front Physiol [Internet]. 2018 Dec 11 [cited 2024 Oct 19];9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30618796/
165. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J, et al. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2024 Oct 19];100(4):1289–99. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25625801/
166. Askari H, Rajani SF, Poorebrahim M, Haghi-Aminjan H, Raeis-Abdollahi E, Abdollahi M. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: An introductory review. Pharmacol Res [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Oct 19];129:44–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29414191/
167. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J, et al. Irisin in metabolic diseases. Endocrine [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Oct 19];59(2):260–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29170905/

168. Kim OY, Song J. The Role of Irisin in Alzheimer's Disease. J Clin Med [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Oct 19];7(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30388754/
169. Sugiyama Y, Asai K, Yamada K, Kureya Y, Ijiri N, Watanabe T, et al. Decreased levels of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, are related to emphysema associated with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2017 Mar 2 [cited 2024 Oct 19];12:765. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5344413/
170. Chen K, Xu Z, Liu Y, Wang Z, Li Y, Xu X, et al. Irisin protects mitochondria function during pulmonary ischemia/reperfusion injury. Sci Transl Med [Internet]. 2017 Nov 29 [cited 2024 Oct 19];9(418). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29187642/
171. Li X, Jamal M, Guo P, Jin Z, Zheng F, Song X, et al. Irisin alleviates pulmonary epithelial barrier dysfunction in sepsis-induced acute lung injury via activation of AMPK/SIRT1 pathways. Biomed Pharmacother [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Oct 19];118. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31545277/
172. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jan 24];81(3):492–542. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38851997/
173. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? Adv Nutr [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jan 24];10(suppl_1):S4–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721956/
174. Rico-Martín S, Calderón-García JF, Sánchez-Rey P, Franco-Antonio C, Martínez Alvarez M, Sánchez Muñoz-Torrero JF. Effectiveness of body roundness index in predicting metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Jan 24];21(7):e13023. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.13023
175. Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. J Hepatol [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Feb 24];79(2):287–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37040843/
176. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Feb 24];8(1):20–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36400097/
177. 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 [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Feb 24];77(4):1335–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36626630/
178. 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 [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Feb 24];67(1):328–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714183/
179. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]. 2010 Sep [cited 2025 Feb 24];52(3):913–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20648476/
180. Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases. Cell Metab [Internet]. 2018 Jan 9 [cited 2025 Feb 24];27(1):22–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867301/
181. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? European Journal of Gastroenterology and Hepathology. 2018 Sep 1;30(9):979–85.
182. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. Cell [Internet]. 2021 May 13 [cited 2025 Feb 24];184(10):2537–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33989548/
183. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Feb 24];13(4):643-654.e9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768810/
184. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci [Internet]. 2000 [cited 2025 Feb 24];45(10):1929–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11117562/
185. Syed-Abdul MM. Lipid Metabolism in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). Metabolites [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Feb 24];14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38248815/
186. Duan Y, Pan X, Luo J, Xiao X, Li J, Bestman PL, et al. Association of Inflammatory Cytokines With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Front Immunol [Internet]. 2022 May 6 [cited 2025 Feb 25];13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35603224/
187. Yu J. Obesity, Fatty Liver and Liver Cancer. Yu J, editor. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2018 [cited 2025 Feb 25];1061. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-8684-7
188. Qian Y, Fan JG. Obesity, fatty liver and liver cancer. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. 2005;
189. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med [Internet]. 2016 Aug 25 [cited 2025 Feb 25];375(8):794–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557308/
190. Mikolasevic I, Orlic L, Milic S, Lukenda V, Racki S, Stimac D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) proven by transient elastography in patients with coronary heart disease. Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2025 Feb 25];126(15/16):474. Available from:

https://openurl.ebsco.com/contentitem/doi:10.1007%2Fs00508-014-0538-0?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:doi:10.1007%2Fs00508-014-0538-0

191. Zhao E, Wen X, Qiu W, Zhang C. Association between body roundness index and risk of ultrasound-defined non-alcoholic fatty liver disease. 2024 [cited 2025 Feb 25]; Available from: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23429
192. Motamed N, Rabiee B, Reza Hemasi G, Ajdarkosh H, Reza Khonsari M, Maadi M, et al. Body Roundness Index and Waist-to-Height Ratio are Strongly Associated With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Study. 2016;16(9):39575.
193. Jiang N, Zhang S, Chu J, Yang N, Lu M. Association between body roundness index and non-alcoholic fatty liver disease detected by Fibroscan in America. J Clin Lab Anal [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 25];37. Available from: https://doi.org/10.1002/jcla.24973wileyonlinelibrary.com/journal/jcla
194. Tok D, Ekiz F, Basar O, Coban S, Ozturk G. Serum endocan levels in patients with chronic liver disease. Int J Clin Exp Med [Internet]. 2014 Jul 30 [cited 2025 Feb 25];7(7):1802. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4132147/
195. Elsheikh E, Younoszai Z, Otgonsuren M, Hunt S, Raybuck B, Younossi ZM. Markers of endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2014 [cited 2025 Feb 25];29(7):1528–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25587619/
196. Federico A, Dallio M, Masarone M, Gravina AG, Di Sarno R, Tuccillo C, et al. Evaluation of the Effect Derived from Silybin with Vitamin D and Vitamin E Administration on Clinical, Metabolic, Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress Parameters, and Serological Worsening Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2019 [cited 2025 Feb 25];2019. Available from: https://doi.org/10.1155/2019/8742075
197. Dallio M, Masarone M, Caprio GG, Di Sarno R, Tuccillo C, Sasso FC, et al. Endocan Serum Levels in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with or without Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Study. J Gastrointestin Liver Dis [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Feb 25];26 3(3):261–8. Available from: https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.263.dal
198. Abdulaziz BA, Mahmoud Bendary A, Thabet A, Behery EG, Salah M, Khalil MA, et al. Novel predictors of early atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease. Clin Exp Hepatol [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 25];9(2):106–14. Available from: https://doi.org/10.5114/ceh.2023.127466
199. El Nakeeb NAER, Mohamed MS, ElGhandour AM, Awad AME. Role of Circulating Endocan as a Biomarker in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. QJM: An International Journal of Medicine [Internet]. 2023 Aug 23 [cited 2025 Feb 25];116(Supplement_1). Available from: https://doi.org/10.1093/qjmed/hcad069.369

200. Eissazadeh S, Fikrova P, Rathouska JU, Nemeckova I, Tripska K, Vasinova M, et al. Anti-Endoglin monoclonal antibody prevents the progression of liver sinusoidal endothelial inflammation and fibrosis in MASH. Life Sci. 2025 Mar 1;364:123428.

201. Qiu S, Wang Q, Cai X, Sun Z, Wu T. Circulating irisin in nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis. Endokrynol Pol [Internet]. 2023 Feb 27 [cited 2025 Feb 26];74(1):47–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36094873/

202. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari E V., Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism [Internet]. 2014 Feb [cited 2025 Feb 26];63(2):207–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24140091/

203. Yilmaz Y, Ulukaya E, Gul OO, Arabul M, Gul CB, Atug O, et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Biochem [Internet]. 2009 Jun [cited 2025 Feb 26];42(9):802–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19217891/

204. Hyogo H, Yamagishi SI, Iwamoto K, Arihiro K, Takeuchi M, Sato T, et al. Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2025 Feb 26];22(7):1112–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.2007.04943.x

205. Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi SI, Takeuchi M, Ishitobi T, Nabeshima Y, et al. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: Clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. J Gastroenterol [Internet]. 2010 Jul 30 [cited 2025 Feb 26];45(7):750–7. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-010-0203-y

206. Cox B, Trasolini R, Galts C, Yoshida EM, Marquez V. Comparing the performance of Fibrosis-4 and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score with transient elastography scores of people with non-alcoholic fatty liver disease. Canadian liver journal [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Feb 27];4(3):275–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35992256/

207. Ding Y, Wang Z, Niu H, Deng Q, Wang Y, Xia S. FIB-4 is closer to FibroScan screen results to detecting advanced liver fibrosis and maybe facilitates NAFLD warning. Medicine [Internet]. 2023 Aug 25 [cited 2025 Feb 27];102(34). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37653822/

208. Rios RS, Zheng KI, Targher G, Byrne CD, Zheng MH, Shi Q. Non-invasive fibrosis assessment in non-alcoholic fatty liver disease. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2020 Nov 20 [cited 2025 Feb 27];133(22):2743. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7725521/

209. Bouhamou F, Salihoun M, Serraj I, Kabbaj N. FIB-4, APRI, and NFS Scores Compared to FibroScan for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. Saudi J Med Pharm Sci. 2023;9(12):797–801.

210. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. USE OF THE FIB4 INDEX FOR NON-INVASIVE EVALUATION OF FIBROSIS IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. 2009;

211. Sanusi L, … HTBF and AS in, 2022 undefined. The Correlation Between Fibroscan and APRI Score in Non Alcoholic Fatty Liver Disease Patients for Assessing Liver Fibrosis Degree: A Literature Review. scholar.archive.orgLH Sanusi, H ThamrinThe Correlation Between Fibroscan and APRI Score in Non Alcoholic, 2022•scholar.archive.org [Internet]. [cited 2025 Feb 27]; Available from: https://scholar.archive.org/work/ydeapwy3cfgp7pvldeyckgbmw4/access/wayback/https://www.ijrp.org/filePermission/fileDownlaod/4/8b45de64fbbf6830f4d5517a5e6e2245/3

212. A Study On Fibroscan Compared to AST to Platelet Ratio Index(APRI) for Assessment of Liver Fibrosis With Nonalcoholic Fatty Liver Disease(NAFLD) - IJAR - Indian Journal of Applied Research [Internet]. [cited 2025 Feb 27]. Available from: https://www.worldwidejournals.com/indian-journal-of-applied-research-(IJAR)/fileview/a-study-on-fibroscan-compared-to-ast-to-platelet-ratio-indexapri-for-assessment-of-liver-fibrosis-with-nonalcoholic-fatty-liver-diseasenafld_February_2023_3874675619_1606016.pdf

213. Berger S, Nguyen N, Boden AN, Sanchez J, Romero AL, Egwim CI, et al. S1182 A New Frontier of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Fibrosis Estimation: Comparing APRI and NAFLD Fibrosis Score (NFS) to Assess Liver Fibrosis Levels in Patients With and Without Diabetes. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2020 Oct [cited 2025 Feb 27];115(1):S591–2. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2020/10001/s1182_a_new_frontier_of_non_alcoholic_fatty_liver.1183.aspx

214. Cichoż-Lach H, Celiński K, Prozorow-Król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease.