

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

**DİSPEPSİYLE BAŞVURAN HASTALARDA
METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ
YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (MAFLD)
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Mediha Nur KARAKÖSE

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan DURSUN

ERZURUM-2023



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Mediha Nur KARAKÖSE	Sınav tarihi: 18 / 07 / 2023
Anabilim Dalı : İç Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Hakan DURSUN	
Tezin Konusu : "Dispepsiyle Başvuran Hastalarda Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı Sıklığının Araştırılması"	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak; ☒ Kabulüne
1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)
2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız:

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Hakan DURSUN	İç Hastalıkları Gastroenteroloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Gülden SİNCAN	İç Hastalıkları Hematoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Arzu BİLEN	İç Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

“Dispepsiyle Başvuran Hastalarda Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD) Sıklığının Araştırılması” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 27.09.2019 tarih ve 11 numaralı oturumun 03 numaralı kararında görüşülmüş ve Dr. Mediha Nur KARAKÖSE’ nin tez yöneticiliğini Prof. Dr. Hakan DURSUN’ un yürütmesi kararı alınmıştır.

“Dispepsiyle Başvuran Hastalarda Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD) Sıklığının Araştırılması” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimler Bölüm Başkanlığı Bölüm Kurulunun 16.12.2021 tarih ve 12 numaralı oturumunda görüşülmüş ve 88 numaralı kararı ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

“Dispepsiyle Başvuran Hastalarda Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD) Sıklığının Araştırılması” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30.12.2021 tarih ve 09 numaralı oturumun 64 numaralı kararı ile etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hepatosteatoz	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Patogenez.....	7
2.1.5. Klinik Bulgular ve Laboratuvar Testleri	10
2.1.6. Tanı Yöntemleri	11
2.1.6.1. İnvaziv Yöntemler	11
2.1.6.2. Non İnvaziv Yöntemler	12
2.1.6.3. Biyokimyasal Testler	14
2.1.7. Tedavi.....	14
2.2. Dispepsi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Gereçler	17
3.2. Yöntemler.....	17
3.3. Tanımlar	18
3.4. İstatistik Analizler	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ.....	35
KAYNAKÇA	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Karaciğer yağlanması ultrasonografik derecelendirilmesi.....	13
Tablo 3.1. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Testler	20
Tablo 4.1. Hastaların Cinsiyet ve Yaş Dağılımı.....	21
Tablo 4.2. Hastaların Demografik Özellikleri.....	23
Tablo 4.3. VKİ-MAFLD ilişkisi	25
Tablo 4.4. MAFLD Saptanan Hastalarda Eşlik Eden Komorbidite Oranları.....	27
Tablo 4.5. Hepatosteatoz Saptanan Hastalarda AST, ALT ve GGT Değerleri...	27
Tablo 4.6. MAFLD Saptanan Hastalarda LDL, HDL ve Trigliserit Düzeyleri ..	28
Tablo 4.7. Hepatosteatoz Saptanan Hastalarda FIB-4 Skoru	28
Tablo 4.8. Fibrozis-4 İndeks skoruna göre fibrozis riski sınıflandırması	28
Tablo 4.9. MAFLD ve NAFLD'li hastalar arasında komorbidite karşılaştırılması	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. MAFLD Tanı Kriterleri	4
Şekil 4.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı	21
Şekil 4.2. Hastaların Vücut Kitle İndeksi Dağılımı	22
Şekil 4.3. Yaş Aralıklarına Göre MAFLD Olan ve Olmayan Oranları	24
Şekil 4.4. VKİ' ne Göre MAFLD Oranları	25
Şekil 4.5. Komorbiditelere Göre MAFLD Oranları.....	26
Şekil 4.6. Tüm hastaların MAFLD Dağılımı	29



KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin amino transferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
ANA	: Anti nükleer antikor
APRI	: AST/Platelet oran indeksi
ASMA	: Anti düz kas antikoru
AST	: Aspartat amino transferaz
ATP III	: Erişkin Tedavi Paneli III
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C reaktif protein
CYP2E1	: Sitokrom P450 2E1
DM	: Diyabetes mellitus
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
FIB-4	: Fibrozis-4 skoru
GGT	: Gama glutamil transferaz
GLP-1	: Glukagon benzeri peptit-1
HbA1c	: Glikozile hemoglobin
HCC	: Hepatosellüler kanser
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatik model değerlendirme-insülin direnci
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
KC	: Karaciğer
MAFLD	: Metabolizma ilişkili yağlı karaciğer hastalığı
MetS	: Metabolik sendrom
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopisi
NAFLD	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NFS	: NAFLD fibrozis skoru

NHANES-3	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PLT	: Platelet
PT	: Protrombin zamanı
SYA	: Serbest yağ asitleri
SWE	: Shear-wave elastografi
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TPN	: Total parantral nütrisyon
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Araştırması
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca anlayışını ve yol göstericiliğini esirgemeyen saygıdeğer tez danışmanı hocam Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hakan DURSUN' a teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları ihtisasım boyunca tüm bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fuat ERDEM ve tüm değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin istatistik aşamasında büyük destek olan kardeşim İbrahim KARAKÖSE' ye,

Asistanlığımın başından itibaren beraber çalışma fırsatı bulduğum, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, klinik tecrübelerini ve deneyimlerini esirgemeyen yandal uzmanlarımıza ve kıdemli asistanlarımıza, başta Erzurum' daki ailem, her zaman yanımda olan sevgili arkadaşım Dr. Emel AYVAZ olmak üzere birlikte çalışmaktan keyif aldığım, yardım ve desteklerini her zaman hissettiğim eş kıdemli arkadaşlarım ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Aramızda mesafeler olsa da her mutluluğumda, üzüntümde yanımda olan kıymetli dostlarıma teşekkür ederim.

Son olarak teşekkürlerin en büyüğü koşulsuz şartsız sevgisini esirgemeyen ailem, bugünlerimin asıl mimarı, artık yanımda olamayacak olsa da her an benimle hissettiğim yol göstericim, biricik annem Mahiye KARAKÖSE' ye; hayatımın her anında en büyük destekçim, ilk öğretmenim babam Asım KARAKÖSE' ye; her zaman bana güç katan sevgili kardeşlerim İbrahim ve Mehmet Emre KARAKÖSE' ye sonsuz sevgilerimle...

Tezimi her daim yanımda olan, hala tecrübeleriyle yoluma ışık tutan, kalbimdeki boşluğu asla dolmayacak olan merhum annem Mahiye KARAKÖSE' ye ithaf ediyorum

Sonsuz sevgi, minnet ve rahmetle...

Dr. Mediha Nur KARAKÖSE

2023/ERZURUM

ÖZET

Dispepsiyle Başvuran Hastalarda Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD) Sıklığının Araştırılması

Amaç: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), önemli alkol tüketimi olmayan bireylerde sekonder sebeplere bağlı gelişen hepatik steatoz varlığı ile karakterize bir grup klinik durumdur. NAFLD yaygın olarak obezite, diabetes mellitus, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık gibi metabolik komorbiditelerle ilişkilidir (1). Genetik yatkınlık, batı tarzı diyet, sedanter yaşam, obezitenin giderek pandemik bir hal alması ve buna eşlik eden metabolik hastalıkların artışıyla NAFLD prevalansı da artmaktadır.

Son zamanlarda, bazı çalışmalarda NAFLD ile metabolik risk faktörleri arasındaki ilişkide netlik olmadığını belirtilmiştir ve isimlendirme olarak “Metabolizma ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD)” terminolojisi önerilmiştir (2-4).

Dispepsi, gastrointestinal bozuklukların en yaygın semptomlarından biridir; genel nüfusun neredeyse yarısını etkiler. Epigastrik ağrı, yanma veya karın rahatsızlığı ile karakterizedir (5). Bu çalışmanın amacı, rutin klinik uygulamada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran dispepsili hastalarda MAFLD sıklığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Prospektif kohort çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Genel Dahiliye ve Gastroenteroloji polikliniklerine Ocak 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında dispepsi şikayetiyle başvuran 18 yaş üstü hastalar ele alındı. Hastaların tamamına klinik, laboratuvar ve radyolojik incelemeler yapıldı. Çalışma verileri Genel Dahiliye ve Gastroenteroloji polikliniklerine başvuran hastaların ziyaret çizelgelerinden toplandı.

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyeti, yaşı, boyu, kilosu, başvuru esnasındaki tansiyon ölçümleri, ek hastalık varlığı, sigara alkol kullanımı, laboratuvar inceleme

sonuçları, görüntüleme bulguları kaydedildi. Dışlama kriterleri viral hepatit, ilaca bağlı karaciğer hastalığı, önemli alkol tüketimi (erkeklerde >30 g/gün ve kadınlarda >20 g/gün alkol), otoimmün hepatit, genetik karaciğer hastalığı veya Wilson hastalığı varlığı olarak belirlendi. MAFLD dışındaki karaciğer patolojileri ile açıklanabilecek anlamlı transaminaz düzeyleri olan hastalar analiz dışı bırakıldı. Karaciğer transaminazları ve lipid profili için eksik verisi olan hastalar da dışlandı.

Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transaminaz (GGT), alkalın fosfataz (ALP), bilirubin, açlık kan şekeri, kolesterol, trigliseritler, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri ve tam kan sayımı ölçüldü. Metabolik disfonksiyon kriterlerinin tespiti için HbA1c, insülin ve sensitif CRP düzeyleri de ölçüldü.

Tüm hastalara abdominal patolojiyi ekarte etmek için abdominal ultrasonografi (USG) yapıldı. Abdominal USG hastanın klinik öyküsünü bilmeyen **deneyimli bir radyolog** tarafından yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 146 hasta analiz edildi. Toplam hastaların %70,6' sı kadın; %29,4' ü erkekti. Yaş aralığı 18-72 olan hastalarımızın yaş ortalaması 43 olarak tespit edildi. 68 hastada (%46,6) MAFLD tespit edildi. MAFLD tespit edilen hastaların 43' ü (%63,2) kadın 25' i (%36,8) erkekti. Hastaların genel yaş ortalaması 50 hesaplandı. MAFLD' nin %81,3 ile en sık 50-59 yaş aralığında görüldüğü tespit edildi. MAFLD' li hastaların VKİ ortalaması, **MAFLD** olmayan gruba göre daha yüksekti. MAFLD tespit edilen hastalarda diyabetes mellitus (p=0,0007), hipertansiyon (p=0,01), dislipidemi (p=0,0001) ve metabolik sendrom (p=0,0009) görülme oranı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Hepatosteatozu olan hastaların ortalama FIB-4 skoru 0,82 (0,28–2,52) idi. Hastaların %89' unda düşük fibrozis skoru (<1,3) tespit edildi. Belirsiz risk grubunda (1,3-2,67) olan hasta sayısı 8 (%11) olmakla birlikte yüksek riskli hasta olmadığı tespit edildi. MAFLD olan hastalarda düşük riskli 60 hasta (%88,2), belirsiz riskli 9 hasta (%11,8) olduğu tespit edildi. Son olarak, çalışmamızdaki hepatosteatoz saptanan hastalardan 6' sı (%8,2) MAFLD kriterlerini karşılamadı.

Sonuç: MAFLD prevalansı giderek artan bir halk sağlığı problemidir. Bu artış ailelere ve sağlık sistemlerine büyük bir yük haline gelmektedir. Bunun önüne geçmek için toplum, yaşam tarzı değişikliği konusunda bilgilendirilmeli, birlikte seyreden komorbid hastalıklar iyi yönetilmelidir. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olduğundan buna bağlı bazı kısıtlılıklar nedeniyle çok merkezli yapılacak çalışmaların daha belirleyici olacağı düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosteatozis, metabolik disfonksiyon, dispepsi



ABSTRACT

The Frequency Research of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Patients Presenting with Dyspepsia

Aim: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a group of clinical conditions characterized by the presence of hepatic steatosis due to secondary causes in individuals without significant alcohol consumption. NAFLD is commonly associated with metabolic comorbidities such as obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia, and cardiovascular disease (1). The prevalence of NAFLD is also increasing with genetic predisposition, western style diet, sedentary life, obesity becoming a pandemic and comorbiditis metabolic diseases.

Recently, some studies have stated that there is less of clarity in the relationship between NAFLD and metabolic risk factors, and terminology of "Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD)" has been suggested as a nomenclature (2-4).

Dyspepsia is one of the most common symptoms of gastrointestinal disorders; It affects almost half of the general population. It is characterized by epigastric pain, burning or abdominal discomfort (5). The aim of this study is to determine the frequency of MAFLD in patients with dyspepsia who applied to the Internal Medicine polyclinic of Atatürk University Medical Faculty Research Hospital in routine clinical practice.

Materials and Methods: In our prospective cohort study, patients over the age of 18 who applied to Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital Internal Diseases, General Internal Medicine and Gastroenterology polyclinics between January 2022 and January 2023 with the complaint of dyspepsia were included. All patients underwent clinical, laboratory and radiological examinations. Study data were collected from the visit schedules of patients admitted to the General Internal Medicine and Gastroenterology polyclinics.

The sex, age, height, weight, blood pressure measurements at the time of application, presence of additional disease, smoking and alcohol use, laboratory examination results, and imaging findings of the patients participating in the study were recorded. Exclusion criteria were viral hepatitis, drug-induced liver disease, significant alcohol consumption (>30 g/day of alcohol in males and >20 g/day of alcohol in females), autoimmune hepatitis, genetic liver disease, or presence of Wilson's disease. Patients with significant transaminase levels that could be explained by liver pathologies other than MAFLD were excluded from the analysis. Patients with missing data for liver transaminases and lipid profile were also excluded.

Serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transaminase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), bilirubin, fasting blood glucose, cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL) levels and complete blood count was measured. HbA1c, insulin and sensitive CRP levels were also measured to determine metabolic dysfunction criteria.

Abdominal ultrasonography (USG) was performed in all patients to rule out abdominal pathology. Abdominal USG was performed by an experienced radiologist who did not know the clinical history of the patient.

Results: In our study, 146 patients were analyzed. 70,6% of total patients were female; 29,4% were male. The mean age of our patients with an age range of 18-72 years was determined as 43. MAFLD was detected in 68 patients (46,6%). Of the patients with MAFLD, 43 (63,2%) were female and 25 (36,8%) were male. The mean age of the patients was calculated as 50. MAFLD was found to be most common in the 50-59 age range with 81.3%. The mean BMI of patients with MAFLD was higher than the non-MAFLD patients. The frequency of diabetes mellitus ($p=0.0007$), hypertension ($p=0.01$), dyslipidemia ($p=0.0001$) and metabolic syndrome ($p=0.0009$) was significantly higher in patients with MAFLD than in the group without it. The mean FIB-4 score of patients with hepatosteatosis was 0.82 (0.28–2.52). Low fibrosis score ($1.3<$) was detected in 89% of the patients. Although the number of patients in the uncertain risk group (1.3-2.67) was 8 (11%), it was determined that there were no high-risk patients. Patients with MAFLD had 60 patients (88.2%) at low risk and 9

patients (11.8%) at uncertain risk. Finally, 6 of the patients with hepatosteatosi in our study (8.2%) did not meet the criteria for MAFLD.

Conclusion: The prevalence of MAFLD is an increasing public health problem. This increase is becoming a major burden on families and health systems. In order to prevent this, the society should be informed about lifestyle changes and co-existing comorbid diseases should be well managed. Since our study is a single-center study, it is thought that multicenter studies will be more decisive due to some limitations related to this.

Keywords: Hepatosteatosi, metabolic dysfunction, dyspepsia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), önemli alkol tüketimi olmayan bireylerde sekonder sebeplere bağlı gelişen hepatik steatoz varlığı ile karakterize bir grup klinik durumdur. Alkolsüz yağlı karaciğer, alkolsüz steatohepatit, hepatik fibroz, siroz ve hepatosellüler kanser NAFLD' nın klinikopatolojik spektrumunu oluşturur. NAFLD yaygın olarak obezite, diabetes mellitus, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık gibi metabolik komorbiditelerle ilişkilidir (1).

Son zamanlarda, bazı çalışmalar NAFLD ile metabolik risk faktörleri arasındaki ilişkide netlik olmadığını belirtmiştir ve isimlendirme olarak “Metabolizma ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD)” terminolojisi önerilmiştir (2-4). MAFLD, invaziv veya noninvaziv yöntemlerle hepatik steatozun gösterilmesi, aşırı kilo veya obezite, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gibi metabolik işlev bozukluğundan en az birinin varlığı veya metabolik işlev bozukluğu belirtilerinin (artan bel çevresi ve anormal glisemik ve lipid profili) varlığı olarak tanımlanmıştır (2). Alkol tüketimi miktarı ne olursa olsun, MAFLD tanısında bir referans değildir. Ayrıca, MAFLD diğer karaciğer hastalıkları ile birlikte bulunabilir.

NAFLD prevalansı çok değişkendir; dünya genelinde bireylerin yaklaşık %25'ini etkiler (6,7). Türk popülasyonundaki benzer prevalans yüksekliği, günlük klinik uygulamada MAFLD' nin erken tanınmasının önemini altını çizmektedir (8-11). Ne yazık ki, MAFLD'nin erken teşhisi genellikle asemptomatik olması nedeniyle büyük bir klinik zorluk oluşturmaktadır.

Dispepsi, gastrointestinal bozuklukların en yaygın semptomlarından biridir; genel nüfusun neredeyse yarısını etkiler. Epigastrik ağrı, yanma veya karın rahatsızlığı ile karakterizedir (5).

Bu çalışmanın amacı, rutin klinik uygulamada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerine başvuran dispepsili hastalarda MAFLD sıklığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatosteatoz

2.1.1. Tanım

Hepatosteatoz; karaciğerin kuru ağırlığının %5'den fazlasında biriken yağlı hücrelerin varlığı olarak tanımlanmaktadır (12,13). Alkol tüketimi zemininde olup olmamasına göre ikiye ayrılmaktadır. Karaciğer yağlanması başlı başına bir hastalık olarak ele alınması, 1980 yılında Ludwig tarafından "Nonalkolik steatohepatit" (NASH) tanımlamasının yapılmasından sonra başlar ve NASH histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen tablodur (14). Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olması nedeni ile "Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı" (NAFLD) kavramı ön plana çıkarılmıştır (15). NAFLD tanısının geçerli olabilmesi için alkol alımının erkeklerde 30 g/gün, kadınlarda 20 g/günden az olma koşulu sağlanmalıdır (16). NAFLD aynı zamanda diyabetes mellitus, obezite, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik komorbiditelerle yakın ilişkilidir (1).

NAFLD' nin klinikopatolojik spektrumu, alkolsüz yağlı karaciğer, alkolsüz steatohepatit (NASH), hepatik fibroz, siroz ve hepatosellüler kanseri içerir. Basit yağlanmada fibroz ve siroza ilerleme nadir görülürken, steatohepatitte fibrozis görülebilir (17) ve hastaların %10-%15'inde siroz gelişebilir. İleri fibrozis ve siroz zemininden hepatosellüler kanser (HCC) gelişebildiği de gösterilmiştir (1). Bugüne kadar kriptojenik siroz olarak tanımlanan birçok vakanın aslında NASH zemininde karaciğer hastalığı olduğu ancak siroz nedeniyle katabolik evre sonrası steatozun rezolüsyona uğradığı bilinmektedir (18).

Yağlı karaciğer hastalığı 1980' de tanımlandığından beri terminoloji ve tanı kriterleri açısından yeniden değerlendirilmemiştir. Sedanter yaşamın artması, düşük fiziksel aktivite ve fazla kalori alımı gibi olumsuz yaşam tarzı alışkanlıkları nedeniyle de hastalığın prevalansı artmıştır (19). Aynı zamanda çocuklarda ve ergenlerde de her

geçen gün daha fazla görülmesi endişe vericidir (20) ve bu bireylere, ailelere ve sağlık sistemlerine çok büyük bir yük getirmektedir (21). Henüz onaylanmış bir farmakoterapisi de yoktur.

Bu artan prevalans bağlamında, 2020 yılında 22 ülkeden bir grup uzman, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) adı altında toplanan ve ekartasyon yoluyla tanı alan mevcut hasta heterojenliğini entegre etmek ve patogenezi daha doğru bir şekilde yansıtmak için yeni bir terminoloji üzerinde çalıştı. Bu terminolojinin hasta sınıflandırmasına da yardımcı olabileceği düşünüldü. Uzmanlar, NAFLD'nin mevcut bilgileri yansıtmadığı konusunda fikir birliğine vardılar ve metabolik (disfonksiyon) ilişkili yağlı karaciğer hastalığı “MAFLD” daha uygun kapsayıcı bir terim olarak önerildi (4).

MAFLD, heterojen bir multisistem bozukluğun hepatik belirtisidir (22). Şimdiye kadar MAFLD tanısı için “aşırı” alkol alımı da dahil olmak üzere diğer kronik karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi gerekiyordu ancak MAFLD'ye yol açan patojenik süreç artık daha iyi anlaşılmış ve altta yatan bir sistemik metabolik disfonksiyon durumundan kaynaklandığı görülmüştür. Ayrıca MAFLD'nin artan prevalansı ile birlikte, diğer kronik karaciğer hastalıkları ile bir arada bulunmasının da mümkün olduğu görülmüştür. Miktarı ne olursa olsun alkol tüketimi MAFLD tanısında referans değildir. Bu nedenle, bu hastalığın dışlama kriterlerinden ziyade kendi pozitif kriterleri ile tanımlanması gerektiğine inanılmaktadır (2).

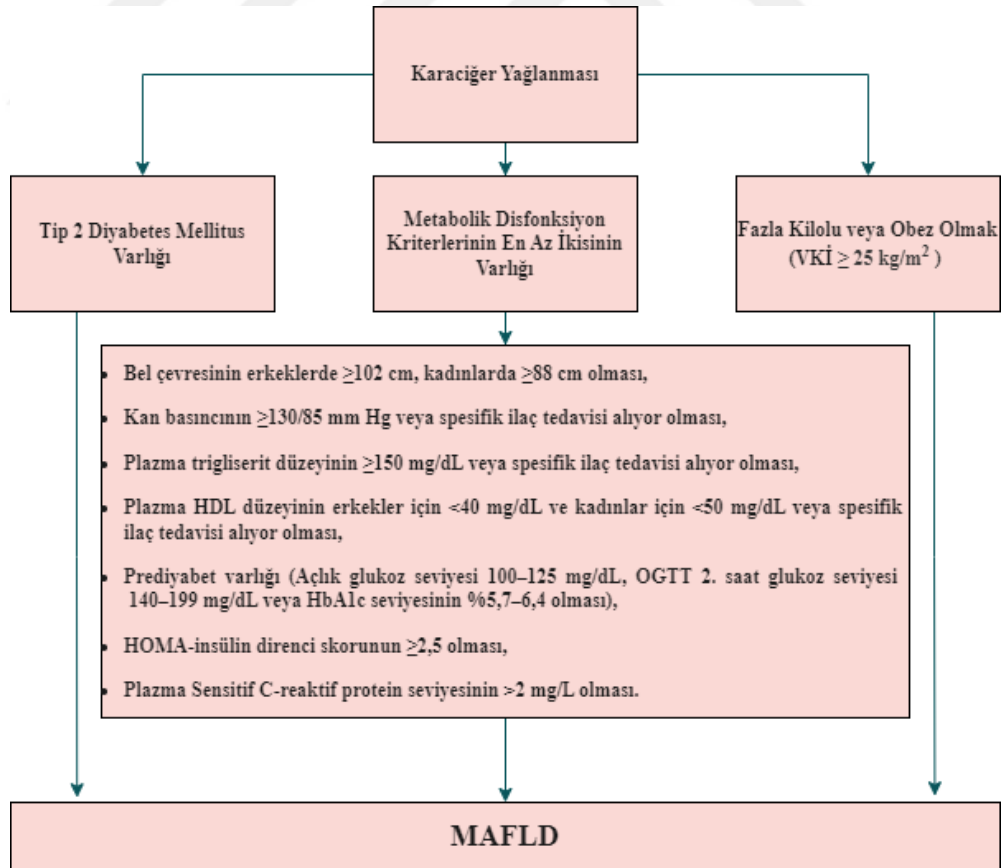
MAFLD tanısı, invaziv veya invaziv olmayan yöntemlerle hepatik steatozun gösterildiği hastalarda aşağıda belirtilen üç kriterden en az birinin varlığı halinde konulmaktadır (2).

- Aşırı kilolu veya obez olmak ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- Tip 2 diyabetes mellitus varlığı
- $VKİ \leq 25 \text{ kg/m}^2$ ise metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az 2 tanesinin varlığı

Metabolik disfonksiyon, aşağıdaki kriterlerden en az 2 tanesinin varlığını kapsar (2,3):

1. Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması,
2. Kan basıncının $\geq 130/85$ mm Hg veya spesifik ilaç tedavisi alıyor olması,
3. Plazma trigliserit düzeyinin ≥ 150 mg/dL veya spesifik ilaç tedavisi alıyor olması,
4. Plazma HDL düzeyinin erkekler için < 40 mg/dL ve kadınlar için < 50 mg/dL veya spesifik ilaç tedavisi alıyor olması,
5. Prediyabet varlığı (Açlık glukoz seviyesi 100–125 mg/dL, OGTT 2. saat glukoz seviyesi 140–199 mg/dL veya HbA1c seviyesinin %5,7–6,4 olması),
6. HOMA-insülin direnci skorunun $\geq 2,5$ olması,
7. Plazma Sensitif C-reaktif protein seviyesinin > 2 mg/L olması.

MAFLD tanı kriterleri Şekil 2.1’ de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. MAFLD Tanı Kriterleri

2.1.2. Epidemiyoloji

NAFLD'nin sıklığı, genellikle asemptomatik klinik seyirli olması ve kesin tanısının karaciğer biyopsisi ile konması nedeniyle net olarak belirlenememektedir. Bununla birlikte genetik arka plan, batı tarzı diyet şekli, sedanter yaşam, obezitenin giderek pandemik bir hal alması ve buna eşlik eden metabolik sendrom (MetS), tip-2 diyabet gibi klinik durumların prevalansının artışıyla birlikte NAFLD prevalansı da artmaktadır (23). NAFLD, kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni olmakla birlikte dünya genelinde prevalansı büyük ölçüde değişir; yaklaşık %25'tir (6,7). Dünya genelinde prevalansı en yüksek Orta Doğu (%32) ve Güney Amerika (%31) kıtalarında iken en az Afrika kıtasında (%14) olarak belirtilmektedir. Türkiye'de ise içerisinde bulunduğu Avrupa (%23) ve Asya (%27) kıtalarının genel prevalansına yakın olduğu belirtilmektedir (24).

NAFLD' nin T2DM, insülin direnci ve obezite ile yakın ilişkisi bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2016 yılındaki verilerine göre de Türkiye, Avrupa'daki en yüksek obezite prevalansına (%32,1) sahiptir (6). Türkiye'de yapılan TURDEP (Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Araştırması) 1998 (TURDEP I) ve 2010 (TURDEP II) çalışmaları verilerine göre, 12 yıl içerisinde Türkiye'de diyabetes mellitus (DM) sıklığı %7,2'den %16,5'e, obezite sıklığı ise %22'den %36'ya yükselmiştir (25,26). Bu artışlara paralel olarak Türkiye'de 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise NAFLD prevalansı %48,3 bulunmuştur. Ayrıca Orta Anadolu ve Doğu Anadolu'daki NAFLD sıklığının diğer bölgelere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (21).

Ek olarak, NASH dünya çapında karaciğer naklinin ikinci en sık etiyolojisidir. Son 10 yılda karaciğer transplantasyonu bekleme listesindeki HCC tanıılı hastalarda en sık etiyoloji NASH idi (27).

2.1.3. Risk Faktörleri

NAFLD gelişiminde metabolik risk faktörleri (obezite, insülin direnci), yaş, cinsiyet ve etnik köken ilk sıralardadır. NAFLD en fazla Latin Amerikalılarda görülür,

bunları Avrupa kökenli Amerikalılar takip eder. En az Afroamerikanlarda görülür (28,29). NAFLD'nin erkeklerde ve yaşlılarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte en sık 40-50'li yaşlarda tanı alır ve yaş arttıkça sıklığı giderek artmaktadır (30,31). Yaş artışı ile birlikte hipertansiyon, obezite, diyabet ve hiperlipidemi gibi NAFLD risk faktörlerinin de artmasına bağlı olarak NAFLD ve NAFLD ile ilişkili fibroz sıklığının paralel seyrettiği gözlemlenmiştir (32).

NHANES-3 verilerine göre trigliserid düzeyi 200 mg/dl üzerinde seyreden kişilerde hepatosteatoz riskinin üç kat arttığı, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) düzeyinin düşük olduğu (<25-30 mg/dl) kişilerde de yaklaşık iki kat arttığı tespit edilmiştir (33).

NAFLD hastalarının %28-55' inde, NASH hastalarının ise %75 inde diyabetes mellitus mevcuttur. Diyabetes mellitus varlığı, NAFLD'nin NASH'e progresyonu, ilerleyici fibrozis ve HCC gelişimi ile yakından ilişkilidir. Non-diyabetiklere kıyasla diyabetik NAFLD tanısı olanlarda karaciğer hastalıklarına sekonder ölüm riski yirmi iki kat fazladır (34,35).

Beslenmenin NAFLD ile yakından ilişkisi vardır. Batı tarzı yüksek kalorili diyet ve beraberinde alınan donmuş yağlar, rafine şeker ve karbonhidrat miktarının artışı NAFLD riskini artırır (32). Bununla birlikte uzun süreli açlık, hızlı kilo kaybı, malnutrisyon, total parantral nutrisyon, inflamatuvar barsak hastalıkları, obezite cerrahisi gibi durumlar da NAFLD'ye yatkınlık oluşturabilir (36-39). Sigara kullanımı da NAFLD için bağımsız bir risk faktörüdür (40).

Hastalığın prevalansının etnik kökenlere göre farklılık göstermesinin, altta yatan genetik faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (41). Yapılan genetik analizlerde TM6SF2 (transmembran 6 süper aile üyesi 2), PNPLA3 (palatin benzeri fosfolipaz domain containing3), NCAN (neurocan) ve PPP1R3B (protein fosfataz 1 düzenleyici altbirim 3b), LYPLAL1 (lisofosfolipaz benzeri 1), FDFT1 (farnezil difosfat farnezil transferaz 1) gibi birçok genom alanının NAFLD ile ilişkili olduğu ve kalıtım oranının yaklaşık olarak %39 olduğu belirlenmiştir (42,43). Karaciğer yağlanması ile en güçlü ilişkili genetik belirteçler PNLA3/148M ve TM6SF2 E167K

varyasyonlarıdır. NAFLD’de genetik inceleme rutin olarak tavsiye edilmemektedir, bazı seçilmiş olgu ve klinik çalışmalarda araştırılması önerilir.

Reye sendromu, lipodistrofi, uzun süreli TPN (total parenteral nütrisyon) alan hasta bireylerde, uzun süreli açlığın devam etmesi, cushing sendromunda, OSAS (obstrüktif uyku apne sendromu), inflamatuvar bağırsak hastalığı, fosfor zehirlenmesi, hipofizer yetmezlik, hipotroidi, hepatit enfeksiyonları, gonadal disfonksiyonlar, intestinal mikrobiyatanın bozulması gibi durumlarda NAFLD sıklığının arttığı bilinmektedir (23).

NAFLD genel popülasyon ile kıyaslandığında özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip olduğundan ve ilerleyici bir hastalık olduğundan risk faktörleri tespit edilip koruyucu önlemler alınmalıdır.

2.1.4. Patogenez

Karaciğer yağlanması gelişiminde çok sayıda faktör rol almakla birlikte, patogenezinde kabul edilen Two hit’s hipotezinin birincil darbesi insülin direnci olup hepatositlerde trigliserit birikiminden sorumludur. Özellikle erişkin ve adolesanlarda insülin direnci ve hiperinsülinemi NAFLD patofizyolojisindeki en önemli mekanizmalardan birisidir. Karaciğerdeki hasarın ilerlemesiyle gelişen inflamasyon ve fibrozis ikinci darbe sonucu oluşur (44). Mitokondriyal bozukluklar, TNF-alfa, leptin, oksidatif stres gibi birçok neden bu oluşumda rol alır.

İnsülin direnci, NAFLD gelişiminde önemli bir faktör olmakla birlikte insülin direnci olmadan da NAFLD gelişebilmektedir. İnsülin direncinin en önemli risk faktörleri ise genetik yatkınlık, obezite (özellikle santral) ve hareketsiz yaşamdır. Obez kişilerde normal kilodaki kişilere göre, fazla yağ miktarı nedeni ile adiposit dokularındaki makrofajlardan daha fazla kemokin ve sitokin salınımı olur. İnterlökin-6 (IL-6), Leptin, Adiponektin, Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF alfa), kompleman komponentleri, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), rezistin gibi maddelerin

rol aldığı bu durum insülin direnci ve inflamatuvar süreçlerin başlamasında rol alır (45-47).

Normal koşullar altında pankreas beta hücreleri, dolaşımdaki glikoz seviyesine yanıt olarak insülin salgılar. İnsülin, yağ dokusu da dahil olmak üzere birçok doku üzerine etkilidir. İnsülin birincil görev olarak glukozun hücreler tarafından kullanımını sağlarken bir diğer taraftan da yağ dokusunda lipogenezi indükleyerek lipolizin inhibe olmasını sağlar (48).

Hepatositlerde glikojen depolanması, glikoneogenez inhibisyonu ve postprandiyal de novo lipogenezin aktivasyonu olmak üzere üç temel görevi vardır. İnsülin direnci geliştiğinde bu homeostasis bozulur ve hiperglisemi meydana gelirken, adipoz dokuda serbest yağ asidi (SYA) salınımında artış ile hepatosteatoz gelişir (49).

NAFLD hastalarında artmış adiposit lipolizi ve bunun sonucunda hepatositlere serbest yağ asitleri alımının artışı, hepatik glikojen depolanmasının azalması ve glikoneogenezde artış sonucu insülin direnci gelişir. İnsülin direnci, hepatositlerde trigliserit birikimine ek olarak kolesterol esterleri ve trigliseritlerin hepatositlerden perifere taşınmasında görev alan Apolipoprotein B-100 sentezini baskılar ve hepatositlerde de novo lipogenezisi artırır (50,51). Her durumda net etki artmış intrahepatik lipid birikimi (steatoz) olarak görülür.

Klinik pratikte insülin direnci hesaplarken homeostasis model assesment (HOMA) formülü kullanılır. 8-10 saat açlık sonrası alınan kan örneğinde glikoz ve insülin değerlerine bakılır. HOMA skoru $\geq 2,5$ olan hastalar insülin direnci pozitif (HOMA-IR [+]) kabul edilir.

$HOMA-IR = \text{Açlık Glukoz(mg/dl)} \times \text{Açlık insülin(uIU/ml)} / 405$ olarak hesaplanır.

Son yıllarda yapılan araştırmalara göre adipokin ve sitokinlerin NAFLD oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Bu sitokinlerden adiponektin ve leptinin insülin duyarlılığını arttırdığı tespit edilmiştir. Aksine resistin, TNF- α ve IL-6'nın

insülin direnci ve metabolik disfonksiyonu artırdığı tespit edilmemiştir. Obez kişilerde ve tip 2 DM hastalarında adiponektin düzeyi ve gen ekspresyonu düşük izlenmektedir. Obezite cerrahisi olan hastalardan yapılan karaciğer biyopsilerinde de adiponektin ve adiponektin reseptör II seviyelerinin düşük bulunduğu gösterilmiştir (52). İnsülin direnci, hepatosteatoz, metabolik sendrom ve leptin eksikliği genellikle beraber görülmektedir ve NAFLD daha çok leptin direnci ile ilişkilidir (53). Obez hayvan deneylerinde serum resistin seviyesinin yükseldiği ve glukoz toleransı geliştiği görülmüştür. Resistin inhibisyonu sonrasında insülin direncinde düşüş olduğu bildirilmiştir. NAFLD’de resistin, TNF- α , IL-8, IL-6 seviyelerinin yükseldiği ve hastalık seyri ile ilişkili olduğu ve ikinci darbeyi oluşturduğu düşünülmektedir (54-56).

Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonun Sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) aracılığıyla NAFLD patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon sonucunda serbest yağ asidi sentezi ve hepatositlerdeki serbest yağ asidi esterleşmesindeki artış, yağlı karaciğer hastalığına neden olur. Mitokondriyal disfonksiyon aynı zamanda reaktif oksijen radikallerinin de oluşumuna sebep olur (57-59). Ayrıca oksidatif stres sonucu oluşan enflamatuvar sitokinler, lipidlerin peroksit formlarına dönüşmesine neden olurlar. Bu oluşan ürünler, karaciğerin stellat hücrelerinin membran fonksiyonunu bozarak fibrozisi uyarır (60).

Diltiazem, metotreksat, tamoksifen, valproik asit gibi ilaçlar oksidatif stres oluşturarak KC hücrelerinde yağ birikimi artırmakta ve bu da NAFLD kliniğine yol açmaktadır. Bu ilaçların bir kısmında özellikle diltiazem kullanımında ilaç kesilse bile yağlanmanın devam ettiği bilinmektedir (61). Özellikle uzun süreli yüksek doz glukokortikoid kullanımının da iyatrojenik patolojilere neden olduğu bilinmektedir (62).

NAFLD patogenezinde farklı yollar üzerinden etki gösteren birçok genetik faktör bulunmuştur. Daha önce de bahsedildiği gibi genetik faktörler içerisinde en yaygın olanı PNPLA3'teki (rs738409[G], I148M'yi kodlayan) bir alel, hepatik yağ seviyelerinde artış ve hepatik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (63,64). PNPLA3'teki varyasyon, hepatik yağ içeriğinde ve NAFLD duyarlılığında genetikle ilgili ve bireyler

arası farklılıklara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (64). TM6SF2 E167K geni NAFLD için anahtar rol oynayan, hepatik yağ artışında ve fibrozis sürecinde etkili olduğu gösterilen diğer bir genidir (65).

İnsan bağırsaklarında milyonlarca bakteri bulunmaktadır. İntestinal mikrobiyatanın bozulması sonucu bağırsaklarda GLP-1 (glukagon like peptit-1) salınımı azalır. Bu bakterilerce parçalanması gereken bazı sindirilmemiş karbonhidratların lipogenezi uyarması metabolik sendrom, T2DM ve NASH patogenezinde rol oynar (66,67). Düşük seviyedeki endoksemiler ve bakteriel endotoksemiler de intestinal absorpsiyon sonrası Toll like reseptörler-4 yardımıyla B-lenfosit aracılı düşük düzeyde inflamasyonu tetikler. Bu da insülin direnci ve NAFLD oluşumuna katkıda bulunur (68).

2.1.5. Klinik Bulgular ve Laboratuvar Testleri

Hepatosteatozlu hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Bazı hastalarda halsizlik-yorgunluk, sağ üst kadranda dolgunluk hissi gibi spesifik olmayan şikayetler görülebilir (31). Sıklıkla hepatomegali vardır ancak hastaların genelde obez olması nedeniyle muayene esnasında tespit edilemeyebilir. Hepatomegaliye splenomegalinin de eşlik ettiği olgular vardır (69). Kronik karaciğer hastalıklarında fizik muayenede kaput medusa, tenar atrofi, palmar eritem, çomak parmak gibi birtakım bulgular da görülebilir (70).

Laboratuvar bulgusu olarak en çok alanin amino transferaz (ALT) ve aspartat amino transferaz (AST) düzeylerinin referans aralığına göre 1-4 kat artışı görülebilir, ancak 250-300 IU/L 'yi geçtiği pek görülmemektedir. Bazı hastalarda tamamen normal de olabilmektedir. Bu değerlerin normal olması tanıyı ekarte ettirmeyeceği gibi steatohepatit, fibrozis durumlarında dahi normal bulunabilir (71). Yapılan bir araştırmada ultrasonografide hepatosteatoz saptanan ve transaminaz değerleri normal aralıktaki bireylerin KC biyopsilerinin histolojik incelemesinde NASH görülme sıklığı %59 olarak bulunmuştur. Alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının aksine NAFLD hastalarında ALT yüksekliği ön plandadır (72). Hastaların çoğunda

AST/ALT oranı 1' den küçüktür, fakat hastalığın ilerleyen dönemlerinde veya siroz gelişmesi durumunda bu oran değişebilir.

NAFLD'li bireylerde serum alkale fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) değerlerinde normalin 2-3 katını aşmayan yükseklik görülebileceği bildirilmiştir. Serum GGT düzeyi, karaciğer fonksiyon bozukluğunun önemli bir göstergesidir fakat karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek diğer durumlarda da (obstrüktif karaciğer hastalığı, fazla alkol tüketimi ve enzim indükleyici ilaçların tüketimi gibi) değeri artabileceği için spesifitesi orta seviyededir (73).

ANA (anti nükleer antikor) ve ASMA (anti düz kas antikor) düzeyleri bazı olgularda düşük titreli pozitif gelebilmektedir. Bu enzim değerlerinin artışı ile inflamasyonun şiddeti ya da yağlanmanın derecesi arasında bağlantı yoktur (31,74).

NAFLD'li hastaların laboratuvar bulgularında hiperglisemi, bozulmuş glukoz toleransı, hiperlipidemi, düşük HDL düzeyi, insülin direnci görülebilirken siroza ilerlemeyen hastalarda protombin time (PT), trombosit, albümin, bilirubin düzeyleri normaldir (75).

2.1.6. Tanı Yöntemleri

Hepatosteatoz tanısında invaziv ve non invaziv yöntemler kullanılabilir. İnvaziv bir yöntem olan karaciğer biyopsisi, fibrozis evresini değerlendirmede hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak bu invaziv yöntem pahalı, komplikasyon potansiyeli olması ve hastane yatışı gerektirmesi sebebiyle hasta tanı ve takibi için kullanılmasında zorluk oluşturmaktadır. Bu sebeple hastalık evrelemesi ve karaciğer biyopsisi yapılması gereken hastaların belirlenmesi için non-invaziv, basit ve kapsayıcı yöntem arayışları devam etmektedir (76).

2.1.6.1. İnvaziv Yöntemler

Karaciğer biyopsi fibrozis evresini değerlendirmede, basit yağlanma ile NASH ayırımında ve siroz değerlendirmesinde hala altın standart olarak kabul edilmektedir.

Bunların yanı sıra kronik karaciğer hastalığının diğer sebeplerinin dışlanması da önemli bir yeri vardır. Ancak yine de uygulamanın zorluğu, maliyetinin yüksek olması, kanama, ağrı gibi komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle rutin olarak hastalarda tarama amaçlı biyopsi uygulanmaz. Aynı zamanda hastalığın giderek artan prevalansı sebebiyle de karaciğer biyopsisi her hasta için yapılabilmesi olası değildir. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ve tedaviden yararlanımı göz önünde bulundurularak risk taşıyan seçili hastalarda biyopsi tercih edilebilir.

2.1.6.2. Non İnvaziv Yöntemler

Karaciğer, MetS ile yakından ilişkili bir hedef organ olup yapısındaki değişiklikler, Gri Skala (konvansiyonel) Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Resonans Görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilebilmektedir. BT ve MR'nin hepatosteatoz tanısı için sensitif ve spesifikliği daha yüksektir; ancak USG kadar yaygın olmayışları nedeniyle bu alandaki katkıları daha geri planda kalmaktadır.

Kolay ulaşılabilir olması ve iyonize radyasyon içermemesi gibi avantajları nedeniyle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi USG'dir. Obez kişilerde kullanımın kısıtlı olması, yapan kişinin tecrübesine bağımlı olması ve %30'un altındaki steatozu değerlendirmede yetersiz olması gibi dezavantajları bulunmaktadır. USG yağlanmanın belirlenmesinin yanı sıra aynı zamanda derecelendirilmesine de imkan sağlar. USG ile NAFLD derecelendirilmesi Tablo 2.1'de gösterilmiştir. İleri evre fibrozis tanısında USG'nin duyarlılığı %85 ve özgüllüğü %94 olarak tespit edilmiştir (77). Normalde USG'de karaciğer parankimi homojen ekojeniteli görünür ancak yağlanma durumunda karaciğerde biriken yağ ultrasonografik ses dalgalarını yansıtır ve parankim ekojenitesini artırır, karaciğer böbrek ve dalağa göre daha parlak görünür. Portal ve hepatic ven duvar ekolarında silinme, posterior atenüasyon gibi bulgular da tanıda ve yağlanmanın derecesini belirlemede kullanılır (78,79).

Tablo 2.1. Karaciğer yağlanması ultrasonografik derecelendirilmesi (78)

Grade 1	Hafif diffüz ekojenite artışı; Diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümde
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı; Diyafram ve intrahepatik damar duvarları görünümünde silinme mevcut
Grade 3	İleri derecede ekojenite artışı; Diyafram, intrahepatik damar duvarları ve KC sağ lob posterior görünümünde ileri derecede silinme mevcut

Sonoelastografi, hedef dokunun eksternal ya da internal uyarımı sonucunda dokunun gerginliğini ve elastisitesini değerlendiren yeni bir yöntemdir. Geleneksel yöntemlere göre steatoz derecesi, hastalık şiddeti ve karaciğer fibrozisini değerlendirmede daha sensitif ve spesifik olabileceği düşünülmektedir. NAFLD hastalarında hem yağlanma hem de evre 2-3 fibrozis düzeyinin saptanmasında kullanılabilmektedir (80,81). Ancak bu görüntüleme yöntemleri pahalıdır ve kolay ulaşılabilir değildir, henüz yaygınlaşmamıştır ve belli merkezlerde yer almaktadır (82,83). Bunlardan en yaygın olanı strain-elastografi olup kalitatif bilgi vermektedir. Dışarıdan mekanik kuvvet uygulanarak yapılması nedeniyle kullanıcı bağımlıdır. Shear-wave elastografi (SWE) ise mekanik kuvvetin uygulanmadığı alternatif bir yöntemidir. SWE doku elastisitesinin kantitatif olarak ölçülmesini sağlayan, eş zamanlı gri skala ve doppler USG incelemesini de imkan veren görüntüleme yöntemidir (81).

Hem BT hem de MRG hepatosteatozu tespit edebilir, fakat inflamasyon veya fibrozis tespitinde yeterince duyarlı değildir (84). BT’de karaciğer dansitesinin azalması ve karaciğer dalak dansite farkının artması yağlanma bulgusu olarak değerlendirilir. Kontrastlı çalışmalarla da kantitatif değerlendirmeler yapılabilir (85). MR iyonize radyasyon içermemesi, steatoz miktarını gösterebilmesi nedeniyle NAFLD tanısı ve izleminde USG’den sonra ikinci sırada tercih edilir. Bu amaçla özellikle Manyetik Resonans Spektroskopi (MRS) kullanılmaktadır. MR spektroskopi karaciğer steatoz miktarını göstermede etkin bir yöntemdir. MRG ve özellikle MRS, az miktarlarda olan karaciğer yağlanması kantifikasyonunda ve tanısında oldukça doğru bilgi verebilmektedir. Hatta MRG ve MRS’nin karaciğer biyopsisi yerine

alternatif standart bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Ancak sınırlı bir hacmin değerlendirilebiliyor olması, maliyet yüksekliği ve erişim zorluğu kısıtlayıcı bir etkindir (86,87).

2.1.6.3. Biyokimyasal Testler

Klinik pratikte fibrozis derecesini belirlemede çeşitli serum biyokimyasal testlerinin kombinasyonuna dayalı bazı skorlama yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar APRI, BARD, FIB-4 (Fibrozis 4), NFS (NAFLD Fibrozis Skoru) skorlamalarıdır (88-90). Bu testler ileri evre fibrozisin (F3, F4) tespitinde yüksek doğruluğa sahip olmasına rağmen spesifitesi düşüktür. İleri evre fibroziste spesifitenin düşük olması önemli bir dezavantajdır. Eğer bu testler sonucunda ileri evre fibrozis düşünülür ise başka bir test ile doğrulanması gerekmektedir. Mart 2015'te DSÖ yönergelerinde, kaynak kısıtlı bölgelerde fibrozisi tespit etmek için APRI ve FIB-4 gibi sadece iki veya üç laboratuvar testini içeren non invaziv yöntemlerin kullanılmasını önermiştir (91). Evre 3-4 fibrozis için en sık kullanılan ve geçerliliği onaylanmış skorlama sistemleri NAFLD fibrozis skorlaması (NFS) ve Fibrosis 4'tür (FIB-4).

Fibrozis indeksi (FIB-4) AST ve ALT düzeyi, trombosit sayısı ve hastanın yaşı kullanılarak hesaplanır.

$$\text{FIB-4: (Yaş x AST [U/L]) / (Plt [10}^9\text{/L] x (ALT [U/L])}^{1/2})$$

2.1.7. Tedavi

NAFLD hakkında fazla sayıda klinik bilgiler ve araştırmalar mevcuttur. Fakat tedavisi henüz netlik kazanmamıştır. Şimdiye kadar ülkemizde ve dünyada hepatosteatozis için ruhsat verilmiş bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. NAFLD saptandığında, evresi ne olursa olsun tedavinin temelini yaşam tarzı değişikliği oluşturur. Kilo vermeye yönelik diyet ve egzersiz ile hem basit yağlanma hastalarında hem de NASH hastalarında histopatolojik olarak yağlanmada, inflamasyon ve fibroziste iyileşme olduğu gözlenmiştir. Steatozun gerilemesi için vücut ağırlığının %3-5'inin kaybı etkiliyken; inflamasyon, fibroz gibi histopatolojik bulguların çoğunun

düzelmesi için vücut ağırlığının en az %10'unun kaybı gerekmektedir. (92). Hastaların hızlı kilo kaybı lipid peroksidasyonunda artışa sebep olabileceğinden için önerilmemektedir (93).

Tedavide yaşam tarzı değişikliği sonrası uygulanacak diğer adım, eşlik eden metabolik hastalıkların tedavisidir. NAFLD ve NASH'e yönelik spesifik bir farmakolojik ajan olmaması nedeniyle altta yatan etiyolojik nedenler saptanarak bunlara yönelik tedavi başlanmalıdır. NAFLD' ın tip 2 DM ve insülin direnci ile ilişkisi aşıkardır. Obezitenin kontrol altında tutulması, glisemik kontrolün sağlanması ve insülin direncinin önüne geçilmesi ile KC yağlanması azaldığı bilinmektedir. İnsülin direncini azaltmak için metformin kullanımının steatozda ve karaciğer enzimlerini düşürmede etkili olduğu görülmüştür (94). Yine non diyabetik NAFLD tanılı hastalarda rosiglitazon, pioglitazon gibi insülin duyarlaştırıcı ajanlar da tedavide önerilmekte olup, bunların halen günümüzde deneme çalışmaları devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada glitazon ve metformin kombinasyonu ile transaminaz düzeylerinde anlamlı düşüş sağlandığı; hepatik steatoz, lobüler inflamasyon ve fibroziste anlamlı derecede düzelme olduğu görülmüştür (95-98).

Hiperlipidemi eşlik eden hastalarda fibratlar, statinler, ezetimib gibi lipid düşürücü farmakolojik ajanlar tercih edilebilir. NAFLD varlığında artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite göz önüne alındığında dislipideminin tedavisinde kardiyoprotektif statin ajanların kullanılması mantıklı bir seçimdir (99,100).

Obez hastalarda bariatrik cerrahi, kilo verdirici bir ajan olarak orlistat, E vitamini, N-acetilsistein, betain, ursodeoksikolik asit gibi karaciğer koruyucu antioksidan ajanlar seçili hastalarda tedavi seçenekleri arasındadır (101-103). Bunların dışında omega-3, düşük doz asetilsalisilik asit, probiyotikler gibi birçok farmakolojik molekül test edilmekte olup deneme aşamaları devam etmektedir.

2.2. Dispepsi

Dispepsi Grekçe kökenlidir ve dys: zor, zorluk, kötü; pepsis ise pişirmek, sindirmek anlamına gelmektedir (104,105). Dispepsi bir hastalık olmaktan çok semptom ya da semptomlar kompleksi olarak karşımıza çıkmaktadır. Kelime anlamı olarak sindirim güçlüğüne ifade eder ve hekimler tarafından epigastrik bölgede olan farklı semptomları tek başlık altında incelemek için kullanılır. Halk arasında ‘hazımsızlık’ olarak nitelendirilen dispepsi, epigastrik bölgede tekrarlayan rahatsızlık hissine eşlik eden ağrı, şişkinlik, postprandiyal dolgunluk, erken doyma, bulantı gibi şikayetler bu semptomlar kümesini oluşturur (106,107). Roma komitesine göre de dispepsi umblikus ile sternumun alt ucu, midklavikular çizgilerin sınırlandırıldığı epigastrik bölge olarak ifade edilen alanda tekrarlayan lokalize ağrı, rahatsızlık, postprandiyal şişkinlik, erken tokluk hissi, bulantı, kusma, geğirme gibi semptomlar ile karakterize semptomlar kompleksi olarak tanımlanmıştır (108).

Semptomlar yemek ile ilişkili olabileceği gibi ilişkisiz de olabilir. Dispepsi, ‘organik dispepsi’ ve ‘fonksiyonel dispepsi’ olmak üzere ikiye ayrılır (109,110). Yapılan tetkikler ile altta yatan bir patoloji saptanırsa organik dispepsi, saptanmazsa fonksiyonel dispepsi olarak tanımlanır (111). Retrosternal ağrı gastroözefageal reflü hastalığının bir semptomudur, dispepsi tanımı dışında tutulmalıdır (104,111).

Dispepsi toplumların en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Tüm ülkelerde görülme oranı yüksektir. Toplumlarda görülme sıklığı son araştırmalara göre %18-24 arasında değişmekte olup ortalama %21,8’dir (112). Genel popülasyonda yapılan anketlere dayalı prevalans çalışmalarında toplumun yaklaşık 1/3’ünün her yıl kronik veya tekrarlayıcı epigastrik ya da karın ağrısı veya rahatsızlık sorunlarını yaşadığı ortaya çıkmaktadır. Bu kadar sık rastlanan bir hastalığın tedavi maliyeti de oldukça yüksektir (113). Birinci basamak sağlık kuruluşlarına ve gastroenteroloji polikliniklerine başvuru nedenlerinin önemli bir kısmını dispepsi oluşturmaktadır (114).

Türkiye’de en son yapılan epidemiyolojik bir çalışmada dispepsi prevalansı %39 olarak bildirilmiştir (115).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

Prospektif kohort çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Genel Dahiliye ve Gastroenteroloji polikliniklerine Ocak 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında dispepsi şikayetiyle başvuran 18 yaş üstü 155 hasta taranmış olup analize dışlama kriterlerine uymayan 146 hasta dahil edildi. Hastaların tamamına klinik, laboratuvar ve radyolojik incelemeler yapıldı. Çalışma verileri hastaların poliklinik ziyaret çizelgelerinden toplandı. Çalışmamız; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 30.12.2021 tarih ve 09 numaralı oturumunun 64 numaralı kararı ile etik kurul onayı almıştır.

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyeti, yaşı, boyu, kilosu, başvuru esnasındaki tansiyon ölçümleri, ek hastalık varlığı, sigara alkol kullanımı, laboratuvar inceleme sonuçları ve görüntüleme bulguları kaydedildi. Dışlama kriterleri viral hepatit, ilaca bağlı karaciğer hastalığı, önemli alkol tüketimi (erkeklerde >30 g/gün ve kadınlarda >20 g/gün alkol), otoimmün hepatit, genetik karaciğer hastalığı veya Wilson hastalığı varlığı olarak belirlendi. MAFLD dışındaki karaciğer patolojileri ile açıklanabilecek anlamlı transaminaz düzeyleri olan hastalar analiz dışı bırakıldı. Karaciğer transaminazları ve lipit profili için eksik verisi olan hastalar da dışlandı.

3.2. Yöntemler

Genel Dahiliye ve Gastroenteroloji polikliniklerine dispepsi şikayetiyle başvuran hastaların cinsiyeti, yaşı, boyu, kilosu, başvuru esnasındaki tansiyon ölçümleri, ek hastalık varlığı, sigara alkol kullanımı kaydedildi. Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transaminaz (GGT), alkalın fosfataz (ALP), bilirubin, açlık kan şekeri, kolesterol, trigliseritler, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri ve tam kan sayımı ölçüldü. Metabolik disfonksiyon kriterlerinin tespiti için HbA1c, insülin ve sensitif CRP düzeyleri de ölçüldü.

Dispepsi şikayetiyle başvuran hastaların laboratuvar numuneleri oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak potassium ethylene diamine tetra-acetic acid (K-EDTA) içeren tüplere ve biyokimya tüplerine alındı. Analiz işlemleri Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Hematoloji ve Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara abdominal patolojiyi ekarte etmek ve hepatosteatoz seviyesini belirlemek için hastanın klinik öyküsünü bilmeyen deneyimli bir radyolog tarafından abdominal ultrasonografi (USG) yapıldı. Hepatik steatoz, karaciğerin ekojenitesi ile böbreğin ekojenitesi standart kriterlere göre karşılaştırılarak değerlendirildi ve hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirildi. Hafif yağlı karaciğer, hepatik parankimde hafif diffüz artmış ekojenite ve diyafragma, hepatik ve portal ven sınırlarının normal görülmesi olarak tanımlandı. Orta derecede yağlı karaciğer, intrahepatik damarların ve diyaframın hafif bozulmuş görünümü ile hepatik parankimde diffüz artmış ekojenite olarak tanımlandı. Şiddetli yağlı karaciğer, intrahepatik damar sınırlarının zayıf veya hiç görülmemesi ile belirgin artmış ekojenite olarak tanımlandı (78,116).

3.3. Tanımlar

T2DM, American Diabetes Association kriterlerine (117) göre, metabolik sendrom ise ATP III kriterlerine göre tanımlandı (118). Dislipidemi, yüksek LDL ve/veya trigliserit veya düşük HDL seviyeleri olarak tanımlandı (119). Vücut kitle indeksi (VKİ), kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Obezite, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre BMI 25-29,9 kg/m² fazla kilolu ve BMI ≥ 30 kg/m² obez olarak tanımlandı.

MAFLD tanısı, invaziv veya invaziv olmayan yöntemlerle hepatik steatozun gösterildiği hastalarda aşağıda belirtilen üç kriterden en az birinin varlığı halinde konuldu (2).

- Aşırı kilolu veya obez olmak (VKİ ≥ 25 kg/m²)

- Tip 2 diyabetes mellitus varlığı
- $VKİ \leq 25 \text{ kg/m}^2$ ise metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az 2 tanesinin varlığı

Metabolik disfonksiyon tanımı, aşağıdaki kriterlerden en az 2'sinin varlığında sağlandı (2, 3):

1. Bel çevresinin erkeklerde $\geq 102 \text{ cm}$, kadınlarda $\geq 88 \text{ cm}$ olması,
2. Kan basıncının $\geq 130/85 \text{ mm Hg}$ veya spesifik ilaç tedavisi alıyor olması,
3. Plazma trigliserit düzeyinin $\geq 150 \text{ mg/dL}$ veya spesifik ilaç tedavisi alıyor olması,
4. Plazma HDL düzeyinin erkekler için $< 40 \text{ mg/dL}$ ve kadınlar için $< 50 \text{ mg/dL}$ veya spesifik ilaç tedavisi alıyor olması,
5. Prediyabet varlığı (Açlık glukoz seviyesi $100\text{--}125 \text{ mg/dL}$, OGTT 2. saat glukoz seviyesi $140\text{--}199 \text{ mg/dL}$ veya HbA1c seviyesinin $\%5,7\text{--}6,4$ olması),
6. HOMA-insülin direnci skorunun $\geq 2,5$ olması,
7. Plazma Sensitif C-reaktif protein seviyesinin $> 2 \text{ mg/L}$ olması.

Fibrozis-4 (FIB-4) İndeks skoru, Abdominal USG' nin yapıldığı ve tahlillerin çalışıldığı gün yaş (yıl) x AST (U/L) / ALT (U/L)^{1/2} x trombosit x10⁹/L formülü kullanılarak hesaplandı (120). FIB-4 indeksi 0,2 ile 10 arasında bir değer verir. FIB-4 indeksi $< 1,3$ skoru düşük, $> 2,67$ skoru ise ileri fibrozis için yüksek riski gösterir (121, 122).

3.4. İstatistik Analizler

Elde edilen tüm veriler Excel 2019 for Microsoft programına kaydedildi. İstatistik hesaplamalar ve analizler MS Excel ve Python kodlama dili ile yapılmış olup, tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma, medyan ve aralık, frekans ve yüzde kullanıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin anlamlı olup olmadığını belirlemek ve genellikle gözlenen frekanslar ile beklenen frekanslar arasındaki farkın önemli olup olmadığını değerlendirmek için Ki-kare testi uygulandı. Bir örneklem ya da bir grup verinin, belirli bir dağılıma uyması gerektiğinde, verinin o dağılıma uyup

uymadığını test etmek ve veri dağılımının normal dağılım olup olmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi ile dağılımın normalliği tespit edildi. Spearman korelasyon katsayısı, iki değişken arasındaki ilişkinin kuvvetini ve yönünü ölçmek için kullanılan bir istatistiksel yöntem olup bu katsayı, verilerin sıralanmasına dayalı olarak hesaplanır ve -1 ile 1 arasında bir değer alır. Spearman korelasyon katsayısı hesaplanırken veriler sıralanır ve bu sıralamaların ardından, her bir verinin sıralaması ile veriler arasındaki farklar hesaplanır. Bu farklar üzerinden korelasyon hesaplandı. Çalışmamızda $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3.1. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Testler

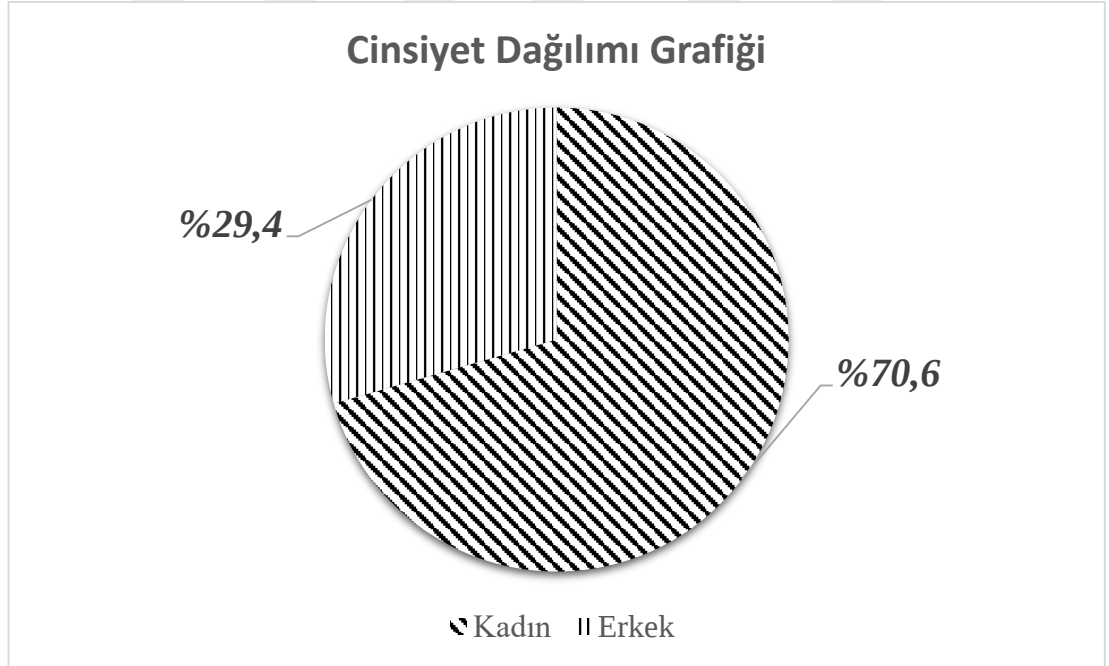
Veri setlerinde;	Normal dağılımlı ölçümler	Normal dağılımsız ölçümler
İkili grupların karşılaştırılması	Ki-kare Testi	Mann Whitney- U Testi
Verilerin kendi aralarında karşılaştırılması	Spearman Korelasyon Katsayısı	Mann Whitney-U Testi
Normal dağılım tespiti	Kolmogorov-Smirnov Testi	

4. BULGULAR

Tek merkezli prospektif kohort çalışmamızda toplam 155 hasta taranmış olup MAFLD dışındaki karaciğer patolojileri ile açıklanabilecek anlamlı transaminaz düzeyleri olan ve transaminaz ve lipit profili için eksik verileri olan hastalar dışlandıktan sonra 146 hasta analize dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 103' ü (%70,6) kadın, 43' ü (%29,4) erkekti. (Tablo 4.1) (Şekil 4.1) Yaş aralığı 18-72 olan hastalarımızın yaş ortalaması 43 olarak tespit edildi. (Tablo 4.1) Çalışmaya dahil edilen erkeklerin yaş ortalaması 45,5; kadınların yaş ortalaması 41,6 hesaplandı.

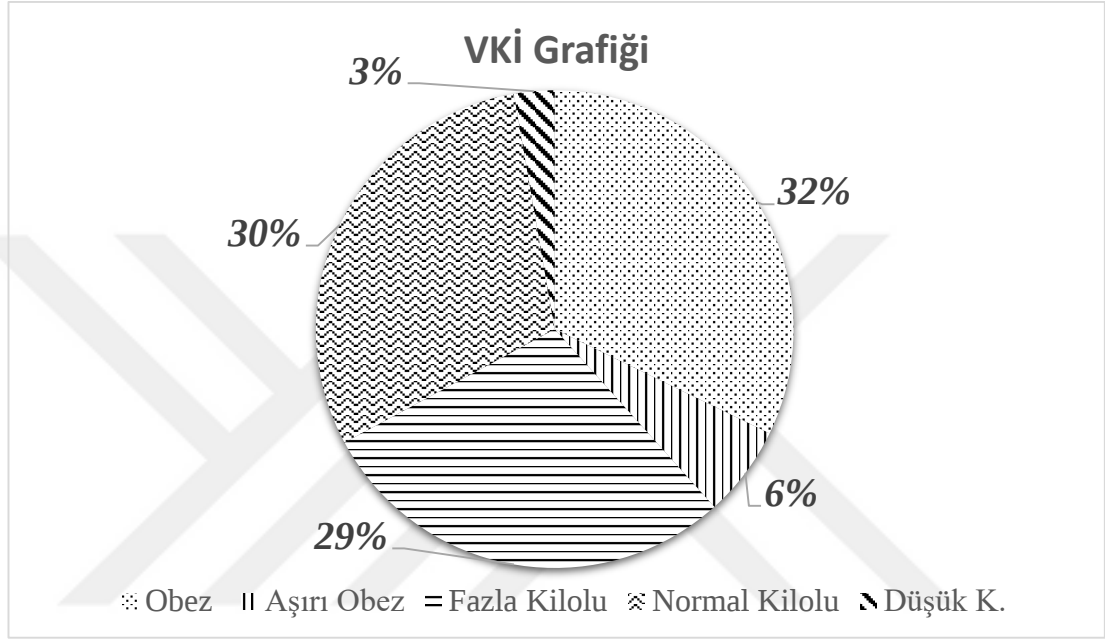
Tablo 4.1. Hastaların Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Cinsiyet	Hasta Sayısı	Yaş	Minimum	Maksimum	Ortalama
Kadın	103	Yaş	18	72	43
Erkek	43				



Şekil 4.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların vücut kitle indeksine göre %6' sının aşırı obez ($VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$), %32' sinin obez ($VKİ 30-40 \text{ kg/m}^2$), %29' unun fazla kilolu ($VKİ 25-29,9 \text{ kg/m}^2$), %30' unun normal kilolu ($VKİ 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$), %3' ünün düşük kilolu ($VKİ < 18,6 \text{ kg/m}^2$) oldukları tespit edildi. VKİ' ne göre MAFLD hesaplamalarında fazla kilolu, obez ve aşırı obez olan 98 hasta esas alındı. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Hastaların Vücut Kitle İndeksi Dağılımı

Çalışma analizine dahil edilen hastalar incelendiğinde 27 hasta (%18,5) T2DM ve 27 hasta (%18,5) hipertansiyon tanılı idi. 41 hastada (%28) dislipidemi, 117 hastada (%80,1) metabolik sendrom mevcuttu. Alışkanlıkları sorgulandığında 35 hasta (%24) aktif sigara içtiğini beyan etti. Alkol kullanan hastalar çalışma analizine dahil edilmedi. Bel çevresi ortalama 98,3 cm (65-163 cm) olarak hesaplandı.

Hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde ortalama AST seviyesi; 20 U/L (8-193 U/L), ALT seviyesi; 16 U/L (5-260 U/L) ve GGT seviyesi 14 U/L (5-166 U/L) olarak tespit edildi. Ortalama trigliserit, HDL, LDL, trombosit, glukoz ve albümin değerleri sırasıyla 97,5 mg/dL (35-983), 49 mg/dL (24-79), 65 mg/dL (44-79), 286 per/ μL /121-622), 95 mg/dL (52-351), 4,46 mg/dL (3,75-5,2) olarak hesaplandı.

Çalışmanın demografik özellikleri Tablo 4.2 'de özetlendi.

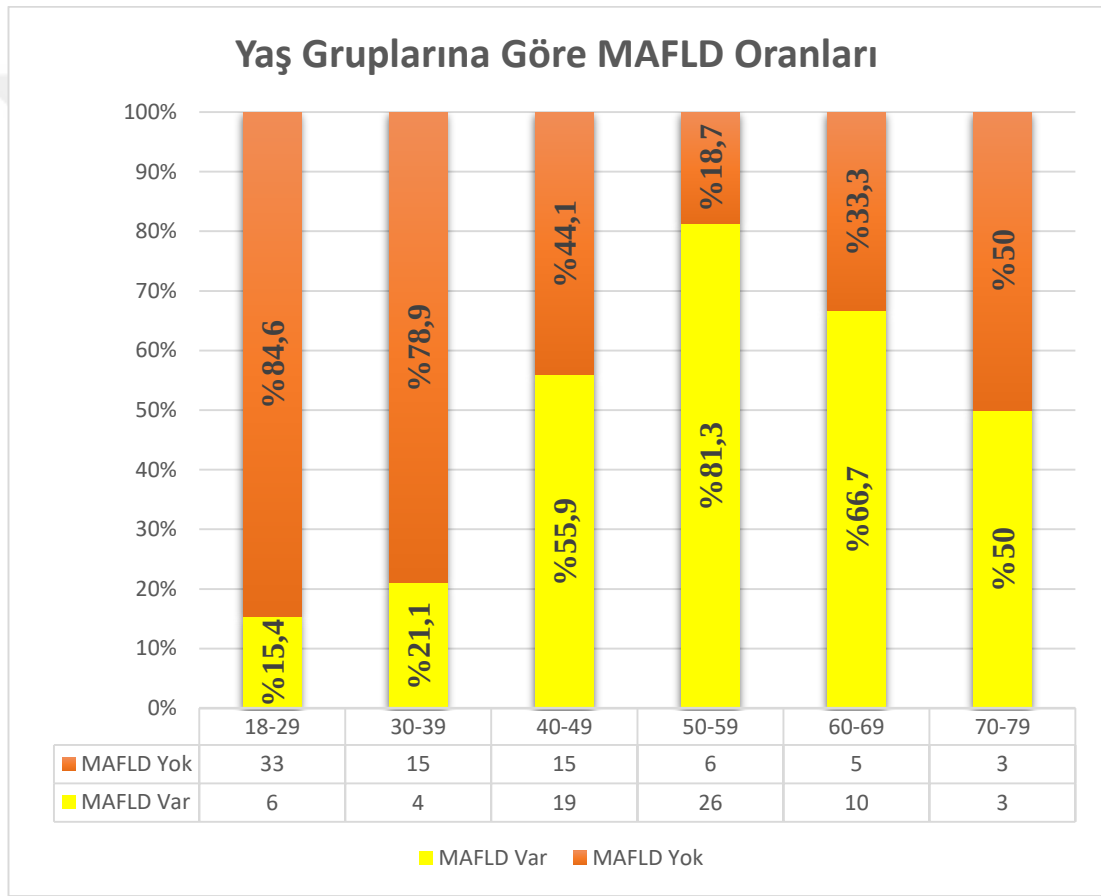
Tablo 4.2. Hastaların Demografik Özellikleri

Özellikler	n=146
Yaş, aralıklar	43 (18–72)
Cinsiyet, erkek,kadın	43 (29,4) / 103 (%70,6)
VKİ, kg/m ²	28.6 (17.7–48.8)
Bel Çevresi, cm	98.3 (65–163)
Sistolik Kan Basıncı, mm Hg	133 (102–184)
Diastolik Kan Basıncı, evet/hayır	87 (57–122)
Sigara Kullanımı, evet/hayır	35 (%23,9) / 111 (%76,1)
Alkol Kullanımı, evet/hayır	0 (%0) / 146 (100%)
Tip 2 Diyabet, evet/hayır	27 (%18,5) / 119 (%81,5)
Hipertansiyon, evet/hayır	27 (%18,5) / 119 (%81,5)
Dislipidemi, evet/hayır	41 (%28,1) / 105 (%71,9)
Metabolik Disfonksiyon, evet/hayır	117 (%80,1) / 29 (%19,9)
Obezite*, evet/hayır	98 (%67,1) / 48 (%32,9)
MAFLD, evet/hayır	68 (%46,5) / 78 (%53,4)
Albümin, mg/dL	4.46 (3.75–5.2)
Trombosit, per µL	286 (121–622)
AST, U/L	20 (8–193)
ALT, U/L	16 (5–260)
GGT, U/L	14 (5-166)
Açlık Kan Şekeri, mg/dL	90 (56–180)
LDL, mg/dL	65 (44-79)
HDL, mg/dL	49 (24-79)
Trigliserit, mg/dL	97,5 (35-983)
İnsülin, U/L	12 (1,2-57)

*Aşırı obez, obez ve fazla kilolu hasta sayısı toplamı

Hastalara yönelik yapılan ultrasonografik inceleme sonucunda 73 (%50) hastada hepatosteatoz saptandı. 123 (%84,25) hastada hafif yağlanma, 14 (%9,59) hastada orta yağlanma ve hastaların 9'unda (%6,16) şiddetli yağlanma mevcuttu. Hastaların 68'inde (%46,6) MAFLD varlığı, 78'inde (%53,4) ise MAFLD olmadığı tespit edildi.

MAFLD tespit edilen hastaların 43' ü kadın (%63,2) 25' i erkekti (%36,8). Kadın hastaların yaş ortalaması 48,5; erkek hastaların yaş ortalaması 50,9 hesaplandı. Yaş gruplarına göre yapılan analizde MAFLD tespit edilen hastaların toplam yaş ortalaması 50 bulundu. MAFLD olma riski en fazla 26 kişi ile (%81,3) 50-59 yaş aralığında tespit edildi. MAFLD olma riski sırasıyla %66,7 ile 60-69 yaş grubunda, %55,9 ile 40-49 yaş grubunda, %50 ile 70-79 yaş grubunda, %21,1 ile 30-39 yaş grubunda olduğu tespit edilmiş olup, en az risk taşıyan grup ise 6 kişi (%15,4) ile 18-29 yaş aralığında olanlar olduğu tespit edildi. (Şekil 4.3)



Şekil 4.3. Yaş Aralıklarına Göre MAFLD Olan ve Olmayan Oranları

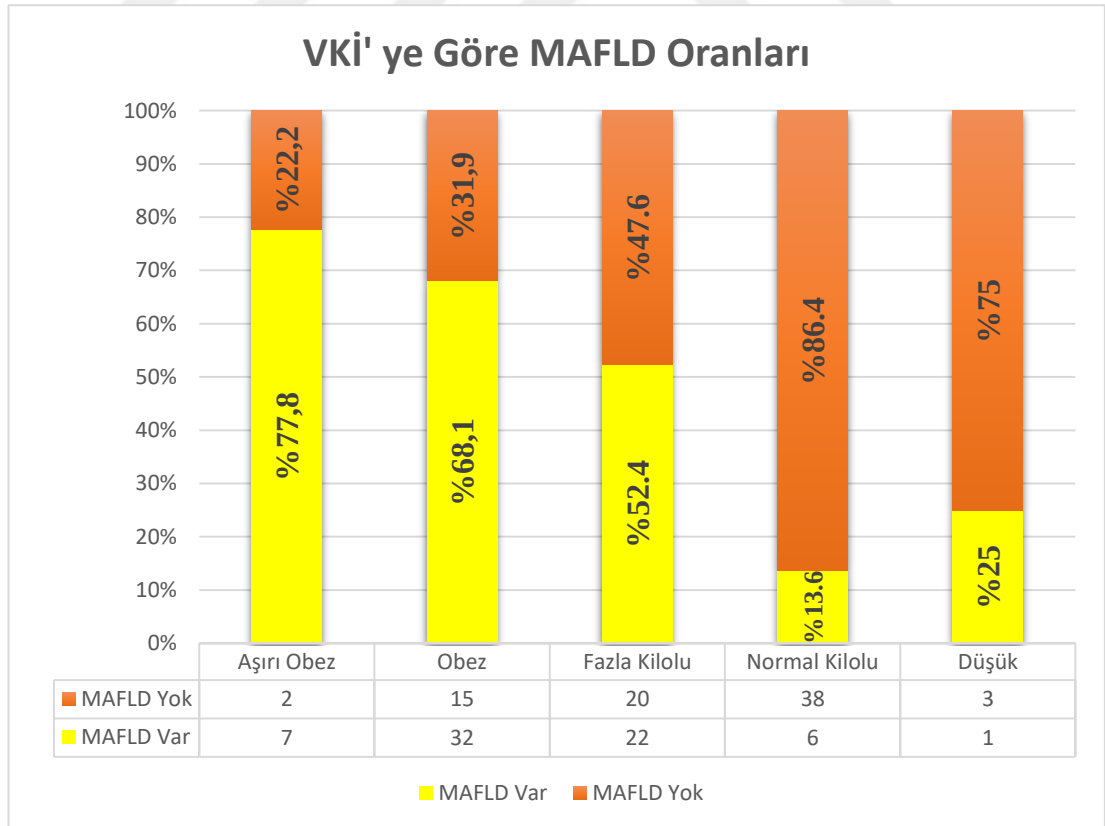
Aşırı obez 9 hastanın 7'sinde (%77,8), obez 47 hastanın 35'inde (%68,1) MAFLD varlığı tespit edildi. 42 hasta fazla kilolu olup 22'sinde (%52,4), 44 hasta normal kilolu olup sadece 6'sında (%13,6) MAFLD tespit edildi. Toplam hasta sayısının sadece 4'ü düşük kilolu idi ve bunlardan sadece 1 hastada (%25) MAFLD mevcuttu. VKİ' ne göre MAFLD görülme sıklığının en fazla %77,8 ile aşırı obez,

%68,1 ile obez olan hastalarda olduğu tespit edildi. %52,4 ile fazla kilolu, %25 ile düşük kilolu, %13,6 ile normal kilolu hastalarda MAFLD olma yatkınlığı tespit edildi. (Şekil 4.4) MAFLD olan hastaların VKİ değerleri 18,4-48,8 kg/m² [ort 31,6] arasında, MAFLD olmayan hastaların ise VKİ değerleri 17,6-44,4 kg/m² [ort 25,9] arasındadır. (Tablo 4.3)

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda MAFLD tespit edilen ve MAFLD tespit edilmeyen iki grup VKİ açısından değerlendirildiğinde, VKİ indeksi arttıkça MAFLD görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,0004).

Tablo 4.3. VKİ-MAFLD ilişkisi

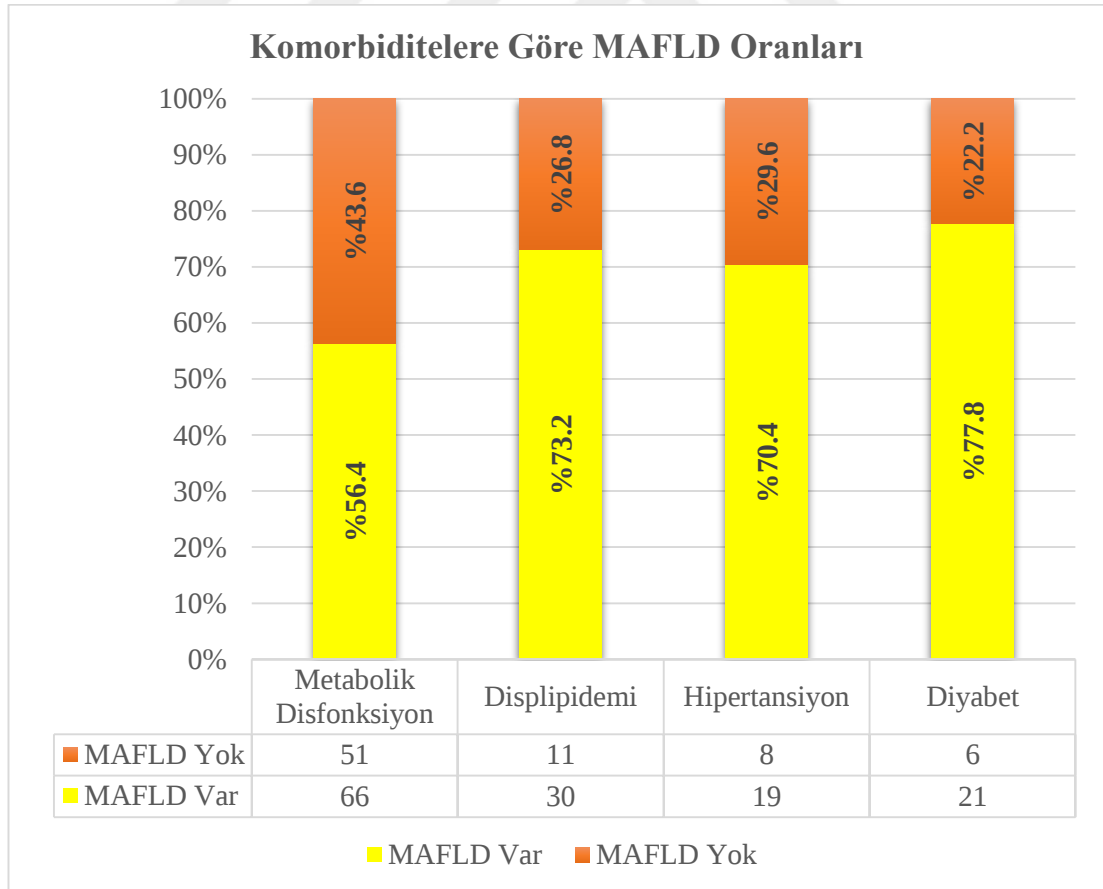
	MAFLD var	MAFLD yok
Minimum VKİ	18,4	17.6
Maksimum VKİ	48.8	44.4
Ortalama VKİ	31.6	25.9



Şekil 4.4. VKİ' ne Göre MAFLD Oranları

Çalışmaya dahil edilen hastalar eşlik eden metabolik komorbiditeler açısından değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 117'sinde (%80,1) metabolik disfonksiyon olduğu ve bu hastalardan 66'sında (%56,4) MAFLD varlığı tespit edildi. 41 hastada (%28,1) dislipidemi olduğu ve bunlardan 30'unda (%73,2) MAFLD olduğu tespit edildi. Hipertansiyon tanısı olan 27 hastanın (%18,5) 19'unda (%70,4), T2DM tanısı olan 27 hastanın (%18,5) 21'inde (%77,8) MAFLD tespit edildi. Oranlara bakıldığında MAFLD yatkınlığı sırayla %77,8 ile T2DM, %73,2 ile dislipidemi, %70,4 ile hipertansiyon, %56,4 ile metabolik disfonksiyondur. (Şekil 4.5)

Yapılan istatistiksel testler sonucunda çalışmaya dahil edilen ve MAFLD olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında p değerleri, T2DM için (p=0,0007), dislipidemi için (p=0,0001), metabolik disfonksiyon için (p=0,0009), hipertansiyon için (p=0,01) olarak tespit edildi. Bu test sonuçlarına göre her dört komorbid durumun MAFLD ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 4.5. Komorbiditelere Göre MAFLD Oranları

MAFLD tespit edilen hastalardan %30,9 hastada T2DM, %27,9 hastada hipertansiyon, %44,1 hastada dislipidemi ve %97,1 hastada metabolik disfonksiyon mevcuttu. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. MAFLD Saptanan Hastalarda Eşlik Eden Komorbidite Oranları

	MAFLD var (n=68)	MAFLD yok (n=78)
T2DM (n=21)	%30,9	%69,1
Hipertansiyon (n=19)	%27,9	%72,1
Dislipidemi (n=30)	%44,1	%55,9
Metabolik Disfonksiyon (n=66)	%97,1	%2,9

Ultrasonografi ile hepatosteatoz saptanan hastalarda ortalama AST, ALT, GGT düzeyleri sırasıyla 20,9 U/L (8-193 U/L); 24,2 U/L (6-260 U/L) ve 27,2 U/L (9-166 U/L) olarak tespit edildi. AST, ALT ve GGT düzeylerinin hepatosteatoz varlığı ile arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon katsayısı (-0,7 - +0,7) uygulandı. (0,1-0,3) arası zayıf pozitif ilişki; (0,3-0,7) arası orta düzey pozitif ilişki; >0,7 ise güçlü pozitif ilişki olarak değerlendirildi. AST, ALT ve GGT düzeyleri ve hepatosteatoz varlığı arasındaki korelasyonları sırasıyla 0,13 (zayıf pozitif ilişki), 0,31 (orta düzey pozitif ilişki), 0,35 (orta düzey pozitif ilişki) bulundu. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Hepatosteatoz Saptanan Hastalarda AST, ALT ve GGT Değerleri

	Ort	Min	Maks	Hepatik Steatoz
AST, U/L	20.9	8	193	%50
ALT, U/L	24.2	6	260	%50
GGT, U/L	27.2	9	166	%50

MAFLD tespit edilen hastalarda ortalama LDL, HDL ve Triglicerit düzeyleri sırasıyla 110,7 md/dL (44-249 md/dL), 43,1 mg/dL (27-71 md/dL), 179,8 mg/dL (43-983 md/dL) olarak hesaplandı. İstatistiksel testler sonucunda ise LDL ve triglicerit yüksekliği ve HDL düşüklüğü ile MAFLD görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0,0008). (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. MAFLD Saptanan Hastalarda LDL, HDL ve Trigliserit Düzeyleri

	Ort	Min	Maks	MAFLD var
LDL, mg/dL	110,7	44	249	%46,6
HDL, mg/dL	43,1	27	71	%46,6
Trigliserit, mg/dL	179,8	43	983	%46,6

Çalışmada değerlendirilen FIB-4 skoru ortalama, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 0.82, 0.28, 2.52 bulundu. FIB-4 skoru ve hepatosteatoz arasındaki Spearman korelasyonu 0,14 zayıf pozitif bulundu, bu ise iki değişken arasında anlamlı ancak zayıf ilişki olduğunu gösterdi. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Hepatosteatoz Saptanan Hastalarda FIB-4 Skoru

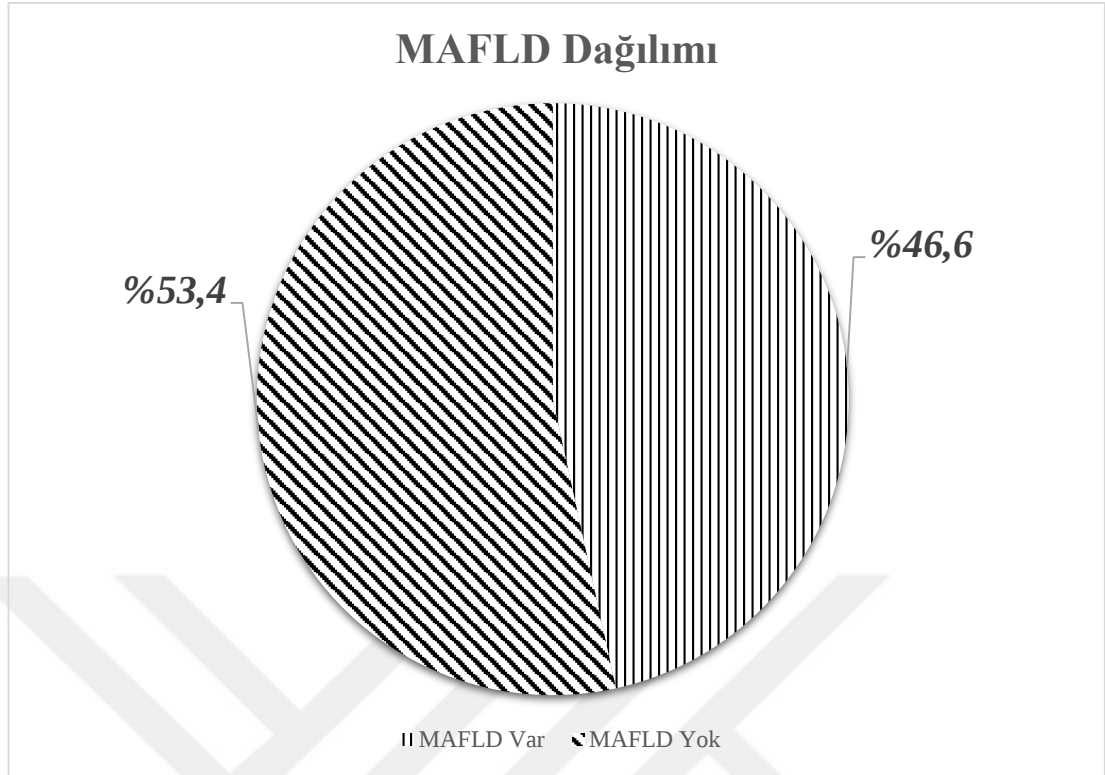
	Ort	Min	Maks	Hepatik Steatoz
FIB-4 Skoru	0.82	0.28	2.52	%50

Ultrasonografik görüntülemeye karaciğer yağlanması olan hastaların ortalama FIB-4 skoru 0,82 (0,28–2,52) idi. Hastaların %89' unda düşük fibrozis skoru (<1,3) tespit edildi. Belirsiz risk grubunda (1,3-2,67) olan hasta sayısı 8 (%11) olmakla birlikte yüksek riskli hasta olmadığı tespit edildi. MAFLD olan hastalarda düşük riskli 60 hasta (%88,2), belirsiz riskli 9 hasta (%11,8) olduğu tespit edildi. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Fibrozis-4 İndeks skoruna göre fibrozis riski sınıflandırması

	Düşük Risk (FIB-4 < 1.3)		Belirsiz Risk (FIB-4 1.3-2.67)		Yüksek Risk (FIB-4 >2.67)	
	n	%	n	%	n	%
MAFLD' li Hastalar (n=68)	60	%88,2	8	%11,8	0	%0
Hepatosteatozlu Hastalar (n=73)	65	%89,0	8	%11,0	0	%0

Sonuç olarak 146 hastanın 68'inde (%46,6) MAFLD varlığı, 78'inde (%53,4) ise MAFLD olmadığı tespit edilmiş olup Şekil 4.6' da gösterildi.



Şekil 4.6. Tüm hastaların MAFLD Dağılımı

MAFLD ve NAFLD olan hastalardaki metabolik komorbiditelerin sıklığı Tablo 4.9’ da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. MAFLD ve NAFLD’li hastalar arasında komorbidite karşılaştırılması

	MAFLD (n=68)	NAFLD (n=73)
Obezite	%89,7	%83,6
T2DM	%30,9	%28,8
Metabolik Disfonksiyon	%97,1	%90,4
Dislipidemi	%44,1	%41,1
Hipertansiyon	%27,9	%26,0

Son olarak, çalışmamızdaki hepatosteatoz saptanan hastalardan 6’ sı (%8,2) MAFLD kriterlerini karşılamadı.

5. TARTIŞMA

Yağlı karaciğer hastalığı 1980’ de tanımlandığından beri hareketsiz yaşamın artması ve fazla kalori alımı gibi olumsuz yaşam tarzı alışkanlıkları nedeniyle de hastalığın prevalansı artmaktadır (19). Bu artan prevalans bağlamında, 2020 yılında 22 ülkeden bir grup uzman tarafından alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tanımı yerine metabolik (disfonksiyon) ilişkili yağlı karaciğer hastalığı “MAFLD” tanımlamasının kullanılması önerildi (2,4). MAFLD tanımlamasının hastalık patogenezi daha iyi yansıttığı düşünülmektedir ve avantajı kendi pozitif kriterleri ile tanımlanması, alkol kullanımı ve diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlanması gerekliliğinin olmamasıdır. Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı tanımı 2020 yılında ortaya atıldığı için bu tanımlama ile yapılan araştırmalar sınırlıdır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAFLD) yönelik yapılan çalışmalar daha fazla olduğu için çalışmamızdaki veriler MAFLD ve NAFLD’ ye yönelik yapılmış çalışma verileri ile karşılaştırıldı.

Dispepsi ise prevalansı çok yüksek, neredeyse genel nüfusun yarısını etkileyen gastrointestinal bozuklukların en yaygın semptomlarından biridir (5). Dispepsi şikayetiyle başvuran hastaların genel popülasyonu temsil edebileceği düşünüldüğünden çalışmamızda dispepsi ile başvuran hastalarda MAFLD ve altta yatan hastalıkların sıklığı araştırıldı.

Çalışmamıza hastanemiz İç Hastalıkları Genel Dahiliye ve Gastroenteroloji polikliniklerine dispepsi şikayetiyle başvuran 146 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastaların 103’ ü (%70,6) kadın, 43’ ü (%29,4) erkekti. Yaş aralığı ise 18-72 olan hastalarımızın yaş ortalaması 43 olarak tespit edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 68’inde (%46,6) MAFLD olduğu, 78’inde (%53,4) ise MAFLD olmadığı görüldü. Ultrasonografiyle hepatosteatozu olduğu tespit edildiği halde MAFLD kriterlerini karşılamayan 6 hasta (%8,2) vardı. MAFLD tespit edilen hastaların 43’ ü (%63,2) kadın 25’ i (%36,8) erkekti. MAFLD’ si olan hastaların yaş ortalaması 50 bulunmuş olup en fazla (%81,3) 50-59 yaş aralığında görüldüğü tespit edildi. Zobair M Younossi ve arkadaşları tarafından yapılan PubMed/ MEDLINE tarama çalışmasında 729 çalışma dahil edilmiş olup NAFLD'nin küresel yaygınlığı %25,2

bulunmuştur (7). Ho Soo Chun ve arkadaşları tarafından Güney Kore’ de yapılan bir çalışmada dahil edilen hastaların %37,3’ ünde MAFLD tespit edildi (123). Bu hastaların yaş ortalaması 52,1 olup %58,8 ile erkek ağırlıktaydı. Haoxuan Zou ve arkadaşları tarafından 2022’ de 7300 katılımcı ile yapılan başka bir çalışmada hastaların %45,6’ sı MAFLD tanısı aldı. MAFLD tanısı alan hastaların 1824’ü (%54,8) erkek, 1505’i (%45,2) kadındı (124). Türkiye’ de 2021’ de Yusuf Yılmaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu 8 merkezli bir çalışmada ise katılan 909 dispeptik hastanın %45,5’ inde MAFLD varlığı tespit edildi. Hastaların çoğu kadındı (%56,8) ve yaşamın beşinci dekadında daha yaygındı (32). Yapılan çalışmalarla bizim çalışmamız karşılaştırıldığında MAFLD sıklığının yaklaşık olarak benzer olduğu görüldü. Yurtdışı kaynaklı çalışmalarda daha sıklıkla erkeklerde görülmekle birlikte, ülkemizde yapılan çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da MAFLD tanısı alan kadın hastaların daha fazla olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda da ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada olduğu gibi yaşamın beşince dekadında daha sık olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda MAFLD tespit edilen hastaların vücut kitle indeksine göre dağılımına bakıldığında ortalama VKİ değeri 31,6 kg/m² (18,4-48,8 kg/m²) bulundu. En sık aşırı obezlerde (%77,8) en az normal kilolu (%13,6) hastalarda görüldüğü tespit edildi. MAFLD olmayan hastaların ise ortalama VKİ değeri 25,9 kg/m² (17,6-44,4 kg/m²) bulundu. Haoxuan Zou ve arkadaşları tarafından 2022’ de 7300 katılımcı ile yapılan çalışmada VKİ ortalaması 33,4 hesaplandı (124). 2014-2018 yılları arasında Çin’ de Lin Guan ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada VKİ ≥ 23 kg/m² oluşunun MAFLD için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterildi. Bu çalışmada, düşük kilolu kişilerde NAFLD prevalansı %10,8 idi (125). Yan Xue ve arkadaşları tarafından 2022’ de yapılan bir çalışmada NAFLD ve MAFLD olan katılımcılarda VKİ’ nin, olmayan kişilere göre daha yüksek olduğu ve ortalamasının 31.3 olduğu gösterildi (126). Literatür taramasında da görüldüğü gibi çalışmamızda VKİ değerinin yüksek olduğu kişilerde MAFLD riskinin arttığı tespit edildi, ortalama VKİ değeri benzerdi.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik disfonksiyon varlığı MAFLD olan ve olmayan gruplarda ayrı

ayrı incelendi. Bu hastaların sırasıyla %77,8; %70,4; %73,2 ve %56,4' ünde MAFLD tespit edildi. Bu oranlar her bir komorbidite durumuyla ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı idi. Prediyabet ve insülin direnci varlığı, bel çevresi ve sensitif crp değerleri kriterler gereğince metabolik disfonksiyon kapsamında değerlendirildi. Pegah Golabi ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yayınlanan ve NHANES (1999-2016) ve NHANES III (1988-1994) verilerinin incelenmesine yönelik yapılan çalışmada NAFLD prevalansının 1999 yılından 2016 yılına kadar %29,5'ten %40,3'e yükseldiği gösterildi. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gibi komorbiditeleri olan hastaların orta veya yüksek riskli NAFLD grubunda daha fazla olduğu görüldü. Yine aynı şekilde yaş ve diyabet varlığı ilerlemiş karaciğer fibrozisi için bağımsız risk faktörleri idi (127). Helen Jarvis ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yayınlanan 22 çalışmadan 24 milyondan fazla kişinin verilerini içeren meta-analiz çalışmasında T2DM varlığı ve BMI> 30 kg/m² oluşunun ciddi karaciğer hastalığı vakalarıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterildi. Yine çalışmalardan elde edilen verilere göre düşük HDL ve yüksek trigliserit seviyeleri gibi lipid anormalliklerinin ve hipertansiyon varlığının her birinin ciddi karaciğer hastalığıyla bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterildi. Metabolik sendromu olanlarda buna benzer şekilde ancak daha az şiddette karaciğer hastalığına neden olduğu gösterildi. Biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD varlığı ve uzun süredir ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda da metabolik risk faktörlerini inceleyen çalışmalarda karaciğer hasarının T2DM ile yüksek ilişkili olduğu gösterildi (128). Xianhua Liao ve arkadaşları tarafından yapılan hiperlipidemisi olan ve transaminaz değerleri yüksek olan 541 MAFLD hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada ise lipit düşürücü tedavi alan ve almayan hastalar 1. ayda ve ardından 1 yıl boyunca 3 ayda bir takip edildi. Lipit düşürücü tedavi alan hastaların ALT, AST, GGT, trigliserit, toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerinde önemli ölçüde gerileme olduğu görüldü. Bu da yine dislipideminin karaciğer yağlanmasında rolü olduğunu gösterdi (129). Çalışmamızda literatür taramalarında da olduğu gibi T2DM, hipertansiyon, dislipidemi gibi metabolik komorbiditeler ve metabolik disfonksiyon varlığında MAFLD riskinin yüksek olduğu görüldü. Bütün bu veriler, metabolik hastalıklarının kontrolünün MAFLD gelişimini önleyeceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda biyokimyasal parametreler incelenmiş olup hepatosteatoz saptanan hastalarda AST, ALT ve GGT değerlerinin ortalamaları sırasıyla 20,9 U/L; 24,2 U/L ve 27,2 U/L hesaplandı ve hepatosteatoz ile orta derecede ilişkili bulundu. Su lin ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan NHANES III veri tabanından alınan 13083 vaka ile yapılan çalışma NAFLD ve MAFLD karşılaştırılmasına yönelik yapıldı. MAFLD hastalarının transaminaz ve GGT değerleri daha yüksek bulundu. Çalışmada MAFLD olan hastalarda AST, ALT ve GGT değerlerinin ortalamaları sırasıyla 25,4 U/L; 24 U/L ve 45,5 U/L bulundu (130). Literatür taramasında yapılan NAFLD ve MAFLD' ye yönelik yapılan çalışmalarda bu hastalarda transaminaz ve GGT değerlerinin yüksek bulunduğu kaydedildi. Yuling Xing ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınlanan çalışmalarında Çin' de 1434 T2DM tanılı hasta MAFLD olan ve olmayan olarak 2 grupta incelendi. MAFLD olan ve VKİ >23 kg/m² olan hastalarda GGT düzeylerinin anlamlı yüksek, HDL düzeylerinin anlamlı düşük olduğu görüldü. GGT/HDL oranının yüksek olduğu hastalarda MAFLD prevalansının da arttığı görüldü. Yine bu hastalarda VKİ, AST, ALT, trigliserit düzeylerinin de yüksek olduğu görüldü (131).

Hepatosteatoz tanısı ve fibrozis varlığını göstermek için altın standart karaciğer biyopsisidir ancak biz çalışmamıza dahil edilen hastalara uygulama zorluklarından dolayı karaciğer biyopsisi yapmadık. Klinik pratikte fibrozis derecesini belirlemede APRI, BARD, FIB-4 (Fibrozis 4), NFS (NAFLD Fibrozis Skoru) skorlamaları gibi çeşitli serum biyokimyasal testlerinin kombinasyonuna dayalı bazı yöntemler kullanılmaktadır (88-90). Bu testler ileri evre fibrozis (F3, F4) tespitinde yüksek doğruluğa sahiptir ancak spesifitesi düşüktür. Evre 3-4 fibrozis için en sık kullanılan ve geçerliliği onaylanmış skorlama sistemleri NAFLD fibrozis skorlaması (NFS) ve Fibrosis 4 (FIB-4) skorlamasıdır. Bu testlerin avantajı yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle ilerlemiş fibrozu olmayan hastaları dışlamasıdır (132, 133). Ancak bazı çalışmalar zayıf ve morbid obez hastalarda ve 35 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük hastalarda bazı tanısal hatalar olabileceğini de göstermiştir (134, 135). FIB-4' ün NFS' ye göre daha iyi teşhis performansı gösterdiği bildirilmiştir (136) ve daha az parametre içerdiğinden uygulaması daha pratiktir. Bu nedenle çalışmamızda NFS yerine FIB-4 skoru kullanmayı tercih ettik. Çalışmamızda hastaların %50' sinde

hepatosteatoz tespit edildi. 50 hastada (%68,5) hafif yağlanma, 14 hastada (%19,2) orta yağlanma ve hastaların %12,3 'ünde şiddetli yağlanma olduğu tespit edildi. Karaciğer yağlanması olan hastaların ortalama FIB-4 skoru 0,82 (0,28–2,52) idi ve hepatosteatoz ile arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildi. MAFLD olan hastaların %88,2' sinde düşük fibrozis riski (FİB-4<1,3), %11,8' inin belirsiz risk grubunda (FİB-4=1,3-2,67) olduğu tespit edildi. Çalışmamızdaki hastaların arasında yüksek riskli grupta (FİB-4>2.67) olan yoktu. Yılmaz ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan ve 2021 yılında yayınlanan çok merkezli çalışmada ise MAFLD' ı olan hastaların %81,4' ünde düşük fibrozis riski, %15,7' sinde belirsiz fibrozis riski ve %2,9' unda ise yüksek fibrozis riski tespit edildi (32). Dan-Qin Sun ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yayınlanan 12.571 hastanın dahil edildiği çalışmada ortalama FIB-4 skoru 1,04 bulundu. Hastaların %76,7' si düşük risk, %21,1' i belirsiz risk, %2,2' si yüksek risk fibrozis skoruna sahipti (137). Çalışmamız tek merkezde yapıldığından ve kısıtlı sayıda katılımcı olduğundan FİB-4 skoruna göre yüksek riskli hasta tespit edilmediği düşünüldü.

6. SONUÇ

1. Hepatosteatoz prevalansı sedanter yaşamın artması, batı tarzı diyet gibi yüksek kalorili beslenme gibi yaşam tarzı alışkanlıkları sonucu giderek artmakta ve pandemi haline gelmektedir. Bu artışta diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi metabolik hastalıkların da rolü büyüktür. Çocuklarda ve ergenlerde de giderek daha fazla görülmesi endişe vericidir. Artan prevalans ailelere ve sağlık sistemlerine büyük bir yük haline gelmektedir. Bu bağlamda ekartasyon tanısı olan ve bu geniş popülasyonu yeterince kapsamadığı düşünülen NAFLD tanımı yerine MAFLD (Metabolik (disfonksiyon) ilişkili yağlı karaciğer hastalığı) tanımının kullanımı önerilmiştir.
2. MAFLD tanısı için artık alkol tüketimi referans değildir ve kronik karaciğer hastalıklarının ekartasyonu gerekli değildir. Ayrıca MAFLD'nin artan prevalansı ile birlikte, diğer kronik karaciğer hastalıkları ile bir arada olmasının da mümkün olduğu görülmüştür.
3. Çalışmamıza prospektif olarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Genel Dahiliye ve Gastroenteroloji polikliniklerine Ocak 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında dispepsi şikayetiyle başvuran 18 yaş üstü 155 taranmış olup 146 hasta dahil edilmiştir. Yaş, cinsiyet, VKİ, T2DM, hipertansiyon, metabolik disfonksiyon (bel çevresinde artış, prediyabet, insülin direnci ve yüksek sensitif CRP seviyeleri dahil), dislipidemi gibi komorbiditelerin MAFLD gelişiminde bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda elde edilen verilerin daha önce yapılan diğer çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür.
4. Çalışmamıza gastrointestinal bozuklukların en yaygın semptomlarından biri olan dispepsi şikayetiyle başvuran hastaların dahil edilmesi nedeniyle çalışmamızın genel popülasyonu yansıttığı düşünülmektedir. Hastanemize Doğu Anadolu Bölgesi' nin pek çok şehrinden başvuru olması nedeniyle çalışmamızın Doğu Anadolu Bölgesi' ni kapsayacağı düşünülebilir. Çalışmamızın prospektif oluşu da bir diğer olumlu yönüdür. Ancak çalışmamızın tek bir merkezde yapılmış olması ve araştırma süresinin kısalığı çalışmamızı sınırlandırmaktadır.

5. Çalışmamızın diğer bir kısıtlayıcısı hastaların karaciğer testlerinde bariz bir anormallik olmaması nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmamış olmasıdır. Hepatosteatoz varlığı USG ile tespit edilmiş olup fibrozis şiddeti FİB-4 skoru ile değerlendirilmiştir. USG ile tespit edilmiş olması uygulamanın subjektif olmasından dolayı heterojenliğe neden olabilir. Yapılacak çok merkezli çalışmalar MAFLD prevalansı ve risk faktörleri hakkında daha iyi bilgi verecektir.
6. Sonuç olarak, çalışmamız özellikle Erzurum ili ve Doğu Anadolu Bölgesi için MAFLD sıklığının yüksek olduğunu göstermektedir. MAFLD' nin sağlık sistemi üzerinde ciddi bir hastalık yükü olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle MAFLD gelişiminin önüne geçebilmek için toplum, yaşam tarzı değişikliği konusunda bilgilendirilmeli, birlikte seyreden komorbid hastalıklar iyi yönetilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2018;67(1):328-57.
2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73(1):202-9.
3. Eslam M, Sarin S, Wong V, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020;14 (6): 889-919.
4. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020;158(7):1999-2014.e1.
5. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *The American journal of gastroenterology* 2017;112(7):988-1013.
6. Kaya E, Yılmaz Y. Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* 2019;30(10):865-71.
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2016;64(1):73-84.
8. Okur G, Karacaer Z. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in healthy young persons. *Northern clinics of Istanbul* 2016;3(2):111-7.
9. Kaya E, Demir D, Alahdab YO, Yilmaz Y. Prevalence of hepatic steatosis in apparently healthy medical students: a transient elastography study on the basis of a controlled attenuation parameter. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2016;28(11):1264-7.

10. Mahale AR, Prabhu SD, Nachiappan M, et al. Clinical relevance of reporting fatty liver on ultrasound in asymptomatic patients during routine health checkups. *The Journal of international medical research* 2018;46(11):4447-54.
11. Bayrak M. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: impact of age and other risk factors. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 2020;23(5):1275-82.
12. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis 2014;48(6):467-73.
13. Jongraksak T, Sobhonslidsuk A, Jatchavala J, et al. Prevalence and predicting factors of metabolic-associated fatty liver disease diagnosed by transient elastography with controlled attenuation parameters in HIV-positive people. *International journal of STD & AIDS* 2021;32(3):266-75.
14. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434-8.
15. Saadeh S, Younossi ZM. The spectrum of nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to nonalcoholic steatohepatitis. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2000;67(2):96-7, 101-4.
16. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2013;28 Suppl 4:64-70.
17. Kanwar P, Kowdley KV. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in liver disease* 2016;20(2):225-43.
18. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. New York, NY: McGraw-Hill Education 2022.
19. Inoue Y, Qin B, Poti J, et al. Epidemiology of obesity in adults: latest trends. *Curr Obes Rep* 2018;7:276-88.
20. Wiegand S, Keller KM, Robl M, et al. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(10):1468-74.

21. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019;69(6):2672-82.
22. Byrne CD, Targher GJ. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62(1):S47-S64.
23. Sporea I, Popescu A, Dumitrașcu D, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *J Gastrointest Liv Dis* 2018;27(4).
24. Younossi Z, 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.
25. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care* 2002;25(9):1551-6.
26. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology* 2013;28(2):169-80.
27. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(4):748-55.e3.
28. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of hepatology* 2014;6(5):274-83.
29. Mohanty SR, Troy TN, Huo D, et al. Influence of ethnicity on histological differences in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009;50(4):797-804.
30. Baldridge AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995;127(5):700-4.
31. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107(4):1103-9.
32. Yilmaz Y, Yilmaz N, Ates F, et al. The prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study. *Hepatology forum* 2021;2(2):37-42.

33. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5(5):1544-60.
34. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1997;14 Suppl 5:S1-85.
35. Akalin S, Araz M, Balci MK, et al. Biphasic insulin analogues in type 2 diabetes: expert panel recommendations/Tip 2 Diyabette Bifazik Analog Insulinler: Bir Tedavi Ornegi ile Uzman Paneli Gorusleri 2011;15(3):51-7.
36. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;34(3):274-85.
37. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RSJG. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993;104(1):286-301.
38. Reilly NR, Lebowitz B, Hultcrantz R, et al. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol* 2015;62(6):1405-11.
39. Gan SK, Watts GF. Is adipose tissue lipolysis always an adaptive response to starvation?: implications for non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical science (London, England : 1979)* 2008;114(8):543-5.
40. Hamabe A, Uto H, Imamura Y, et al. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. *J Gastroenterol* 2011;46:769-78.
41. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *The American journal of gastroenterology* 2004;99(2):292-8.
42. 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 (Baltimore, Md)* 2011;53(6):1883-94.

43. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, et al. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2010;52(3):894-903.
44. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2010;103(2):71-83.
45. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007;132(6):2169-80.
46. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* 2003;112(12):1796-808.
47. Basaranoglu M, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical features and pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2006;2(4):282.
48. Bergman RN. New concepts in extracellular signaling for insulin action: the single gateway hypothesis. *Recent progress in hormone research* 1997;52:359-85; discussion 85-7.
49. Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, et al. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017;23(19):3407.
50. Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9(5):637-42.
51. Sargin M, Uygur-Bayramiçli O, Sargin H, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance: is OGTT indicated in nonalcoholic fatty liver disease?. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(5):399-402.
52. Ma H, Gomez V, Lu L, et al. Expression of adiponectin and its receptors in livers of morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009;24(2):233-7.
53. Giannini E. Leptin in nonalcoholic steatohepatitis: is it one of the “hits”? *The American journal of gastroenterology*. 2001;96:2519-20.

54. Shuldiner AR, Yang R, Gong D-W. Resistin, obesity, and insulin resistance—the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345(18):1345-6.
55. Baranova A, Gowder SJ, Schlauch K, et al. Gene expression of leptin, resistin, and adiponectin in the white adipose tissue of obese patients with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Obesity surgery* 2006;16(9):1118-25.
56. Choi S, Diehl AM. Role of inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21(6):702-7.
57. Seki S, Kitada T, Sakaguchi H, et al. Pathological significance of oxidative cellular damage in human alcoholic liver disease. *Histopathology* 2003;42(4):365-71.
58. Seki S, Kitada T, Sakaguchi H. Clinicopathological significance of oxidative cellular damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *Hepatol Res* 2005;33(2):132-4.
59. Angulo P, Lindor KD. Insulin resistance and mitochondrial abnormalities in NASH: a cool look into a burning issue. *Gastroenterology* 2001;120(5):1281-5.
60. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2009;38(3):549-63.
61. Grieco A, Forgione A, Miele L, et al. Fatty liver and drugs. *European review for medical and pharmacological sciences* 2005;9(5):261-3.
62. McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988;4(1):17-30.
63. Pingitore P, Dongiovanni P, Motta BM, et al. PNPLA3 overexpression results in reduction of proteins predisposing to fibrosis. *Human molecular genetics* 2016;25(23):5212-22.
64. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics* 2008;40(12):1461-5.
65. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis. *Biomed Res Int* 2015;2015.

66. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58(8):1091-103.
67. Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annual review of nutrition* 2011;31:15-31.
68. Vonghia L, Francque S. Cross talk of the immune system in the adipose tissue and the liver in non-alcoholic steatohepatitis: Pathology and beyond. *World journal of hepatology* 2015;7(15):1905-12.
69. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev* 2002;60(9):289-93.
70. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology (Baltimore, Md)* 1996;23(6):1464-7.
71. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37(6):1286-92.
72. Stengel JZ, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2006;2(6):440.
73. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38(4):263-355.
74. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2008;48(3):792-8.
75. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42(1):132-8.
76. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75(3):659-89.
77. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2011;54(3):1082-90.

78. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123(3):745-50.
79. Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R, et al. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. *Journal of clinical gastroenterology* 2007;41(2):206-10.
80. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36(1):13-20.
81. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2015;276(3):845-61.
82. Pu K, Wang Y, Bai S, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology* 2019;19(1):51.
83. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2016;63(6):1817-27.
84. Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR* 1995;16(1):16-33.
85. Johnston RJ, Stamm ER, Lewin JM, et al. Diagnosis of fatty infiltration of the liver on contrast enhanced CT: limitations of liver-minus-spleen attenuation difference measurements. *Abdom Imaging* 1998;23(4):409-15.
86. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells* 2020;9(4).
87. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2017;66(5):1486-501.
88. Raszeja-Wyszomirska J, Szymanik B, Ławniczak M, et al. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol* 2010;10:1-6.

89. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2007;45(4):846-54.
90. Wong VW, Adams LA, de L dinghen V, et al. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2018;15(8):461-78.
91. World Health O. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed ed. Geneva: World Health Organization; 2015 2015.
92. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12):1396-402.
93. Van Wagner LB. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Therapy Adv Gastroenterol* 2011;4(4):249-63.
94. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;19(5):537-44.
95. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine* 2010;362(18):1675-85.
96. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2017;177(5):633-40.
97. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012;35(1):66-75.
98. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002;35(4):746-52.
99. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31(2):384.

100. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17(12):713-8.
101. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(5):639-44.
102. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology* 2003;98(11):2485-90.
103. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial 2004;39(3):770-8.
104. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1999;231:3-8.
105. Talley NJ, Phillips SF. Non-ulcer dyspepsia: potential causes and pathophysiology. *Annals of internal medicine* 1988;108(6):865-79.
106. Brun R, Kuo B. Functional dyspepsia. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2010;3(3):145-64.
107. Camilleri M. Nonulcer dyspepsia: a look into the future. *Mayo Clin Proc* 1996;71(6):614-22.
108. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016;150(6):1257-61.
109. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia. *Lancet* 2020;396(10263):1689-702.
110. Black CJ, Houghton LA, Ford AC. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. *Therap Adv Gastroenterol* 2018;11:1756284818805597.
111. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(suppl 2):II37-II42.
112. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015;64(7):1049-57.

113. Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339(19):1376-81.
114. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;19(6):643-54.
115. Gülersoy Özaydın AN ÇS, Türkyılmaz AS, Hancıoğlu A. TURHEP Türkiye Helikobakter Pylori Prevalans Araştırması 2003 Araştırma Raporu: Eray Basım Hiz. Tic. Ltd. Sti. İstanbul 2007.
116. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England journal of medicine* 2002;346(16):1221-31.
117. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2014;37 Suppl 1:S81-90.
118. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109(3):433-8.
119. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73(24):3168-209.
120. Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2020;40 Suppl 1:77-81.
121. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, et al. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease -- availability and accuracy of non-invasive methods. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;37(4):392-400.
122. Kinner S, Reeder SB, Yokoo T. Quantitative Imaging Biomarkers of NAFLD. *Digestive diseases and sciences* 2016;61(5):1337-47.

123. Chun HS, Kim MN, Lee JS, et al. Risk stratification using sarcopenia status among subjects with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2021;12(5):1168-78.
124. Zou H, Zhao F, Lv X, et al. Development and validation of a new nomogram to screen for MAFLD. *Lipids in health and disease* 2022;21(1):133.
125. Guan L, Zhang X, Tian H, et al. Prevalence and risk factors of metabolic-associated fatty liver disease during 2014-2018 from three cities of Liaoning Province: an epidemiological survey. *BMJ open* 2022;12(2):e047588.
126. Xue Y, Xu J, Li M, Gao Y. Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis: Triglyceride glucose index-related parameters. *Frontiers in endocrinology* 2022;13:951689.
127. Golabi P, Paik JM, Harring M, et al. Prevalence of High and Moderate Risk Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Adults in the United States, 1999-2016. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(12):2838-47.e7.
128. Jarvis H, Craig D, Barker R, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS medicine*. 2020;17(4):e1003100.
129. Liao X, Ma Q, Wu T, et al. Lipid-Lowering Responses to Dyslipidemia Determine the Efficacy on Liver Enzymes in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease with Hepatic Injuries: A Prospective Cohort Study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 2022;15:1173-84.
130. Lin S, Huang J, Wang M, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2020;40(9):2082-9.
131. Xing Y, Chen J, Liu J, Ma H. Associations Between GGT/HDL and MAFLD: A Cross-Sectional Study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 2022;15:383-94.
132. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64(6):1388-402.

133. Kaya E, Bakir A, Kani HT, et al. Simple Noninvasive Scores Are Clinically Useful to Exclude, Not Predict, Advanced Fibrosis: A Study in Turkish Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut and liver* 2020;14(4):486-91.
134. Eren F, Kaya E, Yilmaz Y. Accuracy of Fibrosis-4 index and non-alcoholic fatty liver disease fibrosis scores in metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease according to body mass index: failure in the prediction of advanced fibrosis in lean and morbidly obese individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34(1):98-103.
135. McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112(5):740.
136. Kaya E, Bakir A, Eren F, Yilmaz Y. The utility of noninvasive scores in non-alcoholic fatty liver disease patients with normal and elevated serum transaminases. *Hepatology forum 2020: Turkish Association for the Study of the Liver*.
137. Sun DQ, Jin Y, Wang TY, et al. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism: clinical and experimental* 2021;115:154433.