T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METABOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLE D VİTAMİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ

Dr. Hatice Kübra SARAL ŞEKKELİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023





T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METABOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLE D VİTAMİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ

Dr. Hatice Kübra SARAL ŞEKKELİ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hayriye Esra ATAOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bu tezin hazırlanmasında; çalışma süresince ve yazım aşamasında yapıcı ve bilimsel eleştirileri ve desteğiyle yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na

Uzmanlık eğitimine ilk başladığım zamanlarda tüm tecrübesizliklerimize rağmen bize şefkatle yaklaşan, engin tıbbi bilgi, yetenek ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum, hiçbir konuda desteğini ve emeğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Zeynep Karaali'ye,

Asistanlığın ilerleyen süreçlerinde çalışma fırsatı bulduğum, klinik sorumlumuz Prof. Dr. Süleyman Ahbap'a

Asistanlık sürecimde hayatıma giren tüm asistan, uzman, hemşire, sekreter Haseki ailesine ve Haseki'nin bana kattığı adaşım, eş kıdemim Dr. Hatice Kübra Yılmaz'a

Uzman olmamı sabırsızlıkla bekleyen, benimle gurur duyduğunu bildiğim canım babam Servet Saral'a, her daim en büyük destekçim, her düştüğümde beni kaldıracağına emin olduğum annem Hanife Saral'a, insanın bu hayatta bir kardeşi olmalı sözünü en çok hak eden canım kardeşim Ahmet Suat Saral'a,

Her zaman yanımda olduklarını hissettiğim, bizi hiçbir koşulda yalnız bırakmayan biricik teyzelerime,

Sonradan ailem olan annem Ayşe Şekkeli'ye, kayınpederime, kardeşlerim Mahmud ve Eren'e,

Her koşulda yanımda olan, en yakın arkadaşım sevgili eşim Dr. Sami Şekkeli'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr Hatice Kübra SARAL ŞEKKELİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

TABLO LİSTESİ v

ŞEKİL LİSTESİ vi

ÖZET vii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1.METABOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (MAFLD) 1

2.1.1 MAFLD tanımı ve tanı kriterleri 2

2.1.2 MAFLD ile NAFLD'ın karşılaştırılması 3

2.1.3 Patogenezi 5

2.1.4 Klinik bulguları 5

2.1.5 Laboratuvar bulguları 5

2.1.6 Radyoloji bulguları 6

2.1.7 Karaciğer Biyopsi ve Histolojik Bulgular 6

2.1.8 MAFLD hastalarının yönetimi 8

2.2. D VİTAMİNİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER 9

2.2.1. D vitamini ve Ölçülmesi 9

2.2.2. D vitamini Eksikliği 11

2.2.3. D Vitamin Eksikliği Etiyolojisi 11

2.2.4. D Vitamininin Etkileri 13

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 15

3.1 Çalışma Tasarımı 15
3.2 İstatiksel Yöntem 16
4. BULGULAR 17
5. TARTIŞMA 22
6. SONUÇ 24
7.KAYNAKLAR 25

KISALTMALAR

AKŞ : Açlık kan şekeri

ALT : Alanin amino transferaz

ALP : Alkalen fosfataz

AST : Aspartat amino transferaz

BMI : Body mass index

CRP : C reaktif protein

DM : Diyabetes mellitus

GGT : Gama glutamil transferaz

Hb : Hemoglobin

HbA1c : Hemoglobin A1c- Glikozillenmiş hemoglobin

HDL : High density lipoprotein

HOMA IR : The homeostasis model assessment of insulin resistance

HsCRP: High sensitive c reaktif protein

LDL : Low density lipoprotein

NASH : Nonalkoliksteatohepatit

NAFLD : Nonalcoholicfatty liver disease

MAFLD: Metabolic associated fatty liver disease

PTH: Parathormon

TG : Trigliserid

USG : Ultrasonografi

VKİ:Vücut kitle indeksi

1,25(OH) D3:1,25 dihidrokolekalsiferol

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 Sekonder Hepatosteatoz Nedenleri 2
Tablo 2 Karaciğer Yağlanması USG Bulguları 6
Tablo 3 NAFLD'ın histomorfolojik bulguları 7
Tablo 4 NAFLD'ın histomorfolojik bulguları(devamı) 8
Tablo 5 D vitamini düzeyleri 11
Tablo 6 D vitamini eksikliği etyolojisi 12
Tablo 7 MAFLD olan ve olmayan hastaların demografik dağılımı 18
Tablo 8 MAFLD olan ve olmayan hastaların biyokimyasal dağılımı 18
Tablo 9 MAFLD olan ve olmayan hastaların hemogram parametreleri açısından karşılaştırılması 19
Tablo 10 MAFLD olan ve olmayan hastaların metabolik parametreleri açısından karşılaştırılması 19
Tablo 11 MAFLD olan ve olmayan hastaların D vitamini metabolizmasını ön gördüren parametreler açısından karşılaştırılması 20

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1 MAFLD tanı kriterleri 4
Şekil 2 NAFLD tanı Kriterleri 4
Şekil 3 D vitamini metabolizması 10
Şekil 4 Hastaların MAFLD dağılımı 17
Şekil 5 MAFLD olan ve MAFLD olmayan hastaların cinsiyet dağılımı 17
Şekil 6 MAFLD olan ve olmayan hastaların demografik dağılımı 18
Şekil 7 NAFLD skoruna göre metabolik parametreler ve D vitamini kategorizasyona göre karşılaştırılması 20
Şekil 8 MAFLD olan ve olmayan hastaların D vitamini mediana göre dağılımı 21

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, dahiliye polikliniğine başvuran MAFLD tanı kriterlerini karşılayan ve MAFLD tanı kriterlerini karşılamayan hastaların D vitamini düzeylerini karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Prospektif kesitsel olarak planlanan çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğinde eylül, ekim, kasım tarihlerinde takip edilen MAFLD tanısı alan ve MAFLD tanısı olmayan hastaların dosya verileri incelendi. Hastaların dosyalarından yapılmış batın usg'ler alınarak (hepatosteatoz olup olmadığına bakıldı) laboratuvar değerleri (glukoz, üre, kreatin, ALT, AST, GGT, ALP, total kolesterol (K), HDL-K, trigliserid, insülin, Hba1c) ve vücut ağırlığı, vücut kütle indeksleri (VKİ) VKİ >25 kg/m2 olan hastalar obez olarak kabul edilerek ve ya kan basıncı yüksekliği (≥130/85 mmHg) ve ya antihipertansif tedavi alıp almadıkları ve ya bel çevresinin (kadınlarda ≥91 cm, erkeklerde ≥95 cm) değerlendirilerek MAFLD kriterlerini karşılayan ve MAFLD kriterlerini karşılamayan hastalar tespit edilerek D vitamini düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza metabolik yağlı karaciğer hastalığı tanı kriterlerini sağlayan 60 (42 kadın ve 18 erkek) ve MAFLD kriterlerini karşılamayan 54 yetişkin (41 kadın ve 13 erkek) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 50,23 ± 1,36 idi. MAFLD tanısı olan grupta DM oranı daha yüksekti. İki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($p<0.05$). Hipertansiyon ve hiperlipidemi tanısı olan hastalarda da iki grup arasında istatiksel anlamlı fark saptadık($p<0.05$). Hipertansiyon ve hiperlipidemi tanısı olanlar MAFLD olan grupta daha fazlaydı. AST, ALT, ferritin, trigliserid düzeylerini MAFLD grubunda daha yüksek olarak tespit ettik. İstatiksel anlamlı fark saptadık ($p<0.05$). MAFLD kriterlerini karşılayan ve MAFLD kriterlerini karşılamayan iki grup arasında 25 OH D3 Vitamini değerleri arasında istatiksel anlamlı fark saptamadık. Hiperlipidemi ($p=0,005$), KVH($p=0,020$), hipertansiyon($p<0,001$) ve DM($p<0,001$) ile NAFLD skoru arasında anlamlı ilişki saptadık. D vitamini düzeyi ile NAFLD skoru arasında istatiksel anlamlı fark saptamadık.

Sonuç: Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile MAFLD arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Nonalcoholic Fatty Livers, Steatosis of Liver, 1 alpha,25-Dihydroxycholecalciferol

ABSTRACT

Aim: In this study, the comparison of the vitamin d levels of the patients referred to internal medicine outpatient cilinic who met or din't meet the diagnostic criterias of MAFLD was aimed.

Material and Method: In our prospective and cross sectional study, the datas of the patients having MAFLD diagnosis and not having MAFLD diagnosis who were followed up in the Internal Medicine Outpatient Clinic of Haseki Education and Research Hospital, University of Health Science during September, October and November were examined.

We determined the patients meeting or not meeting MAFLD diagnostic criterias evaluating abdominal USGs (looked for having hepatostetosis or not), lab values (glucose, urea, creatinine, ALT,AST, GGT, ALP, total cholesterol, HDL cholesterol, trigliseride, insulin, Hba1c), body weight, body mass index (BMI; BMI greater than 25 was condisered obese), high blood pressure (values greater than 130/85 mmHg was considered hypertensive) and waist circumference (values greater than 91 cm for women and greater than 95 cm for men) and the vitamin D levels were recorded.

Results:60 patients (42 women and 18 men) meeting the diagnostic criterias of fatty liver disease and 54 patients (41 women and 13 men) not meeting MAFLD criterias were included in our study. The mean age of the patients was 50.23 ±1.36. The DM ratio was higher in the group diagnosed with MAFLD. We determined statistically meaningful difference between two groups ($p<0,05$). We also determined statistically meaningful difference between the patients with hyperlipidemia and hypertension in two groups ($p<0,05$). The patients with hypertension and hyperlimidemia were higher in the group of MAFLD patients. We determined the levels of ALT, AST, ferritin, trigliseride higher in MAFLD group and we determined statistically meaningful difference ($p<0,05$). We did not determine statistically meaningful difference between 25 OH vitamin D3 levels of the patients meeting and not meeting MAFLD diagnostic criteria. We determined meaningful realtion between NAFLD score and hyperlipidemia ($p=0,005$), CVD ($p=0,020$), hypertension

(p<0,001) and DM (p<0,001). We did not determine statistically meaningful difference between NAFLD score and vitamin D levels.

Conclusion: No relation between MAFLD and vitamin D levels could be found in our study.

Key words: Nonalcoholic Fatty Livers, Steatosis of Liver, 1 alpha,25-Dihydroxycholecalciferol

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) tanımı, 2020 yılından itibaren alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) yerine kullanımının önerildiği yeni bir tanımlamadır. Bu yeni tanıma göre görüntüleme yöntemleri ve/veya karaciğer biyopsisi ile karaciğer yağlanması saptanan hastalarda tip 2 diyabetes mellitus, obezite (VKİ ≥ 25kg/m^2) ve metabolik disfonksiyon kriterlerinin en az ikisinin olması halinde MAFLD tanısı konulmaktadır.

Diyabet ve obezite prevalansı dünyada ve ülkemizde gerek yaşam şartları gerek beslenme ile ilişkili olarak hızla artmakta ve toplumun büyük kesimini ilgilendiren önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Diyabet ve obezite sıklığında artışa bağlı olarak metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) prevalansı da artmaktadır.

Vitamin D, hayvansal ve bitkisel gıdalardan alınabildiği gibi, güneş ışığı altında ciltte 7-dehidrokolesterolden üretilmektedir. Ciltte öncül vitamin D3 haline dönüştürüldükten sonra karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25(OH)D3 şekline dönüştürülüp, vitamin D bağlayıcı proteinle böbreklere taşınmaktadır. Böbreklerde tekrar hidroksilasyona uğrayarak, biyolojik olarak aktif vitamin D formu olan 1,25 (OH) D3'e dönüştürülmektedir. Cilt-karaciğer ve böbrek haricinde immün hücreler tarafından da üretildiği bilinmektedir. Bu nedenle karaciğer hastalığında vitamin D metabolizmasının etkilenmesi beklenmektedir. Ancak vitamin D eksikliği ile metabolik yağlı karaciğer hastalığının ilişkisi net olarak anlaşılamamıştır.

Bu çalışmada hastanemiz dahiliye polikliniğine başvuran MAFLD tanısı alan ve MAFLD tanısı olmayan hastaların D vitamin düzeylerinin karşılaştırılarak D vitamini düzeyinin metabolik hastalık ilişkili karaciğer hastalığı üzerine etkisi araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 METABOLİK İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.1.1 Tanım

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tanısı karaciğer görüntülemesi veya histolojisi ile karaciğerde steatoz gösterilmesi, anlamlı miktarda alkol tüketimi olmaması (erkeklerde 30g/gün, kadınlarda 20g/gün üzerinde) ve alkol dışı karaciğer yağlanmasına neden olabilecek sekonder nedenler olmaması ile konulmaktaydı. Bu tanımın hastalığın metabolik hastalıklar ile ilişkisini kapsamıyor olması nedeniyle metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı olarak değiştirilmesi önerilmiş ve görüş birliğiyle kabul edilmiştir (1).

Tablo 1: Sekonder Hepatosteatoz Nedenleri

Sekonder Hepatosteatoz Nedenleri
• Lipit metabolizması bozuklukları
• İlaçlar (Kortikosteroidler, Amiodarone , Metotreksat, , Tamoksifen vb.)
• Abetalipoproteinemi
• Hipobetalipoproteinemi
• Ailesel kombine hiperlipidemi
• Wilson Hastalığı
• Glikojen depo hastalıkları
• Weber–Christian sendromu
• Lipodistrofi
• Parenteral beslenme
• HCV enfeksiyonu
• Fazla miktarda kilo kaybı
• Çölyak hastalığı
• Çevresel Toksisiteler

Bu tanımlamaya göre anormal karaciğer yağlanması (hepatik steatoz) olan hastalarda aşağıda belirtilen üç kriterden en birinin bulunması halinde MAFLD tanısı konulmaktadır.

• Aşırı kilolu olmak veya obezite (VKİ ≥ 25 kg/m2)

• Tip 2 diabetes mellitus

• Metabolik disfonksiyon gösteren kriterlerden en az ikisinin bulunması

Karaciğerde steatoz saptanması için radyolojik olarak altın standart olarak abdominal ultrasonografide (USG) veya diğer görüntüleme yöntemlerinde belirlenen eşik değerin üzerinde yağlanma saptanmış olması gereklidir. Karaciğer biyopsisinde

ise histolojik olarak hepatositlerin %5'inden fazlasında yağlanma saptanması yeterlidir.

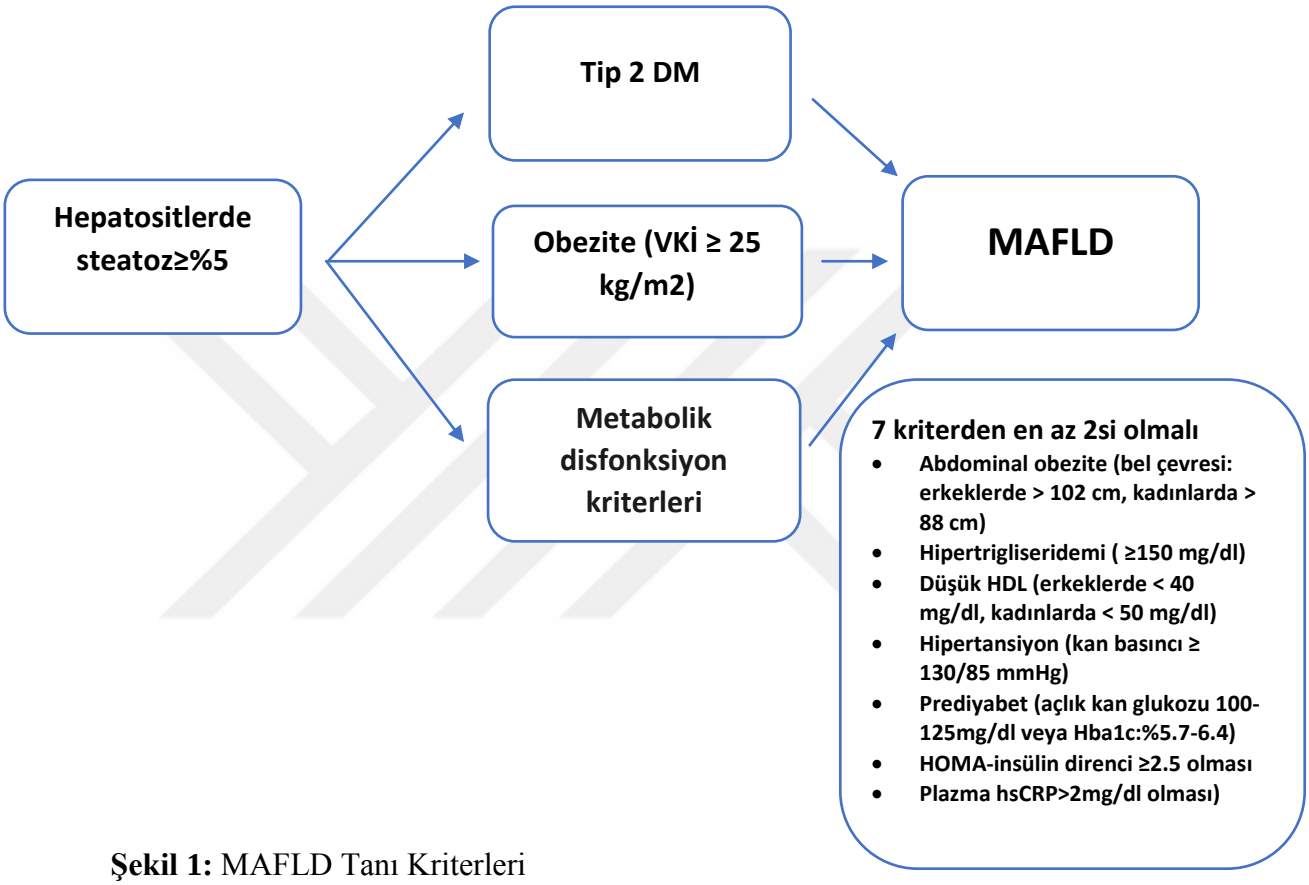
Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı dünyada en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır ve dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birini etkiler. 2030 yılına kadar bu hastalığın toplam vaka sayısının %18.3 artacağı ve buna bağlı karaciğer hastalığı ve karaciğerle ilişkili ölüm vakalarının sayısının iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir (2). Özellikle batı ülkelerinde sedanter yaşamın ve kalorisi yüksek yiyeceklerin tüketiminde artış gibi yaşam koşullarındaki değişikliklere bağlı olarak diyabetes mellitus, obezite, insülin direnci, lipit metabolizmasında bozukluk ve hipertansiyon gibi hastalıkların prevalansı artmakta, bu etkenler de NAFLD prevalansını arttırmaktadır. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı basit steatozdan, alkol-dışı steatohepatit (NASH) veya karaciğer sirozu, hepatoselüler karsinom, karaciğer yetersizliği gibi geniş bir spektrumda karşımıza çıkmaktadır (3).

2.1.2 MAFLD ile NAFLD'ın karşılaştırılması

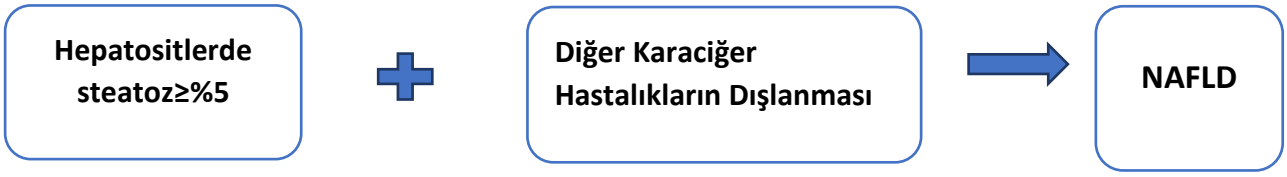
Karaciğerde aşırı yağ birikimi yüzyıllardır bilinmektedir. Ludwig ve arkadaşları (1980) tarafından yayınlanan dönüm noktası niteliğindeki bir makalede, alkolsüz steatohepatit (NASH) terimi ilk olarak, önemli miktarda alkol tüketiminin yokluğunda aşırı karaciğer yağlanması ile ilişkili karaciğer histolojisini tanımlamak için kullanılmıştır. 2020'nin başlarında, uluslararası bir uzmanlar paneli, hastalık için daha uygun bir terim geliştirmek üzere 2 aşamalı bir Delphi konsensüsü ile metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı(MAFLD) tanımlamasını oy birliği ile kabul etti.

Kılavuzlarda yayınlandığı şekliyle NAYKH tanısı, "önemli" alkol kullanımı da dahil olmak üzere, eşzamanlı karaciğer hastalığı olmadan ≥%5 hepatik steatoz ile konulmaktaydı. MAFLD tanımı, hepatik steatoz için aynı standardı kullanmakla birlikte metabolik faktörleri, teşhisin konulabilmesi için bir ön koşul olarak tanımlar. MAFLD kriterlerine göre metabolik risk faktörleri, tip 2 diabetes mellitus ve fazla kilolu/obezitedir. Bu risk faktörlerinin her ikisi de karaciğerde yağ birikmesiyle ilişkilidir ve hastalığın ilerlemesinde ve hepatik ve karaciğer dışı komplikasyonlarda artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı kilolu kişilerde MAFLD tanısı için, metabolik sendrom kriterlerinden 7 risk faktöründen 2'sine ihtiyacı vardır. Risk faktörleri arasında bel çevresi, kan basıncı, plazma trigliseritleri, plazma HDL-

kolesterol, prediyabet, insülin direnci skorunun değerlendirmesi ve plazma yüksek duyarlıklı C-reaktif protein yer alır. Hepatik steatozun bu 3 metabolik risk sınıflandırmasından 1'iyle kombinasyonu, MAFLD tanısı ile sonuçlanır. Bununla birlikte, NAYKH ile MAFLD tanısı arasındaki en önemli fark, karaciğer hastalığının ve anlamlı miktarda alkol kullanımının dışlanmasının kaldırılmasıdır (4).



Şekil 1: MAFLD Tanı Kriterleri



Şekil 2: NAFLD Tanı Kriterleri

2.1.3 Patogenezi

Yağlı karaciğer hastalığının birincil histopatolojik özelliği fibrozistir. Bu nedenle MAFLD da karaciğer fibrozisine aracılık eden mekanizmayı aydınlatmak çok önemlidir (5).

1998'de NAFLD' nin patogenezini açıklamak için "çift vuruş" teorisi önerildi Hastalığın başlangıcında, "ilk vuruşun" karaciğer yağındaki artışla temsil edildiğini öne sürdü (7): Ardından, fibrozisin NASH'a ilerlemesi için inflamatuar sitokinler, adipokinler, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres dahil olmak üzere "ikinci vuruş" gerekliydi (16). Daha sonra çevresel ve genetik faktörlere bağlı oluşan insülin direnci, lipotoksisite, inflamasyon, sitokinlerin dengesizliği, doğal bağışıklığın aktivasyonu ve mikrobiyota gibi çeşitli süreçleri içeren bir "çoklu vuruş" hipotezi ortaya atıldı (6).

Genetik incelemelerde PNPLA3 rs738409 GG allelinin Asyalı ve metabolik sendrom olmayan normal kilolu NAFLD hastalarında daha sık olduğu gösterilmiştir (8-10).Bu özelliğin Asya toplumlarında beyaz ırka benzer NAFLD prevalansı bulunmasının nedeni olabileceği düşünülmüştür (8-10). Ayrıca fosfatidiletanolamin N-metil transferaz (PEMT) eksikliğinin obez olmayan bireylerde NASH riskini arttırdığı tespit edilmiştir (9-11). Diğer genetik varyantlar CETP rs12447924 ve rs12597002, TM6SF2 rs58542926 C ve interferon lambda 4 rs368234815 TT polimorfizmleridir (11). Ayrıca, intestinal mikrobiyota ve metabolomik profillerin de patogenezde rol alabildiği ileri sürülmektedir (12-13).

2.1.4 Klinik bulguları

MAFLD hastalarının büyük çoğunluğunun aktif şikayeti bulunmamaktadır, ancak karaciğer yağlanması olan bazı hastaların yorgunluk, sağ üst kadran ağrısı gibi nonspesifik şikayetleri olabilir (15). Metabolik sendrom kriterlerine sahip tüm bireylerde MAFLD tan şüphelenmelidir. Hastaların çoğunda görülen tek muayene bulgusu karaciğerde büyümedir (14).

2.1.5 Laboratuvar bulguları

Normal aminotransferaz düzeyleri MAFLD tanısını dışlamak için yeterli olmamakla birlikte (17,18) hastalarda hafif ve orta düzeyde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği görülebilir. Çoğunlukla AST, ALT yüksekliği normal sınırın 2-5 katıdır, AST/ALT oranı birden küçüktür

(12,19,21) ALT ve AST nin yükseklik derecesi karaciğer hasarı ile orantılı olmadığı gibi, normal enzim düzeyi de hasarı dışlamamaktadır (17,23).

Alkalen fosfataz normal sınırın 2-3 kat üzerine yükselmiş olabilir. Serum albümin, bilirubin düzeyleri normal sınırlardadır ancak siroz gelişen hastalarda uzamış protrombin zamanı ve pansitopeni görülebilir.

NAFLD hastalarında ferritin, transferrin saturasyonu yüksekliği görülebilir (13).

2.1.6 Radyoloji bulguları

Ultrasonografi, MAFLD tanısı koymada ve hastalığın takibinde görüntüleme yöntemi olarak ilk seçenektir. BT ve MR'ın karaciğerde steatozu göstermekte duyarlılığı ve spesifikliği daha yüksek olmasına rağmen USG kadar kolay ulaşılabilir olmaması nedeniyle daha az yararlanılmaktadır. Ultrasonografi sadece yağlanmanın gösterilmesine değil evrelemesine de katkı sağlamaktadır. Karaciğer yağlanmasının ultrason ile evreleme kriterleri Tablo 2 de görülmektedir.

Tablo 2: Karaciğer Yağlanması USG Bulguları (14)

Grade I	Hafif diffüz ekojenite artışı olup, diyafragma ve intrahepatik damar duvarı normal görünümdedir
Grade II	Orta derecede ekojenite artışı olup, diyafragma ve intrahepatik damar duvarında hafif silinme mevcuttur
Grade III	Belirgin eko artışı, diyafragma, intrahepatik damar duvarı ve sağ lob posteriorunda ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur

2.1.7 Karaciğer Biyopsi ve Histolojik Bulgular

Klinikte karaciğer biyopsisi MAFLD tanısını koymada rutin yapılması gereken bir durum değildir. Biyopsi kararı aşağıda belirtilen endikasyona göre verilmelidir.

• Ek etiyolojiler araştırmada ve eşlik eden karaciğer hastalıklarının tanısının konulmasında,

• İleri evre karaciğer hastalığının klinik belirtilerinin olmadığı hastalarda non invaziv yöntemler ile önemli fibrozis (F ≥2) saptanması veya ara sonuç saptandığında,

• Noninvaziv yöntemler arasında uyumsuzluk saptandığında

Sirozun klinik, radyolojik ve/veya laboratuvar bulguları varsa biyopsi yapılmasına gerek yoktur.

MAFLD'ın ana morfolojik bulgusu makrosteatozdur. Hepatositlerde hasar ve inflamasyonun yanı sıra, fibrozis de eşlik edebilir (Tablo 3).

Tablo 3: NAFLD'ın histomorfolojik bulguları (16)

	Morfoloji	Tanımlama
Yağlanma	Makrosteatoz	• Tanı için ≥%5 hepatositte izlenmelidir. • Hücre çekirdeğini hücre membranına doğru iten iri yağ damlacığı (iri veziküler) ve/veya çekirdeğin hücre merkezinde korunduğu orta/küçük boyutta (küçük veziküler) yağ damlacıkları şeklindedir.
Hepatosit hasarı	Balonlaşma dejenerasyonu (BD)	• Hücre şişer ve/veya yuvarlaklaşır, çekirdek hiperkromatik ve büzülmüştür, sitoplazma gevşek yapıda soluk eozinofilik görünümdedir. • Hafif BD (klasik olmayan BD), hepatosit boyutu değişmemiştir. • Belirgin BD (klasik tip BD), hepatosit boyutu en az 2 kat artmıştır.
İnflamasyon	Lobüler inflamasyon	• Odaksal nekrozlar, genellikle mononükleer hücre baskın veya nötrofilleri içeren karma tiptedir. • Mikrogranülom ve/veya lipogranülom görülebilir.
	Portal/ Periportal inflamasyon	• Mononükleer hücrelerin portal alanda hafif/orta derecede artması ve hafif ara yüz hepatiti aktivitesi ile sınırlıdır. • Portal/periportal alan baskın inflamasyon NAFLD dışı etiyolojileri düşündürmelidir. • Pediatrik yaş grubunda genellikle ön plandadır.

Tablo 4: NAFLD'ın histomorfolojik bulguları(devamı) (16)

Fibrozis	Sinüzoidal ve perisellüler fibrozis	• Santral ven çevresinden başlar. Sinüzoidler boyunca, hepatositleri saran ağsı görünümdedir. • Pediatrik yaş grubunda genellikle portal/periportal alandan başlar. • Fibrogenez sürecinde septa oluşumuna (santral-santral, santral-portal, nadir porto-portal) ve sonrasında inkomplet ve komplet nodülasyona (ileri evre fibrozis) yol açar.
Hepatosit hasarı	Mikrosteatoz	• Mitokondri fonksiyon kaybına (yağ asit beta-oksidasyon inhibisyonu) bağlıdır. • Hepatosit çekirdeği hücre merkezinde, sitoplazma soluk ve köpüksüdür. • Hafif derecede/fokal olarak izlenir. Yaygın görülmesi farklı etiyolojileri düşündürür.
	Mallory-Denk cisimcikleri	• Hücre iskelet hasarına bağlı gelişir, sitoplazma içinde keratin kümelenmesidir
	Apoptoz	• Programlanmış hücre ölümüdür, hepatosit çekirdeği parçalanmış, sitoplazması büzüşmüş ve koyu eozinofiliktir.
	Megamitokondri	• Genellikle mikrosteatoza eşlik eder. • Hepatosit sitoplazmalarında yuvarlak veya iğne şeklinde eozinofilik inklüzyonlardır.

2.1.8 MAFLD hastalarının yönetimi

MAFLD tedavisinde ilk yapılması gereken yaşam tarzı değişikliğidir. Kalorisi düşük diyet ile (günlük 500-1000 kcal azaltılması) haftada 5 gün, 30 dakika/gün, orta-yoğun düzeyde egzersiz içeren yaşam tarzı değişikliği günümüzde MAFLD tedavisinin temelini oluşturur. Kilo kaybı eşlik eden metabolik sendrom, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisine de katkı sağlar (22).

Vücut ağırlığındaki %7 ve daha fazlası kilo kaybı, NASH' ın histolojik bulgularını azaltır, ancak daha az miktarda bir kilo kaybı ile de yağlanma derecesi

azalır. %10 ve üzerinde kilo kaybı ise fibrozisin gerilemesine katkı sağlar (22). Bugün için MAFLD tedavisinde kullanılması onaylanmış özgün bir ilaç tedavisi yoktur.

Uluslararası kılavuzlarda sadece pioglitazon ve E vitamini ilaç olarak önerilmektedir.

Pioglitazonun NAFLD ve NASH tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılmış birçok çalışması mevcuttur. PIVENS çalışmasını da içeren 5 randomize kontrollü çalışmanın olduğu bir meta analizde, pioglitazonun fibrozisi azaltmada diyabeti olan ve diyabeti olmayan NAFLD hastalarında faydalı etkisi kanıtlanmıştır (25). Pioglitazonun bilinen bir yan etkisi iştah artışına sebep olarak kilo aldırmasıdır. Bu etki doz bağımlıdır.

E vitamini ile ilgili yapılan çalışmalar vitaminin şekillerinin ve dozlarının farklı kullanılmasından ve standart kriterler uygulanmamasından dolayı anlamlı sonuçlar vermemektedir. E vitamininin diyabet tanısı olmayan hastalarda yapılan PIVENS çalışmasında, fibroziste düzelme sağlamadığı, karaciğerdeki yağlanmayı ise plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha fazla düzelttiği gösterilmiştir (24). E vitamininin uzun süreli kullanılmasında hemorajik serebrovasküler hadise ve prostat kanseri riskinin arttırdığı ayrıca mortaliteyi arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (26-28)

2.2 D VİTAMİNİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

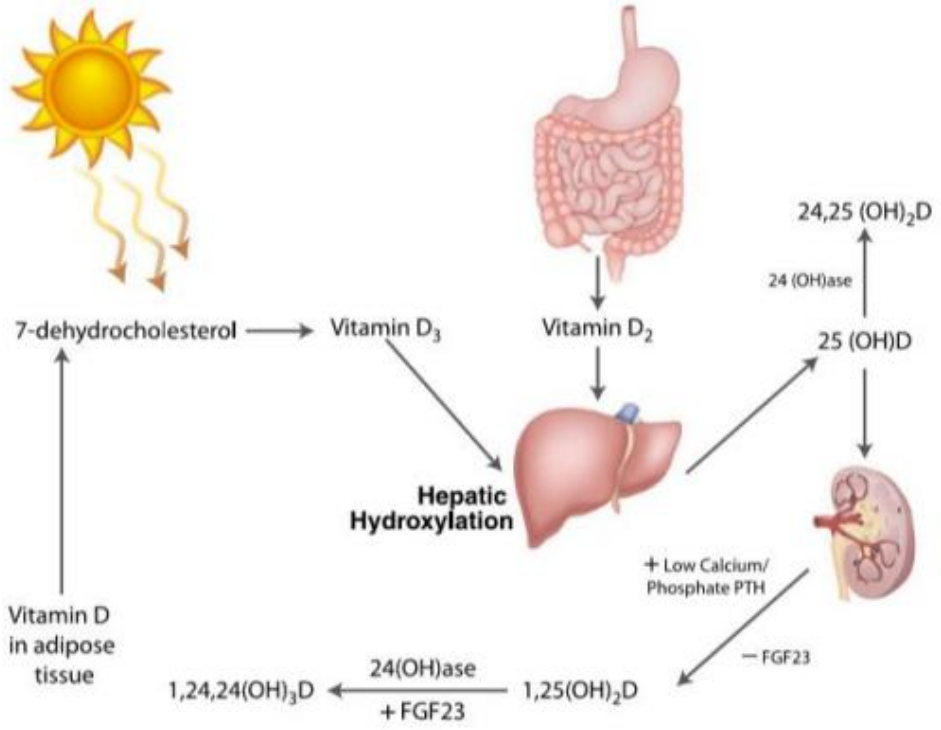
2.2.1 D Vitamini ve Ölçülmesi

D vitamini, kalsiyum dengesi ve kemik mineralizasyonunun düzenlenmesinin gibi birçok görevi olan pleiotropik bir hormondur; son yıllarda, deneysel kanıtlar D vitamininin bir dizi immün inflamatuvar ve metabolik olaya aracılık etmede rol oynadığını kesin olarak göstermiştir (29).

Besinler ile alınan D vitamini, bitkilerdeki ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvan dokularındaki kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilir. D vitamini bazı balık türleri, yumurta sarısı, shiitake mantarı, karaciğer veya sakatatlar gibi çok az besinde bulunmaktadır(30). Güneş ışığındaki ultraviyole B ışınları 7 dehidrokolesterolden pre vitamin D3 oluşturur ve bu vitamin D3 (kolekalsiferol)'e dönüşür. Deri veya besinler ile alınan D vitamini, karaciğerde 25-hidroksilaz ile

25(OH)vitamin D ye dönüştürülür. 25(OH) vitamin D, böbrek proksimal tübüllerinden hücre içine alınır. 1-α hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye (1,25 (OH) D) (kalsitriol) dönüştürülür. 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyleri kalsiyum, fosfor ve PTH seviyeleri ile kontrol edilir. Bu düzenlemede kemiklerden salınan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) görev alır. İntestinal fosfor ve kalsiyum emilimi ve renal kalsiyum emilimi 25(OH) D vitamini varlığında artar.1,25(OH)2D vitamininin hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi, renin üretimini inhibe etme, terminal diferansiyasyonu ve insülin üretimini uyarma üzerine etkileri mevcuttur. D vitamini ve metabolitleri 24hidroksilaz enzim ile in aktif hale getirilerek safra yolu ile atılmaktadır.

25 (OH) D, D vitamininin ana dolaşım formudur. D vitamini depolarının en iyi göstergesidir. Yarı ömrü yaklaşık iki ile üç haftadır. 1,25 (OH)2 D ise yaklaşık dört saatlik bir yarı ömre sahiptir ve kalsiyum seviyelerindeki ufak değişikliklerde dahi PTH tarafından indüklenen dalgalanmalara karşı duyarlıdır.



Şekil 3: D vitamini metabolizması (43)

2.2.2 D vitamini eksikliği

Serum 25(OH)vitamin D düzeyinin >30 ng/ml olması D vitamini yeterli, 20-30 ng/ml D vitamini yetersizliği, <20 ng/ml D vitamini eksikliği, <10 ng/ml ciddi D vitamini eksikliği olarak tanımlanmaktadır (18).

D vitamini eksikliği ve yetersizliği dünya genelinde halk sağlığı sorunudur (19,20).D vitamini eksikliği ,Kuzey Avrupa'da nüfusun yaklaşık %20'sinde, Batı, Güney ve Doğu Avrupa'da %30-60'ında ve Orta Doğuda ise % 80'inde görülmektedir. Avrupa'da ise nüfusun %10' dan fazlasında ciddi D vitamini eksikliği görülmektedir (21).

D vitamini eksikliği tip 2 dm, metabolik sendrom ve MAFLD gibi insülin direnciyle ilişkili hastalıkların ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir (17).

Tablo 5: D vitamini düzeyleri

D vitamini referans aralıkları	
	Kalsidiol Konsantrasyonu
Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (38)	Eksiklik <10 ng/mL Yetersizlik <20 ng/mL
Amerika Endokrin Derneği (37)	Eksiklik <20 ng/mL Yetersizlik 21-29 ng/mL Yeterli >30 ng/ mL
Amerika Tıp Enstitüsü (IOM) (39)	Aşırı eksiklik <12,5 nmol/L Eksiklik 12,5-30 nmol/L Yetersizlik 30-50 nmol/L Yeterli >50 nmol/L Toksisite >180 nmol/L
Mayo Klinik Laboratuvarı (40)	İleri derece eksiklik < 10 ng/ml Hafif-orta derece eksiklik 10-24 ng/ml Yeterli 25-80 ng/ml Toksisite > 80 ng/ml
Birleşik Krallık Ulusal Osteoporoz Derneği (NOS) (41)	Eksiklik <30 nmol/L Yetersizlik 30–50 nmol/L Yeterli >50 nmol/L
Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (42)	Eksiklik <20 ng/ml (50 nmol/L) Yetersizlik 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L) Yeterli >30 ng/ml (75 nmol/L) İntoksikasyon >150 ng/ml

2.2.3 D Vitamin Eksikliği Etiyolojisi

D vitamininin derideki sentezini dünyaya ulaşan UVB ve ozon miktarı, mevsimler, kapalı alanda bulunma, hava kirliliği, cilt pigmentasyonu, cildi kapatan

kıyafetler giymek, kilolu olmak, güneşe maruz kalınan zaman, güneş koruyucu kullanılması gibi faktörler etkilemektedir. Yaz aylarında en yüksek D vitamini düzeylerine ulaşılmaktadır.

Amiloidoz, gluten enteropatisi, kısa bağırsak sendromu, inflamatuar bağırsak hastalığı, pankreatit ve malabsorbsiyona sebep olan bariyatrik cerrahi ; ileri dönem karaciğer hastalığı (25 hidroksilaz aktivitesindeki azalmaya bağlı); böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyonun %60'ın altında olması (1-α hidroksilaz aktivitesindeki azalmaya bağlı), nefrotik sendrom (D vitamini bağlayan proteinlerde azalmaya bağlı) gibi böbrek hastalıklar D vitamini sentezini olumsuz etkiler. Ayrıca yaşlanma (1-α hidroksilaz aktivitesinin azalmasına bağlı) ve karaciğeri etkileyen antiepileptik ilaçlar (24-hidroksilaz (CYP24) aktivitesindeki artışa bağlı) benzer etkiye neden olur.

Gastrointestinal sistem ve böbrek hastalıkları da D vitamini düzeylerinin düşük olması ile bağlantılı olabilir. D vitamini sentezi genetik faktörlerden de etkilenebilir.

Tablo 6: D vitamini eksikliği etyolojisi

Vitamin D eksikliği etyolojisi
Yetersiz alım veya emilim ➢ Diyet ile yetersiz alım ➢ Güneş ışığına yetersiz maruziyeti (koyu renk cilt, kuzey enlemler, hava kirliliği, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı) ➢ Pankreas yetmezliği ➢ Obezite cerrahisi ➢ İnce bağırsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuar barsak hastalıkları) **Defektli 25-hidroksilasyon** ➢ Kronik karaciğer hastalıkları (siroz) **Vitamin D'nin in aktif metabolitlere artmış yıkımı** ➢ Antikonvülzanlar (fenobarbital,fenitoin) ,Antitüberküloz ilaçları (izoniazid,rifampisin) ➢ Glukokortikoidler ➢ Antifungal ilaçlar (ketokonazol), Anti retroviral ilaçlar **Vitamin D bağlayan protein (VDBP) kaybı** ➢ Nefrotik sendrom **1-α hidroksilasyon Defekti** ➢ Renal yetmezlik ➢ Hipoparatiroidi ➢ 1-alfa hidroksilaz eksikliği (vitamin D-bağımlı rikets tip 1) **Vitamin D rezistansı** ➢ Herediter vitamin D-bağımlı rikets (vitamin D-bağımlı rikets tip 2)

2.2.4. D Vitamininin Etkileri

D vitamini, bağırsak, böbrek, kemik ve paratiroid bezlerindeki görevleri nedeniyle, kalsiyum dengesi ve sağlıklı iskelet gelişimi için önemli bir hormondur (19).

D vitamini, hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını etkilediğinden hücresel homeostazı etkiler ve eksikliğinde kanser, disregülasyon ve yaşlanmanın hızlandırılması gibi patolojilerin oluşmasına neden olabilir.

D vitamini serum seviyelerinin düşüklüğü ile karaciğer fibrozisinin ciddiyeti arasındaki ilişki ile sadece D vitamini eksikliğinin karaciğer fibrozisine katkısı olduğunu değil, aynı zamanda D vitamini takviyesinin karaciğer fibrozisinde antifibrotik etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Roth ve meslektaşları, NAFLD fare modeli ile D vitamini eksikliğinin karaciğerde inflamasyonun artmasına neden olduğunu gösterdiler (31). NAFLD için bağımsız risk faktörlerinden birinin de D vitamini eksikliği olduğunu gösteren veriler de mevcuttur (33,34). D vitamini düzeyinin histopatolojik olarak NAFLD şiddetiyle ilişkili olduğu, D vitamini düzeyi daha düşük olanlarda daha ileri düzeyde karaciğerde yağlanma ve fibrozis olduğu da gösterilmiştir (35,36).

D vitamini multipl skleroz, romatoid artrit (RA) diabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalığı gibi birçok otoimmün hastalıkta rol oynamaktadır. Kış aylarında güneş ışınları D vitamini yapımı için yeterli olmadığından özellikle kuzey bölgelerdeki düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülen birçok otoimmün hastalık insidansında artış olmuştur.

Primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit gibi otoimmün karaciğer hastalıklarının D vitamini ile ilişkisi henüz gösterilmemiştir.

Solunum yolu enfeksiyonları, besin alerjileri, astım ve diş çürüğü riskinin de D vitamini seviyelerinin düşüklüğü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

D vitamininin diyabet ile ilişkisi uzun zamandır araştırılmakta, insülin salınımında doğrudan veya dolaylı olarak etkili olabileceği düşünülmektedir.

Vranić ve ark.' na göre obez olan yetişkinlerde yağ dokusunun fazla olması nedeniyle D vitamini eksikliği daha sık görülmektedir (32).

D vitaminin TH2 hücrelerini uyararak anti inflamatuar sitokinleri (TGF- beta, IL1, IL4, IL5) ürettiği, bu şekilde in vitro ve in vivo olarak anti inflamatuar etki

gösterdiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca D vitamini pro inflamatuar TH1 hücre üzerinden IL-3 ve TNF-alfa, IFN-gamma, IL-2 salınımını inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterebilmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışma Tasarımı

Prospektif kesitsel tez çalışmamıza 2020-2022 yılları eylül, ekim, kasım aylarında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye ve diyabet polikliniklerine başvuran metabolik yağlı karaciğer hastalığı tanı kriterlerini sağlayan ve MAFLD kriterlerini karşılamayan yetişkinler dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan her hasta bilgilendirilmiş, hastaların onamları alınmış ve kendi istekleri ile çalışmaya katılmaları sağlanmıştır.

Hastaların protokol numaraları ve diğer verileri hastanemiz bilgi işlem bölümünden temin edilmiştir.

Araştırmamızın TUEK onayı 18.08.2022 tarihinde Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde alınmıştır.

Araştırmamızın Etik Kurul Karar no:176-2022 olup 09.11.2022 tarihinde onay alınmıştır.

MAFLD tanısı, görüntüleme yöntemleri ile karaciğerde steatozu olduğu gösterilen hastalardan tip 2 dm, obezite (VKİ ≥ 25 kg/m2) veya metabolik sendrom kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konulmaktadır. Bu kriterleri karşılamayan hastalar sağlıklı olarak değerlendirilmiştir.

Diyabetes mellitus tanısı, açlık plazma glukozunun en az 2 ölçümde 126 mg/dl ve üzerinde olması; rastgele ölçülen kan şekeri değerinin en az 2 ölçümde 200 mg/dl ve üzerinde olmasına eşlik eden poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının varlığı; 75 gr oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukoz değerinin 200mg/dl ve üzerinde olması, HbA1c değerinin 6,5 ve üzerinde olması ile konulmuştur.

Metabolik sendrom kriterleri, prediyabet (açlık kan glukozu 100-125mg/dl veya Hba1c:%5.7-6.4), HOMA-insülin direnci ≥2.5 olması, hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mm Hg veya antihipertansif kullanıyor olma), dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl), abdominal obezite (VKİ > 25 kg/m2 veya bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm) olması olarak tanımlanmıştır.

Bozulmuş glukoz toleransı, açlık plazma glukoz değeri 100 mg/dl nin altında olup 75 gr OGTT'de 2.saat plazma glukoz değeri 140-199 mg/dl arasında olması olarak kabul edilmiştir.

D vitaminin mevsimsel etkileneceği göz önünde bulundurularak çalışmamıza yalnızca eylül,ekim,kasım aylarında polikliniğe başvuran hastalar alınmıştır.

Dahil Olma Kriterleri

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları Polikliniğine başvuran;

1.18 yaş üzeri hastalar

2.Poliklinik takibinde MAFLD tanısı alanlar

3.Poliklinik takibinde MAFLD kriterlerini karşılamayanlar

Dahil Olmama Kriterleri

1.Malignitesi olanlar

2.Organ nakli yapılmış olanlar

3.Terminal organ yetersizliği olanlar

4.Bilgi işletim sisteminde bilgileri eksik olanlar

5. Hastaların çalışmaya katılmak istememesi

6.Son 1 sene içerisinde D vitamini replasman tedavisi alanlar

Çalışmaya dahil edilen hastaların prospektif ve kesitsel olarak yaş, cinsiyet, boy, kilo, kronik hastalık olup olmadığı ve biyokimyasal değerleri (açlık kan şekeri(AKŞ), HbA1c,AST, ALT, GGT, ALP, Albumin, Total kolesterol, Trigliserid, LDL, HDL, CRP, D vitamini, PTH, kalsiyum, fosfor) kaydedildi. Karaciğer görüntülemeleri hastanemiz Radyoloji kliniği tarafından ultrasonografi ile yapıldı.

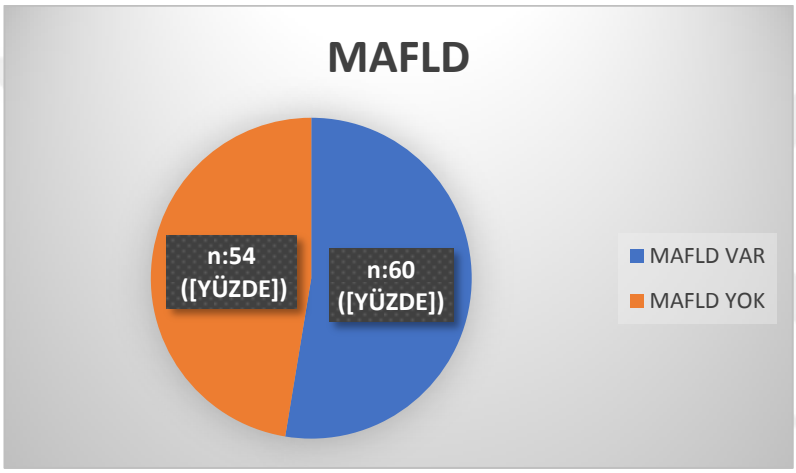
3.2 İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows IBM SPSS 26.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli degişkenler ortalama – standart sapma olarak ve kategorik degişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test ile değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann Withney U testi kullanıldı. Kategorik degişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

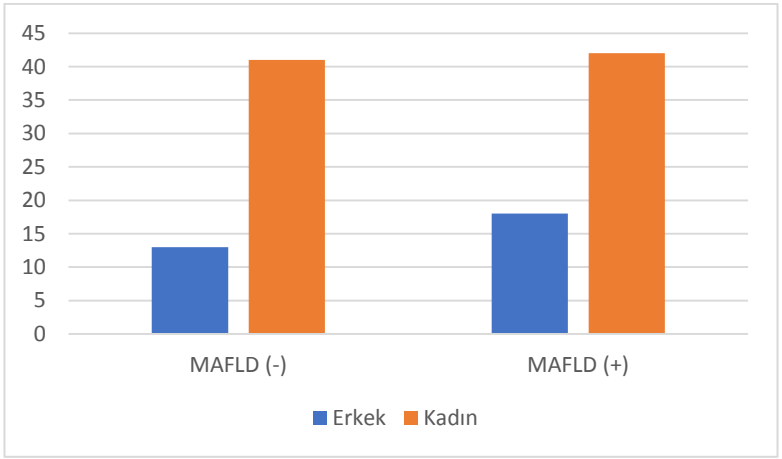
4. BULGULAR

Çalışmamıza metabolik yağlı karaciğer hastalığı tanı kriterlerini sağlayan 60 (42 kadın ve 18 erkek) ve MAFLD kriterlerini karşılamayan 54 yetişkin (41 kadın ve 13 erkek) dahil edildi (şekil 4). Cinsiyet açısından anlamlı fark tespit etmedik (Tablo 7).

Hastaların yaş ortalaması 50,23 ± 1,36 idi. İki grup arasında MAFLD tanılı hastalarda yaş büyük olacak şekilde yaş farkını istatistiksel anlamlı olarak tespit ettik (Tablo 7) ($p<0.05$).



Şekil 4: Hastaların MAFLD dağılımı



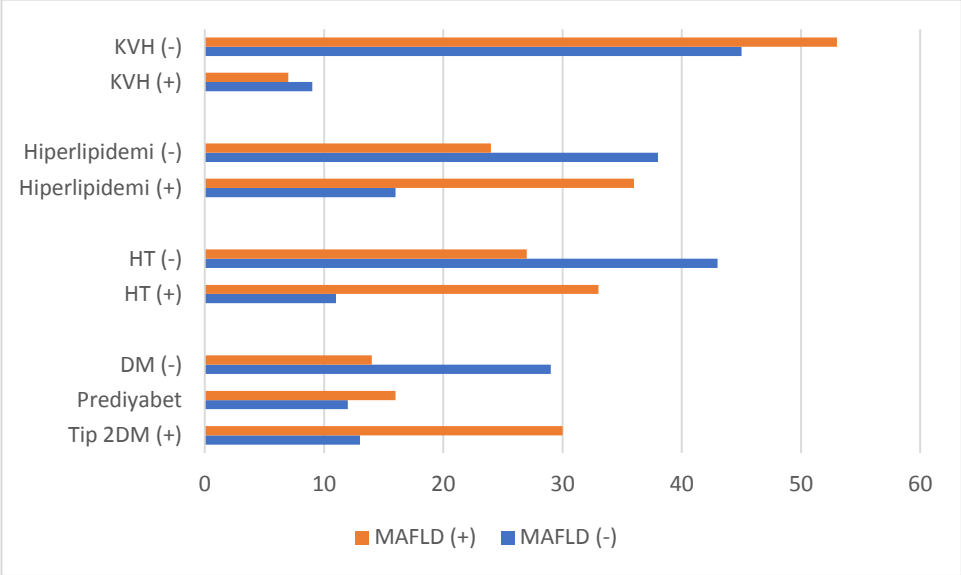
Şekil 5: MAFLD olan ve MAFLD olmayan hastaların cinsiyet dağılımı

Tablo 7: MAFLD olan ve olmayan hastaların demografik dağılımı

	MAFLD (-) n=54	MAFLD (+) n=60	p
Yaş	45,94 ± 16,19	54,08 ±11,82	0,003
Cinsiyet (kadın/erkek)	41/13	42/18	0,478
DM/prediyabet/DM(-)	13/12/29	30/16/14	0,002
HT varlığı(n/%)	11(%20,4)	33(%55)	<0,001
KAH varlığı(n/%)	9(%16,7)	7(%11,7)	0,443
Hiperlipidemi varlığı(n/%)	16(%29,6)	36(%60)	0,001

MAFLD tanısı olan grupta DM oranı daha yüksekti. İki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($p<0.05$) (Tablo 7).

Hipertansiyon ve hiperlipidemi tanısı olan hastalarda da iki grup arasında istatiksel anlamlı fark saptadık. ($p<0.05$).Hipertansiyon ve hiperlipidemi tanısı olanlar MAFLD olan grupta daha fazlaydı (Tablo 7).



Şekil 6: MAFLD olan ve olmayan hastaların demografik dağılımı

Tablo 8: MAFLD olan ve olmayan hastaların biyokimyasal dağılımı

	MAFLD (-) n=54	MAFLD (+) n=60	p
Üre	27,5 ± 9,24	28,11 ± 7,72	0,707
Kreatin	0,8 ± 0,50	0,83 ± 0,59	0,805
Ürik Asit	4,6 ± 1,32	4,8 ± 1,24	0,389
ALT	22,54 ± 12,76	31,2 ± 19,6	**0,006**
AST	20,91 ± 8,18	25,2 ± 12,10	**0,027**
Ferritin	52,31 ± 42,36	93,6 ± 103,8	**0,006**
GGT	44,49 ± 56,276	44,62 ± 52,087	0,990

Biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında üre, kreatin, ürik asit, ggt değerleri arasında istatiksel anlamlı fark tespit etmedik (Tablo 8).

AST, ALT, ferritin düzeylerini MAFLD grubunda daha yüksek olarak tespit ettik. İstatiksel anlamlı fark saptadık ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 9: MAFLD olan ve olmayan hastaların hemogram parametreleri açısından karşılaştırılması

	MAFLD (-) n=54	MAFLD (+) n=60	P
Wbc	7,6 ± 1,92	7,3 ± 1,6	0,357
Hgb	13,2 ± 1,68	13,18 ± 1,74	0,926
Hct	39,3 ± 4,63	39,8 ± 4,22	0,568
Nötrofil	4,6 ± 1,45	4,12 ± 1,26	0,053
Lenfosit	2,83 ± 4,3	2,48 ±0,76	0,536
Monosit	0,49 ± 0,19	0,45 ± 0,137	0,187
Trombosit	281,78 ± 74	258,77 ± 80,7	0,117

Wbc, Hgb, Hct, Nötrofil, Lenfosit, Monosit ve trombosit değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 10: MAFLD olan ve olmayan hastaların metabolik parametreleri açısından karşılaştırılması

	MAFLD (-) n=54	MAFLD (+) n=60	p
Total Kolesterol	183,17 ±43,28	191,70 ± 42,6	0,292
LDL	105,67 ± 31,57	111,97 ± 38,52	0,345
HDL	50 ± 13,84	46,08 ± 11,46	0,102
Trigliserid	124,15 ± 79,57	180,72 ± 114,99	**0,003**
Hba1c	6,05 ±1,21	6,52 ± 1,38	0,058

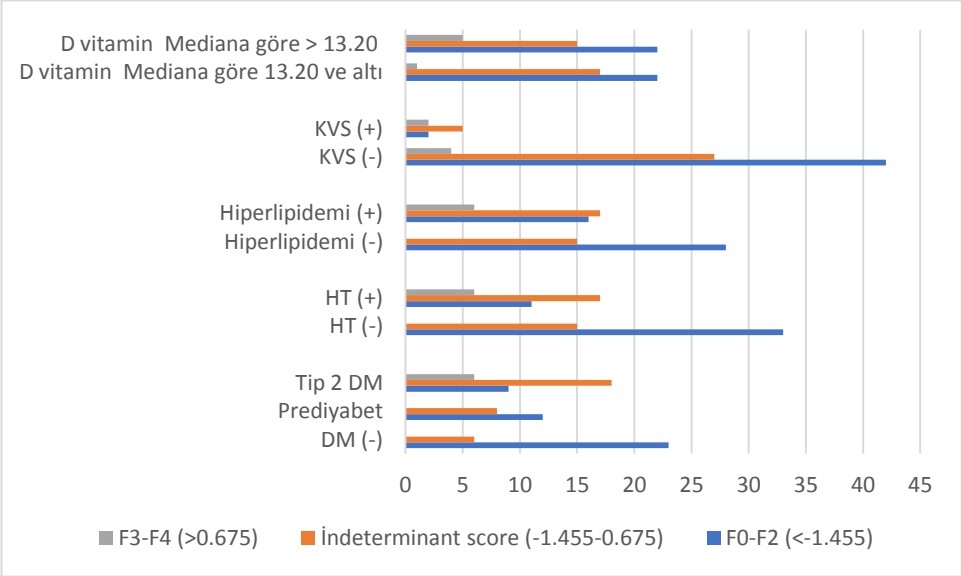
Lipid paneli karşılaştırıldığında iki grup arasında Total kolesterol, LDL, HDL arasında anlamlı fark saptamadık. Trigliserit değeri MAFLD olan grupta daha yüksekti. İki grup arasında istatiksel anlamlı fark tespit ettik ($p<0.05$) (Tablo 10).

Tablo 11: MAFLD olan ve olmayan hastaların D vitamini metabolizmasını ön gördüren parametreler açısından karşılaştırılması

	MAFLD (-) n=54	MAFLD (+) n=60	p
ALP	93,81 ± 63,35	81,40 ± 21,66	0,179
Albumin	44,26 ± 4,07	45,12 ± 7,09	0,437
Kalsiyum	9,5 ± 0,427	9,52 ± 0,388	0,845
Fosfor	3,48 ± 0,54	3,38 ± 0,53	0,309
PTH	54,68 ± 33,9	50,3 ± 21,779	0,415
25 OH D Vitamini	13,19 ± 5,16	13,43 ± 4,748	0,791

Kalsiyum metabolizması tetkikleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark tespit etmedik (Tablo 11).

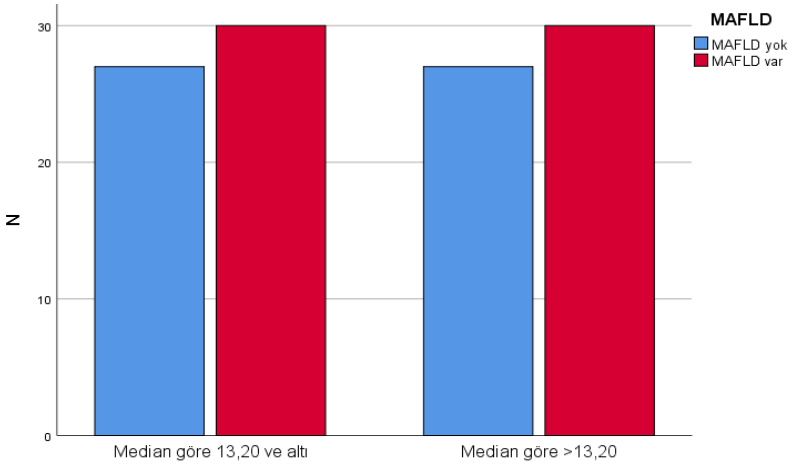
MAFLD kriterlerini karşılayan ve MAFLD kriterlerini karşılamayan iki grup arasında 25 OH D3 Vitamini değerleri arasında istatiksel anlamlı fark saptamadık (Tablo 11).



Şekil 7: NAFLD skoruna göre metabolik parametreler ve D vitamini kategorizasyona göre karşılaştırılması

Hiperlipidemi (p=0,005), KVH (p=0,020), Hipertansiyon (p<0,001) ve DM(p<0,001) ile NAFLD skoru arasında anlamlı ilişki saptadık. (Şekil 7) NAFLD skoru hipertansiyon, hiperlipidemi, kvh ve diyabet tanısı olan hastalarda daha yüksekti (Şekil 7).

D vitamini düzeyi ile NAFLD skoru arasında istatiksel anlamlı fark saptamadık (Şekil 7).



Şekil 8: MAFLD olan ve olmayan hastaların D vitamini mediana göre dağılımı

MAFLD tanısı olan ve MAFLD tanısı olmayanları D vitamini düzeyine göre kategorize ettiğimizde de anlamlı fark saptamadık. (p=1.000)(Şekil 8)

5.TARTIŞMA

Prospektif kesitsel olarak yaptığımız bu çalışmada MAFLD tanısı olan ve MAFLD tanısı olmayan hastalarda D vitamini düzeyi ile ilişki saptamadık. Farklı çalışmalarda da MAFLD ile D vitamin düzeyi arasında faklı sonuçlar bulunmuştur. NAFLD ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar olmasına rağmen, MAFLD ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran az çalışma mevcuttur. 2022 yılında Güney Kore'de yapılan bir çalışmada da D vitamini düzeyi ile MAFLD arasında ilişki gösterilememiştir (44,45)

Batı ülkelerinin ekonomi ve sağlık sistemlerini ciddi ölçüde etkileyen Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD), dünya genelinde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Hastalığın patogenezi metabolik hastalıkları ile yakından ilişkili olduğundan NAFLD tanımı yakın zamanda metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) olarak isimlendirilmesi önerilmiştir (46,47).

Son zamanlarda deneysel kanıtlar D vitamininin, kemik mineralizasyonun ve kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesine ek olarak bir çok immün inflamatuvar . ve metabolik olaya aracı olmakta rol oynadığını göstermiştir (48,49).

D vitamini eksikliği ve yetersizliği dünya genelinde halk sağlığı sorunudur (19,20). D vitamini eksikliği, Kuzey Avrupa'da nüfusun yaklaşık %20'sinde, Batı, Güney ve Doğu Avrupa'da %30-60'ında ve Orta Doğuda ise % 80' inde görülmektedir. Avrupa'da ise nüfusun %10' dan fazlasında ciddi D vitamini eksikliği görülmektedir (21). Bizim toplumumuzda da dünyada olduğu gibi mevsimler, kapalı alanda bulunma, hava kirliliği, cilt pigmentasyonu, cildi kapatan kıyafetler giymek, kilolu olmak, güneşe maruz kalınan zaman, güneş koruyucu kullanılması gibi faktörlerden dolayı D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Bizim çalışmamıza son 1 yıldır D vitamini replasman tedavisi almayan hastalar dahil edildi. Çalışmaya yalnızca sonbahar mevsiminde ölçülen D vitamini düzeyleri alınmasına rağmen D vitamini yeterli sayılan grup hiç yoktu. D vitamini 20-30 ng/mL arası olan 11 vakamız vardı, diğerlerinin genel olarak D vitamin düzeyi 20 ng/mL'nin altındaydı (Ortalama D vitamini düzeyi 13,22 ng/mL (standart sapma 4,9 ng/mL), min 3 ng/mL, max 27 ng/Ml) idi.

D vitamini eksikliğinin Tip 2 DM , MAFLD ve metabolik sendrom gibi patogenezinde insülin direnci bulunan hastalıklar ile ilişkili olduğu gösteren

çalışmalar mevcuttur(50,52). Biz çalışmamızda diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlara göre D vitamin düzeyi açısından anlamlı fark tespit etmedik. Yakın zaman da yayınlanan bir derlemede, 25(OH)D3 düzeyinin <14 ng/mL olmasına kıyasla düzeylerinin > 25 ng/mL üzerinde olmasının %57 daha yüksek Tip 2 diyabet gelime riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53) .Aynı derlemede, D vitamini takviyesinin başlangıçta glukoz intoleransı olanlarda da insülin direncini iyileştirdiğini göstermiştir.

2011 yılında Sapienz Üniversitesinde yapılan bir çalışmada ilk kez D vitamini düzeyi ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki araştırılmış, karaciğer yağlanması olmayan yetişkinlerde D vitamini düzeylerinin sıklıkla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya 262 metabolik sendromlu yetişkin alınmış, 100 NAFLD tanısı olmayan yetişkinde D vitamini düzeyinin, NAFLD tanısı olan 162 yetişkine göre daha yüksek olduğu saptanmış ($p < 0.001$) (45).

Çalışmamızda NAFLD fibrozis skoru ile D vitamini arasında ilişki saptamadık. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet tanısı bulunan hastaların D vitamini daha yüksek bulundu. Bu hastaların, daha sık hastane başvurusu olabileceğinden bir seneden daha öncesinde D vitamini replasman tedavisi almış olabileceklerini düşündük.

25.597 Korelinin dahil edildiği bir araştırmada, serum ferritin düzeyinin yüksekliğinin NAFLD ve ALT yüksekliğiyle pozitif ilişkisi olduğu bulunmuş (54). Biz de çalışmamızda MAFLD tanısı olan hastalarda MAFLD olmayan gruba göre ferritin ve ALT düzeylerini istatiksel anlamlı olarak daha yüksek düzeyde saptadık.

Çalışmamızın gözlemsel değil kesitsel olması ve hasta sayısının az olması gibi bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile MAFLD arasında anlamlı ilişki bulamadık. Toplum genelinde D vitamin düzeyleri düşük seyrettiğinden MAFLD ile D vitaminin ilişkisini değerlendirmek zordur. Sonraki çalışmalarda D vitamini düzeyleri eksik, yetersiz ve yeterli olarak sınıflandırılan vakalarda MAFLD varlığının sıklığını değerlendirmek daha uygun olabilir. Dünyada ve toplumumuzda D vitamini düzeyi düşük seyretmekte ve D vitamini destek tedavisi gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Huang, T., Behary, J., & Zekry, A. (2020). Non- alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Internal medicine journal*, *50*(9), 1038-1047.
2. Qu, W., Ma, T., Cai, J., Zhang, X., Zhang, P., She, Z., ... & Li, H. (2021). Liver fibrosis and MAFLD: from molecular aspects to novel pharmacological strategies. *Frontiers in Medicine*, 1916.
3. Burt, A. D., Lackner, C., & Tiniakos, D. G. (2015, August). Diagnosis and assessment of NAFLD: definitions and histopathological classification. In *Seminars in liver disease* (Vol. 35, No. 03, pp. 207-220). Thieme Medical Publishers.
4. MH, Z. (2022). MAFLD: What is Different from NAFLD?. *Clinical and Molecular Hepatology*.
5. Sandoval-Rodriguez, A., Torre, A., & Armendariz-Borunda, J. (2022). Liver Fibrosis and MAFLD: From Molecular Aspects to Novel Pharmacological Strategies. *Frontiers in Medicine*, *9*.
6. Xian, Y. X., Weng, J. P., & Xu, F. (2021). MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chinese medical journal*, *134*(01), 8-19.
7. Sakurai, Y., Kubota, N., Yamauchi, T., & Kadowaki, T. (2021). Role of insulin resistance in MAFLD. *International journal of molecular sciences*, *22*(8), 4156.
8. Wei, J. L., Leung, J. C. F., Loong, T. C. W., Wong, G. L. H., Yeung, D. K. W., Chan, R. S. M., ... & Wong, V. W. S. (2015). Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, *110*(9), 1306-1314.
9. Hu, X., Huang, Y., Bao, Z., Wang, Y., Shi, D., Liu, F., ... & Yu, X. (2012). Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units. *BMC gastroenterology*, *12*, 1-9.
10. Chan, W. K., Treeprasertsuk, S., Imajo, K., Nakajima, A., Seki, Y., Kasama, K., ... & Wong, V. S. (2018). Clinical features and treatment of nonalcoholic fatty liver disease across the Asia Pacific region—the GO ASIA initiative. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *47*(6), 816-825.
11. Albhaisi, S., Chowdhury, A., & Sanyal, A. J. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Reports*, *1*(4), 329-341.
12. Duarte, S. M. B., Stefano, J. T., Miele, L., Ponziani, F. R., Souza-Basqueira, M., Okada, L. S. R. R., ... & Oliveira, C. P. (2018). Gut microbiome composition in lean patients with NASH is associated with liver damage independent of caloric intake: A prospective pilot study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *28*(4), 369-384.
13. Feldman, A., Eder, S. K., Felder, T. K., Kedenko, L., Paulweber, B., Stadlmayr, A., ... & Aigner, E. (2017). Clinical and metabolic characterization of lean Caucasian subjects with non-alcoholic fatty liver. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, *112*(1), 102-110.

14. Görgülü, E. Hepatosteatozu (alkolik olmayan karaciğer yağlanması) olan obez adölesanlarda oksidatif stresin retina üzerine etkilerinin değerlendirilmesi.

15. Marchesini, G., Bugianesi, E., Forlani, G., Cerrelli, F., Lenzi, M., Manini, R., ... & Rizzetto, M. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, *37*(4), 917-923.

16. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (2021), Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi (Bölüm III, Sayfa 25-26)

17. Barchetta, I., Cimini, F. A., & Cavallo, M. G. (2020). Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update. *Nutrients*, *12*(11), 3302.

18. Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England journal of medicine*, *357*(3), 266-281.

19. Bentes, C. M., Resende, M., Miranda, H., Netto, C. C., & Marinheiro, L. P. (2018). Can Vitamin D supplementation alone effective to increase a physical fitness levels in post-menopausal women with metabolic disorders? Brief Review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *12*(1), 65-68.

20. Hossein-nezhad, A., & Holick, M. F. (2013, July). Vitamin D for health: a global perspective. In *Mayo clinic proceedings* (Vol. 88, No. 7, pp. 720-755). Elsevier.

21. Lips, P., Cashman, K. D., Lamberg-Allardt, C., Bischoff-Ferrari, H. A., Obermayer-Pietsch, B., Bianchi, M. L., ... & Bouillon, R. (2019). Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European journal of endocrinology*, *180*(4), P23-P54.

22. Glass, L. M., Dickson, R. C., Anderson, J. C., Suriawinata, A. A., Putra, J., Berk, B. S., & Toor, A. (2015). Total body weight loss of≥ 10% is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Digestive diseases and sciences*, *60*, 1024-1030.

23. Carter, T. (2005). High-dosage vitamin E supplementation and all-cause mortality. *Annals of internal medicine*, *143*(2), 155.

24. Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowdley, K. V., McCullough, A., Diehl, A. M., Bass, N. M., ... & Robuck, P. R. (2010). Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, *362*(18), 1675-1685.

25. Belfort, R., Harrison, S. A., Brown, K., Darland, C., Finch, J., Hardies, J., ... & Cusi, K. (2006). A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, *355*(22), 2297-2307.

26. Schürks, M., Glynn, R. J., Rist, P. M., Tzourio, C., & Kurth, T. (2010). Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*, *341*.

27. Cheng, P., Wang, L., Ning, S., Liu, Z., Lin, H., Chen, S., & Zhu, J. (2018). Vitamin E intake and risk of stroke: a meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, *120*(10), 1181-1188.

28. Kamangar, F., & Emadi, A. (2012). Vitamin and mineral supplements: do we really need them?. *International journal of preventive medicine*, *3*(3), 221.

29. Barchetta, I., Cimini, F. A., & Cavallo, M. G. (2020). Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update. *Nutrients*, *12*(11), 3302.

30. Chang, S. W., & Lee, H. C. (2019). Vitamin D and health-The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology*, *60*(3), 237-244.

31. Kulda, V. (2012). Vitamin D metabolism. *Vnitrni lekarstvi*, *58*(5), 400-404.

32. Vranić, L., Mikolašević, I., & Milić, S. (2019). Vitamin D deficiency: consequence or cause of obesity?. *Medicina*, *55*(9), 541.

33. Dasarathy, J., Periyalwar, P., Allampati, S., Bhinder, V., Hawkins, C., Brandt, P., ... & Dasarathy, S. (2014). Hypovitaminosis D is associated with increased whole body fat mass and greater severity of non- alcoholic fatty liver disease. *Liver International*, *34*(6), e118-e127.

34. Rhee, E. J., Kim, M. K., Park, S. E., Park, C. Y., Baek, K. H., Lee, W. Y., ... & Oh, K. W. (2013). High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in healthy men independent of metabolic syndrome. *Endocrine journal*, *60*(6), 743-752.

35. Targher, G., Bertolini, L., Scala, L., Cigolini, M., Zenari, L., Falezza, G., & Arcaro, G. (2007). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *17*(7), 517-524..

36 Eshraghian, A. (2016). Bone metabolism in non-alcoholic fatty liver disease: vitamin D status and bone mineral density. *Minerva endocrinológica*, *42*(2), 164-172.

37. Thacher, T. D., & Clarke, B. L. (2011, January). Vitamin D insufficiency. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 86, No. 1, pp. 50-60). Elsevier.

38. Aspray, T. J., Bowring, C., Fraser, W., Gittoes, N., Javaid, M. K., Macdonald, H., ... & Francis, R. M. (2014). National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age and ageing*, *43*(5), 592-595.

39. Dawson-Hughes, B., Heaney, R. P., Holick, M. F., Lips, P., Meunier, P. J., & Vieth, R. (2005). Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis international*, *16*, 713-716.

40. Kennel, K. A., Drake, M. T., & Hurley, D. L. (2010, August). Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. In *mayo clinic proceedings* (Vol. 85, No. 8, pp. 752-758). Elsevier.

41. Francis, R. M., Aspray, T. J., Bowring, C. E., Fraser, W. D., Gittoes, N. J., Javaid, M. K., ... & Tanna, N. (2015). National Osteoporosis Society practical clinical guideline on vitamin D and bone health. *Maturitas*, *80*(2), 119-121.

42. Francis, R. M., Aspray, T. J., Bowring, C. E., Fraser, W. D., Gittoes, N. J., Javaid, M. K., ... & Tanna, N. (2015). National Osteoporosis Society practical clinical guideline on vitamin D and bone health. *Maturitas*, *80*(2), 119-121.

43. Lim, L. Y., & Chalasani, N. (2012). Vitamin d deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Current gastroenterology reports*, *14*, 67-73.

44. Lee, H. K., Shin, S. R., & Han, A. L. (2022). Metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD) and serum vitamin D concentration in South Korea. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, *31*(2), 201-207.

45. Barchetta, I., Angelico, F., Ben, M. D., Baroni, M. G., Pozzilli, P., Morini, S., & Cavallo, M. G. (2011). Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25 (OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC medicine*, *9*(1), 1-7.

46. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta- analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, *64*(1), 73-84.

47. Lazarus, J. V., Mark, H. E., Villota-Rivas, M., Palayew, A., Carrieri, P., Colombo, M., ... & Sinkala, E. (2022). The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge?. *Journal of hepatology*, *76*(4), 771-780.

48. Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, *12*(7), 2097.

49. Szymczak-Pajor, I., Drzewoski, J., & Śliwińska, A. (2020). The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders. *International journal of molecular sciences*, *21*(18), 6644.

50. Dawson-Hughes, B., Staten, M. A., Knowler, W. C., Nelson, J., Vickery, E. M., LeBlanc, E. S., ... & Pittas, A. G. (2020). Intratrial exposure to vitamin D and new-onset diabetes among adults with prediabetes: a secondary analysis from the vitamin D and type 2 diabetes (D2d) study. *Diabetes Care*, *43*(12), 2916-2922.

51. Barchetta, I., Del Ben, M., Angelico, F., Di Martino, M., Fraioli, A., La Torre, G., ... & Cavallo, M. G. (2016). No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC medicine*, *14*(1), 1-10.

52. Barchetta, I., De Bernardinis, M., Capoccia, D., Baroni, M. G., Fontana, M., Fraioli, A., ... & Cavallo, M. G. (2013). Hypovitaminosis D is independently associated with metabolic syndrome in obese patients. *PLoS One*, *8*(7), e68689.

53. Mitri, J., Muraru, M. D., & Pittas, A. G. (2011). Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *European journal of clinical nutrition*, *65*(9), 1005-1015.

54. Jung, J. Y., Shim, J. J., Park, S. K., Ryoo, J. H., Choi, J. M., Oh, I. H., ... & Oh, C. M. (2019). Serum ferritin level is associated with liver steatosis and fibrosis in Korean general population. *Hepatology international*, *13*, 222-233.