



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KARACİĞER TRANSPLANTLI HASTALARDA METABOLİK HASTALIK İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI(MAFLD) PREVALANSI VE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN ANALİZİ

Dr. Ahmet Emre Kalaman

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KARACİĞER TRANSPLANTLI HASTALARDA METABOLİK HASTALIK İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI(MAFLD) PREVALANSI VE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN ANALİZİ

Dr. Ahmet Emre Kalaman

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gupse Adalı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren bilgisini ve tecrübesini bizlerle paylaşan başta Prof. Dr. Sema Basat olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez çalışmalarımın en başından itibaren her zaman yanımda olan, tezimi yazmamda büyük katkısı olan ve aynı zamanda klinikte beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. Gupse Adalı'ya,

Asistanlık eğitimimde tecrübelerini paylaşan ve yaşadığımız zorluklarda yanımızda olan uzmanlarımıza,

Asistanlığımın başından itibaren beraber çalışma fırsatı bulduğum, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma,

Tez yazım sürecimin en başından itibaren yanımda olan ve desteğini gördüğüm, hayatımda çok kıymetli yeri olan Dr. Ayşe Aslıhan Başaran'a,

Hayatım boyunca her zaman benim yanımda olan, bana desteklerini esirgemeyen ve tüm eğitimimde çok büyük katkıları olan başta annem olmak üzere aileme,

Çok teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Emre Kalaman

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR LİSTESİ iii
ŞEKİLLER LİSTESİ iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ iv
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER vi
ABSTRACT and KEYWORDS viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI 2
2.1.1 TANIM 2
2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ 4
2.1.3 PATOGENEZ 5
2.1.4 EVRELEME 7
2.1.5 HASTALIK ŞİDDETİ VE FİBROZİS 9
2.1.6 DOĞAL SEYİR 9
2.1.7 TANI 10
2.1.8 TEDAVİ 11
2.2 KARACİĞER TRANSPLANTASYONU 13
3. GEREÇ ve YÖNTEM 15
4. BULGULAR 17
5. TARTIŞMA 25
6. SONUÇ 30
KAYNAKLAR 31

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Sekonder hepatosteatoz nedenleri

Tablo 3.1. Karaciğer transplantasyonu endikasyonları

Tablo 4.1. Tüm hastaların demografik özellikleri

Tablo 4.2. MAFLD olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Tablo 4.3. Çok değişkenli (Multivariate) analiz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. MAFLD tanı kriterleri

Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı

Şekil 4.2. Hastaların VKİ ve MAFLD dağılımı

Şekil 4.3. Hastaların metabolik hastalıklarının dağılımı

Şekil 4.4. MAFLD olan ve olmayan hastaların dağılımı

Şekil 4.5. Hastaların transplantasyon etiyolojisi ve kullanılan immünsupresif tedaviler

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

FLIP: European Fatty Liver Inhibition of Progression

GGT: Gama glutamil transferaz

HBV: Hepatit B Virüsü

HCC: Hepatoselüler karsinom

HCV: Hepatit C Virüsü

HDL: High density lipoprotein

INR: International normalized ratio

MAFLD: Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı

MELD: Model for End-stage Liver Disease

MMF: Mikofenolat mofetil

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

mTOR: Mechanistic target of rapamycin

NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NASH: Non-alkolik steatohepatit

OCA: Obetikolik asit

PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri

SD: Standart deviasyon

T2DM: Tip 2 diyabetes mellitus

TZD: Tiazolidinedion

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

ÖZET

AMAÇ: Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) yerine yakın zamanda önerilmiş bir tanımlama olup dünyada 4 kişiden 1'ini etkilemektedir. MALFD'a bağlı gelişen siroz ve buna bağlı karaciğer transplantasyon sıklığı giderek artmaktadır. Ayrıca karaciğer transplantasyonu sonrasında gelişen MAFLD'ın hem hasta hem de greft sağkalımını azalttığı ve transplant yapılmamış kişilerdeki MAFLD'a göre fibroziste hızlı progresyon olduğunu düşündüren çalışmalar vardır. Karaciğer transplantlı hastalarda hem transplant öncesi hem de sonrası metabolik sendrom risk faktörlerinin varlığı, transplantasyon sonrasında kullanılan immünsupresif tedaviler ve diğer sebeplere bağlı olarak MAFLD ve karaciğer fibrozu gelişimi riskinde artış bulunmaktadır. Bu çalışmamızda karaciğer transplantlı hastalarda metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) prevalansı ve buna etki eden faktörlerin analizi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Hastanemiz Karaciğer Hastalıkları Polikliniğinden takipli 18 yaş ve üzeri, posttransplant 6.ay sonrası 141 karaciğer nakilli hastanın verileri hasta dosyaları ve hastane veri tabanı üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik verileri, karaciğer görüntüleme bulguları, izlem süreleri, geçmiş ve güncel immünsupresif tedavi ve diğer tedavi bilgileri, komorbiditeleri analiz edilmiştir. MAFLD kriterlerinin varlığı kaydedilmiştir ve hastalar MAFLD olan ve MAFLD olmayan olarak 2 gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Toplam 141 hastadan 46 (%32.6) hastada MAFLD saptandı. MAFLD olan hastaların n=33 (%71.7)'ü erkek idi. MAFLD'lı hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) MAFLD olmayanlara göre daha yüksekti. MAFLD olan ve olmayan grubun pretransplant VKİ'leri arasında fark saptanmadı. MAFLD olanlarda Tip2DM sıklığı hem pretransplant hem de posttransplant dönemde daha fazlaydı. MAFLD'lı hastalarda MAFLD olmayanlara göre hipertansiyon sıklığı fazla ve bel çevresi ölçümleri de daha fazlaydı. Pretransplant NAFLD etyolojisi olanlarda pretransplant NAFLD olmayanlara göre MAFLD sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. Multivariate analizde MAFLD varlığına etkili olan faktörler olarak posttransplant tip2 DM varlığı OR: 24.3 (%95 CI 1.0-584, p=0.049), hipertansiyon varlığı OR: 13.4

(%95 CI 1.57-114, p=0.018), bel çevresi OR: 1.12 (%95 CI 1.0-1.23, p=0.034) saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızın sonucunda posttransplant MAFLD yaklaşık 3 karaciğer nakilli hastanın 1'inde saptanmıştır. Postransplant MAFLD gelişimine etki eden en önemli faktör olarak diyabet saptanmıştır. Bunun dışında transplantasyon sonrası hipertansiyon ve bel çevresinde artış olan hastalarda MAFLD prevalansının arttığı saptanmıştır. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar metabolik hastalıklar ve metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı açısından risk altındadırlar. Posttransplant dönemde metabolik sendrom ilişkili faktörlerin gelişiminin yakın takibi, önleyici tedavi değişikliklerinin planlanması MAFLD gelişiminin azaltılması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: MAFLD, karaciğer transplantasyonu, metabolik sendrom, hepatosteatoz

ABSTRACT

AIM: Metabolic disease-associated fatty liver disease (MAFLD) is a recently proposed definition instead of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and affects 1 in 4 people in the world. The incidence of MAFLD associated cirrhosis and related liver transplantation is increasing. In addition, there are studies suggesting that posttransplant MAFLD decreases both patient and graft survival and progresses more rapidly than MAFLD in non-transplanted patients. There is an increased risk of MAFLD and liver fibrosis in liver transplant patients due to the presence of metabolic syndrome risk factors before and after transplantation, immunosuppressive treatments used after transplantation, and other reasons. In this study, we aimed to analyze the prevalence of metabolic disease-associated fatty liver disease (MAFLD) in liver transplant patients and the predicting factors.

MATERIAL and METHODS: The data of 141 liver transplant patients, aged 18 years and over, 6 months after transplantation, followed by the Liver Diseases outpatient clinic of our hospital, were reviewed retrospectively through patient files and electronic health records. Demographic data, liver imaging findings, follow-up periods, past and current immunosuppressive therapy and other treatment information, and comorbidities of the patients were analyzed. The presence of MAFLD criteria was noted and patients were compared in 2 groups as MAFLD and non-MAFLD.

RESULTS: MAFLD was detected in 46 (32.6%) patients out of a total of 141 patients. Of the patients with MAFLD, n=33 (71.7%) was male. The body mass index (BMI) of patients with MAFLD was higher than those without MAFLD. There was no difference between the pretransplant BMIs of the group with and without MAFLD. The frequency of Type 2DM was higher in those with MAFLD both in the pretransplant and posttransplant periods. The frequency of hypertension and waist circumference measurements were higher in patients with MAFLD than in patients without MAFLD. The frequency of MAFLD was found to be significantly higher in patients with pretransplant NAFLD etiology compared to those without pretransplant NAFLD. In multivariate analysis, the presence of posttransplant type2 DM as factors affecting the presence of MAFLD OR: 24.3 (95% CI 1.0-584, p=0.049), presence of hypertension OR: 13.4 (95% CI 1.57-114, p=0.018) and waist circumference OR:

1.12 (%95 CI 1.0-1.23, p=0.034) were independently associated with posttransplant MAFLD presence.

CONCLUSION: Posttransplant MAFLD was detected in approximately 1 of 3 liver transplant patients. Diabetes has been identified as the most important factor predictor of MAFLD alongside with hypertension and increased waist circumference. Patients undergoing liver transplantation are at risk for metabolic diseases and metabolic disease-related fatty liver disease. In the posttransplant period, close follow-up of the development of metabolic syndrome-related factors and planning of preventive treatment changes are important in terms of reducing the development of MAFLD.

Key words: MAFLD, liver transplantation, metabolic syndrome, hepatosteatosis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) tanımlaması, 2020 yılında karaciğer yağlanması konusunda çalışan uzmanlar tarafından alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) yerine kullanımının önerildiği yeni bir tanımlamadır. Bu tanıma göre görüntüleme yöntemleri ve/veya karaciğer biyopsisi ile karaciğer yağlanması saptanan hastalarda obezite, tip 2 diyabetes mellitus ve metabolik disfonksiyon kriterlerinin en az ikisinin olması halinde MAFLD tanısı konulmaktadır.

Dünyada ve ülkemizde yaşam koşullarında meydana gelen değişikliklerle birlikte diyabet ve obezite prevalansı hızla artmakta ve toplumun büyük kesimini ilgilendiren önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Metabolik hastalık ve buna bağlı olarak gelişen komplikasyonlar hakkında farkındalığın artması ve hasta takiplerinde dikkat edilmesi gereken parametrelerin aydınlatılması önemlidir.

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) prevalansı diyabet ve obezite sıklığında artışa bağlı olarak artmaktadır. NAFLD hastalarının bir kısmı non-alkolik steatohepatite (NASH) progrese olmakta ve bunların da bir kısmında karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişmektedir. NAFLD ilişkili siroz ve hepatoselüler karsinom karaciğer nakli endikasyonu olarak ülkemizde ve dünyada ön sıralarda yer almaktadır.

Karaciğer transplantlı hastalarda hem transplant öncesi MAFLD olabilmekte hem de transplant sonrası takiplerde kullanılan immünsupresif tedaviler ve diğer sebeplere bağlı olarak MAFLD ve karaciğer fibrozisi gelişimi riskinde artış bulunmaktadır. Karaciğer transplantlı hastalarda MAFLD prevalansını artıran faktörlerin tespiti ve hepatik fibrozisin değerlendirilmesi ve uygun tedavi yaklaşımlarıyla hastalık progresyonu ve buna bağlı komplikasyonlar sebepli mortalite artışı önlenebilir.

Bu çalışmada hastanemiz karaciğer polikliniğinde takipli olan karaciğer transplantlı hastalar incelenmiş ve karaciğer transplantlı hastalarda metabolik hastalık ilişkili karaciğer hastalığı prevalansı ve buna etki eden faktörlerin analizi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.1.1 TANIM

Alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), 2020 yılında bu konuda uzmanlaşmış 22 farklı ülkeden gelen katılımcının yer aldığı panelde metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) şeklinde değiştirilmesi önerilmiştir. [1]

Alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tanısı konulması için karaciğer görüntülemesi veya histolojisi ile steatoz gösterilmesi, önemli bir miktarda alkol tüketimi olmaması (erkeklerde 30g/gün, kadınlarda 20g/gün üzerinde) ve alkol dışı steatoza neden olabilecek sekonder nedenler olmaması gerekliydi. Hastalık diyabetes mellitus, obezite ve dislipidemi gibi metabolik komorbiditelerle yakından ilişkilidir. [2] Hastalığın metabolik hastalıklar ile ilişkisinin daha net ve kapsamlı olarak ifade edilmesi, dışlama kriterleri yerine hastalık tanımlayıcı pozitif kriterlerin yer alması sağlanması istenerek metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı olarak revize edilmesi önerilmiştir ve görüş birliğiyle kabul edilmiştir.

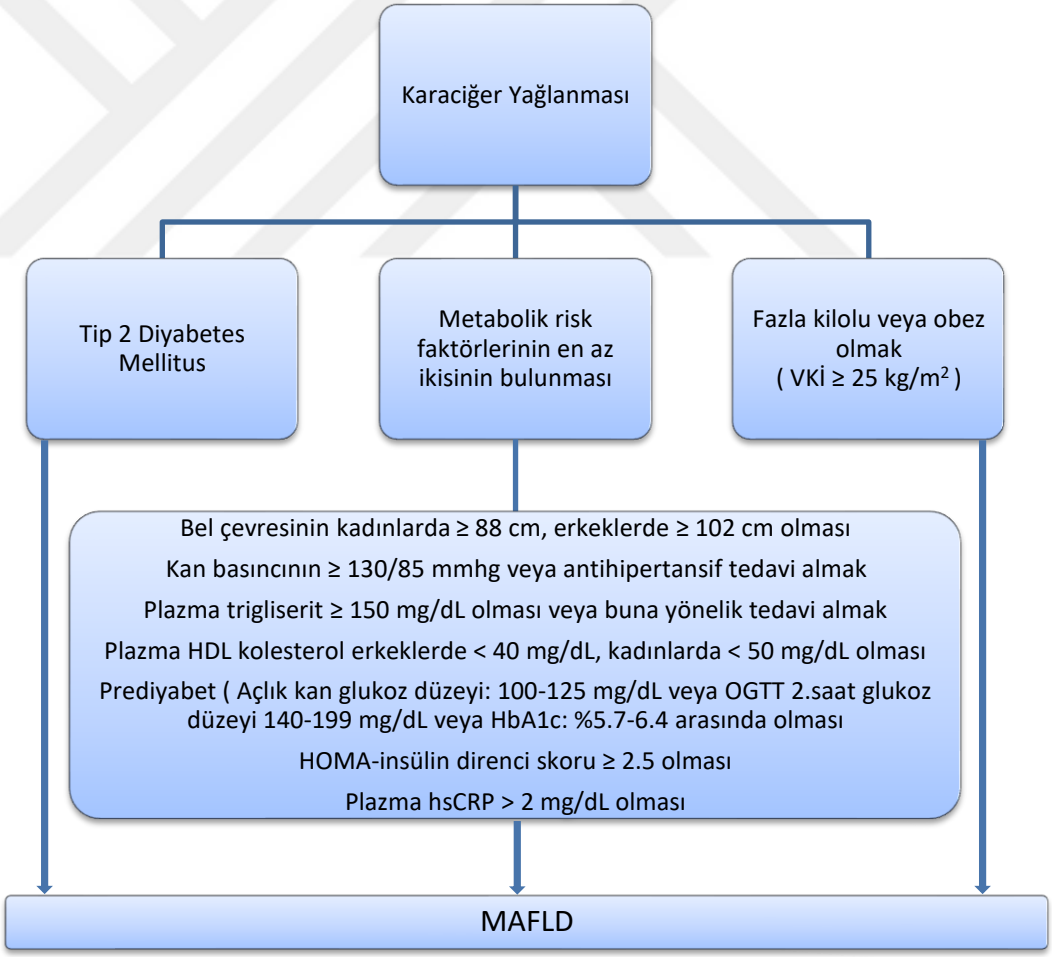
Tablo 2.1. Sekonder Hepatosteatoz Nedenleri

Sekonder Hepatosteatoz Nedenleri
• Lipit metabolizması bozuklukları • İlaçlar (Amiodarone, Tamoksifen, Metotreksat, Kortikosteroidler vb.) • Abetalipoproteinemi • Hipobetalipoproteinemi • Ailesel kombine hiperlipidemi • Wilson Hastalığı • Glikojen depo hastalıkları • Weber–Christian sendromu • Lipodistrofi • Total parenteral nütrisyon • Hepatit C enfeksiyonu • Ciddi kilo kaybı • Çölyak hastalığı • Çevresel Toksisiteler

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

- Aşırı kilolu olmak veya obezite (VKİ ≥ 25 kg/m2)
- Tip 2 diyabetes mellitus
- Metabolik disfonksiyon gösteren kriterlerden en az ikisinin bulunması

Şekil 2.1. MAFLD tanı kriterleri



Hastalarda karaciğer yağlanması saptanması için radyolojik olarak abdominal ultrasonografide (USG) herhangi bir derecede yağlanma saptanması veya diğer görüntüleme yöntemlerinde belirlenen eşik değerin üzerinde yağlanma saptanmış olması gereklidir. Karaciğer biyopsisinde ise histolojik olarak hepatositlerin %5'inden fazlasında yağlanma saptanması yeterlidir.

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) kronik karaciğer hastalıklarına yol açan en sık sebeplerden birisidir. Özellikle batı ülkelerinde düşük fiziksel aktivite ve yüksek kalorili yiyeceklerin tüketiminde artış gibi yaşam koşullarındaki değişikliklere bağlı olarak diyabetes mellitus, obezite, insulin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik hastalıkların prevalansı artmakta ve alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığı prevalansını artırmaktadır. Alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığı basit steatozdan, alkol-dışı steatohepatit (NASH) ve fibrozisin ilerleyici formları olan karaciğer sirozu, hepatoselüler karsinom, karaciğer yetersizliği gibi geniş bir spektrumda karşımıza çıkmaktadır. [3]

Karaciğerde steatoz ile ilgili değişikliklerle ilgili ilk gözlemler 1836 yılında Thomas Addison tarafından tanımlanmıştır. [4] 1979 yılında Adler ve Shaffner tarafından non-alkolik hastalarda, alkolik hepatite benzer biçimde histolojik patern gösteren "yağlı karaciğer hepatiti" tanımlandı. [5] Bu tanımlamadan bir yıl sonra ise Ludwig tarafından "alkol-dışı steatohepatit (NASH)" terminolojisi tanımlandı. [6] Obezite, diyabet ve hiperlipidemi gibi komorbiditeleri olan 20 hastadan oluşan küçük bir grupta nedeni bilinmeyen şekilde karaciğerlerinde steatoz saptanmıştı. Bu hastaların karaciğer biyopsilerinde ise lobüler hepatit, fokal nekroz ve karışık inflamatuar infiltratlar ve Mallory cisimcikleri gibi alkolik hepatit ile uyumlu histolojik görünüm mevcuttu. Bu iki hastalık arasındaki histolojik benzerlik sonucu yalancı(pseudo) alkolik hepatit, alkol benzeri hepatit, diyabetik hepatit gibi tanımlamalar kullanıldı. 1986 yılında ise Schaffner tarafından ilk kez alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) terimi kullanılmıştır. [7]

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı prevalansı son yıllarda yaşam tarzı alışkanlıklarında meydana gelen değişikliklere bağlı olarak hızla artmaktadır.[8]

Özellikle batı ülkelerinde karbonhidrat ve yağdan zengin diyetler, yüksek kalorili yiyecek ve içecekler ve hareketsiz yaşamla birlikte ülkemizde ve dünyada hızla artmaya devam etmektedir.

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının fibrozisin ileri evrelerine kadar asemptomatik olması ve karaciğer biyopsisi dışında spesifik ve duyarlılığı yüksek bir tanı yöntemi olmaması prevalans ve insidans çalışmalarında zorluk oluşturmaktadır.[9] Kronik karaciğer hastalıklarının en sık sebebidir, karaciğer transplantasyonun en sık ikinci sebebidir ve yakın gelecekte karaciğer transplantasyonunun en sık sebebi olması beklenmektedir. [10][11]

NAFLD prevalansı global olarak şu an %25 olarak tahmin edilmektedir. Yalnızda ABD'de 80 milyondan fazla NAFLD hastası bulunmaktadır. [12] NAFLD ileri yaşlarda ve erkeklerde daha sık görüldüğüne dair bulgular mevcuttur. [13] Hastaların artan obezite ve tip 2 diabetes mellitus oranları göz önüne alındığında ve bununla metabolik hastalıkların eşlik ettiği yaşlanan bir nüfusla birleştiğinde, NAFLD prevalansının 2030 yılında kadar 100 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. [14]

Türkiye'de 2007-2016 yılları arasında 10 yıllık bir dönemin incelendiği ve 2021 yılında yayınlanan araştırmaya göre Türkiye'de NAFLD genel prevalansı %48.3 olarak bulunmuştur. NAFLD prevalansının en yüksek olduğu grup >50 yaş (%65.6) olmuştur. Erkek cinsiyet (%64.0) ve VKİ >25 kg/m2 (%63.5) olan kişilerde NAFLD prevalansı yüksek bulunmuştur. Yıllara göre prevalans incelendiğinde ise 2007-2010 yılları arasında %43.5, 2011-2013 yılları arasında %47.6 ve son olarak 2014-2016 yılları arasında %53.1 saptanmış olup artış oranı %22 olmuştur. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de prevalans artmaktadır. [15]

2.1.3 PATOGENEZ

NAFLD genetik faktörlerin, hormonların ve beslenme faktörlerinin karmaşık bir biçimde etkileşimi sonucu meydana gelen metabolik bir bozukluk olarak kabul görmektedir. [16]

NAFLD üzerinde farklı yolları etkileyerek hastalık patogenezinde etkili olan

birçok genetik faktör bulunmuştur. Genetik faktörler içerisinde en yaygın gösterilmiş olan PNPLA3'teki (rs738409[G], I148M'yi kodlayan) bir alel, hepatik yağ seviyelerinde artış ve hepatik inflamasyon ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. [17][18] Hepatik yağ içeriğindeki farklılıklara katkıda bulunan genetik varyantları belirlemek için Hispanik, Afrika kökenli Amerikalı ve Avrupa kökenli Amerikalı bireylerden oluşan bir popülasyonda eş anlamlı olmayan dizi varyasyonlarının (n = 9,229) genom içeren çalışmada PNPLA3'teki (rs738409[G], I148M'yi kodlayan) bir alel, artan hepatik yağ seviyeleri ve hepatik inflamasyon ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Alel, NAFLD için en duyarlı grup olan Hispaniklerde en yaygındı; karaciğer yağ içeriği, PNPLA3 rs738409[G] homozigotlarında taşıyıcı olmayanlara göre iki kattan daha yüksekti. Bu nedenle, PNPLA3'teki varyasyon, hepatik yağ içeriğinde ve NAFLD duyarlılığında genetikle ilgili ve bireyler arası farklılıklara katkıda bulunduğu gösterilmiştir. [18] Bunun dışında NAFLD için anahtar rol oynadığı düşünülen genlerden bir diğeri ise TM6SF2 E167K'dir. Aynı şekilde hepatik yağ artışında ve fibrozis sürecinde etkili olduğu gösterilmiştir. [19] Bunlar dışında birçok genin etkili olduğu öne sürülmekle birlikte etkisi ön planda gösterilmiş olan genler için GCKR rs780094, NCAN rs2228603, TM6SF2 COL13A1 rs1227756, MBOAT7 rs641738 sayılabilir. [20]

Hiperinsülinemi ve insülin direnci NAFLD patofizyolojisinde en önemli mekanizmalardan birisidir. Normal koşullar altında pankreas beta hücreleri dolaşımdaki glikoz seviyesine yanıt olarak insülin salgılarlar. İnsülin, yağ dokusu da dahil olmak üzere birçok metabolik doku üzerinde etkilidir. Hepatositlerde insülinin glikojen depolanması, glikoneogenez inhibisyonu ve de novo lipogenezin aktivasyonu olmak üzere üç temel görevi vardır. NAFLD olan hastalarda artmış adiposit lipolizi ve bunun sonucunda hepatik alım için serbest yağ asitlerinin artışı, hepatik glikojen depolanmasının azalması ve glikoneogenez artışı sonucu insülin direnci gelişir. Bir diğer ihtimale göre hiperinsülinemi sonucu hepatik de novo lipogenez artışı gözlenir. Her ihtimalde net etki olarak artmış intrahepatik lipit birikimi (steatoz) görülür. Artan lipit yükü adipoz dokuda dolaşır ve adipositlerin zaten azalmış olan lipit depolama kapasitesiyle birlikte lipit damlacığı olarak birikir. Hepatositlerde lipit damlacıklarının içinde nötral lipitlerin uyum sağlayamaması sonucu hücreler lipotoksik biyoaktif lipitlere maruz kalır. Lipotoksisite, insülin yolağını daha da bozar ve oksidatif hasar oluşur ve çeşitli yollarla inflamasyonu

teşvik eder. Bu mekanizmaların NAFLD tüm evreleri için etkili olduğu düşünülmektedir. [16]

NAFLD patogenezinde beslenmenin rolü çok büyüktür. Aşırı kalori alımı, doymuş yağ açısından zengin bir beslenme düzeni ve karbonhidrattan zengin beslenme düzeninin hepatik yağ artışında ve NAFLD patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. [21] [22][23] Yine aynı şekilde fruktoz tüketiminde artışın hepatik steatozda etkili olduğuna dair bulgular mevcuttur. [24] [25] Yine yüksek kırmızı ve/veya işlenmiş et tüketiminin hem NAFLD hem de insülin direnci ile ilişkisi olduğunu gösterilmiştir. [26] Bu çalışmalar ile hepatik yağ artışında beslenmesinin rolü gösterilmiş ancak mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.1.4 EVRELEME

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı basit steatoz, non-alkolik steatohepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom olmak üzere dört farklı şekilde karşımıza çıkabilir. NAFLD prevalansı %25 iken, NASH prevalansının %2-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Siroz ve hepatoselüler karsinom ise karaciğer transplantasyonu endikasyonuna yol açan sebeplerdir. [27]

Karaciğer hücreleri olan hepatositlerin %5'inde fazlasında trigliserit birikmesiyle karakterize hepatosteatoz NAFLD ilk evresi olarak kabul edilmektedir. NAFLD'daki steatoz genellikle mikroveziküler ve makroveziküler steatozun karışımı olarak görülmektedir. Gerçek mikroveziküler steatoz nadiren görülür. [28] Hepatik steatoz genellikle benign karakterlidir ve kendini sınırlayan bir durum olarak kabul edilmektedir ancak buna rağmen bazı hastalarda NASH progresyonu görülebilir. [27]

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının ilerleyici formu olan NASH steatozun yanı sıra spesifik histolojik özelliklerine göre karakterize edilir. Bu histolojik özellikler arasında fibrozis ile birlikte olan ve olmayan hepatoselüler balonlaşma dejenerasyonu ve lobüler inflamasyon olarak sayılabilir. Bu histolojik değişiklikler karaciğerde genellikle asiner zon 3'te meydana gelir ancak fibrozisin ilerleyen dönemlerinde asiner lokalizasyon kaybı ve parankimal yeniden şekillenme meydana gelebilir. [28] NASH tanısında gerekli olmayan ancak diğer görülen morfolojik bulgular ise mikrogranülom, asiner lipogranülom, apoptotic cisimler,

megamitokondri, periselüler ve perivenüler fibrozis olarak sayılabilir. Lobüler inflamatuar infiltratlar genellikle lenfositler (Esas olarak T hücreleri) olmak eozinofil, makrofaj ve daha az sıklıkla nötrofil içerirler. NASH %10-29 aralığında 10 yıllık bir süreçte daha ileri bir evre olan karaciğer sirozuna ilerleyebilir. [29] 10 yıllık karaciğer biyopsisi takibinin yapıldığı bir çalışma grubunda ise non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına sahip hiçbir hastada NASH veya siroza progresyon olmamıştır. [30]

Hepatik fibrozis, kronik karaciğer hastalıklarına bağlı olarak meydana gelen hepatosit hasarına yanıt olarak tekrarlayan yara iyileşmesinin bir sonucu olarak gelişmektedir. Karaciğer fibrozisinde temel sorun tekrarlayan hepatosit hasarı sonucunda ekstraselüler matriks proteinlerinin üretim ve tüketim dengesinde meydana gelen bozulmadır. Hepatositlerin fibrillar kollajenler dahil olmak üzere ekstraselüler matriks proteinlerini kullanması sonucunda ekstraselüler proteinler aşırı birikir ve hepatik mimaride bozulma gerçekleşir. Bu hücrelerde kollajen 1, kollajen 3, kollajen 4, fibronektin, laminin, elastin, undulin, hyaluronan ve proteoglikan gibi ekstraselüler proteinlerde artış saptanmıştır. [31]

Primer karaciğer kanseri dünyada en sık görülen altıncı kanserdir ve kanser ölümlerine en büyük ikinci katkıyı yapan. Karaciğer kanserleri içerisinde en yaygın histoloji (yaklaşık %80) parankimal bir tümör olan hepatosellüler karsinomdur (HCC). [32] ABD merkezli 4406 hepatoselüler karsinom hastasının incelendiği başka bir çalışmada ise etiyoloji olarak NASH %59 olarak saptanmıştır. [33] Yine NASH ile ilişkili karaciğer sirozu olan hastalarda hepatoselüler karsinom kümülatif insidansı ise %2.4-%12.8 aralığında saptanmıştır. [34]

Batı dünyasında artan diyabetes mellitus, obezite gibi metabolik hastalıklar ve azalan HCV insidansına bağlı olarak hepatoselüler karsinomun en önemli sebebi NAFLD olarak görülmektedir. [35] Hepatoselüler karsinom daha çok ileri fibrozis ve siroza bağlı olarak gelişse de siroz gelişmeyen NAFLD hastalarında da gelişebilmektedir. Hepatoselüler karsinom tanılı 162 hasta araştırılmış ve NAFLD olan hasta grubunda hastaların önemli bir kısmında siroz bulgusu olmadığı görüldü. NAFLD siroz yokluğunda bile HCC için bir risk faktörü oluşturabilir. [36] Bunun yanında karaciğer sirozu olan NASH grubu hepatoselüler karsinom için en büyük risk grubunu oluşturmaya devam etmektedir. [37]

2.1.5 HASTALIK ŞİDDETİ VE FİBROZİS

NAFLD hastalık şiddeti ve fibrozis evrelemesi için NASH Clinical Research Network Patoloji Komitesi tarafından geliştirilen yarı-nicel bir puanlama sistemi NAFLD etkinlik puanı (NAS) yaygın olarak kullanılmaktadır. NAFLD etkinlik puanı (NAS), Brunt ve arkadaşları tarafından 1999 yılında önerilen orijinal derecelendirme sisteminin revize edilmesi ve NASH derecelerini gösteren steatoz, balonlaşma dejenerasyonu ve inflamasyon bulgularının kombine edilmesiyle oluşturulmuştur. [38] NAS steatoz (0-3), hepatoselüler balonlaşma(0-2) ve lobüler(asiner) inflamasyon(0-3) derecelerine göre 0 ile 8 arasında bir değer vermektedir. NAS klinik olarak sıklıkla kullanılmana karşın, NASH tanısı için histopatolojik duyarlılığı %57, özgüllüğü ise %95 olarak bulunmuştur. [39] NAS skorlamasında kullanılan eşik değerin hastalık şiddetini yansıtma konusunda tam korelasyon sağlamaması ve patologların değerlendirmelerinde farklı histopatolojik değerlendirmeleri bulunması sebebiyle European Fatty Liver Inhibition of Progression (FLIP) tarafından hepatosteatoz(S), aktivite(A) ve fibroz(F) içeren SAF skoru geliştirilmiştir. [40] SAF skorlamasında diğer skorlamadan temel farkı hepatik balonlaşma ve inflamasyon için steatoz derecesinden ayrı bir değerlendirme yapılmasıdır. SAF skorunda steatoz (0-3), hepatoselüler balonlaşma ve lobüler inflamasyonu gösteren aktivite(0-4) ve fibrozis(0-4) yer almaktadır. NAFLD aktivitesi histolojik olarak hafif (A<2 ve/veya F<2) ve ciddi (A>2 ve/veya F>2) olarak ikiye ayrılmıştır. Obezitesi bulunan 679 hastalık bir çalışmada NASH hastalarının tamamı A>2 olarak görüldü ve A<2 olan hiçbir hastada NASH saptanmadı. [40]

2.1.6 DOĞAL SEYİR

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) artmış mortalite riski ile ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır. 2018 yılında yapılan ve toplamda 498501 hasta ve 24234 ölüm içeren 14 çalışmanın dahil edildiği araştırmada NAFLD olan hastaların, olmayanlara kıyasla tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun yanında kardiyovasküler hastalık ve kanser mortalitesi ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Sonuç olarak NAFLD kardiyovasküler hastalık ve kanser mortalitesi ile ilişkili olmaması yanında tüm nedenlere bağlı olarak artmış mortalite ile ilişkilidir. [41]

420 hastanın takip edildiği bir çalışmada ortalama 7.6 [0.1-23.5 yıl] yıl takip edilen NAFLD hastasında genel popülasyona göre mortalite daha yüksek bulundu. 21 (%5) hastada siroz gelişti ve 13 (%3.1) hastada karaciğer komplikasyonları gelişti. Karaciğer komplikasyonları gelişen hastaların birisi karaciğer transplantasyonu, diğer ikisi ise hepatoselüler karsinom ile sonuçlandı. [42] Yine 42 hastanın karaciğer biyopsiyle değerlendirildiği bir çalışmada 36.ayda bakılan karaciğer biyopsi örneklerinde başlangıçta basit steatoz olan 13 hastanın 2'sinde (%15) normal karaciğer bulguları, 3'ünde %23) basit steatoz, 5'inde (%39) borderline NASH ve 3'ünde (%3) NASH gelişti. Başlangıçta borderline NASH olan 22 hastanın 4'ünde basit steatoz, 13'ünde (%59) borderline NASH, 5'inde (%23) NASH gelişti. Başlangıçta NASH bulunan 17 hastada 10'unde NASH bulguları devam ederken, 1 hastada basit steatoza gerileme görüldü. Genel olarak ise 14 (%27) hastada fibrozis ilerlemesi, 25'inde (%48) aynı bulgular ve 13'ünde (%25) fibrozis gerilemesi vardı. Vücut kitle indeksi ve bel çevresi fibrozis ile ilişkili bulunmuştur. [43] Yine karaciğer biyopsisi ile tanı konulmuş 36 NAFLD hastası medyan 27 [6.32-35.3] yıl takip edilmiş ve 9 (%25) hastaya siroz ve 5 (%14) hastaya hepatoselüler karsinom tanısı konulmuştur. Hepatoselüler karsinom tanısı alanlar hastanın tümü daha önce siroz tanısı aldı. NAFLD olan hasta grubunda ölüm oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksekti. [44]

NAFLD hastalarının büyük bir kısmında basit benign ve kendini sınırlayan bir evre olan steatoz olarak görülmektedir. Benign olarak değerlendirilmesine karşın bazı hastalarda fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinoma progresyon olabilir. [45] [46]

2.1.7 TANI

NAFLD hastalarının büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Fizik muayenelerinde en sık görülen klinik bulgu hepatomegalidir. NAFLD metabolik sendromun en az bir tanesinde sahip olan tüm hastalarda şüphelenilmelidir. Karaciğer biyopsisinin histopatolojik değerlendirmesi tanı için hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisinin pahalı, invaziv ve potansiyel komplikasyonlara neden olabilmesi sebebiyle hasta tanı ve takibi için kullanılmasında zorluk oluşturmaktadır. Aynı zamanda hastalığın giderek artan prevalansı sebebiyle de karaciğer biyopsi takibinin her hasta için yapılabilmesi olası

gözükmemektedir. Bu sebeple hastalık evrelemesi ve karaciğer biyopsisi yapılması gereken hastaların belirlenmesi için non-invaziv, basit ve kapsayıcı yöntem arayışları devam etmektedir. [47]

Ultrason elastografisine dayalı olarak kullanılan yeni görüntüleme yöntemleri ile geleneksel yöntemlere göre karaciğer fibrozisini değerlendirmede göre daha iyi hassasiyet ve daha iyi özgülük olabileceği düşünülmektedir. Bu yöntemlerle hasta açısından ağrısız ve hızlı, klinisyen açısından ise yüksek doğruluk ve tekrarlanabilir olması sebebiyle oldukça kabul edilebilir durmaktadır. Bu non-invaziv yöntemlerle steatoz derecesi, hastalık şiddeti ve karaciğer fibrozisi değerlendirmesinin çok daha iyi yapılması hedeflenmektedir. Buna karşılık şu an için bu görüntüleme yöntemleri pahalıdır ve kolay ulaşılabilir değildir, henüz yaygınlaşmamıştır ve belli merkezlerde yer almaktadır. [48], [49]

2.1.8 TEDAVİ

Yaşam tarzı değişiklikleri NAFLD tedavisinde ilk seçenek tedavidir. Ancak önemli NASH fibrozisi (≥ F2) veya NASH gelişme riskinin artması durumunda farmakolojik tedavi de düşünülmelidir. Bu nedenle, en son Avrupa kılavuzu, NASH olan hastaların ve NASH progresyonu için risk faktörlerinin (> 50 yıl, T2DM, transaminazemi, biyopside belirgin inflamasyon) değerlendirilmesini ve tedavide uzmanlaşmış bir bölümde farmakoterapi ile takibini önermektedir. Şu an NAFLD ve NASH tedavisi konusunda birçok çalışma yapılmasına karşın henüz NASH üzerinde resmi olarak onaylanmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. [50]

Yaşam tarzı değişikliği NAFLD tedavisinde etkilidir. [51] Vücut ağırlığının %7 ve üzerindeki kilo kaybı, histolojik NASH değişikliklerini azaltır, ancak daha küçük bir kilo kaybı da steatoz derecesini azaltır. %10 ve daha üzerinde kilo kaybı ise hastaların çoğunda fibrozisin gerilemesine neden olur. [52] Benzer şekilde, hemen hemen tüm fiziksel aktivite ve egzersiz biçimleri, NAFLD olan hastalarda çeşitli NASH parametrelerinde biraz iyileşmeye yol açar. Karaciğer hasarı üzerindeki olumlu etkilere ek olarak, kilo kaybı genellikle NAFLD olan hastalarda yaşam kalitesini artırır. [53]

Yoğun araştırmalara rağmen NASH'i tedavi etmek için henüz resmi olarak

onaylanmış bir ilaç bulunmamaktadır [3, 4]. Bu nedenle, spesifik tedavi önerileri vermek zordur. NAFLD ve NASH tedavisinde liraglutid, obetikolik asit ve elefibranor gibi preparatlar araştırılmaya devam etmektedir. Ek olarak, antidiyabetik ürünler ve spesifik anti-enflamatuvar, antiapoptotik veya antifibrotik etkileri olan ilaçlar gibi çok sayıda başka preparat da test edilmektedir. [54]

Yapılan bir meta-analizde kilo kaybı, tiazolidindionlar (özellikle pioglitazon) ve antioksidanlar en kapsamlı şekilde değerlendirildi. Hastalarda kilo kaybı oldukça güvenliydi ve NASH üzerinde histolojik iyileşme görüldü ancak hastaların yarısından fazlası hedef kilolarına ulaşamadı. Tiazolidindionlar (Pioglitazon), steatoz ve enflamasyonu iyileştirdi, ancak önemli kilo artışına neden oldu. Antioksidanlar çelişkili sonuçlar verdi ve ilacın türü ve dozu, süresi, yaşam tarzı müdahalesinin uygulanması açısından heterojendi. Diğer ajanlar arasında, pentoksifilin, telmisartan ve L-karnitin, NASH'de en az 1 randomize kontrollü çalışmada karaciğer histolojisini iyileştirdi; çoklu doymamış yağ asidi (PUFA), NAFLD'ın biyokimyasal ve radyolojik belirteçlerini iyileştirdi. Diğer yaklaşımlar ise olumsuz sonuçlar verdi. [55] Yine 2016 yılında yapılan başka bir meta-analizde toplam 44 çalışma (n = 3802) incelenmiş ve plasebo ile karşılaştırıldığında, obetikolik asit (OCA) fibrozu önemli ölçüde iyileştiren tek ilaç iken, pentoksifilin istatistiksel anlamlılık olmaksızın fibroz üzerinde iyileşme gösterdi. Sadece tiazolidindion (TZD) ve E vitamini kullanımı NASH üzerinde inflamasyonun azalmasında önemli bir artışa neden olurken, OCA, TZD ve E vitamini NAS, steatoz, balonlaşma ve inflamasyon sonuçları dahil olmak üzere diğer sonuçları önemli ölçüde iyileştirdi. Histolojik sonuçları iyileştirmede metformin ve pentoksifilin düşük kanıt düzeyi, e vitamini, tiazolidindion ve obetikolik asit ise yüksek kanıt düzeyi bulunmuştur. [56] Bariyatrik cerrahi ile NASH üzerinde iyileşme sağlandığına dair çalışmalar mevcuttur. Hastalarda sağlanan kilo kaybı ve insülin duyarlılığının artışına bağlı iyileşme sağlandığı düşünülmektedir. [57]

Artan talep ve NASH patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, yeni tedavilerin geliştirilmesinde bir artışa yol açmıştır. Belirli bir hastada farmakoterapiyi baskın patojenik yola göre uyarlamak ve kombinasyon tedavisi kullanmak, muhtemelen NASH hastalarının tedavisinde gelecekteki yönü temsil edecektir.

2.2 KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Avrupa'da ilk insan ortotopik karaciğer transplantasyonu Sir Roy Calne tarafından 1968'de Cambridge'de gerçekleştirildi, [58] ilk başarılı insan karaciğer naklinden bir yıl sonra ise Amerika Birleşik Devletleri'nde Thomas Starzl tarafından karaciğer transplantasyonu bildirilmiştir.[59], [60]O zamandan beri karaciğer transplantasyonu hızla gelişti ve akut karaciğer yetersizliği için standart tedavi haline geldi. Ayrıca tüm etiyolojilere bağlı kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda başarılı bir şekilde uygulanmaya başlandı ve hayatta kalma oranları son yıllarda önemli ölçüde iyileşmiştir. [60] Bu karaciğer transplantasyonunda gerçekleşen başarının yeni immünsupresif tedavi protokolleri, cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve karaciğer transplantasyonu sonrası komplikasyonlarının erken tanınması ve yönetimine bağlı olduğu düşünülmektedir. [61]

Karaciğer transplantasyonu akut karaciğer yetersizliği, son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gelişen hastalarda endikedir. Bunların içerisinde en yaygın bilinen sebebi sirozdur. Hastalarda varis kanaması, asit, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom gibi semptomlar ortaya çıktığında transplantasyon merkezlerine sevki sağlanmalıdır. [60]

Fulminan hepatik yetersizliği bulguları olan, karaciğer hastalığına bağlı yaşamı tehdit eden sistemik bulguları olan ve daha yaygın olarak hepatik ensefalopati, asit, hepatoselüler karsinom, portal hipertansiyona bağlı varis kanaması, hepatorenal sendrom veya karaciğer hastalığına bağlı metabolik bozuklukları olan hastalar transplantasyon açısından değerlendirilir. Sirozun komplikasyonları genellikle etkili bir şekilde yönetilebilirken, hastalığın seyrine bağlı olarak hastaların transplantasyon gereksinimi nakil merkezi tarafından yapılan detaylı bir değerlendirme sonucunda belirlenir. Transplantasyon için onay verilen hastalar ulusal nakil listelerine alınmaktadır. Son dönem karaciğer hastalığında kullanılan MELD (Model for End Stage Liver Disease) skoruna göre nakil listesinde hasta önceliği belirlenmektedir. [62][60]

Tablo 3.1 Karaciğer transplantasyonu endikasyonları

Karaciğer transplantasyonu endikasyonları
•Fulminan hepatik yetersizliği
•Dekompanse siroz bulguları (Asit, hepatik ensefalopati, sentetik disfonksiyon, hepatoselüler karsinom, refrakter varis kanaması, portal hipertansif gastropati
•Kronik karaciğer hastalığının sistemik komplikasyonları (Hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon)
•Karaciğer ilişkili sistemik hastalıklar
•Primer hiperoksalüri
•Familyal amiloidozis
•A_1 antitripsin eksikliği
•Wilson hastalığı
•Glikojen depo hastalıkları
•Tirozinemi
•Üre-siklus enzim eksiklikleri

Dünyada karaciğer transplantasyonun en sık sebebi HCV'dir. [63] Türkiye'de karaciğer transplantasyonun en sık sebebi ise HBV'dir. NASH karaciğer transplantasyonu için ABD'de en sık ikinci sebeptir. [64] ABD'de yapılan bir araştırmada 65 yaş üstünde HCC dışı karaciğer transplantasyonunun en sık sebebi NASH bulunmuştur. [65] Hem HCV tedavisinde etkili antivirallerin kullanılması ve HCV'ye bağlı sirozda düşüş sağlanması hem de artan metabolik hastalıklara bağlı NASH prevalansında artış sebebiyle yakın gelecekte ABD'de karaciğer transplantasyonunun en sık sebebi olması beklenmektedir. [66]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği Karaciğer Hastalıkları polikliniğinde takipli hastaların poliklinik dosyaları, hastanenin kullandığı hasta takip sistemi ve e-nabız üzerinden ulaşılan veriler retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 141 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın yapılabilmesi için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.05.2022 tarihli 187 karar numaralı onay alınarak çalışma gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri olarak karaciğer polikliniğimizde dosya takibinde olan hastalar içerisinde 18 yaş ve üzerinde olan, karaciğer transplantasyonu üzerinden en az 6 ay geçmiş olan, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri de dahil olmak üzere çalışmamızda analizini yapacağımız değerlendirme verilerine sahip olan hastalar belirlenmiştir. Hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları ve diğer klinik demografik verileri arasında 3 aydan fazla süre olan hastalar dahil edilmemiştir. 18 yaşın altında olan hastalar, karaciğer transplantasyonu sonrası 6 ayını henüz doldurmamış olan hastalar ve klinik, laboratuvar veya görüntüleme verileri eksik veya aralarında 3 aydan fazla zaman geçmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalar yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel çevresi, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi tanılarına sahip olması, alkol kullanımı, karaciğer görüntülemesi(USG, BT veya MRI), transplantasyon etyolojisi, transplantasyon sonrası geçen süre ve kullanılan immünsupresif tedavi protokolü(kullanılan ajan ve kullanım süreleri), transplantasyon sonrası biyokimya değerleri; aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin, albümin, protrombin zamanı (INR), platelet düzeyi, FIB-4(Hasta yaşı, AST ve ALT düzeyleri ve trombosit sayısı ile hesaplanır) ile analiz edilmiştir.

Hastalar MAFLD kriterlerini karşılayan ve karşılamayan olarak incelenmiş ve MAFLD olan ve MAFLD olmayan iki grup olarak incelenerek MAFLD prevalansı ve MAFLD varlığına etki eden faktörler istatiksel olarak incelenmiştir.

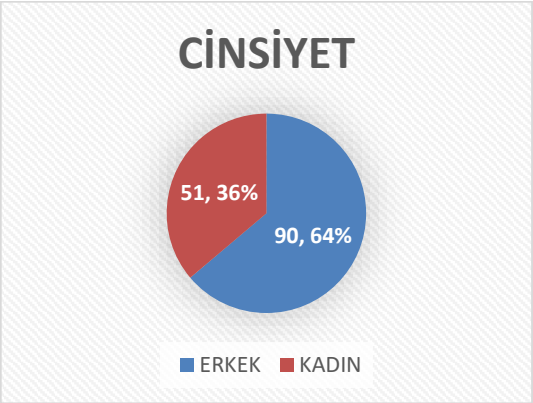
İstatistiksel Yöntem

Çalışma verileri IBM SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin dağılımının normal dağılıp dağılmadığına bakılmıştır. Tanımlayıcı analizler parametrik veriler için ortalama ve standart sapma, non-parametrik dağılım gösteren veriler için ortanca ve minimun-maximum olarak verilmiştir. Çalışma grupları arasındaki farkların analizi için T testi veya Mann Whitney testi kullanılmıştır. Nominal veriler ki kare testi ile karşılaştırılmıştır. Çok değişkenli (multivariate) analizde, önceki tek değişkenli analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak MAFLD varlığına etki eden bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

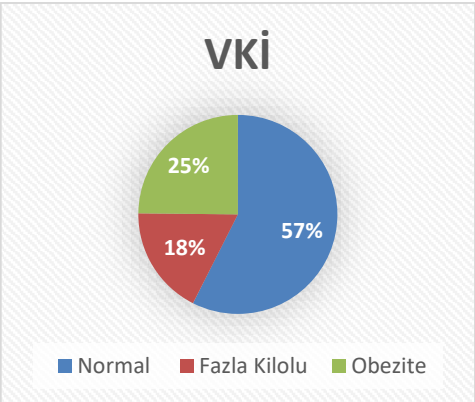
Çalışmaya 90 erkek (%63.8), 51 kadın (%36.2) olmak üzere toplam 141 hasta dahil edildi. (Şekil 4.1) Hastalar yaş dağılımı olarak incelendiğinde yaş aralığı 19 ile 78 [median 58] yaş arasındaydı.

Şekil 4.1: Hastaların cinsiyet olarak dağılımı



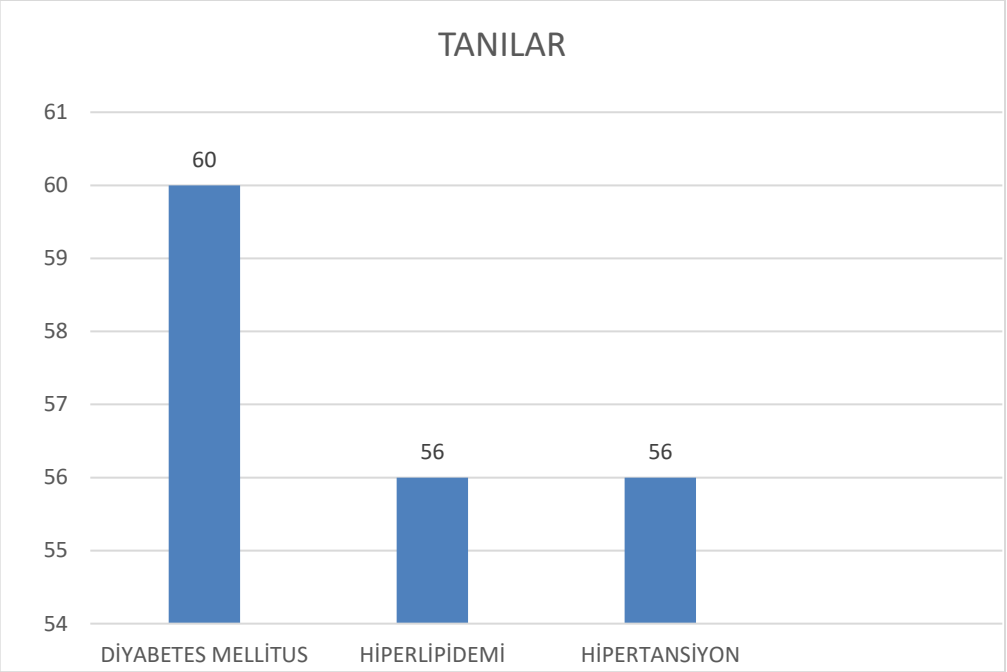
Hastaların vücut kitle indeksi 14.8-42.6 kg/m^2 [median 27] arasındaydı, VKİ<25 kg/m^2 olan ve normal kilolu olarak değerlendirilen 81 (%57.4), VKİ 25-30 kg/m^2 aralığında olan ve fazla kilolu olarak değerlendirilen 25 (%17.7), VKİ≥30 kg/m^2 ve obezite olarak değerlendirilen 35 (%25) hasta bulunmaktaydı. (Şekil 4.2)

Şekil 4.2 Hastaların VKİ dağılımı

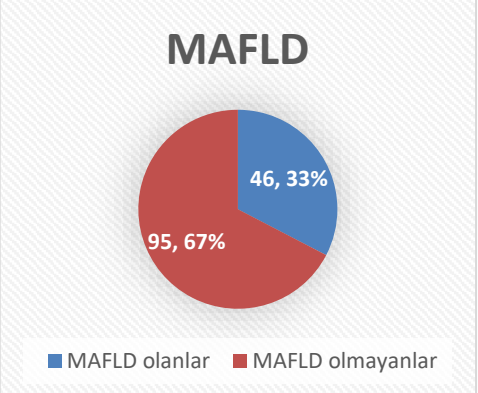


Hastalarda diyabetes mellitus tanısı olan hasta sayısı 60 (%42.6), hipertansiyon tanısı olan hasta sayısı 56 (%39.7), hiperlipidemi tanısı olan 56 (%39.7) idi. (Şekil 4.3) Prediyabet olarak değerlendirilen kriterlere sahip olan hasta sayısı ise 43 (%30.5) olarak görüldü. Hastaların bel çevresi 57-149 cm [median 98.50] aralığında değişmekteydi. MAFLD kriterlerini sağlayan 46 (%32.6) hasta bulunmaktaydı. (Şekil 4.4)

Şekil 4.3 Hastaların metabolik hastalık tanıları dağılımı



Şekil 4.4. MAFLD olan ve olmayan hastaların dağılımı

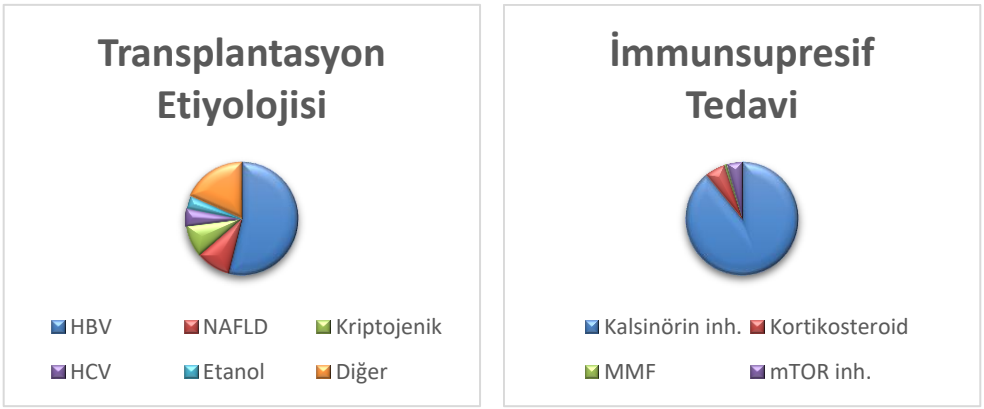


Hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde albümin 2.2-5.4 mg/dL [median 4.4], AST 7-120 U/L [median 20], ALT 5-96 U/L [median 17], trigliserit 46-1054 mg/dL [median 126], HDL kolesterol 6-127 mg/dL [median 44], platelet 49-527 x103/mm3 [median 186], glukoz 70-397 mg/dL [median 105] aralığında değişmekteydi.

Hastaların transplantasyon yaşları 6-71 [median 52] olarak değişmekteydi. Transplantasyon sonrasında geçen süre [64.3±41.1 ay] olarak değişmekteydi. Transplantasyon sonrasında kullandığı immünsupresif protokolü incelendiğinde ise kalsinörin inhibitörleri (Takrolimus / Siklosporin) kullanan hasta sayısı 124 (%87.9), kortikosteroid kullanan hasta sayısı 8 (%5.7), MMF kullanan hasta sayısı 1 (%0.7), mTOR inhibitörü kullanan hasta sayısı 6 (%4.3) olarak değişmekteydi.

Hastaların transplantasyon etiyoloji incelendiğinde HBV hastası 76 (%53.9), NAFLD hastası 14 (%9.9), kriptojenik karaciğer sirozu hastası 13 (%9.2), HCV hastası 7 (%5), etanol 5(%3.5), diğer tanılar ise 26 (%18.4) kişiydi.

Şekil 4.5. Hastaların a. transplantasyon etiyolojisi ve b. kullanılan immünsupresif tedaviler



Hastaların transplantasyon öncesi VKİ mean±SD 26.76±5.41 kg/m2 olarak değişmekteydi. Transplantasyon öncesi fazla kilolu hasta sayısı 35 (%31.3), obez hasta sayısı 30 (%21.3), transplantasyon öncesi diyabetes mellitus tanısı olan hasta sayısı 39 (%27.7), MAFLD olan hasta sayısı ise 17 (%12.1) idi.

Tablo 4.1 Tüm hastaların demografik özellikleri

Parametre	**n=141**
Yaş, median [min-max], yıl	58 [19-78]
Cinsiyet, erkek/kadın, n (%)	90 (63.8) / 51 (36.2)
VKİ, median [min-max], kg/m^2	27 [14.8-42.6]
Fazla kilolu, VKİ 25-30 kg/m^2, n (%)	25 (42.6)
Obezite, VKİ ≥ 30 kg/m^2, n (%)	35 (24.8)
Diyabetes mellitus, n (%)	60 (42.6)
Hipertansiyon, n (%)	56 (39.7)
Trigliserit ≥ 150 mg/dL, n (%)	56 (39.7)
Bel çevresi*, median [min-max] cm	98.50 [57-149]
Albümin, median [min-max] mg/dL	4.4 [2.2-5.4]
AST, median [min-max] U/L	20 [7-120]
ALT, median [min-max] U/L	17 [5-96]
Trigliserit, median [min-max] mg/dl	126 [46-1054]
HDL kolesterol, median [min-max] mg/dL	44[6-127]
Platelet, median [min-max] x10^3/mm^3	186 [49-527]
Glukoz, median [min-max] mg/dL	105 [70-397]
Prediyabet, n (%)	43 (%30.5)
MAFLD, n (%)	46 (%32.6)
İmmünsupresif tedavi	
Kalsinörin inhibitörleri (Takrolimus/Siklosporin), n (%)	124 (84.7)
Kortikosteroid, n (%)	8 (5.7)
MMF, n (%)	1 (0.7)
mTOR inhibitörleri, n (%)	6 (4.3)
Transplantasyon ile ilişkili parametreler	
Transplantasyon yaşı, median [min-max] yıl	52 [6-71]
Transplantasyon sonrası geçen süre, mean±SD, ay	64.3 ± 41.1
Etiyoloji, n (%)	
HBV	76 (53.9)
NAFLD	14 (9.9)
Kriptojenik	13 (9.2)
HCV	7 (5)
Etanol	5 (3.5)
Diğer	26 (18.4)
Transplantasyon öncesi VKİ, , mean±SD, kg/m^2	26.76 ± 5.41
Transplantasyon öncesi fazla kilolu VKİ 25-30 kg/m^2, n (%)	35 (31.3)
Transplantasyon öncesi obezite VKİ ≥ 30 kg/m^2 , n (%)	30 (21.3)
Transplantasyon öncesi diyabetes mellitus, var/yok, n (%)	39 (27.7)
Transplantasyon öncesi MAFLD varlığı, n (%)	17 (12.1)

*Transplantasyon öncesi n=112 hastanın VKİ verisi mevcuttu.

MAFLD olan ve olmayan hastalar iki ayrı grup olarak incelendiğinde MAFLD olan hasta sayısı 46 (%32.6), MAFLD olmayan hasta sayısı 95 (%67.4) idi.

MAFLD olan grupta yaş aralığı 19-78 yıl [median 60] arasında, MAFLD olmayan grupta ise 21-75 yıl [median 57] arasındaydı. İki grup arasında istatiksel olarak anlamlı kabul edilen fark bulunmamıştır. (p=0.068) MAFLD olan hastalar 32 (%69.6) erkek, 14 kadın (%30.4), MAFLD olmayan hastalar ise 58 (%61.1) erkek, 37 (%38.9) kadından oluşmaktaydı. Hastaların cinsiyet dağılımı arasında iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı kabul edilen fark bulunmamıştır (p=0.324).

MAFLD olan hastaların VKİ 17.2-42.6 kg/m2 [median 28.1] arasında, MAFLD olmayan hastaların ise VKİ 14.8-38 kg/m2[median 26] arasındaydı. MAFLD olan grupta fazla VKİ 25-30 kg/m2 aralığında olan ve fazla kilolu olarak değerlendirilen hastaların sayısı 22 (%15.6), VKİ>30 kg/m2 olan ve obezite olarak değerlendirilen hasta sayısı 17 (%12) idi. MAFLD olmayan grupta ise VKİ 25-30 kg/m2 aralığında olan ve fazla kilolu olarak değerlendirilen hastaların sayısı 38(%26.9), VKİ>30 kg/m2 olan ve obezite olarak değerlendirilen hasta sayısı 18 (%12.7) idi. İki grup VKİ açısından değerlendirildiğinde istatiksel olarak anlamlı kabul edilen fark bulunmuştur (p=0.003). Her iki grupta obezite olan hastalar arasında istatiksel anlamlı kabul edilen fark bulunmuştur (p=0.02).

MAFLD olan grupta 25 (%54.3) hastada tip 2 diyabetes mellitus, 26 (%18.4) hastada hipertansiyon, 26 (%56.5) hastada hiperlipidemi tanısı mevcuttu, MAFLD olmayan grupta ise 35 (%36.8) hastada diyabetes mellitus, 30 (%21.2) hastada hipertansiyon, 30 (%31.6) hastada ise hiperlipidemi tanısı mevcuttu. Her üç hastalık grubunda istatiksel olarak anlamlı fark bulundu. Her iki grupta tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan hastalar için p=0.049, hipertansiyon ve hiperlipidemi tanısı olan hastalar için p=0.005 olarak bulundu. Prediyabet olarak kabul edilen hastalar MAFLD grubunda 18 (%66.7), MAFLD olmayan grupta ise 25 (%36.8) kişiydi. İstatiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark bulundu (p=0.008).

MAFLD olan grupta bel çevresi 88-149 cm [median 102] arasında, MAFLD olmayan grupta ise 57-116 cm [median 93.7] arasındaydı. İstatiksel olarak her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu (p=0.002).

Tablo 4.2 MAFLD olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Parametreler	**MAFLD var, n=46**	**MAFLD yok, n=95**	**p**
Yaş, median [min-max], yıl	60 [19-78]	57 [21-75]	0.068
Cinsiyet, erkek/kadın, n (%)	32(69.6)/14(30.4)	58(61.1)/37(38.9)	0.324
VKİ, median [min-max], kg/m^2	28.1[17.2-42.6]	26[14.8-38]	**0.003**
Fazla kilolu, VKİ 25-30 kg/m^2, n (%)	22 (15.6)	38 (26.9)	0.378
Obezite, VKİ ≥ 30 kg/m^2, n (%)	17 (12)	18 (12.7)	**0.020**
Diyabetes mellitus, n (%)	25 (54.3)	35 (36.8)	**0.049**
Hipertansiyon, n (%)	26 (18.4)	30 (21.2)	**0.005**
Trigliserit ≥ 150 mg/dL, n (%)	26 (56.5)	30 (31.6)	**0.005**
Bel çevresi*, median [min-max] cm	102 [88-149]	93.7 [57-116]	**0.002**
Albümin, median [min-max] mg/dL	4.5 [2.6-5.2]	4.4 [2.2-5.4]	0.298
AST, median [min-max] U/L	22.5 [11-120]	19 [7-98]	0.121
ALT, median [min-max] U/L	21 [5-90]	16 [5-96]	**0.013**
Trigliserit, median [min-max] mg/dl	156 [62-1054]	109 [46-384]	**0.000**
HDL kolesterol, median [min-max] mg/dL	40 [25-77]	45 [6-127]	**0.014**
Platelet, median [min-max] x10^3/mm^3	184.5 [74-518]	195 [49-527]	0.783
Glukoz, median [min-max] mg/dL	120 [77-397]	100.5 [70-281]	**0.006**
Prediyabet, n (%)	18 (66.7)	25 (36.8)	**0.008**
İmmünsupresif tedavi			
Kalsinörin inhibitörleri (Takrolimus/Siklosporin), n (%)	42 (91.3)	82 (86.3)	0.394
Kortikosteroid, n (%)	3 (6.5)	5 (5.3)	0.716
MMF, n (%)	0 (0)	1 (1.1)	0.674
mTOR inhibitörleri, n (%)	1 (2.2)	5 (5.3)	0.664
Transplantasyon ile ilişkili parametreler			
Transplantasyon yaşı, median [min-max] yıl	55.5 [13-71]	51 [6-70]	0.097
Transplantasyon sonrası geçen süre, mean±SD, ay	66.2 ± 37	63.5 ± 43	0.439
Etiyoloji, n (%)			
HBV	25 (54.3)	51 (53.7)	0.941
NAFLD	9 (19.6)	5 (5.3)	**0.014**
Kriptojenik	2 (4.3)	11 (11.6)	0.222
HCV	2 (4.3)	5 (5.3)	0.815
Etanol	2 (4.3)	3 (3.2)	0.661
Diğer	6 (13)	20 (21.1)	0.250
Transplantasyon öncesi VKİ, mean±SD, kg/m^2	27.9 ± 5.9	26.1 ± 5.0	0.095
Transplantasyon öncesi VKİ 25-30 kg/m^2, n (%)	12 (31.6)	23 (31.1)	0.957
Transplantasyon öncesi VKİ ≥ 30 kg/m^2, n (%)	12 (31.6)	18 (24.3)	0.412
Transplantasyon öncesi diyabetes mellitus, var/yok, n (%)	18 (39.1)	21 (22.1)	**0.034**
Transplantasyon öncesi MAFLD varlığı, n (%)	10 (21.7)	7 (7.4)	**0.014**

MAFLD olan ve MAFLD olmayan hastaların biyokimyasal parametreleri incelenmiş ve Tablo 4.4'te belirtilmiştir. Her iki grup istatiksel olarak karşılaştırıldığında ALT (p=0.013), trigliserit (p=0.000), HDL kolesterol (p=0.014) ve glukoz (p=0.006) düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuş; albümin (p=0.298), AST (p=0.121) ve platelet (p=0.783) düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

MAFLD olan grupta 42 (%91.3) hasta kalsinörin inhibitörü, 3 (%6.5) hasta kortikosteroid, 1 (%2.2) hasta ise mTOR inhibitörü kullanmaktaydı. MAFLD olmayan grupta ise 82 (%86.3) hasta kalsinörin inhibitörü, 5 (%5.3) hasta kortikosteroid, 1 (%1.1) hasta MMF ve 5 (%5.3) hasta ise mTOR inhibitörü kullanmaktaydı. İmmünsupresif tedavi protokolü her iki grupta istatiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Transplantasyon etiyolojisi her iki grupta karşılaştırıldığında sadece NAFLD ilişkili karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda istatiksel anlamlı fark bulundu. (p=0.014) Diğer etiyolojilerde, transplantasyon yaşı, transplantasyondan itibaren geçen süre ve transplantasyon öncesi VKİ arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

MAFLD olan grupta transplantasyon öncesi diyabetes mellitus tanısı olan hasta sayısı 18 (%39.1), transplantasyon öncesi MAFLD olan hasta sayısı ise 10 (%21.7) idi. MAFLD olmayan grupta ise transplantasyon öncesi diyabetes mellitus tanısı mevcut olan hasta sayısı 21 (%22.1), transplantasyon öncesi MAFLD olan hasta sayısı ise 7 (%7.4) idi. Her iki grup istatiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur. (Transplantasyon öncesi diyabetes mellitus için p=0.034, transplantasyon öncesi MAFLD için p=0.014 bulunmuştur.)

Tablo 4.3 Çok değişkenli (Multivariate) Analiz

Parametreler	**OR**	**%75 CI**	**p**
Posttransplant DM	24.3	1.01-584	**0.049**
Pretransplant DM	0.52	0.02-11.5	0.682
Vücut kitle indeksi	1.05	0.87-1.26	0.575
Hipertansiyon	13.4	1.57-114.6	**0.018**
Trigliserit ≥ 150 mg/dL	4.57	0.26-80.4	0.299
Bel çevresi	1.12	1.0-1.23	**0.034**
ALT	1.02	0.98-1.06	0.299
Trigliserit mg/dL	1.01	0.99-1.04	0.092
HDL mg/dL	0.96	0.89-1.05	0.461
Glukoz mg/dL	1.0	0.98-1.01	0.866
Transplantasyon yaşı, yıl	1.01	0.92-1.11	0.717

Lojistik regresyon analizinde MAFLD gelişimine etki eden faktörler olarak posttransplant tip 2 diyabetes mellitus tanısı varlığı, hipertansiyon varlığı ve bel çevresinde artış saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD), 2020 yılında 22 ülkeden katılan ve konu ile ilgilenen uzmanların görüş birliğiyle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı yerine kullanılması önerilen yeni bir tanımlamadır. [1] MAFLD tanımlamasının metabolik disfonksiyonu daha iyi yansıttığı ve hastalık patogenezini daha iyi açıkladığı düşünülmektedir. MAFLD tanısının objektif verilerle konulabilmesi ve alkol kullanımı ve diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlanması gerekmediği için daha kapsayıcı olması avantajlarıdır. Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı terminolojisinin 2020 yılında önerilmiş olması sebebiyle bu tanı kriterleri ile yapılan araştırmalar kısıtlıdır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile yapılan çalışmalar daha fazla olduğu için çalışmamızdaki veriler posttransplant hastalarda yapılmış olan NAFLD verileri ile karşılaştırılmıştır.

MAFLD prevalansı son yıllarda yaşam koşullarında değişikliklere bağlı olarak artmaktadır. MAFLD ilişkili karaciğer sirozuna bağlı karaciğer transplantasyonu sayısı hızla artmakta ve artan metabolik hastalık prevalansına bağlı olarak yakın gelecekte karaciğer transplantasyonun en sık sebebi olması beklenmektedir. [67] MAFLD'ın çok yeni bir terminoloji olması ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların metabolik hastalıklar açısından yüksek riskli olması sebebiyle çalışmamızda karaciğer transplantasyonu yapılan hastalardaki MAFLD prevalansının ve MAFLD varlığına etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar hem öncesinde var olan metabolik hastalık ilişkili tanılarına hem de transplantasyon sonrasında takiplerinde kullanılan immünsupresif tedavi protokolü ve diğer faktörlere bağlı olarak metabolik hastalıklar ve karaciğer yağlanması için yüksek risk altındadır. Karaciğer transplantasyonu öncesinde non-alkolik steatohepatit (NASH) olan hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrasında nüks sık görülmektedir ve bu hastalarda karaciğer fibrozisinin hızlı ilerlediğine dair çalışmalar mevcuttur. [68][69] Karaciğer transplantasyonu sonrasında MAFLD prevalansının bilinmesiyle farkındalığın artması ve buna etki eden faktörlerin belirlenmesiyle hasta takiplerinde hastaların MAFLD açısından daha iyi değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastalarda metabolik risk faktörlerinin tespit edilip, değerlendirilmesi hem greft hem hasta sağ kalımını

arttırıp, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede de azalma olması beklenmektedir.

Çalışmamıza hastanemiz gastroenteroloji kliniği karaciğer hastalıkları polikliniğimizde takipli olan 141 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 141 hastanın 46'sında (%32.6) MAFLD saptanmıştır. 2016 yılında yayınlanan ve 729 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde global NAFLD prevalansı %25.24 olarak bulunmuştur, en yüksek yaygınlık Orta Doğu ve Güney Amerika kıtasında görülürken, en düşük prevalansın ise Afrika kıtasında olduğu görülmüştür. [8] 2018 yılında yapılan NASH ve buna bağlı ekonomik sonuçlarının araştırıldığı başka bir çalışmada ise ABD'de 18 yaş üzerinde 2017 yılında NASH insidansının 232.000 olduğu tahmin edilmiştir.[70] Literatürde prevalans çalışmaları değerlendirildiğinde tüm dünyada NAFLD prevalansı artmaya devam etmektedir. ABD'de 2005 yılında %15 olan NAFLD prevalansı 2016 yılında %25 olarak saptanmıştır. (1) Benzer şekilde 2019 yılında yayınlanan ve Çin'de 2008-2018 arasında 392 araştırmanın incelendiği bir meta-analizde NAFLD prevalansında %18'den %29'a artış olduğu görülmüştür. [71] NAFLD prevalansındaki artış konuya verilen önemi artırmış ve literatürdeki konuyla ilgili çalışma sayısını artırmıştır.

2019 yılında yayınlanan ve 588 karaciğer transplantasyonu yapılan hastanın 10 yıllık takibinin incelendiği bir çalışmada NAFLD'a bağlı transplantasyon yapılan hastalarda hepatosteatoz saptanan hasta %77.6, diğer etiyolojilere bağlı transplantasyon yapılan hastalarda ise %44.7 olarak görülmüştür.[72] 2021 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada ise 2020 yılında değişen terminolojiye bağlı olarak prevalans çalışması yapılmış ve 1710 hastanın olduğu çalışmada NAFLD prevalansı %37.1, MAFLD prevalansı ise %39.1 saptanmıştır. [73] NAFLD prevalansı artış göstermekle birlikte değişen terminolojiye bağlı bir prevalans değişikliği olmadığı görülmüştür. Ülkemizden 8 merkezin katılımıyla yapılan bir çalışmada MAFLD prevelansı % 45.5 saptanmıştır. [74] Bizim çalışmamızda MAFLD prevalansı genel popülasyon ile yapılan prevalans oranları ile uyumlu ancak transplantasyon yapılan hastalarda yapılan NAFLD veya NASH prevalans oranlarından farklıdır. Çalışmamızdaki hasta sayısının literatürdeki çalışmalara göre az olması ve tek merkezli olması, takip süresinin daha kısa olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda MAFLD olan hastalar 32 erkek ve 14 kadından oluşurken, MAFLD olmayan hastalar ise 58 erkek ve 37 kadından oluşmaktadır. Çalışmamızda cinsiyet ve yaş açısından her iki grup değerlendirildiğinde anlamlı istatiksel bir fark bulunmamıştır. Literatür

bulguları değerlendirildiğinde erkeklerde ve ileri yaşlarda daha sık olduğuna dair bazı çalışmalar mevcuttur. [75][76]

Çalışmamızda MAFLD olan ve MAFLD olmayan her iki grupta diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi incelenmiş ve her üç tanı için de gruplar arasında istatiksel anlamlı fark bulunmuştur. 2020 yılında yapılan NAFLD ve metabolik risk faktörleri üzerine yapılan bir meta-analizde NAFLD ile tip 2 diyabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyon ciddi karaciğer hastalığı ile ilişkili bulundu. Tip 2 diyabetes mellitus için 10 yıl boyunca takip edilen toplamda 22.8 milyon kişinin yer aldığı 12 çalışmadan alınan veriler değerlendirilmiştir. Prognostik bir faktör olarak obezitenin (VKİ≥30 kg/m2) meta-analizine toplam 19.3 milyon kişinin yer aldığı 14 çalışma dahil edilmiş ve medyan 13.8 yıl boyunca takip edilen hasta verileri yer almıştır. Obezite, ciddi karaciğer hastalığı riskinde orta derecede bir artışla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca lipit anormalliklerinin olduğu ve hipertrigliseridemi saptanan ve hipertansiyonun her ikisinin de bağımsız olarak ciddi karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar saptanmıştır. [77] 20 ülkeden 80 çalışmanın ve toplam 49.419 tip 2 DM tanılı hastanın değerlendirildiği başka bir meta-analizde T2DM'li hastalar arasında NAFLD global prevalansı %55.5 olarak bulunmuştur. Avrupa'da yapılan araştırmalarda en yüksek prevalans bildirilmiştir. (%68,0 [62.1-73.0%]). Yine aynı çalışmada NASH prevalansı %37.3, ileri fibrozis prevalansı ise %17 olarak bulunmuştur. [78] Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi olan hastalarda MAFLD daha sık saptanmış olup literatür ile uyumludur. Yine aynı şekilde prediyabet ve insülin direnci olan hastalar çalışmamızda incelenmiş ve prediyabet kriterleri karşılayan hasta grubunda prediyabet kriterlerini karşılamayan hasta grubuna göre istatiksel anlamlı fark bulunmuştur. (p=0.008) Prediyabet ve insülin direnci NAFLD için en önemli risk faktörlerinden birisi olarak kabul edilmektedir ve bizim de çalışmamız literatür bilgisi ile uyumludur.

Çalışmamızda hastalar biyokimyasal parametrelere göre incelenmiş ve MAFLD olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında ALT, trigliserit, HDL kolesterol açısından istatiksel anlamlı fark bulunurken, AST, albümin, platelet açısından istatiksel anlamlı fark bulunmamıştır. 125 tip 2 DM hastasının yer aldığı bir çalışmada 125 hastada ultrasonografi, 98 hastada ise karaciğer biyopsisi ile NAFLD kanıtlanmış ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu hastaların

%78'inde NASH saptanmış ve yüksek ALT seviyesi ve NASH arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. (p=0.044). Aynı çalışmada HDL ile ilişkisi gösterilememiştir. (p=0.079) [79] Hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyi literatürde birçok çalışmada NAFLD ile ilişkili bulunmuştur. [80] [81][82] Diğer biyokimya parametrelerinde ise literatürde ilişkisi gösterilen çalışmalar bulunmakla birlikte kanıt düzeyleri düşüktür. Bizim çalışmadaki sonuçlarımız literatür bulguları ile uyumludur.

Hastaların bel çevresi ve vücut kitle indeksi MAFLD olan ve MAFLD olmayan her iki grupta karşılaştırılmış ve istatiksel anlamlı fark bulunmuştur. 2015 yılında yapılan bir çalışmada karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış 43 NASH hastası MRG ile takip edilmiş ve çalışma süresi boyunda 10 hastada vücut kitle indeksinde en az %5'lik bir azalma gözlenmiş. VKİ en az %5 azalan hastalar, çalışmadaki diğer hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde (p=0.03) karaciğer yağlanmasına azalma gösterilmiştir. [83] 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada vücut kitle indeksinde artış ile NAFLD arasında pozitif korelasyon gösterilmiş ve VKİ 30-39 kg/m2 olan kişilerde NAFLD prevalansı %65, VKİ 40-59 kg/m2 olan kişilerde ise NAFLD prevalansı %85 olarak gösterilmiştir. [84] Bizim de çalışmamızda hastalar vücut kitle indeksi normal, yüksek kilolu ve obezite olarak üç grupta incelenmiş ve obezite olan hasta grubunda istatiksel olarak anlamlı olarak MAFLD daha fazla saptanmıştır. Yine benzer şekilde bel çevresinde artış olan hastalarda MAFLD prevalansı istatiksel olarak daha anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur. Çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda hastaların transplantasyon sonrasında kullandığı immünsupresif tedavi protokolleri incelenmiş ve kullanılan immünsupresif tedaviler her iki grupta karşılaştırıldığında istatiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine çalışmamızda transplantasyon yapılan yaş ve transplantasyon sonrası geçen süre incelenmiş ve istatiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalar transplantasyon etiyolojisi açısından incelenmiş ve NASH'e bağlı karaciğer sirozuna bağlı yapılan transplantasyon için istatiksel anlamlı fark bulunmuştur. (p=0.014)

2013 yılında 170 post-transplant hastanın 2 yıl takibini içeren çalışmada NAFLD %32.9 olarak saptanmıştır. Hastalarda post-transplant dönemde kullanılan kortikosteroid dozuyla NAFLD prevalansı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

(p=0.014) [85] 2011 yılında 252 post-transplant hastayla yapılan başka bir çalışmada ise NAFLD dışındaki karaciğer etiyolojisi ile post-transplant NAFLD prevalansı arasında ilişki gösterilemedi. Hastalarda kullanılan immünsupresif tedavi protokolü (siklosporin, takrolimus, sirolimus veya steroidler) prevalans üzerinde etkisi gösterilemedi. [86] 2015 yılında 548 karaciğer transplantlı hastanın ve 2360 posttransplant karaciğer biyopsisinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada hepatosteatoz prevalansı 10 yıllık bir takipte %47.6 olarak saptanmıştır. Post-transplant dönemdeki faktörlerin çok değişkenli analizinde yüksek vücut kitle indeksi (p<0.001), yüksek serum trigliserit düzeyi (p<0.001), alkol tüketimi (p=0.005) ve tip 2 diyabetes mellitus (p=0.048) steatoz ile anlamlı ilişkisi gösterildi. Aynı çalışmada post transplant dönemde kullanılan immünsupresif tedavi protokolü ile sağkalım ile ilişkili olmayan hepatosteatoz arasında ilişki bulunmuştur. Hastalarda kullanılan immünsupresif tedavinin tip 2 diyabetes mellitus ve insülin direncine bağlı olarak hepatosteatoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. [87]

Çalışmamızda transplantasyon öncesindeki diyabetes mellitus ve MAFLD olan grupta istatiksel anlamlı fark bulunmuştur. Hastalar çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde MAFLD gelişime etki eden faktörler olarak Tip 2 diyabetes mellitus varlığı, hipertansiyon varlığı ve bel çevresinde artış olması saptanmıştır.

Çalışmamızın tek merkezli ve az hasta ile yapılmış olması, retrospektif olarak hasta verilerinin incelenmesi ve hasta takip süresinin sınırlı olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Karaciğer transplantasyonu yapılan spesifik bir hasta grubunun incelenmesi, MAFLD yeni bir terminoloji olması ve literatürde bu isimlendirme ile çalışmaların kısıtlı olması, MAFLD olan ve olmayan her iki grup karşılaştırıldığında genel olarak literatür ile uyumlu bulguların elde edilmesi çalışmamızı önemli kılmaktadır.

6. SONUÇ

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar metabolik hastalıklar ve metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı açısından risk altındadırlar. Bu hastalar metabolik hastalıklar ve bu durumu gösteren belirteçler açısından yakından takip edilmelidir. Bizim de çalışmamızda transplantasyon sonrası tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon ve bel çevresinde artış MAFLD varlığının bağımsız prediktörleri olarak saptanmıştır. Transplantasyon sonrası kullanılan immünsupresif tedavi protokolü ve diğer biyokimyasal parametreler ile MAFLD arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu konuda yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmalar MAFLD prevalansında etkili olan faktörlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Hastalarda kronik karaciğer hastalığına progresyonun ve kardiyovasküler risk artışına sebep olacak faktörlerin engellenmesiyle hasta mortalite ve morbiditesinde azalma olması sağlanabilir.

.

KAYNAKLAR

[1] M. Eslam *et al.*, "A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement," *J Hepatol*, vol. 73, no. 1, pp. 202–209, Jul. 2020, doi: 10.1016/J.JHEP.2020.03.039.

[2] T. Huang, J. Behary, and A. Zekry, "Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management," *Intern Med J*, vol. 50, no. 9, pp. 1038–1047, Sep. 2020, doi: 10.1111/IMJ.14709.

[3] A. D. Burt, C. Lackner, and D. G. Tiniakos, "Diagnosis and Assessment of NAFLD: Definitions and Histopathological Classification," *Semin Liver Dis*, vol. 35, no. 3, pp. 207–220, Aug. 2015, doi: 10.1055/S-0035-1562942.

[4] Addison, "Observations on fatty degeneration of the liver," *Guys Hosp Rep*, 1836.

[5] M. Adler and F. Schaffner, "Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients," *Am J Med*, vol. 67, no. 5, pp. 811–816, 1979, doi: 10.1016/0002-9343(79)90740-X.

[6] Ludwig, "Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease," *Mayo Clin Proc*, vol. 55, no. 7, pp. 434–438, 1980.

[7] F. SCHAFFNER and H. THALER, "Nonalcoholic fatty liver disease," *Prog Liver Dis*, vol. 8, pp. 283–298, 1986.

[8] Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Fazel, L. Henry, and M. Wymer, "Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes," *Hepatology*, vol. 64, no. 1, pp. 73–84, Jul. 2016, doi: 10.1002/HEP.28431.

[9] N. Chalasani *et al.*, "The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases," *Hepatology*, vol. 67, no. 1, pp. 328–357, Jan. 2018, doi: 10.1002/HEP.29367.

[10] Z. M. Younossi *et al.*, "Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades," *Gut*, vol. 69, no. 3, pp. 564–568, Mar. 2020, doi: 10.1136/GUTJNL-2019-318813.

[11] W. R. Kim *et al.*, "OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver," *Am J Transplant*, vol. 18 Suppl 1, pp. 172–253, Jan. 2018, doi: 10.1111/AJT.14559.

[12] Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Fazel, L. Henry, and M. Wymer, "Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes," *Hepatology*, vol. 64, no. 1, pp. 73–84, Jul. 2016, doi: 10.1002/HEP.28431.

[13] E. M. Koehler *et al.*, "Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study," *J Hepatol*, vol. 57, no. 6, pp. 1305–1311, Dec. 2012, doi: 10.1016/J.JHEP.2012.07.028.

[14] C. Estes *et al.*, "Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030," *J Hepatol*, vol. 69, no. 4, pp. 896–904, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.

[15] B. Değertekin *et al.*, "The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade," *Turk J Gastroenterol*, vol. 32, no. 3, pp. 302–312, Mar. 2021, doi: 10.5152/TJG.2021.20062.

[16] R. M. Carr, A. Oranu, and V. Khungar, "Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management," *Gastroenterol Clin North Am*, vol. 45, no. 4, pp. 639–652, Dec. 2016, doi: 10.1016/J.GTC.2016.07.003.

[17] P. Pingitore *et al.*, "PNPLA3 overexpression results in reduction of proteins predisposing to fibrosis," *Hum Mol Genet*, vol. 25, no. 23, pp. 5212–5222, 2016, doi: 10.1093/HMG/DDW341.

[18] S. Romeo *et al.*, "Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease," *Nat Genet*, vol. 40, no. 12, pp. 1461–1465, Dec. 2008, doi: 10.1038/NG.257.

[19] P. Dongiovanni, S. Romeo, and L. Valenti, "Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis," *Biomed Res Int*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/460190.

[20] Q. M. Anstee and C. P. Day, "The genetics of NAFLD," *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 10, no. 11, pp. 645–655, Nov. 2013, doi: 10.1038/NRGASTRO.2013.182.

[21] F. Rosqvist *et al.*, "Overfeeding Polyunsaturated and Saturated Fat Causes Distinct Effects on Liver and Visceral Fat Accumulation in Humans," *Diabetes*, vol. 63, no. 7, pp. 2356–2368, Jul. 2014, doi:

10.2337/DB13-1622.
[22] M. Bortolotti *et al.*, “High protein intake reduces intrahepatocellular lipid deposition in humans,” *Am J Clin Nutr*, vol. 90, no. 4, pp. 1002–1010, Oct. 2009, doi: 10.3945/AJCN.2008.27296.
[23] E. A. Hernández *et al.*, “Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance,” *J Clin Invest*, vol. 127, no. 2, p. 695, Feb. 2017, doi: 10.1172/JCI89444.
[24] S. Chiu *et al.*, “Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials,” *European Journal of Clinical Nutrition 2014 68:4*, vol. 68, no. 4, pp. 416–423, Feb. 2014, doi: 10.1038/ejcn.2014.8.
[25] M. Chung, J. Ma, K. Patel, S. Berger, J. Lau, and A. H. Lichtenstein, “Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis,” *Am J Clin Nutr*, vol. 100, no. 3, pp. 833–849, Sep. 2014, doi: 10.3945/AJCN.114.086314.
[26] S. Zelber-Sagi *et al.*, “High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance,” *J Hepatol*, vol. 68, no. 6, pp. 1239–1246, Jun. 2018, doi: 10.1016/J.JHEP.2018.01.015.
[27] I. Pierantonelli and G. Svegliati-Baroni, “Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH,” *Transplantation*, vol. 103, no. 1, pp. E1–E13, Jan. 2019, doi: 10.1097/TP.0000000000002480.
[28] M. M. Yeh and E. M. Brunt, “Pathological features of fatty liver disease,” *Gastroenterology*, vol. 147, no. 4, pp. 754–764, Oct. 2014, doi: 10.1053/J.GASTRO.2014.07.056.
[29] C. K. Argo and S. H. Caldwell, “Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis,” *Clin Liver Dis*, vol. 13, no. 4, pp. 511–531, Nov. 2009, doi: 10.1016/J.CLD.2009.07.005.
[30] M. R. Teli,’ Oliver, F. W. James, A. D. Burt, M. K. Bennett,’ And, and C. P. Day, “The natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow-up study,” *Hepatology*, vol. 22, no. 6, pp. 1714–1719, Dec. 1995, doi: 10.1002/HEP.1840220616.
[31] R. Bataller and D. A. Brenner, “Liver fibrosis,” *J Clin Invest*, vol. 115, no. 2, pp. 209–218, 2005, doi: 10.1172/JCI24282.
[32] K. A. McGlynn, J. L. Petrick, and W. T. London, “Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability,” *Clin Liver Dis*, vol. 19, no. 2, pp. 223–238, May 2015, doi: 10.1016/J.CLD.2015.01.001.
[33] A. Sanyal, A. Poklepovic, E. Moyneur, and V. Barghout, “Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective,” *Curr Med Res Opin*, vol. 26, no. 9, pp. 2183–2191, Sep. 2010, doi: 10.1185/03007995.2010.506375.
[34] D. L. White, F. Kanwal, and H. B. El-Serag, “Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review,” *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 10, no. 12, 2012, doi: 10.1016/J.CGH.2012.10.001.
[35] Z. M. Younossi *et al.*, “Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009,” *Hepatology*, vol. 62, no. 6, pp. 1723–1730, Dec. 2015, doi: 10.1002/HEP.28123.
[36] J. Ertle *et al.*, “Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis,” *Int J Cancer*, vol. 128, no. 10, pp. 2436–2443, May 2011, doi: 10.1002/IJC.25797.
[37] M. S. Ascha, I. A. Hanouneh, R. Lopez, T. A. R. Tamimi, A. F. Feldstein, and N. N. Zein, “The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis,” *Hepatology*, vol. 51, no. 6, pp. 1972–1978, Jun. 2010, doi: 10.1002/HEP.23527.
[38] E. M. Brunt, C. G. Janney, A. M. di Bisceglie, B. A. Neuschwander-Tetri, and B. R. Bacon, “Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions,” *Am J Gastroenterol*, vol. 94, no. 9, pp. 2467–2474, Sep. 1999, doi: 10.1111/J.1572-0241.1999.01377.X.
[39] M. Hjelkrem, C. Stauch, J. Shaw, and S. A. Harrison, “Validation of the non-alcoholic fatty liver disease activity score,” *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 34, no. 2, pp. 214–218, Jul. 2011, doi: 10.1111/J.1365-2036.2011.04695.X.
[40] P. Bedossa *et al.*, “Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease,” *Hepatology*, vol. 60, no. 2, pp. 565–575, 2014, doi:

10.1002/HEP.27173.
[41] Y. Liu, G. C. Zhong, H. Y. Tan, F. B. Hao, and J. J. Hu, “Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis,” *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, p. 11124, Jul. 2019, doi: 10.1038/S41598-019-47687-3.
[42] L. A. Adams *et al.*, “The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study,” *Gastroenterology*, vol. 129, no. 1, pp. 113–121, 2005, doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.014.
[43] V. W. S. Wong *et al.*, “Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years,” *Gut*, vol. 59, no. 7, pp. 969–974, Jul. 2010, doi: 10.1136/GUT.2009.205088.
[44] K. Önnerhag, P. M. Nilsson, and S. Lindgren, “Increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer during long-term follow-up of patients with biopsy-proven NAFLD,” *Scand J Gastroenterol*, vol. 49, no. 9, pp. 1111–1118, 2014, doi: 10.3109/00365521.2014.934911.
[45] R. Pais, A. Pascale, L. Fedchuck, F. Charlotte, T. Poynard, and V. Ratziu, “Progression from isolated steatosis to steatohepatitis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease,” *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, vol. 35, no. 1, pp. 23–28, Jan. 2011, doi: 10.1016/J.GCB.2010.06.004.
[46] G. B. B. Goh and A. J. McCullough, “Natural history of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease,” *Dig Dis Sci*, vol. 61, no. 5, p. 1226, May 2016, doi: 10.1007/S10620-016-4095-4.
[47] A. Berzigotti *et al.*, “EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update,” *J Hepatol*, vol. 75, no. 3, pp. 659–689, Sep. 2021, doi: 10.1016/J.JHEP.2021.05.025.
[48] K. Pu *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 Gastroenterol*, vol. 19, no. 1, Apr. 2019, doi: 10.1186/S12876-019-0961-9.
[49] C. Cassinotto *et al.*, “Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy,” *Hepatology*, vol. 63, no. 6, pp. 1817–1827, 2016, doi: 10.1002/HEP.28394.
[50] G. Marchesini *et al.*, “EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease,” *J Hepatol*, vol. 64, no. 6, pp. 1388–1402, Jun. 2016, doi: 10.1016/J.JHEP.2015.11.004.
[51] E. Vilar-Gomez *et al.*, “Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis,” *Gastroenterology*, vol. 149, no. 2, pp. 367-378.e5, Aug. 2015, doi: 10.1053/J.GASTRO.2015.04.005.
[52] L. M. Glass *et al.*, “Total body weight loss of ≥ 10 % is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis,” *Dig Dis Sci*, vol. 60, no. 4, pp. 1024–1030, Apr. 2015, doi: 10.1007/S10620-014-3380-3.
[53] E. B. Tapper and M. Lai, “Weight loss results in significant improvements in quality of life for patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study,” *Hepatology*, vol. 63, no. 4, pp. 1184–1189, Apr. 2016, doi: 10.1002/HEP.28416.
[54] S. A. Townsend and P. N. Newsome, “Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease,” *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 46, no. 5, pp. 494–507, Sep. 2017, doi: 10.1111/APT.14210.
[55] G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, and G. Pagano, “A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease,” *Hepatology*, vol. 52, no. 1, pp. 79–104, Jul. 2010, doi: 10.1002/HEP.23623.
[56] R. Sawangjit *et al.*, “Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis,” *Medicine*, vol. 95, no. 32, Aug. 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000004529.
[57] G. Lassailly *et al.*, “Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients,” *Gastroenterology*, vol. 149, no. 2, pp. 379–388, Aug. 2015, doi: 10.1053/J.GASTRO.2015.04.014.
[58] R. Y. Calne and R. Williams, “Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases,” *Br Med J*, vol. 4, no. 5630, pp. 535–540, Nov. 1968, doi: 10.1136/BMJ.4.5630.535.
[59] “HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER : Transplantation.”

https://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/1967/07001/HOMOTRANSPLANTATION_OF_THE_LIVER.3.aspx (accessed Nov. 05, 2022).
[60] E. Association for the Study of the Liver, "EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation q," *J Hepatol*, 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.
[61] P. Dutkowski, O. de Rougemont, B. Müllhaupt, and P. A. Clavien, "Current and Future Trends in Liver Transplantation in Europe," *Gastroenterology*, vol. 138, no. 3, pp. 802-809.e4, Mar. 2010, doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.030.
[62] "Sci-Hub | Indications for Liver Transplantation. Gastroenterology, 134(6), 1764–1776 | 10.1053/j.gastro.2008.02.028." https://sci-hub.se/10.1053/j.gastro.2008.02.028 (accessed Nov. 05, 2022).
[63] I. Graziadei *et al.*, "Indications for liver transplantation in adults: Recommendations of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH) in cooperation with the Austrian Society for Transplantation, Transfusion and Genetics (ATX)," *Wien Klin Wochenschr*, vol. 128, no. 19, p. 679, Oct. 2016, doi: 10.1007/S00508-016-1046-1.
[64] R. J. Wong *et al.*, "Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States," *Gastroenterology*, vol. 148, no. 3, pp. 547–555, Mar. 2015, doi: 10.1053/J.GASTRO.2014.11.039.
[65] N. Kemmer *et al.*, "Nonalcoholic fatty liver disease epidemic and its implications for liver transplantation," *Transplantation*, vol. 96, no. 10, pp. 860–862, 2013, doi: 10.1097/01.TP.0000436723.59879.01.
[66] M. R. Charlton, J. M. Burns, R. A. Pedersen, K. D. Watt, J. K. Heimbach, and R. A. Dierkhising, "Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States," *Gastroenterology*, vol. 141, no. 4, pp. 1249–1253, 2011, doi: 10.1053/J.GASTRO.2011.06.061.
[67] Z. M. Younossi *et al.*, "Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 19, no. 3, pp. 580-589.e5, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.CGH.2020.05.064.
[68] Z. Galvin *et al.*, "Predictors of De Novo Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation and Associated Fibrosis," *Liver Transpl*, vol. 25, no. 1, pp. 56–67, Jan. 2019, doi: 10.1002/LT.25338.
[69] T. G. Cotter and M. Charlton, "Nonalcoholic Steatohepatitis After Liver Transplantation," *Liver Transpl*, vol. 26, no. 1, pp. 141–159, Jan. 2020, doi: 10.1002/LT.25657.
[70] Z. M. Younossi, R. Tampi, M. Priyadarshini, F. Nader, I. M. Younossi, and A. Racila, "Burden of Illness and Economic Model for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States," *Hepatology*, vol. 69, no. 2, pp. 564–572, Feb. 2019, doi: 10.1002/HEP.30254.
[71] F. Zhou *et al.*, "Unexpected Rapid Increase in the Burden of NAFLD in China From 2008 to 2018: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Hepatology*, vol. 70, no. 4, pp. 1119–1133, Oct. 2019, doi: 10.1002/HEP.30702.
[72] P. Narayanan *et al.*, "Recurrent or De Novo Allograft Steatosis and Long-term Outcomes After Liver Transplantation," *Transplantation*, vol. 103, no. 1, pp. E14–E21, Jan. 2019, doi: 10.1097/TP.0000000000002317.
[73] S. Ciardullo and G. Perseghin, "Prevalence of NAFLD, MAFLD and associated advanced fibrosis in the contemporary United States population," *Liver Int*, vol. 41, no. 6, pp. 1290–1293, Jun. 2021, doi: 10.1111/LIV.14828.
[74] Y. Y *et al.*, "The prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study," *Hepatology forum*, vol. 2, no. 2, 2021, doi: 10.14744/HF.2021.2020.0033.
[75] N. Chalasani *et al.*, "The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology," *Gastroenterology*, vol. 142, no. 7, pp. 1592–1609, 2012, doi: 10.1053/J.GASTRO.2012.04.001.
[76] J. Frith, C. P. Day, E. Henderson, A. D. Burt, and J. L. Newton, "Non-alcoholic fatty liver disease in older people," *Gerontology*, vol. 55, no. 6, pp. 607–613, Nov. 2009, doi: 10.1159/000235677.
[77] H. Jarvis *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 Med*, vol. 17, no. 4, Apr. 2020, doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1003100.
[78] Z. M. Younossi *et al.*, "The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis," *J Hepatol*, vol. 71, no. 4, pp. 793–801, Oct. 2019, doi: 10.1016/J.JHEP.2019.06.021.
[79] N. C. Leite *et al.*, "Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated factors," *Liver Int*, vol. 31, no. 5, pp. 700–706, May 2011, doi: 10.1111/J.1478-3231.2011.02482.X.
[80] A. P. DeFilippis *et al.*, "Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis," *Atherosclerosis*, vol. 227, no. 2, pp. 429–436, Apr. 2013, doi: 10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2013.01.022.
[81] J. Heeren and L. Scheja, "Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism," *Mol Metab*, vol. 50, Aug. 2021, doi: 10.1016/J.MOLMET.2021.101238.
[82] Y. Kawano and D. E. Cohen, "Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease," *J Gastroenterol*, vol. 48, no. 4, pp. 434–441, Apr. 2013, doi: 10.1007/S00535-013-0758-5.
[83] N. S. Patel *et al.*, "Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis," *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 13, no. 3, pp. 561-568.e1, Mar. 2015, doi: 10.1016/J.CGH.2014.08.039.
[84] R. Divella, A. Mazzocca, A. Daniele, C. Sabbà, and A. Paradiso, "Obesity, Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Adipocytokines Network in Promotion of Cancer," *Int J Biol Sci*, vol. 15, no. 3, pp. 610–616, 2019, doi: 10.7150/IJBS.29599.
[85] M. F. Sprinzl *et al.*, "Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation," *Transpl Int*, vol. 26, no. 1, pp. 67–74, Jan. 2013, doi: 10.1111/J.1432-2277.2012.01576.X.
[86] I. Laish, M. Braun, E. Mor, J. Sulkes, Y. Harif, and Z. ben Ari, "Metabolic syndrome in liver transplant recipients: Prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events," *Liver Transplantation*, vol. 17, no. 1, pp. 15–22, Jan. 2011, doi: 10.1002/LT.22198.
[87] I. Hejlova *et al.*, "Prevalence and risk factors of steatosis after liver transplantation and patient outcomes," *Liver Transplantation*, vol. 22, no. 5, pp. 644–655, May 2016, doi: 10.1002/LT.24393.