

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mustafa ORAN

NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER
HASTALIĞI (NAYKH)'NDA HEPsİDİN VE D
VİTAMİNİ İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gizem ALTIN

TEKİRDAĞ-2022

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimi hazırlamamda her zaman yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Mustafa ORAN'a; eğitimim boyunca bilgilerini, tecrübelerini ve katkılarını esirgemeyen, benim uzman olmamda emeği olan bütün saygıdeğer hocalarıma; bu süreçte birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, kıymetli hemşirelerimize, personellerimize, sekreterlerimize; buraya kadar gelmemde en büyük rolü olan beni hep destekleyen kıymetli babam Güven DOĞAN, annem Őengül DOĞAN ve kardeşlerim Sinem, Yusufhan DOĞAN'a; her zaman her koşulda yanımda olan canım eşim Enes ALTIN'a ve bu yolda hayatımıza dahil olup neşe katan biricik kızım Defne ALTIN'a bütün içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
NON-ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI	4
DEMİR METABOLİZMASI	17
HEPSİDİN	21
D VİTAMİNİ.....	24
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
BULGULAR	33
TARTIŞMA.....	43
SONUÇLAR.....	50
ÖZET	52
SUMMARY	53
KAYNAKLAR.....	54
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ALT: Alanin Aminotransferaz
ALP: Alkalen Fosfataz
ANA: Anti Nükleer Antikor
Apo B100: Apolipoprotein B100
AST: Aspartat Aminotransferaz
ATP: Adenozin Trifosfat
BKI: Beden Kitle İndeksi
BMP: Kemik Morfogenetik Proteini
BT: Bilgisayarlı Tomografi
Ca: Kalsiyum
CCR: Continuing Certification Requirements
CRP: C-Reaktif Protein
DIOS: Dismetabolik Demir Aşırı Yüklenmesi Sendromu
DM: Diabetes Mellitus
DMT: Divalan Metal Taşıyıcı
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
Fe: Demir
FeBK: Demir Bağlama Kapasitesi
GGT: Gama Glutamiltransferaz
HAMP: Hepsidin Antimikrobial Peptit
Hb: Hemoglobin
HBV: Hepatit B Virüsü
HCP: Hem Taşıyıcı Protein
HCV: Hepatit C Virüsü
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HFE: İnsan Hemostatik Demir Regülatörü Proteini
HIF 1: Hypoxia-Inducible Factor 1
HIV: Human İmmunodeficiency Virus
HT: Hipertansiyon
IL: İnterlökin
IRE: İron Responsive Element
IRP: İron Regulatory Protein
LDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LEAP-1: Liver-Expressed Antimicrobial Peptide-1
MR: Manyetik Rezonans
NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NASH: Non-Alkolik Steatohepatit
NAYK: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer
NAYKH: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NCAN: Neurocan
NK: Naturel Killer

OR: Odds Ratio
P: Fosfor
PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PLT: Trombosit Sayısı
PNPLA 3: Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3
PPP1R3B: Protein Phosphatase 1 Regulatory Subunit 3B
PPAR alfa: Peroksizom Prolifetörü ile Aktive Olan Reseptör Alfa
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
SMAD: Mothers Against Decapentaplegic
SREPB-1C: Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1
TEMED: Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği
Tf: Transferrin
TfR: Transferrin Reseptörü
TGF-B: Dönüştürücü Büyüme Faktörü B
TM6SF2: Transmembrane 6 Superfamily 2
TNF alfa: Tümör Nekrozis Faktör
UDKA: Ursodeoksikolik Asit
USG: Ultrasonografi
VDR: Vitamin D Reseptörleri
VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
1,25(OH) D: 1,25 Dihidroksikolekalsiferol, Kalsitriol
25(OH)D: 25 Hidroksikolekalsiferol, Kalsidiol

GİRİŞ VE AMAÇ

Yağ dokusu farklı organlarda farklı metabolik etkilere neden olan aktif bir endokrin dokudur (1). Yağ dokusu vücudumuzdaki birçok organda olduğu gibi karaciğerde de çeşitli sebeple bağlı olarak artış gösterebilir. Karaciğer yağlanması; alkol veya alkol dışı sebeplerle karaciğerin toplam ağırlığının %5 inden fazlasını yağ hücrelerinin oluşturduğu durumdur (2).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ilk kez 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Belirli miktarda alkol almayan kişilerde (kadınlarda 20 g etanol/gün, erkeklerde 30 g etanol/gün) (3) de karaciğer biyopsisinde alkole bağlı karaciğer hastalığındaki bulguların olduğunu görülmüştür. Non-alkolik steatohepatit (NASH) ismi ile tariflenmiştir. Daha sonra bu hastaların bazılarında hepatit gelişmediği fark edilmiş olup non alkolik yağlı karaciğer terimi ortaya çıkmıştır. Bu yüzden histolojik açıdan NAYKH, non alkolik yağlı karaciğer (NAYK) ve NASH olarak sınıflandırılır. Bu iki grup arasındaki esas fark, NASH'da karaciğer biyopsisine bakıldığında hepatik inflamasyonun yanında fibrozisin görülmesidir (4).

Aslında günümüzde bile NAYKH'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Kabul gören çalışmalarda iki darbe teorisi ön plandadır. Trigliseridlerin yıkımı ile ortaya çıkan serbest yağ asitleri karaciğerde birikmesi ve bu biriken ilk lezyonların üzerine oksidatif stres ile inflamasyon sürecinin başlaması suçlanmaktadır. Bazı teorilere göre özellikle son zamanlarda ilk darbenin ortaya çıkmasında insülin direncinin primer rol oynadığı ileri sürülmektedir. İnsülin direnci hiperinsülinemiye de yol açarak çeşitli yollarla karaciğerde steatozu yani yağlanmayı başlatır (8). Steatoz gelişiminden sonra oksidatif stres ve bazı proinflamatuvar sitokinler de rol alarak karaciğerde inflamasyon, fibrozis ve siroz gelişimine neden olmaktadır

(9). Oksidatif stres ve inflamasyona yol açabilecek pek çok nedenin aynı zamanda NAYKH'ye de neden olabileceği ön görülmektedir.

D vitamini, kemik homeostazındaki rolünün dışında birçok sistemde de olumlu etki gösteren bir hormondur; bağışıklık sistemini modüle ettiği, karaciğerde anti-inflamatuar ve anti-fibrojenik yolları indüklediği gösterilmiştir (10-13). Ayrıca D vitamininin trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β) gibi profibrotik araçların hepatik ekspresyonunu önemli ölçüde baskıladığı gösterilmiştir (10,12). Aynı zamanda D vitamini insülin duyarlılığının etkili bir modülatörü olarak önerilmiş ve düşük D vitamini seviyeleri ile insülin direnci, obezite varlığı ve tip II diabetes mellitus (DM) arasında sıkı bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (14-17). Patogenezi ne olduğu tam olarak açıklanamamış da olsa bazı meta-analizlerden elde edilen veriler, düşük D vitamini seviyeleri ile NAYKH arasında bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir (18).

Demir (Fe) insanlar ve birçok canlı yaşamı için gerekli önemli bir elementtir. Oksidatif stres ve inflamasyonu artıran faktörlerden birisi de aşırı demir birikmesidir (19). NAYKH'deki patogeneze insülin direnci ve oksidatif stres, inflamasyonun sorumlu olduğu düşünüldüğünde her iki basamağın gelişmesinde de artmış demir düzeyinin sorumlu olduğunu destekleyen (20-22,77,78) ve desteklemeyen çalışmalar mevcuttur (23-25,79). Demir fazlalığı ile NAYKH arasındaki bu ilişki aslında net olmamakla birlikte yapılan birçok çalışmaya göre bu tutarsız sonuçlar bizlere NAYKH'de serum demir parametrelerin artabileceğini ancak tam olarak artan demir birikiminin NAYKH'nin tipik bir göstergesi olmadığını düşündürmektedir. NAYKH hastalarında görülen hiperferritinemi karaciğerdeki nekroinflamasyonun spesifik olmayan bir etkisi olarak kabul edilmiştir (26,27). NAYKH ile demir birikimi arasındaki neden sonuç ilişkisi net olarak aydınlatılamamıştır.

Büyük oranda karaciğerde sentezlenen hepsidin ise, demir metabolizmasında düzenleyici rolü olan ve bunun yanında antimikrobiyal aktivitesi de bulunan peptid hormondur. Bağırsaktan demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını düzenleyerek demir metabolizmasına etki etmektedir. Aynı zamanda inflamasyonda serum demir düzeyini düşürerek ve mikroorganizma membranında hasara yol açarak antimikrobiyal etkisini göstermektedir (28,29). Diğer bir yandan inflamasyon ve enfeksiyon varlığında bazı sitokinler aracılığı ile hepsidin sentezi uyarılarak hızla arttığı gösterilmiştir (30). Yapılan bazı çalışmalarda NAYKH'de de hepsidin seviyeleri yüksek tesbit edilmiş (31) fakat hangi yolla olduğu net bir şekilde aydınlatılamamıştır.

Hepsidin ve D vitamini eksikliđinin inflamasyon üzerine etkisinin benzer olduđu dűşünülererek bazı çalıřmalar yapılmıřtır. Çeřitli hastalıklarda D vitamini eksiliđinde hepsidin dűzeylerinde artıř meydana geldiđi gűrűlműř, D vitamini tedavisi ile hepsidin sentezinde azalma olduđu gűzlenmiřtir (32).

NAYKH hastalarında D vitamini eksikliđinin hangi patofizyolojik yolak ya da yolaklarla NAYKH'ye katkı sađladıđı henűz aydınlatılamamıřtır. Bu alıřmada NAYKH patogenezinde rol aldıđı űnesűrűlen D vitamini eksikliđinin NAYKH ile etiyopatogenetik iliřkisini irdeleme adına ultrasonografi (USG)'ye gűre hepatosteatozu olan hastalar ve kontrol grubunda hepsidin ve D vitamini dűzeyleri ve birbiri ile iliřkisi arařtırılmıřtır.



GENEL BİLGİLER

NON-ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI

Karaciğer Yapısı

Karaciğer, karın sol üst bölümünde yer alan 1000-1500 gr ağırlığında olan en büyük iç organımızdır. Portal ven ve hepatik arter karaciğere kan akımından sorumludur. Her birinde ortasında santral ven ve etrafında sıralanan portal alanlar bulunan lobüllerden oluşur. Karaciğere gelen kan, hepatik arter ve portal venin bulunduğu zon 1 denilen alandan sinuzoidler aracılığıyla ile zon 3'te bulunan hepatik venlere doğru iletilir.

Başta hepatositler olmak üzere stellat hücreleri, Kupffer hücreleri, safra yolu hücreleri, damar yapıları, destekleyici hücreler karaciğerin yapısını oluşturur. Bu hücrelerin görevleri arasında besinlerin düzenlenip sentezlenmesi, safra döngüsü, vücuttan zararlı maddelerin uzaklaştırılması, lipit yapılı maddelerin taşınması, serum protein ve büyüme faktörlerinin sentezi gibi birçok şey sayılabilir. Karaciğerin bütün görevleri düşünüldüğünde hayati önem taşıyan bir organ olduğu kesin olan bir gerçektir (33).

Tanımı

Yağ dokusu farklı organlarda farklı metabolik etkilere neden olan aktif bir endokrin dokudur (1). Yağ dokusu vücudumuzdaki birçok organda olduğu gibi karaciğerde de çeşitli sebeplere bağlı olarak artış gösterebilir. Karaciğer yağlanması; alkol veya alkol dışı sebeplerle karaciğerin toplam ağırlığının %5 inden fazlasını yağ hücrelerinin oluşturduğu durumdur (2). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ilk kez 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Belirli miktarda alkol almayan kişilerde (kadınlarda 20 g etanol/gün,

erkeklerde 30 gr etanol/gün) (3) de karaciğer biyopsisinde alkole bağlı karaciğer hastalığındaki gibi bulguların olduğunu görülmüştür. "Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)" ismi ile tariflenmiştir. Daha sonra bu hastaların bazılarında hepatit gelişmediği fark edilmiş olup non alkolik yağlı karaciğer terimi ortaya çıkmıştır. Bu yüzden histolojik açıdan NAYKH, non alkolik yağlı karaciğer (NAYK) ve NASH olarak sınıflandırılır. Bu iki grup arasındaki esas fark, NASH'da karaciğer biyopsisine bakıldığında hepatik inflamasyonun yanında fibrozisin görülmesidir (4). NAYKH, basit yağlanmadan steatohepatite, fibroze, siroz ve ileri evre karaciğer hasarı, hepatoselüler karsinoma kadar ilerleyebilen geniş bir yelpazeye neden olabilmektedir (34).

Epidemiyoloji

NAYKH'nin tanısını net olarak ortaya koyan tanısal bir test olmayışı, genellikle asemptomatik seyretmesi, tanıda kullanılan karaciğer biyopsisinin invaziv ve maliyetli oluşu gibi nedenlerden dolayı aslında hastalığın prevalansı konusunda zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden hastalık prevalansı genel popülasyonda %6 ile %35 arasında değişmekle birlikte NASH sıklığı ise %3-5 arasındadır (35). NAYKH, genelde kadınlarda daha fazla görülmekle birlikte 50-60 yaş arasında daha sık karşımıza çıkmaktadır (36-37-38).

Tüm dünyada yaygın olan NAYKH'nin sıklığı giderek artmakta olup asemptomatik karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan hastaların %90'ının nedeninin karaciğer yağlanması olduğunu söyleyen çalışmalar vardır. Buna dayanarak kriptojenik siroz hastalarında altta yatan nedenin NAYKH olduğu düşünülmektedir (39). Karaciğer transplantasyon endikasyonları arasında 3.sırada olan NAYKH gelecekte ilk sırada yer alabileceği tahmin edilmektedir. Dünyada en az 2 milyon insanın yağlanmadan dolayı siroz gelişeceği düşünülmektedir (40). Bunun bir nedeni olarak giderek artan obezite, hiperlipidemi, tip II diabetes mellitus ile NAYKH arasında ilişkinin olduğu söylenebilir. Hatta tek başına obezitenin insanlarda NAYKH prevalansını 4,6 kat artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (41-42). Obezite, metabolik sendrom ve tip II DM'si olanlarda ise NAYKH görülme sıklığı %70'in üzerine çıkabilmekte ve dünya çapında en yaygın kronik hepatopatiyi temsil eder hale gelmektedir (82-83). NAYKH'nin metabolik sonuçları gerçek anlamda ciddi bir tehlike haline gelmiştir. Genel popülasyonda artık kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (84,85). Bu durum gelecek için endişe vermektedir.

Etiyoloji ve Predispozan Faktörler

Genelde yapılan çalışmalarda (43) kadınlarda daha sık NAYKH karşımıza çıksa da bunu desteklemeyen çalışmalar (44) da mevcuttur. Bu yüzden cinsiyet ile NAYKH arasındaki ilişki tam olarak net değildir. Her iki cinsiyette de yaşla birlikte hastalık sıklığı artmaktadır. Erkeklerde özellikle 50-60 yaş arasında daha sık karşımıza çıkmaktadır (36-37-38).

Etnik köken ve genetik de NAYKH'yi etkileyen faktörlerdendir. Bazı genetik kökenli çalışmalara göre %27 oranında patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3), neurocan (NCAN), transmembrane 6 superfamily 2 (TM6SF2), protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B (PPP1R3B) gibi genlerde hepatosteatozun aktarıldığı kanıtlanmıştır. Bunların dışında bazı genlerin de karaciğer yağlanması ile ilişkisi gösterilmiştir (45,46).

Obezite, hiperlipidemi, tip II diabetes mellitus ile NAYKH arasında çok güçlü bir ilişki olduğu söylenebilir. Hatta sadece obezitenin insanlarda NAYKH prevalansını 4,6 kat artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (41-42). Obezitenin giderek sıklığının da arttığı düşünüldüğünde tek başına bile NAYKH için çok büyük bir risk oluşturmaktadır. Wanless ve Lentz'in yaptığı bir çalışmaya göre normalde NASH %2,7 görülmekte iken obezlerde bu oran %8,5'e çıkmaktadır (47). Hatta yağlanmanın dağılımı dikkate alındığında abdominal obezitenin yağlanmanın sıklığını ve miktarını artırdığı gösterilmiştir (48).

İnsülin direnci karaciğer yağlanmasının oluşmasında çok önemli temel bir nedendir. Bugianesi ve arkadaşlarının (86) yaptığı bir çalışmaya göre tek başına insülin direncine sahip hastalarda dahi karaciğer yağlanması sıklığında artış olduğu görülmüştür. NAYKH hastalarının %20-45'inde tip II DM'ye rastlanmıştır. Diyabetik hastaların da yaklaşık %50'sinde NAYKH karşımıza çıkmaktadır. Özellikle fibrozis için diyabet risk oluşturmaktadır. Obezite, metabolik sendrom ve tip II DM'si olanlarda ise NAYKH görülme sıklığı %70 in üzerine çıkabilmektedir. %15-20'sinin de siroza kadar ilerlediği görülmüştür (49).

Hiperlipidemisi olan hastalarda diğer insanlara göre NAYKH görülme sıklığı 5,6 kat fazladır (50). Ayrıca yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesinin düşüklüğü de yağlanmada etkilidir. İnsülin direnci, tip II DM, hiperlipidemi, düşük HDL seviyesi, özellikle abdominal obezite, hipertansiyonun görüldüğü metabolik sendrom NAYKH ile yakından ilişkilidir (51).

Bunların dışında da abetalipoproteinemi, adipoz dokunun yokluğu, Wilson hastalığı, hipopituitarizm, Reye Sendromu gibi metabolik ve doğumsal hastalıklarda, human immunodeficiency virus (HIV), hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonlarında, jejunuileal bypass öyküsü olanlarda, total parenteral solüsyon ile beslenenlerde, hızlı bir şekilde haftada 1,5 kg ya

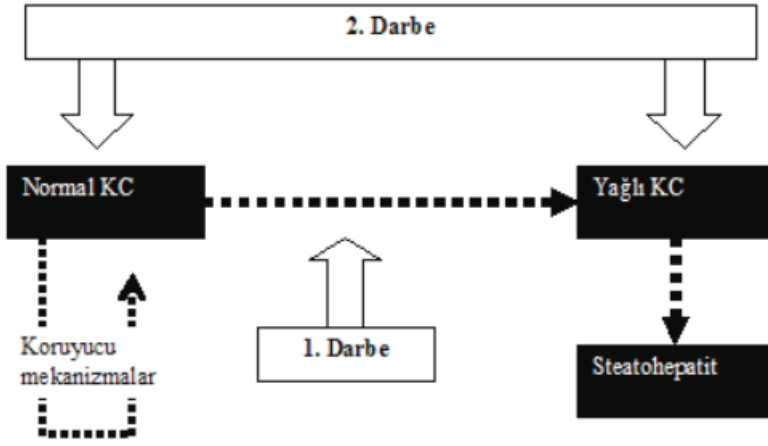
da ayda 8-10 kg'dan fazla kilo verenlerde de karaciğer yağlanması görülmektedir. Ayrıca bazı kimyasal maruziyetlerde ve ilaçlarda (kortikosteroidler, valproik asit, aspirin, metotreksat, tamoxifen, nükleozid analogları, diltiazem) da karşımıza çıkmaktadır (52).

Patogenez

Yapılan birçok çalışmaya rağmen hala NAYKH patogenezini tam olarak aydınlatılamamıştır. Normalde serbest yağ asitleri yağlanmaya neden olmadan karaciğer ile adipoz doku arasında dolaşır. Trigliseridlerin yapıtaşısı olan serbest yağ asitlerinin karaciğere gelmesi birkaç farklı yolla mümkündür. Bunlardan biri tükettiğimiz besinlerdeki trigliseridlerdir. Şilomikrona dönüştürülen trigliserid, lipoprotein lipaz enzimi ile sindirilip karaciğere taşınır. Diğer yol periferik adipoz hücreleridir. Bu hücrelerdeki trigliserid, hormon hassas lipaz enzimi ile yine serbest yağ asitlerine dönüştürülerek karaciğere gelir. Bir de fazla miktarda alınan karaciğerde glikojen şeklinde depolanan glukoz ve aminoasitlerden yağ asit sentezi karaciğerdeki yağ asidi miktarını artırmaya katkıda bulunur. Artan yağ asitlerinden ya trigliserid sentezlenip çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ile periferdeki adipoz hücrelerine taşınır ya da mitokondride beta oksidasyona uğrarlar. Bu yol sonucunda açığa çıkan asetik koenzim A gibi ürünler açığa çıkar ve enerji oluşturmak için farklı mekanizmalara uğrar. Bütün bu yağ asit döngüsünde farklı kontrol noktaları olup en başta insülin, glukogon, büyüme hormonu, kortizol, adrenalin ve noradrenalin gibi hormonlar tarafından düzenlenmektedir. İnsülin; hormon hassas lipazı baskılayarak yağ asit oluşumunu ve karaciğere gelmesini engeller, aynı zamanda lipoprotein lipazı uyarır, mitokondriyal beta oksidasyonunu inhibe eder, glukozdan yağ asidi sentezini ve glikolizi uyarır (53).

Bu yağ asit sentez ve yıkım arasındaki denge bozulursa ya da sağlanamazsa bu durum karaciğerde yağ birikmesine neden olacaktır. Fakat şu anda kabul gören görüşe göre her yağlanma karaciğerde hasar ile sonuçlanmamaktadır. Serbest yağ asit oksidasyonu artması, lipidlerin peroksidasyonu, oksijen radikalleri, sitokinler gibi diğer etkenler üzerine eklenmesi ile hepatosit hasarının oluşmasına yol açarlar (54).

1998 yılında Day ve James tarafından iki kademeli (two-hit) hipotez ortaya konmuştur. Buna göre ilk kademe steatoz oluşumu ikinci kademe ise çeşitli yollarla hepatosit hasarı oluşmasıdır (55-56).



Şekil 1: NAYKH ve two-hit Hipotez

Steatoz gelişiminde primer neden olarak insülin direnci sorumlu tutulmaktadır. İnsülin direnci hem periferde fazla yağ asitlerin oluşumuna ve karaciğere gelmesine sebep olurken hem de hiperinsülinemiye neden olur. Hiperinsülinemi periferde lipolizi artırır, lipoprotein lipazı da uyarır. Ayrıca glikolizi artırır trikarboksilik asit döngüsünü aktive ederek malonil-CoA'yı artırır. Bu da serbest yağ asitlerinin taşımada görevli karnitin üzerinden mitokondriye gelmesine ve beta oksidasyona uğramasına engel olur. Karaciğerden de trigliserid şeklinde tekrar dolaşıma verilmesini önler (52). Bunun sonucunda hepatosteatoz gelişir.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi ile karaciğere gelen serbest yağ asidinin artmasında 'sterol regulatory element-binding protein 1'in (SREBP-1c) ve bazı transkripsiyon faktörlerinin de rolü vardır. SREBP-1c de novo lipogenezi uyarıp malonil coA yı artırır ve karaciğerde trigliserid birikimine yol açarlar. Kennedy yolu ile farklı yollardan söz edilse de henüz net değildir (87-88).

İkinci kademedede yağlanmanın ardından hepatosit hasarı gelişmesinde oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve sitokinler rol oynamaktadır. İnflamasyonun gelişmesi ve hasarın ilerlemesi söz konusudur. NASH'de oksidatif stres; adenosin trifosfat (ATP), nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) ve glutasyon tükenmesi yoluyla ve hepatositlerdeki deoksiribo nükleik asit (DNA), lipidler ve proteinlere doğrudan zarar vererek hücre ölümüne yol açar (75). Oksidatif stres; inflamasyon ve hücre ölümü ile karakterize olan steatohepatiti güçlendirmekle kalmaz, aynı zamanda apolipoprotein B100'ün (ApoB100) artan degradasyonuna neden olarak çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) salgılanmasını önleyip steatozu da artırabilir (76).

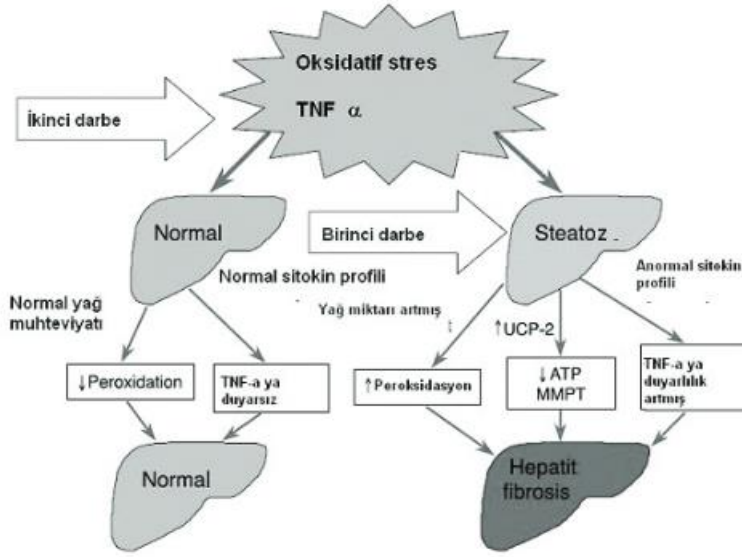
Yağ asitlerinin oksidasyona uğrayabileceği hücre içi diğer bir yer de peroksisomlardır. Burada özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu da çeşitli mekanizmalar ile

süperoksit anyonu ve yine hidrojen peroksit ortaya çıkar. Açığa çıkan bu reaktif oksijen türleri (ROS) lipid peroksidasyonuna, mitokondriyal hasara, proinflatuvar sitokin salınmasına neden olur. Artan insülin miktarı ve insülin direnci mitokondriyal beta oksidasyonun azaltırken mikrozomal beta oksidasyonunu uyararak oksidatif strese ve hücre hasarına katkı sağlar (57-59). Oksijen radikalleri ve yağlanmaya bağlı aynı zamanda bağırsaktaki geçirgenliğin artması sonucunda proinflatuvar sitokinlerin üretimi ve salınımı artar. Özellikle tümör nekrozis faktör (TNF alfa), transforming growth faktör beta (TGF beta), interlökin-8 (IL-8), interlökin-6 (IL-6), Fas ligand bu konuyla ilgili suçlanmaktadır. Ayrıca kompleman sisteminin, doğal öldürücü (NK) hücrelerin de inflamasyonda rolleri bulunmaktadır (60).

Karaciğerde fibrozisin oluşmasından sorumlu tutulan stellat hücreleri, disse aralığında yer alan sitokin, büyüme faktörleri ve kollajen sentezleyen hücrelerdir. Daha çok zon III'te aktivasyon gösterirler. Kupffer hücreleri ile birlikte TGF-1 beta salınımında rol oynarlar. Fibrozisin derinleşmesine ve IL-6, IL-8, IL-11 gibi sitokinlerin ve enzimlerin de salgılanmasına neden olur (67-68). Hiperinsülinemide bakılan stellat hücrelerinde TGF-beta'nın ve bazı büyüme faktörlerinin arttığı gösterilmiş olup fibroziste insülin seviyelerinin de direkt etki ettiği söylenmiştir. Bu gelişen fibrozis, immun yanıtlar ve hepatosit hasarı sadece yağlanma, akut inflamasyon değil aynı zamanda siroz ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi sonuçlara da yol açabilirler (69-70).

Peroksizom proliferasyonu ile aktive olan reseptör alfa (PPAR alfa), peroksizomal beta oksidasyonunda hız sınırlayıcı enzimlerin seviyelerini negatif yönde kontrol eden bir transkripsiyon faktörüdür. Mitokondriyal beta oksidasyonunda da bazı noktaları düzenleyerek kritik rol oynar (61-62). Ayrıca sistemik inflamasyonda anti iflamatuvar aktivitesi bulunmaktadır. Bazı yapılan çalışmalarda IL-6 üzerine negatif etkisi olup etkisini azalttığı gözlemlenmiştir (63).

TNF alfa, hücre proliferasyonu, proinflatuvar yanıt oluşumunda, apoptoz ve nekrozda rol alan bir sitokindir. IL-6, IL-8 gibi proinflatuvar mediatörlerin salınmasına izin verir. Sinyal yolları kullanarak ROS üretimine de neden olur (64,65,66). Bu şekilde de NAYKH gelişimini kolaylaştırır.



Şekil 2: NAYKH'de Patogenez

Oksidatif stres ve inflamasyona yol açabilecek pek çok nedenin aynı zamanda NAYKH'ye de neden olabileceği ön görülmektedir. Oksidatif stres ve inflamasyonu artıran faktörlerden birisi de aşırı demir birikmesidir (19). Demirin zararlı etkisi, genelde hücre hasarla sonuçlanan toksik radikallerin oluşumuna yol açmasına bağlanmaktadır. Bazı kaynaklara göre vücut demirinin azaltılması insülin duyarlılığını geri kazandırdığı ve tip II DM, kardiyovasküler hastalık ve ayrıca ileri karaciğer hastalığı gibi komplikasyonların başlamasını geciktirdiğini göstermektedir. Bozulmuş demir atılımı, hepsidin, ferroportin gibi demir düzenleyicileri ile transferrin reseptörü, ferritin ve bakır üzerinde etkili olduğu görülen iltihaplanma ve metabolik düzensizliklerle ilgili olabilir (72). NAYKH'deki patoloji ile demir birikimi arasındaki bu ilişkiyi destekleyen çalışmalar (20-22,77,78) ve desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (23-25,79). Bu tutarsız çalışmalar bizlere NAYKH ile demir birikimi arasındaki ilişkinin tam olarak aydınlatılamadığını göstermektedir. Aynı zamanda aşırı demir yüklenmesinin NAYKH'da daha ileri karaciğer hasarı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar olsa da bunun oluşabileceği mekanizmalar da hala belirsizliğini korumaktadır (73-74). Hepsidin, bağırsaktan demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını negatif yönde düzenleyerek demir metabolizmasına etki etmektedir. İnflamasyon ve enfeksiyon varlığında bazı sitokinler aracılığı ile hepsidin sentezi uyarılarak hızla arttığı gösterilmiştir (30). Yapılan bazı çalışmalarda NAYKH'de de hepsidin seviyeleri daha yüksek tesbit edilmiş (31) fakat yine hangi yolla olduğu hala net bir şekilde aydınlatılamamıştır.

D vitamini, bağışıklık sistemini modüle ettiği, karaciğerde anti-inflamatuar ve anti-fibrojenik yolakları indüklediği gösterilmiştir (10-13). Ayrıca D vitamininin trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β) gibi profibrotik araçların hepatik ekspresyonunu önemli ölçüde baskıladığı gösterilmiştir (10,12). Aynı zamanda D vitamini insülin duyarlılığının etkili bir modülatörü olarak önerilmiş ve düşük D vitamini seviyeleri ile insülin direnci, obezite varlığı ve tip II DM arasında sıkı bir ilişki olduğunu görülmüştür (14-17). Patogenezi ne olduğu tam olarak açıklanamamış da olsa bazı meta-analizlerden elde edilen veriler, düşük D vitamini seviyeleri ile NAYKH arasında bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir (18,80). Ancak literatürler arasında tutarsız sonuçlar gösterilmiştir (81). D vitamini ve NAYKH arasındaki ilişki ile ardındaki patofizyolojinin henüz tam olarak aydınlatılamamış olması güncel bilimsel araştırmalarda bu durumu sıcak bir konu haline getirmektedir.

Klinik

NAYKH'de spesifik bir klinik olmamakla birlikte genelde hastalar asemptomatiktir. Kriptojenik sirozun da büyük bir kısmının altta yatan nedeninin karaciğer yağlanması olduğu düşünülmektedir (39).

Hastalarda halsizlik, sağ üst kadrın ağrısı, dolgunluk hissi gibi şikayetler gözlenebilir. Fizik muayenede karşımıza çıkan en sık bulgu %75 oranıyla hepatomegali olup splenomegali de görülebilir (89). Hatta NASH ilerledikçe siroz bulguları ve komplikasyonları da karşımıza çıkabilir.

Labaratuvar Bulguları

Hastalar genelde labaratuvarında ilk bulgu olarak karşımıza karaciğer enzim yükseliği ile gelmektedirler. Hatta tek bulgu olarak da görülebilirler. Bu artış hafif ve orta derecede olup 5 katını geçmemektedir. Çoğunda aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz (AST/ALT) oranı 1'den küçüktür. Fakat NAYKH ilerledikçe bu oran tersine dönebilir. Fibrozusun ilerlediğine dair ip ucu verebilir (90).

Bazılarında serum alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamiltransferaz (GGT) enzimleri, billirubin değerleri de az da olsa yükselebilir. Fakat hiçbir labaratuvar değeri NAYKH'ye özgü değildir. Hastalık ilerledikçe karaciğer sentez işlevini gösteren albümin değerinde düşüklük, trombosit sayısında düşme, pıhtılaşma zamanında uzama gibi testler de bozulabilir (91,92).

NAYKH'de tanı koyma aslında bir dışlanma kriteridir. Tanı koyarken öncelikle serolojik testlere (Hbs Ag, Anti Hbs, Anti Hbc, Anti HCV), otoantikörlara, demir ile bakır profiline, biyokimya testlerine de bakılıp diğer hastalıkların ekarte edilmesi gereklidir. Özellikle hepatit C enfeksiyonu ile benzer histopatolojiye olduğu göz önünde bulundurularak dikkatli olunmalıdır (93-94).

Görüntüleme Yöntemleri

NAYKH için ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) ve yeni kullanılmaya başlanan farklı görüntüleme yöntemleri mevcuttur. Bu yöntemler karaciğer parankiminde artan yağ birikimini gösterebilir ancak NAYKH/NASH ayırımı için invaziv işlemler dışında kullanılabilen yöntem yoktur (4). Ek olarak, NAYKH'nin radyolojik özellikleri spesifik olmayabilir ve bu da farklı radyologlar arasında farklı yorumlara da yol açabilir.

USG, kullanımı pratik, radyasyon olmadan ses dalgalarının kullanıldığı hem tanıda hem de tedavide girişimsel işlemlerin yapılabildiği avantajlı, birçok hastalıkta sık olarak kullanılan ve son zamanlarda tıpta büyük ilerleme sağlayan bir yöntemdir. Diğer yöntemlere kıyasla oldukça ulaşılabilir ve ucuzdur.

Karaciğer hepatosit hücrelerin %20-30 unda yağlanma olduğunda USG ile tanı koyulabilir. Yalnız tam olarak etioloji açısından net bilgi veremeyip bazı hastalıklarla da karıştırılabilir. Normalde USG'de karaciğeri, dalak ve böbrek ile kıyas ederek orta homojen olarak görmemiz gerekir.

Tablo 1. NAYKH'de USG ile Derecelendirme

Grade I (hafif)	ekojenite hafif yaygın artmış, diyafram ve karaciğer içi damar duvarı sınırları normal
Grade II (orta)	ekojenite yaygın orta derecede artmış, diyafram ve karaciğer içi damar duvar sınırları bulanıklık, hafif silinme
Grade III (ileri)	ekojenite belirgin artış, diyafram ve karaciğer içi damar duvarı sınırları tamamen silinme, sağ lob posterior da silinme (95,96)

BT, radsasyon kullanılarak soğurma işlemi sayesinde görüntü elde edilen karaciğer patolojilerinde de sıkça kullanılan bir yöntemdir. Hepatosteatozu göstermede hem kontrastlı hem kontrastsız BT kullanılabilir olsa da en doğru görüntü kontrast verilmeden çekilen görüntüdür. BT'de hepatosteatoz varlığındaki esas görünüm hipodensite yani karaciğer parankiminin düşük dansiteli olmasıdır. Yağlanma miktarı artıkça dansite azalır (96-98).

MR, radyofrekans dalgaların kullanıldığı dokulardaki protonların yer değiştirmesi ile görüntü elde edilen bir yöntemdir. Radyasyon olmadan karaciğer yağlanmasının tanısında kullanılan bu yöntemde T1 çekimde sinyalde azalma görülür. MR spektroskopisi ile kantitatif olarak değerlendirilme mümkün olsa da USG'ye kıyasla pahalı ve ulaşılması daha zor bir yöntemdir (99).

Yeni kullanılan MR elastografi, dokuların elastisitesini ölçerek tanıda yardımcı olmaktadır. Fakat tam olarak görüntüleme yer edinebilmiş değildir. Bu yöntemde elde edilen dalgalar yumuşak yani elastisitesi yüksek olan dokularda yavaş ilerlerken sert dokularda daha hızlı ilerleyerek görüntü elde edilir. Elde edilen verilere göre NAYKH'de fibrozis gelişmeden önce steatohepatitte bile karaciğerdeki sertlik değişeceğinden bu görüntü tanıda yardımcıdır. Fakat alkolik karaciğer yağlanmasında karaciğerin elastisitesinde değişiklik olmadığı bulunmuştur. Bu durumun ayırıcı tanıda bizlere bu yöntemin kullanılabileceğini düşündürmektedir (100-102).

Histoloji

Biyopsi, NAYKH'de tanıda ve prognozu belirlemede en duyarlı yöntemdir. Histolojik olarak biyopside steatoz, inflamasyon ve fibrozis değerlendirilebilir. Basit yağlanmayı NASH'den ayırabilen tek güvenilir yoldur. %5 hepatosteatozun yanında inflamasyon ve balonlaşma görülürse NASH tanısı konur (4,103).

Steatoz; NAYKH'de tipik olarak genelde makroveziküler şekildedir. Ancak küçük ve büyük damlacıkların bir karışımı (medio-veziküler steatoz) şeklinde de olabilir. Makroveziküler steatozda, lipid vakuol görünümünde hepatositin neredeyse tamamını doldurur ve çekirdeği yana doğru iter. En uçta, bu hücreler adipositlere benzeyebilir. Daha çok zon 3'te belirgin olan yağlanma görülen hepatositler, nötrofil hücreleri ile etrafı sarılmış ve diğer normal hücrelere göre daha büyüktür. Bu hepatositlerin yanında hücrelerde şişme, balonlaşma, çevresinde fibrozis görüntüsü ve mallory hyalin birikimi de yer alabilir. Karaciğerdeki hasar ilerledikçe steatoz da hepatositlerde ilerler fakat siroz geliştiğinde artık steatoz genellikle gözlenemez (104,105).

Steatozun derecelendirilmesi için kolay değerlendirme kullanılır. Sadece makro ya/ya da mediovesiküler steatozları hesaplar ve steatotik vakuollü hepatositlerin yüzdesini değerlendirir. Derece 0 hepatositlerin %5'inden azında yağ mevcutken, steatoz derece 1'de steatotik hepatositlerin %33'ünden daha azında mevcuttur. Derece 2 %33 ile %66 arasında steatotik hepatosit varlığı olup derece 3'te bu oran en az %66 ve üzerinde demektir (106).

İnflamasyon; NAYKH'de tipik olarak genelde lobuler tutulumdadır. Az da olsa portal alanda da inflamasyon olabilir. Polimorf nüveli lökosit hücrelerin etrafını sardığı hepatositlerde mallory hyalin birikimi de görülür. Lobul görüntüsü veren nötrofiller tanı koymada yardımcıdır. Lobüler inflamasyon, bazen hepatosit kaybından dolayı lenfositler ve makrofajlar gibi küçük inflamatuvar hücreleri de içerir. Fakat NAYKH'de lobüler inflamasyon genellikle hafiftir. Eğer bu görüntü çok görülüyorsa alkol ya da ilaç toksisitesi gibi başka nedenler akla gelmelidir (107).

Balonlaşma, karaciğer yağlanması başka bir önemli tanısal özelliğidir. Bu hepatositler balon şeklinde olan berrak, vakuolar olmayan azalmış bir sitoplazmaya sahiptirler. 3.zonda steatotik hepatositlerin yanında bulunurlar. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar immün boyama kullanarak ya da elektron mikroskopunda balonlaşmış hepatositlerde normal hepatositlere göre sitokeratin 8/18'e karşı antikorlarla boyanmada önemli ölçüde azalma olduğu gözlemlenmiştir (108). Lobüler inflamasyon ve balonlaşma karaciğerdeki yağlanma ile birlikte NASH tanısı için hem gerekli hem de yeterlidir. Mallory cisimcikleri veya apoptotik cisimcikler de gözlenebilir, ancak bunlar hem NAYKH'ye spesifik değildir hem de nadir gözükmeyle birlikte daha çok hepatoselüler hasar ile ilişkilidir, kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir (109).

İnflamasyonun derecelendirilmesi için farklı değerlendirmeler kullanılmıştır. NASH klinik araştırma ağı (NASH CRN) tarafından yapılan bir değerlendirmeye göre belirli bir alandaki inflamatuvar odaklar sayısına göre 4 kademeli bir derecelendirme sistemi tanımlanırken, daha açık olması için 3 kademeli bir derecelendirme sistemi olan SAF (Steatoz, Aktivite, Fibrozis) da önerilmektedir. Balonlaşma kriteri ise NASH-CRN'de balonlaşmış hepatosit sayısına göre iken SAF skorunda hücre boyutuna göre değerlendirilir (110,111).

Fibrozis; NAYKH'de tipik olarak genelde zon 3'te perisinoidal ve perivenüler alanda görülür. Ayrıca kollajen doku periselüler dediğimiz yani bir hücrenin çevresinde de görülebilir. Buna 'chicken wire fibrozis' denir. Yağlanma ve inflamasyonun ilerlemesiyle portal ve santral alanlar arasında köprüleşme şeklinde fibrozis de görülür (112).

Fibrozis değerlendirilmesinde 4 evre kullanılırken periportal fibrozis görülürse evre 2, köprüleşme fibrozusu görülürse evre 3 olarak tanımlanırken siroz artık evre 4'tür. Ancak bazı

diğer değerlendirmelerde görülmüş ki periportal fibrozis gelişmeden dahi köprüleşme ve siroz gelişebilir. Bu yüzden sınıflandırmada periportal fibrozis 1c gibi alt gruba alınırken 2.evre köprüleşme olarak kabul edilmiş fakat aslında tam olarak netlik oluşturulamamış ve genel olarak NASH tanısında bir NAYKH aktivite skorlama (NAS) sistemi oluşturulmuştur. Kleiner ve arkadaşları tarafından yapılan bu skorlamada steatoz, inflamasyon ve hepatosit balonlaşma dikkate alınarak 14 kriter oluşturulmuştur. Fibrozis bu skorlamada kullanılmamıştır. 0'dan 8'kadar olan puanlamada 5 ile 8 arası NASH için muhtemel tanısal kabul edilmiştir (113).

Tanı ve Prognoz

NAYKH aslında bir dışlama tanısıdır. Öncelikle alkol tüketimi sorgulanması gerekir. Günlük alkol tüketimi erkeklerde 30g kadınlarda 20 gr geçmemesi gerekir. Hatta son çalışmalarda bu sınır 20/10 grama kadar çekilmiştir (3-114). Ayırıcı tanıda karaciğer hasarına yol açan diğer nedenlerden özellikle hepatitler için serolojik testler, otoimmün antikorlar, anti tripsin, demir ve bakır metabolizmasına yönelik testler, biyokimya ve hemogram tetkikleri mutlaka bakılmalıdır. Görüntüleme yöntemleri ile safra yolu ve diğer patolojiler de akılda tutulmalı ve dışlanmalıdır.

Tanı aldıktan sonra hastalığın nasıl seyredeceği konusu net değildir. Eğer etiyojideki risk faktörleri mevcut ise hastalık hızla ilerleyebilir ve yakın takip edilmesi gerekir. Histolojik olarak hasarın boyutu çok önemlidir. Sadece steatoz ile seyreden basit yağlanma dediğimiz durumda hastalık benign olarak seyreder ve kendini sınırlandırabilir. Bu hastaların %1,5'inde siroz gelişme ihtimali olup karaciğer hasarına bağlı ölümlerin %1 kadarına neden olurlar. Fakat inflamasyon, balonlaşma ve fibrozis de eklenirse hastalık siroza, kansere hatta ölüme kadar ilerleyebilir. NASH olan hastaların ise yaklaşık %20'sinde siroz görülebilmekle birlikte karaciğere bağlı ölümlerin de %5-13 üne sebep olmaktadır (34-107). Gelecekte risk faktörleri de düşünüldüğünde prevelansının daha da artacağı düşünülürse NASH ayırımının yapılması, doğru tanının konulması çok önemlidir, tedaviyi de şekillendirir.

Tedavi

Günümüzde hala NAYKH için kanıtlanmış kesin olarak kullanılan bir tedavi yoktur. Yararlı olduğu düşünülen tedavilerin başında genel yaşam değişikliği, kilo kaybı ve diyet gelmektedir. 6 ayda total vücut ağırlığının %10 kadarını ya da haftalık 0,5-1 kg vermek hedeflenmeli, hızlı kilo vermeden mutlaka kaçınılmalıdır. Çünkü hızlı kilo vermenin karaciğerde serbest yağ asitlerini artırdığı, yağlanmanın hızlandığı görülmüştür. Uygun kilo

verimi sađlanan hastaların zamanla karaciđer enzimlerinde dűzelme olduđu hatta histolojik olarak da hastalıkta gerileme gűsterilmiřtir (115-116). Diyet ieređinin yađ ve sukrozdan zengin olması yerine protein ve glikozdan zengin olması daha yararlı gibi gűrűnmektedir. Tedavide egzersizin kanıtlanmış bir etkinliđi olmasa da dűzenli yapıldıđında risk faktűrlerini iyileřtireceđinden uygulanması mantıklı gelmektedir.

Patogenez akla getirildiđinde insűlin direncine yűnelik ilaçların kullanılması tedavide űnemli bir yerinin olması gerektiđini gűstermektedir ve bu konuyla ilgili çalıřmalar yapılmaktadır. İnsűlin duyarlılıđını artıran pioglitazon gibi ilaçlar NAYKH'de kullanıldıđında karaciđer enzim deđerlerinde dűřme, hepatositlerdeki yađlanmada azalma, histolojik olarak dűzelme gűzlenmiřtir (117). Metformin grubu ise laktik asidoz yan etkisinden dolayı çok tercih edilmemekte fakat obez, insűlin direnci, tip II DM'deki yeri dűřűnűldűđűnde tedavide yararlı olabileceđi dűřűnűlmektedir. Daha geniř, kanıtlanmış çalıřmalara ihtiyaç var gibi gűrűnmektedir.

Hiperlipidemi ve kolesterol yűksekliliđi de etiyolojide yer aldıđından dislipidemi ilaçları diđer bir akla gelen tedavi seçeneđidir. Statin grubu kolesterol dűřűrűcű ilaçların hepatotoksik yan etkisi olduđundan kullanılmamaktadır fakat atorvastatin ile yapılan çalıřmada yađlanma için yararlı olabileceđi gűrűlműřtir. Peroksizom proliferetűri ile aktive olan reseptűr alfa (PPAR alfa), peroksizomal beta oksidayonunda hız sınırlayıcı enzimlerin seviyelerini negatif yűnde kontrol eden bir transkripsiyon faktűrűdűr. Hem mitokondriyal beta oksidayonunda hem de anti inflamatuvar olarak IL-6 űzerine negatif etkisi mevcuttur (61-63). NAYKH tedavisi için gemfibrozil ile yapılan çalıřmalarda bu yűzden umutlu olunsa da sonuçlar yine çeliřkilidir (118,119).

Safra asidi olan ursodeoksikolik asit (UDKA), hem insűlin duyarlılıđını artırdıđı hem de oksidatif stres űzerine antioksidan ve immun sistemi dűzenleyici rolű olduđuna dair gűrűřler olduđu için NAYKH'de tedavide yer alabileceđi konuřulmaktadır fakat çeliřkili sonuçlar elde edilmiřtir. Bir çalıřmada 166 hasta űzerinde UDKA tedavisi cevabına bakıldıđında plasebo koluna gűre fark bulunamamıřtır (120). Bařka bir çalıřmada ise NASH hastaların UDKA tedavisi ile karaciđer enzimlerinde dűzelme olduđu ancak fibrozis, inflamasyon gibi histolojik gűstergelerin iyileřmediđi gűzlemlemiřtir (121).

Birçok sistemik ve otoimmün hastalık tedavisinde de yararlı sonuçları olan D vitamininin, bađıřıklık sistemini modűle ettiđi, karaciđerde anti-inflamatuvar ve anti-fibrojenik yolakları indűklediđi gűsterilmiřtir (12,13). Patogenezi ne olduđu tam olarak açıklanamamıř da olsa bazı meta-analizlerden elde edilen veriler, dűřűk D vitamini seviyeleri ile NAYKH

arasında bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir (18). Henüz D vitamini tedavisi ile NAYKH'de düzelme olduğua dair kanıtlanmış bir sonuç olmayıp farklı sonuçlar olsa da bu konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. E vitamini kompleksi de antioksidan özellikte olup NASH hastalarında kullanıldığında olumlu sonuçlar elde edilmiştir (122). Fakat yine daha geniş çalışmalarla desteklenmeli gibi durmaktadır.

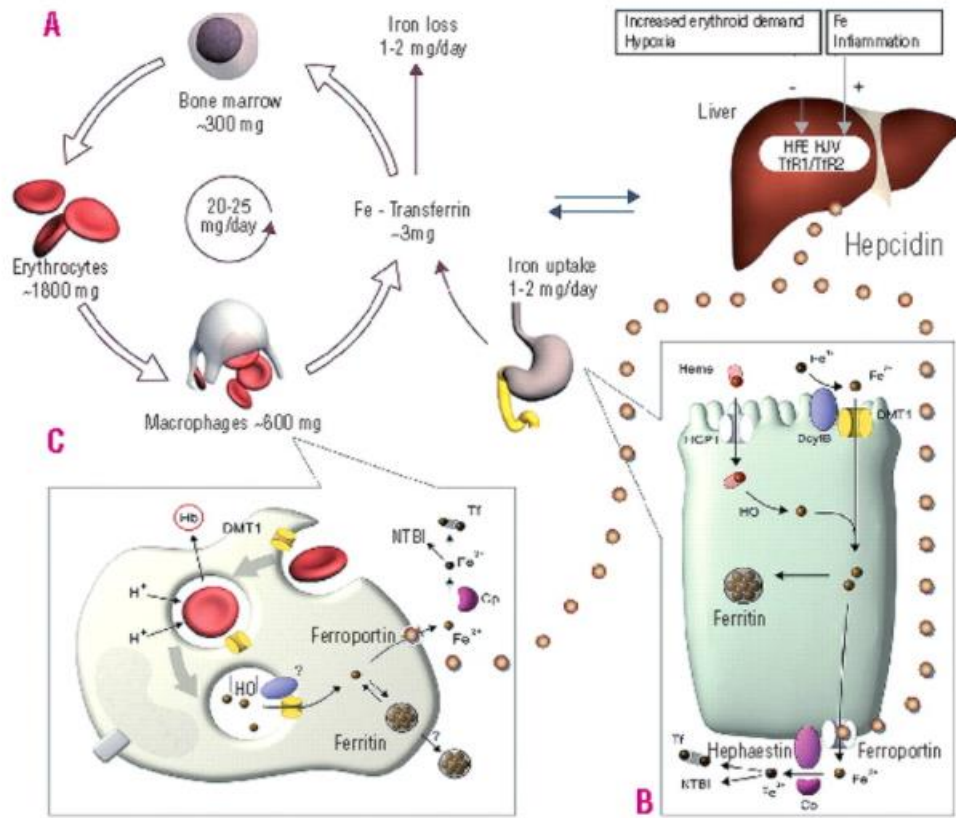
NAYKH oluşum mekanizması akla geldiğinde çeşitli tedavi yolları da düşünülmektedir. Mesela D vitamini eksikliğinde olduğu gibi karaciğerde demir birikiminin de oksidatif stres üzerine etkisi olup flebotomi yapılan NAYKH hastalarında AST ve ALT seviyelerinde gerileme olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (123).

Sık görülen, ilerleyebilen ve önlenabilir bir hastalık olan NAYKH için gelecekte proinflamatuvar sitokinleri azaltan, anti-inflamatuvar veya fibrin oluşumunu engelleyici ajanlar ve antioksidan tedavilerin düşünülmesi umut vaat eden bir tedavi seçeneği gibi durmaktadır.

DEMİR METABOLİZMASI

Demirin Yapısı ve Emilimi

Demir, insan ve birçok canlının yaşamı için gerekli önemli bir elementtir. Eritropoez ve pek çok hücrel metabolik fonksiyonlar için gerekli olan temel bir besindir. Demirin %60-70 kadarı hemoglobin (Hb), %10 kadarı miyoglobulin, enzimlerde ve sitokromlarda bulunurken geri kalan %20-30'u da kemik iliği, retiküloendotelial sistem makrofajları ve karaciğerde depolanır. Diyetle alınan yaklaşık 20-25 gram demir miktarının sadece 1-2 gramı bağırsaklardan emildiğinden esas olarak demir ihtiyacı vücudumuzdaki demirin döngüsü ile sağlanır. Yaşlı eritrositlerin makrofajlarda yıkılması sonucu günde yaklaşık 20 mg kadar demir oluşur ve 2,5 mg kadar demir tekrar hemoglobin yapısına girer. Günlük 1-2 gram deriden epitelyal hücrelerin dökümesi, gastrointestinal enterositlerde kayıp veya kadınlarda menstrüel yol ile demir kaybedilir. Demir emilimini sağlayan duodenal enterositler, depolayan hepatositler, eritrositlerdeki demiri geri kazandıran makrofajlar ve gebelikteki sinsityotrofoblastlar demir döngüsünü dengelemeye çalışırlar (124).



Şekil 3: Demir Hücre İçine Alımı ve Döngüsü

Demir vücudumuzda ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) olmak üzere iki farklı oksidasyon formunda bulunur. Vücudumuz için yararlı ve gerekli olsa da aşırı demir aynı zamanda bu Fenton reaksiyonu ile reaktif oksijen türlerinin üretilmesine bağlı olarak oksidatif stresten kaynaklanan hücresel hasara neden olur (125). Bu yüzden vücudumuz, hiçbir zaman serbest halde demir bulundurmamak istemez. Diyetle alınan demir, ferrik inorganik demir ve ferröz organik demir olmak üzere iki farklı şekildedir. Bunların emilimi duodenumun proksimal kısmından gerçekleşir fakat yolları farklıdır.

Hem demiri et kaynaklıdır ve depo demiri için çok önemlidir. Bağırsaklarda alınan hemoglobin hem ve globüline ayrılır. $+2$ değerlikli hem demiri duodenal enterositlere hem taşıyıcı protein (HCP) 1 ile alınır. Hem demiri emilimi için asidik pH dengesine, askorbik asit gibi katalizörlere gereksinim duyulmaz.

Diğer tüm besinlerle alınan inorganik demirin çoğu ferrik demir şeklinde olup emilmesi için öncelikle ferröz ($+2$) forma indirgenmesi gerekir. Enterositlerin epitelyal yüzeyinde askorbat bağımlı bir redüktaz olan genelde duodenal sitokrom b tarafından bu işlem gerçekleşir. Ferrik hale gelen demir olgun enterositlere divalant metal taşıyıcı (DMT) 1 ile alınır. İnorganik demir emilimi için düşük pH dengesine ve askorbik asit gibi maddelere ihtiyaç duyulur (126).

Bağırsak hücresi içine alınan hem demiri ve inorganik demir için bundan sonra emilim yolu aynıdır. Enterositlerin bazolateral kısmında bulunan çok önemli bir transporter olan ferroportin sayesinde demirin plazmaya geçişi sağlanır. Yalnız bu olurken yine demirin ferrik formuna (Fe^{+3}) çevrilmesi gerekir. Seruloplazmin benzeri hefastin, bu reaksiyonu gerçekleştirerek demirin plazmaya geçmesine ve transferrine aktarılmasına olanak sağlar. Çünkü transferrin dediğimiz bu taşıyıcının ferrik demire afinitesi daha yüksektir. Ferroportinden emilim demir metabolizması için çok önemli bir kontrol noktasıdır. Burada olan bozukluklar demir emilimini durdurup ağır demir eksikliğine ve enterosit gibi hücrelerin içinde demir birikimine yol açabilirler (127,128).

Demirin Depolanması ve Demir Dengesi

Transferrine (Tf) bağlanan demir özellikle kemik iliği olmak üzere tüm hücreleri dolaşır. Tf, glikoprotein yapılı olup karaciğerde sentezlenip yapısında 2 adet ferrik formda demiri vücudumuzda taşımakla görevlidir. Transferrinin demire bağlanma kapasitesi %30'dur. Bu doygunluk saturasyon oranı aşıldığında bağlanamayan serbest demir meydana gelir. Serbest demir de özellikle diğer hücrelere göre hem demiri alma hızları fazla olduğu hem de ferroportin açısından daha fakir oldukları için karaciğer ve kalpte birikim yaparak hasar verir. Transferrin doygunluk oranı yani saturasyon yüzdesi demir fazlalığı olan durumlarda artar, eksikliğinde de azalır.

Makrofajlar dışında diğer tüm hücreler transferrinden demiri almak için transferrin reseptörünü (TfR) kullanırlar. TfR ile bağlanan demir ve transferrin hücre içine alınır, çeşitli proton pompa mekanizmaları ile asidik halde olan ortamda demir kompleksten ayrılır, hücre işlerinde kullanılır ya da fazlası ferritin şeklinde depo edilir. Kalan apotransferrin kompleksi de yine hücre yüzeyine giderek birbirinden ayrılıp bu döngünün tekrarlanması için yerlerine gönderilir. Transferrin reseptörü doygunluğu vücudumuzdaki demir durumuna göre değişir. Demir eksikliklerinde TfR sayısı artar, demir birikimi olduğunda ise azalır (129,130).

Demir dengesini düzenleyen hücre içi ve sistemsel mekanizmalar, kontrol noktaları mevcuttur. Hücre içinde 'iron regulatory protein' (IRP), 'iron responsive element' (IRE) gibi proteinler bu dengeyi sağlamaya çalışırken aynı zamanda vücudumuzda kript hücreleri olgunlaşmadan önce demir durumuna göre reseptör düzeylerini ayarlayarak dengeyi korumaya çalışırlar. Bağırsaklardaki kript hücrelerinde bulunan insan hemostatik demir regülatörü proteinin (HFE) ile transferrin reseptörü birleşerek demir durumuna göre hücre içi düzenleyici sistemleri de kullanarak DMT-1 düzeyi belirlenir. Olgunlaşıp enterosit haline geldiğinde DMT1

düzeyine göre demir emilimi için hazır hale geçer. Enterosit içine alınan demire göre de yine hücre içi düzenleyici sistem kullanılarak ferroportin miktarı değişir ve demirin plazmaya salınımı düzenlenir (131,132). Depo durumuna göre demir emilimi ile düzenlenen bu ferroportin kontrol noktası çok önemlidir. Demir metabolizmasında bu noktada anahtar rol oynayan hepsidin, ferroportin üzerinden demir emilimi kontrol eder. Hemojuvelin ise hepsidin üretimi için gerekli olan bir düzenleyicidir ve yine demir emilimi kontrolunda rolü büyüktür. Görüldüğü gibi bu noktada çok fazla kontrol mekanizması olup HFE, hepsidin, hemojuvelin mutasyonlarında demir fazlalığı ile seyreden hemakromatozis denilen hastalık ortaya çıkabilir (133,134).

Bunların dışında da eritropoetik durum, hipoksi, inflamasyon gibi birçok durumda demir dengesi etkilenebilir.

NAYKH'de Demir ve İnflamasyon İlişkisi

NAYKH'deki Dismetabolik Demir Aşırı Yüklenmesi Sendromu (DIOS), metabolik sendrom ya da insülin direnci olan hastalarda karaciğerdeki yağlanmanın yanında artmış demir birikimi ile giden ferritin yüksekliği görülen bir sendromdur. Hiperferritemi genel olarak NAYKH hastalarının %30'unda mevcuttur. Genellikle demirin esas olarak oksidatif stres ve inflamasyonu artıran faktörlerden biri olduğu kabul görmektedir. NAYKH'nin oluşmasında bu durum düşünüldüğünde hastalığın prognozu ile demir birikimi arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu durumu destekleyen çalışmalar (20-22,77,78) mevcut olup hatta flebotomi tedavisi ile NAYKH'de karaciğer enzimlerinde gerileme olduğunu göstermişlerdir (123).

Fakat aşırı demir birikimi ile NAYKH oluşmasını desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (23-25,79). Demir fazlalığı ile NAYKH arasındaki bu ilişki aslında net olmamakla birlikte yapılan birçok çalışmaya göre bu tutarsız sonuçlar bizlere NAYKH'de serum demir parametrelerin artabileceğini ancak tam olarak artan demir birikiminin NAYKH'nin tipik bir göstergesi olmadığını düşündürmektedir. NAYKH hastalarında görülen hiperferritinemi karaciğerdeki nekroinflamasyonun spesifik olmayan bir etkisi olarak kabul edilmiştir (26,27). Günümüzde bile hala NAYKH ile demir birikimi arasındaki neden sonuç ilişkisi net olarak aydınlatılamamıştır. Bu ilişkide diğer parametreler ve görevli proteinlerin araştırılması ve neden sonuç ilişkisinin ortaya koyulması gerekiyor gibi gözükmektedir. Son zamanlarda bu yüzden popüler olan bu konuda fikirler yürütülüp çalışmalar yapılmaktadır.

HEPSİDİN

Hepsidin Bulunması

Hepsidin, karaciğerde az miktarda da böbrek ve beyin hücrelerinde de sentezlenen demir metabolizmasında düzenleyici olarak görev alan aynı zamanda antifungal ve antimikrobiyal etkisi de bulunan peptid yapısında olan bir hormondur. Bu hormon ilk defa 2000 yılında Krause ve arkadaşları tarafından karaciğer kaynaklı liver-expressed antimicrobial peptide-1 (LEAP-1) olarak tanımlanmış, 2001 yılında Park ve arkadaşları tarafından karaciğer kaynaklı bu peptide anti mikrobiyal etkisinin de olduğu görüldüğü için hepsidin ismi verilmiştir. Daha sonrasında hepsidin üzerine yapılan çalışmalarda demir yüklenen farelerde hepsidin mRNA'sının fazla üretildiği görülünce demir metabolizmasında işlevleri araştırılmıştır (135-137).

Hepsidin Yapısı ve Sentezi

Yapısal olarak hepsidin; dört sülfid bağı ile birbirine tutunmuş, sistein içeriği fazla, U şeklinde ve amfipatik özelliktedir. Yapısındaki N-terminal bölgesi demir metabolizmasındaki görevinde önemli bir yere sahiptir. Reseptörüne bağlanması için ise sülfid bağlarına ihtiyacı vardır. Bu sülfid bağları ve yapısı aslında diğer antimikrobiyal peptidlere de benzerlik gösterir.

Hepsidin 19q13.1 kromozomunda bulunan hepsidin antimikrobiyal peptid (HAMP) geni tarafından 84 aminoasitlik protein yapılı pre-prohepsidin olarak sentezlenir. Bu pre-propeptid, sinyal peptidin kopması ile 64 aminoasitlik pro-hepsidin olarak endoplazmik retikulumla iletilir. Sonrasında yine ayrılmalar sonucunda 25 aminoasitlik aktif olan hepsidin meydana gelir.

Büyük çoğunluğu karaciğerde sentezlenen hepsidin atılımı ise böbreklerden idrar yolu ile olur. İdrarda bilinen 25 aa'lık aktif formu ile birlikte yıkım ürünleri olduğu düşünülen 20 ve 22 aminoasitlik formları da tesbit edilmiştir (138-140). Böbrekleri etkileyen hastalıklarda vücudumuzda bulunan hepsidin miktarının değişebileceği görülmektedir.

Hepsidin Görevi

Hepsidin ilk olarak antimikrobiyal etkisi ortaya konmuş, daha sonralarda demir yüklenen farelerde fazla eksprese edildiği gözlemlendikten sonra demir metabolizmasındaki işlevleri araştırılmıştır. Hem demir seviyesini düşürüp ortamı mikroorganizma için elverişsiz bir hale getirerek hem de mikroorganizmanın hücre membranında hasar yaratarak antimikrobiyal etki ettiği söylenmektedir. İnflamasyon ve enfeksiyon varlığında bazı sitokinler aracılığı ile hepsidin sentezi uyarılarak hızla arttığı gösterilmiştir (28-30).

Demir metabolizmasındaki esas görevi ise vücuttaki demir seviyesini düzenlemektir. Doudenümdan plazmaya demir emilimi bilindiği gibi ferroportin üzerinden olmaktadır. Ferroportin sadece bu ince bağırsak hücrelerinde değil aynı zamanda az da olsa makrofajlarda, hepatositler ve plesenta hücrelerinde de bulunur. Hepsidin ferroportin üzerinden görevini gerçekleştirmektedir. Hepsidine bağlandıktan sonra ferroportin lizin kalıntıları üzerinden işleme uğrayarak endositoza uğrar ve lizozomlarda parçalanır, böylece demirin kan dolaşımına girmesini engellenir. Hepsidin fazlalığında plazmaya geçen demir azalır, enterositlerde biriken demir ise artar ve demir eksikliği anemisine neden olur. Hepsidin eksikliği ya da tamamen yokluğu ise vücutta demir seviyelerinde artmaya yol açarak hemakromatozis denilen hastalığa neden olur (133,134,140). Demir dengesinin düzenlenmesinde hepsidin anahtar düzenleyici çok kritik bir rol oynamaktadır.

Hepsidin Sentezini Etkileyen Durumlar

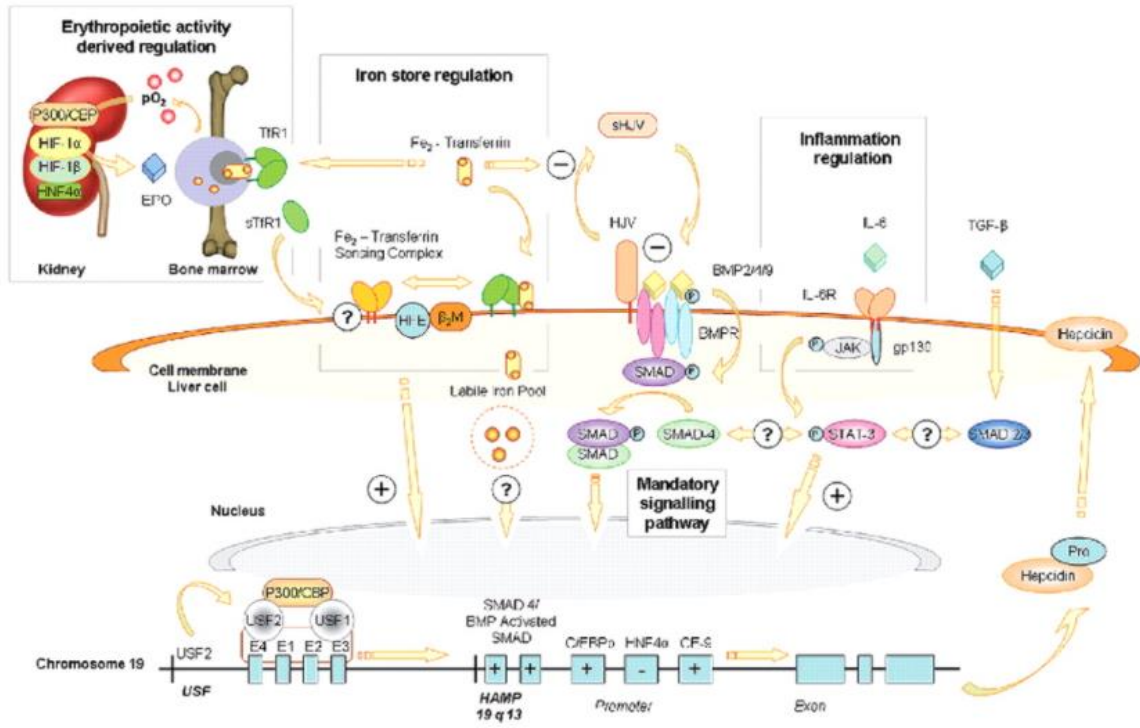
Hepsidin sentezinin düzenlenmesinde anemi, eritropoetik aktivite, inflamasyon, hipoksi, bazı kemik metabolizmasındaki proteinler gibi pek çok etken bulunmaktadır.

Demir eksikliği durumunda, inefektif eritropoez olduğu durumlarda hepsidin seviyesi dengeye korumak için azalır. Eritroblastlar oluşurken salınan bazı proteinlerin bu duruma yardımcı oluşu düşünülmektedir (138). Demir yüklenmesi olduğunda ya da demir tedavisi verildiğinde plazmadaki demir seviyesi normal aralığa gelene kadar hepsidin sentezi uyarılır, demirin plazmaya geçişi azalır.

Yine hipokside de tam olarak nasıl olduğu net olmasa da Peyssonnaux ve arkadaşlarının (141) fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada hipoksideki bir belirteç olan ‘Hypoxia-Inducible Factor’ (HIF)-1’in artması ile hepsidin ekspresyonunda azalma olduğunu göstermişlerdir.

Kemik metabolizmasındaki kemik morfogenetik protein olan BMP yolu da hepsidin üretimindeki düzenleyici mekanizmalardan biridir. Moleküler düzeyde, kemik morfogenetik proteini 6 (BMP6) ve ‘mothers against decapentaplegic’ (SMAD)1/5/8 yolu, demire yanıt olarak hepsidin merkezi transkripsiyonel düzenleyicileridir. BMP6, hepsidin promotöründe SMAD4 ile kompleks oluşturur ve BMP'ye yanıt veren elementleri bağlayan SMAD1/5/8 proteinlerinin fosforilasyonunu indüklemek için hepsidin üretiminde gerekli olan hemojuvelin ve BMP tip I ve tip II reseptörlerine bağlanır. BMP ligandları ile hemojuvelinin yapısına bakıldığında hemojuvelin bağlanma sahası ile tip I reseptör bağlanma sahasının benzerliği dikkat çekmektedir. Bu mekanizmanın kanıtlanması ve üzerinde gelişmelerin olması için daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu kaçınılmaz bir gerçektir (142).

İnflamasyonun hepsidin seviyelerinin düzenlenmesindeki yeri çok önemlidir. Akut faz proteinlerinden biri olan hepsidin inflamasyon sırasında artar. Yapılan bir çalışmada IL-6 verilen insanlarda 2 saat içinde hepsidin seviyelerini artırdığı görülmüştür (30). IL-6, JAK/STAT yolu ile STAT 3 üzerinden HAMP genini uyarıp hepsidin sentezini arttırmaktadır (143). Yine başka bir çalışmada, IL1β'nın farelerde hepsidini uyardığı ve hipoferrinemiye indüklediği gösterilmiştir (144). İnflamasyonda genellikle anemi ve serum seviyelerinde düşüklük görülebilmekte ve ferritin seviyeleri normal ya da artmış olabilmektedir. Bunun bir nedeni olarak hepsidin seviyelerindeki artış olması muhtemeldir. Fakat hangi yol ile nasıl olduğu konusu hala araştırılmaktadır.



Şekil 4: Hepsidin Düzenlenmesinde Etki Eden Yolaklar

Son zamanlarda hepsidin ile D vitamini ilişkisi üzerine de araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Hepsidin ve D vitamini eksikliğinin inflamasyon üzerine etkisinin benzer olduğu düşünülerek bazı çalışmalarda D vitamini eksiliğinde hepsidin düzeylerinde artış meydana geldiği görülmüş, D vitamini tedavisi ile hepsidin sentezinde azalma olduğu gözlenmiştir (32). Ayrıca HAMP geninin bir D vitamini yanıt elemanı içerdiği bulunmuş, bu da hepsidin transkripsiyonel regülasyonu için D vitamininin bir faktör olduğunu düşündürmüştür (145).

Hatta bazı çalışmalarda D vitamini takviyesi ile sitokinlerin seviyesi değişmeden bile hepsidin yanıtının azaldığı gösterilmiştir (146).

Görüldüğü gibi hepsidin metabolizmasını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır ancak bu ilişkilerin doğru olarak ortaya konması için daha çok çalışmaya ihtiyaç var gibi görünmektedir.

NAYKH'de Hepsidin

NAYKH ile hepsidin ilişkisi aslında, demir ve NAYKH'de olduğu gibi tutarsızdır. Çalışmaların bazılarında hasta bireylerde hepsidinin arttığı gözlenirken bazılarında hepsidin ve NAYKH arasında anlamlı sonuç elde edilmemiştir (147).

Yapılan birkaç çalışmada NASH'li bireylerde serum hepsidin seviyeleri tipik olarak yükselmiştir (30-148). NASH'deki hepsidinin artmasının nedeni olarak hepatik inflamasyonun bir yansıması olması ya da hepsidini artıran demir fazlalığı muhtemel gibi görünmektedir. Bunun yanında insülin direnci olanlarda hepsidinin seviyesinde değişiklik olduğu ayrıca hepsidinin adipoz dokudan da eksprese edildiği ve obezitede arttığı da gözlemlenmiştir. Bu durum adipoz doku kaynaklı hepsidinin serum hepsidin havuzuna katkısı belirsiz olsa da NASH'deki serum hepsidin artışını açıklayabilecek başka bir potansiyel faktördür. Obezite ve NAYKH'si olan kadınlarda, demir eksikliğinin obezite ile ilişkili olduğunun ortaya konması NASH ve hepsidin ilişkisini iyice karmaşık hale getirmektedir (149,150). Bu bulgular demir ve lipid metabolizması arasındaki etkileşimin çok yönlü olduğunu göstermektedir. Bu çelişkili çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda NAYKH'de hepsidinin artmasının nedeni olarak direkt demirin gösterilmesi doğru olmayacaktır. Hatta hepsidin seviyesinin artmasının bir sonuç olmasından ziyade belki de başka nedenlerle birlikte patogeneizde rol oynayabilecek bir neden olması bile muhtemel olabilir.

D VİTAMİNİ

D Vitamini Genel Özellikleri

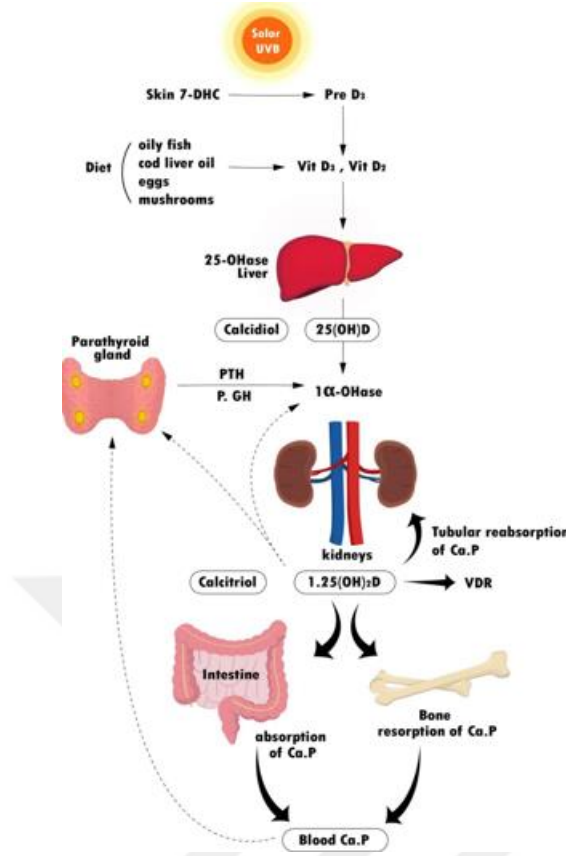
Diğer vitaminlerden farklı olarak diyet dışında vücudumuzda da sentezlenen D vitamini yapısal olarak steroid hormonlarına benzeyen, yağda eriyen, birçok sistemde etkisini göstermiş canlılar için çok önemli bir vitamindir. Hayvansal gıdalardan kolekalsiferol ve bitkisel kaynaklardan ergokalsiferol şeklinde alınan D vitamini çoğunlukla vücudumuz için yeterli değildir. Yağ oranı fazla olan balıklar, yumurta sarısı ve karaciğer yeterli olmasa da D vitamini açısından diğer besinlere göre daha zengindir. İhtiyacımız olan D vitamini esas olarak güneş

ışınları sayesinde deriden sentezlenip karaciğer ve böbrekler yolu ile aktif formuna dönüştürülerek kullanılır. Bu yüzden doğru ve etkin şekilde güneş ışığı almak şarttır.

D vitamini klasik olarak kalsiyum metabolizmasındaki ve kemik sağlığındaki rolüyle bilinir. Son zamanlarda bunun yanında D vitamini reseptörlerinin aslında farklı hücrelerde de bulunmasıyla pleiotropik etkiye sahip bir hormon özelliğinde olduğu kabul görmektedir. D vitamininin kas, kalp, sinir gibi pek çok sistem üzerinde, metabolik ve immun-inflamatuar süreçte etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Metabolik sendromda, obezitede, otoimmun ve enfeksiyöz hastalıklarda, bazı kanserleri önlemede tedavide yeri olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (151,153).

D Vitamini Metabolizması

İhtiyacımız olan D vitamini neredeyse tamamı 280-315 nanometre (nm) dalga boyuna sahip güneş ışınları sayesinde derimizde sentezlenir. Uygun bir şekilde yeterli miktarda güneş ışını yeterli D vitamini sentezini karşılar. Derimizde fotoizomerizasyon ile 7 dehidrokolestrolden previtamin D3 meydana gelir. Diyetle alınan D vitamini ise enterositlerden emilerek şilomikronlarla birlikte lenf sistemine ve dolaşıma katılır. Hem deriden sentezlediğimiz previtamin D3 hem de diyetle aldığımız D vitamini aktif hale gelmesi için önce karaciğerde 25 hidroksilaz ile 25 hidroksikolekalsiferole (25(OH)D) (kalsidiol) dönüştürülür. Sonrasında böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini yani 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)D)(kalsitriol) haline gelir. Fazla olduğunda ise kalsitriol, 24 hidroksilaz enzimiyle inaktif hale getirilerek safra yolu ile vücudumuzdan atılır.



Şekil 5: D Vitamini Sentezi

Kalsidiol ve kalsitriol dolaşımında vitamin D Bağlayıcı protein (VDBP) ile bağlanarak taşınır ve hücrelerdeki vitamin D reseptörleri (VDR) ile birleştiğinde etkisini gösterir. Retinoik asit bağımlı olan VDR'ler kemikler, bağırsak ve böbrekler dışında beyin, akciğer, kolon, hipofiz, paratiroid bezi, prostat, meme, pankreas, dolaşımdaki monositler, T ve B lenfositlerde hatta kanser hücrelerinde de bulunur. D vitamini buradan da anlaşılacağı gibi neredeyse bütün sistemlerde etki gösterebilmektedir.

Kalsitriol düzeyi fosfor, kalsiyum, parathormon, bazı fibroblast büyüme faktörlerinden etkilenir. İnaktif olan 25(OH)D dolaşımında 1,25(OH)2D vitamininin yaklaşık 1000 kat daha fazla bulunur ve yarı ömrü 21 gündür. 1,25 D vitamininin ise yarı ömrü 6-8 saat olduğundan ve diğer durumlardan etkilendiği için serumdaki D vitamini düzeyini daha doğru yansıtan gösterge 25(OH)D vitamindir. D vitamini düzeyini etkileyen birçok faktör bulunur. Başta güneş ışınları olmak üzere coğrafi konum, mevsim, günün hangi saati olduğu bile çok önemlidir. Kişiye bağlı diğer yaş, cilt tipi, giyim tarzı, kullanılan güneş koruyucuları gibi farklı durumlar da D vitamini düzeyini değiştirebilir. Güneş ışınları için 10:00 ile 15:00 saatleri arasında ilkbahar, yaz ve sonbaharda açık tenli insanlarda 10-15 dakika maruz kalmak (kollar ve yüz veya kollar ve bacaklar/eller) yeterli D vitamini üretebilir (152-155).

D Vitamini Eksikliği

Vücutumuzda D vitamini durumunun en iyi göstergesi serum 25(OH)D konsantrasyonudur. Yetişkinlerde 25(OH) D vitamini seviyesinin Tıp Enstitüsü (IOM), 20 nanogram/mililitre (ng/mL) olmasının iskelet sağlığı için optimal olduğu sonucuna varmıştır, Endokrin Derneği (ENDO), Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF) ve Amerikan Geriatri Derneği (AGS) dahil diğer uzmanlar ise, D vitamini eksikliğini önlenmesi için en az 30 ng/mL'ye gerek olduğunu söylemişlerdir. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi >30 ng/ml olması durumunda yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml vitamin D eksikliği olarak düşünülmüştür. (152,156,157). Birçok sistemi etkileyen, eksikliğinde hastalıkların önlenmesinde ve tedavi sürecinde aksamalara yol açan D vitamini eksikliği, artık dünyada yaygın ve üzerinde durulması gereken bir hastalık olarak kabul edilmesi gerekmektedir.

D vitamini eksikliği birçok nedene bağlı olabilir. Karaciğer ve böbrek yetersizliklerini içeren kronik hastalıklar da D vitamini üretimini azaltabilir.

D vitamini eksikliği nedenleri:

a) Yetersiz kutanöz D vitamini sentezi: Koyu ten, obezite, ultraviyole-B maruziyetinin fiziksel olarak engellenmesi (giysiler, güneş koruyucuları ...), coğrafi ile ilgili faktörler (daha yüksek enlem, kış mevsimi, daha düşük irtifa, ...)

b) D vitamininin yetersiz diyet alımı ve emilim bozuklukları: Dengesiz beslenme, yeme bozuklukları (anoreksiya nervoza, bulimia nervoza ...), malabsorpsiyon sendromu, bağırsak emilim bozukluğu (Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, ...), pankreas yetmezliği (Kistik fibroz), kolestaz sendromu (Biliyer atrezi), kısa bağırsak sendromu

c) Perinatal faktörler: Gebelikte annede D vitamini eksikliği, prematürelilik, üç ila altı aylıktan sonra sadece anne sütü ile beslenme

d) Genetik ve endokrin bozukluklar: kronik karaciğer/böbrek hastalıkları, hiperparatiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, diabetes mellitus, D vitamininin kalıtsal direnci

e) İlaçlar: antikonvulzanlar, ketakonazol, HIV virüsünün tedavisi için kullanılan antiretroviral ajanlar, glukokortikoidler ...)

Alınması gereken D vitamini kısaca 12 aya kadar olan bebekler için günlük 400 International Unit (IU) ve 1-18 yaş arası çocuklar için 600 IU'dur. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED)'ne göre 70 yaşına kadar olan yetişkinler için D vitamini gereksinimi günlük 600 IU ve 71 yaşından büyüklerse 800 IU' dur. Eksikliğinde ise 25(OH)D seviyesini 30 ng/ml üzerinde tutmayı sağlayan günlük alınması gereken D vitamini ise 1500–2000 IU olarak belirtmiştir (158-160).

D Vitamini Etkileri

D vitamini, kemik homeostazındaki rolünün dışında birçok sistemde de olumlu etki gösteren bir hormondur. Son zamanlarda D vitamini reseptörlerinin farklı hücrelerde de bulunmasıyla kas, kalp, sinir gibi pek çok sistem üzerinde, metabolik ve immun-inflamatuar süreçte etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Metabolik sendromda, obezitede, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklarda, bazı kanserleri önlemede tedavide yeri olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (151-153).

Vitamin D iskelet sistemindeki esas etkisini kalsiyum (Ca) seviyesini ayarlayarak yapar. İnce bağırsaktan Ca ve fosfor (P) emilimini artırıp böbreklerden de Ca atılımını azaltır. Totalde yaklaşık fosfor emilimini %80, kalsiyum emilimini ise %40 oranında artırır. Ca dengesini parathormon ve D vitamini sinerjik etkisi ile düzenleyip osteoblastik ve osteoklastik hücrelerin olgunlaşmasını sağlayarak kemik rezorpsiyonunu artırır. D vitamini eksikliği çocuklarda gelişme geriliğine de yol açan rikets hastalığına yetişkinlerde de osteomalaziye, kemik kırıklarına sebep olabilir (161).

Diğer sistemler üzerindeki etkileri de yapılan çalışmalarla her geçen gün ortaya çıkmakta ve önemi artmaktadır. Kardiyovasküler hastalık riskinin D vitamini eksikliği olanlarda arttığını gösteren çalışmalar mevcut olup vasküler yatakta D vitaminin ateroskleroza önleyici etkisinin olduğunu kanıtlanmıştır. Bunu hem inflamasyonu baskılayarak hem de köpük hücrelerin oluşumunu engelleyerek sağlamaktadır (162). Sistemik lupus eritramatozis ve romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklarda D vitamini eksikliği olanlarda bazı inflamatuvar sitokinlerin fazla üretildiği aynı zamanda anti nükleer antikor (ANA) seviyesinin de D vitamini seviyesi normal olanlara göre yüksek çıktığı tespit edilmiştir (163). Beyindeki bazal ganglionlar, serebellum, hipotalamus gibi pek çok bölümde de VDR reseptörleri bulunduğundan çeşitli nöro-dejeneratif hastalıklarda da D vitamininin etkisi kanıtlanmıştır. D vitamini eksikliği olanlarda pek çok kanserin görülme sıklığı artmıştır. Kanser hücrelerinde VDR reseptörleri bulunması da bunu desteklemektedir. 1,25(OH)₂D vitaminin kanser hücreleri üzerinde invazyonu, anjiogenezi hatta metastazı bile azalttığı gözlenmiştir (164,165).

Yine immun sistemde görevli birçok hücrede de D vitamini reseptörü bulunmaktadır. İmmun sistemde T ve B hücrelerin, dendritik hücrelerin ve antijen sunan hücrelerin aktivasyonunu düzenler, makrofajlardaki kemotaktik ve fagositer aktivasyonunu artırıp antimikrobiyal etki sağlar. Antimikrobiyal etkisi ve immun sistem üzerindeki antiinflamatuvar özelliği sayesinde solunum sistemi üzerinde de çeşitli enfeksiyonlara karşı savunmaya yardımcı olur (166,167). Görüldüğü gibi D vitamini canlılar için birçok olumlu etkiye sahip her türlü

sistemin düzenlenmesinde yeri olan çok önemli bir vitamindir. Gelecekte yapılacak çalışmalarla da daha henüz bilinmeyen veya kanıtlanmamış etkilerinin ortaya çıkmasıyla hastalıklarda tedavide dahi D vitaminin kullanılması olumlu sonuçlar doğuracağını akla getirmektedir.

NAYKH ve D Vitamini

D vitamini eksikliği pek çok hastalıkta olduğu gibi NAYKH'de de oldukça yaygındır. Son yapılan çalışmalarda, NAYKH'si olan hastalarda olmayanlara göre 25 (OH) D vitamini seviyesinin düşük olduğu hatta bu hormon seviyesinin olumsuz NAYKH şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (80,168,169). Ancak D vitamini eksikliği durumunun NAYKH'ye katkıda bulunan bir faktör mü yoksa sadece bozulmuş karaciğer fonksiyonunun bir sonucu mu olduğu belirsizliğini korumaktadır. NAYKH'ye sebep olduğu düşünüldüğünde de bunu hangi yol ile yaptığı net değildir.

D vitamini eksikliği obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkili bulunmuştur. Obezitede, proinflamatuvar adipokinler yoluyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi artar. Aşırı ROS üretimi, DNA, protein ve lipid hasarı ile sonuçlanıp, endotel disfonksiyonu ile de ateroskleroz, hipertansiyon ve NAYKH gibi hastalıklarının oluşmasına sebep olabilir (170). Yapılan bazı çalışmalarda da obeziteden bağımsız D vitamini seviyesiyle insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki bulunmuştur. D vitamini, anti-inflamatuar etkileri ve insülin sekresyonunun düzenlenmesindeki rolü ile insülin duyarlılığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bir yandan D vitamini karaciğerde 25-hidroksi vitamin D'ye metabolize olduğu öte yandan, insülin direncinin NAYKH'nin kökeninde olduğu düşünüldüğünde NAYKH ile D vitamini arasındaki ilişki daha da güçlenmektedir. Ayrıca hepatik hücrelerde de D vitamini reseptörlerinin varlığı, bu hormonun potansiyel anti-proliferatif, anti-inflamatuar ve antifibrotik özelliklerinin karaciğerde de etkili olduğunu gösterir. Hem bu koruyucu etkileri ile hem de stellat hücreleri inhibe ederek fibrozisi önleyerek NAYKH'ye karşı savunma yaratabilir (168,171-173). Kısaca yorumlar ve kanıtlanmamış çalışmalarla henüz D vitamini durumu ve NAYKH arasındaki ilişkinin ardındaki patofizyoloji henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, bu da bunu güncel bilimsel araştırmalarda sıcak bir konu haline getirmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniklerine 01.12.2020-01.03.2021 tarihleri arasında gelen hastaların retrospektif olarak kan tetkikleri hastane otomasyon sistemi hasta veri tabanında incelendi, D vitamini ve ultrasonografi (USG) çekilmiş olan non alkolik yağlı karaciğer hastalar tespit edilerek çalışmaya dahil edildi. Çalışma 46 hasta 44 kontrol grubu hastasından oluşturuldu. Çalışmaya uygun hastalardan ve gönüllülerden bilgilendirilmiş onam alındı. Retrospektif verileri onam sonrasında çalışma için kullanıldı.

Ayrıca yine onam dahilinde hasta ve gönüllüler tekrar çağırılarak 01.03.2021-01.06.2021 tarihleri arasında hepsidin düzeyleri için 5 ml antikoagülsüz kan alındı. Serumları ayrılıp çalışma yapılana kadar eksi 80 derecede saklandı. Hepsidin düzeyleri ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Çalışma sonucunda hasta ve kontrol grubundakilerin laboratuvar parametreleri değerlendirildi ve hepsidin ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı

Serum 25(OH) vitamin D düzeyi değerlerine bakıldı ve D vitamini düzeyi >30 ng/ml ise yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml ise vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml ise de vitamin D eksikliği olarak sınıflama yapıldı.

Hasta ve kontrol grubu beden kitle indekslerine (BKI) göre 18,5-24,9 kg/m² arasında olanlar normal kilolu, 25-29,9 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzeri olanlar ise obez olarak gruplandırıldı.

Ayrıca çalışmamızda USG’de yağlanması olan hastalar gradeleme sınıflamasına göre 3 gruba ayrıldı. Grade I ekojenite hafif yaygın artmış, diyafram ve karaciğer içi damar duvarı sınırları normal olanlar, grade II ekojenite yaygın orta derecede artmış, diyafram ve karaciğer içi damar duvar sınırları bulanıklık, hafif silinmesi olanlar, grade III ise ekojenite belirgin artış, diyafram ve karaciğer içi damar duvarı sınırları tamamen silinme, sağ lob posteriorda da silinmesi olanlar olarak ayrıldı. Gradelemedeki gruplar arasında yine bazı parametrelerde farklılık olup olmadığına bakıldı.

HASTA VE KONTROL GRUBUNUN SEÇİMİ

Çalışmaya Dahil Edilme Şartları:

- 18 yaş ve üzeri
- Gebe olmamak
- Alkol kullanmaması (kabul edilebilir değerlerden fazla miktarda)
- Dekompanse kalp yetmezliği, son dönem böbrek yetmezliği olmaması
- Kronik karaciğer hastalığı (HBV,HCV,otoimmün vb.) olmaması
- Hala mevcut olan karaciğerde kitle ya da metastaz olmaması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 18 yaş altında olmak
- Gebe olmak
- Son dönem böbrek yetmezliği ve dekompanse kalp yetmezliği olması
- Kronik karaciğer hastalığı olması
- Hala mevcut olan karaciğerde kitle ya da metastaz olması

ETİK KURUL

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’ndan ‘Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAYKH) hepsidin ve D vitamini ilişkisi’ isimli çalışmamız için 23.02.2021 tarihinde 021/47/02/10 numarası ile etik kurul onayı alındı. Etik kurul onayı ekte sunulmuştur.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olan ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

İki nitel değişken arasındaki ilişkilerin incelenmesinde beklenen Pearson- χ^2 ve süreklilik düzeltmesi çapraz tabloları kullanılmıştır.

Hastalık durumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesinde Binary (ikili) Lojistik Regresyon: Backward LR modeli kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza 90 kişi dahil edildi. Bunun 46'sı hasta, 44'ü kontrol grubunda yer aldı. Hasta grubundaki 46 kişinin 29'u kadın 17'si erkektir. Kontrol grubunun ise 33'ü kadın 11'i erkektir. Hasta grubunun ortalama yaşı 51.5 iken kontrol grubunun ortalama yaşı ise 29'dur.

Tablo 2. Hasta/kontrol ile bazı özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Değişken	Hasta grubu (n=46)		Kontrol grubu (n=44)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	N	%	
Cinsiyet					
Kadın	29	63,0	33	75,0	$\chi^2=0,994$
Erkek	17	37,0	11	25,0	$p=0,319$
HT varlığı					
Yok	25	54,3	44	100,0	$\chi^2=23,711$
Var	21	45,7	-	-	$p=0,000$
DM varlığı					
Yok	28	60,9	43	97,7	$\chi^2=16,198$
Var	18	39,1	1	2,3	$p=0,000$
BKİ sınıfları					
Normal	5	10,9	21	47,7	$\chi^2=23,313$
Fazla kilolu	20	43,5	20	45,5	$p=0,000$
Obez	21	45,6	3	6,8	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre "süreklilik düzeltmesi" veya "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Hasta/kontrol grubu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Gruplar cinsiyet açısından bağımsız ve homojendir.

Hasta/kontrol grubu ile HT varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=23,711$; $p=0,000$). Hasta grubundaki 21 hastada (%45,7) HT olduğu, kontrol grubundaki 44 hastanın (%100,0) tamamında HT olmadığı belirlenmiştir. HT olmayanların ağırlıklı olarak kontrol grubunda, olanların ise tamamının hasta grubunda olduğu belirlenmiştir.

Hasta/kontrol grubu ile DM varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=16,198$; $p=0,000$). Hasta grubundaki 18 hastada (%39,1) DM olduğu, kontrol grubundaki 43 hastanın (%97,7) DM olmadığı belirlenmiştir. DM olmayanların ağırlıklı olarak kontrol grubunda, olanların ise ağırlıklı olarak hasta grubunda olduğu belirlenmiştir.

Hasta/kontrol grubu ile BKİ sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=23,313$; $p=0,000$). Hasta grubundaki 21 hastanın (%45,6) obez olduğu, kontrol grubundaki 21 hastanın (%47,7) normal BKİ sınıfında olduğu belirlenmiştir. Hasta grubundakilerin ağırlıklı olarak obez grubunda, kontrol grubunda olanların ise ağırlıklı olarak normal BKİ sınıfında olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3. Hasta/kontrol grubuna göre bazı özelliklerin karşılaştırılması

Değişken	Hasta grubu (n=46)		Kontrol grubu (n=44)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş (yıl)	50,57±14,32	51,5 [24,0-75,0]	32,00±9,60	29,0 [22,0-66,0]	Z=-5,699 p=0,000
BKİ (kg/m ²)	31,35±6,63	29,7 [22,3-57,3]	24,91±3,50	25,2 [19,1-33,9]	Z=-5,376 p=0,000
D vitamini	23,34±14,40	20,8 [5,0-81,3]	21,69±14,45	20,9 [2,5-50,2]	Z=-0,428 p=0,669
Parathormon	42,37±16,67	39,9 [11,8-89,8]	32,03±16,17	28,6 [8,9-71,6]	Z=-2,954 p=0,003
Fosfor	3,62±0,56	3,6 [2,4-4,9]	3,59±0,51	3,6 [2,7-5,3]	Z=-0,710 p=0,478
Kalsiyum	9,47±0,46	9,4 [8,4-10,8]	9,35±0,44	9,3 [8,4-10,4]	t=1,186 p=0,239
Hepsidin	422,84±360,99	306,3 [158,0-1738,8]	610,82±512,01	329,5 [163,3-2086,7]	Z=-2,244 p=0,025
Albümin	4,55±0,40	4,6 [3,2-5,4]	4,73±0,27	4,7 [4,2-5,4]	Z=-2,341 p=0,019
PLT	259282,61±75255,02	235000,0 [156000,0-524000,0]	256722,22±51704,99	246500,0 [166000,0-386000,0]	Z=-0,486 p=0,627
AST	22,38±11,06	19,8 [12,0-79,1]	16,50±4,01	15,3 [10,7-27,9]	Z=-3,364 p=0,001
ALT	27,72±18,55	24,0 [4,0-103,0]	15,88±9,49	12,5 [6,0-52,0]	Z=-3,876 p=0,000
GGT	31,98±25,80	25,0 [8,0-123,0]	14,64±6,72	13,0 [5,0-31,0]	Z=-4,363 p=0,000
ALP	77,70±20,99	78,0 [41,0-131,0]	54,94±15,09	50,5 [32,0-94,0]	Z=-4,884 p=0,000
Glukoz	118,43±49,63	100,0 [75,0-375,0]	92,64±15,09	90,5 [55,0-141,0]	Z=-3,534 p=0,000
LDL	118,46±41,57	116,8 [47,0-230,0]	101,08±27,10	95,3 [59,1-163,1]	t=2,283 p=0,025

HDL	47,57±12,46	47,5 [22,0-100,0]	56,04±10,81	56,0 [34,0-74,0]	Z=-3,431 p=0,001
Kolesterol	197,15±45,88	198,2 [106,8-288,0]	177,86±33,49	174,5 [121,1-251,7]	t=2,119 p=0,037
Trigliserid	167,52±78,26	151,5 [57,9-403,0]	103,75±42,35	90,1 [52,9-229,3]	Z=-4,153 p=0,000
CRP	12,17±33,70	4,6 [0,3-226,2]	1,72±2,05	1,0 [0,1-8,8]	Z=-4,139 p=0,000
Ferritin	105,07±118,47	59,9 [3,5-650,7]	66,10±89,10	25,0 [3,2-464,9]	Z=-2,179 p=0,029
Fe	71,97±32,01	68,1 [19,7-159,5]	83,15±40,26	81,5 [21,6-192,9]	t=-1,461 p=0,148
Fe bağlama kapasitesi	297,21±73,08	283,4 [200,5-515,3]	272,08±72,65	259,4 [143,4-464,6]	Z=-1,558 p=0,199
Transferrin saturasyon %	20,09±10,19	19,0 [5,0-43,0]	23,64±12,18	23,5 [5,0-54,0]	t=-1,502 p=0,137

*Normal dağılıma sahip olan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Hasta/kontrol grubuna göre yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-5,699; p=0,000). Hasta grubundakilerin yaşları (yıl), kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre BKİ (kg/m²) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-5,376; p=0,000). Hasta grubundakilerin BKİ (kg/m²) değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Hasta/kontrol grubuna göre parathormon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-2,954; p=0,003). Hasta grubundakilerin parathormon değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre fosfor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Hasta/kontrol grubuna göre kalsiyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Hasta/kontrol grubuna göre hepsidin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-2,244; p=0,025). Hasta grubundakilerin hepsidin değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Hasta/kontrol grubuna göre albümin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,341$; $p=0,019$). Hasta grubundakilerin albümin değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Hasta/kontrol grubuna göre trombosit sayısı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Hasta/kontrol grubuna göre AST değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-3,364$; $p=0,001$). Hasta grubundakilerin AST değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-3,876$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin ALT değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre GGT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-4,363$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin GGT değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre ALP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-4,884$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin ALP değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre glukoz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-3,534$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin glukoz değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=2,283$; $p=0,025$). Hasta grubundakilerin LDL değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre HDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-3,431$; $p=0,001$). Hasta grubundakilerin HDL değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Hasta/kontrol grubuna göre total kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=2,119$; $p=0,037$). Hasta grubundakilerin total kolesterol değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre trigliserid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-4,153$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin trigliserid değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-4,139$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin CRP değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre ferritin açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,179$; $p=0,029$). Hasta grubundakilerin ferritin değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta/kontrol grubuna göre demir değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Hasta/kontrol grubuna göre demir bağlama kapasitesi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Hasta/kontrol grubuna göre transferrin satürasyon yüzdesi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4. Hastalık durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli

Değişken	B	S.H.	Wald	sd	p	OR	95% Güven	
							Aralığı (OR)	Alt
Yaş (yıl)	0,092	0,036	6,678	1	0,010	1,096	1,022	1,175
BKİ (kg/m ²)	0,395	0,180	4,797	1	0,029	1,484	1,042	2,114
D vitamini	0,053	0,034	2,467	1	0,116	1,054	0,987	1,126
Parathormon	0,078	0,038	4,214	1	0,040	1,082	1,004	1,166
AST	0,295	0,116	6,410	1	0,011	1,343	1,069	1,687
CRP	0,241	0,135	3,184	1	0,074	1,272	0,977	1,658
Sabit	-24,498	7,848	9,744	1	0,002	0,000		

Continuing Certification Requirements(CCR)=87,5%
 $\chi^2_{(8)}=2,387$; p=0,967

Hastalık durumu üzerine etkisi olan parametreler incelediğinde, tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan tüm parametreler kullanılarak yapılan Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucunda; optimal değişkenlerle kurulan model tabloda verilmiştir. Mevcut modelde; Yaş (yıl) değerinin hastalık durumu üzerinde anlamlı etkisi olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Yaş (yıl) 1 birim arttığında, hasta olma riski %9,6 artacaktır (Odds Ratio(OR)=1,096). BKİ (kg/m²) değerinin hastalık durumu üzerinde anlamlı etkisi olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). BKİ (kg/m²) 1 birim arttığında, hasta olma riski %48,4 artacaktır (OR=1,484). Parathormon değerinin hastalık durumu üzerinde anlamlı etkisi olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Parathormon 1 birim arttığında, hasta olma riski %8,2 artacaktır (OR=1,082). AST değerinin hastalık durumu üzerinde anlamlı etkisi olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). AST 1 birim arttığında, hasta olma riski %34,3 artacaktır (OR=1,343).

Tablo 5. Hasta grubunda Gradelere göre bazı özelliklerin karşılaştırılması

Değişken	Grade 1 (n=24)		Grade 2 (n=17)		Grade 3 (n=5)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min- Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min- Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medya n [Min- Max]	
Yaş (yıl)	45,88±1 5,34	48,0 [24,0-74,0]	55,00±12, 10	57,0 [33,0-75,0]	58,00±9,19	53,0 [50,0- 68,0]	$\chi^2=5,392$ p=0,067
BKİ (kg/m ²)	28,95±5 ,24	27,9 [22,3-46,8]	33,95±7,7 4	32,6 [24,2-57,3]	34,08±4,95	35,0 [27,6- 41,0]	$\chi^2=9,108$ p=0,011 [1-2,3]
D vitamini	22,14±1 7,01	20,6 [5,0-81,3]	26,41±11, 92	26,1 [10,4-48,1]	18,64±5,09	20,4 [11,5- 23,6]	$\chi^2=2,386$ p=0,303
Parathormon	43,89±1 8,21	41,0 [19,1-89,8]	40,78±14, 88	38,6 [11,8-71,2]	40,43±17,44	38,4 [17,5- 66,5]	$\chi^2=0,126$ p=0,939
Fosfor	3,63±0, 60	3,7 [2,4-4,8]	3,58±0,57	3,6 [2,6-4,9]	3,69±0,31	3,6 [3,3-4,1]	F=0,080 p=0,923
Kalsiyum	9,40±0, 54	9,4 [8,4-10,8]	9,53±0,34	9,5 [9,1-10,2]	9,56±0,51	9,7 [8,9-10,2]	F=0,465 p=0,631
Hepsidin	479,47± 387,34	337,9 [158,0- 1589,9]	362,25±3 58,45	251,7 [215,6- 1738,8]	356,96±221,7 0	279,8 [162,3- 714,6]	$\chi^2=1,896$ p=0,387
Albümin	4,52±0, 45	4,6 [3,2-5,4]	4,58±0,39	4,5 [4,0-5,2]	4,57±0,17	4,7 [4,4-4,7]	$\chi^2=0,070$ p=0,966
PLT	273041, 67±746 96,76	261000,0 [156000,0- 451000,0]	250705,8 8±82969, 70	226000,0 [171000,0- 524000,0]	222400,00±3 0737,60	214000,0 [195000,0- 273000,0]	$\chi^2=3,644$ p=0,162
AST	17,90±4 ,70	17,2 [12,0-34,2]	25,17±6,7 7	26,0 [13,8-37,1]	34,42±27,04	19,7 [15,3-79,1]	$\chi^2=11,30$ 6 p=0,004 [1-2]
ALT	19,88±9 ,12	17,0 [6,0-45,0]	34,82±18, 48	33,0 [4,0-66,0]	41,20±34,90	24,0 [21,0- 103,0]	$\chi^2=9,095$ p=0,011 [1-2]
GGT	25,00±1 9,22	19,5 [8,0-86,0]	34,41±24, 90	29,0 [12,0- 123,0]	57,20±42,10	36,0 [20,0- 116,0]	$\chi^2=7,222$ p=0,027 [1-2,3]
ALP	74,00±2 3,42	70,0 [41,0- 121,0]	83,00±18, 77	80,0 [62,0- 131,0]	77,40±13,79	79,0 [59,0-97,0]	$\chi^2=1,698$ p=0,428
Glukoz	105,54± 32,52	94,5 [75,0- 206,0]	129,47±6 6,97	111,0 [90,0- 375,0]	142,80±37,90	130,0 [109,0- 203,0]	$\chi^2=9,755$ p=0,008 [1-3]

LDL	113,73± 39,32	117,0 [47,0- 181,2]	123,79±4 7,86	110,3 [58,6- 230,0]	123,07±33,17	126,0 [76,7- 161,5]	$\chi^2=0,413$ p=0,813
HDL	48,79±1 4,53	48,0 [22,0- 100,0]	44,76±9,4 9	48,0 [29,0-61,0]	51,20±10,57	46,0 [42,0-65,0]	$\chi^2=1,043$ p=0,594
Kolesterol	189,25± 52,67	192,3 [106,8- 288,0]	200,32±3 7,16	199,0 139,0- 283,0]	224,28±29,41	232,4 [187,1- 259,9]	F=1,287 p=0,286
Trigliserit	149,55± 67,44	128,6 [57,9- 299,0]	198,91±9 2,93	171,9 [62,0- 403,0]	147,00±39,38	164,0 [79,8- 174,7]	F=2,297 p=0,113
CRP	9,33±12,29	4,9 [0,3- 55,0]	17,23±54,05	2,1 [0,4- 226,2]	8,59±6,96	7,4 [2,1-20,0]	$\chi^2=1,901$ p=0,387
Ferritin	92,47±1 34,99	44,3 [3,5- 650,7]	115,69±105,2 5	75,1 [8,0-298,4]	129,49±81,37	95,8 [49,3- 259,7]	$\chi^2=2,571$ p=0,276
Fe	65,94±2 6,45	65,5 [19,7- 117,5]	80,44±40,50	7,92 [28,3- 159,5]	72,14±20,48	68,6 [44,7- 96,3]	F=1,022 p=0,369
Fe bağlama kapasitesi	302,07± 62,57	288,5 [200,7- 440,0]	291,20±91,93	258,6 [200,5- 515,3]	294,32±58,87	288,5 [219,3- 383,8]	$\chi^2=1,303$ p=0,521
Transferritin satürasyon %	18,58±9,2 1	18,0 [5,0- 39,0]	22,41±12,38	22,0 [6,0-43,0]	19,40±5,41	23,0 [13,0- 24,0]	$\chi^2=1,029$ p=0,598

*Normal dağılıma sahip olan üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Hasta grubundakilerin gradelerine göre BKİ (kg/m²) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=9,108$; p=0,011). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; grade 1 olanlar ile grade 2 ve 3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grade 2 ve 3 olanların BKİ (kg/m²) değerleri, grade 1 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta grubundakilerin gradelerine göre AST değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=11,306$; p=0,004). Anlamlı farkın hangi gruptan

kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; grade 1 olanlar ile grade 2 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grade 2 olanların AST değerleri, grade 1 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta grubundakilerin gradelerine göre ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=9,095$; $p=0,011$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; grade 1 olanlar ile grade 2 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grade 2 olanların ALT değerleri, grade 1 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta grubundakilerin gradelerine göre GGT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=7,222$; $p=0,027$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; grade 1 olanlar ile grade 2 ve 3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grade 2 ve 3 olanların GGT değerleri, grade 1 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta grubundakilerin gradelerine göre glukoz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=9,755$; $p=0,008$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; grade 1 olanlar ile grade 3 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grade 3 olanların glukoz değerleri, grade 1 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Tablo 6. Hasta/kontrol grubu açısından D vitamini sınıflarına göre hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması

Hepsidin düzeyleri	Hasta grubu (n=46)		Kontrol grubu (n=44)	
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]
D vitamini sınıfı				
Eksik (≤ 20)	515,25 \pm 459,14	327,3 [162,3-1738,2] 279,8 [158,0-595,6]	707,77 \pm 562,81	480,5 [163,3-1999,4] 285,4 [231,4-792,5]
Yetersiz (21-29)	311,02 \pm 130,88	267,7 [192,3-937,9]	340,80 \pm 172,21	483,1 [248,9-2086,7]
Yeterli (≥ 30)	329,64 \pm 193,20		684,80 \pm 613,19	
İstatistiksel analiz*	$\chi^2=1,574$		$\chi^2=3,067$	
Olasılık	p=0,455		p=0,216	

*Normal dağılıma sahip olmayan üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Hasta grubundakilerin D vitamini sınıflarına göre hepsidin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Kontrol grubundakilerin D vitamini sınıflarına göre hepsidin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 7. Hasta/kontrol grubu açısından D vitamini ile hepsidin düzeyleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Değişken	Hepsidin düzeyi			
	Hasta grubu (n=46)		Kontrol grubu (n=44)	
	r	P	r	P
D vitamini düzeyi	-0,224	0,135	-0,231	0,157

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Hasta grubundakilerin D vitamini düzeyleri ile hepsidin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Kontrol grubundakilerin D vitamini düzeyleri ile hepsidin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) yani alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, günümüzde toplumda görülen en sık uzun dönemde ortaya çıkabilecek karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. NAYKH, basit yağlanmadan steatohepatite, fibrozise, siroz veya ileri evre karaciğer hasarı, hepatoselüler karsinoma kadar ilerleyebilen geniş bir yelpazeye neden olabilmektedir (34). Bu yaygın ve farklı sonuçlara yol açabilen non alkolik yağlı karaciğere yol açabilecek birçok neden olduğu söylenmektedir. Aslında NAYKH'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzde kabul gören iki darbe teorisine göre ilk aşamada gelişen insülin direnci ve sonrasında üzerine eklenen oksidatif stres ile inflamasyon suçlanmaktadır (8-9). Hepsidin, vücudumuzda demirin dolaşıma girmesini düzenleyen önemli bir proteindir ve aynı zamanda inflamasyonla birlikte arttığı görülmüştür (28-29). Yapılan bazı çalışmalarda alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında hepsidin düzeyinin yüksek olabileceği gösterilmiştir (31). D vitamini eksikliğinde de yine bazı araştırmalara göre alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı sıklığında artış olduğu saptanmış ancak nasıl bir yolla buna neden olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır (18). Ayrıca bazı çalışmalarda D vitamini düzeyinin hepsidin ile ilişkisi araştırılıp D vitamini eksikliğinde hepsidin düzeyinin yüksek olabileceği görülmüştür (32). Fakat NAYKH ve D vitamini ile hepsidin arasındaki ilişki net değildir.

Biz çalışmamızda D vitamini eksikliğinin hepsidin düzeylerinde artışa yol açarak NAYKH'ye neden olabileceğini düşündük. Bu bağlamda mevcut değişkenler arasında ilişki bulmayı amaçladık.

Bu amaçla çalışmamıza 90 kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundakilerin laboratuvar parametreleri değerlendirildi ve hepsidin ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

90 kişinin 46'sı hasta, 44'ü kontrol grubunda yer aldı. Hasta grubundaki 46 kişinin 29'u (%63) kadın, 17'si (%37) erkektir. Kontrol grubunun ise 33'ü (%75) kadın, 11'i (%25) erkektir. Hasta/kontrol grubu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Gruplar cinsiyet açısından bağımsız ve homojendir. Daha önce yapılan çalışmalara göre de NAYKH ve cinsiyet arasındaki ilişki için çelişkili sonuçlar mevcuttur. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAYKH'nin erkeklerde daha fazla görüldüğünü ortaya koymuştur (44). Diğer bir çalışmada ise Tetri ve arkadaşları kadınlarda NAYKH sıklığının daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. NAYKH ve cinsiyet ilişkisi için daha kapsamlı ve randomize olmayan daha kontrollü hasta seçimi ile daha kesin sonuçlar alınabilir.

Çalışmamızda kontrol grubunun ortalama yaşı 29 iken hasta grubunun ortalama yaşı ise 51,5'tir. Yapılan istatistiksel analize göre hasta/kontrol grubunda yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-5,699$; $p=0,000$). Çoğu literatürde olduğu gibi çalışmamızda da hasta grubundakilerin yaşları, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988-1994 yılları arasında yapılan bir anket çalışmasına göre 40 yaş ve üzerindeki hastalarda genç hastalara göre NAYKH daha sık görülmektedir (37). Yine Diehl'in yaptığı bir çalışmada NAYKH görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir (36).

BKİ açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=23,313$; $p=0,000$). Hasta grubundaki 46 hastanın 21'inin (%45,6) obez olduğu, kontrol grubundaki 44 kişinin 21'inin (%47,7) normal kilolu gözlemlenmiştir. Hasta grubundakilerin ağırlıklı olarak obez grubunda, kontrol grubunda olanların ise ağırlıklı olarak normal BKİ sınıfında olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hastaların gradelerine göre BKİ (kg/m^2) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=9,108$; $p=0,011$). Grade 2 ve 3 olanların BKİ (kg/m^2) değerleri, Grade 1 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. James ve arkadaşları da bizim çalışmamıza benzerlik gösteren sonuçlar bulmuş ve obezite ile NAYKH'nin sıklığında artış olduğunu göstermişlerdir (41). Wanless ve Lentz de vücut kitlesi arttıkça yağlanmanın arttığını, obezitenin NAYKH için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (47).

NAYKH ve hipertansiyon (HT) ilişkisi birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da doğru orantılı olarak çıkmıştır. NAYKH olanlarda HT rastlanma sıklığı fazladır. Catena ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada HT olanlarda olmayanlara göre NAYKH'ye daha sık rastlandığını göstermiştir (174). Dimitros ve arkadaşları da NAYKH ile HT ilişkisini neden sonuç açısından açıklamaya çalışırken literatürleri de incelemişler ve sonuç olarak yine hipertansiyonu olanlarda NAYKH'ye daha sık rastlanmıştır (175). Çalışmamızda mevcut çalışmalara benzer sonuç çıksa da NAYKH olmayan kontrol grubunda HT oranının çok düşük gelmiş olması çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundakilerin kontrolsüz randomize seçilmesinden kaynaklanabilir.

Hasta ve kontrol grubu ile DM varlığı arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=16,198$; $p=0,000$). Hasta grubunun 18'inde (%39,1) DM olduğu, kontrol grubunun ise 43'ünde (%97,7) DM olmadığı belirlenmiştir. DM olmayanların ağırlıklı olarak kontrol grubunda, olanların ise ağırlıklı olarak deney grubunda olduğu belirlenmiştir. Powel ve arkadaşları 21 yıllık bir çalışma sonucunda NAYKH sıklığının DM'si olanlarda daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (176). Angulo ve arkadaşları da yine çalışmasında DM ve NAYKH ilişkisi için benzer sonuca varmışlardır (49). Glikoz seviyeleri de aynı şekilde çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek seyretmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-3,534$; $p=0,000$). Marchesini ve arkadaşları NAYKH patolojisinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu düşünüp araştırmalarında bunu göstermiştir (177). Çalışmamızda insülin direnci ve insülin değerlerine bakılmamıştır. Eğer araştırılırdı bu konuyla ilgili daha anlamlı ve literatürlerle karşılaştırılacak sonuçlar bulunabilirdi.

Transaminazlar olarak adlandırılan AST ve ALT hepatoselüler hasarı göstermek için yaygın olarak kullanılan enzimlerdir. AST karaciğer, kalp ve iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, akciğerler, lökositler ve kırmızı hücreler gibi birçok dokuda bulunur. ALT ise karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan sitozolik bir enzimdir. Karaciğer özgü hastalıklar için bu yüzden daha spesifiktir (180). Bizim çalışmamızda hem AST hem ALT değerleri karaciğer yağlanması olan hastalarda daha yüksek seyretmektedir. Hasta /kontrol grubuna göre AST değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-3,364$; $p=0,001$). Yine hasta/kontrol grubuna göre ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-3,876$; $p=0,000$). Hem AST hem de ALT değerleri NAYKH olanlarda daha yüksek seyretmiştir. Ayrıca USG'ye göre Grade 1 olanlar ile Grade 2 olanlar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Grade 2 olanların AST ve ALT değerleri, Grade 1 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. 3091 hastada yapılan çalışmada

NAYKH ile ALT seviyeleri yakın ilişkili çıkmıştır. Aynı zamanda düşük HDL, yüksek glikoz değerleri, artmış BKI, C-reaktif protein (CRP) gibi farklı parametrelerin artması ile NAYKH'nda ALT'nin artmasına paralellik gösterdiği ve NAYKH oluşmasına katkıda bulunduğunu göstermişlerdir (178). Chen ve arkadaşları da yine ALT ve NAYKH için benzer sonuçlar bulmuşlardır (44). Bu konuda yapılmış çok fazla sayıda literatür mevcuttur. Oldenburg ve arkadaşlarının çalışmasında NAYKH ile AST ve ALT yüksekliği korelasyon göstermiştir (179).

Alkalen fosfataz (ALP), safra kanalında ve kemik, bağırsak, plesanta gibi farklı dokular da bulunan çinko bağlı metalloenzim ailesinin bir üyesidir. Kolestatik aktiviteyi gösteren bu ALP de karaciğer hastalıklarında yükselme eğilimindedir (180). NAYKH açısından çalışmamızda hasta/kontrol grubuna göre ALP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-4,884$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin ALP değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. 10749 hastanın katıldığı 5 yıllık bir kohort çalışmasında Sheng ve arkadaşları da yüksek ALP değerleri ile NAYKH sıklığı arasında korelasyon saptamışlar (181).

Glikoprotein yapılı olan gama-glutamilttransferazın (GGT) ana işlevi, bir gama-glutamil grubunun amino asitlere olan transferini sağlamaktır. Vücudumuzda böbrek, pankreas, bağırsak, testis, kalp ve beyin gibi birçok dokuda bulunmaktadır ancak kemikte bulunmadığı için alkalen fosfataza göre safra hastalığına daha spesifiktir (180). ALP gibi GGT de karaciğer hastalıklarında yükselme eğilimindedir. Bizim yaptığımız çalışmada hasta/kontrol grubuna göre GGT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-4,363$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin GGT değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Hatta yağlanma olanların gradelerine göre bakıldığında GGT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olduğu görülmüştür ($\chi^2=7,222$; $p=0,027$). Grade 2 ve 3 olanların GGT değerleri, Grade 1 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Hossain ve arkadaşları da NAYKH hastalarında olmayanlara göre GGT değerlerini daha yüksek bulmuşlardır (182).

Hiperlipidemi ve hiperkolestrolemi NAYKH için bir predispozan faktördür. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında trigliserid ve kolestroller için de karşılaştırılma yapılmıştır. Hasta/kontrol grubuna göre LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=2,283$; $p=0,025$). Hasta grubundakilerin LDL değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Hasta/kontrol grubuna göre HDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-3,431$; $p=0,001$). Hasta

grubundakilerin HDL değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktür. Hasta/kontrol grubuna göre Kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=2,119$; $p=0,037$). Hasta grubundakilerin Kolesterol değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Hasta/kontrol grubuna göre Trigliserid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-4,153$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin Trigliserid değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. Dislipidemi ve NAYKH ile ilgili birçok veri vardır. Marchesini ve ark. 1999; Fong ve ark 2000; Cortez-Pinto ve ark. 1999 bunlardan bazıları olup düşük HDL, yüksek kolestrol ve trigliserid değerlerinin NAYKH'ye yatkınlık yaptığını kanıtlamışlardır (50,177,183). Reaven ve arkadaşları da HDL değerlerinde düşüklük ile NAYKH'nin oluşmasına katkı sağladığını göstermişlerdir (51).

Bizim alışmamızda yağlanması olan hastalar ile kontrol grubu arasında albümin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,341$; $p=0,019$). Hasta grubundakilerin albümin değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktür. Vücudumuzda en fazla bulunan protein olan albüminin antioksidan, anti-inflamatuar, antitrombolitik, taşıma, bağlanma, onkolitik, kılcal damarlarda geçirgenlik gibi pek çok işlevi vardır. Aynı zamanda negatif akut faz reaktanı olarak kabul görmektedir. İNFLAMASYONUN NAYKH patogenezindeki rolü düşünüldüğünde albümin değerlerinin düşük bulunması şaşırtıcı değildir. Lejia ve arkadaşları da kendi araştırmalarında çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir (184).

İNFLAMASYONDA yükselen bir diğer belirteç olan CRP de karşılaştırdığımızda hasta/kontrol grubuna göre CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-4,139$; $p=0,000$). Hasta grubundakilerin CRP değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. 2002-2009 yılları arasında yapılan 15347 kişinin dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında da Lee ve arkadaşları CRP düzeyinin artmasıyla NAYKH olma olasılığının arttığını kanıtlamışlardır. Hatta CRP normal referans aralığında dahi olsa değerlerine bakılarak NAYKH'yi n görmede kullanılabileceğini göstermişlerdir (185).

CRP gibi inflamasyonda değerlerinin arttığı kanıtlanmış pek çok parametrenin NAYKH'de de arttığı gösterilmiştir (64-70). İNFLAMASYONDAKİ rolü için demir metabolizmasına baktığımızda çalışmamızda ferritin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,179$; $p=0,029$). Hasta grubundakilerin ferritin değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Fargion ve arkadaşları da NAYKH'de hiperferritinemi ve demir yüklenmesinin katkısı olduğunu göstermişlerdir (186). Ancak

çalışmamızda demir, demir bağlama kapasitesi (FeBK), transferrin saturasyonu değerlerinde kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Aşırı demir yüklenmesinin NAYKH'deki rolü literatürlerde de tartışmalıdır. Chitturi ve George aşırı demir yüklenmesinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiş fakat karaciğer yağlanması ile ilişkisini tam olarak aydınlatamamışlardır (27). Bu konuda literatürlerde de farklı sonuçlar elde edilmiştir. George et al. 1998; Fargion et al. 2001 çalışmalarında aşırı demir yüklenmesinin NAYKH'de arttığını göstermişler ve karaciğer yağlanmasına neden olabileceğini söylemişlerdir (186,187). Ancak Chitturi ve ark. 2005; Younossi ve ark. 1999; Bugianesi ve ark. 2010 da çalışmalarında demir yüklenmesi ile NAYKH arasında ilişki bulamamıştır (25,27,79). Yine Bugianesi ve arkadaşları aşırı demir yüklenmesinin NASH ile ilişkisinin olmadığını ancak insülin direnci sendromu ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir (188). Aşırı demir yüklenmesinin ile insülin direncine yol açtığını gösteren literatürlerde daha tutarlı çalışmalar mevcut olsa da karaciğer yağlanmasına neden olup olmadığı çalışmamızda da olduğu gibi net değildir, hala tartışmalıdır. Bu konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç var gibi gözükmektedir.

İnflamasyonda yükselen bir diğer gösterge olan hepsidin demir metabolizmasının düzenleyicisidir. NAYKH'de hepsidin değeri için yakın zamanda yapılan çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda kontrol grubu ile yağlanması olan hastalar arasında serum hepsidin düzeyi açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,244$; $p=0,025$). Hasta grubundakilerin hepsidin değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda NAYKH ve hepsidin ilişkisi için farklı sonuçlar elde edilmiştir. 2011 yılında Senates ve arkadaşları NAYKH olan hastalarda serum hepsidin seviyesinin arttığını göstermişlerdir (148). Boga ve arkadaşları da 2015 yılında NAYKH olanlarda hepsidin seviyesinin yüksek, hemojuvelin seviyesinin ise düşük seyrettiğini kanıtlamışlardır (189). Karaciğer yağlanması olan obez çocuklar üzerine yaptığı bir çalışmada Demircioğlu ve arkadaşları da hepsidin seviyesini yağlanma olmayan çocuklara göre daha yüksek bulmuşlardır (190). Bunlara karşılık Auguet ve arkadaşları hepsidin seviyesi yüksekliğinin obezite ile ilişkili olduğunu fakat hepatosteatoz ile ilişkili olmadığını söylemişlerdir (191). Shi ve arkadaşlarının çalışmasında hepatik aşırı demir yüklenmesi olan non alkolik yağlı karaciğer hastalığı hastalarında vücut demir deposuna göre hepsidin sentezinin yetersiz olduğunu göstermişlerdir. Hepsidin yetersizliğine yol açabilecek çeşitli yolaklar olabileceğini söylemişlerdir fakat bu konu tam olarak aydınlatılamamıştır (192). Bazı karaciğer hastalıklarında hepsidin seviyesinin azalabileceğini Pietrangelo ve arkadaşları ise bunun nedeni olarak karaciğerdeki aktif kitlenin azalmasına bağlamışlardır (193). Bizim çalışmamızda da benzer olarak NAYKH hastalarında

düşük hepsidin seviyesi nedeni bunlardan biri olabilir. Nasıl ve neden kaynaklandığını bulabilmek için daha fazla çalışma yapmak gerekmektedir. Ayrıca hepsidin seviyeleri ile NAYKH arasındaki ilişkisi hakkında daha net bir veri elde edebilmek için daha geniş ve uzun zamanlı çalışmalara ihtiyaç var gibi görünmektedir.

D vitamini, kemik homeostazındaki rolünün dışında birçok sistemde de olumlu etki gösteren bir hormondur; bağışıklık sistemini modüle ettiği, karaciğerde anti-inflamatuar ve anti-fibrinojenik yolları indüklediği gösterilmiştir. Yağlı karaciğer hastalarında D vitamini seviyesi ve etkileri için birçok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda hasta/kontrol grubuna göre D vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. ($p>0,05$). Ningjian ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada NAYKH ve D vitamini seviyesini çalışmamızdaki gibi ilişkisiz bulmuşlardır (81). Diğer yandan yapılan metanaliz çalışmasında Eliades ve arkadaşları 2013'e kadar olan verileri incelemiş ve NAYKH hastalarında D vitamini eksikliği olduğunu tespit etmişlerdir (18). Targeher ve arkadaşları da belirli doz D vitamini tedavisi ile NAYKH'de düzelme olabileceğini göstermişlerdir (80). Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubunun randomize seçilmesi, D vitamini kitlerinin çoğu dış faktörlerden etkilenmesi gibi faktörler farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir. Bu konuyla ilgili daha kontrollü, uzun soluklu ve hastaların daha özenli seçildiği çalışmaların yapılması D vitamini etkisinin yağlı karaciğer üzerindeki etkisini daha doğru ortaya koyabilecektir.

Çalışmamızda D vitamini düşüklüğünün hepsidin seviyesini değiştirerek NAYKH'ye yol açabileceğini düşündüğümüz için hepsidin ile D vitamini arasındaki ilişkiyi de inceledik. Ama araştırmamıza göre hasta ve kontrol grubundakilerin D vitamini sınıflarına göre hepsidin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık ($p>0,05$). Yine D vitamini düzeylerine göre bakıldığında da hepsidin seviyelerinde anlamlı farklılık yoktu. 2020 yılında yapılan bir çalışmada da Aka ve arkadaşları obez çocuklarda hepsidin ile D vitamini arasındaki ilişkiyi incelemiş ve çalışmamızda olduğu gibi bağlantı kuramamışlardır (194). Tam tersine Bacchetta ve arkadaşları D vitamini düşük hastaları dahil ederek D vitamini takviyesinin HAMP genini translokasyon yoluyla baskılayarak hepsidin seviyesini düşürdüğünü göstermişlerdir (32). Smith ve arkadaşları da hem 2016 hem de 2017'deki çalışmalarında sağlıklı kişilerde yüksek doz D vitamini verilmesi ile hepsidin seviyesinin baskılandığını tespit etmişlerdir (145,195).

SONUÇLAR

NAYKH patogenezi aydınlatılmak için hepsidin düzeyinin yükselmesinin sebebi olarak D vitamini eksikliği olabileceğini düşündük. Bunun için öncelikle karaciğer yağlanması olan 46 hasta ve 44 kontrol grubundan oluşan gruplar oluşturuldu. Bu gruplar arasında hepsidin dahil olmak üzere çeşitli parametreler karşılaştırıldı ve hepsidin ile D vitamini ilişkisi araştırıldı.

Çalışmamızın sonucunda;

- 1) Kontrol grubunun ortalama yaşı 29 iken hasta grubunun ortalama yaşı ise 51,5'tir. Daha önce yapılan pek çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da benzer olarak yağlanması olanlarda yaş ortalaması daha yüksek seyretti.
- 2) Hasta grubundaki 21 hastanın (%45,6) obez olduğu, kontrol grubundaki 21 hastanın (%47,7) normal BKİ sınıfında olduğu görüldü. Hasta grubu ağırlıklı olarak obez sınıfında yer aldı.
- 3) DM' si olanlar hasta grubunda %39,1 oranındayken kontrol grubunda bu oran %2,3 olarak saptandı. Yine HT' si olanlar hasta grubunda daha yüksek oranda bulundu.
- 4) AST, ALT gibi karaciğer enzimleri ve GGT, ALP gibi kolestatik enzimleri hepatosteatozu olanlarda daha yüksek bulundu.
- 5) NAYKH için yapılan birçok çalışmaya benzer olarak trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol hasta grubunda yüksek saptanırken, HDL kolesterol daha düşük saptandı.
- 6) Glikoz değeri kontrol grubundakilere göre hasta grubundakilerde yüksek bulundu.
- 7) Ayrıca hasta grubu USG' deki hepatosteatoz gradelerine göre ayrıldı ve parametrelerin bu gradeler arasında değişip değişmediği araştırıldı. AST, ALT, GGT, glukoz değerleri ve BKİ grade arttıkça daha yüksek seyrettiği görüldü.

- 8) NAYKH için inflamasyonun patogenezdaki rolü düşünülürken çalışmamızda da inflamasyonda artan CRP, ferritin gibi değerler hasta grubunda daha yüksek saptandı. Albümin de yağlanması olanlarda benzer doğrultuda daha düşük bulundu.
- 9) Fakat inflamasyonda artan bir diğer parametre olan hepsidin için beklediğimizin aksine hasta grubunda daha düşük seyretti. Benzer bazı çalışmalarda olduğu gibi vücut demir deposuna göre hepsidin sentezinin yetersiz olması ya da karaciğer hastalıklarında aktif karaciğer kitlesinin azalması hepsidin seviyesinin yağlanması olanlarda daha düşük seyretmesine yol açmış olabileceği düşünöldü. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkili olduğundan daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 10) D vitamini için kontrol ve hasta grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı fakat grade 3 olanlarda D vitamini seviyesi 20 ng/ml'nin altında tespit edildi.
- 11) Çalışmamızın amacı nedeni ile hepsidin ve D vitamini ilişkisi sorgulandığında ise yine istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda bizi sınırlayanlar, tek merkezli bir çalışma olması ve sadece incelenen parametreler arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarması olabilir. Daha geniş ölçekli, D vitamini eksikliği olan NAYKH hastalarında D vitamini tedavisini konu alan çalışmalar daha objektif yorum yapma imkanı sağlayacaktır. Bununla beraber NAYKH hastalarında hastalık etiopatogenezinin aydınlatma adına bu hasta grubunda D vitamini ve hepsidin ilişkisini irdeleyen ilk çalışma olması araştırmamızı değerli kılmaktadır.

ÖZET

NAYKH basit yağlanmadan yetmezliğe kadar ilerleyen tehlikeli bir hastalık olmasına rağmen patogenezi net değildir. ‘Two hit’ hipotezine göre insülin direncine bağlı yağlanma ve sonrasında inflamasyon, oksidatif stres suçlanmaktadır. Çalışmalarda inflamasyonda artan hepsidin NAYKH’deki seviyesi için çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yine çalışmalarda D vitamini eksikliğinin de inflamasyonu artırarak NAYKH’ye neden olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca eksikliğinde hepsidin düzeylerinin yüksek olduğu görülmüş, D vitamini tedavisi ile hepsidin sentezinde azalma olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda hepatosteatozlu hastalar ile kontrol grubu arasında hepsidin ve D vitaminini karşılaştırdık ve D vitamini eksikliğinde NAYKH oluşmasında hepsidin düzeyi artışının neden olabileceğini göstermeyi hedefledik. Bunun için öncelikle yağlanması olan 46 hasta ve 40 kontrolden oluşan gruplar oluşturduk. Bu gruplar arasında hepsidin dahil olmak üzere bazı parametreleri karşılaştırdık ve hepsidin D vitamini ilişkisini araştırdık.

Çalışmamıza 46 hasta 44 kontrol olmak üzere 90 kişi dahil edildi. İnflamasyonla artan CRP, ferritin gibi değerler çalışmamızda da hastalarda yüksek saptandı. Fakat hepsidin kontrole göre düşük seyretti. D vitamini için kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Hepsidin ve D vitamini ilişkisi sorgulandığında ise yine istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda sınırlayanlar tek merkezli çalışma olması ve sadece parametreler arasındaki ilişkiye bakılması olabilir. Sadece bu ilişkiye bakarak ek D vitamini vermeden nedensel ilişki hakkında sonuçlar çıkarmak doğru sonuç vermeyebilir. Seri kan tetkikleri, hastaların randomizasyonunun dikkatli yapılması ve D vitamini tedavisiyle sonuçların değişip değişmeyeceğine bakılan kapsamlı çalışmaların yapılması hem NAYKH hem de diğer hastalıklarda hepsidin ve D vitamini ilişkisini daha iyi anlamamızı sağlayabilir. Belki de hastalıkların etiolojisinde, tedavisinde yeni bir bakış açısı geliştirebilir.

Anahtar Kelimeler: NAYKH, Hepsidin, D Vitamini

THE RELATIONSHIP OF HEPCIDIN AND VITAMIN D IN NON ALCOHOLIC OILY LIVER DISEASE (NAFLD)

SUMMARY

Although NAFLD is a dangerous disease that progresses from simple adiposity to insufficiency, its pathogenesis is not clear. According to the 'two hit' hypothesis, insulin resistance-related adiposity and subsequent inflammation, oxidative stress are blamed. In studies, there are conflicting results for the level of hepcidin in NAFLD, which is increased in inflammation. Again, studies have shown that vitamin D deficiency can cause NAFLD by increasing inflammation. In addition, an increase in hepcidin levels was observed, and a decrease in hepcidin synthesis was observed with vitamin D treatment.

In our study, we compared hepatosteatosis patients and the control group between hepcidin and vitamin D and aimed to show that the increase in hepcidin levels may cause NAFLD in vitamin D deficiency. For this purpose, we first formed groups of 46 patients with adiposity and 40 controls. We compared some parameters, including hepcidin, between these groups and investigated the relationship between hepcidin and vitamin D.

Our study included 90 people, including 46 patients and 44 controls. Values such as CRP and ferritin, which increase with inflammation, were also found to be high in patients in our study. But hepcidin was lower than control. There was no statistically significant relationship between the control and patient groups for vitamin D. When the relationship between hepcidin and vitamin D was questioned, no statistically significant difference was found between the groups.

Limitations of our study may be that it was a single-center study and only the relationship between parameters was examined. It may not be accurate to draw conclusions about the causal relationship without giving additional vitamin D by looking at this relationship alone. Serial blood tests, careful randomization of patients, and comprehensive studies examining whether the results will change with vitamin D treatment may provide a better understanding of the relationship between hepcidin and vitamin D in both NAFLD and other diseases. Maybe it can develop a new perspective on the etiology and treatment of diseases.

Key Words: NAFLD, Hepcidin, Vitamin D

KAYNAKLAR

1. Haluzík M, Parízková J, Haluzík MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res.* 2004;53(2):123-9. PMID: 15046547.
2. Saka M, Köseleler E, Metin S. Gastrointestinal sistem hastalıkları ve beslenme tedavisi, editör Alphan Tüfekçi E. *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*, 2. Baskı, Ankara, Hatipoğlu Yayınları 2014;600-7.2.
3. 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.* 2009 Sep;51(3):433-45. doi: 10.1016/j.jhep.2009.05.023. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19604596.
4. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease — Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes.
5. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2001;21(1):27-41. doi: 10.1055/s-2001-12927. PMID: 11296694.
6. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002 Apr 18;346(16):1221-31. doi: 10.1056/NEJMra011775. PMID: 11961152.
7. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S99-S112. doi: 10.1002/hep.20973. PMID: 16447287.9. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effect
8. Gören B, Fen T. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:841-850.
9. Patrick L. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium, and betaine. *Altern Med Rev.* 2002 Aug;7(4):276-91. PMID: 12197781.
10. Beilfuss A, Sowa JP, Sydor S, Beste M, Bechmann LP, Schlattjan M, Syn WK, Wedemeyer I, Mathé Z, Jochum C, Gerken G, Gieseler RK, Canbay A. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF- β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut.* 2015 May;64(5):791-9. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307024. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25134788.
11. Abramovitch S, Dahan-Bachar L, Sharvit E, Weisman Y, Ben Tov A, Brazowski E, Reif S. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut.* 2011 Dec;60(12):1728-37. doi: 10.1136/gut.2010.234666. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21816960.

12. Abramovitch S, Sharvit E, Weisman Y, Bentov A, Brazowski E, Cohen G, Volovelsky O, Reif S. Vitamin D inhibits development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Jan 15;308(2):G112-20. doi: 10.1152/ajpgi.00132.2013. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25214398.
13. Ding N, Yu RT, Subramaniam N, Sherman MH, Wilson C, Rao R, Leblanc M, Coulter S, He M, Scott C, Lau SL, Atkins AR, Barish GD, Gunton JE, Liddle C, Downes M, Evans RM. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. *Cell*. 2013 Apr 25;153(3):601-13. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.028. PMID: 23622244; PMCID: PMC3673534.
14. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest*. 1985 Jul;76(1):370-3. doi: 10.1172/JCI111971. PMID: 2991340; PMCID: PMC423785.
15. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes*. 2008 Oct;57(10):2619-25. doi: 10.2337/db08-0593. Epub 2008 Jun 30. PMID: 18591391; PMCID: PMC2551670.
16. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes*. 2008 Feb;57(2):298-305. doi: 10.2337/db07-1122. Epub 2007 Nov 14. PMID: 18003755.
17. Barchetta I, De Bernardinis M, Capoccia D, Baroni MG, Fontana M, Fraioli A, Morini S, Leonetti F, Cavallo MG. Hypovitaminosis D is independently associated with metabolic syndrome in obese patients. *PLoS One*. 2013 Jul 31;8(7):e68689. doi: 10.1371/journal.pone.0068689. PMID: 23935881; PMCID: PMC3729690.
18. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, Koteish AA, Clark JM, Guallar E, Hernaez R. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Aug;38(3):246-54. doi: 10.1111/apt.12377. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23786213.
19. Ganz T. Heparin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:29-35, 507. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.29. PMID: 17124036.
20. Niederau C, Berger M, Stremmel W, Starke A, Strohmeyer G, Ebert R, Siegel E, Creutzfeldt W. Hyperinsulinaemia in non-cirrhotic haemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation? *Diabetologia*. 1984 Jun;26(6):441-4. doi: 10.1007/BF00262217. PMID: 6381191.
21. Dandona P, Hussain MA, Varghese Z, Politis D, Flynn DM, Hoffbrand AV. Insulin resistance and iron overload. *Ann Clin Biochem*. 1983 Mar;20 Pt 2:77-9. doi: 10.1177/000456328302000203. PMID: 6342506.

22. Videla LA, Fernández V, Tapia G, Varela P. Oxidative stress-mediated hepatotoxicity of iron and copper: role of Kupffer cells. *Biometals*. 2003 Mar;16(1):103-11. doi: 10.1023/a:1020707811707. PMID: 12572670.
23. Anderson HB, Storandt MH, Kallamadi R, Bande D, Matta A. Iatrogenic Iron Overload Causing Porphyria Cutanea Tarda in a Patient With a Rare Nonsense Heterozygous UROD Gene Mutation. *Cureus*. 2021 Jul 6;13(7):e16215. doi: 10.7759/cureus.16215. PMID: 34367815; PMCID: PMC8341219.
24. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, Massarenti P, Piga A, Marchesini G, Rizzetto M. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2004 Jan;39(1):179-87. doi: 10.1002/hep.20023. PMID: 14752836.
25. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, Boparai N, O'Neill R, McCullough AJ. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 1999 Oct;30(4):847-50. doi: 10.1002/hep.510300407. PMID: 10498632.
26. Anderson HB, Storandt MH, Kallamadi R, Bande D, Matta A. Iatrogenic Iron Overload Causing Porphyria Cutanea Tarda in a Patient With a Rare Nonsense Heterozygous UROD Gene Mutation. *Cureus*. 2021 Jul 6;13(7):e16215. doi: 10.7759/cureus.16215. PMID: 34367815; PMCID: PMC8341219.
27. Chitturi S, George J. Interaction of iron, insulin resistance, and nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003 Feb;5(1):18-25. doi: 10.1007/s11894-003-0005-y. PMID: 12530944.
28. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hecpudin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001 Mar 16;276(11):7806-10. doi: 10.1074/jbc.M008922200. Epub 2000 Dec 11. PMID: 11113131.
29. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000 Sep 1;480(2-3):147-50. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01920-7. PMID: 11034317.
30. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004 May;113(9):1271-6. doi: 10.1172/JCI20945. PMID: 15124018; PMCID: PMC398432.
31. Marmur J, Beshara S, Eggertsen G, Onelöv L, Albiin N, Danielsson O, Hultcrantz R, Stål P. Hepcidin levels correlate to liver iron content, but not steatohepatitis, in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2018 Jun 5;18(1):78. doi: 10.1186/s12876-018-0804-0. PMID: 29871592; PMCID: PMC5989417.
32. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, Chun RF, Lisse TS, Zavala K, Nayak A, Wesseling-Perry K, Westerman M, Hollis BW, Salusky IB, Hewison M. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Mar;25(3):564-72. doi: 10.1681/ASN.2013040355. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24204002; PMCID: PMC3935584.

33. Bruce R. Racon, T. R. Harrsion, W. R. Resnick, E. Braunwald, K. J. Isselbacher, R. G. Petersdorf, J. D. Wilson, J. B. Martin, A. S. Fauci, D. L. Kasper, Marc Ghany, Jay H. Karaciğer Hastalığı olan Hastaya Yaklaşım, Harrison's principles of internal medicine. Türkçe 17th ed 1918-2
34. Raszeja-Wyszomirska J, Lawniczak M, Marlicz W, Miezyńska-Kurtycz J, Milkiewicz P. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątrob--nowe spojrzenie [Non-alcoholic fatty liver disease--new view]. *Pol Merkur Lekarski*. 2008 Jun;24(144):568-71. Polish. PMID: 18702346.
35. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):124-31. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.038. Epub 2010 Sep 19. PMID: 20858492.
36. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 1999;19(2):221-9. doi: 10.1055/s-2007-1007111. PMID: 10422202.
37. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, Koteish A, Brancati FL, Clark JM. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2013 Jul 1;178(1):38-45. doi: 10.1093/aje/kws448. Epub 2013 May 23. PMID: 23703888; PMCID: PMC3698993.
38. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980 Jul;55(7):434-8. PMID: 7382552.
39. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Mar;34(3):255-62. doi: 10.1097/00004836-200203000-00013. PMID: 11873108.
40. Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2008 Apr 28;14(16):2474-86. doi: 10.3748/wjg.14.2474. PMID: 18442193; PMCID: PMC2708357.
41. James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet*. 1999 May 15;353(9165):1634-6. doi: 10.1016/S0140-6736(99)00163-4. PMID: 10335777.
42. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000 Jan 18;132(2):112-7. doi: 10.7326/0003-4819-132-2-200001180-00004. PMID: 10644271.

43. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein CO, Brunt EM, Kleiner DE, McCullough AJ, Sanyal AJ, Diehl AM, Lavine JE, Chalasani N, Kowdley KV; NASH Clinical Research Network. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):913-24. doi: 10.1002/hep.23784. PMID: 20648476; PMCID: PMC3070295.
44. Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008 Aug;9(8):616-22. doi: 10.1631/jzus.B0720016. PMID: 18763311; PMCID: PMC2491691.
45. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011 Jun;53(6):1883-94. doi: 10.1002/hep.24283. Epub 2011 May 14. PMID: 21381068.
46. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ; NASH CRN. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):894-903. doi: 10.1002/hep.23759. PMID: 20684021; PMCID: PMC2932770.
47. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990 Nov;12(5):1106-10. doi: 10.1002/hep.1840120505. PMID: 2227807.
48. Wanless IR, Bargman JM, Oreopoulos DG, Vas SI. Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insulin delivery: a clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity. *Mod Pathol*. 1989 Mar;2(2):69-74. PMID: 2657721..
49. 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. doi: 10.1002/hep.510300604. PMID: 10573511.
50. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2000 Jul;32(1):3-10. doi: 10.1053/jhep.2000.8978. PMID: 10869282.
51. Reaven GM. Diet and Syndrome X. *Curr Atheroscler Rep*. 2000 Nov;2(6):503-7. doi: 10.1007/s11883-000-0050-z. PMID: 11122785.
52. Gören B, Fen T. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:841-850.
53. Saleh J, Sniderman AD, Cianflone K. Regulation of Plasma fatty acid metabolism. *Clin Chim Acta*. 1999 Aug;286(1-2):163-80. doi: 10.1016/s0009-8981(99)00099-6. PMID: 10511290.
54. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med*. 2005 Sep;22(9):1129-33. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01748.x. PMID: 16108837.

55. Koteish A, Mae Diehl A. Animal models of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002 Oct;16(5):679-90. doi: 10.1053/bega.2002.0332. PMID: 12406439.
56. Copaci I, Micu L, Voiculescu M. The role of cytokines in non-alcoholic steatohepatitis. A review. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2006 Dec;15(4):363-73. PMID: 17205149.
57. Rao MS, Reddy JK. Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2001;21(1):43-55. doi: 10.1055/s-2001-12928. PMID: 11296696.
58. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2001;21(1):27-41. doi: 10.1055/s-2001-12927. PMID: 11296694.
59. Patrick L. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium, and betaine. *Altern Med Rev*. 2002 Aug;7(4):276-91. PMID: 12197781.
60. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Tanai M, Burgart LJ, Lindor KD, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis and Fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis.
61. Rakhshandehroo M, Hooiveld G, Müller M, Kersten S. Comparative analysis of gene regulation by the transcription factor PPARalpha between mouse and human. *PLoS One*. 2009 Aug 27;4(8):e6796. doi: 10.1371/journal.pone.0006796. PMID: 19710929; PMCID: PMC2729378.
62. Gulick T, Cresci S, Caira T, Moore DD, Kelly DP. The peroxisome proliferator-activated receptor regulates mitochondrial fatty acid oxidative enzyme gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Nov 8;91(23):11012-6. doi: 10.1073/pnas.91.23.11012. PMID: 7971999; PMCID: PMC45156.
63. Gervois P, Kleemann R, Pilon A, Percevault F, Koenig W, Staels B, Kooistra T. Global suppression of IL-6-induced acute phase response gene expression after chronic in vivo treatment with the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate. *J Biol Chem*. 2004 Apr 16;279(16):16154-60. doi: 10.1074/jbc.M400346200. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14764586.
64. Liedtke C, Trautwein C. The role of TNF and Fas dependent signaling in animal models of inflammatory liver injury and liver cancer. *Eur J Cell Biol*. 2012 Jun-Jul;91(6-7):582-9. doi: 10.1016/j.ejcb.2011.10.001. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22153863.
65. Han D, Ybanez MD, Ahmadi S, Yeh K, Kaplowitz N. Redox regulation of tumor necrosis factor signaling. *Antioxid Redox Signal*. 2009 Sep;11(9):2245-63. doi: 10.1089/ars.2009.2611. PMID: 19361274; PMCID: PMC2819802.
66. DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF-κB and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev*. 2012 Mar;246(1):379-400. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01099.x. PMID: 22435567.
67. Kluwe J, Mencin A, Schwabe RF. Toll-like receptors, wound healing, and carcinogenesis. *J Mol Med (Berl)*. 2009 Feb;87(2):125-38. doi: 10.1007/s00109-008-0426-z. Epub 2008 Dec 17. PMID: 19089397; PMCID: PMC2791674.

68. Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, Yee H, Zender L, Lowe SW. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell*. 2008 Aug 22;134(4):657-67. doi: 10.1016/j.cell.2008.06.049. PMID: 18724938; PMCID: PMC3073300.
69. Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, Desprez PY, Campisi J. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Oct 9;98(21):12072-7. doi: 10.1073/pnas.211053698. Epub 2001 Oct 2. PMID: 11593017; PMCID: PMC59769.
70. Oneta CM, Dufour JF. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly*. 2002 Sep 7;132(35-36):493-505. PMID: 12506331.
71. Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997 Jan 11;349(9045):95-7. doi: 10.1016/S0140-6736(96)06034-5. PMID: 8996422.
72. Datz C, Müller E, Aigner E. Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol*. 2017 Jun;42(2):173-183. doi: 10.23736/S0391-1977.16.02565-7. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27834478.
73. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J Hepatol*. 2011 Oct;55(4):920-32. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.008. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21718726.
74. Nelson JE, Klintworth H, Kowdley KV. Iron metabolism in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012 Feb;14(1):8-16. doi: 10.1007/s11894-011-0234-4. PMID: 22124850.
75. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med*. 2012 Jan 1;52(1):59-69. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003. Epub 2011 Oct 13. PMID: 22064361.
76. Pan M, Cederbaum AI, Zhang YL, Ginsberg HN, Williams KJ, Fisher EA. Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production. *J Clin Invest*. 2004 May;113(9):1277-87. doi: 10.1172/JCI19197. PMID: 15124019; PMCID: PMC398425.
77. Minamiyama Y, Takemura S, Kodai S, Shinkawa H, Tsukioka T, Ichikawa H, Naito Y, Yoshikawa T, Okada S. Iron restriction improves type 2 diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010 Jun;298(6):E1140-9. doi: 10.1152/ajpendo.00620.2009. Epub 2010 Mar 9. PMID: 20215574.
78. Nakashima T, Sumida Y, Furutani M, Hirohama A, Okita M, Mitsuyoshi H, Itoh Y, Okanoue T. Elevation of serum thioredoxin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2005 Oct;33(2):135-7. doi: 10.1016/j.hepres.2005.09.021. Epub 2005 Oct 27. PMID: 16257259.

79. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, Dongiovanni P, Galmozzi E, Vanni E, Canavesi E, Lattuada E, Roviato G, Marchesini G, Fargion S. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010 Mar;138(3):905-12. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.013. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19931264.
80. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007 Sep;17(7):517-24. doi: 10.1016/j.numecd.2006.04.002. Epub 2006 Aug 22. PMID: 16928437.
81. Wang N, Chen C, Zhao L, Chen Y, Han B, Xia F, Cheng J, Li Q, Lu Y. Vitamin D and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Bi-directional Mendelian Randomization Analysis. *EBioMedicine*. 2018 Feb;28:187-193. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.027. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29339098; PMCID: PMC5835542.
82. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jun;107(6):811-26. doi: 10.1038/ajg.2012.128. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2012 Oct;107(10):1598. PMID: 22641309.
83. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):734-43. doi: 10.2337/dc06-1539. PMID: 17327353.
84. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, Okunade A, Klein S. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep 8;106(36):15430-5. doi: 10.1073/pnas.0904944106. Epub 2009 Aug 24. PMID: 19706383; PMCID: PMC2741268.
85. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010 Sep 30;363(14):1341-50. doi: 10.1056/NEJMra0912063. PMID: 20879883.
86. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, Ponti V, Pagano G, Ferrannini E, Rizzetto M. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005 Apr;48(4):634-42. doi: 10.1007/s00125-005-1682-x. Epub 2005 Mar 4. PMID: 15747110.
87. Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J Biol Chem*. 1999 Oct 15;274(42):30028-32. doi: 10.1074/jbc.274.42.30028. PMID: 10514488.

88. Vatner DF, Majumdar SK, Kumashiro N, Petersen MC, Rahimi Y, Gattu AK, Bears M, Camporez JP, Cline GW, Jurczak MJ, Samuel VT, Shulman GI. Insulin-independent regulation of hepatic triglyceride synthesis by fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jan 27;112(4):1143-8. doi: 10.1073/pnas.1423952112. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25564660; PMCID: PMC4313795.
89. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci*. 1995 Sep;40(9):2002-9. doi: 10.1007/BF02208670. PMID: 7555456.
90. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994 Oct;107(4):1103-9. doi: 10.1016/0016-5085(94)90235-6. PMID: 7523217.
91. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc*. 2000 Jul;75(7):733-9. doi: 10.4065/75.7.733. PMID: 10907390.
92. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002 Apr 18;346(16):1221-31. doi: 10.1056/NEJMra011775. PMID: 11961152.
93. Rogers DW, Lee CH, Pound DC, Kumar S, Cummings OW, Lumeng L. Hepatitis C virus does not cause nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 1992 Nov;37(11):1644-7. doi: 10.1007/BF01299852. PMID: 1330460.
94. Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H, Koonin E, Gallagher M, Alter M, Hadziyannis S, Karayiannis P, Fung K, Nakatsuji Y, Shih JW, Young L, Piatak M Jr, Hoover C, Fernandez J, Chen S, Zou JC, Morris T, Hyams KC, Ismay S, Lifson JD, Hess G, Fong SK, Thomas H, Bradley D, Margolis H, Kim JP. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science*. 1996 Jan 26;271(5248):505-8. doi: 10.1126/science.271.5248.505. PMID: 8560265.
95. Seçil M. Ultrasonografinin Uygun Kullanımı. In: *Temel Ultrasonografi ve Doppler Birinci Basım Meta Basım 2008*,1-31.
96. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002 Sep;123(3):745-50. doi: 10.1053/gast.2002.35354. PMID: 12198701.
97. Wang SS, Chiang JH, Tsai YT, Lee SD, Lin HC, Chou YH, Lee FY, Wang JS, Lo KJ. Focal hepatic fatty infiltration as a cause of pseudotumors: ultrasonographic patterns and clinical differentiation. *J Clin Ultrasound*. 1990 Jun;18(5):401-9. doi: 10.1002/jcu.1870180506. PMID: 2161012.
98. Sanyal AJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002 Nov;123(5):1705-25. doi: 10.1053/gast.2002.36572. PMID: 12404245.

99. Perman WH, Balci NC, Akduman I. Review of magnetic resonance spectroscopy in the liver and the pancreas. *Top Magn Reson Imaging*. 2009 Apr;20(2):89-97. doi: 10.1097/RMR.0b013e3181c422f1. PMID: 20010063.
100. Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, Ehman RL, Venkatesh SK. Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions. *Radiographics*. 2016 Nov-Dec;36(7):1987-2006. doi: 10.1148/rg.2016160042. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27689833; PMCID: PMC5584553.
101. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*. 1995 Sep 29;269(5232):1854-7. doi: 10.1126/science.7569924. PMID: 7569924.
102. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*. 2011 Jun;259(3):749-56. doi: 10.1148/radiol.11101942. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21460032; PMCID: PMC3099044.
103. 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*. 1999 Sep;94(9):2467-74. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x. PMID: 10484010.
104. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:145-71. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102132. PMID: 20078219.
105. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, Lavine JE. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Sep;42(3):641-9. doi: 10.1002/hep.20842. PMID: 16116629.
106. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;7(4):195-203. doi: 10.1038/nrgastro.2010.21. Epub 2010 Mar 2. PMID: 20195271.
107. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis*. 2001;21(1):3-16. doi: 10.1055/s-2001-12925. PMID: 11296695.
108. Lackner C, Gogg-Kamerer M, Zatloukal K, Stumptner C, Brunt EM, Denk H. Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):821-8. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.026. Epub 2008 Feb 22. PMID: 18329127.
109. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1413-9. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70506-8. PMID: 10348825.

110. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:145-71. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102132. PMID: 20078219.
111. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, Lavine JE. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005 Sep;42(3):641-9. doi: 10.1002/hep.20842. PMID: 16116629.
112. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* 2001 Jul;121(1):91-100. doi: 10.1053/gast.2001.25540. PMID: 11438497.
113. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005 Jun;41(6):1313-21. doi: 10.1002/hep.20701. PMID: 15915461.
114. Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2008 Oct;75(10):721-8. doi: 10.3949/ccjm.75.10.721. PMID: 18939388.
115. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991 Mar;12(2):224-9. doi: 10.1016/0168-8278(91)90942-5. PMID: 2051001.
116. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005 Mar;54(3):603-8. doi: 10.2337/diabetes.54.3.603. PMID: 15734833; PMCID: PMC2995496.
117. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jan;35(1):66-75. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22050199; PMCID: PMC3488596.
118. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, Brunetti F, Rubino A. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci.* 1997 Jul;42(7):1428-32. doi: 10.1023/a:1018850223495. PMID: 9246041.
119. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2003 Dec;17(12):713-8. doi: 10.1155/2003/857869. PMID: 14679419.
120. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004 Mar;39(3):770-8. doi: 10.1002/hep.20092. PMID: 14999696.

121. Goren B, Fen T. "Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı." *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 25.6 (2005): 841-850.
122. Dywicki J, Buitrago-Molina LE, Noyan F, Davalos-Misslitz AC, Hupa-Breier KL, Lieber M, Hapke M, Schlue J, Falk CS, Raha S, Prinz I, Koenecke C, Manns MP, Wedemeyer H, Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E. The Detrimental Role of Regulatory T Cells in Nonalcoholic Steatohepatitis. *HepatoL Commun.* 2022 Feb;6(2):320-333. doi: 10.1002/hep4.1807. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34532981; PMCID: PMC8793993.
123. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, Vanni E, Fargion S. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jun;102(6):1251-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01192.x. Epub 2007 Mar 27. PMID: 17391316.
124. Watt RK. The many faces of the octahedral ferritin protein. *Biometals.* 2011 Jun;24(3):489-500. doi: 10.1007/s10534-011-9415-8. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21267633.
125. Babitt JL, Lin HY. The molecular pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 2011 Aug;31(3):280-92. doi: 10.1055/s-0031-1286059. Epub 2011 Sep 7. PMID: 21901658.
126. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005 Dec;289(6):G981-6. doi: 10.1152/ajpgi.00363.2005. PMID: 16286504.
127. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, Miret S, Bomford A, Peters TJ, Farzaneh F, Hediger MA, Hentze MW, Simpson RJ. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell.* 2000 Feb;5(2):299-309. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80425-6. PMID: 10882071.
128. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem.* 2000 Jun 30;275(26):19906-12. doi: 10.1074/jbc.M000713200. PMID: 10747949.
129. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem.* 2000 Jun 30;275(26):19906-12. doi: 10.1074/jbc.M000713200. PMID: 10747949.
130. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta.* 2003 Mar;329(1-2):9-22. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00005-6. PMID: 12589962.
131. Caughman SW, Hentze MW, Rouault TA, Harford JB, Klausner RD. The iron-responsive element is the single element responsible for iron-dependent translational regulation of ferritin biosynthesis. Evidence for function as the binding site for a translational repressor. *J Biol Chem.* 1988 Dec 15;263(35):19048-52. PMID: 3198610.

132. Casey JL, Hentze MW, Koeller DM, Caughman SW, Rouault TA, Klausner RD, Harford JB. Iron-responsive elements: regulatory RNA sequences that control mRNA levels and translation. *Science*. 1988 May 13;240(4854):924-8. doi: 10.1126/science.2452485. PMID: 2452485.
133. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001 Mar 16;276(11):7806-10. doi: 10.1074/jbc.M008922200. Epub 2000 Dec 11. PMID: 11113131.
134. Crowner BK, Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician*. 2013 Feb 1;87(3):183-90. PMID: 23418762.
135. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001 Mar 16;276(11):7806-10. doi: 10.1074/jbc.M008922200. Epub 2000 Dec 11. PMID: 11113131.
136. Krause A, Neitz S, Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000 Sep 1;480(2-3):147-50. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01920-7. PMID: 11034317.
137. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loréal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001 Mar 16;276(11):7811-9. doi: 10.1074/jbc.M008923200. Epub 2000 Dec 11. PMID: 11113132.
138. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122(2-3):78-86. doi: 10.1159/000243791. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19907144; PMCID: PMC2855274.
139. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008 Jan;93(1):90-7. doi: 10.3324/haematol.11705. PMID: 18166790.
140. Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2016 May;23(3):189-97. doi: 10.1097/MOH.0000000000000236. PMID: 26886082; PMCID: PMC4993159.
141. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, Nizet V, Johnson RS. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest*. 2007 Jul;117(7):1926-32. doi: 10.1172/JCI31370. PMID: 17557118; PMCID: PMC1884690.
142. Healey EG, Bishop B, Elegheert J, Bell CH, Padilla-Parra S, Siebold C. Repulsive guidance molecule is a structural bridge between neogenin and bone morphogenetic protein. *Nat Struct Mol Biol*. 2015 Jun;22(6):458-65. doi: 10.1038/nsmb.3016. Epub 2015 May 4. PMID: 25938661; PMCID: PMC4456160.

143. Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):353-8. doi: 10.1182/blood-2006-07-033969. Epub 2006 Aug 31. PMID: 16946298.
144. Shanmugam NK, Chen K, Cherayil BJ. Commensal Bacteria-induced Interleukin 1 β (IL-1 β) Secreted by Macrophages Up-regulates Hepcidin Expression in Hepatocytes by Activating the Bone Morphogenetic Protein Signaling Pathway. *J Biol Chem*. 2015 Dec 18;290(51):30637-47. doi: 10.1074/jbc.M115.689190. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26515063; PMCID: PMC4683283.
145. Smith EM, Alvarez JA, Kearns MD, Hao L, Sloan JH, Konrad RJ, Ziegler TR, Zughailer SM, Tangpricha V. High-dose vitamin D3 reduces circulating hepcidin concentrations: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults. *Clin Nutr*. 2017 Aug;36(4):980-985. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.015. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27402475; PMCID: PMC5191989.
146. Kasprowicz K, Ratkowski W, Wołynec W, Kaczmarczyk M, Witek K, Żmijewski P, Renke M, Jastrzębski Z, Rosemann T, Nikolaidis PT, Knechtle B. The Effect of Vitamin D3 Supplementation on Hepcidin, Iron, and IL-6 Responses after a 100 km Ultra-Marathon. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 24;17(8):2962. doi: 10.3390/ijerph17082962. PMID: 32344650; PMCID: PMC7215841.
147. Vuppalanchi R, Troutt JS, Konrad RJ, Ghabril M, Saxena R, Bell LN, Kowdley KV, Chalasani N. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Mar;22(3):836-41. doi: 10.1002/oby.20403. Epub 2013 Dec 17. PMID: 23512600; PMCID: PMC3692602.
148. Senates E, Yilmaz Y, Colak Y, Ozturk O, Altunoz ME, Kurt R, Ozkara S, Aksaray S, Tuncer I, Ovunc AO. Serum levels of hepcidin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011 Aug;9(4):287-90. doi: 10.1089/met.2010.0121. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21417913.
149. Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obes Rev*. 2013 Oct;14(10):771-9. doi: 10.1111/obr.12057. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23841713.
150. Siddique A, Nelson JE, Aouizerat B, Yeh MM, Kowdley KV; NASH Clinical Research Network. Iron deficiency in patients with nonalcoholic Fatty liver disease is associated with obesity, female gender, and low serum hepcidin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul;12(7):1170-8. doi: 10.1016/j.cgh.2013.11.017. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24269922; PMCID: PMC4028425.
151. Yetgin S, Ozsoylu S, Ruacan S, Tekinalp G, Sarialioğlu F. Vitamin D-deficiency rickets and myelofibrosis. *J Pediatr*. 1989 Feb;114(2):213-7. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80785-1. PMID: 2536807.
152. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553. PMID: 17634462.

153. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689S. PMID: 15585789.
154. Ongen B, Kabaroglu C, Parildar Z. Biochemical and Laboratory Evaluation of Vitamin D. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi.* 2008;6(1):23–31.
155. Rosen, H. N., Rosen, C. J., Schmader, K. E., & Mulder, J. E. (2017). Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. UpToDate, Waltham, MA.[Accès: 15 de juliol de 2014].
156. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Jan;62(1):147-52. doi: 10.1111/jgs.12631. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24350602.
157. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010 Jul;21(7):1151-4. doi: 10.1007/s00198-010-1285-3. Epub 2010 Apr 27. PMID: 20422154.
158. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019 Jun;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31101452.
159. Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007 Feb;85(2):604S-607S. doi: 10.1093/ajcn/85.2.604S. PMID: 17284763.
160. Morgan, Mackenzie. "A Brief Overview of Phosphorus Binders: Importance, Types, Risks, and Costs." (2019).
161. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22442274.
162. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):503-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127. Epub 2008 Jan 7. PMID: 18180395; PMCID: PMC2726624.
163. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011 Dec;11(2):84-7. doi: 10.1016/j.autrev.2011.08.003. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21864722.

164. Evatt ML, Delong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2008 Oct;65(10):1348-52. doi: 10.1001/archneur.65.10.1348. PMID: 18852350; PMCID: PMC2746037.
165. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jun;85(6):1586-91. doi: 10.1093/ajcn/85.6.1586. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2008 Mar;87(3):794. PMID: 17556697.
166. Mete, E., and Z. Akelma. "Vitamin D: Respiratuar diseases and Asthma." *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 8.2 (2012): 128-133.
167. Tezcan Fİ. Vitamin D and immun system. *Türkiye Klinikleri J Pedatr Sci* 2012;8 (2):66-68.
168. Borges-Canha M, Neves JS, Mendonça F, Silva MM, Costa C, Cabral PM, Guerreiro V, Lourenço R, Meira P, Salazar D, Ferreira MJ, Pedro J, Leite AR, von-Hafe M, Vale C, Viana S, Sande A, Belo S, Lau E, Freitas P, Carvalho D. The Impact of Vitamin D in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in Patients with Morbid Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Feb 3;14:487-495. doi: 10.2147/DMSO.S286334. PMID: 33568925; PMCID: PMC7868234.
169. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, Cavallo MG. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med.* 2011 Jul 12;9:85. doi: 10.1186/1741-7015-9-85. PMID: 21749681; PMCID: PMC3148980.
170. Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2016 Apr-Jun;10(2):105-12. doi: 10.1016/j.dsx.2015.02.014. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25813139.
171. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia.* 1995 Oct;38(10):1239-45. doi: 10.1007/BF00422375. PMID: 8690178.
172. Hosny SS, Ali HM, Mohammed WA, El Ghannam MH. Study of relationship between total vitamin D level and NAFLD in a sample of Egyptian patients with and without T2DM. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 May-Jun;13(3):1769-1771. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.002. Epub 2019 Apr 3. PMID: 31235092.
173. Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Bertocchini L, Baroni MG, Vespasiani-Gentilucci U, Cavallo MG, Morini S. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017 May 21;23(19):3407-3417. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3407. PMID: 28596677; PMCID: PMC5442077.

174. Catena C, Bernardi S, Sabato N, Grillo A, Ermani M, Sechi LA, Fabris B, Carretta R, Fallo F. Ambulatory arterial stiffness indices and non-alcoholic fatty liver disease in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Apr;23(4):389-93. doi: 10.1016/j.numecd.2012.05.007. Epub 2012 Jul 15. PMID: 22796347.
175. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A, Koutli E, Tousoulis D. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Sep;30(9):979-985. doi: 10.1097/MEG.0000000000001191. PMID: 30048367.
176. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990 Jan;11(1):74-80. doi: 10.1002/hep.1840110114. PMID: 2295475.
177. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999 Nov;107(5):450-5. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00271-5. PMID: 10569299.
178. Oh SY, Cho YK, Kang MS, Yoo TW, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Son BH, Shin JH. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2006 Dec;55(12):1604-9. doi: 10.1016/j.metabol.2006.07.021. PMID: 17142131.
179. Oldenburg B, Van Berge Henegouwen GP. Beleid bij verhoogde serumwaarden van aminotransferasen zonder symptomen, in het bijzonder bij non-alcoholische steatohepatitis [Management of asymptomatic elevated serum aminotransferase levels, particularly in nonalcoholic steatohepatitis]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1999 Mar 6;143(10):506-9. Dutch. PMID: 10321258.
180. Lala V, Goyal A, Minter DA. Liver Function Tests. 2021 Aug 20. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29494096.
181. Sheng G, Peng N, Hu C, Zhong L, Zhong M, Zou Y. The albumin-to-alkaline phosphatase ratio as an independent predictor of future non-alcoholic fatty liver disease in a 5-year longitudinal cohort study of a non-obese Chinese population. *Lipids Health Dis.* 2021 May 16;20(1):50. doi: 10.1186/s12944-021-01479-9. PMID: 33993872; PMCID: PMC8126124.
182. Hossain IA, Rahman Shah MM, Rahman MK, Ali L. Gamma glutamyl transferase is an independent determinant for the association of insulin resistance with nonalcoholic fatty liver disease in Bangladeshi adults: Association of GGT and HOMA-IR with NAFLD. *Diabetes Metab Syndr.* 2016 Jan-Mar;10(1 Suppl 1):S25-9. doi: 10.1016/j.dsx.2015.09.005. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26482965.
183. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr.* 1999 Dec;18(6):353-8. doi: 10.1016/s0261-5614(99)80015-6. PMID: 10634920.

184. Sun L, Yin H, Liu M, Xu G, Zhou X, Ge P, Yang H, Mao Y. Impaired albumin function: a novel potential indicator for liver function damage? *Ann Med.* 2019 Nov-Dec;51(7-8):333-344. doi: 10.1080/07853890.2019.1693056. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31714153; PMCID: PMC7877890.
185. Lee J, Yoon K, Ryu S, Chang Y, Kim HR. Correction: High-normal levels of hs-CRP predict the development of non-alcoholic fatty liver in healthy men. *PLoS One.* 2018 Oct 29;13(10):e0206834. doi: 10.1371/journal.pone.0206834. Erratum for: *PLoS One.* 2017 Feb 24;12(2):e0172666. PMID: 30372496; PMCID: PMC6205658.
186. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, Taioli E, Valenti L, Fiorelli G. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Aug;96(8):2448-55. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04052.x. PMID: 11513189.
187. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, Jazwinska EC, Powell LW. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology.* 1998 Feb;114(2):311-8. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70482-2. PMID: 9453491.
188. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, Massarenti P, Piga A, Marchesini G, Rizzetto M. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology.* 2004 Jan;39(1):179-87. doi: 10.1002/hep.20023. PMID: 14752836.
189. Boga S, Alkim H, Alkim C, Koksall AR, Bayram M, Yilmaz Ozguven MB, Tekin Neijmann S. The Relationship of Serum Hemojuvelin and Hecpidin Levels with Iron Overload in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2015 Sep;24(3):293-300. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.243.hak. PMID: 26405701.
190. Demircioğlu F, Görünmez G, Dağistan E, Göksügür SB, Bekdaş M, Tosun M, Kızıldağ B, Kısmet E. Serum hepcidin levels and iron metabolism in obese children with and without fatty liver: case-control study. *Eur J Pediatr.* 2014 Jul;173(7):947-51. doi: 10.1007/s00431-014-2268-8. Epub 2014 Feb 7. PMID: 24500395.
191. Auguet T, Aragonès G, Berlanga A, Martínez S, Sabench F, Binetti J, Aguilar C, Porrás JA, Molina A, Del Castillo D, Richart C. Hecpidin in morbidly obese women with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2017 Oct 24;12(10):e0187065. doi: 10.1371/journal.pone.0187065. PMID: 29065180; PMCID: PMC5655438.
192. Shi W, Wang H, Zheng X, Jiang X, Xu Z, Shen H, Li M. HNF-4alpha Negatively Regulates Hecpidin Expression Through BMPR1A in HepG2 Cells. *Biol Trace Elem Res.* 2017 Apr;176(2):294-304. doi: 10.1007/s12011-016-0846-5. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27660075.
193. Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int.* 2016 Jan;36 Suppl 1:116-23. doi: 10.1111/liv.13020. PMID: 26725908.
194. Aka S, Kilercik M, Arapoglu M, Semiz S. The Hecpidin and 25-OH-Vitamin D Levels in Obese Children as a Potential Mediator of the Iron Status. *Clin Lab.* 2021 May 1;67(5). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200813. PMID: 33978363.

195. Smith EM, Alvarez JA, Kearns MD, Hao L, Sloan JH, Konrad RJ, Ziegler TR, Zughair SM, Tangpricha V. High-dose vitamin D3 reduces circulating hepcidin concentrations: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults. *Clin Nutr.* 2017 Aug;36(4):980-985. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.015. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27402475; PMCID: PMC5191989.



EKLER

ETİK KURUL KARAR FORMU



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında(NAYKH) hepsidin ve D vitamini ilişkisi				
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Mustafa Oran / TNKÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları				
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	23.02.2021				
	Araştırma Protokol Numarası	2021.47.02.10				
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Retrospektif <input type="checkbox"/>	Diğer:		
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:	
	Araştırmanın Bütçesi	2500 ₺				
Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.					

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile ilişkili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aysin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanının

Ünvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER

İmza: