

Derleme/Review

Metabolik disfonksiyonla ilişkili karaciğer hastalıklarında yeni kavramlar: MAFLD ve MASH

New concepts in metabolic dysfunction-associated liver diseases: MAFLD and MASH

 Secil Ak Aksoy ^{1*},  Ulviye Nur Sener ¹,  Dilsad Oztaban ²,  Deniz Tugba Yaylalı ²

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bursa, Türkiye

Öz

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH) önceki adıyla alkolsüz steatohepatit (NASH), NAFLD/MASLD kökeninden gelişen inflamasyonla ve karaciğerde fibrozis ile karakterize olan oldukça önemli ve kronik karaciğer hastalıklarından biridir. MASH obezite, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi gibi metabolik bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişki göstermektedir. Hastalık karaciğer dokusunda fibrozis ve skarlaşmanın artmasıyla siroza ilerleyebilir ayrıca hepatoselüler karsinoma (HCC) gibi ciddi karaciğer komplikasyonlarına zemin hazırlayabilir. Bu bağlamda dünya çapında yaklaşık %25'ten fazla insanı etkileyerek küresel çapta giderek yaygınlaşan agresif bir karaciğer hastalığıdır. 2023 yılında yayımlanan konsensüs sonucunda değişen terminolojiyle birlikte NAFLD yerine metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD); NASH yerine ise metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH) terimleri şeklinde güncellenmiştir. Bu yenilik hastalığın metabolizmayla olan ilişkisini vurgulayarak "alkol dışı" tanımının sebep olduğu damgalamayı ortadan kaldırmıştır. Yeni terminolojiyle birlikte tanı kriterlerinde de çeşitli değişiklikler meydana gelmiştir ve tanının daha net olması sağlanmıştır. MASH kompleks bir hastalık olduğundan patogenezi oldukça karmaşıktır. Hepatik lipid birikimi sonucu lipotoksik etkiler, ROS sonucu oksidatif stresin artışı, kas ve kalp üzerine sistemik etkileri ve bağırsak mikrobiyotası hastalığın patogenezi etkileyen faktörlerden yalnızca birkaçıdır. Günümüzde yapılan araştırmalarda GWAS kullanımı sonucu hastalığın prognozunda çeşitli varyantların (SNP'lerin) rol oynadığı belirlenmiştir. PNPLA3, TM6SF2, GCKR, HSD17B13 ve MBOAT7 gibi SNP'lerin hastalık gelişimiyle ilişkili olabileceği keşfedilmiştir. Hastalığın ilerleyişinde yalnızca genetik değil aynı zamanda epigenetik faktörlerin, farklı sinyal yollarının da etkili olduğu belirlenmiştir. Bu derlemede, MASH'in güncel sınıflandırması, hücresel ve moleküler mekanizmaları hastalığın patogenezi literatür verileri doğrultusunda ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: MASH, HCC, yağlı karaciğer, genetik, epigenetik

Sorumlu Yazar*: Dr. Secil Ak Aksoy. Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

E-mail: secilak@uludag.edu.tr

Doi: 10.62351/gmhs.2026.0010

ORCID: 0000-0002-3760-9755

Gönderim: 30.07.2025 kabul: 05.10.2025

Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), formerly termed non-alcoholic steatohepatitis (NASH), is a significant chronic liver disease that arises from metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD, previously NAFLD). It is characterized by hepatic inflammation and fibrosis and is strongly associated with metabolic disorders such as obesity, type 2 diabetes mellitus, and dyslipidemia. Progressive fibrosis and scarring of the liver tissue can lead to cirrhosis and predispose individuals to severe complications, including hepatocellular carcinoma (HCC). Affecting more than 25% of the global population, MASH represents an increasingly prevalent and aggressive liver disease worldwide. In 2023, a consensus redefined the terminology to better reflect the metabolic underpinnings of the disease: NAFLD was renamed MASLD, and NASH was updated to MASH. This revision not only emphasizes the metabolic drivers of the condition but also removes the stigma associated with the term "non-alcoholic." Additionally, the new terminology introduced refinements in diagnostic criteria, enabling a more precise and standardized diagnosis. MASH has a complex and multifactorial pathogenesis. Contributing mechanisms include lipotoxic effects from hepatic lipid accumulation, increased oxidative stress driven by reactive oxygen species (ROS), systemic effects on extrahepatic tissues such as muscle and heart, and alterations in the gut microbiota. Genome-wide association studies (GWAS) have identified multiple single nucleotide polymorphisms (SNPs) that influence disease susceptibility and progression, including variants in PNPLA3, TM6SF2, GCKR, HSD17B13, and MBOAT7. Beyond genetic determinants, epigenetic modifications and diverse signaling pathways are also critical to disease development and progression. This review provides an overview of the updated classification of MASH and explores its cellular and molecular mechanisms of pathogenesis based on current literature.

Keywords: MASH, HCC, fatty liver, genetics, epigenetics

Giriş

Karaciğer hastalıkları her yıl yaklaşık iki milyon ölüme neden olan ve tüm ölümlerin %4'ünü (dünya genelinde her 25 ölümden 1'i) kapsayan önemli bir sağlık problemidir. Ölümler büyük ölçüde siroz ve hepatoselüler karsinom komplikasyonlarına atfedilmekte olup, akut hepatit ölümlerin daha küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Dünya genelinde sirozun en yaygın nedenleri viral hepatit, alkol ve daha önce "alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı" (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD) olarak adlandırılan ancak günümüzde metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD) olarak isimlendirilen hastalıktır.

NAFLD terimi uzun yıllar boyunca hepatositlerde yağ asitleri ve trigliseritlerin (>%5) birikmesiyle başlayan ve nihayetinde karaciğer hasarına neden olan alkol tüketimi dışı nedenlerle gelişen bir hastalığı tanımlamak için kullanılmıştır (1). Ancak bu terim, hastalığın patofizyolojik kökenlerini tam yansıtmaması, hastalığın temelinde yatan nedenlerin büyük ölçüde metabolik bozukluklar olduğu bilgisi ve hastalığı alkol dışı şekilde olumsuz bir şekilde ele alması nedeniyle bilim camiası tarafından yeniden değerlendirilmiştir. Bu doğrultuda, 2023 yılında karaciğer yağlanması hastalıklarının isimlendirilmesinde bazı değişiklikler

yapılmıştır. Önceden NAFLD olarak adlandırılan hastalık, artık MASLD olarak anılmaktadır. Bu yeni terim, sadece karaciğerde yağlanmayı değil, aynı zamanda buna eşlik eden metabolik risk faktörlerini de kapsamaktadır. Hastalığın daha ileri bir evresi olan ve karaciğer iltihabı ile hücre balonlaşmasının görüldüğü durum ise, daha önce Alkole bağlı olmayan steatohepatit (Non-Alcoholic Steatohepatitis; NASH) olarak adlandırılırken, artık Metabolik disfonksiyonlarla ilişkili steatohepatit (Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASH) olarak tanımlanmaktadır. Yeni isimlendirme, bu hastalığı ne olmadığı (alkol dışı) şeklinde olumsuz bir şekilde tanımlamak yerine, ne olduğunu (metabolik işlev bozukluğuyla ilişkili) vurguladığı için olumlu bir ilişki kullanmaktadır (2).

MASH, karaciğerde fibroz veya skarlaşmaya neden olabilmektedir. Siroza (karaciğerde geri dönüşümsüz skarlaşma) ilerleyebilmekte ve bu da karında sıvı birikmesi (asit), ensefalopati (konfüzyon) ve yemek borusu veya midede varis olarak bilinen genişlemiş kan damarlarından kanama gibi karaciğerle ilgili diğer komplikasyonların yanı sıra hepatoselüler kanser (HCC) riskini artırabilmektedir (3). Bu patogenetik mekanizmalardan bağımsız olarak hepatik karsinogenezis mekanizmaları ile direkt olarak HCC gelişimine de neden olabilir (4). Tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu ve

iyileşmenin olası olmadığı ileri evrelerde MASH'de HCC teşhisi konma olasılığı daha yüksektir (5). MASH, şu anda karaciğer naklinin önde gelen nedenlerinden biri olarak bilinmektedir (6). MASH, en sık 40-60 yaş arası hastalarda teşhis edilmekle birlikte tüm yaş gruplarını da kapsayan bir prevalansa sahiptir. Hastalığın patogenezi oldukça karmaşıktır ve ortaya çıkışında birden fazla faktörle bağlantısı olduğu bilinmektedir. Etkilenen hastaların çoğunda obezite, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), dislipidemi ve/veya metabolik sendrom gibi kronik hastalıkların görülme ihtimali vardır (7). Ayrıca çeşitli sağlık sorunları, sigara, yaş, beslenme ve yaşam tarzı gibi bazı epigenetik faktörler MASH prevalansını arttırabilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, MASH'in yalnızca yaşam tarzı/epigenetik faktörler ile değil, aynı zamanda genetik yatkınlıkla da yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Genetik ve epidemiyolojik çalışmalar yağlı karaciğerin güçlü bir kalıtsal alt yapıya sahip olduğunu göstermiştir (8). Yapılan araştırmalar, MASH hastası olan kişilerin birinci dereceden akrabaları olan anne-baba, kardeş veya çocuklarında bu hastalığa yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu ve bu durumun genetik bir bağlantıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir (9). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (Genome-Wide Association Studies; GWAS), özellikle PNPLA3, TM6SF2, GCKR, HSD17B13, MBOAT7 gibi genetik varyantların MASH gelişiminde belirleyici rolleri olduğunu göstermiştir. Bu derlemede, MASH'in moleküler mekanizmaları, önemli sinyal yollarını, epigenetik ve genetik mekanizmaları, patogenezi ele alınacaktır. Bu bağlamda amaç, MASH'in moleküler temelini anlamak ve bu temeller üzerinden hastalığa yönelik tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sunmaktır.

MASH'in Patogenezi

MASH oldukça karmaşık bir hastalık olup ortaya çıkışında birden fazla faktörün etkileşiminin olduğu bilinmektedir. Bu süreçte hastalık ilk olarak basit bir steatoz ile başlayarak daha ileri iltihaplanma ardından hücre hasarı, fibrozis ve HCC'ye kadar ilerleyebilir. Hastalığın patogenezi önceki basit "iki vuruş modeli"nin yerini alan "çoklu vuruş hipotezi" ile açıklanmaktadır (10). Bu hipotez, MASH gelişimine birden fazla faktörün katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir. Bu faktörlerin arasında mitokondriyal işlev bozukluğu, insülin direncinin alevlenmesi, obezite, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu, doğuştan gelen bağışıklık, genetik duyarlılık ve epigenetik gibi faktörlerin yer aldığı belirtilmektedir (11). Lipid metabolizmasında meydana gelen düzensizlik MASH patogenezinin başlamasına neden olur (12). Son yirmi yılda yapılan araştırmalar, MASH'in başlangıcının, toplam karaciğer ağırlığının %5'ini aşan aşırı intrahepatik yağ birikimiyle meydana geldiğini ileri sürmüştür (13). Bu lipid

dengelessizliğinin sebebi farklı şekillerde olabilmektedir. Bu düzensizlik fazla diyet yağ alımından, insülin direncine (IR) bağlı artan yağ dokusunun lipolizinden ve yükselmiş hepatik de novo lipogeneze (DNL) kaynaklanmaktadır (14).

MASH'de önemli bir metabolik anormallik olan insülin direnci (IR), aynı anda karaciğere periferik serbest yağ asidi (FFA) gönderir ve karaciğer içinde DNL'yi uyarır (15). Karaciğerin serbest yağ asidi oksidasyonunun kapasitesi aşıldığında, fazla FFA'lar TG sentezine ve depolanmasına yönlendirilir (16). Hepatositlerde lipid birikerek endoplazmik retikulum (ER) stresi ve oksidatif strese neden olur ve bunun sonucunda lipotoksisteyi tetikler. Oksidatif ortam, proinflamatuvar sinyal yollarıyla birlikte hepatik bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu kolaylaştırarak endoplazmik retikulum (ER) stresini aktive eder. Serbest yağ asitleri, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü α (TNF α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını teşvik ederek bu inflamasyon basamağını şiddetlendirir ve böylece hepatik inflamasyon ve hücresel hasarı sürdürür (11). Bu toksik yan ürün birikimi sonunda karaciğerin detoksifikasyon sistemlerini aşarak makromoleküler hasara, apoptoza veya nekroza yol açar. Hepatosit ölümü, makrofajlar olmak üzere inflamasyonu tetikleyen hücrelerin aktivasyonu ve katılımı yoluyla dolaylı olarak fibrozu teşvik eder (17).

Hepatiklipit metabolizmasındaki sorunlaryalnızca intrahepatik lipit birikimini hızlandırmakla kalmaz, aynı zamanda hepatik olmayan dokularda lipit depolanmasını da teşvik eder. MASH patogenezinde değişen hepatik lipid metabolizması, bireyleri lipoprotein (LDL) kolesterol seviyeleri ve bunun sonucunda arter duvarlarında aterosklerotik plak oluşumu ile karakterize aterojenik dislipidemiye daha fazla yatkın hale getirir (18). Bu nedenle, MASH sadece karaciğere özgü bir rahatsızlık olarak değil, aynı zamanda birden fazla organ üzerinde geniş kapsamlı etkileri olan metabolik bir bozukluk olarak da tanınmaktadır. Bu hastalık kardiyovasküler hastalıklar, T2DM ve kronik böbrek hastalıkları gibi bir dizi ciddi sağlık sorununun artmış riski ile karmaşık bir şekilde bağlantılıdır (19).

Genetik ve Epigenetik Mekanizmalar

Genetik faktörlerin MASH ile ilişkili olduğu ve hastalığın gelişimi ile progresyonunda rol oynayabilecek bazı genetik varyantların varlığı ortaya konmuştur (20). Son 15 yıl içerisinde GWAS aracılığıyla MASLD ve/veya MASH ile ilişkili olabilecek birçok genetik varyasyon tanımlanmıştır (21). 2008 yılında MASLD ile ilişkili ilk GWAS çalışması gerçekleştirilmiş ve bu çalışmada, PNPLA3 geninde yer alan ve MASLD ile ilişkili olduğu düşünülen bir tek nükleotid polimorfizmi (SNP) (rs738409 C>G) tanımlanmıştır. Bu tarihten itibaren, GWAS ve farklı genetik analiz yöntemleri kullanılarak, çeşitli MASLD

hastalarında lipid metabolizmasıyla ilişkili genlerle bağlantılı olabilecek başka SNP'ler de keşfedilmiştir (22). Özellikle PNPLA3 başta olmak üzere, çeşitli genlerin MASH gelişme riskini artıran polimorfizmler taşıdığı belirlenmiştir.

Lipid metabolizmasında görev aldığı bilinen PNPLA3 geni, hepatositlerde ve hepatik yıldız hücrelerinde (hepatic stellate cells; HSC) yaygın olarak ifade edilmekte ve lipid damlacıklarının yüzeyinde bulunan zar proteinlerini kodlamaktadır. PNPLA3 proteini, sırasıyla hepatositlerde ve HSC'lerde retinil esterlere ve trigliseritlere karşı lipaz aktivitesi göstermektedir. Hepatositlerde toplanan fazla lipidleri ortadan kaldıran lipofajinin uyarılması, PNPLA3'ün lipid damlacıklarının yüzeyindeki LC3-II ile etkileşimi sonucu oluşmaktadır (23). PNPLA3 I148M varyantını kodlayan bu SNP, izolösünün metiyonine dönüşmesiyle sonuçlanan bir amino asit değişimine neden olur (24). Bu genin 148. pozisyonundaki bir ikame mutasyonu, karaciğer yağ içeriğinde artış ve lipid katabolizmasında azalma ile güçlü bir şekilde ilişkili olan bir fonksiyon kaybı proteini (I148M) ile sonuçlanmaktadır (25). PNPLA3 varyantı β -oksidasyonunu yukarı düzenler ve doymuş elektron taşıma zinciri aktivitesi nedeniyle bir mitokondriyal stres döngüsü yaratır. Bu kavramla uyumlu olarak, yakın zamanda yapılan bir çalışma, I148M taşıyıcılarının asetoasetat kıyasla daha yüksek β -hidroksibutirat seviyelerine sahip olduğunu ve bunun karbonun β -oksidasyon ve ketogeneze doğru artan bir şekilde yönlendirildiğini bildirmektedir (26). Bunun sonucunda β -hidroksibutirat/asetoasetat oranlarına sahip bireylerde daha şiddetli karaciğer hasarı ve daha yüksek MASH prevalansı görülmüştür.

Bir diğer varyant olan TM6SF2, ağırlıklı olarak karaciğer, böbrekler ve ince bağırsakta ifade edilen bir transmembran proteindir. TM6SF2, karaciğerde lipid metabolizmasında önemli bir rol oynar ve trigliseritlerin salgılanmasını ve karaciğer içindeki lipid damlacıklarının bileşimini etkilemektedir. Bu genin işlevinin yitilmesi, organel morfolojisindeki değişiklikler sonucunda ER stresini ve mitokondriyal işlev bozukluğunu önemli ölçüde artırmaktadır (27). TM6SF2 geninde yer alan rs58542926 SNP'nin hepatositlerde lipid birikimini artırdığı ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sekresyonunu azaltarak serumdaki serbest yağ asitlerinin düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu nedenle, söz konusu genetik varyantın karaciğer steatozu ve hepatik fibroz gelişme riskini artırabileceği öne sürülmektedir (28). Bir başka genetik varyant olan 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD17B) enzim ailesi, birçok metabolik olayda rol oynar. Steroid hormonlarının, kolesterolün, yağ asitlerinin ve safra asitlerinin metabolizması için gereklidir, dolayısıyla MASLD patofizyolojisinde birden fazla fizyolojik işlevi ve biyolojik yolu etkilerler (29).

GCKR (glucokinase regulatory protein) geninde yer alan çeşitli SNP'lerin MASLD ile ilişkili olduğu, çok sayıda önceki çalışmada ortaya konmuştur. GCKR geni, glukokinaz enzim aktivitesinin negatif düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu gen üzerinde yer alan rs780094 SNP'sinin hepatik lipid düzeyleriyle ilişkili olduğu bildirilmiş; ayrıca rs1260326 polimorfizminin glukokinaz üzerindeki inhibisyonu azalttığı ve böylece hepatositlerde glikolizin artmasına yol açtığı gösterilmiştir. Bu artış, sonuç olarak hepatik steatoz gelişimini kolaylaştırmaktadır (30). Diğer taraftan, MBOAT7 (membrane bound O-acyltransferase domain containing 7) geni de lipid metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Bu gen, çoklu doymamış yağ asitlerini lizofosfatidilinositollere transfer ederek hücre zarındaki fosfolipitlerin asil zincir kompozisyonunu yeniden şekillendirir (31). 2016 yılında Avrupa kökenli 1.149 bireyin dahil edildiği bir GWAS çalışmasında, MBOAT7-TMC4 gen bölgesine yakın rs641738 lokusu ile karaciğerde ileri düzey hasar ve fibrozis riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu varyantın, ilerleyen dönemlerde MASH gelişme riskini de artırdığı gözlemlenmiştir (32). Söz konusu genetik lokusların ortak mekanizması, lipid metabolizmasının temel bileşenleri olan sentez, katabolizma, taşıma ve salgı süreçlerinin genetik düzeyde düzenlenmesine odaklanmaktadır. Ayrıca, bazı genler insülin direnci gelişiminde ve sistemik enerji metabolizmasındaki bozulmalarda da rol almaktadır. Bu genetik varyantların sinerjistik etkileri, hepatik steatozun yanı sıra oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtları da tetikleyerek, MASH'in başlangıcı ve progresyonuna zemin hazırlamaktadır (12).

Genetik faktörlerin yanı sıra, epigenetik mekanizmaların metabolik hastalıklar üzerindeki etkisi son yıllarda giderek artan bir ilgiyle araştırılmaktadır. Beslenme biçimi, sigara kullanımı ve hava kirliliği gibi çevresel etmenler, MASLD ve MASH progresyonuna katkı sağlayan epigenetik modifikasyonları indükleyebilmektedir. Güncel veriler, MASH'in epigenetik düzenlemelerle yönlendirilen bir hastalık olabileceğini öne sürmektedir. Ancak mevcut çalışmalar büyük ölçüde fenomenolojik düzeyde kalmakta ve epigenetik mekanizmaların hastalık fizyopatolojisindeki düzenleyici rolü yeterince aydınlatılamamaktadır (33, 34). Her ne kadar epigenetik ile MASH arasındaki nedensel ilişkiler henüz tam olarak ortaya konulamamış olsa da, bu mekanizmaların hepatik hücrelerin kaderini yeniden programlamada ve hastalığın ilerleyişini yönlendirmede kritik bir rol oynadığı kabul edilmektedir.

Sinyal Yolakları

MASH'te görev alan çok fazla sinyal yolağı olduğu bilinmektedir. PPAR sistemi, özellikle PPAR α , lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Aktive edilmiş

PPAR'lar, retinoid X reseptörü ile heterodimerler oluşturur ve lipid metabolizmasıyla ilgili enzimleri aktive etmek için belirli genlerin yukarıdaki peroksisom proliferatöre duyarlı elementlere bağlanır. PPAR α , yağ asidi β -oksidasyonunu teşvik etmek ve MASLD gelişimini engellemek de dahil olmak üzere lipid metabolizmasında çeşitli rollere sahiptir (35). SREBP (sterol düzenleyici element bağlayıcı protein)'ler, hepatik lipid metabolizmasında rol oynayan önemli genleri transkripsiyonel olarak düzenleyerek MASLD gelişiminde kritik rollere sahip olmaktadır. SREBP'ler, SREBP1 ve SREBP2 olarak ikiye ayrılır. SREBP1'in SREBP1a ve SREBP1c olmak üzere iki transkripti vardır ve SREBP1c daha yaygın olarak ifade edilmektedir (36). Birçok lipojenik genin transkripsiyonu SREBP ailesinin üyeleri tarafından düzenlenmektedir (37). SREBP1c, ACC, FASN ve SCD ekspresyonunu indükleyerek hepatik yağ asidi ve trigliserit sentezini desteklemektedir. MASLD hastalarında artmış SREBP1 ekspresyonu gözlenebilmekte ve farelerde SREBP1c'nin aşırı ekspresyonu hepatik trigliserit seviyelerini artırabilmektedir. Ancak egzersiz ve kuvvet antrenmanı, SREBP1'i aşağı düzenleyerek hepatik lipid birikimini azaltabilmektedir (38).

Son dönemde yapılan araştırmalar, MASH patogenezinde kodlama yapmayan RNA'lar, transkripsiyon faktörleri, lipid metabolizmasını düzenleyen genler ve immün mikroçevre bileşenlerinin kritik roller üstlendiğini göstermektedir. Kodlama yapmayan RNA'lar uzunluk şekil ve konumlarına göre sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırma sonucunda mikroRNA (micro RNA; miRNA), uzun ncRNA (Long non-coding RNA; LncRNA), dairesel RNA (circular RNA; circRNA) gibi bazı alt sınıflandırılmalar yapılmıştır (39). Özellikle LncRNA'lar, miRNA'lar ve circRNA'lar, hem tanısal hem de terapötik yaklaşımlar açısından potansiyel biyobelirteç adayları olarak değerlendirilmektedir (39). Ayrıca inflammasom aktivasyonu, gut-karaciğer aksı ve hücre içi lipotoksik sinyalleşme gibi moleküler süreçler, MASH'in sistemik etkilerini anlamamıza katkı sağlayan önemli biyolojik olaylar arasında yer almaktadır (40).

Sonuç ve Gelecek Perspektif

MASH, günümüzde dünya çapında prevalansı giderek artan ve karaciğerde steatoz, iltihap ve fibrozis ile karakterize olan ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. İlerlemiş siroza bağlı veya bağımsız bir şekilde hepatoselüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilen kompleks bir hastalıktır. Bu derlemede literatüre bağlı kalarak MASH'in patogenezinin, genetik ve epigenetiğini, metabolik ve immünolojik faktörlerin karmaşık etkileşimlerini göstermektedir.

MASH patogenezinde önceden ikili vuruş hipotezi olarak adlandırılan ancak günümüzde çoklu vuruş hipotezi olarak kabul edilen yaklaşım hastalığın gelişimini açıklamada en

uygun model olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu modele göre hepatik ve periferde lipid birikimi sonucu lipotoksisite, serbest radikallerin artışı sonucu oksidatif stres ve buna bağlı olarak mitokondriyal disfonksiyon, ER stresi ve inflamasyon süreçleri birbiriyle etkileşim halindedir. Bu etkileşim hastalığın progresyonunu yönlendirmektedir.

Genetik olarak birçok varyantın hastalığın ortaya çıkışına sebep olduğu bilinmektedir. Özellikle PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7, GCKR ve HSD17B13 genlerindeki varyasyonların kritik rol oynadığı kabul edilmiştir. Bu genetik varyantların mekanizmalarının daha iyi anlaşılması sonucunda hastalığa yönelik yeni tedavilerin ortaya çıkması mümkün olacaktır. Epigenetik düzenlemeler, MASH patogenezinde çevresel faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Sinyal yolları açısından özellikle SREBP-1c/PPAR α yolağının lipid homeostazisi kontrolünde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Özellikle MASH ile bağlantılı yolların anlaşılması hastalık için terapötik ilaçlar ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin bulunması için önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, MASH'in karmaşık patofizyolojisi, hastalığın anlaşılabilmesi ve etkin bir şekilde yönetilebilmesi için çok disiplinli yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Gelecekte MASH'in altta yatan biyolojik mekanizmalarının daha kapsamlı biçimde ortaya konması, yalnızca yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini değil, aynı zamanda tanı süreçlerinin de daha hassas ve özgül hale getirilmesini sağlayacaktır.

Maddi Destek

Bu çalışma ile ilgili hiçbir kurum, kuruluş veya kişiden maddi destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Çalışmanın tasarlanması, veri toplanması, analizi, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazarların Katkısı

Fikir/Kavram, tasarım, veri toplama, analiz, yorumlama ve yazım aşamalarına tüm yazarlar eşit oranda katkı sağlamıştır.

Kaynaklar

1. Chen G, Ni Y, Nagata N et al. Micronutrient antioxidants and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1379.
2. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79:1542-56.
3. American Liver Foundation. Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) [Internet]. American Liver Foundation; 31 Temmuz 2025. Erişim adresi: <https://liverfoundation.org/liver-diseases/fatty-liver-disease/nonalcoholic-steatohepatitis-nash/>.

4. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature*. 2021;592:450-6.
5. Younossi ZM, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20.
6. Tholey D, Nguyen M. Metabolic Dysfunction–Associated Liver Disease (MASLD) [Internet]. MSD Manual; Nisan 2025. Erişim adresi: <https://www.msmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/approach-to-the-patient-with-liver-disease/metabolic-dysfunction-associated-liver-disease-masld>.
7. Bhadoria AS, Kedarisetty CK, Bihari C et al. Impact of family history of metabolic traits on severity of non-alcoholic steatohepatitis related cirrhosis: A cross-sectional study. *Liver Int*. 2017;37:1397-404.
8. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136:1585-92.
9. Bhadoria AS, Kedarisetty CK, Bihari C et al. Impact of family history of metabolic traits on severity of non-alcoholic steatohepatitis related cirrhosis: A cross-sectional study. *Liver Int*. 2017;37:1397-404.
10. Sandireddy R, Suganya S, Gupta P et al. Systemic impacts of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) on heart, muscle, and kidney related diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1433857.
11. Zhang Y, Ding R, Hu L et al. Epigenetics in metabolic dysfunction associated steatohepatitis. *Cell Signal*. 2025;130:111684.
12. Caligiuri A, Gentilini A, Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1575.
13. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115:1343-51.
14. Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab*. 2008;7:95-6.
15. Fujita K, Nozaki Y, Wada K et al. Dysfunctional very-low-density lipoprotein synthesis and release is a key factor in nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *Hepatology*. 2009;50:772-80.
16. Wree A, Eguchi A, McGeough MD et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice. *Hepatology*. 2014;59:898-910.
17. Huang YC, Huang JC, Chien HH et al. Performance of nonalcoholic fatty liver fibrosis score in estimating atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33:2479–2487.
18. Peng H, Wang S, Wang M et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study. *Metabolism*. 2022;133:155220.
19. Juanola O, Martínez López S, Francés R et al. Non alcoholic fatty liver disease: metabolic, genetic, epigenetic and environmental risk factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:5227.
20. Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:645-55.
21. Romeo S, Kozlitina J, Xing C et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40:1461-5.
22. Cavalcante LN, Porto J, Mazo D et al. African genetic ancestry is associated with lower frequency of PNPLA3 G allele in nonalcoholic fatty liver disease in an admixed population. *Ann Hepatol*. 2022;27:100728.
23. Wang JJ, Chen XY, Zhang YR et al. Role of genetic variants and DNA methylation of lipid metabolism related genes in metabolic dysfunction associated steatotic liver disease. *Front Physiol*. 2025;16:1562848.
24. Mazo DF, Malta FM, Stefano JT et al. Validation of PNPLA3 polymorphisms as risk factor for NAFLD and liver fibrosis in an admixed population. *Ann Hepatol*. 2019;18:466-71.
25. Luukkonen PK, Porthan K, Ahlholm N et al. The PNPLA3 I148M variant increases ketogenesis and decreases hepatic de novo lipogenesis and mitochondrial function in humans. *Cell Metab*. 2023;35:1887-1896.e5.
26. Mahmoudi SK, Tarzamani S, Aghajanzadeh T et al. Exploring the role of genetic variations in NAFLD: implications for disease pathogenesis and precision medicine approaches. *Eur J Med Res*. 2024;29:190.
27. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309.
28. Su W, Wang Y, Jia X, Wu W, Li L, Tian X et al. A comparative proteomic study reveals 17β-HSD13 as a pathogenic protein in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:11437-42.
29. Yuan F, Gu Z, Bi Y et al. Association of rs1260326 with NAFLD risk and mediation effect of triglycerides in elderly Chinese Han population. *Aging (Albany NY)*. 2022;14:2736-47.
30. Longo M, Meroni M, Paolini E et al. TM6SF2, PNPLA3, and MBOAT7 loss-of-function genetic variants impact on NAFLD development and progression both in patients and in in vitro models. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13:759-88.
31. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology*. 2016;150:1219-30.

32. Melnyk S, Beverly B, Pogribny IP et al. Hepatic epigenetic phenotype predetermines individual susceptibility to hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methyl-deficient diet. *J Hepatol*. 2009;50:705-14.
33. Sodum N, Kumar G, Bojja SL et al. Epigenetics in NAFLD/NASH: Targets and therapy. *Pharmacol Res*. 2021;167:105484.
34. Zhang H, Zhu C, Chen X et al. Mechanism of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease progressing to hepatocellular carcinoma. *J Clin Transl Hepatol*. 2024;12:19-33.
35. Feng X, Zhang R, Yang Z et al. Mechanism of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease: Important role of lipid metabolism. *J Clin Transl Hepatol*. 2024;12:815-26.
36. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*. 2002;109:1125-31.
37. Foufelle F, Ferré P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem J*. 2002;366:377-91.
38. Shimano H, Horton JD, Hammer RE et al. Overproduction of cholesterol and fatty acids causes massive liver enlargement in transgenic mice expressing truncated SREBP-1a. *J Clin Invest*. 1996;98:1575-84.
39. Khalifa O, Errafii K, Al-Akl NS et al. Noncoding RNAs in nonalcoholic fatty liver disease: potential diagnosis and prognosis biomarkers. *Dis Markers*. 2020;2020:8822859.
40. Liu X, Xiao Q, Wang X et al. Noncoding RNAs in nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023;31:58-75.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).