

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
VARLIĞININ, NON ALKOLİK YAĞLI PANKREAS HASTALIĞI
VE PANKREASIN FONKSİYON BOZUKLUĞU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Seçil YETKİN TATAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ

ZONGULDAK

2023

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
VARLIĞININ, NON ALKOLİK YAĞLI PANKREAS HASTALIĞI
VE PANKREASIN FONKSİYON BOZUKLUĞU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Seçil YETKİN TATAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ

ZONGULDAK

2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmemde katkısı olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şehmus ERTOP'a, eğitim sürecim boyunca tez çalışmamın planlaması ve yürütülmesinde her türlü desteği sağlayan, katkılarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ'a,

Eğitimime olan katkılarından dolayı tüm öğretim üyelerimize,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım her türlü zorlukta destek aldığım ZBEÜ İç Hastalıkları Anabilim Dalının değerli ve özverili araştırma görevlilerine,

Aynı zamanda tezime katkılarından dolayı Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Murat Bayav'a ve Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Cenk Murat Özer'e, tezimin birçok aşamasında bana yardım eden desteklerini asla esirgemeyen sevgili çalışma arkadaşım Anatomi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi sevgili Furkan Bodur'a ,

Beraber çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum tüm İç Hastalıkları anabilim dalına ait servisler ve C3 yoğun bakım dahil hemşire arkadaşlarım, personel arkadaşlarıma ve tıbbi sekreterlerimize ,

Beni bugünlere getiren, her daim varlıkları ile güç bulduğum, tüm eğitim ve meslek hayatım boyunca büyük bir özveri ile yanımda olan aileme, evlatları olmaktan büyük gurur duyduğum canım annem Selma YETKİN, biricik babam Nihat YETKİN ve sevgili abim Seçkin YETKİN'e,

Zonguldak'ın bana kazandırdığı en büyük şansım, can yoldaşım, her daim destekçim , sonsuz sevgisiyle hep yanımda olan en zor zamanlarda bile varlığıyla huzur veren canım eşim Fatih Paşa TATAR' a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Zonguldak, 2023

Dr. Seçil YETKİN TATAR

ÖZET

Seçil Yetkin Tatar, Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Varlığının, Non-Alkolik Yağlı Pankreas Hastalığı ve Pankreasın Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkisi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2023

Amaç: Günümüzde Obezite ve metabolik sendromun görülme sıklığının artışıyla birlikte Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) görülme sıklığı giderek artmaktadır. NAYKH günümüzde batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni olarak öne çıkmakta olup, son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilen önem giderek artan klinik ve patolojik bir durumdur. Son dönemde yapılan çalışmalarla NAYKH'nın klinik yükünün karaciğerle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda ekstrahepatik organları ve düzenleyici yolları da etkileyen bir çoklu sistem hastalığı olduğu gösterilmiştir.

Obezite ve metabolik sendromun karaciğerde olduğu gibi pankreas dahil diğer organlarda da ektopik yağ birikimi ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. NAYKH patogenezinin temelinde yatan bu ektopik yağ birikimi süreci, sitokin aracılı inflamasyona, lipotoksisiteye ve oksidatif strese yol açarak hepatoselüler hasar, inflamasyon ve steatoz ile sonuçlanıp non-alkolik steatohepatit (NASH) olarak adlandırılan ilerleyici karaciğer hastalığına sebep olmaktadır.

Pankreasta, metabolik sendrom ortamında yağ birikiminin non-alkolik steatopankreatit (NASP) olarak adlandırılan benzer bir sürece yol açabileceği öne sürülmüştür [1] Biz de çalışmamızda NAYKH saptanan hastalarda NASP varlığını ve bu durumun NAYKH ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde 2016 ve 2022 yılları arasında takip edilen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı saptanan hastalar ve kontrol grup için de herhangi bir neden veya ön tanı ile abdomen Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çekilmiş ve karaciğer yağlanması saptanmamış hastalar dahil edildi. Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve otomasyon sisteminde kayıtlı olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmada tüm hasta gruplarında demografik özellikler, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, açlık insülin, HOMA-IR, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, albümin gibi birçok laboratuvar parametresi kayıt altına alındı ve sonrasında bu hasta grubuna çekilen tüm MRG'ler deneyimli ve alanında uzman

radlyolog tarafından pankreatik yağlanma ve hepatik yağlanma açısından yeniden incelenerek gruplar arasında istatistiksel karşılaştırılma yapıldı. Bunun yanı sıra çekilmiş olan MRG'ler üzerinden pankreas hacimleri de anatomi anabilim dalı desteğiyle 3 boyutlu ölçümler yapılabilen bir tıbbi görüntü görüntüleyicisi olan OsiriX MD isimli program ile ölçüldü. NAYKH ve NASP arasındaki ilişki, hem laboratuvar parametreleri ile, hem MRG aracıyla yağlanma oranı açısından hem de pankreas volumetrisi üzerinden farklı yönlerden ele alındı.

Bulgular: Araştırmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde 2016 ve 2022 yılları arasında takip edilen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı saptanan toplam 57 ve kontrol grup olarak 44 birey olmak üzere toplam 101 kişi çalışmaya dahil edildi. Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve otomasyon sisteminde değerlendirilmek istenen 18 yaş üzeri yağlı karaciğer hastalığı olan ve sistemde çekilmiş abdomen MRG mevcut hastalar cinsiyet farkı gözetilmeksizin hasta grup olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol gruba ise 18 yaş üzerinde bilinen karaciğer ve pankreas hastalığı olmayan herhangi bir nedenle çekilen abdomen MRG'si olan hastalar cinsiyet farkı gözetilmeksizin çalışmaya dahil edildi. Hasta grubun 38'i(%66.7) kadın iken kontrol grubunda 29'u(%65.9) kadındı. Çalışmada hasta ve kontrol grupta ALT, AST, ALP, GGT, AKŞ, HbA1C, PLT, albümin kan değerleri incelendi. İncelenen tüm kan değerleri açısından her iki grup arasında PLT haricindeki tüm değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Aynı zamanda bu bireylerde non-invaziv fibrozis skorlamalarından FIB-4 ve NAYKH Fibrozis skorları hesaplandı. Hasta grupta her iki skor anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.001$). Hasta ve kontrol grup arasında cinsiyet, yaş açısından anlamlı farklılık yoktu. Hasta grupta VKİ ve kilo anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Pankreas volümü değerlendirildiğinde hasta grupta ortalama pankreas volümü $80,84\pm31,68\text{ cm}^3$ iken, kontrol grubunda $84,66\pm20,67\text{ cm}^3$ idi. İki grup arasında volüm açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı($p=0.489$). Pankreatik yağlanma oranları incelenirken pankreas yağlanma oranları baş (P1), gövde (P2) ve kuyruk (P3) olarak 3 bölümde ölçüldü ve bu 3 bölümün ortalaması alınarak ortalama pankreatik yağlanma oranı belirlendi. Ortalama pankreatik yağlanma oranı, NAYKH mevcut hasta grupta ortalama $\%11,41\pm12,71$ iken kontrol grupta ortalama $\%5,30\pm8,71$ idi , anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Ortalama pankreatik yağlanma ile karaciğer yağlanma miktarları arasındaki korelasyon ilişkisinde tüm bireylerde zayıf dereceli pozitif yönlü bir

korelasyon, kontrol grupta yüksek dereceli pozitif yönlü bir korelasyon görülürken hasta grupta anlamlı bir korelasyon görülmedi. Hasta grupta fibrozis evresine göre ortalama pankreas yağlanması ve karaciğer yağlanma miktarı incelendiğinde F1,F2,F3 ve F4 evrelerinde ortalama pankreas yağlanması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, karaciğer yağlanma miktarı açısından fibrozis evrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi($p=0.014$). Bireylerin demografik verilerinin pankreas volümü, ortalama pankreas yağlanması ve karaciğer yağlanması ile ilişkileri hasta grup, kontrol grup ve tüm hastalar olmak üzere 3 grup halinde ayrı ayrı değerlendirildi.

Tüm grup ve kontrol grubunda yaş ile pankreas hacmi arasında tüm bireylerde zayıf dereceli negatif yönlü bir korelasyon görülürken, hasta grupta yaş ile pankreas hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı. Bireylerin pankreas hacimleri ve VKİ arasındaki ilişki tüm grup, hasta grup ve sağlıklı kontrol grup olarak 3 ayrı kolda incelendiğinde 3 kolda da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Aynı zamanda cinsiyete göre pankreas volüm, karaciğer yağlanması ve ortalama pankreatik yağlanma değerleri incelendi. Kadınlarda ortalama pankreas volümü $77,22 \pm 27,08 \text{ cm}^3$ iken erkeklerde ortalama $92,91 \pm 25,22 \text{ cm}^3$ idi ve erkeklerde pankreas hacmi değerleri anlamlı olarak yüksek, karaciğer yağlanma miktarı ve ortalama pankreatik yağlanma oranı açısından baktığımızda ise cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı

Sonuç: Çalışma sonucunda karaciğer yağlanması olan grupta pankreatik yağlanma miktarı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi. Ortalama pankreatik yağlanma ile karaciğer yağlanma miktarları arasındaki tüm bireylerde zayıf dereceli pozitif yönlü bir korelasyon, kontrol grupta yüksek dereceli pozitif yönlü bir korelasyon vardı. Hastalar pankreas hacmi üzerinden değerlendirildiğinde de her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Obezite ve metabolik sendromun yaygınlaşması, diyabet sıklığının giderek artışıyla birlikte pankreasta ektopik yağ birikimi sonucunda NAYPH'nin sıklığının da giderek artacağını düşünmek olup bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Yağlı karaciğer hastalığı, Pankreas yağlanması, Obezite, pankreas volümü, diyabetes mellitus

ABSTRACT

Seçil Yetkin Tatar, The Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease and Pancreatic Functional Disorder. Zonguldak Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialty Thesis, Zonguldak, 2023

Aim: Recently, with the increase in the incidence of obesity and metabolic syndrome, the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is gradually increasing. NAFLD is currently the most common cause of chronic liver disease in western countries, and it is a clinical and pathological condition of increasing importance that can progress to end-stage liver disease. Recent studies have shown that the clinical burden of NAFLD is not only limited to the liver, but also a multi-system disease that affects extrahepatic organs and regulatory pathways.

It is known that obesity and metabolic syndrome are associated with ectopic fat accumulation in the liver as well as in other organs including the pancreas. This ectopic fat accumulation process underlying the pathogenesis of NAFLD leads to cytokine-mediated inflammation, lipotoxicity and oxidative stress, resulting in hepatocellular damage, inflammation and steatosis, resulting in a progressive liver disease called non-alcoholic steatohepatitis (NASH). It has been suggested that fat accumulation in the pancreas in the setting of the metabolic syndrome may lead to a similar process called non-alcoholic steatopancreatitis (NASP) [6]

In our study, we aimed to examine the presence of NASP in patients with NAFLD and its relationship with NAFLD.

Materials and Methods: In our study, patients with non-alcoholic fatty liver disease followed up in Zonguldak Bülent Ecevit University Medical Faculty Hospital Gastroenterology clinic between 2016 and 2022 included as patient group and for the control group, individuals who underwent abdominal MRI for any reason or pre-diagnosis and who did not have fatty liver were included.

The data of the patients who applied to the gastroenterology outpatient clinic and were registered in the automation system were analyzed retrospectively. In the study, many laboratory parameters such as demographic characteristics, height, body weight, body mass index, fasting blood glucose, HbA1c, fasting insulin, HOMA-IR, liver function tests,

complete blood count, and albumin were recorded in all patient groups. Afterwards, all MRIs of this patient group were re-examined by an experienced and expert radiologist in terms of pancreatic and hepatic steatosis, and statistical comparisons were made between the groups. In addition, pancreatic volumes were measured on MRIs with the support of the anatomy department, with a program called OsiriX MD, a medical image viewer that can make 3-dimensional measurements. The relationship between NAFLD and NASP was discussed from different aspects, both in terms of laboratory parameters, adiposity by MRI, and pancreatic volumetric.

Results: A total of 101 people, 57 of whom were diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease and 44 as the control group, who were followed up in the Gastroenterology clinic of Zonguldak Bülent Ecevit University Medical Faculty Hospital between 2016 and 2022, were included in the study. Patients who applied to the gastroenterology outpatient clinic and whose information was available in the automation system, were over 18 years old, had fatty liver disease, and had abdominal MRI taken in the system, were included in the study as a patient group, regardless of gender. In the control group, patients over the age of 18 who had abdominal MRI for any reason without known liver and pancreas disease were included in the study, regardless of gender. While 38 (66.7%) of the patient group were female, 29 (65.9%) of the control group were female. In the study, ALT, AST, ALP, GGT, FAS, HbA1C, PLT, albumin blood values were analyzed in the patient and control groups. There was a statistically significant difference between the two groups in terms of all blood values examined, except for PLT ($p < 0.001$). At the same time, FIB-4 and NAFLD Fibrosis scores were calculated from non-invasive fibrosis scores in these individuals. Both scores were significantly higher in the patient group ($p < 0.001$). There was no significant difference between the patient and control groups in terms of gender and age. BMI and weight were significantly higher in the patient group ($p < 0.001$). When pancreatic volume was evaluated, the mean pancreatic volume was $80.84 \pm 31.68 \text{ cm}^3$ in the patient group, while it was $84.66 \pm 20.67 \text{ cm}^3$ in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of volume ($p = 0.489$). While examining pancreatic adiposity rates, pancreatic adiposity rates were measured in 3 sections as head (P1), trunk (P2) and tail (P3), and the average pancreatic adiposity rate was determined by taking the average of these 3 sections. While the mean pancreatic adiposity rate was $11.41 \pm 12.71\%$ in the patient group with NAFLD, it was $5.30 \pm 8.71\%$

in the control group, which was significantly higher ($p<0.001$). In the correlation between mean pancreatic steatosis and hepatic steatosis, there was a weak positive correlation in all individuals, a high grade positive correlation in the control group, but no significant correlation was observed in the patient group. When the mean pancreatic adiposity and the amount of liver fattening were examined in the patient group according to the fibrosis stage, there was no statistically significant difference in terms of the mean pancreatic adiposity in the F1, F2, F3 and F4 stages, while a statistically significant difference was found in the fibrosis stages in terms of the amount of liver fattening ($p=0.014$). The relationships between the demographic data of the individuals with pancreatic volume, mean pancreatic steatosis and hepatic steatosis were evaluated separately in 3 groups as the patient group, control group and all patients. While a weak negative correlation was observed between age and pancreatic volume in all individuals in the whole group and control group, no statistically significant finding was found between age and pancreatic volume in the patient group. When the relationship between pancreatic volumes of individuals and BMI was examined in 3 different arms as the whole group, the patient group and the healthy control group, no statistically significant difference was found in any of the 3 arms. At the same time, pancreatic volume, hepatic steatosis and mean pancreatic adiposity values were analyzed according to gender. While the mean pancreatic volume was 77.22 ± 27.08 cm³ in women, it was 92.91 ± 25.22 cm³ in men, and the pancreatic volume values in men were significantly higher.

Conclusion: As a result of the study, the amount of pancreatic fat was statistically significantly higher in the group with fatty liver. There was a weak positive correlation between the mean pancreatic steatosis and the amount of liver steatosis in all individuals, and a high grade positive correlation in the control group. When the patients were evaluated on pancreatic volume, no statistically significant difference was found between the two groups. We think that the prevalence of NAYPH will increase as a result of ectopic fat accumulation in the pancreas with the prevalence of obesity and metabolic syndrome and the gradual increase in diabetes, and we believe that more studies should be done on this subject.

Key words: Fatty liver disease , Pancreatic fat, Obesity , pancreatic volume, diabetes mellitus

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.1.3. Patogenezi	7
2.1.3.1. “2 Vuruş Hipotezi”	7
2.1.3.2. Hepatik Lipid Üretiminde ve İşlenmesindeki Bozukluklar	12
2.1.3.3. Beslenme ve NAYKH	12
2.1.3.4. Mikrobiyota, Genetik, Demir Metabolizması ve NAYKH	13
2.1.4. Klinik ve Hastalığın Seyri	15
2.1.5. Laboratuvar Bulgular	16
2.1.6. Eşlik Eden Metabolik Hastalıklar	18
2.1.6.1. Diyabet, Obezite, Hiperlipidemi ve Hiperürisemi	18
2.1.6.2. Metabolik Tanı Testleri	19
2.1.7. Tanısal Testler	20
2.1.8. Görüntüleme	23
2.1.9. Karaciğer Biyopsisinin Rolü ve Histoloji	26
2.1.9.1. Biyopsi	26
2.1.9.2. Histomorfolojik Bulgular	26
2.1.9.3. Morfolojik Tanı Sınıflaması	28
2.1.9.4. Derecelendirme, Evreleme ve Skoring	30
2.1.10.1 Yaşam Tarzı Değişikliği (Diyet-Egzersiz)	32
2.1.10.2. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları	33

2.1.10.3. Endoskopik Tedavi Yaklaşımları	38
2.1.10.4. Bariyatrik Cerrahi	39
2.2. Non-Alkolik Yağlı Pankreas Hastalığı	40
2.2.1. Pankreas Yağlanması	40
2.2.1.1. Tanım	40
2.2.1.2. Anatomik Tiplendirme	41
2.2.1.3. Epidemiyoloji	42
2.2.1.4. Patogenez	43
2.2.1.5. Etiyoloji	44
2.2.2. Non-Alkolik Yağlı Pankreas Hastalığı	46
2.2.2.1. Tanı	47
2.2.2.2. NAYPH'nın Klinik İlişkileri ve Etkileri	48
2.2.2.3. Görüntüleme Yöntemleri	51
2.2.2.4. Tedavi	55
3. GEREÇ VE YÖNTEM	56
3.1. Araştırmanın Türü, Kapsamı ve Tasarımı	56
3.2. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	56
3.3. Demografik Bulgular	57
3.4. Laboratuvar ve Radyolojik Veriler	57
3.5. İstatistik	64
4. BULGULAR	65
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ	80
7. KAYNAKÇA	81
8. EKLER	124
Ek-1: Etik Kurul Onayı	124

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltma	Açıklaması
AKŞ	açlık kan şekeri
ALP	alkalen fosfataz
ALT	alanin aminotransaminaz
AST	aspartat aminotransaminaz
BAG	bozulmuş açlık glukozu
BGT	bozulmuş glukoz toleransı
BT	bilgisayarlı tomografi
DM	diabetes mellitus
DNL	denovo lipogenez
ER	endoplazmik retikulum
EUS	endoskopik ultrasonografi
GGT	gama glutamil transferaz
GLP-1	glukagon benzeri peptid-1
HbA1c	glikolize hemoglobin
HDL	yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	homeostaz modeli değerlendirmesi
HSK	hepatoselüler karsinom
HU	hounsfield ünite
IgA	immunglobülin A
IL-6	interlökin-6
IR	insülin direnci
KVH	kardiovasküler hastalık
LPH	lipomatöz psödohipertrofi
MetS	metabolik sendrom
MRE	magnetik rezonans elastografidir
MRG	magnetik rezonans görüntüleme
MRS	magnetik rezonans spektroskopisi
NAS	non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru
NASH	non-alkolik steatohepatit
NASP	non-alkolik steatopankreatit

NAYK	non-alkolik yağlı karaciğer
NAYKH	non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NAYPH	non-alkolik yağlı pankreas hastalığı
OGTT	oral glukoz tolerans testi
PEY	pankreas ekzokrin yetmezliği
PLT	trombosit sayısı
PPAR- γ .	Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama
PS	pankreatik steatoz
SAF	Steatoz-Aktivite-Fibrosis skoru
SH	steatohepatit
SYA	serbest yağ asidi
T2DM	tip 2 diabetes mellitus
TG	trigliserid
TLR-4	endotoksin-Toll benzeri reseptör 4
TNF-a	tümör nekrozis faktör alfa
TURDEP	Türkiye diyabet epidemiyoloji çalışması
TUS	transabdominal ultrasonografi
USG	ultrasonografi
VKİ	vücut kitle indeksi
VLDL	çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLolar DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Karaciğer Yağlanması'nın Sekonder Nedenleri	4
2	NAYKH ile İlişkili Hastalıklar ve Risk Faktörleri	6
3	Genler ve NAYKH Üzerine Etkileri	15
4	NAYKH Hastalarında Fibrozis Derecesini Saptamada Kullanılan Skorlar	21
5	NAYKH Hastalarında Fibrozis Derecesini Saptamada Özel Biyokimyasal Testlerle Hesaplanan Skorlar	22
6	NAYKH'nın Histomorfolojik Bulguları	27
7	NAYKH Aktivite Skoru (NAS)	30
8	Non-Alkolic Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı (NASH-CRN) Evreleme Sistemi	30
9	Steatoz-Aktivite-Fibrozis (SAF) skoru	31
10	Pankreastaki Yağlanma İçin Kullanılan Terimler	41
11	Pankreas Yağlanması'nın Derecelendirilmesi	52
12	Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı Verileri	65
13	Hasta ve Kontrol Grubunun Kan Değerleri ve Non-İnvazif Fibrozis Skorları	66
14	Hasta ve Kontrol Grubunun Pankreas Volüm Değerleri	67
15	Ölçüm Yapan 2 Bağımsız Araştırmacı Arasındaki Pankreas Volüm Ölçümü İçin Gözlemciler Arası Güvenilirlik (ICC) Analizi Sonuçları	67
16	Hasta ve Kontrol Grubunun Karaciğer ve Pankreatik Yağlanma Oranları	68
17	Ortalama Pankreatik Yağlanma ile Karaciğer Yağlanma Miktarları Arasındaki Korelasyonel İlişkinin İncelenmesi	68
18	Fibrozis Evresine Göre Ortalama Pankreas Yağlanması ve Karaciğer Yağlanma Miktarının İncelenmesi	69
19	Tüm Grupta Demografik Veriler ile Volüm, Ortalama Pankreas Yağlanması ve Karaciğer Yağlanma Miktarı Arasındaki Korelasyonel İlişkinin İncelenmesi	70
20	Kontrol Grubunda Demografik Veriler ile Volüm, Ortalama Pankreas Yağlanması ve Karaciğer Yağlanma Miktarı Arasındaki Korelasyonel İlişkinin İncelenmesi	71

21	Hasta Grubunda Demografik Veriler ile Volüm, Ortalama Pankreas Yağlanması ve Karaciğer Yağlanması Miktarı Arasındaki Korelasyonel İlişkinin İncelenmesi	71
22	Cinsiyete Göre Pankreas Volüm, Karaciğer Yağlanması ve Ortalama Pankreatik Yağlanması Miktarının İncelenmesi	72



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	NASH patogenezi	9
2	Sağlıklı karaciğerin NASH'e progresyonunda rol oynayan faktörler	10
3	Endoskopik bariyatrik ve metabolik tedaviler	39
4	Pankreastaki yağlanmanın anatomik tiplendirmesi	42
5	İç faz görüntülerde pankreas parankimine yerleştirilen ROI'ler görülmekte	59
6	Dış faz görüntülerde görülmekte pankreas parankimine yerleştirilen ROI'ler	59
7	İç faz karaciğer parankimine yerleştirilen ROI'ler görülmekte	60
8	Dış faz görüntülerde karaciğer parankimine yerleştirilen ROI'ler görülmekte	60
9	Pankreas parankim alanının görülen tüm kesitlerde işaretlenmesi	62
10	3 Boyutlu volüm hesaplaması	63
11	Pankreas volüm değerlerinin cm^3 cinsinden elde edilmesi	63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilen ve önemi her geçen gün daha da artan klinik ve patolojik bir durumdur.

NAYKH, batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir ve 2030 yılına kadar karaciğer nakli için en sık endikasyon haline geleceği tahmin edilmektedir [2]. Son on yılda, NAYKH'nın klinik yükünün sadece karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalite ile sınırlı olmayıp aynı zamanda ekstrahepatik organları ve düzenleyici yolları etkileyen bir çoklu sistem hastalığı olduğuna dair artan kanıtlar vardır [3].

Obezite ve metabolik sendrom, pankreas dahil diğer organlarda ektopik yağ birikimi ile de ilişkilidir. Pankreastaki bu ektopik yağ birikimi pankreasta lipotoksisiteyi tetikleyebilmektedir [4]. Karaciğerde metabolik sendrom ortamındaki bu ektopik yağ birikimi süreci sitokin aracılı inflamasyona, lipotoksisiteye ve oksidatif strese yol açarak hepatoselüler hasar, inflamasyon ve steatoz ile sonuçlanabilmektedir. Bu sürecin sonucu, non-alkolik steatohepatit (NASH) olarak adlandırılan ilerleyici karaciğer hastalığına neden olur [5, 6].

Pankreasta, metabolik sendrom ortamında yağ birikiminin non-alkolik steatopankreatit (NASP) olarak adlandırılan benzer bir sürece yol açabileceği öne sürülmüştür [1]. Pankreas steatozunun diğer klinik sonuçları arasında β -hücre disfonksiyonu, ekzokrin disfonksiyon, pankreas cerrahisi geçiren hastalarda post-operatif fistül riskinde artış, eşlik eden pankreas kanserinde artmış yayılma ve mortalite riski ve potansiyel olarak daha yüksek akut pankreatit ataklarının şiddeti yer alır. Bu nedenle, ortaya çıkan veriler pankreatik steatozun uzun vadeli klinik etkileri olabileceğini düşündürmektedir [7-12].

Son çalışmalar pankreas steatozunun ileri yaş, obezite ve insülin direncini içeren NAYKH'da görülene benzer bir risk faktörü profiline sahip olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmanın amacı NAYKH olan hastalarda NASP'in varlığını ve NAYKH ile ilişkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) terimi, esas olarak karaciğerin makroveziküler steatozu ile karakterize edilen ve tıbbi açıdan önemli miktarda alkol tüketmeyen kişilerde ortaya çıkan hastalık yelpazesini ifade etmek için kullanılır [13].

Sirozun karaciğerde yağlanma artışından kaynaklanabileceği hipotezini ilk kez 1849 yılında Avusturyalı patolog Carl von Rokitansky ileri sürmüştür. O tarihten yaklaşık bir asır sonra literatürde hepatosteatoz ile hem kalori alımı hem de tip 2 diabetes mellitus (T2DM) arasında bir ilişkinin olabileceği bildirilmiştir [14-16]. Yağlı karaciğer hepatitini ilk kez 1962’de Heribert Thaler tanımlamıştır [17]. Tarihsel olarak, 1980 yılında Mayo Klinik’ten Ludwig, o güne kadar henüz ismi konmamış; hepatomegali, anormal alanin aminotransaminaz (ALT), histolojik olarak yağlı karaciğer değişiklikleri, lobüler hepatit ve alkol kullanmayanlarda alkolik hepatitteki fibrozisi taklit eden bir hastalık tanımlamış ve bu hastalığa non-alkolik steatohepatit (NASH) ismini vermiştir [18].

O yıllarda NAYKH’nın genellikle iyi huylu bir durum olduğu ve öncelikli tıbbi sorunun bu hastalardaki obezite ile ilişkili komorbiditeler olduğu düşünülmektedir. NASH’in tek başına morbidite ve mortaliteyi arttıran ciddi bir tıbbi tablo olduğu 1990'lara kadar düşünülmemişti [19]. Milenyuma gelindiğinde, tanı kriterleri geliştirilmesiyle beraber non-alkolik yağlı karaciğerden (NAYK), NASH ve NASH sirozuna kadar tüm yağlı karaciğer hastalığını içeren daha kapsamlı bir terim olan ‘NAYKH’ tanımı 2002 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır [20].

NAYKH tanısı için aşağıda bahsedilen durumların birlikte bulunması şarttır.

1. Karaciğer yağlanması aşağıda belirtilen metotlardan biriyle gösterilmelidir:
 - a. Radyolojik olarak abdominal ultrasonografide (USG) herhangi bir derecede yağlanma görülmesi ya da başka bir görüntüleme yönteminde belirlenen eşik değerin üzerinde yağlanma saptanmış olması (proton manyetik rezonans spektroskopide $>5,6$ proton yoğunluğu yağ fraksiyonu ya da kantitatif yağ/su seçici manyetik rezonans görüntüleme).
 - b. Yapılan karaciğer biyopsilerinin histolojik incelemesinde hepatositlerde %5'den daha çok yağlanma saptanması.
2. Belirlenen sınırlardan (kadınlarda günde 20 gr, erkeklerde 30 gr/gün) daha fazla alkol tüketimi olmamalıdır.
3. Karaciğer yağlanmasına yol açabilecek sekonder nedenler olmamalı, aynı zamanda eşlik edebilecek başka kronik karaciğer hastalıkları mevcut olmamalıdır. Karaciğer yağlanmasının sekonder nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir [21].

NASH tanısı histolojik bir tanı olup karaciğer biyopsisi ile doğrulanan olgular haricinde kullanılmaması gerekmektedir.

NAYKH farklı prognostik süreçleri olan, basit steatozdan, steatohepatite, ileri derecede fibroza ve siroza kadar gidebilen geniş bir yelpazeye sahip olup, patolojik olarak farklı iki alt grup içerir: Non-alkolik yağlı karaciğer ve non-alkolik steatohepatit.

1.Non-alkolik yağlı karaciğer:

Bu hastalarda karaciğerde pür yağlanma veya yağlanma beraberinde minimal lobüler inflamasyon görülür.

2.Non-alkolik steatohepatit:

Karaciğerde yağlanma beraberinde alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis gibi bulguların mevcut olduğu durumdur. Fibrozis derecesine göre alt gruplara ayrılır:

- Erken evre NASH : fibrozis yok veya minimal fibrozis (F0-F1) mevcut.

- Fibrotik NASH: belirgin fibrozis ($\geq F2$) veya ileri derece fibrozis ($\geq F3$, köprüleşme nekrozu)
- NASH-siroz (F4)
- Hepatoselüler karsinom (HSK): NASH zeminindeki olgularda siroz olmadan da hepatosellüler kanser gelişebileceği bildirilmektedir.

Tablo 1: Karaciğer Yağlanması'nın Sekonder Nedenleri

Hastalıklar
• Alkole bağlı karaciğer hastalığı (ALD) • Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu (genotip 3) • Wilson Hastalığı • Abetalipoproteinemi, hipobetalipoproteinemi • Lipodistrofi • Uzun süreli açlık • Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği • Kolesterol ester depo hastalığı
İlaçlar
• Makroveziküler steatoz - Amiodaron - Kortikosteroidler - Metotreksat - Kemoterapi ilaçları (Tamoksifen, 5-Floro urasil, İrinotekan, Sisplatin, Asparajinaz) - Total parenteral nütrisyon • Mikroveziküler steatoz - Tetrasiklin (yüksek doz intravenöz uygulama) - Valproik asit - Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri - Kortikosteroidler - Kokain • Steatohepatit - Amiodaron - Metotreksat - Tamoksifen - İrinotekan

2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

NAYKH prevalansı ile ilgili değerlendirmeler, incelenen populasyonun özellikleriyle (etnik köken, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar) ve kullanılan tanı testinin duyarlılığıyla ilişkili olarak değişir. Karaciğer biyopsisi ile histolojik değerlendirme NAYKH tanısı için referans standart tanı yöntemidir. Ancak prosedürün invazifliği, yüksek maliyet ve hasta rahatsızlığı nedeniyle, epidemiyolojik çalışmalarda karaciğer biyopsisinin kullanımı sınırlıdır. Non-invazif yöntemlerden hepatik steatozu saptamak için, USG olmak üzere birçok kesitsel radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılır. Farklı tanısal doğruluklara sahip bu görüntüleme yöntemleri, tarama populasyonuna aşırı veya yetersiz NAYKH tanısı konmasına yol açabilir [22].

NAYKH prevalansı coğrafik bölgelere ve etnik kökene göre değişmekte olup Ortadoğu, Güney Amerika ve Asya en yüksek prevalansa (>%27) sahiptir. Afrika kıtasında ise prevalans daha düşük seviyededir (%14) [23]. Yaşam tarzı (diyet, fiziksel aktivite, sosyoekonomik durum) ve çevresel faktörler hastalık sıklığını, ağırlığını ve seyrini etkilemektedir. NASH kesin tanısının histolojik inceleme ile konulması, NASH prevalansının doğru tahmin edilebilmesini zorlaştırmaktadır. Mevcut sınırlı veriler doğrultusunda, Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonun %3-6'sında NASH varlığı ön görülmektedir [24, 25]. NAYKH; obezite, insülin direnci (IR), T2DM, metabolik sendrom (MetS), hiperlipidemi (dislipidemi) ve kardiovasküler hastalıklar (KVH) gibi morbiditeler ile genellikle birlikte bulunmaktadır (Tablo 2) [21].

Tablo 2: NAYKH ile İlişkili Hastalıklar ve Risk Faktörleri

Major Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Kilolu olmak/Obezite	Hiperürisemi
Tip 2 Diyabetes Mellitus	Hipotirodizm
İnsülin direnci	Barsak mikrobiyotası
Hipertansiyon	Uyku apne sendromu
Metabolik sendrom	Polikistik over sendromu
Dislipidemi	Genetik faktörler: PNPLA3, TM6SF2
	Epigenetik faktörler: DNA metilasyon, mikro RNA'lar

PNPLA3: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3-I148M, TM6SF2: Transmembrane 6 superfamily member 2.

NAYKH görülme sıklığı, metabolik hastalıkları olanlarda genel topluma kıyasla daha yüksek orandadır [26-28]. Obezitesi olanların %75-80'inde, T2DM'li hastaların %56-70'inde, MetS tanılı hastaların yaklaşık %70'inde ve dislipidemisi olanların %70'inde NAYKH saptanmaktadır [29, 30]. Bunun yanında NAYKH ve NASH mevcut hastalarda metabolik bozukluklar da daha sık görülmektedir [26, 28, 29].

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 verileri incelendiğinde , ülkemizin %32,1 oranla obezite açısından Avrupa'daki en yüksek obezite oranına sahip ülke olduğu görülmektedir [28]. Türkiye'de yetişkin toplumun obezite, diyabet, hipertansiyon prevalansını ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla 540 merkezde yürütülmüş olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP), 1998 TURDEP I ve 2010 TURDEP II çalışmalarının verileri incelendiğinde 12 yıl içerisinde ülkemizde T2DM sıklığının %7.2'den %13.7'ye arttığı görülmüş olup aynı çalışmada Türkiye'de obezite sıklığının %22'den %36'ya yükseldiği tespit edilmiştir [28, 31]. Ülkemizdeki obezite ve T2DM prevalansında artış eğilimine paralel olarak NAYKH prevalansının %30'dan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde yapılan tarama çalışmaları, NAYKH sıklığının %48-60 arasında saptanması ile ülkemizin dünyada yüksek NAYKH prevalansına sahip ülkeler arasında olduğunu gözler önüne sermiştir [21, 23].

Metabolik risk faktörlerinin yanı sıra, yaş, cinsiyet ve etnik köken de, NAYKH gelişimine önemli derecede etki edebilen risk faktörleridir. Cinsiyet dağılımı farklılık göstermesine rağmen NAYKH erkeklerde, ileri yaşlarda ve hispaniklerde daha sık

görülmektedir. Hastalar genelde 40-50'li yaşlarda tanı alıp, yaş ilerledikçe hastalığın görülme sıklığı artmaktadır [29, 32-34]. NAYKH sinisi seyirli ve ilerleyici olabilen bir hastalıktır. Bu nedenle NAYKH açısından riskli grupların belirlenmesi önem taşımaktadır (Tablo 2).

2.1.3. Patogenezi

NASH patogenezi inflamasyon merkezi bir rol almaktadır. Karaciğerdeki kronik inflamasyon histolojik progresyonun anahtarı konumundadır [35]. NAYKH'nın tanıdaki patolojik özelliği hepatositlerin sitoplazmasında fazla trigliserid (TG) birikimidir. Bu patolojik birikim karaciğerde lipid alımı, serbest yağ asidi (SYA), denovo lipogenez (DNL), lipid uzaklaştırılması, mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) parçacıklarının salınması arasındaki dengenin steatoz lehine bozulmasıyla olur [36]. NASH'ın patofizyolojisinde '2 Vuruş Hipotezi' yıllarca kabul görmüştür. Bu hipotezde ilk vuruş insülin direnci sebebiyle karaciğer yağlanması; ikinci vuruş olarak oksidatif stres, sitokinler, adipokinler, endotoksinler, mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum (ER) stresi ile hepatosit hasarı ortaya çıkması olarak belirtilmektedir [37]. Günümüzde ise artık '2 Vuruş Hipotezi' NASH oluşumuna katkıda bulunan ve birbiriyle ilişkili olabilecek birden fazla yolu tanımlamak için tek başına yetersiz kalmaktadır [38]. Daha sonraki çoklu vuruş hipotezine göre ise bu hasarlar tek başına değil eş zamanlı ve çoklu şekilde etkili olabilir [39].

2.1.3.1. "2 Vuruş Hipotezi"

NASH'ın patogenezi için ilk teoriler, 2 vuruş hipotezine dayanıyordu (Şekil 1a). 'İlk vuruş', hepatik trigliserid birikimi veya steatoz, karaciğerin, inflamatuvar sitokinler/adipokinler, mitokondriyal işlev bozukluğu ve oksidatif stres gibi 'ikinci vuruşların' aracılık ettiği yaralanmaya karşı duyarlılığını artırır ve bu da steatohepatite ve/veya fibroza yol açar [37, 40]. Ancak, serbest yağ asitlerinin karaciğer hasarını doğrudan ilerletmede oynadığı rolün giderek daha fazla tanınması, bu teorisin değiştirilmesine yol açmıştır (Şekil 1b). Obezite ve IR'de karaciğere SYA akışında artış vardır. Bu SYA'lar ya β -oksidasyona uğrarlar ya da gliserol ile esterleşerek trigliseridleri

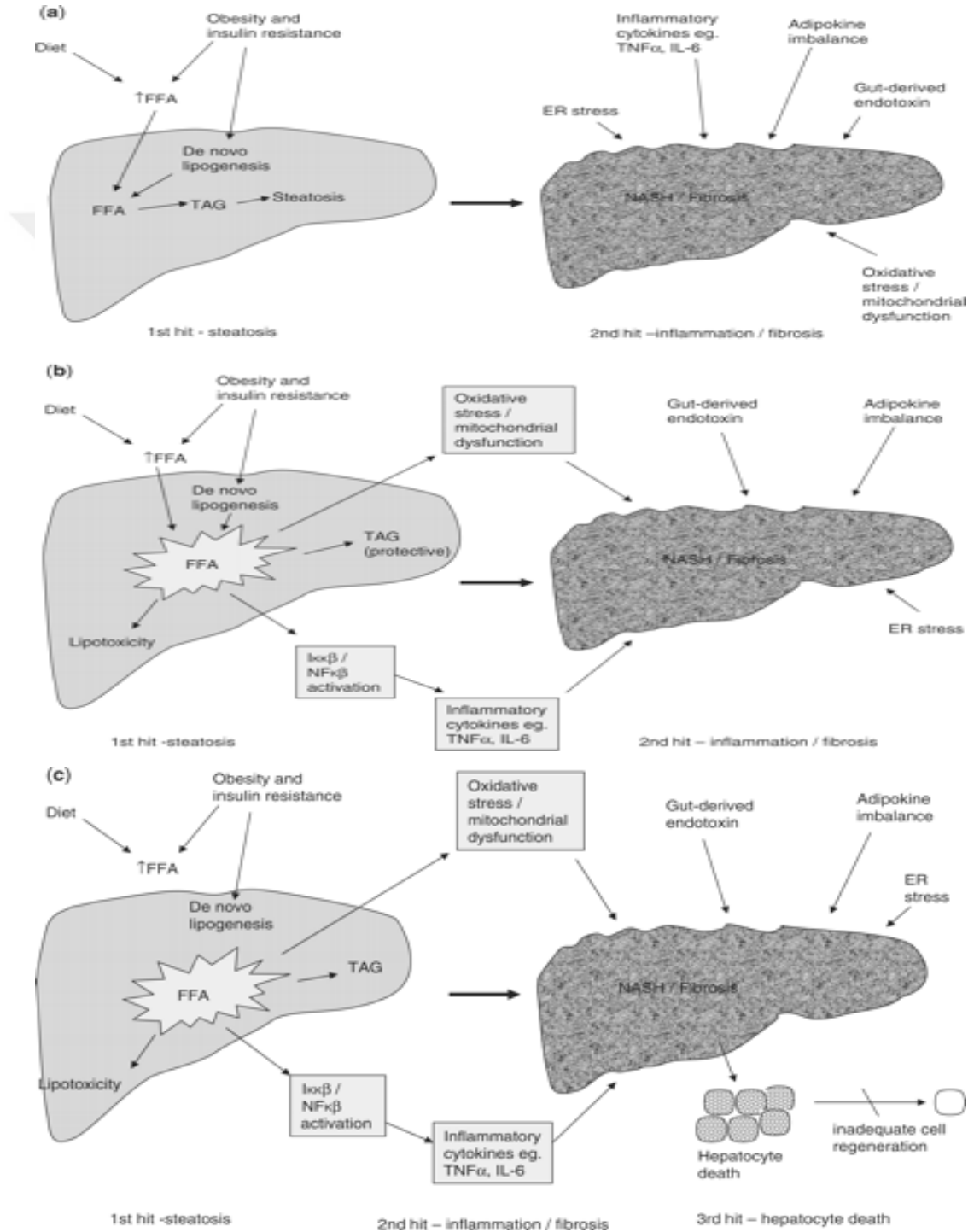
oluştururlar ve hepatik yağ birikimine yol açarlar. Artık SYA'nın oksidatif stresi artırarak ve inflamatuvar yolları aktive ederek doğrudan toksisiteye neden olabileceğine dair önemli kanıtlar vardır,[41] bu nedenle hepatik trigliserid birikimi, esterleşmemiş SYA'nın toksik etkilerini önleyerek koruyucu bir mekanizma olabilir [42]. Ek olarak, daha ileri bir mekanizma veya yetersiz hepatosit proliferasyonunu yansıtmak için 'üçüncü vuruş' eklendi (Şekil 1c) [43]. Sağlıklı karaciğerde hücre ölümü, ölü hücrelerin yerini alan ve normal doku fonksiyonunu yeniden oluşturan olgun hepatositlerin replikasyonunu uyarır [43].

Bununla birlikte NAYKH patogenezinin merkezinde rol alan oksidatif stres, hepatik progenitör hücre (oval hücre) popülasyonunun genişlemesiyle sonuçlanan olgun hepatositlerin replikasyonunu inhibe eder [44]. Bu hücreler hepatosit benzeri hücrelere farklılaşabilir ve hem oval hücre hem de intermediate-hepatosit benzeri hücre sayıları, fibroz aşaması ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kümülatif hepatosit kaybının, hem progenitör hücrelerin birikmesini hem de bunların hepatositlere doğru farklılaşmasını desteklediğini düşündürür [44]. Bu hücrelerin aktivasyonunun hepatoselüler karsinogeneizde de rol oynadığı gösterilmiştir [44]. Kronik karaciğer hasarında, fibrozis/siroz gelişimi hepatosit rejenerasyonunun etkinliğine bağlıdır ve bu nedenle hepatosit progenitörlerinin bozulmuş proliferasyonu ile hücre ölümü, NAYKH patogenezinde önerilen 'üçüncü vuruşu' temsil eder (Şekil 1c).

SYA'nın neden olduğu hepatosit hasarı hepatik lipotoksitenin sonucu olarak hücre içinde ortaya çıkan ve artarak çoğalan reaktif oksijen türlerinin hücresel adaptasyon mekanizmaları ile temizlenememesi sonucu ER stresi ve hücresel işlev bozukluğu meydana gelir. Ayrıca yağ dokusundan salınan inflamatuvar sitokinler (adipokinler) ve endotoksin-Toll benzeri reseptör 4 (TLR-4) kaynaklı, Kupffer hücreleri tarafından indüklenen sitokin salınımı oluşmuş inflamatuvar ortamı daha da alevlendirir. Sonuçta ortaya çıkan hücresel zarar, immün aracılı hepatoselüler hasarı ve nekrotik-apoptotik hücre ölüm yollarının karışımını tetikler. Bunlar devam ettiğinde, hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu ile fibrojenez ve hastalık ilerlemesi meydana gelir [45]. Yağ dokusu disfonksiyonu, yağ dokusundan SYA akımının artması, karaciğerin diyet ile veya yağ dokusundan salgılanmış olarak dolaşımda bulunan SYA'yı çok miktarda alması, artmış DNL ile yağ asidi oluşturmaya, içerdikleri SYA'yı metabolize edememesi veya VLDL haline getirerek karaciğer dışına uzaklaştıramaması ile gerçekleşir. NAYKH'nın oluşmasında

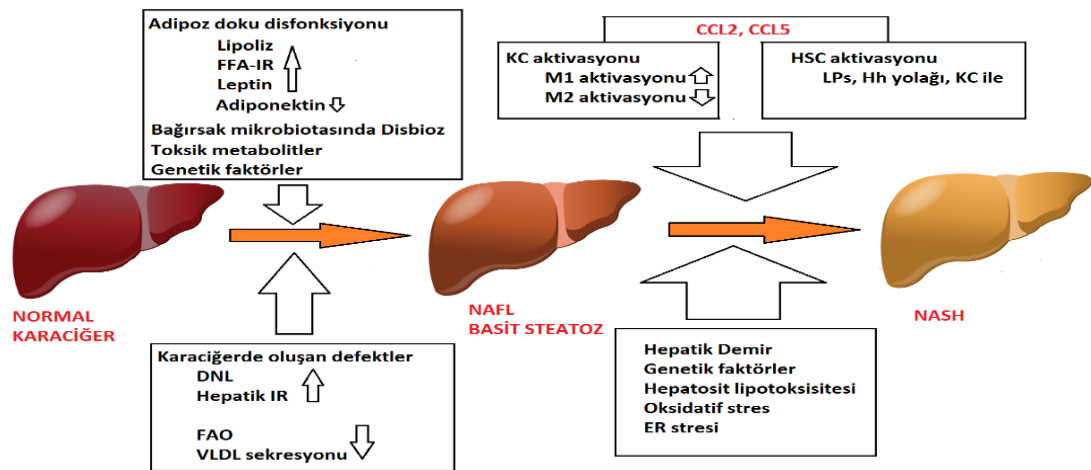
yağ dokusu ve hepatik doku arasında denge içinde olan doğal ve karmaşık mekanizmaların bozulması, adipokinlerin bozukluğu, karaciğerdeki lipid ve ürünlerinin üretim ve modifikasyonundaki sorunlar, lipidlerin hepatik klirensindeki bozukluklar bu patofizyolojinin bileşenlerini oluşturur (Şekil 2) [46].

Şekil 1: NASH patogenezi



(a) Geleneksel 2-vuruş hipotezi: steatoz "ilk vuruş"u temsil eder, bu da karaciğeri inflamatuvar sitokinler, adipokinler, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon gibi "ikinci vuruşlar"ın aracılık ettiği hasara duyarlı hale getirerek steatohepatit ve fibrozise yol açar. Yüksek seviyelerde oksidatif stresin varlığı, olgun hepatositlerin çoğalma yeteneğini azaltır, bu da endojen karaciğer onarımının azalmasına neden olur. (b) Değiştirilmiş 2 vuruş hipotezi: tek başına SYA birikiminin, ikinci bir vuruşa başvurmadan karaciğer hasarına neden olmak için yeterli olduğu öne sürülmüştür. Nitekim steatoz şeklinde trigliserid birikimi zararlı olmaktan çok aslında SYA kaynaklı inflamasyonu ve oksidatif stresi önleyerek koruyucu olabilir. (c) 3 vuruşlu hipotez: oksidatif stres, olgun hepatositlerin çoğalma yeteneğini azaltır, bu da HPC'ler gibi diğer karaciğer rejenerasyon yollarının işe alınmasına neden olur. Bu hücreler hem kolanjiyositlere hem de hepatositlere farklılaşma ve karaciğer onarımına katkıda bulunma yeteneğine sahiptir. NASH için nakledilen karaciğerleri denerve olan hastalarda görüldüğü gibi, böyle bir duktüler yanıt oluşturamamanın, daha ilerleyici bir karaciğer hasarı modelinden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle, hepatosit progenitörlerinin bozulmuş proliferasyonu, NAYKH patogenezinde önerilen 'üçüncü isabet'i temsil eder.

Şekil 2: Sağlıklı karaciğerin NASH'e progresyonunda rol oynayan faktörler



FFA: Serbest yağ asidi, IR: İnsülin direnci, DNL: De-novolipogenezis, FAO: Serbest yağ asidi oksidasyonu, KC: Kupffer hücresi, ER: Endoplazmik Retikulum, Hh yolu: Hedgehog yolu.

Yağ dokusu trigliseridler şeklinde enerjiyi depolayan, adipokinler adı verilen hormonlar ile sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasını sağlayan önemli bir endokrin organdır. Obeziteyle çoğunlukla adipoz dokunun işlev bozukluğu ortaya çıkar [47]. IR ve NAYKH gibi metabolik bozuklukların gelişiminde adipoz dokunun miktarından ziyade fonksiyon bozukluğunun önemli rolü olduğu düşünülmektedir [48].

Obezitede yağ dokusunun hipertrofi ve hiperplazisine rağmen depolama kapasitesi aşıldığından, fazla SYA'lar salınarak portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Artan SYA'lar karaciğerde lipid sentezini ve glukoneogenezi indükler. Ayrıca artan sistemik SYA'ların de periferik IR'yi meydana getirebileceği gösterilmiştir [49]. Ayrıca SYA'lar TLR-4 için ligand görevi görerek ve sitokin üretimini artırarak inflamasyonla NAYKH patofizyolojisinde yer alabilir [50].

Adipoz dokunun disfonksiyonu adipokin üretiminde bozukluğu beraberinde getirir. Monosit kemotaktik protein (MCP-1), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi inflamatuvar kemokinler ve sitokinlerin artmalarının IR'ye yol açtığı gösterilmiştir [51]. Obezitede adipoz doku makrofajlarda anti-inflamatuvar olan M2'den pro-inflamatuvar olan M1'e fenotipik bir değişim gösterir [52].

Obezitede IR'nin varlığı, steatozu baskılayan adiponektinin ekspresyonunun azalmasına ve daha az salgılanmasına sebep olur. Adiponektin hem yağ dokusu hem de karaciğerde lipid birikimini azaltan anti-inflamatuvar, vücut glukoz homeostazı ve periferik-hepatik insülin duyarlılığını düzenleyen faydalı adipokindir. Birkaç çalışma, NAYKH vakalarında serum adiponektin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu raporlamıştır [53, 54]. Leptin de hepatosteatoz ve fibroze katkıda bulunan bir başka önemli adipokindir. Leptinin görevi normalde iştah düzenleme ve enerji harcamalarını artırma olsa da muhtemelen leptin direncinden dolayı obezitede leptin seviyeleri artmaktadır. Kandaki leptin seviyeleri ile karaciğer yağlanması arasında pozitif ilişki olduğu ortaya konmuştur. Buna ek olarak leptinin, T hücre kaynaklı fibrojenik genlerin üretimini ve inflamasyonunu uyararak hepatik stellat hücreleri teşvik ettiği gösterilmiştir [47, 55, 56].

2.1.3.2. Hepatik Lipid Üretiminde ve İşlenmesindeki Bozukluklar

Radyoaktif işaretli öncüler kullanılarak yapılan bir çalışmada, NAYKH'nda hepatik TG içeriğinin %59'unun yağ dokusundan lipoliz ile salınmış esterleştirilmemiş yağ asidi, %26'sının karaciğer DNL ve %15'inin beslenme kaynaklı olduğu gösterilmiştir [57]. Hepatik DNL'nin son ürünü olarak triaçil gliserol oluşur ve zararsız lipid olarak depolanır. Sağlıklı bireylerde DNL'nin hepatik trigliserid depolanmasına %5 etkisi varken, NAYKH'nda bu oran %26'dır. Bu patolojik yağlanma artışında hepatik IR, diyet, hepatik makrofajlar ve genetik gibi pek çok etken rol oynar [58, 59]. İnsülin, karaciğer üzerinde hem glukoz hem lipid metabolizmasına etki ederek ikili etki yapar. İnsülin, lipogenezi ve glukogenezi uyarırken eş zamanlı hepatik glukoneogenezi azaltır. Ana transkripsiyon faktörü; insülin ve SYA'ları tarafından yönetilen “sterol regulatory element binding protein (SREBP1c)” ve indirekt olarak ortam glukoz seviyeleri tarafından yönetilen “carbonhydrate response element binding protein (CREBP)” ile düzenlenir. Hepatik IR'de karbonhidrat metabolizmasında belirgin değişiklikler ortaya çıkar [60]. Özetle NAYKH'nda meydana gelen hiperinsülinemi ve hipergliseminin SREBP1 ve CREBP üzerinde kombine etkisiyle DNL uyarımı gerçekleşerek hepatik lipidlerin %26'sını oluşturan hepatik SYA üretimi artar [46].

2.1.3.3. Beslenme ve NAYKH

Yüksek kalorili diyetler özellikle visseral adipoz doku hipertrofisi yaparak ve dolaşımdaki SYA'ları daha da artırarak IR gelişimine ve karaciğer yağlanmasına yol açarlar [61]. Tüketimi yaygın olan fruktoz, DNL'de yer alan lipojenik enzimleri eksprese eder ve DNL için hem substrat hem de aktivatör olarak kullanır. DNL'nin uyarılması ve karaciğerde yağ birikimi hepatik IR'yi daha da arttırabilir. Buna ek olarak fruktozun adiponektin üretimini ve salımını inhibe ettiği, hepatik IR'nin yanı sıra tüm vücutta IR'yi daha da teşvik ettiği ve bu sebeple karaciğer yağlanmasını arttırdığı bilinmektedir [59, 62]. Yüksek yağ içerikli diyetlerin NAYKH histolojisi üzerindeki etkileri, diyetin yağ bileşimine bağlı olarak değişkendir. Doymuş yağ asitlerinin obeziteyi ve hepatik steatozu (IR ve lipotoksisite temelli) uyardığı, çoklu

doymamış yağ asitlerinin ise insülin duyarlılığını arttırdığı ve karaciğer yağlanması gerilettiği bildirilmiştir [63].

Uzun süreli hastane yatışı olan özellikle de yoğun bakım hastalarında malnütrisyon ve kilo kaybını önlemek, hayatın devamı için gerekli enerji desteğini sağlamak çok önemlidir. Enteral beslenmenin mümkün olmadığı bazı durumlarda parenteral beslenme yapılmaktadır. Parenteral beslenmede enerji genel olarak yağ ve karbonhidratlardan sağlanır. Parenteral beslenme tedavisi başlanan hastalarda steatohepatitin histolojik bulguları olmadan hepatositlerde yağlanma izlenmiştir. Parenteral beslenme solüsyonlarındaki karbonhidrat kaynağı glukozdur ve fazla glukoz hepatositlerde yağa dönüşür. Karaciğer yağlanmasına yol açan bir diğer durum ise hızlı kilo verme ve uzun süreli açlık durumlarıdır. Haftalık >1,5 kilogramın veya aylık 8-10 kilogramın üstündeki kilo kayıpları, özellikle TG'nin parçalanması ile ortaya çıkan SYA'nın karaciğer gibi dokularda birikmesi nedeniyle hepatosteatoza neden olur. Ayrıca şok diyetler ve açlık grevleri gibi uzun süreli açlık durumlarında da glukoneogenezin sürdürülebilmesi için vücut aminoasitler ve yağ asitlerine başvurur. Bu kaynak kaslardan ve yağ dokusundan sağlanır. Bu sebeple uzun süreli açlıkta karaciğer yağlanması gözlenir [64].

2.1.3.4. Mikrobiyota, Genetik, Demir Metabolizması ve NAYKH

NASH progresyonunda barsak mikrobiyomu, demir metabolizması ve genetik faktörlerin patofizyolojideki rolü üzerine son yıllarda çalışmalar yapılmakta ve bu konu aydınlatıldıkça popülaritesi artmaktadır. Karaciğer, portal sistem aracılığıyla bağırsaktan büyük miktarda kan akışı aldığından bağırsaktan türetilen toksinler için de ilk savunma hattıdır ve bu nedenle birçok patojen ilişkili moleküler paterne maruz kalır. NAYKH hastalarında hem intestinal aşırı bakteri çoğalmasının hem de intestinal üretilen artmış etanolün barsak geçirgenliğini değiştirmesiyle bakteriyel ürünlerin portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak endotoksinemiye sebep olduğu ve doğal immün yanıt ile bir inflamasyon oluşturarak NAYKH seyrini etkileyebileceği çalışmalarla gösterilmiştir [65, 66].

Prospektif olarak yapılan yeni bir çalışmada NAYKH'da barsak mikrobiyomundaki özel bakteriyel metagenomik işaretler, insanlarda NASH fibrozisinin güçlü bir öngörücüsü olarak gösterilmiştir [67]. Yapılan bir başka çalışmada disbiyozisin NASH ve fibrozis prediktörü olduğuna dair daha fazla kanıt gösterilmiştir. Biyopsi tanı NASH hastalarının mikrobiyom analizinde, *Bacteroides*'in bağımsız olarak NASH ile ilişkili olduğu, *Ruminococcus* genusunun ise fibrozis ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [68].

NAYKH hastalarının karaciğer biyopsilerinde demir birikiminin olması, demir birikiminin steatoz, portal ve lobüler inflamasyon ve ileri fibrozis ile ilişkisinin gösterilmesi, bir sitokin olan yüksek serum ferritin düzeylerinin histolojik şiddetin ve ileri fibrozisin bağımsız bir öngörücüsü olarak bildirilmesi ve retiküloendotelial sistemde demir birikiminin artmış oksidatif stres ve apoptozis seviyeleri ile ilişkisinin gösterilmesi sayesinde demirin NASH progresyonunda bir kofaktör olduğu şiddetle düşünülmektedir [65, 69, 70]. Valenti ve ark. yaptıkları çalışmada hepatosellüler demir birikimi olanlarda, olmayanlara kıyasla belirgin derecede artmış fibrozis geliştiğini bildirmişlerdir [71].

NAYKH'da mikrobiyaya ve demir metabolizmasının yanı sıra genetik yatkınlık da önemli bir risk faktörüdür. Yapılan epidemiyolojik, ailesel çalışmalar ve ikiz çalışmaları NAYKH için ailesel/genetik yatkınlık oluşturabilecek bazı genetik polimorfizimleri ortaya koymuştur. Çeşitli genler ve NAYKH/NASH üzerine etkileri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Genler ve NAYKH Üzerine Etkileri

GEN ETKİLERİ	NAYKH/NASH
Farnesyl diphosphate farnesyl transferase I (FDFT1)	NAYKH aktivite skorunda artış
Collagen type XIII alpha 1 (COL13A1)	Fibrozis ciddiyetinde artış
Neurocan (NCAN)	Karaciğer yağlanmasında artış
Glucokinase regulatory protein (GCKR)	Karaciğer yağlanmasında artış
Transmembrane 5 super family member 2 (TM6SF2)	Karaciğer fibrozisinde artış
Patatin -like Phospholipase Domain-Containing Protein 3 (PNPLA-3)	Karaciğer yağlanması, NASH insidansı ve fibrozis riskinde artış

2.1.4. Klinik ve Hastalığın Seyri

NAYKH'a özgü, hastalıkla direkt ilişkilendirilebilen tipik bir klinik bulgu mevcut değildir. Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Hastaların bazılarında halsizlik, kırgınlık ve müphem bir sağ üst kadranda ağrısı gibi spesifik olmayan yakınmalar olabilir. En sık ortaya çıkış şekli ise anormal karaciğer fonksiyon testi yükseklikleri araştırılırken veya herhangi bir sebeple yapılan USG'de yağlı karaciğer görülmesi sonucunda NAYKH üzerine odaklanmasıdır. En çok tespit edilen fizik muayene bulgusu hepatomegali olup, NAYKH olan hastaların %75'inde mevcuttur. Hastaların %25'inde splenomegali saptanabilir. NAYKH tanısını düşündüren ilk bulgular sıklıkla klinik pratikte karşılaşılan transaminaz seviyelerindeki yükseklik ya da hepatomegali bulgusu olmaktadır [72, 73]. Diğer bulgular arasında santral obezite, strialar, genellikle ciddi insülin direnci olan vakalarda ise akantozis nigrikans (aksilla ve arka boyunda pigmentasyon ve ciltte kalınlaşma) izlenebilir. Belirginleşmiş bir dorsal yağ yastığı (buffalo hump) yaygındır ve daha ileri derece histolojik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda hastaların yaklaşık %20'si ailesinde açıklanamayan karaciğer hastalığı anamnezi vermektedir. NAYKH'da iyi bilinen metabolik hastalıkların dışında polikistik over sendromu, uyku apnesi ve ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalması gibi hastalıklarla beraber seyir gözlenebilir [66]. Hastalarda spesifik

semptomlar veya direk tanı koydurucu bulgular olmadığı için klinisyenlerin metabolik sendrom özellikleri gösteren bireylerin NAYKH riski altında olduğunu unutmamaları tanı almada önemlidir.

NAYKH hastaları genel popülasyona oranla daha yüksek bir mortaliteye ve daha kısa bir sağkalım süresine sahip olduğu bilinmektedir [74-78]. NAYKH hastalarındaki morbidite ve mortalitenin yüksek oluşu karaciğer hastalığından ve/veya eşlik eden metabolik hastalıklardan kaynaklanabilmektedir. Hastalardaki ölüm nedenlerine bakıldığında birinci sırada KVVH gelmekteyken, ikinci sırada karaciğer dışı kanserler gelir [76, 77]. Karaciğerle ilgili ölüm nedenleri ise HSK dahil olmak üzere, 3. sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı istatistiksel veriler incelendiğinde karaciğer hastalığına bağlı ölümler toplum genelinde 12. sırada yer almaktayken, NAYKH hastalarında ise bu oran daha yüksek olup 3. sırada gelmektedir [78].

Karaciğer fibrozis düzeyi, NAYKH klinik seyrini ve karaciğer hastalığına bağlı mortaliteyi öngörebilen güvenilir bir bulgudur [79-83]. Fibrozis seviyesinin hastalık seyrinde yapılan kontrol biyopsileri ile değerlendirildiği olgu serilerinde, NAYK ve NASH hastalarında fibrozisin ilerleme, gerileme veya durağan kalma şeklinde değişim gösterebildiği saptanmıştır. NASH olgularının %30-40'ında ilerleme, %40-50'sinde durağan kalma ve %10-20'sinde gerileme şeklinde seyir gösterebileceği bildirilmiştir [84, 85]. Fibrozis skorundaki +1 derece ilerlemenin; NASH'de yaklaşık 7 yıl, NAYK'da ise yaklaşık 14 yılda gerçekleştiği bildirilmiştir [86]. Kadın cinsiyet, ileri yaş (>50), T2DM varlığı, obezite, MetS ve ferritin yüksekliği NAYKH'nın doğal seyri üzerinde olumsuz yönde etkili faktörler olarak tanımlanmaktadır [87, 88]. Genetik faktörlerden özellikle PNPLA3 ve TM6SF2 gen polimorfizmi, fibrozis ilerlemesinde risk faktörü olarak görülmekle beraber günümüzde rutin klinik pratikte kullanılmamaktadır [89, 90].

2.1.5. Laboratuvar Bulgular

Hastaların çoğunda başka bir nedenden ötürü rutin tetkikleri yapılırken fark edilen biyokimyasal testlerdeki anormallik sonucunda NAYKH'dan şüphelenilir. Genellikle en sık tespit edilen anormallik, normal sınırın 2-4 katına kadar çıkabilen

aspartat aminotransaminaz (AST) ve ALT seviyeleri olmaktadır. Transaminaz değerleri genellikle 2-3 kat artış gösterir, sıklıkla 5 kattan fazla değildir. AST, ALT yükseklik derecesi karaciğer inflamasyonu ve fibrozisin bir göstergesi değildir ancak normal düzeylerde olması da NAYKH'ı ekarte ettirmez. NAYKH'lı hastaların %65-90'ında AST/ALT değeri <1'dir. AST/ALT değeri>1 olduğunda ileri düzeyde bir NAYKH varlığından şüphelenmek gerekmektedir. Bu oran alkolik karaciğer hastalığında genelde 2'nin üzerindedir.

Asemptomatik transaminaz mevcut bir hastada en muhtemel tanı karaciğer yağlanmasıdır (steatoz/steatohepatit), ancak diğer karaciğer hastalıkları da mutlaka ekarte edilmelidir [91]. Serum alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) ya da her ikisi hastaların yarısında normalin üzerinde bulunabilirse de bu oran alkolik hepatitlerdeki kadar yüksek değildir [92-94]. ALP (<2-3 kat) ve GGT düzeyleri hafif artış gösterebilir ancak bilirubin seviyeleri, protombin zamanı, trombosit sayısı (PLT) ve serum albumin seviyeleri siroz gelişmedikçe normal seviyelerde beklenmektedir.

Serum immunglobülin A (IgA) seviyeleri sıklıkla yüksektir ve ileri hastalıkla ilişkili olabileceğine dair veriler vardır [95]. NAYKH ve hiperürisemi birlikteliğine sık rastlanır. Bu durumun adenosin trifosfat (ATP) metabolizmasındaki adenosin difosfat (ADP) birikimi ve aşırı pürin parçalanması ile sonuçlanan anormallikler temelli olduğu varsayılmaktadır. NASH'de hastaların %25-30'unda düşük titrelerde (<1/320) anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği tespit edilebilir [65]. Kan ve karaciğerde demir düzeyleri yükselebilir. Özellikle NAYKH'nın %20-50'sinde serum ferritin yüksekliği saptanabilir ve bu daha ileri hastalık için bir belirteç olabilir. NAYKH olan 628 yetişkini içeren bir çalışmada normal üst sınırının 1.5 katından yüksek serum ferritin seviyesi varlığı, bağımsız olarak daha yüksek karaciğer histolojik skoruyla ilişkilendirilmiştir [69]. Serum ferritin ve IgA yüksekliğiyle ilerlemiş fibrozis arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olsa da tanı koydurucu değildir. Sonuç olarak klinik ve laboratuvar bulguları NAYKH'nın histolojik şiddeti ile direk ilişkili olmayıp siroz dahil NAYKH'nın tüm histolojik evrelerinde normal veya normale yakın serum aminotransferaz düzeyleri görülebilir [96, 97]. Hastalarda IR varlığı homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) ile belirlenebilir; hiperglisemi ve dislipidemi eşlik edebilir [98].

2.1.6. Eşlik Eden Metabolik Hastalıklar

NAYKH ile birlikte görülebilen endokrin, metabolik, kardiyak ve diğer hastalıklar mevcuttur. Eşlik eden bu hastalıkların NAYKH gelişmesini, seyrini ve tedavi yanıtını etkileyebildiği bilinmektedir.

2.1.6.1. Diyabet, Obezite, Hiperlipidemi ve Hiperürisemi

NAYKH ile ilişkilendirilen hastalıklar arasında obezite, T2DM, MetS, hipertansiyon, dislipidemi/hiperlipidemi ve hiperürisemi genellikle öne çıkan hastalıklardır [2, 29, 30, 99-103].

NASH varlığının T2DM riskini 2-5 kat, KVH riskini ise 2-3 kat arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [2, 29, 30, 101-104]. Tüm etkenler değerlendirildiğinde sıklıkla eşlik eden hastalıkların ve NAYKH'nın etyopatogenezinde sorumlu tutulanların en önemlisi olarak IR öne çıkmaktadır. NAYKH'da retinol bağlayan protein 4 (RBP- 4), fetuin-A ve fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF-21) gibi diyabetojenik hepatokinlerin artmış sekresyonu, C-reaktif protein, TNF-a ve IL-6ökin-6 gibi inflamatuvar biyobelirteçlerin artışı, hepatik glukoneogenez ve glikojen sentezinin artması T2DM gelişim riskini arttırmaktadır [2, 101-104]. Bunun yanı sıra, diyabet gelişimine katkı sağlayan bir başka etken de hepatik lipit (diaçil gliserol) birikimidir, hepatik lipit birikimi insülin sinyalini bozup IR'ye yol açmaktadır [2, 104].

Günümüzde tüm yaş gruplarında sedanter yaşam tarzının ve sağlıksız beslenmenin yaygınlaşması, fruktoz tüketimindeki artış, karaciğerde de novo lipogenezi arttırarak NAYKH gelişimine katkı sağlamaktadır [30, 104, 105]. Fruktoz; oksidatif stresi arttırarak, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve ER stresine sebep olarak hem hepatosteatoz oluşumuna yol açabilmektedir hem de steatoz sürecini hızlandırabilmektedir. Aynı zamanda fruktoz, metabolizması sonucunda da ürik asit oluşum sürecine katkı sağlamaktadır. Hiperüriseminin, IR ile ilişkili olduğu, bu nedenle NASH gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir [30]. NASH ve T2DM birlikteliğinde siroz ve HSK gelişme riski 2-4 kat daha fazla olmaktadır [2, 29, 30, 99,

102, 106, 107]. Kronik karaciğer hastalığına bağlı ölüm riski, tip 2 diyabetli hastalarda, diyabeti olmayan popülasyona kıyasla yaklaşık 3 kat fazladır [100].

TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmaları verileri göz önüne alındığında, bel çevresine göre, ülkemizde erişkin toplumda santral obezite tanımında; kadınlar için ≥ 91 cm, erkekler için ≥ 95 cm bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır [31, 108].

Prediyabet tanısı için aşağıdaki kriterlerden birinin sağlanması gerekir:

- Bozulmuş açlık glukozu (BAG); açlık kan şekerinin 100-125 mg/dl olması,
- Bozulmuş glukoz toleransı (BGT); oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat kan glukoz düzeyinin 140-199 mg/dl olması,
- Yüksek risk grubu (HbA1c değerinin %5.7-6.4 olması)

2.1.6.2. Metabolik Tanı Testleri

NAYKH tanısı alan hastalarda T2DM ve MetS gelişim riski daha fazla olduğundan bu hastalarda açlık serum trigliserid, total kolesterol ve HDL-kolesterol, kreatinin, ürik asit ve arteriyel kan basıncı gibi MetS komponentleri mutlaka araştırılmalıdır. Hastalar bunun yanında diyabet gelişimi açısından açlık kan şekeri (AKŞ), glikolize hemoglobin (HbA1c) ve gereklilik halinde standart OGTT ile takip edilmelidir. AKŞ iki farklı zamanda 126 mg/dl ve üzerinde olması diyabet tanısı koydurur. Standart OGTT testinde 2. saat kan glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması diyabet tanısını kesinleştirir. Poliüri ya da polidipsi mevcut olan bireylerde herhangi bir anda bakılan kan glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl üzerinde olması da diyabet tanısını koydurur. T2DM saptanan NAYKH hastalarında kan şekeri regülasyonunun sağlanması ve takibinin yapılması amacıyla hastalar diyabet kliniğine mutlaka yönlendirilmelidir [29, 30, 109].

Özetle MetS, obezite ve IR mevcut hastalar mutlaka NAYKH açısından taranmalı, T2DM ya da prediyabet saptanan olgular da NAYKH yönünden araştırılmalıdır. T2DM'li ya da prediyabeti olan hastalar NAYKH açısından 6-12 ayda bir periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Türk toplumu için MetS tanı kriterleri aşağıda tanımlanmıştır.

MetS tanısı için bu kriterlerden 3 veya daha fazlasının olması gerekir;

- Bel çevresinin artması (kadınlarda ≥ 91 cm, erkeklerde ≥ 95 cm),
- Kan basıncı yüksekliği ($\geq 130/85$ mmHg) veya antihipertansif tedavi alıyor olmak,
- Açlık trigliserit yüksekliği (≥ 150 mg/dl) veya spesifik ilaç tedavisi alıyor olmak,
- Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol düşüklüğü (kadınlarda < 50 mg/dl, erkeklerde < 40 mg/dl),
- Prediyabetli olmak,
- İnsülin direnci testi (HOMA-IR) skorunun ≥ 2.5 olması.

NAYKH tanısı alan tüm hastalarda ;

- Bel çevresi ölçümü yapılmalı,
- Kan basıncı ölçülmeli ve takibi yapılmalı,
- Açlık lipit profili bakılmalı,
- HOMA-IR hesaplanmalı,
- MetS açısından değerlendirme yapılmalıdır.

2.1.7. Tanısal Testler

NAYKH'da tanısal testler tanının konulması, inflamasyon derecesinin ve fibrozis evresinin belirlenmesi, bunun yanında ayırıcı tanı amacıyla kullanılmaktadır. Tanısal testler biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik şeklinde 3 gruba ayrılır. Fibrozis gelişme riskinin değerlendirilmesi için NAYK ve NASH ayrımının yapılması çok önemlidir. NASH tanısı koymak için kanıtlanmış direkt bir test henüz bulunmamakla beraber, serum sitokeratin-18 fragmanları (M30, M65) steatohepatit (SH) için tanısal belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir. Bu belirteçlerden M30 hepatosit apoptozunu, M65 ise hücre ölümünü gösterir. NASH tanısı için M30 seviyesi, 0.81 AUROC, %78 sensitivite ve %87 spesifiteye sahiptir [110-112]. Son zamanlarda yapılmakta olan çalışmalarda aktive plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in (PAI1) NAYK ve NASH ayrımında belirteç olarak kullanılabileceği öne atılmıştır [113].

Fibrozis evresini belirlemede, karaciğer biyopsisi altın standart olarak kabul görmüştür. Fakat, işlemin invazif bir süreç oluşu, patolog değerlendirmesindeki farklılıklar, alınan örnekleme bağlı değişkenlikler ve biyopsi sonrası gelişebilecek komplikasyonlar sebebiyle günümüzde seçili olgularda kullanılmaktadır. Bu sebepten

rutin pratikte genellikle ilk olarak non-invazif testler kullanılır. Non-invazif testler istenilen biyokimyasal verilerle oluşturulan formüller ile hesaplanmaktadır (Tablo 4) [114-117].

Tablo 4: NAYKH Hastalarında Fibrozis Derecesini Saptamada Kullanılan Skorlar

Test	Gerekli Parametreler	AUROC
APRI (AST/Platelet oran indeksi)	AST, trombosit sayısı	0.77
BARD	VKİ, AST, ALT, DM	0.76
FIB-4 (Fibrozis 4)	Yaş, AST, ALT, trombosit	0.84
NFS (NAFLD fibrozis skoru)	Yaş, VKİ, DM, AST, ALT, albümin, trombosit	0.84

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, AST: Aspartat aminotransferaz, VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, DM: Diabetes Mellitus, FIB-4: fibrozis indeks-based 4. NAYKH: Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı.

Non-invazif testler, ileri evre fibrozisin (F3, F4) dışlanmasında yüksek doğruluğa sahiptir [negatif belirleyici değeri (NPV) >%95] [114, 116, 118]. Ülkemizden yapılan doğrulama çalışmalarının sonuçları bu bulguları destekler niteliktedir [119-121]. Non-invazif testler, aynı zamanda diyabetik veya normal transaminaz ile seyreden NAYKH olgularında da benzer tanısal güce sahiptir [119-121]. Birinci basamakta NAYKH tanısı için ucuz ve kolay uygulanabilir olmaları sebebiyle, ileri fibrozisi olmayan hastaları belirlemek için ilk başvuru testleri olarak kullanabilir. Düşük test skorlu (FIB-4 skoru <1.3) hastalarda ileri fibrozis bulunma olasılığı oldukça azdır.

Bazı fibrozis testleri ise kullanımı yaygın olmayan birtakım biyokimyasal veriyle hesaplanmakta olup bunlara bağlı geliştirilmiş formüller mevcuttur. Geliştirilmiş karaciğer fibrozu [enhanced liver fibrosis (ELF)] testi, hücre dışı matriks proteinlerinin saptanması ve özellikle tip III kollajen birikimi ile ilişkili bir testtir [122]. ADAPT ve ABC3D ise, kollajen III oluşumu gösteren Pro-C3'in kullanılarak hesaplandığı testlerdir (Tablo 5) [123, 124]. Ancak rutinde kullanılması zor olan verilerle hesaplanan bu formüller bu sebeple yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Tablo 5: NAYKH Hastalarında Fibrozis Derecesini Saptamada Özel Biyokimyasal Testlerle Hesaplanan Skorlar

Test	Gerekli Parametreler	AUROC
ELF	Hyaluronik asid, amino-terminal propeptid- tip III prokollajen, TIMP-1	0.77
Pro-C3	Pro-C3	0.81
ADAPT	Pro-C3, yaş, DM, trombosit	0.86
FIBC3 ve ABC3D	Pro-C3, VKİ, DM, yaş, trombosit	0.81

ELF: Geliştirilmiş karaciğer fibrozu [(ELF) enhanced liver fibrosis], VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diabetes Mellitus, TIMP-1: Metalloproteaz doku inhibitörü-1.

Non-invazif testler, genel olarak düşük pozitif belirleyicilik değerine (PPV) sahiptir. İleri fibrozisli hastaları belirlemede yetersiz oluşu bu testlerin önemli kısıtlılıklarındandır. Non-invazif test sonucu ileri evre fibrozisi düşündürüyor ise mutlaka başka bir test ile doğrulanması gereklidir. Ayrıca non-invazif test, ileri fibrozisli hastaların fazla sayıda olduğu birtakım kliniklerde geliştirilmesinden ötürü hasta sıklığının daha az olduğu birinci basamakta testlerin doğruluk oranlarının azalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Morbid obezlerde ve 65 yaş üstü hastalarda bu testlerin mevcut eşik değerler ile doğruluk oranı azalmaktadır [125, 126]. FIB-4 ve NAYKH fibrozis skoru (NFS) testlerinde, ileri fibrozis varlığının saptanamadığı “belirsiz (indetermine) grup” yaklaşık %30 oranındadır. Pro-C3 ve ADAPT testlerinde “indetermine sonuç” olmaması ise bu testlerin bir avantajı olarak değerlendirilmektedir.

Tüm bu sebeplerden ötürü NAYKH’da fibrozis evresini belirleyebilmek için yeni belirteçlere ihtiyaç vardır. İleri evre fibrozisi bulunan hastaların tanınmasında, sıvı (liquid) biyopsi çalışmaları, hücresiz ortam DNA metilasyon çalışmaları, umut vadetmektedir [127].

NAYKH saptanan hastalarda fibrozis derecesinin belirlenmesi için ilk adım olarak FIB-4 skoru kullanılması önerilmektedir. İleri evre fibrozis öngörülen olgularda ise karaciğer biyopsisi yapılması önerilir.

2.1.8. Görüntüleme

NAYKH tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri başlıca abdominal USG, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) olarak sayılabilir. USG kolay erişilebilir oluşu ve iyonizan radyasyon içermeyişi nedeniyle genellikle ilk sırada tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografide NAYKH, dalak veya böbrekle kıyaslandığında karaciğer parankim ekojenitesinde diffüz artış olarak tanınmaktadır. USG ile yapılan NAYKH evrelemesi aşağıdaki şekildedir:

Grade 1: Hafif diffüz ekojenite artışı,

Grade 2: Orta derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azalması,

Grade 3: İleri derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posteriyor kısmının görülememesi.

Fakat ultrasonografinin yapan kişiye bağımlı oluşu, obez bireylerde kullanım güçlüğü ve %30'un altındaki histolojik yağlanmada duyarlılığının düşük olması gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Yapılan birçok çalışmada USG ile Karaciğer biyopsisi karşılaştırılmıştır. Çalışma verileri incelendiğinde, USG'nin duyarlılığı %55-100 ve özgüllüğü %26-100 gibi çok geniş aralıkta saptanmıştır [128].

Karaciğerde $\geq$ %20-30 histolojik steatozun saptandığı durumlarda ise USG'nin ortalama duyarlılığının %85 ve ortalama özgüllüğünün %94 oranlarına yükseldiği görülmektedir [128].

USG elastografi yöntemlerinden pSWE (point shear-wave elastography) ve 2D (2 boyutlu) SWE özellikle son dönemde NAYKH fibrozis derecesinin değerlendirilmesinde kullanılan non-invazif incelemelerdendir. NAYKH olgularında yapılan çalışmalarda, 2D SWE'nin ve pSWE'nin F2, F3 fibrozis tanısında yüksek performansa sahip olduğu görülmüştür [129-131].

Fibroscan® [Vibration-controlled transient elastography (VCTE)] ultrason tabanlı teknik ile 3 cm³'lük karaciğer hacminde karaciğer sertliğini ölçerek, fibrozis evresini tahmin etmede kullanılmaktadır. Bu hacmin karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklükte olması sebebiyle Fibrocan®, karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı düşünülen bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Kullanılan proba göre ölçüm derinliği 15-75 mm arasında değişmektedir. Karaciğer

sertlik ölçümleri kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir. Ölçüm sonuçlarının mutlaka klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte yorumlanması gerektiği ve yöntemin operatöre bağlı değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır. Fibroscan'ın eşik değerleri AUROC yaklaşık 0.90 iken; belirgin fibrozis ($\geq F2$) için 8.2 kPa, ileri evre fibrozis ($\geq F3$) için 9.7 kPa, siroz (F4) için 13.6 kPa'dan yüksek olması gerekir. LSM <6 kPa ise normal olarak yorumlanabilir.

Kontrollü zayıflatma parametresi [(CAP) Controlled attenuation parameter], Fibroscan cihazında karaciğer sertliği ile eş zamanlı olarak yağlanmayı ölçebilen hasta başı bir tetkiktir. Yapılan bir çalışmada, grade ≥ 2 steatozu saptamak için kullanılan eşik değer 310 dB/m iken [132, 133], ülkemizden yapılan çalışmalarda 257 dB/m olarak saptanmıştır [133]. Son zamanlarda yapılmış bir meta-analizde, magnetik rezonans-proton dansite yağ oranı [MR-PDFF (Magnetic Resonance Proton Density Fat Fraction)] tekniğinin ve Fibroscan-CAP'in, NAYKH'da hepatik steatozun nicelendirilmesi ve derecelendirmesi için son derece hassas yöntemler olduğu, MR-PDFF'in Fibroscan-CAP ile karşılaştırıldığında steatoz derecelerini ayırmada daha etkili olduğu tespit edilmiştir [134].

Kontrastsız BT görüntülemesinde ise karaciğer yağlanması, parankim dansitesinde diffüz azalma olarak tanınmaktadır. Yağlanma miktarı, dansite ölçümünde elde edilen Hounsfield ünite (HU) değerinin düşüklüğü ile ilişkilidir. Yağlanma oranının tespit edilmesinde karaciğer parankimden yapılan ölçümde 40 HU altında ölçülen değer, %30 ve üzeri yağlanma olarak sınıflandırılmaktadır [135]. Bir diğer seçenek olarak dalak ile yapılabilecek kıyaslamalı dansite ölçümünde, karaciğer/dalak dansite oranının 0.8 altında olması ya da iki organ arasındaki farkın 9 HU'dan fazla olmasının karaciğerde %30 üzeri yağlanmayı gösterdiği bildirilmiştir [136]. Fakat BT incelemesinin iyonizan radyasyon içermesi, günlük klinik pratikte kullanımını kısıtlamaktadır.

NAYKH tanısı ve izleminde tercih edilen bir diğer görüntüleme yöntemi ise MRG'dir. MRG iyonizan radyasyon içermemesi, yağlanma miktarını kantitatif olarak gösterebilmesi nedeniyle görüntüleme yöntemleri arasında bir adım öne çıkmaktadır. Bu amaçla MR spektroskopi (MRS) ve Dixon gibi kimyasal shift bazlı yöntemler kullanılmaktadır. MRS karaciğer yağlanma miktarını tayin etmede etkili bir yöntemdir. Fakat, sınırlı bir hacmin değerlendirilebiliyor olması, tüm karaciğerin

değerlendirilememesi, her MRG cihazında MRS incelemesi yapılamıyor oluşu ve değerlendirme için özel bir ekipmanın varlığı gereksinimi MRS'nin önemli kısıtlılıklarını oluşturur.

Son dönemde yapılan çalışmalar sonucu öne çıkan dixon bazlı yöntemlerden MR-PDFF tekniğinin karaciğer yağlanma miktarının saptanmasında oldukça etkili olduğu anlaşılmıştır [137, 138]. Yapılan bir meta-analizde, NAYKH'lı olgularda yağlanma derecelerini saptamadaki tanısal doğruluğunun çok yüksek olduğu ve karaciğer yağlanmasının histolojik sınıflanmasıyla oldukça uyumlu sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir [137].

Özetle, MR-PDFF karaciğer yağlanmasının evrelendirilmesinde (grade) yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Tang ve ark.'nın yaptığı çalışmaya sonucunda yağlanma derecelemesi için MR-PDFF eşik değerleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir [138];

- Grade 1 ve üstü yağlanma: %6.4 (%86 duyarlılık ve %83 özgüllük),
- Grade 2 ve üstü yağlanma: %17.4 (%64 duyarlılık ve %96 özgüllük),
- Grade 3 ve üstü yağlanma: %22.1 (%71 duyarlılık ve %95 özgüllük).

Aynı zamanda yapılan klinik araştırmalar sonucu MR-PDFF'nin karaciğer yağ içeriğindeki değişimi yüksek duyarlılıkla ortaya koyabildiği, bu sebeple tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilecek önemli bir yöntem olduğu görülmüştür [139, 140].

NAYKH olgularında karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde bir diğer seçenek ise MR elastografidir (MRE). Yapılan bir meta-analizde; NAYKH hastalarında MRE'nin F1, F2, F3 ve F4 fibrozis evrelerini sınıflandırmak için eşik değerler sırasıyla 2.88 kPa, 3.54 kPa, 3.77 kPa ve 4.09 kPa olarak belirlenmiştir [141]. Bu çalışmada, ortalama AUROC (%95 CI) değerleri ise sırasıyla 0.86 (0.82- 0.90), 0.87 (0.82-0.93), 0.90 (0.84-0.94) ve 0.91 (0.76-0.95) olarak bulunmuştur [141].

Özetle karaciğer fibrozisini değerlendirmek için rehberlerde rutin kullanımı önerilen non-invazif yöntemler elastografik yöntemlerden Fibroscan ve MRE'dir. Görüntüleme aracı seçilirken MRE'nin ulaşılabilirliği ise göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.9. Karaciğer Biyopsisinin Rolü ve Histoloji

2.1.9.1. Biyopsi

Karaciğer biyopsisi invazif bir prosedür olması sebebiyle günlük klinik pratikte NAYKH tanısında rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Hasta klinik, laboratuvar, radyolojik bulgularıyla birlikte bir bütün olarak değerlendirilerek biyopsi kararı alınmaktadır. Karaciğer biyopsi endikasyonları aşağıda sıralanmıştır:

- Olası diğer etiyolojilerin ayırıcı tanısında,
- Eşlik eden karaciğer hastalıklarının tanısının konulmasında,
- İleri evre karaciğer hastalığının klinik belirtilerinin olmadığı hastalarda non-invazif testler ile önemli fibrozis ($F \geq 2$) saptanması veya ara (indetermine) sonuç saptandığında,
- İki non-invazif test arasında uyumsuzluk saptanması durumunda,
- Onaylanmış araştırmalar için.

Karaciğer sirozuna ait klinik, radyolojik ve/veya laboratuvar bulgular mevcut ise biyopsi yapılmasına gerek yoktur.

2.1.9.2. Histomorfolojik Bulgular

NAYKH'nın esas morfolojik bulgusu olan makrosteatoz, hepatositlerin adaptif bir yanıtıdır [142]. Makrosteatoza, hepatosellüler hasar bulguları ve inflamasyonun yanında, fibrozis de eşlik edebilir (Tablo 6). Bulgular genellikle parankim ağırlıklıdır ve tipik olarak asiner zon-3'ten (perisantral zon) başlayıp diğer asiner zonlara yayılır [5]. Fakat, özellikle pediatrik yaş grubunda, metabolik sendrom dışında gelişen bazı NAYKH olgularında, NAYKH morfolojisi farklı olarak portal ve periportal alan tutulumu ağırlıklıdır [143]. Çocuk yaş gruplarında karaciğer biyopsileri değerlendirilirken, kesin tanı açısından çocukların kendine özgü (pediatrik tip) NAYKH morfoloji özelliklerinin göz önüne alınması büyük önem taşımaktadır.

Tablo 6: NAYKH'nın Histomorfolojik Bulguları

Tanı / Sınıflama Açısından Gerekli (Yönlendirici) Morfolojik Bulgular		
	Morfoloji	Tanımlama
Yağlanma	Makrosteatoz	• Tanı için $\geq 5\%$ 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 görünümündedir. • <i>Hafif BD (klasik olmayan BD)</i>, hepatosit boyutu değişmemiştir. • <i>Belirgin BD (klasik tip BD)</i>, 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/perportal alan baskın inflamasyon NAFLD dışı etiyolojileri düşündürmelidir. • Pediatrik yaş grubunda genellikle ön plandadır.
Fibrozis	Sinüzoidal ve perisellüler fibrozis	• Santral ven çevresinden başlar. Sinüzoidler boyunca, hepatositleri saran ağsı görünümündedir. • Pediatrik yaş grubunda genellikle portal/perportal alandan başlar. • Fibrojeniz sürecinde septa oluşumuna (santral-santral, santral-portal, nadir porto-portal) ve sonrasında inkomplet ve komplet nodülasyona (ileri evre fibrozis) yol açar.

Diğer Morfolojik Bulgular		
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.

NASH tanısına yönelten esas morfolojik bulgu, hücre hasarını yansıtan balonlaşma dejenerasyonunun bulunmasıdır. Yağlı karaciğer progresyon inhibisyonu [FLIP (fatty liver inhibition of progression)] algoritmasında, NASH tanısı için balonlaşmanın yanında lobüler inflamasyon varlığı da gerekli olarak belirtilmiştir [144]. NASH, hasar süreci boyunca fibrojenizi tetikler ve ileri evre fibrozis (siroz) ile sonuçlanabilir. Fibrojeniz belirginleştikçe karaciğerde yağlanma oranı giderek azalır ve sirotik evrede tamamen kaybolmuş görünebilir (“burned-out” NASH) [145].

2.1.9.3. Morfolojik Tanı Sınıflaması

NAYKH olgularında görülen morfolojik bulgular, süregelenekte olan karaciğer hasarının biyopsi alındığı andaki yansımasıdır. Bu sebeple, biyopsi örneklerinde morfolojik tanı sınıflamasında gri zonda yer alan, farklı morfolojik hasar paternleri görülebilmektedir [145-147]. NAYKH, karaciğer biyopsilerinde saptanan morfolojik bulgular doğrultusunda aşağıdaki gibi sınıflandırılır [145-147]:

• **Steatoz (Basit yağlanma):** Perisantral (asiner zon-3) dağılım gösteren makrosteatoz ($\geq 5\%$) mevcuttur.

• **İnflamasyonun eşlik ettiği steatoz:** Perisantral makrosteatoza, lobüler inflamasyon eşlik etmektedir. Portal inflamasyon çoğunlukla yoktur veya hafiftir. Balonlaşma izlenmez.

• **SH (Kesin NASH):** Makrosteatoz, inflamasyon ve balonlaşma dejenerasyonu izlenir. Morfolojik bulgular perisantral (asiner zon-3) dağılımı gösterir.

• **SH (NASH), asiner zon-1 dağılımı gösteren:** Çocuk yaş grubunda görülen NASH olgularında bulunan tipik morfolojidir. İnflamasyon ve bulgular portal ve periportal alan ağırlıklıdır. Periportal makrosteatoza portal inflamasyon ve bazı olgularda portal fibrozis eşlik edebilir. Çoğu kez balonlaşma dejenerasyonu yoktur veya hafif derecede ve periportal alanda sınırlıdır. Kaynaklarda “NASH Tip 2” olarak tanımlanan bu paternde, portal inflamasyon varlığı çok önemlidir, çünkü NAYKH olgularında portal inflamasyon ve ara yüz aktivitesinin fibrozis gelişim riskini arttırdığı bilinmektedir.

• **Morfolojik sınıflamada gri zonda yer alan morfolojiler:** Tartışmalı terminolojilerdir ve tanısal yaklaşım için klinik bulgularla uyum gerektirirler.

– **Olası NASH (Zon-3 dağılımı gösteren):** Perisantral makrosteatoz ve NASH ile ilişkili fibrozis için karakteristik perisantral (perivenüler)/perisellüler fibrozis mevcuttur, fakat balonlaşma izlenmez. Lobüler inflamasyon görülebilmektedir. Muhtemel NASH olguları inflamasyonun eşlik ettiği steatoz ile NASH arasında gri zonda yer alır.

– **Steatofibrozis:** Perisantral alanda makrosteatoza, perisantral fibrozisin tipik olarak eşlik ettiği morfolojiler için tanımlanmıştır. Balonlaşma ve lobüler inflamasyon izlenmez.

• **SH ile ilişkili ileri evre fibrozis (Siroz):** Makrosteatoz ve diğer steatohepatit tanı kriterlerinin izlendiği ileri evre fibrozis (siroz) mevcuttur.

• **Kriptojenik siroz:** Makrosteatoz yoktur. Yağlanmanın fibrojeniz sürecinde tamamen kaybolduğu “burned-out” NASH olgularında izlenir.

Tipik ağsı sinüzoidal fibrozis paterni ile balonlaşma dejenerasyonunun saptanması ve etiyolojik açıdan diğer durumların dışlandığı olgularda kriptojenik sirozun NAYKH zemininde gelişmiş olabileceği yorumu yapılabilir, fakat patoloji raporunda kesin tanı olarak belirtilmemelidir.

2.1.9.4. Derecelendirme, Evreleme ve Skorlama

Derecelendirme için NASH saptamada özellikle değerlendirilen yağlanma, balonlaşma ve inflamasyonun yaygınlığına; evreleme için ise kollajen ve ekstrasellüler matriks birikiminin varlığı, dağılım patterni, yoğunluğu, neden olduğu karaciğer çatısı bozukluğuna (septasyon, nodülasyon) dayanılarak değerlendirme yapılır.

NAYKH Aktivite Skoru (NAS), derecelendirme amacıyla uygulanır (Tablo 7) [145, 148]. Evrelemede yaygın olarak kullanılan sistem, “Non-Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı [Non-Alcoholic Steatohepatitis-Clinical Research Network (NASH-CRN)] Evreleme Sistemi”dir (Tablo 8)[148].

Tablo 7: NAYKH Aktivite Skoru (NAS)

Derece	Yağlanma	Balonlaşma Dejenerasyonu	Lobüler İnflamasyon (x200 büyütme)
0	<%5	Yok	Yok
1	%5 – 33	Hafif (az sayıda, perisantral)	< 2 odak
2	%33 – 66	Belirgin (çok sayıda, dağınık)	2 – 4 odak
3	>%66		> 4 odak

NAS = Yağlanma derecesi + Balonlaşma derecesi + Lobüler inflamasyon derecesi. NAS Skorunun değeri 0-8 arasındadır.

Tablo 8: Non-Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı (NASH-CRN) Evreleme Sistemi

EVRE	Tanımlama
1	A Perisantral sinüzoidal fibrozis, hafif (ancak, kollajen boyaları ile saptanabilen)
	B Perisantral sinüzoidal fibrozis, belirgin (H&E boyalı kesitlerde fark edilebilen)
	C Portal fibrozis ve/veya periportal fibrozis
2	Perisantral sinüzoidal fibrozis (+) portal/periportal fibrozis
3	Köprüleşme fibrozisi (santral-santral, santral-portal, portal-portal)
4	Siroz (inkomplet veya komplet)

NASH-CRN evreleme sistemine göre evre-1 alt gruplarının klinik yönlendiriciliğinin olmayışı, evre-3 ve evre-4'te farklı yoğunlukta fibrozis tespit edilen olguların aynı evre içinde yer alarak gruplandırılması ve patologlar arası yol açtığı uyum problemleri nedenlerinden ötürü NAYKH hastalarının evrelemesi için farklı sistemler önerilmiştir [144].

NAYKH olgularında, derecelendirme ve evrelemenin birlikte yapılabildiği “steatoz-aktivite-fibrozis (SAF) skoru” kullanılmaktadır [144, 149]. SAF skora sistemindeki steatoz ve fibrozis değerlendirmesi, sırasıyla NAS derecelendirme ve NASH-CRN evreleme sistemleri ile benzerdir. Farklılık, aktivite skorunun (balonlaşma + lobüler inflamasyon) belirlenme biçimindedir (Tablo 9)[150, 151]

Tablo 9: Steatoz-Aktivite-Fibrozis (SAF) skoru

Derece	Yağlanma	Balonlaşma Dejenerasyonu	Lobüler İnflamasyon(Lİ)	Fibrozis
0	<%5	Yok	Yok	Yok
1	%5 – 33	Hafif (klasik olmayan)	2 veya daha az odak/lobül	Perisinüzoidal veya periportal
2	%34 – 66	Belirgin (klasik)	> 2 odak/lobül	Perisinüzoidal ve portal/periportal
3	>%67		> 4 odak	Köprüleşme
4				Siroz

Hafif BD (klasik olmayan BD), hepatosit boyutu değişmemiştir, ancak hücre yuvarlaklaşmıştır; Belirgin BD (klasik BD), hepatosit boyutu en az 2 kat artmıştır.

SAF Skoru	Steatoz (S)	Aktivite (A)	Fibrozis (F)
S0,1,2,3 A0,1,2,3,4 F0,1,2,3,4	0-3	BD (0-2) + Lİ (0-2) = 0-4	0-4

2.1.10. Tedavi

NAYKH ve NASH tedavisinde amaç fibrozis, siroz, HSK ve karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilen karaciğer inflamasyonu ve nekrotik sürecin ilerlemesini durdurmaktır. Ayrıca bunu yaparken NAYKH ile ilişkili kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonları düzeltebilmek temel hedef olmalıdır. Bu kapsamda NAYKH tedavisi 2 ana başlık altında incelenebilir.

2.1.10.1 Yaşam Tarzı Değişikliği (Diyet-Egzersiz)

İdeal bir NAYKH tedavisi sürecinde hedeflenen sadece karaciğerde yağlanma ve karaciğer hasarını azaltmak değil, bunun yanında NAYKH'a eşlik edebilen metabolik ve kardiyovasküler risklerin de iyileştirmesidir. Bu sebeple hipokalorik diyet (günlük 500-1000 kcal azaltılması) yanında orta yoğunluklu bir egzersiz programı da içeren bir yaşam tarzı değişikliği NAYKH tedavisinin esasını oluşturmaktadır [32, 152]. Diyetle haftada yaklaşık 500-1500 gram kilo kaybı hedeflenmelidir. Hedeflenen kilo kaybının sağlanması ile NAYKH'a eşlik edebilen MetS, T2DM, KVH ve hipertansiyonun tedavisi de kolaylaşmaktadır.

293 hastadan oluşan fazla kilolu ve obez olguları kapsayan, biyopsi kontrollü, 52 haftalık diyet ve yaşam tarzı değişikliği yapılan bir çalışma sonucunda, kilo kaybının derecesi ile NASH'in histolojik parametrelerindeki düzelme arasında ilişki saptanmıştır [153]. Hastaların %30'u mevcut kilolarının $\geq$ %5'ini kaybetmiş, bunların da %58'inde steatoz ve inflamasyonda düzelme (NAS skorunda 2 puan azalma) saptanmıştır. En az %10 ve üzeri kilo kaybı olanların ise %90'ında NASH'de iyileşme görülürken, %45'inde fibroziste gerileme saptanmıştır [153]. Yapılan başka bir çalışmada ise NAYKH hastalarında hipokalorik diyetin rolünü araştırılmış, 8 haftalık bir diyet sonunda hem normal hem de obez bireylerde benzer seviyelerde kilo kaybı (normal kilolularda %5.4 obezlerde %5.7) saptanmış ve normal kiloluların %57'sinde yağlanmanın düzeldiği görülmüştür [154]. Bu çalışmada, %5 kilo kaybı hem normal hem de obez hastalarda yağlanmanın düzelmesi için etkili olarak görülmüştür [154].

NAYKH tedavisinde tek bir diyet tipini destekleyen güçlü bir kanıt olmamakla birlikte diyabeti ve NAYKH olan hastalarla yapılan bir çalışma, Akdeniz tipi diyetin karaciğer fibrozisi gelişiminden koruyucu özellikte olduğu gösterilmiştir [155]. NAYKH saptanan hastalar enerji bakımından yüksek içerikli yiyeceklerden, işlenmiş etten, fruktozlu ve paketli gıdalardan ve tatlandırıcı içeceklerden uzak durmalıdır. Fazla miktarda fruktoz tüketimi; bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, artmış bağırsak geçirgenliği, endotoksemi, lipid peroksidasyonu, bakır eksikliği, karaciğerde TNF artışı ile ilişkili bulunmuştur. Tüm bu etkiler hem NAYKH gelişimine hem de NAYKH'nın progresyonuna sebep olmaktadır [105].

Düzenli olarak günde 2 kupa veya üzeri filtre kahve tüketilmesi, düşük karaciğer fibrozisi ile ilişkilendirilen durumlardan biridir [156]. Bir kupa kahve ile alınan kahve miktarı, öğütülmüş kuru kahve için yaklaşık 5 gr ve filtre kahve için 20-30 gr'dır. NAYKH olup alkol kullanan hastalarda alkol kısıtlaması önemlidir bu hastaların sağlığı için en güvenilirli hiç alkol almamalarıdır [157].

Yetişkin bireyler için fiziksel aktivite kılavuzları incelendiğinde;

- Haftada 5 gün, 30 dakika/gün, orta-yoğun düzeyde egzersiz,
- Haftada 3 gün, ≥ 20 dakika/gün, ağır yoğunlukta egzersiz önerilmektedir [158].

Aerobik egzersizin yanı sıra rezistans egzersizin de hepatosteatoz üzerine olumlu etkileri olduğu, yağlanmayı azaltabileceği bilinmektedir. Egzersizde süreklilik ve uzun süreçli uyumun sağlaması adına kişi bazlı bireysel egzersiz programları planlanmalıdır. Yapılan bir meta-analize göre, non-diyabetik NAYKH olgularında düzenli fiziksel aktivite ve egzersizin karaciğer fonksiyon testlerini, lipid profilini ve intrahepatik yağ miktarını olumlu yönde etkilediğini göstermiştir, fakat etkinin boyutu genellikle küçüktür [153]. Türünden bağımsız olarak fiziksel aktivitenin 4 aydan uzun süre düzenli sürdürülmesi, karaciğer testlerini önemli ölçüde iyileştirmiştir [159]. Diğer bir meta-analiz ise, egzersizin diyetten bağımsız biçimde yağlanmayı azaltabileceğini göstermiştir [160]. Orta derecede yoğun egzersiz ve ağır derecede egzersizin intrahepatik yağın azalmasında benzer etkililiğe sahip olarak bulunmuş olup daha ön planda kilo kaybı ile ilişkili bulunmuştur [161]. Tüm bu araştırmalar göz önünde bulundurulduğunda hipokalorik diyet ve orta derecede yoğunlukta egzersiz (haftada 150 dakika) NAYKH tedavisinin ana unsurlarını oluşturmaktadır [21].

2.1.10.2. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

NAYKH sistemik bir bozukluğun karaciğerdeki yansıması olması sebebiyle, tedavisi de yalnızca karaciğere özgü bir tedaviden ziyade genel metabolik bozukluğun düzeltilmesi esasına dayanır. Ancak yine de karaciğerle ilgili bir bozukluk ön planda olduğu için ve sürecin takibi açısından verilen tedavi ile karaciğerin düzeldiğinin veya bozulmasının engellendiğinin de gösterilmesi gerekmektedir. Günümüzde NAYKH için herhangi bir sağlık otoritesi tarafından özgün olarak tedavisinde kullanılması onaylanmış bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır.

Eğer NASH gelişmemişse NAYKH genellikle benign seyirlidir ve komplikasyon gelişme riski son derece düşüktür. Bu sebepten eğer hastaya ilaç tedavisi planlanırsa hastada NASH bulunması gerekir. Uluslararası kılavuzlara göre de tedavi endikasyonu koyabilmek için SH'e eşlik eden belirgin fibrozisin ($\geq$ F2 fibrozis) var olması gerekmektedir [30, 32]. Tedavide en önemli problem, tedavi cevabının takibi için bir belirteç olmayışıdır. NAYKH'a bağlı ileri evre karaciğer hastalarının %80'inde transaminaz değerleri normal aralıktadır. Fibroscan ve MRG gibi yöntemlerle karaciğerdeki yağ düzeyi takip edilebilmesine rağmen, inflamasyon ve balonlaşmanın takip edilebilmesi için biyopsi dışında bir metod yoktur.

Özetle günümüzde NAYKH tedavisi birçok adımdan oluşmasına karşın temelini; yaşam tarzı değişiklikleri, diyet, egzersiz ve birlikte eşlik eden morbiditeleri düzeltmek oluşturmaktadır. İlaç olarak Uluslararası kılavuzlarda sadece pioglitazon ve E vitamini önerilmektedir fakat çok sayıda ilaç NAYKH tedavisinde denenmiştir ve halen denenmektedir.

Metformin

Bugüne dek yapılan çalışmalarda metformin NAYKH ve NASH tedavisinde birçok kez denenmiş fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yakın zamanda, 9 randomize kontrollü çalışmanın derlendiği bir meta-analizde metforminin AST, ALT değerlerinde az miktarda bir düşüş sağladığı, HOMA skoru ve VKİ azalttığı gösterilirken, histolojik bulgulara ise herhangi bir iyileşme görülmemiştir [162]. Başka bir meta-analize göre, metformin tedavisiyle lobüler inflamasyonun kötüleştiği, diğer histolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişim olmadığı tespit edilmiştir [163]. Buna benzer başka çalışma sonuçlarının da var olması üzerine metformin NAYKH tedavisinde rutin olarak önerilmemektedir. Bununla yanında, diyabetik hastalarda metforminin HSK riskini azalttığı belirtilmektedir [163-165].

Tiyazolidinediyonlar

Tiyazolidinediyonlar peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama (PPAR- γ) agonistleri olup insülin-duyarlılaştırıcı etkileri mevcuttur. PPAR- γ aktivasyonu yapması sayesinde pek çok genin düzenlenmesini sağlarlar. Yağ dokusunda lipolizis azalır, yağ asidi depolanması artar, lipotoksisitenin yaptığı insülin

direnci düzelir, adiponektin salınımı artar, fibroblast büyüme faktörü-21 aktifleşir, inflamasyon baskılanır, hepatik glukoz alımı artar, glukoneogenez baskılanır. İnsülin duyarlılığının artışıyla kaslarda ve yağ dokusunda glukoz alımı artar. Bu grup içinde bulunan ilaçlardan pioglitazonun kısmi PPAR- α agonist etkisi de olması sayesinde trigliserid üretimini azaltır, HDL kolesterolü arttırır ve aynı zamanda plazma serbest yağ asidi düzeyini de önemli ölçüde azaltır. Tiyazolidinediyonlar preadipositlerin küçük adipositlere farklılaşmasını uyarak özellikle subkütan yağ dokusunda artışa sebep olurken, visceral yağ dokusunu azaltabilirler [166-168].

NAYKH ve NASH tedavisinde tiyazolidinediyonlardan pioglitazon ile yapılmış pek çok çalışma vardır. PIVENS çalışmasını da içeren 5 randomize kontrollü çalışmalı meta-analizde, pioglitazonun fibrozisi geriletmede (F3-F4 fibrozisli hastaların, F0-F2 fibrozise gerilemesi) Odds Ratio (OR) 10.2, fibrozisi ≥ 1 puan düşürmede OR 1.8, Steatohepatiti düzeltmesi yönünden ise OR 3.7 olarak hesaplanmıştır [169]. Pioglitazon diyabetik NAYKH fibrozise progresyonu önleyebileceği gösterilmiş tek antidiyabetik ilaç olma özelliğine sahiptir [170]. Kilo artışına yol açabilmesi, sıvı retansiyonu ve ödem yapıcı etkisi, osteoporotik kemik kırık riskinde artış yapabilmesi dikkat edilmesi gereken yan etkileridir. Kalp yeterzliği, mesane kanseri ve ileri evre karaciğer hastalığında kullanımı kontraendikedir. Diyabetik NAYKH'da yan etki profili dikkate alınarak güçlü kan şekeri düşürücü etkisi, periferik dokularda IR'yi en belirgin azaltan oral antidiyabetik olması ve NAYKH'daki olumlu etkileri sebebiyle öncelikli olarak tercih edilebilir [170].

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri

Liraglutide, glukoz bağımlı bir mekanizma ile insülin sekresyonunu arttırıp, glukagon sekresyonunu azaltarak kan şekerini düşürücü etki yapar. Bunun yanı sıra mide boşalmasını geciktirerek iştahı, enerji alımını azaltır ve kilo kaybı sağlar. Kilo kaybı sağlamasındaki bir diğer yolak ise beyindeki iştah merkezinin baskılanması ve ghrelin salgısının baskılanmasıdır. T2DM hastalarında liraglutide ile KVH riskinin azaldığı gösterilmiştir. Plasebo veya diğer antidiyabetikler ile liraglutidi kıyaslayan çalışmalar sonucunda, liraglutide; karaciğer yağlanması azalma, karaciğer fonksiyon testlerinde iyileşme ve kiloda azalma sağlamıştır [171, 172]. Liraglutide'in NAYKH'da kullanımıyla ilgili biyopsi ve randomize kontrollü çalışmada (LEAN

çalışması), liraglutide kullanan hastaların %39'unda ve plasebo verilenlerin %9'unda steatohepatitte düzelme olmuştur. Aynı çalışmada hastaların %80'inde gastrointestinal yan etkiler görülmüştür. Bu sebeple Liraglutide'in NAYKH mevcut olgulardaki olumlu etkilerinin muhtemelen kilo kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak halen NAYKH tedavisinde spesifik olarak liraglutide kullanılması tavsiye edilememektedir. Başka bir GLP-1 agonisti olan semaglutide ile de NASH tedavisi sürecinde olumlu sonuçlar mevcuttur. 72 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, günde 0.4 mg'lık subkutan semaglutide tedavisi ile fibroziste kötüleşme olmaksızın NASH rezolüsyonu %59 oranında sağlanırken, bu oran plasebo kolunda ise %17 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Plaseboya kıyasla fibroziste belirgin iyileşme görülmüştür (%43 ile %33, $p = 0.48$). Semaglutide grubunda ortalama %13 kilo kaybı gözlenirken, plasebo kolunda bu oran ortalama sadece %1 bulunmuştur. Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma, kabızlık) semaglutide tedavisinde daha sıklıkla gözlenmiştir [173]. Semaglutide ile yapılan Faz-3 çalışma halen devam etmektedir.

E vitamini

E vitamininin hücre sinyal modülasyonu ile serbest radikallerin sebep olduğu hasarı önleyebilecek antioksidanlardan olduğu gösterilmiştir. E vitaminiyle ilgili en büyük çalışma, 247 diyabetik olmayan hastada pioglitazon, E vitamini ve plaseboyu karşılaştıran PIVENS çalışmasıdır. 96 hafta boyunca 800 IU/gün E vitamini tedavisi ile karaciğer histolojisinde steatoz, lobüler inflamasyon, balon dejenerasyonu ve NASH'de plaseboya göre anlamlı düzeltilmeler görülmüştür. Fakat fibroziste anlamlı düzelme izlenmemiştir [165].

E vitamini hastalarca iyi tolere edilmesine rağmen, meta-analizlerde prostat kanseri ve hemorajik inme riski gibi önemli yan etkilerini ortaya konmuştur. Bunun yanında mortalitede de az da olsa bir artış gösterdiği belirtilmiştir [174]. Tüm bu durumlar E vitamininin kullanılmasının emniyetinde tereddütler doğurmuştur ve uzun süreli NAYKH tedavisinde kullanımı önerilmemektedir [21].

Statinler

NAYKH'nın önemli bir kısmına eşlik eden kolesterol yüksekliği nedeniyle statinler bu hasta grubunda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, statinlerin NAYKH'nda transaminaz düzeylerinde düşüş sağladığı görülmüştür [175-177]. Fakat NASH olgularında histolojiyi düzeltmemektedir [178]. Bu yüzden statinlerin kullanılmasını gerektiren metabolik bozukluklar (diyabet, KVH gibi) olmadıkça sadece NAYKH tedavisi amaçlı kullanılmaları önerilmemektedir.

Telmisartan

NAYKH olgularında Telmisartan'ın diğer anjiyotensin 2 reseptör blokerlerine göre daha fazla insülin direnci düşürücü, vücut yağ bileşimini düzeltici, karaciğer yağ içeriğini azaltıcı, histolojik düzelme sağlayıcı etkisi mevcuttur. Bu etkisi parsiyel PPAR- γ agonistik etkisiyle açıklanmaktadır [179]. Küçük çaplı randomize çalışmalarda hipertansiyonu olan NAYKH hastalarında karaciğer histolojisini düzeltici etkisi de gösterilmiştir [179-181]. Çok güçlü randomize kontrollü çalışmaları olmaması ve hipertansiyonu olmayanlarda denenmemiş olması nedeniyle henüz NAYKH tedavisinde kullanılması tavsiye edilmemektedir. Fakat hipertansiyonu olan MetS'lularda ve tip 2DM'i olan NAYKH olgularında antihipertansif olarak tercih edilebilir.

Ursodeoksikolik asit

Pregnane X reseptör agonisti etkisiyle safra asidi transport proteinlerinin ekspresyonunu artırarak safra asitlerinin hepatositlerden safraya ve plazmaya atılmasını kolaylaştırır, idrar ile atılımını artırır. Kolanjiositlerden bikarbonat sekresyonunu artırarak bikarbonat şemsiyesini güçlendirir ve safra asitlerinin kolanjiositlere olan zararını azaltır. Safra asidi transport proteinlerinin hücre içi lokalizasyonunu değiştirerek fonksiyonel hale getirir. Hidrofobik safra asitlerinin membran çözücü etkisini azaltır. Primer safra asitlerinin apoptotik etkilerini bloke eder. NAYKH ve NASH tedavisinde histolojik kontrollerin yapıldığı üç randomize plasebo kontrollü çalışmada, transaminazları düzeltme ve histolojik düzelme bakımından plasebodan farklı bulunmamıştır [182-184]. Bugün için ursodeoksikolik asitin NAYKH tedavisinde kullanımı önerilmemektedir.

Diğer Ajanlar

NAYKH tedavisinde orlistat, pentoksifilin, ve silimarin gibi farklı ajanlar patofizyoloji teorisi olarak yarar sağlayabileceği varsayımıyla araştırılmıştır. Birçok çalışmada çelişkili sonuçlar bulunmuş, neredeyse hepsi ile ilgili yapılmış büyük meta-analizlerde laboratuvar ve histolojik olarak NAYKH'a kesin faydaları olmadığı gösterilmiştir. NAYKH'da kullanımları önerilmemektedir [129].

NASH tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen çok sayıda yeni molekülden bir kısmının faz çalışması tamamlanmıştır. Bazılarının ise halen devam etmektedir. Henüz NAYKH tedavi onayı alamayan bu moleküller; obetikolik asit (FXR agonisti), elafibrano (PPAR α/δ dual agonisti), cenicriviroc (CCR2/CCR5 inhibitörü), selonsertib (ASK1 İnhibitörü), aramchol (SCD1 İnhibitörü), semaglutide (GLP-1 reseptör agonisti), resmetirom (tiroid hormon beta, THR- β agonisti)'dir. Bu moleküllerin çoğu Faz-2 ve Faz-3 çalışmalarında tek başlarına yeterli etkinlik sağlayamamıştır [21]. Bu sebeple yeni ilaçların ardışık veya kombine tedavi şekillerinin etkinliğini araştıran çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

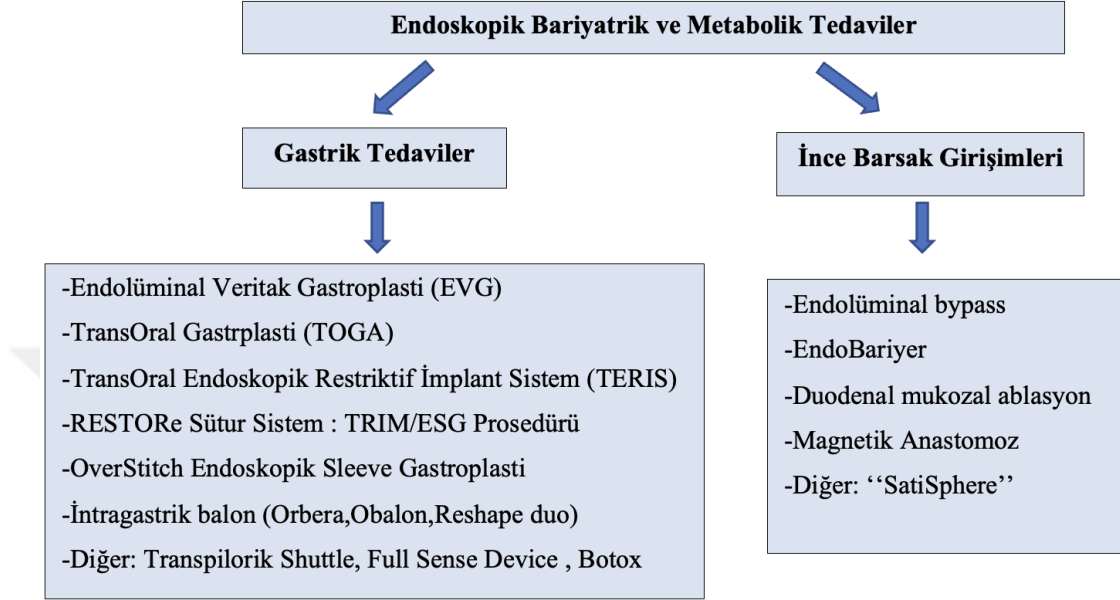
2.1.10.3. Endoskopik Tedavi Yaklaşımları

Farmakoterapi ve yaşam tarzı değişikliği ile sürdürülebilir kilo kaybı hastaların %5'inden azında sağlanabilmektedir. Bariyatrik cerrahi sayesinde daha etkin ve daha kalıcı kilo kaybı sağlanabilir ancak cerrahinin erken ve geç komplikasyonları %30'lara kadar ulaşabilmesi nedeniyle ilk olarak tercih edilmemektedir [185]. Endoskopik bariyatrik ve metabolik tedaviler (EBMT), vücut kitle indeksi (VKİ) 30-40 kg/m² arasında, yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz rağmen yeterli kilo kaybı sağlanamayan ve bariyatrik cerrahi istemeyen hastalara uygulanabilir. Mevcut uygulanabilir metotlar Şekil 3'te özetlenmiştir [186].

Endoskopik tedavilerin öne çıkan avantajları vücut ağırlığında %10'dan fazla azalma, cerrahiye oranla daha az komplikasyon, geri dönüşümlü ve anatomi koruyucu olması ve düşük maliyet olarak sayılabilir. Fakat, kilo kaybının kalıcılığının daha az kalıcı oluşu, özellikle çıkartılabilir aygıt ile tedavi edilenlerde tekrar kilo alımının sık görülmesi, hastanın kilosunu korumak için genellikle davranışsal tedavilere

gereksinim duyması ve bazı olgularda farmakoterapi ile tedavinin devamını gerektirmesi endoskopik tedavinin dezavantajları olarak sayılabilir.

Şekil 3: Endoskopik bariyatrik ve metabolik tedaviler



2.1.10.4. Bariyatrik Cerrahi

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığınca yürütülen “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması” sonuçlarına doğrultusunda, ülkemizde obezite prevalansı %30, cerrahi sırasında siroz ile karşılaşma oranı ise %5 olarak saptanmıştır [187]. Obezite, NAYKH gelişimindeki en büyük risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Obezite tedavisi süreci diyet , egzersiz, davranış bozukluğu tedavileri ve medikal ilaçlar şeklinde multidisipliner olarak yönetilmelidir. Günümüzde uzun dönem sürdürülebilir kilo kaybını sağlayan en etkili tedavi yöntemi bariyatrik cerrahi olarak kabul görmüştür [187-189]. Medikal tedaviye yeterli yanıt olmayan ve VKİ ≥ 35 kg/m² olan obez ve T2DM olgularında bariyatrik cerrahinin, kilo kaybından bağımsız olarak, metabolik yararlı etkileri olduğu, diyabette remisyon sağladığı ve KVH risk faktörlerini azalttığı bilinmektedir [187-190].

2.2. Non-Alkolik Yağlı Pankreas Hastalığı

2.2.1. Pankreas Yağlanması

2.2.1.1. Tanım

Obezite, prevalansı giderek artan küresel bir epidemidir [191]. Aşırı kilolu veya obez olunması ile ilişkili olarak her yıl en az 2.8 milyon insan ölmektedir [192].

Yüksek kalorili, karbonhidrat ve yağ içeriği fazla gıdaların alınması ve fiziksel aktivite eksikliği sonucu enerji dengesizliği ortaya çıkmakta, bu durum obezite patogenezinin temelini oluşturmaktadır [193]. Obeziteli olgularda aşırı enerjinin depolanma ihtiyacını karşılamak için adipoz dokudaki hipertrofi ve hiperplaziye ek olarak non-adipoz dokularda trigliserid birikimi olur [194]. Adipoz dokudan leptin, adiponektin gibi hormonlar, TNF-a, IL-6, interlökin-1b gibi sitokinler lokal veya sistemik olarak salgılanır ve oksidatif strese neden olurlar. Ortaya çıkan düşük dereceli inflamasyon, organ disfonksiyonu gelişiminin moleküler temelini oluşturur [193]. Karaciğer, ektopik yağ birikiminin en iyi bilinen yeri olup, karaciğer dokusundaki bu durum NAYKH ile sonuçlanır [195].

Pankreas ve toplam vücut ağırlığı arasındaki korelasyon ilk olarak 1926'da Schaefer tarafından tanımlanmıştır [196]. 1933 yılında Ogilvie tarafından yapılan otopsilerde obez bireylerin zayıf bireylere kıyasla pankreatik yağ varlığının neredeyse iki katı (%17.1, %9.3) olduğu saptanmasıyla pankreatik steatoz (PS) tanımlanmıştır [197]. 1978 yılında 394 otopsi serisinde Olsen'in yaptığı ve 1984 yılında 112 otopsi serisinde Stamm'ın yaptığı çalışmalar, PS'nin yaş, T2DM ve jeneralize, şiddetli ateroskleroz ile ilişkili olduğunu göstermiştir [198, 199].

Pankreasta yağ birikimini tanımlamak için birçok terim kullanılmıştır: PS, yağlı pankreas, pankreatik lipomatozis, yağ infiltrasyonu, yağ replasmanı, lipomatöz psödohipertrofi (LPH) ve non-alkolik yağlı pankreas hastalığı (NAYPH). Smits ve Van Geenen, pankreasta yağ birikimini tanımlamak için PS teriminin kullanılması gerektiğini öne sürmüşler, pankreas asiner hücrelerinin ölümü sonucu adiposit hücrelerinin o bölgeye yer değiştirmesine neden olan durumlarda yağ replasmanı teriminin kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. Ek olarak, NAYPH teriminin

obezite ve MetS ile ilişkili pankreas yağlanması için kullanılması gerektiği ifade edilmiştir (Tablo 10) [200].

Tablo 10: Pankreastaki Yağlanma İçin Kullanılan Terimler

Terminoloji	Tanımlama
Pankreatik steatoz (PS)	Pankreas yağ birikimi için genel terim
Yağlı pankreas	Pankreas yağ birikimi için genel terim
Pankreatik lipomatozis	Pankreas yağ birikimi için genel terim
Yağ infiltrasyonu	Obezite nedeniyle adiposit infiltrasyonu
Yağ replasmanı	Asiner hücrelerin ölümüyle adipositlerin yer değiştirmesi
Lipomatöz psödohipertrofi (LPH)	Obezite ile ilişkisiz, pankreasın tek tip veya odaksal olarak genişlediği, ekzokrin sistemin yağ ile değiştiği pankreas yağlanmasının aşırı varyantı
Non-alkolik yağlı pankreas hastalığı (NAYPH)	Obezite ve MetS ile ilişkili pankreatik yağ birikimi
Non-alkolik steatopankreatit (NASP)	Pankreas yağ birikimi ile ilişkili pankreatit

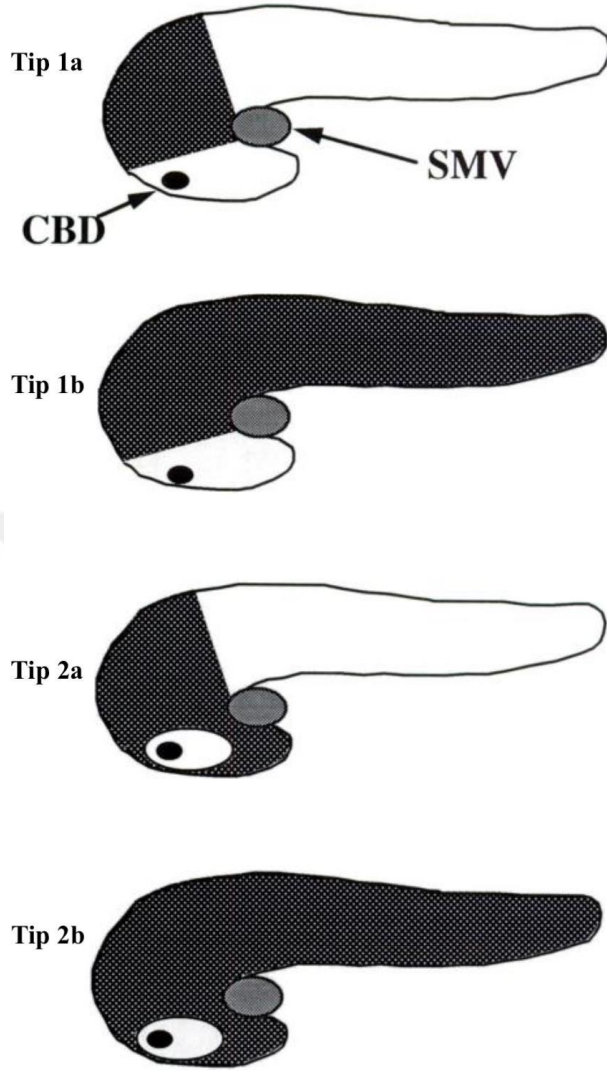
2.2.1.2. Anatomik Tiplendirme

Hayvan modellerinde pankreastaki yağ infiltrasyonunu değerlendirmenin en yaygın yolu histolojik incelemedir. İnsanlarda ise pankreas materyali otopsilerden, ameliyat kalıntılarından veya ince iğne aspirasyon sitolojik incelemesinden elde edilebilir [197, 198].

Pankreasta yağ birikimi homojen veya düzensiz olabilir. Dört farklı tipte pankreatik lipomatozis tanımlanmıştır [201] (Şekil 4):

1. Tip 1a (%35): Unsınat proses ve peribiliyer bölge korunarak pankreas başının yağlanması.
2. Tip 1b (%35): Unsınat proses ve peribiliyer bölge korunarak pankreas baş, boyun ve gövdesinin yağlanması.
3. Tip 2a (%12): Peribiliyer bölgenin korunarak, unsınat proses dahil olacak şekilde pankreas başının yağlanması.
4. Tip 2b (%18): Peribiliyer bölgenin korunarak pankreasın tamamının yağlanması.

Şekil 4: Pankreastaki yağlanmanın anatomik tiplendirilmesi



SMV: Superior mezenterik ven, CBD: Ana safra kanalı

2.2.1.3. Epidemiyoloji

NAYPH yönelik standartize edilmiş tarama testlerinin olmaması nedeniyle epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerde obezite prevalansı %39,8'lik bir oranla rekora tırmanmış olup, NAYKH %30'luk bir prevalans ile son zamanlarda en yaygın karaciğer hastalığı haline geldi [202, 203]. Benzer şekilde, erişkinlerde yağlı pankreas prevalansı %16 ila %35 (%27) arasındadır [204-206]. Bununla birlikte, hastaların %10,3'ünün yüksek ilerlemiş fibroz riskine (artan mortalite için bağımsız bir risk faktörü) sahip olduğu NAYKH'den farklı olarak,

NAYPH'nın ilerlemiş fibroz veya kronik pankreatit ile ilişkisi ilişkili olabilir veya olmayabilir [200, 203, 206, 207]. Karaciğer ve pankreas arasındaki yakın embriyolojik ve anatomik ilişki ve karaciğer ve pankreas yağ birikiminin USG, BT veya MRG ile eş zamanlı olarak tespit edilmesinin kolaylığı, birçok bilim insanının bu 2 ilgili hastalığın ilişkilerini, patofizyolojisini, etkileşimini ve etkisini incelemeye yöneltmiştir [208]. NAYKH ve NAYPH arasındaki ilişkiyi açıklamak için birçok çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır.

2.2.1.4. Patogenezi

Diğer organlarda olduğu gibi, NAYPH obezite ile anlamlı ve tekrarlanabilir bir ilişki sergiler [200, 209-211]. Yaş, alkol tüketimi, ilaçlar, IR, NAYKH, kistik fibroz, hiperlipidemi ve konjenital faktörler gibi diğer edinilmiş risk faktörleri çeşitli araştırmalar tarafından öne sürülmüş ancak bu ilişkiler yeterince karakterize edilmemiştir [210]. Obezite, pankreasta ektopik yağ birikimi ve NAYPH arasındaki ilişki defalarca gösterilmiş olmasına rağmen ilişkinin mekanik temelleri belirsizliğini korumaktadır. Pankreas ve diğer organlardaki yağ birikimi, subkutan yağ birikimi ile ters orantılıdır. Subkutan yağ depolayan kişilerde daha az visseral yağ birikimi gözlenir. Paradoksal gibi görünse de subkutan yağ depolama kapasitesinde azalma olan kişilerde ön planda visseral yağ birikimi olabileceği öne sürülmüştür [212].

Trigliserit birikiminin esas olarak hücre içinde gözlendiği karaciğer dokusundan farklı olarak, pankreas dokusundaki yağ birikimi hücre içinde değil, intralobüler bölgedeki adiposit infiltrasyonu sonucu hücrelerarası bölgede gerçekleşir [213]. Ayrıca, elektron mikroskopisinde veya immünohistokimyasal yöntemler ile hem asiner hem de adacık hücrelerindeki intraselüler yağ birikimi görüntülenebilir ve bu durum adiposit infiltrasyonundan önce gerçekleşebilir [214].

Trigliseritlerin hücre içinde veya dışında bulunmasının klinik öneminin olup olmadığı bilinmemektedir. Hücre içindeki lipidlerin lipotoksisiteye ve dolayısıyla adacık veya asiner hücre hasarına yol açabilmesi gibi, adipositlerin de parakrin etki ile asiner ve/veya adacık hücrelerinin işlevini etkilemesi mümkündür [200].

NAYPH, NAYKH ve obezite arasındaki ortak ilişki, araştırmacıları NAYPH ve NAYKH'nın benzer etiyolojilerini varsaymaya yöneltmiştir. Ancak veriler, bu

hastalıkların doğal seyrinin ve patofizyolojisinin farklı olduğunu göstermektedir. Yağ birikiminin daha önce bahsedilen doğasına ek olarak, NAYPH ve NAYKH birlikteliği aralarındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmaya rağmen belirsizliğini korumaktadır [8, 215]. NAYPH'nın yapılan çalışmalarda obez farelerde yağsız farelere kıyasla artmış kolesterol, trigliserid ve SYA seviyeleri gösterilse de; NAYPH muhtemelen NAYKH'da olduğu gibi, karaciğere SYA taşınmasının varsayımsal artışından ve bunun bir sonucu olarak hepatositlerce yağ alımının artışından farklı bir mekanizmadan türemiştir [211, 216].

NAYPH'nın doğal seyrini tanımlayan hiçbir çalışma olmamasına rağmen, akut pankreatit ve pankreas kanseri (daha sonra tartışılacaktır) dahil olmak üzere inflamatuvar süreçlerle ilişkileri, bunun kronik bir lipojenik ve glukojenik inflamasyon durumunu temsil ettiğini düşündürmektedir. Muhtemelen SYA metabolizması tarafından üretilen artan oksidatif stresin ve SYA indüksiyonunun aracılık ettiği proinflamatuvar yolların (örn., nükleer faktör kappa beta [NF-kB], interlökin 1b, TNF-a) tetiklediği bu inflamasyon, progresif asiner hücre ölümü, neoplazi ve/veya akut pankreatitle sonuçlanabilir [50, 217-220].

2.2.1.5. Etiyoloji

Pankreatik yağ birikimine yol açabilecek en az iki mekanizma vardır. Bunların ilki asiner hücrelerin ölümü sonucu adipositlerin yer değiştirmesi (yağ replasmanı), ikincisi ise obezite ve/veya T2DM ilişkili yağ birikimidir (yağ infiltrasyonu veya NAYPH) [200].

Teorik olarak asiner hücrelerin nekrozuna neden olacak kadar güçlü bir hasar oluşturan neden, yağ replasmanına yol açabilir. Fakat, tıbbi literatürde bu durumu detaylı olarak açıklayabilecek kanıtlar yetersizdir [200].

Konjenital Hastalıklar

Kistik fibrozis, kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Bu mutasyon pankreas da dahil olmak üzere tüm vücut sıvılarında viskozite artışına ve salgı kanallarında

tıkanıklıklara neden olur. Bu da pankreas hasarı ve sonrasında adipositlerin yer değiştirmesi ile sonuçlanır [221-224].

Shwachman-Diamond sendromu kemik iliği disfonksiyonu, iskelet anomalileri, kısa boy ve ekzokrin pankreas yetersizliği ve pankreasta yağ replasmanı ile karakterize, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu sendromda pankreas hasarının patogenezi hala belirsizdir [225, 226].

Johanson-Blizzard sendromu, ubiquitin ligaz enzimini kodlayan UBR1 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır. En karakteristik özelliği ekzokrin pankreas yetersizliğidir. Bunun dışında burun kanadı hipo/aplazisine bağlı küçük gaga benzeri burun, dental anomaliler, kafa derisinde orta hat defektleri, sensörinöral tipte işitme kaybı, büyüme gelişme geriliği, psikomotor retardasyon, hipotiroidi, kardiyovasküler ve genitoüriner sistem anomalilerine de rastlanmaktadır [227, 228].

Aşırı Alkol Kullanımı

Yıllar boyunca aşırı alkol kullanımının mitokondriyal fonksiyon bozukluğu yaparak pankreas asiner hücrelerinde yağ birikimine neden olabileceği öne sürülmüş olsa da çalışmalardan elde edilen kanıtlar genel anlamda bu teoriyi desteklememektedir. Aşırı alkol kullanımının pankreatit ve/veya kolesterol ve trigliserid sentezinde yer alan transkripsiyon faktörlerinin upregülasyonu yoluyla pankreas lipomatozisine yol açması daha olası gözükmemektedir. Ayrıca kronik alkolizm yetersiz beslenmeye neden olarak PS oluşturabilir [229-231].

Viral Enfeksiyonlar

Reovirüs ile gelişen enfeksiyonlarda kanal tıkanıklığı ve parankim nekrozu gelişebilir. Bu durum da yağ dokusu ile yer değiştirmeye sebebiyet verir [200, 232, 233].

Aşırı Demir Birikimi

Aşırı demir birikiminin en önemli nedenleri kalıtsal bir hastalık olan hemokromatozis ve tekrarlayan kan transfüzyonlarıdır. Demir esas olarak retiküloendotelial sistem, karaciğer, kalp ve başta pankreas olmak üzere endokrin

veya ekzokrin bezlerde birikir. Bu birikim pankreasta olduğunda, asiner ve adacık hücrelerinde oksidatif stres ile ilişkili apoptoz ve sonuç olarak adipositler ile yer değiştirme görülür [234, 235].

İlaçlar

İlaçların pankreas dokusu nekrozuna ve yağ dokusu ile yer değiştirmesine neden olabileceğine dair kanıtlar azdır. Konu ile ilgili elde edilen teorik bilgiler esas olarak literatürdeki vaka bildirilerine veya hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Pankreas yağlanması neden olduğu bildirilen ilaçlar; kortikosteroidler, gempitabin, rosiglitazon ve oktreotiddir [236-238].

Kronik Karaciğer Hastalığı

Duktal obstrüksiyona yol açan kronik hepatit B ve karaciğer sirozu durumlarında pankreasta LPH gözlenebilir [239, 240]. PS'nin NAYKH ile ilişkili olduğuna dair daha güçlü kanıtlar mevcuttur; bu ilişki esas olarak pankreas hasarından çok metabolik yollar ile ilişkilidir [241].

Malnutrisyon

Patogenezi hala belirsiz olsa da alkolizm, kwashiorkor ve edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) ve yetersiz beslenme pankreas yapısında değişikliklere neden olmaktadır [231, 242, 243].

Pankreatit

Nekrotizan pankreatitin yağ replasmanına yol açması teorik olarak mümkündür, ancak bu ilişki henüz bildirilmemiştir [244].

2.2.2. Non-Alkolik Yağlı Pankreas Hastalığı

NAYPH alkol tüketimi, viral enfeksiyonlar, toksinler veya konjenital metabolik sendromlardan kaynaklanmayan; ancak, insülin direnci, obezite, MetS veya artan yaş ile ilişkili bir pankreas yağlanması fenotipini tanımlar [244]. Deneysel modellerde, maternal obezite ve doğum sonrası yüksek kalorili diyetlerin ER dengesizliğini

indükleyerek ve sirkadiyen metabolik paternlerde değişiklik yaparak NAYPH ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir [245, 246].

Yapılan geniş popülasyonlu çalışmalarda NAYPH'nın artan yaş, erkek cinsiyet, HT, dislipidemi, obezite, MetS, IR, T2DM ve NAYKH ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [205, 215, 247-249]. Son zamanlarda, NAYPH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak etnik köken öne sürülmektedir. Hispanikler ve beyaz tenli insanlarda, Afrikalı Amerikalılara göre pankreasta yağ infiltrasyonu geliştirme riskinin arttığı gösterilmiştir [250, 251].

293 hasta ile yapılan ilgi çekici bir çalışmada, NAYPH olan hastaların %68'inde aynı zamanda NAYKH saptanmıştır. Fakat NAYKH olan hastaların ise %97'sinde NAYPH olduğu gözlenmiştir. NAYPH olanlarda NAYKH'nın pozitif prediktif değeri %69.4 iken, normal pankreasa sahip olanlarda NAYKH'nın negatif prediktif değeri %96.4 olarak bulunmuştur [215].

2.2.2.1. Tanı

NAYPH'nın baskın özelliği olarak pankreatik yağ birikimi göz önüne alındığında, histolojik biyopsi tanı için altın standarttır [10, 213, 214, 231]. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir meta-analizde ortalama pankreas yağ içeriğinin, normal pankreas dokusunu pankreas yağ birikiminden ayırt etmek için %6.2'lik bir eşik değeri olabileceği öne sürülmüştür [252]. Normal pankreatik yağlanma düzeyinin %6,2'den düşük olup olmadığı ve %6,2'nin NAYPH ilişkili hastalıklar için (NASH gibi) eşik değeri olarak kabul edilip edilemeyeceği açık değildir. Rasyonelliği belirlemek için daha büyük örneklem boyutlarıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve bu eşğin uygulanabilirliğini doğrulamak için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha da önemlisi, pankreasın karmaşık anatomik yerleşimi ve histolojik biyopsinin invazif bir prosedür olması nedeniyle, histolojik biyopsi rutin klinik uygulamalar için yetersizdir ve muhtemelen hastalarda olumsuz sonuçlara neden olur. Ek olarak, görüntüleme çalışmalarında pankreatik yağ birikiminin homojen olmaması nedenli örnekleme ve histolojik biyopsi analizinde zorluklara neden olduğu öne sürülmüştür [201].

Sonuç olarak, NAYPH için invazif olmayan tanı yöntemleri, klinik uygulama için en uygun yol olabilir. NAYPH tanısı için yapılabilecek non-invazif görüntüleme yöntemlerinden bahsedilecektir.

2.2.2.2. NAYPH'nın Klinik İlişkileri ve Etkileri

NAYPH'nın yol açabileceği etkiler büyük ölçüde bilinmemektedir. Pankreas adacık hücrelerinde yağ birikimi insülin sekresyonunda azalmaya yol açarak endokrin pankreas yetmezliği oluşturur. Kilo kaybı ve steatorenin eşlik ettiği ekzokrin pankreas yetmezliği ile ilgili az sayıda çalışma vardır [9]. Smits ve Van Geenen pankreasta yağ miktarının artmasıyla sitokin dengesizliği sonucu inflamatuvar bir süreç oluşacağını ve bu durumun akut pankreatit ataklarına neden olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, NAYKH'nın karaciğer kanserine neden olmasına benzer şekilde, NAYPH'nın da pankreas kanserine neden olabileceğini öne sürmüşlerdir [200].

Diabetes Mellitus

Dünya çapında yaklaşık 422 milyon insan diyabet hastasıdır. Her yıl için 1.6 milyon ölüm doğrudan diyabete bağlanmaktadır. Diyabetin hem insidansı hem de prevalansı son birkaç yılda istikrarlı bir şekilde artmaktadır [253].

Tushuizen ve ark. yaptıkları çalışmada diyabetik olmayan hastalarda pankreatik yağ içeriği ile β -hücre fonksiyonu arasında negatif bir korelasyon bulmuşlardır; fakat bu negatif korelasyon diyabetik hastalarda gösterilememiştir [7]. Heni ve ark. pankreas yağ içeriğini, insülin ve C-peptit gibi parametrelerle değerlendirmiş ve pankreas yağ içeriğinin bozulmuş insülin sekresyonu ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu ilişkiyi ise BAG ve BGT varlığına dayandırmışlardır [8]. Della Corte ve ark.'nın NAYKH tanılı pediatrik popülasyon üzerinde yaptıkları çalışmada NAYKH ve NAYPH'nın glukoz metabolizması ve β -hücre fonksiyonu üzerinde sinerjistik etki gösterdiğini ve bu hastalarda prediyabet/diyabet gelişiminin erken tespiti için tarama ve takip edilmeleri gerektiği saptanmıştır [254]. Lingvay ve ark.'nın çalışmasında ise, benzer VKİ sahip ancak anormal glukoz toleransı (BAG, BGT veya diyabet) olan gönüllülerin normal glukoz toleransı olan gönüllülere göre pankreas trigliserid içeriğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [255].

Özetlemek gerekirse, NAYPH'da β -hücre disfonksiyonu hakkında üç hipotez öne sürülebilir. Bunlardan birincisi, bozulmuş glukoz metabolizması olan hastalarda pankreas β - hücrelerinde artmış trigliserid miktarının muhtemelen lipotoksisite üzerinden β -hücre disfonksiyonuna yol açmasıdır. İkincisi, intrapankreatik adipositlerin β -hücreleri üzerinde negatif parakrin etkiye neden olmasıdır. Üçüncü ve son hipoteze göre ise, NAYPH ve T2DM obezitenin sonuçlarıdır [210].

Metabolik Sendrom

MetS, yüksek kalorili ve yağlı diyet ile azalmış fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişikliğinin sonucu ortaya çıkabilen, dünya çapında önem arz eden ve sıklığı giderek artan klinik ve sosyal bir sorundur. MetS; T2DM riskinde 5 kat, KVVH riskinde 2 kat, inme riskinde 2 ila 4 kat, miyokard enfarktüsü riskinde 3 ila 4 kat ve koroner olay nedenli ölüm riskinde ise 2 kat artışa neden olur. NAYKH, MetS'nin hepatik göstergesi olarak kabul edilir. Karaciğerde yağ birikmesindeki temel patojenik faktörler, insülin direnci ve kandaki serbest yağ asiti düzeyinin yüksek düzeylere ulaşmasıdır [255].

Hayvan modellerinde ve insanlarda MetS tüm bileşenleri ile NAYPH arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır [206, 215, 249, 256]. NAYPH, MetS'nin gelişiminde anahtar bir etken ya da bir belirteç ya da obezitenin aracılık ettiği bir durum olabilir [210].

Kardiyovasküler Risk

Yukarıda bahsedildiği gibi MetS'nin kendisi artan kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkilidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, NAYPH'nın T2DM'li obez olmayan bireylerde karotiste ateroskleroz gelişimi üzerinde bağımsız bir risk faktörü olabileceği bulunmuştur. Bu nedenle, özellikle obez olmayan kişilerde daha yüksek KVVH riskinin bir göstergesi olabilir [257].

Pankreas Fibrozisi

Matsuda ve ark., kronik yüksek yağlı diyetle beslenen diyabetik yağlı Zucker sıçanlarında, yağın pankreas asiner hücrelerinde biriktiği ve bu değişikliğin pankreatik fibrozis ve asiner hücre hasarı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [258]. Bununla

birlikte, başka bir hayvan modeli olan Ossabaw domuzlarında, pankreas yağlanması diğer histolojik anormallikler ile ilişkili bulunmamıştır [259].

Akut ve Kronik Pankreatit

MetS ve obezite, akut pankreatit insidansı ve şiddeti ile ilişkilidir [260, 261]. Bu ilişki MetS ve obezitenin alkol kullanımı, trigliserid yüksekliği, safra taşı, kanser ve ilaç kullanımı gibi akut pankreatit için oldukça iyi bilinen risk faktörleri ile bağlantılı olması ile açıklanmıştır [262]. Pankreas dokusunda ortaya çıkan ilk hasar ile asiner hücrelerden lipaz salgınır. Lipaz salgınımı, lokal ve sistemik lipoliz ile serbest yağ asitlerinin özellikle de doymamış yağ asitlerinin artışına neden olur. Pankreas parankiminde açığa çıkan doymamış yağ asitleri asiner hücrelere doğrudan toksik etki gösterir ve asiner hücre nekrozuna neden olur. Postmortem çalışmalarda parankimdeki şiddetli nekrozun, nekrotik yağ dokusuna daha yakın olduğu izlenmiştir [12].

Acharya ve ark., intrapankreatik yağ miktarının akut pankreatit şiddetini artırıcı bir etkisi olabileceğini saptamışlardır [263]. Bunun aksine, Pokhrel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise, MRG'de pankreas yağ miktarı artışının endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatikografi (ERCP) sonrası pankreatit riskini gösterebilecek bağımsız bir risk faktörü olmadığını gösterilmiştir [264].

Pankreatik Kanser

Rebours ve ark. 2008-2011 yılları arasında benign ve küçük nöroendokrin tümör nedeniyle opere edilen 110 hastanın operasyon materyallerini patolojik olarak incelemiş ve 72'sinde pankreas intraepitelyal neoplazi (PanIN) saptamıştır. PanIN saptanan hastaların 28'inde (%39) ekstralobüler, 51'inde (%71) ise intralobüler yağ infiltrasyonu izlenmiştir. PanIN saptanmayan hastaların ise 5'inde (%13) ekstralobüler, 5'inde (%13) ise intralobüler yağ infiltrasyonu izlenmiştir. Pankreasta yağ varlığı ile PanIN arasında ilişki olduğu saptanmıştır (ekstralobüler yağ infiltrasyonu için $p=0.0051$, intralobüler yağ infiltrasyonu için $p<0.001$). Bu ilişkini yağlanma skoru ile de korele olduğu saptanmıştır (ekstralobüler yağ infiltrasyonu için $p=0.01$, intralobüler yağ infiltrasyonu için $p<0.001$) [265]. Mathur ve ark. ise, pankreatik adenokarsinom tanısı alan, MetS parametreleri ve tümör özellikleri benzer 40 hastayı 2 yıl boyunca takip etmiş, pankreastaki yağ miktarı fazla olan hastaların daha mortal seyrettiğini

gözlemlemişlerdir. Ortaya çıkan bu durumu, tümör mikroçevresinin değişip tümörün daha hızlı yayılım göstermesi ile açıklamışlardır [11].

Pankreas Ekzokrin Yetmezlik

NAYPH, farklı mekanizmalarla pankreas ekzokrin yetmezliğine (PEY) yol açabilir: (1) asiner hücrelerde yağ damlacığı birikmesine bağlı lipotoksisite; (2) adipositlerin aracılık ettiği negatif parakrin etki; (3) asiner hücrelerin ölümü [210]. 2014 yılında T2DM tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada kötü glisemik kontrol ile PEY tanı testi olarak kullanılan fekal pankreatik elastaz (PE-1) seviyeleri arasında ilişki olduğu gösterilmiş, fakat PE-1 seviyelerinde azalma ve NAYPH arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır [266].

2.2.2.3. Görüntüleme Yöntemleri

Mevcut radyolojik tekniklerin çoğu pankreas steatozunu incelemek için kullanılmıştır. Şimdiye kadar, hangi tekniğin en doğru olduğunu değerlendiren karşılaştırmalı bir çalışma ya da hastalar üzerinde doğrulanmış sınır değerler yoktur [210].

Ultrasonografi

Yaygın olarak kullanılan transabdominal ultrasonografi (TUS) düşük maliyetli, hızlı ve non-invazif bir yöntemdir. Gastrointestinal sistem içindeki gaz nedeniyle pankreas TUS ile kısmen görüntülenebilir. Aynı zamanda, bu obez hastalarda da pankreasın görüntülenmesinde belirgin zorluğa sebep olabilmektedir [267]. Pankreas yağ birikimi, tanı için bir referans noktası olan karaciğer veya böbrek birikimi ile karşılaştırıldığında hiperekoik görünür (tablo 11)[268, 269]. Bazı çalışmalar retroperitoneal yağın ekojenitesinin, bir derecelendirme sistemi kullanarak daha yüksek miktarda pankreatik yağ birikimine işaret ettiğini ortaya koymuştur [196, 215, 270]. Bununla birlikte başka bir sınırlama, pankreatik fibrozun da pankreatik yağ birikimine işaret etmemesine rağmen hiperekoik biçimde görünebilmesidir [271-273].

Tablo 11: Pankreas Yağlanması Derecelendirilmesi

Derece	Ekojenite	Pankreas Kanal Görünümü	Parankimal “tuz ve biber” görünümü
1	Hipo/izoeojenik	Net bir şekilde görülür	Net bir şekilde görülür
2	Hiperekojenik	Net bir şekilde görülür	Net bir şekilde görülür
3	Orta derecede hiperekojenik	Kenarlar orta dereceli gizlenmiş	Orta derecede bulanık görülür
4	Ciddi derecede hiperekojenik	Kenarlar ciddi dereceli gizlenmiş	Ciddi derecede gizlenmiş – komşu yağ dokudan ayırt edilemez

Şimdiye kadar, pankreas eko dokusunun kantitatif değerlendirmesi için genel kabul görmüş bir yöntem yoktu [274]. İnvazif bir yöntem olan endoskopik ultrasonografi (EUS), pankreasın daha iyi değerlendirilmesini sağlar ve TUS'un görsel ve anatomik engellerini aşan biyopsi ve elastografi gibi başka özelliklere sahiptir [275]. Ancak, pankreatik yağ birikimini yalnızca EUS ile teşhis etmek uygun olmaz ve klinik sonuçların daha fazla araştırılması ve görüntüleme yöntemi gerekebilir.

Bilgisayarlı Tomografi

BT, abdominal organlar için tercih edilen bir görüntüleme tekniği olarak kabul edilir ve çok çeşitli klinik uygulamalara sahiptir. Pankreas yağ birikiminin şiddetini ölçmek için Hounsfield ünitesi kullanılır. Yağlı pankreas, dalağa kıyasla HU cinsinden hipodens olarak görülecektir [210]. Pankreas parankimi kontrast maddeyi emdiği ve solid bir lezyon olduğundan şüphelenildiği için kontrastsız BT ile değerlendirme önerilir [276]. Pankreas yağ birikimi eşiğinin 36 HU olduğu öne sürülmüştür, ancak geniş kabul görmemiştir [215, 277, 278]. Şiddetli pankreas yağlanması atenuasyon, komşu retroperitoneal yağ dokusu ile karşılaştırılabilir [279]. Yağlanma ciddi olduğunda pankreas yağ replasmanı ve pankreas agenezisi duktal sistem varlığı ile ayırt edilebilir [280]. Bununla birlikte, pankreatik yağ birikimi genellikle eşit olarak dağılmaz, adipositlerdeki yağın parankimal hücrelerden ayırt edilmesinde zorluk yaratır ve pankreas yağ içeriğini doğru bir şekilde değerlendiremeyebilir [281]. Yağ replasmanı bazı durumlarda retiküler yama veya çok sayıda küçük nodüler tarzda

olabilir, bazı durumlarda ise pankreasta düzensiz, fokal, yağ kütlesi olarak görülebilir [201, 279]. Bu görünüm kistik neoplazm veya pankreas tümörünü taklit edebilir. Her ne kadar kontrastsız BT komşu retroperitoneal yağ dokusu ile aynı yoğunlukta negatif atenüasyon değerleri göstermede tanısal öneme sahip olsa da hafif derecedeki fokal pankreas yağlanması tek başına BT ile teşhis edilemez. MRG ile bu lezyonu doğrulamak gerekebilir [276].

Saisho ve ark. tarafından PS tanısında BT'nin doğruluğunu göstermek için yaptıkları çalışmada, BT'de hesaplanan yağ/parankim oranının histolojik inceleme ile benzer olduğunu ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermiştir [282]. Ancak doğrulama için daha fazla klinik veriye ihtiyaç vardır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG mekansal, anatomik ve kantitatif verileri birleştiren bir görüntüleme tekniğidir. Sinyali, farklı organlardaki su ve yağ moleküllerinden doğar, rezonans frekanslarında küçük farklar üretir ve böylece miktar belirlemeye olanak tanır. MRG'nin non-invazifliği, güvenliği ve yüksek duyarlılığı göz önüne alındığında bir tanı yöntemi olarak birçok avantajı vardır ve çocuklara uygulanabilir [283]. Bu sayede pankreasta yağ birikiminin tanısında MRG tercih edilen yöntemdir [284, 285]. Proton manyetik rezonans spektroskopisi (1H-MRS), pankreas yağ birikiminin non-invazif kantitatif değerlendirmesi için altın standart olarak kabul edilir.

MRG ile Pankreatik yağlanma oranını ölçmek için kullanılabilecek birçok metod vardır. En çok kullanılan yöntem su ve yağ net manyetizasyon vektörlerinin maksimum veya minimum olduğu dönemdeki su ve yağ arasındaki frekans farkından yararlanarak oluşturulan faz içi ve karşı faz görüntülerdir [286]. Dixon metodu ise spin eko modunda faz içi ve karşı faz kullanılarak, su ve yağ protonları arasındaki kimyasal farktan su selektif ve yağ selektif görüntülerin elde edilmesine dayanır [287]. Yeni ve hızlı iki-noktalı mDixon, pankreatik yağlanma oranının MRS ile değerlendirilmesi için sınırlı hassasiyetle iyi bir korelasyon sergiler [288]. Spektral-uzaysal uyarma tekniği, gradyan-eko modunda kimyasal fark selektivite ile simültane kesit selektiviteyi birleştirir. Görünüşe göre bu yöntem pankreatik yağlanma oranını belirlemede faz içi/karşı faz görüntüleme kadar iyidir [286]. Aynı zamanda az miktardaki yağ birikimini bile göstermede başarılıdır [289]. Yakın zamanda geliştirilen bir yöntem

olan, eko asimetrisi ve en küçük kare tahminli 3 boyutlu yinelemeli ayrışma (IDEAL), optimal sinyal-gürültü oranında ayrışmış yağ ve su görüntüleri üretir. Hu ve ark. bu yöntemin pankreatik yağlanma oranı ölçümünde MRS'den bile üstün olabileceğini bildirmiştir [283]. En yeni otomatik özne içi kayıt tabanlı segmentasyon, batin ve organ yağının nicelleştirilmesi için potansiyel olarak uygundur ve manuel segmentasyona göre karşılaştırılabilir nicel son noktalara ulaşır [290].

MRG proton dansiteli yağ fraksiyonu (MRG-PDFF), çok noktalı Dixon ölçümündeki sınırlamaları ele alan ve pankreas yağ birikiminin doğru bir şekilde ölçülmesini sağlayan en son tekniklerden biridir [291]. Önceki bir çalışma, MRG-PDFF[249] kullanılarak NAYPH için %10.4'lük bir tanısal kesme değeri önermiştir. Şu anda, bu yaklaşım sadece pankreasa değil, aynı zamanda komşu parankimal organlara da yağ içeriğinin nicelleştirilmesinde uygulanmıştır [291].

MRE, titreşim dalgalarının dinamik yayılma sinyallerini toplayarak dokuların esnekliğinin ve yapısının nicel bir değerlendirmesini sağlayabilir. MRE artık dokuların fibrozunu, iltihaplanmasını ve ödemi değerlendirme için kullanılıyor. Bu, hepatik fibroz değerlendirme için en doğru yöntemdir ve fibrozun histolojik evrelemesi ile iyi bir korelasyona sahiptir [292-294]. Daha önce bahsedildiği gibi, pankreasın anatomik konumu ve boyutu operatör için zorluklar yaratabilir. MRE pankreatik yağ birikimini saptamak için invazif olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir, aynı zamanda pankreas ile retroperitoneal yağ arasında ayırım yapma yeteneğini geliştirir. Önceki MRE çalışmalarında, pankreas dokusunu araştırmanın güvenilirliği ve tekrarlanabilirliğinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir [295]. Ancak, pankreatik yağ birikiminin MRE değerlendirmesiyle ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi sadece EUS ile pankreatik yağ birikimini teşhis etmek uygun olmayacaktır. EUS'yi tamamlamak için, ulaşılması zor olan pankreas tümörlerini ve lenf düğümlerini değerlendirmek için EUS yoluyla elastografi geliştirilmiştir. Bu, hedef dokunun elastikiyetinin dinamik olarak ölçülmesini sağlar, iyi huylu ve kötü huylu dokuları ayırt eder ve kronik pankreatitin ekzokrin işlev bozukluğunu tahmin eder [292]. Pankreas elastografisi için klinik uygulama kılavuzları yayınlanmıştır [296]. Pankreas elastografisinin yüksek hassasiyeti, devam eden teknolojik ilerlemeyle artacaktır.

Yukarıda belirtilen görüntüleme teknikleri pankreas yağ birikimini değerlendirmek için kullanılabile de sınırlı araştırma klinik kullanımlarını sınırlamıştır [297]. Ayrıca bu görüntüleme tekniklerinin endikasyonları, sensitiviteleri, spesifiteleri ve cut-off değerleri ile ilgili ileri çalışmalar beklenmektedir. En son geliştirilen organ segmentasyonu tekniği, interlobüler ve intralobüler septal pankreas yağının dağılımını değerlendirmek için umut vericidir [298]. Bununla birlikte, tüm organ segmentasyonu ve otomatik analiz, teknolojiye daha büyük sorunlara sahiptir.

2.2.2.4. Tedavi

NAYPH günümüzde halen kapsamlı bir şekilde araştırılmaya devam edildiğinden ve klinik önemi henüz net olarak anlaşılamadığından, herhangi bir klinik ilaç çalışma sonucu mevcut değildir [210]. Gerek bariyatrik cerrahiyle gerekse diyet ve egzersiz ile kilo verildiğinde, insülin direnci kırılır ve glukoz metabolizması düzelir. Böylece pankreasta oluşan yağ birikimi azaltılabilir [210, 299].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü, Kapsamı ve Tasarımı

Çalışmamız tek merkezli, kesitsel, retroprospektif olup Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19/10/2022 tarihinde 2022/18 karar numaralı belge ile etik kurul onayı alınarak uzmanlık tezi olarak dizayn edildi. Çalışmamıza Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde 2016 ve 2022 yılları arasında takip edilen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı saptanan hastalar ve kontrol grup için de herhangi bir neden veya ön tanı ile abdomen MRG çekilmiş ve karaciğer yağlanması saptanmamış hastalar dahil edildi. Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve otomasyon sisteminde kayıtlı olan hastaların retroprospektif olarak incelenmesi planlanlandı. Bu kapsamda sistemde aynı zamanda retrospektif olarak değerlendirilmek istenilen laboratuvar parametreleri ve sosyodemografik verileri kayıt altında olan hastalar dahil edildi.

Çalışmada tüm hasta gruplarında demografik özellikler, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, HbA1c, açlık insülin, HOMA-IR, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, albümin gibi birçok laboratuvar parametresi kayıt altına alındı ve sonrasında bu hasta grubuna çekilen tüm MRG'ler deneyimli ve alanında uzman radyolog tarafından pankreatik yağlanma ve hepatik yağlanma açısından yeniden incelenerek gruplar arasında istatistiksel karşılaştırılma yapıldı. Bunun yanı sıra çekilmiş olan MRG'ler üzerinden pankreas volümetrisi de anatomi anabilim dalı desteğiyle 3 boyutlu ölçümler yapılabilen bir tıbbi görüntü görüntüleyicisi olan OsiriX MD isimli program ile ölçüldü.

3.2. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Dahil olma kriterleri: 2016 ve 2022 yılları arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve otomasyon sisteminde değerlendirilmek istenen 18 yaş üzeri yağlı karaciğer hastalığı olan ve sistemde çekilmiş abdomen MRG mevcut hastalar cinsiyet farkı gözetilmeksizin hasta grup olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol gruba ise 18 yaş

üzerinde bilinen karaciğer ve pankreas hastalığı olmayan herhangi bir nedenle çekilen abdomen MRG'si olan hastalar cinsiyet farkı gözetilmeksizin çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri: 18 yaşın altındaki hastalar, ağır alkol alımı (erkeklerde >280 g/hafta ve kadınlarda >140 g/hafta alkol) ve alkolik karaciğer hastalığı olanlar, gebelik ve laktasyon durumu mevcut olanlar, malignite tanısı olanlar, Wilson veya Hemokromatozis tanılı hastalar, akut veya kronik viral hepatitli hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Demografik Bulgular

2016 ve 2022 yılları arasında otomasyon sistemine kaydedilen 18 yaş üzeri hastalar, cinsiyet farkı gözetilmeksizin sözü edilen kriterleri karşılamaları durumunda sırasıyla çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırılması gereken hasta sayısı daha önceki çalışmalar analiz edilerek (G*Power 3.1.9.4) yazılımı kullanılarak yapılan örneklem büyüklüğü ve güç analizine göre hesaplandı ve en az 46 hasta alınması gerektiği görüldü. Çalışma süresince %10 da veri kaybı olabileceği göz önünde bulundurularak en az 50 hasta dahil edilmesi planlandı. Çalışmaya 101 hasta dahil edildi. Çalışmamız retrospektif olarak tasarlandığından, çalışmamızda gönüllü katılımcı yoktur.

3.4. Laboratuvar ve Radyolojik Veriler

Çalışmada tüm hasta gruplarında otomasyon sisteminden alınan bilgilere göre demografik özellikler, yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, VKİ kayıt altına alındı. VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının kare cinsinden boyuna bölünmesiyle elde edilen formüldür (VKİ: ağırlık (kg)/ boy (m²)).

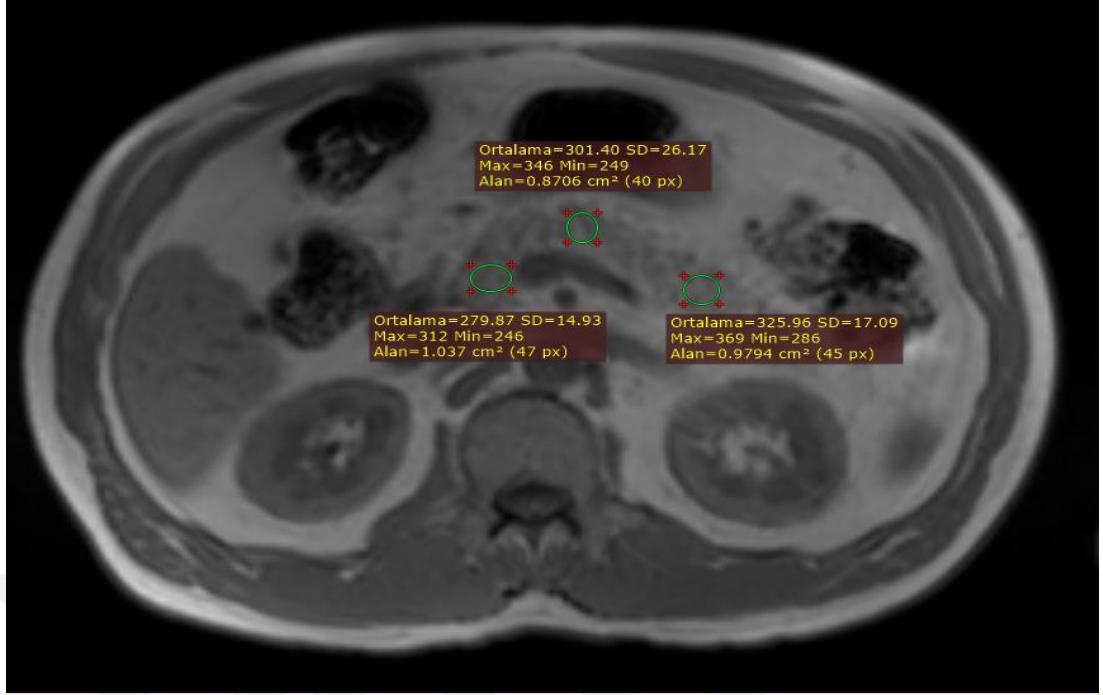
Hastaların retrospektif olarak bakılan hastane otomasyon sisteminde mevcut olan Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında analiz edilen parametreler; Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), ALP ve GGT, AKŞ, HbA1c, açlık insülini, HOMA-IR, albümin, PLT şeklindeydi. Bu değerler doğrultusunda her bir hasta için FIB-4 ve NAYKH klinik skorları hesaplandı. İnsülin direncini ölçmek için HOMA-IR kullanıldı (açlık insülini (mU/mL) x açlık plazma glukozu (mg/dL) /405. HOMA-IR değeri 2.5'in altında olanlar normal, 2.5 ve üzeri

olanlar IR olarak kabul edildi. DM, Amerikan Diyabet Derneği'nin önerisine ve TEMD kılavuzuna göre tanımlandı. HbA1c değeri 5.7'nin altında olan hastalar normal, 5.7-6,4 arası prediyabet ve 6,5 ve üzerinde olanlar ise DM olarak kabul edildi. Tüm laboratuvar verileri tek bir hekim tarafından kayıt altına alındı.

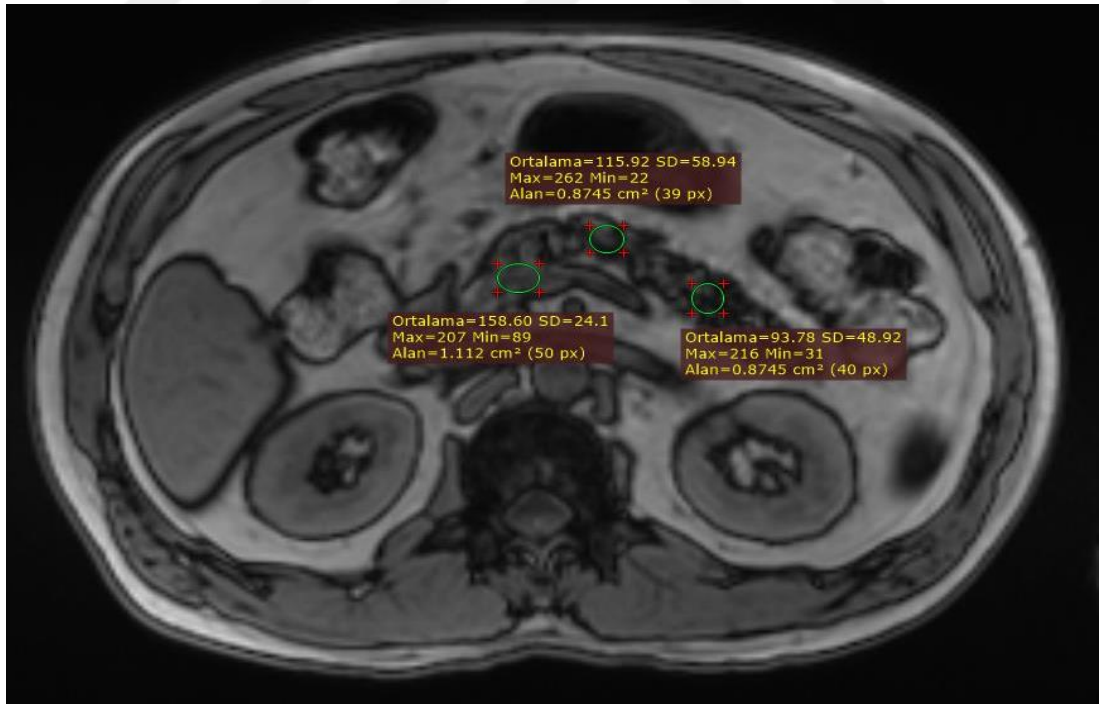
Abdominal radyolojide 4 yıl deneyimli, Türk Radyoloji Yeterlilik Belgesine sahip, Radyoloji anabilim dalı öğretim üyesi tarafından MRG'ler değerlendirilerek steatozun derecelendirilmesi yapılmış ve istatistiksel olarak grupların karşılaştırılması yapılmıştır.

Hastaların radyolojik incelemesi Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 1.5 Tesla manyetik alan gücüne sahip MR cihazında (Ingenia, Philips Healthcare AG, Best, Netherlands), 16 kanallı faz dizilimli vücut yüzey sargısıyla gerçekleştirildi. Pankreas ve karaciğer yağ oranı (fraksiyonu) hesabı için rutin abdomen MR protokolünde yer alan, iç faz ve dış faz görüntülerin aynı anda elde edildiği Gradient Eko temelli kimyasal kayma sekansı kullanıldı. Standart bir DICOM görüntüleme yazılımı (Miamed, Mia Teknoloji, Türkiye) kullanılarak hem pankreas hem karaciğer parankimlerinden iç faz ve dış faz görüntü sinyal ölçümleri yapıldı. Pankreas parankiminden ölçüm yapılırken parankimin en iyi gözüktüğü artefaktsız kesitler seçildi. Bu kesitlerde pankreas parankiminin büyük bölümünü kapsayacak, ancak çevre dokudan sinyal almayacak şekilde yaklaşık 1 cm² büyüklükte ROI (Region-of-interest)'ler yerleştirildi. Üç farklı düzeyden yapılan ROI ölçüm sonuçlarının ortalaması kaydedildi. Karaciğer parankiminden ölçüm yapılırken, sağ lobdan vasküler yapılardan kaçınılarak, mümkün olduğunca geniş ROI'ler kullanıldı ve yine üç ölçümün ortalaması kaydedildi. Görsel olarak steatozun jeografik tarzda non-homojen olduğu olgularda steatozun daha belirgin olduğu alanlardan ölçüm yapıldı. Pankreatik ve hepatik yağ oranı hesabı için aşağıdaki formül kullanıldı [300].

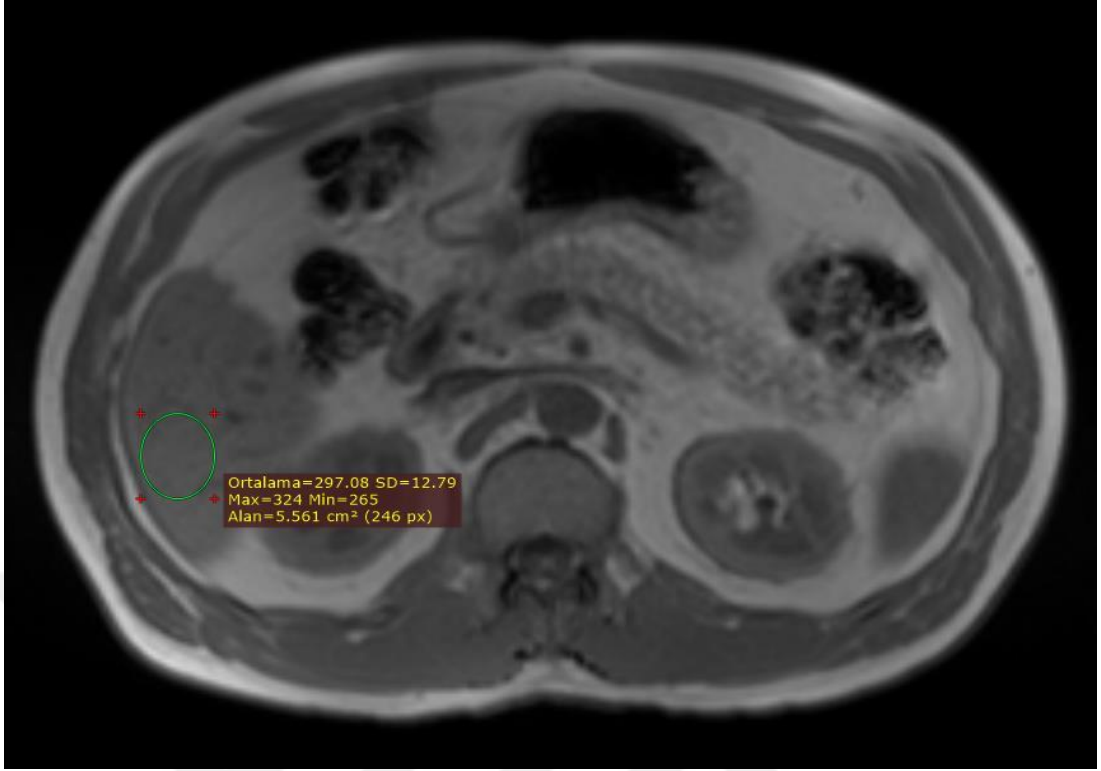
Yağ oranı = (Sinyal İç faz - Sinyal Dış faz) / 2(Sinyal İç faz) [301]



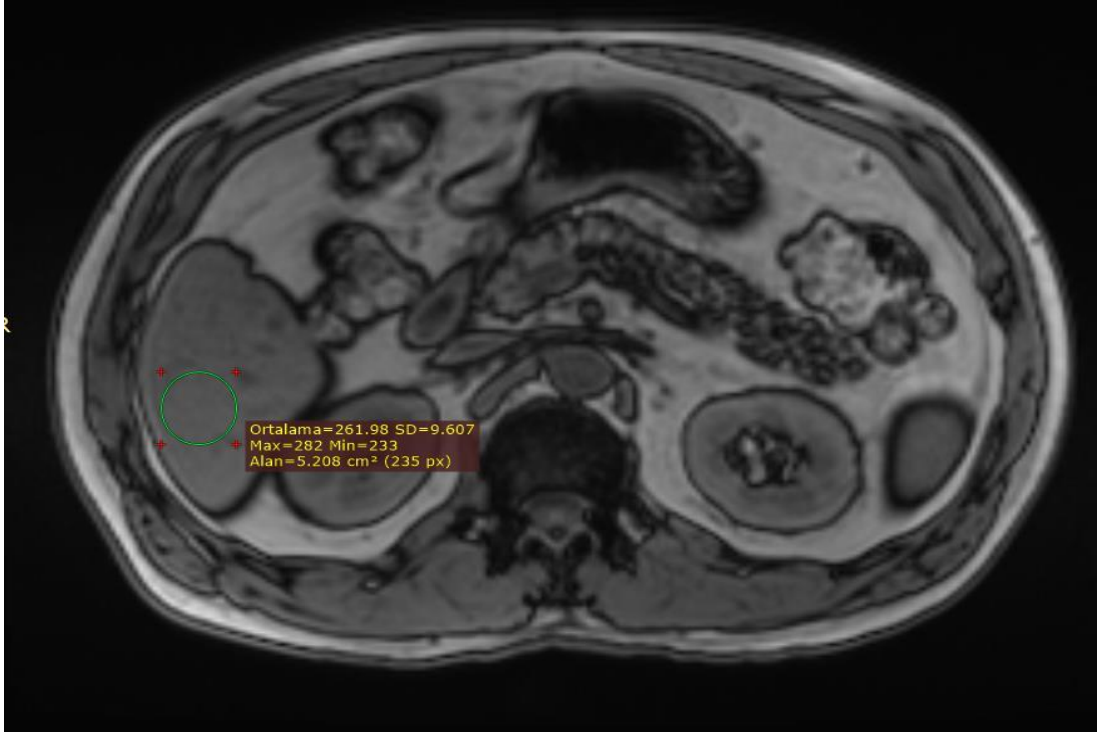
Şekil 5. İç faz görüntülerde pankreas parankimine yerleştirilen ROI'ler görülmekte



Şekil 6. Dış faz görüntülerde görülmekte pankreas parankimine yerleştirilen ROI'ler



Şekil 7. İç faz karaciğer parankimine yerleştirilen ROI'ler görülmekte



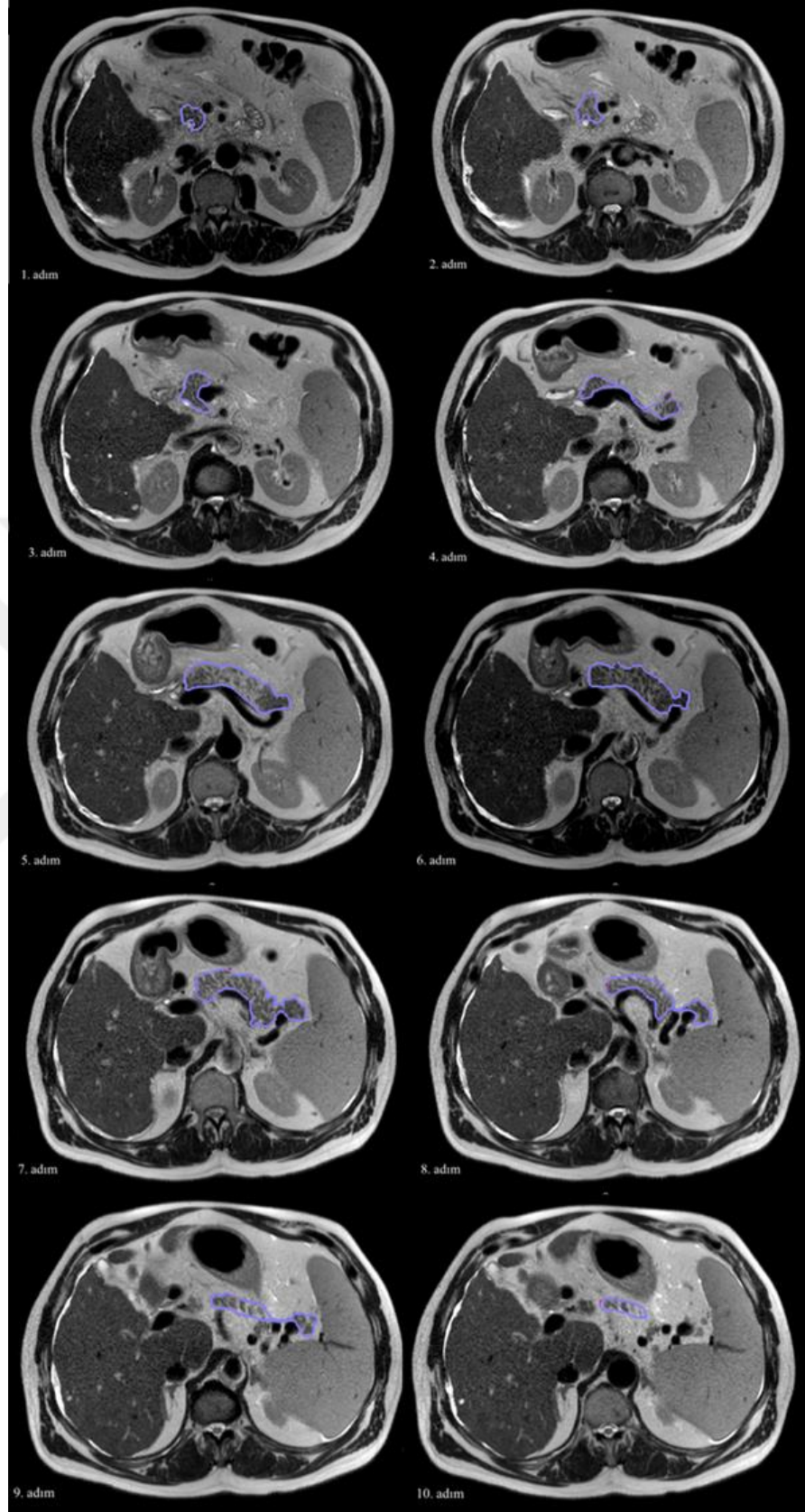
Şekil 8. Dış faz görüntülerde karaciğer parankimine yerleştirilen ROI'ler görülmekte

Karaciğerde %5'den düşük yağ oranı anlamlı bir yağlanma olmadığı şeklinde değerlendirilirken %5-14.9 hafif steatoz, %15-29.9 orta dereceli steatoz, %30'ün üzeri ise şiddetli steatoz olarak değerlendirildi [302].

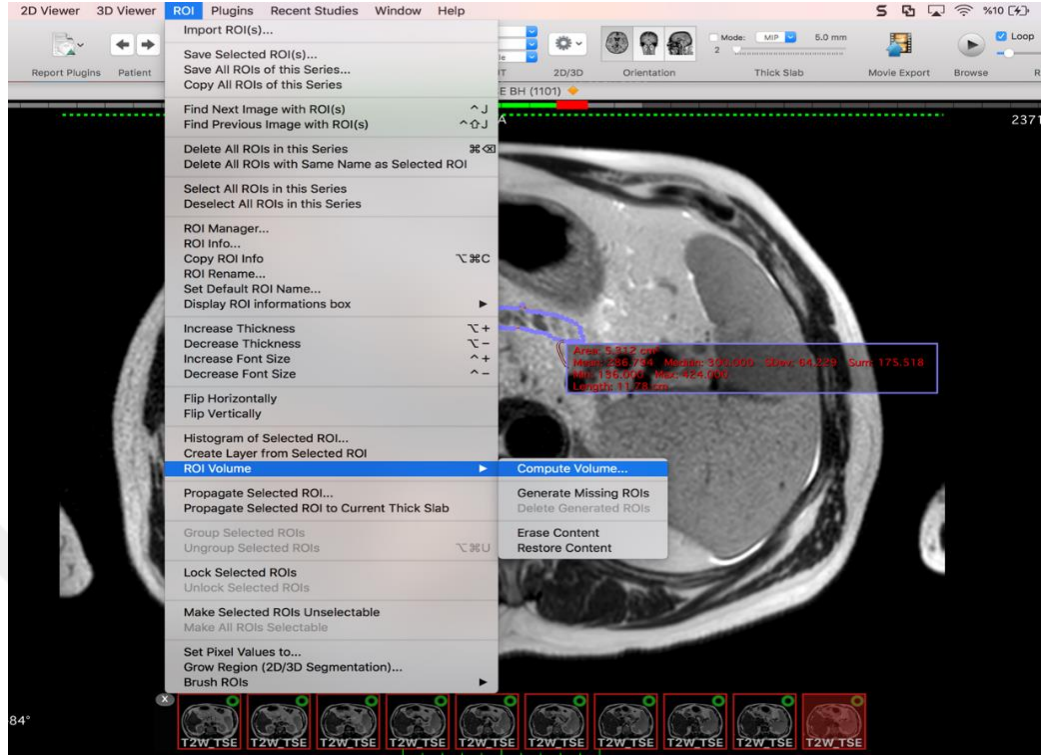
Pankreatik steatoz için literatürde herkesin kabul ettiği kesin bir eşik değer ve gradleme sistemi olmamakla birlikte biz literatür verilerini de gözden geçirerek %6,2 ve üzerini pankreatik steatoz olarak kabul ettik [252].

Çekilmiş olan MRG'ler üzerinden pankreas volümetrisi 3 boyutlu ölçümler yapılabilen bir tıbbi görüntü görüntüleyicisi olan OsiriX MD isimli program aracılığıyla anatomi anabilim dalından bir araştırmacı da dahil edilerek 2 bağımsız araştırmacı tarafından ölçüldü. Gözlemciler arası güvenilirliği interclass correlation coefficient (ICC) ile hesaplandı. Ölçümler Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesine ait MacBook Pro (15-inch, 2016) macOS High Sierra sürüm 10.13.6 bilgisayarında yer alan OsiriX MD v.10.0.4 (Bernex, İsviçre) programı ile yapıldı.

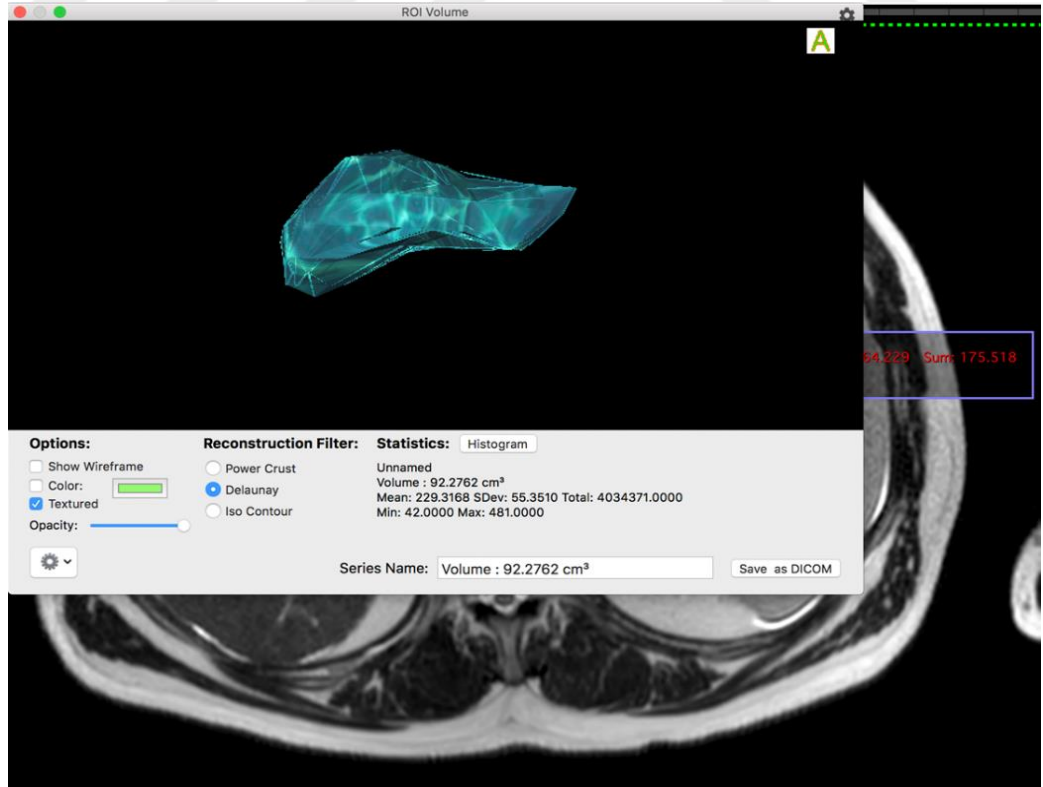
Pankreas volüm ölçümleri, MRG görüntüleri Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalından gerekli izin dahilinde alınıp Osirix MD v.10.0.4 programına aktararak yapıldı. Ardından pankreas parankiminin en iyi görüntülendiği T2 sekansı seçilerek kesitsel olarak incelendi. Pankreas parankiminin görüldüğü ilk kesitten itibaren görülen pankreatik alanın etrafı çizilerek her bir kesitteki pankreas alanı işaretlendi. Pankreas parankiminin görüldüğü son kesite kadar tüm kesitler için aynı işlem tekrarlandı (Şekil 9). Ardından ROI (Region-of-Interest) seçeneği üzerinden 'ROI Volume' ve 'Compute volume' komutları verilerek 3 boyutlu volüm hesaplaması yapıldı (Şekil 10). Sonuç olarak cm^3 cinsinden elde edilen veriler kaydedildi (Şekil 11).



Şekil 9. Pankreas parankim alanının görülen tüm kesitlerde işaretlenmesi



Şekil 10. 3 Boyutlu volüm hesaplaması



Şekil 11. Pankreas volüm değerlerinin cm^3 cinsinden elde edilmesi

3.5. İstatistik

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS version 26 paket programı ile yapıldı. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Shapiro Wilk testi” ile incelendi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında “bağımsız örneklem t testi” veya “Mann Whitney U testi” kullanıldı. Sürekli değişkenlerin ikiden daha fazla olan grup karşılaştırmalarında “Kruskal Wallis testi” kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon ise “Spearman Korelasyon Testi” ile değerlendirildi. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Araştırmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde 2016 ve 2022 yılları arasında takip edilen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı saptanan toplam 57 ve kontrol grup olarak 44 birey olmak üzere toplam 101 kişi çalışmaya dahil edildi. Hasta grubun 38'i(%66.7) kadın iken kontrol grubunda 29'u(%65.9) kadındı. Hasta grupta kadın/erkek oranı 2 iken, kontrol grupta 1.93 idi. Hasta grupta yaş ortalaması 55,98±11,04 yıl iken, kontrol grupta 53,75±14,56 yıl idi. Yaş açısından hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p<0,05$) (Tablo 12).

Diğer demografik verilere bakıldığında hasta grupta kilo ortalama 85,64±14,60 kg iken VKİ 31,83±5,23 kg/m² , hasta grupta ortalama 70,28±12,03 iken VKİ 26,53±4,01 kg/m² idi. Hasta ve kontrol grup arasında kilo ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 12).

Çalışmaya dahil edilen tüm grup incelendiğinde 101 hastanın 46'sı diyabetik iken 55'i non diyabetik idi. 46 diyabetik hastanın 40'ı hasta grupta iken 6'sı kontrol gruptaydı (Tablo 12).

Tablo 12: Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı Verileri

Sosyodemografik parametreler	Hasta Grup (n=57)	Kontrol Grup (n=44)	p
Yaş (Yıl) (Ort±SS)	55,98±11,04	53,75±14,56	0,383 ^b
Kilo (kg) (Ort±SS)	85,64±14,60	70,28±12,03	<0,001 ^b
Boy (cm) (Ort±SS)	163,79±8,04	1,62±0,09	0,510 ^b
VKİ (kg/m ²) (Ort±SS)	31,83±5,23	26,53±4,01	<0,001 ^b
Cinsiyet n (%)			
Kadın	38 (%66,7)	29 (%65,9)	1,00 ^c
Erkek	19 (%33,3)	15 (%34,1)	
DM n (%)			
Var	40 (%70,2)	6 (%13,6)	<0,001 ^c
Yok	17 (%29,8)	38 (%86,4)	

^b: Independent Sample T Test, ^c: Continuity Correction, $p<0,05$

VKİ:Vücut kitle indeksi, DM:Diyabetes mellitus

Çalışmada hasta ve kontrol grupta ALT, AST, ALP, GGT, AKŞ, HbA1C, PLT, albümin kan değerleri incelendi. İncelenen tüm kan değerleri açısından her iki grup arasında PLT haricindeki tüm değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 13). Aynı zamanda bu bireylerde non-invazif fibrozis skorlamalarından FIB-4 ve NAYKH Fibrozis skorları hesaplandı. Hasta ve kontrol grup arasında bu skorlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13: Hasta ve Kontrol Grubunun Kan Değerleri ve Non-İnvazif Fibrozis Skorları

Kan Değerleri	Hasta Grup (n=57)		Kontrol Grup (n=44)		P
	Ort±SS	Median (Min-Max)	Ort±SS	Median (Min-Max)	
AKŞ	136,82±51,94	115 (75-303)	104,97±43,79	97 (70-369)	<0,001^a
HbA1C	6,77±1,65	6,20 (5-12,5)	5,77±0,94	5,55 (4,90-9,70)	<0,001^a
ALT	47,50±48,62	31,00 (10-310)	22,88±42,81	15,50 (5-296)	<0,001^a
AST	41,50±24,71	36,00 (14-129)	20,47±15,73	17,50 (10-116)	<0,001^a
ALP	109,43±47,59	104 (44-290)	82,18±23,33	79,50 (40-131)	0,002^a
GGT	79,92±68,52	55,00 (15-297)	33,11±50,87	18,50 (7-286)	<0,001^a
PLT	195,94±96,57	200,00 (38-525)	224,45±74,27	222,50 (89-421)	0,108 ^b
ALBÜMİN	4,18±0,59	4,30 (2,50-5,20)	4,47±0,34	4,45 (3,70-5,10)	0,010^a
FIB4 Skoru	2,55±2,12	1,97 (0,55-12)	1,35±0,94	1,01 (0,45-4,16)	0,001^a
NAYKH skoru	-0,04±2,31	4,30 (2,50-5,20)	-1,72±1,79	-1,99 (-6-2)	<0,001^b

^a: Mann Whitney U Test, ^b: Independent Sample T Test, p<0,05

AKŞ:Açlık Kan Şekeri, HbA1C:Glikozile Hemoglobin, ALT: alanin aminotransaminaz ,AST: aspartat aminotransaminaz, ALP:Alkalen Fosfataz, GGT:gama glutamil transferaz , PLT:Trombosit sayısı, FIB4:Fibrozis-4 , NAYKH:Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Pankreas volümü değerlendirildiğinde hasta grupta ortalama pankreas volümü 80,84±31,68 cm³ iken, kontrol grubunda 84,66±20,67 cm³ idi. İki grup arasında volüm açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Hasta ve Kontrol Grubunun Pankreas Volüm Değerleri

Volüm	Hasta Grup (n=57)		Kontrol Grup (n=44)		P
	Ort±SS	Median (Min-Max)	Ort±SS	Median (Min-Max)	
Pankreas volüm	80,84±31,68	76,08 (16,84-143,90)	84,66±20,67	82,98 (42,69-154,20)	0,489 ^b

^b: Independent Sample T Test, p<0,05

Tablo 15: Ölçüm Yapan 2 Bağımsız Araştırmacı Arasındaki Pankreas Volüm Ölçümü İçin Gözlemciler Arası Güvenilirlik (ICC) Analizi Sonuçları

	Interclass	95 % CI	F	p
Pankreas volüm	0,988	0,980-0,993	172,13	<0,001

Hasta ve kontrol grup karaciğer yağlanma oranı açısından karşılaştırıldığında karaciğer yağlanma oranı hasta grupta ortalama %11,41±12,71 iken kontrol grupta ortalama %5,30 ±8,71 idi. Gruplar arasında karaciğer yağlanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (Tablo 16).

Pankreatik yağlanma oranları incelenirken pankreas yağlanma oranları baş (P1), gövde (P2) ve kuyruk (P3) olarak 3 bölümde ölçüldü. Hasta grupta P1, P2, P3 yağlanma oranları sırasıyla P1 %11,40±11,31, P2 %11,42±10,10, P3 %11,96±10,26 iken kontrol grupta sırasıyla P1 %5,83±9,07, P2 %4,58±8,16, P3 %-0,97±4,95 olarak bulundu. Ayrıca bu 3 bölümün ortalaması alınarak ortalama pankreatik yağlanma oranı belirlendi ve hasta grupta %11,12±10,27 iken kontrol grupta %4,09±8,28 idi. Hasta ve kontrol grup arasında pankreatik yağlanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta ve Kontrol Grubunun Karaciğer ve Pankreatik Yağlanma Oranları

YAĞLANMA	Hasta Grup (n=57)		Kontrol Grup (n=44)		P
	Ort±SS	Median (Min-Max)	Ort±SS	Median (Min-Max)	
Karaciğer Yağ oranı, %	11,41±12,71	8,74 (-27,33-47,58)	5,30±8,71	2,43 (-6,42-33,61)	0,002^a
Pankreas baş yağ oranı(P1), %	11,40±11,31	10,71 (-6,37-43,16)	5,83±9,07	3,80 (-9,75-36)	0,011^a
Pankreas gövde yağ oranı(P2), %	11,42±10,10	10,10 (-12,94-35,40)	4,58±8,16	2,65 (-9,33-32,05)	<0,001
Pankreas kuyruk yağ oranı(P3), %	11,96±10,26	10,26 (-20,39-37,64)	-0,97±4,95	-1,23 (-10,43-9,93)	<0,001^b
Ortalama pankreatik yağ oranı, %	11,12±10,27	9,36 (-13,17-37,79)	4,09±8,28	1,59 (-9,01-28,64)	<0,001^a

^a: Mann Whitney U test, ^b: Independent Sample T Test, p<0,05

Ortalama pankreatik yağlanma ile karaciğer yağlanma miktarları arasındaki korelasyon ilişkisine baktığımızda tüm bireylerde zayıf dereceli pozitif yönlü bir korelasyon, kontrol grupta yüksek dereceli pozitif yönlü bir korelasyon görülürken hasta grupta anlamlı bir korelasyon görülmedi (Tablo 17).

Tablo 17: Ortalama Pankreatik Yağlanma ile Karaciğer Yağlanma Miktarları Arasındaki Korelasyonel İlişkinin İncelenmesi

		PANKORT
Karaciğer Yağ oranı (total)	r	0,399
	p	<0,001
Karaciğer Yağ oranı (hasta)	r	-0,066
	p	0,624
Karaciğer Yağ oranı (kontrol)	r	0,753
	p	<0,001

(r:korelasyon katsayısı, p<0,05, spearman korelasyon testi)

Fibrozis evresine göre ortalama pankreas yağlanması ve karaciğer yağlanma miktarı incelendiğinde F1, F2, F3 ve F4 evrelerinde ortalama pankreas yağlanması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, karaciğer yağlanma miktarı açısından fibrozis evrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (Tablo 18).

Tablo 18: Fibrozis Evresine Göre Ortalama Pankreas Yağlanması ve Karaciğer Yağlanma Miktarının İncelenmesi

	F1	F2	F3	F4	p
Ortalama pankreatik yağ oranı	7,41 (0,16-33,94)	11,41 (2,61-19,20)	11,61 (-0,08-28,44)	10,50 (-13,17-37,79)	0,692 ^c
Karaciğer Yağ oranı	12,22 (-0,36-33,15)	10 (3,37-47,58)	13 (-0,60-47,18)	3,45 (-27,33-24,81)	0,014^c

^c: Kruskal Wallis Test, p<0,0

Tüm grupta demografik veriler ile volüm, ortalama pankreas yağlanması ve karaciğer yağlanma miktarı arasındaki korelasyonel ilişki Tablo 19’da gösterildi. Yaş ile pankreatik volüm arasında tüm bireylerde zayıf dereceli negatif yönlü bir korelasyon görülürken, yaş ile ortalama pankreatik yağlanma arasında zayıf dereceli pozitif yönlü bir korelasyon görüldü. Boy ile pankreatik volüm arasında tüm bireylerde zayıf dereceli pozitif yönlü bir korelasyon görüldü. Kilo ve VKİ ile karaciğer yağlanma miktarı arasında zayıf dereceli pozitif yönlü bir korelasyon bulundu. Aynı zamanda Kilo ve VKİ ile ortalama pankreatik yağlanma oranı arasında da zayıf dereceli pozitif yönlü bir korelasyon bulundu (Tablo 19).

Tablo 19: Tüm Grupta Demografik Veriler ile Volüm, Ortalama Pankreas Yağlanması ve Karaciğer Yağlanma Miktarı Arasındaki Korelasyonel İlişkinin İncelenmesi

TÜM GRUP		Volüm	Karaciğer Yağ oranı	Ortalama pankreatik yağ oranı
Yaş	r	-,235	0,113	0,268
	p	0,018	0,259	0,007
Boy	r	0,309	0,088	-0,158
	p	0,002	0,384	0,115
Kilo	r	0,112	0,282	0,295
	p	0,265	0,004	0,003
VKİ	r	-0,028	0,261	0,397
	p	0,779	0,008	<0,001

Spearman Korelasyon Test

Kontrol grubunda demografik veriler ile volüm, ortalama pankreas yağlanması ve karaciğer yağlanma miktarı arasındaki korelasyonel ilişki Tablo 20’de gösterildi. Yaş ile pankreatik volüm arasında zayıf dereceli negatif yönlü bir korelasyon görülürken, yaş ile ortalama pankreatik yağlanma ve karaciğer yağlanma miktarı arasında orta dereceli pozitif yönlü bir korelasyon görüldü. Boy ile pankreatik volüm arasında ise zayıf dereceli pozitif yönlü bir korelasyon görüldü. Kilo ve VKİ ile karaciğer yağlanma miktarı arasında zayıf dereceli pozitif yönlü bir korelasyon bulundu. Aynı zamanda Kilo ve VKİ ile ortalama pankreatik yağlanma oranı arasında da zayıf dereceli pozitif yönlü bir korelasyon bulundu (Tablo 20).

Tablo 20: Kontrol Grubunda Demografik Veriler ile Volüm, Ortalama Pankreas Yağlanması ve Karaciğer Yağlanma Miktarı Arasındaki Korelasyonel İlişkinin İncelenmesi

KONTROL		Volüm	Karaciğer Yağ oranı	Ortalama pankreatik yağ oranı
Yaş	r	-,374	0,547	0,528
	p	0,012	<0,001	<0,001
Boy	r	0,346	-0,064	-0,084
	p	0,021	0,682	0,586
Kilo	r	-0,002	0,282	0,295
	p	0,988	0,004	0,003
VKİ	r	-0,225	0,261	0,397
	p	0,143	0,008	<0,001

Spearman Korelasyon Test

Hasta grupta demografik veriler ile volüm, ortalama pankreas yağlanması ve karaciğer yağlanma miktarı arasındaki korelasyonel ilişki Tablo 21’de gösterildi. Yaş ile karaciğer yağlanma miktarı arasında zayıf dereceli negatif yönlü bir korelasyon bulundu. Boy ile pankreatik volüm arasında ise zayıf dereceli pozitif yönlü bir korelasyon görüldü. Kilo ve pankreatik volüm arasında zayıf dereceli pozitif yönlü bir korelasyon bulundu (Tablo 21).

Tablo 21: Hasta Grubunda Demografik Veriler ile Volüm, Ortalama Pankreas Yağlanması ve Karaciğer Yağlanma Miktarı Arasındaki Korelasyonel İlişkinin İncelenmesi

HASTA		Volüm	Karaciğer Yağ oranı	Ortalama pankreatik yağ oranı
Yaş	r	-0,093	-0,329	0,003
	p	0,492	0,013	0,981
Boy	r	0,299	0,193	-0,334
	p	0,024	0,150	0,011
Kilo	r	0,347	0,160	-0,043
	p	0,008	0,235	0,750
VKİ	r	0,198	0,024	0,191
	p	0,139	0,860	0,155

Spearman Korelasyon Test

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde cinsiyete göre pankreas volüm, karaciğer yağlanması ve ortalama pankreatik yağlanma değerleri Tablo 22’de gösterildi. Kadınlarda ortalama pankreas volümü $77,22 \pm 27,08 \text{ cm}^3$ iken erkeklerde ortalama $92,91 \pm 25,22 \text{ cm}^3$ idi ve her iki grup arasında pankreas volümü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi. Karaciğer yağlanma miktarı ve ortalama pankreatik yağlanma oranı açısından baktığımızda ise cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 22: Cinsiyete Göre Pankreas Volüm, Karaciğer Yağlanması ve Ortalama Pankreatik Yağlanma Miktarının İncelenmesi

TÜM GRUP	Kadın		Erkek		p
	Ort $\pm$ SS	Median (Min-Max)	Ort $\pm$ SS	Median (Min-Max)	
Pankreas volüm	77,22 $\pm$ 27,08	74,71 (16,84-154,20)	92,91 $\pm$ 25,22	92,91 (28,25-143,90)	0,006^b
Karaciğer yağ oranı, %	7,84 $\pm$ 9,78	5,17 (-6,42-47,18)	10,53 $\pm$ 14,31	8,36 (-27,33-47,58)	0,341 ^a
Ortalama pankreatik yağ oranı, %	8,96 $\pm$ 10,59	7,52 (-13,17-37,79)	6,27 $\pm$ 8,73	7,46 (-5,76-25,28)	0,172 ^a

^a: Mann Whitney U Test, ^b: Independent Sample T Test

5.TARTIŞMA

NAYKH son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilen ve önemi her geçen gün daha da artan klinik ve patolojik bir durum olup, Batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir ve 2030 yılına kadar karaciğer nakli için en sık endikasyon haline geleceği tahmin edilmektedir.[2] Son on yılda, NAYKH'nın klinik yükünün sadece karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalite ile sınırlı olmayıp aynı zamanda ekstrahepatik organları ve düzenleyici yolları etkileyen bir çoklu sistem hastalığı olduğuna dair artan kanıtlar vardır.[3]

Obezite ve metabolik sendrom, pankreas dahil diğer organlarda ektopik yağ birikimi ile de ilişkilidir. Pankreastaki bu ektopik yağ birikimi pankreasta lipotoksisteyi tetikleyebilmektedir.[4]

NAYPH, obezite ve metabolik sendrom sıklığındaki artışla birlikte klinik uygulamada giderek daha fazla tanınan, pankreasın iyi bir şekilde görüntülenmesi ile kolayca teşhis edilebilmesine rağmen, klinik pratikte kolayca tanınamayan, yeni fakat çok yaygın bir patolojik antitedir. MetS'nin pankreatik bulgusu olarak kabul edilebilir ve MetS kriterlerini karşılayan her hastada aranmalıdır. Pankreatik steatozun ilişkili olduğu komorbiditeleri ve yol açabileceği komplikasyonları önlenmek için PS'nin daha detaylı ve erken tespiti ve metabolik parametrelerle olan ilişkisinin saptanması önem arz etmektedir.

Pankreatik yağlanma ile ilgili literatürde tanı için farklı radyolojik yöntemlerin kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bunlar ultrasonografi, endoskopik ultrasonografi, kontrastlı veya kontrastsız bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans spektroskopi gibi yöntemlerdir. Ultrasonografik yöntemlerin operatör bağımlılığı, kilo ve gaz gibi nedenlerle değerlendirme zorlukları ve kantitatif sonuçlar elde edilememesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bilgisayarlı tomografi pankreas yağ infiltrasyon derecesini ölçebilir ancak iyonize radyasyon içermesi önemli dezavantajlarından biridir. MRG farklı yağ kantifikasyon teknikleri kullanılarak, pankreas yağ fraksiyonunu BT ve ultrasondan daha yüksek doğrulukla güvenilir bir şekilde ölçülebilmektedir [286, 303]. MRG, diğer görüntüleme yöntemlerine göre en iyi görüntüleme tekniklerinden biri olarak kabul edilir ve

pankreatik yağ birikimini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [209]. Biz de çalışmamızda pankreatik yağlanmayı değerlendirmek için MRG'yi kullandık.

Çalışmamıza Araştırmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine 2016 ve 2022 yılları arasında başvuran, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı saptanan 57 hasta ve 44 kontrol grup olmak üzere toplam 101 kişi dahil edildi ve retroprospektif olarak değerlendirildi. Dahil edilen bu hastaların yapılan tetkikleri incelenip karaciğer fonksiyon testleri, non-invazif fibrozis skorlamaları hesaplanarak hasta ve kontrol grup arasında karşılaştırıldı, çekilen dinamik karaciğer MR görüntülerinde karaciğer ve pankreas yağlanma oranları hesaplandı. Aynı zamanda MR görüntülerinden OsiriX MD programı desteğiyle 3 boyutlu pankreas volüm ölçümü yapıldı.

Çalışma sonucunda karaciğer yağlanması olan grupta pankreatik yağlanma miktarı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi. 2017 yılında Singh ve ark.'nın yaptığı meta-analizde 1209 sağlıklı bireyden oluşan dokuz çalışmada MRG kullanılmış olup normal ortalama pankreas yağı $4,5 \pm 0,9$ düzeyinde ölçülmüştür ve ileriye dönük çalışmalarda $6,2$ 'lik normal pankreas yağı kesme noktasının kullanılması önerilmiştir. 1209 bireyin dahil edildiği bu meta-analize göre pankreatik yağlanma prevalansı ortalama 33 olarak tespit edilmiştir [252]. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı kontrol grubunda ortalama pankreatik yağlanma oranı $4,44 \pm 8,12$ olup bu meta-analiz ile benzerlik göstermektedir. Bunun yanında karaciğer yağlanması olan hasta gruptaki ortalama pankreatik yağlanma oranı $11,12 \pm 10,27$ olarak saptanmıştır. Bu bulgu da yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde pankreatik yağlanma miktarının arttığını destekler niteliktedir.

Ortalama pankreatik yağlanma ile karaciğer yağlanma miktarları arasındaki korelasyon ilişkisine baktığımızda tüm bireylerde zayıf dereceli pozitif yönlü bir korelasyon, kontrol grupta yüksek dereceli pozitif yönlü bir korelasyon görülürken hasta grupta anlamlı bir korelasyon görülmedi (Tablo 5). Çalışmamızın sonucuna göre sağlıklı bireylerde karaciğer yağlanması ile pankreatik yağlanma arasındaki korelasyonel ilişkinin daha kuvvetli olup hasta gruptaki korelasyonel ilişkinin zayıf oluşu birkaç nedenle açıklanabilir. Hasta gruptaki bireylerin $70,2$ 'si diyabetik olması nedeniyle diyabetin ilerleyen süreçlerde pankreasta atrofi ile seyredebilmesi MRG'sinde pankreatik yağ ölçümünde zorluk yaratabilmektedir. Aynı zamanda yağlı

karaciğer hastalığı mevcut gruptaki hastaların %35'inin NASH'e bağlı karaciğer sirozu olması, ilerlemiş fibrozis mevcut oluşu da MRG'lerindeki karaciğer yağlanma ölçümlerini etkileyen zorlayıcı bir diğer faktör olabilir.

Wang CY ve ark.'nın 2014 yılında Çin'de yürüttüğü 8097 kişinin dahil edildiği kesitsel bir çalışmada ultrasonografi kullanılarak pankreatik yağlanma ve ilişkili olduğu faktörler araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda popülasyondaki yağlı pankreas prevalansı %16 olarak bulunmuştur. Yağlı pankreas mevcut olan grupta pankreasta yağlanma olmayan kontrol grubuna kıyasla diyabet ve NAYKH oranı belirgin olarak yüksek tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada ileri yaş, obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, ALT ve AST yüksekliği, NAYKH yağlı pankreasla ilişkili olduğu bulunan durumlar olarak bulunmuştur. Pankreatik yağlanma olan grupta hepatik yağlanma oranı %67,2 iken pankreatik yağlanma olmayan grupta bu oran %35.1 olarak tespit edilmiştir [248]. Bizim çalışmamızda da NAYKH mevcut hasta gruptaki pankreatik yağlanma ortalaması sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı yüksek olup Wang CY ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Pankreas, glukoz homeostazının ve enerji metabolizmasının sürdürülmesinde önemli bir fizyolojik role sahiptir. Vücuttaki retroperitoneal konumu nedeniyle, 20. Yüzyıla kadar pankreasın görüntülenmesi zordu. Ancak, BT ve MRG'deki teknik gelişmeler, bu organın invazif olmayan ve doğru bir şekilde incelenmesini sağlamıştır. Bu görüntüleme teknikleri, yalnızca pankreasın yapısal anormalliklerinin saptanmasına değil, aynı zamanda çeşitli görüntüleme parametreleri kullanılarak organın yapısının ve bileşiminin ölçülmesine de izin verir. Bu gelişmeler yeni klinik araştırmalar için yollar açmıştır. Örneğin, pankreasta ektopik yağ birikimi (BT/MRG kullanılarak pankreas yağ yüzdesi ile belirlendiği üzere) ve metabolik bozukluklar arasındaki ilişkinin giderek daha fazla öne çıkıp değerlendirildiği çalışmalar yaygınlaşmaktadır [252, 304]. Benzer şekilde, geniş bir hastalık yelpazesinde pankreas boyutunda değişiklikler bildirilmiştir [305]. Bu tür değişikliklerin belirlenmesi, tanı ve tedaviye yeni bakış açıları getirme ve sonuç olarak bu bozuklukların yükünü azaltma potansiyeline sahiptir [252, 304].

Pankreas hacmi kolaylıkla net bir biçimde ölçülebilen bir görüntüleme parametresi olmasına rağmen sağlık uzmanlarının genellikle normal pankreatik volüm değerlerini yeterince bilmeyişi ve çeşitli hastalıklardaki pankreatik hacim

değişimlerine hakim olmayışları nedenli pankreas volümü (PV) gibi BT/MRG kullanımıyla belirlenen diğer pankreas ölçümlerinin klinik önemi büyük ölçüde bilinmemektedir.

2014 yılında DeSouza ve ark. tarafından hasta ve sağlıklı kişilerde pankreas hacminin ölçüldüğü bir meta-analizde 3000'den fazla kişi değerlendirilmiş çalışmaya göre yetişkinlerde normal PV aralığı 71 - 83 cm³ olarak bulunmuştur [306]. Biz de çalışmamıza dahil edilen 101 hastada çekilmiş MRG'lerinden OsiriX MD programı desteğiyle 3 boyutlu pankreas volüm ölçümü yaptık. Yağlı karaciğer hastalığı olan grupta ortalama pankreas hacmi 80,84±31,68 cm³ iken, kontrol grubunda 84,66±20,67 cm³ olup bu meta-analiz ile benzerlik göstermektedir.

DeSouza ve ark.'nın yürüttüğü bu meta-analizde sağlıklı bireylerin yanı sıra çeşitli hastalık durumlarında da pankreas hacmi ölçülüp pankreas hacmindeki değişiklikler incelenmiştir. Toplam 20 kohortta ekzokrin pankreas hastalıkları da dahil olmak üzere pankreas hacimleri araştırıldı. Bu hastalıklar arasında T1DM, T2DM, obezite, otoimmün pankreatit, kronik pankreatit ve pankreas kanseri de mevcuttu. Çalışma sonucunda hem T1DM hem de T2DM'ye sahip bireylerin pankreas hacimlerinin normal popülasyona göre önemli ölçüde daha düşük olduğu ve pankreas hacmindeki azalmanın T1DM bireylerinde daha belirgin olduğunu bulunmuştur. T1DM'den farklı olarak, T2DM'li bireylerde tipik olarak otoimmün insülin eksikliği yoktur, aksine insülin direnci vardır. Yapılan meta-analizde T2DM'li bireylerin, T1DM'li bireyler ve sağlıklı bireylerin pankreas hacimleri arasında bir skalada ağırlıklı ortalama pankreas hacmine sahip olduğu bulunmuştur. Bu, PV'nin zaman süreci boyunca önemli ölçüde değişebileceği bir hastalık durumunda, ilgili çalışmaların kesitsel doğasının bir eseri olabilir. Bunu araştırmak için pankreas yağını ve endokrin fonksiyonunu (PV'ye ek olarak) değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulurken, alternatif açıklama, T2DM'nin erken evrelerinde PV'nin artması olabilir [306]. Bu artış, sırasıyla yağ infiltrasyonuna [252] ve parankimal hipertrofiye (periferik insülin direncine karşı koymak için hiperinsülinemi tarafından yönlendirilen [307]), ikincil olarak hem pankreas yağının hem de parankimal bölmelerin genişlemesinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızın bir diğer amacı da pankreas yağlanması ile NAYKH arasındaki ilişkiyi pankreas hacmi üzerinden değerlendirmektir. NAYKH mevcut hasta grubunda ortalama pankreas hacmi $80,84 \pm 31,68 \text{ cm}^3$ (16,84-143,90) olarak, kontrol grupta ise $84,66 \pm 20,67 \text{ cm}^3$ (42,69-154,20) olarak bulunup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Bu durum birkaç farklı şekilde yorumlanabilir. Hasta gruptaki pankreas hacim değerleri incelendiğinde geniş bir skalanın olduğunu görmekteyiz. Bu grubun %70.2'si diyabetik olması nedeniyle diyabetin ilerleyen süreçlerde özellikle de T1DM mevcut hastalarda pankreasta atrofi ile seyredebilmesi, T2DM hastalarında erken evrelerde pankreas hacminde T1DM'den farklı olarak artış görülebilmesi, hastaların boy, kilo, yaş, VKİ, cinsiyete bağlı olarak da pankreas hacimlerinin farklılık gösterebilir oluşu bu geniş skalaya sebep olabilecek nedenlerdendir.

Rössle ve Heiberg tarafından yürütülen bir araştırmada, sağlıklı bireylerde yani bilinen endokrin veya ekzokrin pankreas hastalığı olmayanlarda pankreas hacminin yaşla birlikte önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. 18-65 yaşları arasındaki 1000 hasta ile yapılan çalışmada ultrason bulgularına dayanarak, yaş ile pankreas boyutu arasında anlamlı bir negatif korelasyon bildirilmiştir [308]. Çalışmamızda dahil edilen bireylerin pankreas hacimleri ve yaş arasındaki ilişki tüm grup, hasta grup ve sağlıklı kontrol grup olarak 3 ayrı kolda incelendi. Tüm grup ve sağlıklı kontrol grubunda Rössle ve Heiberg'in yaptığı çalışmaya benzer olarak yaş ile pankreas hacmi arasında tüm bireylerde zayıf dereceli negatif yönlü bir korelasyon görülürken, hasta grupta yaş ile pankreas hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı.

2014'de Kou ve ark. tarafından Japonya'da yapılan abdomen BT çekilen 103 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar pankreas hacmi ile VKİ arasındaki ilişki değerlendirilmiş, VKİ ve pankreas hacmi arasında yüksek dereceli bir pozitif korelasyon saptanmıştır [309]. DeSouza ve ark.'nın derlediği 3000'in üzerinde bireyin dahil edildiği meta-analiz sonuçlarına göre de diyabetli bireylerin aksine aşırı kilolu ve obez bireylerin sağlıklı bireylere oranla daha yüksek pankreas hacimleri olduğu bulunmuştur. Çalışmaya göre bu bulgunun, pankreas dokusunda β hücre kütlelerinde azalmaya ve adipositlerin infiltrasyonuna neden olan yağ birikiminin derecesi ve buna bağlı lipotoksiste ile açıklanabileceği öne sürülmüştür. Artan VKİ ile toplam PV'deki artışın, muhtemelen pankreas parankimal hacminin yanı sıra pankreas yağ hacmindeki artışa da bağlanabileceği de bir başka sebep olarak öne sürülmüştür [306]. Bizim

çalışmamızda ise bireylerin pankreas hacimleri ve VKİ arasındaki ilişki tüm grup, hasta grup ve sağlıklı kontrol grup olarak 3 ayrı kolda incelendiğinde 3 kolda da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum çalışmamızın tek merkezli ve kesitsel olması, bu konuyla ilgili yapılan diğer çalışmalara göre hasta sayısının az olması (sebebi olarak Covid-19 pandemisi düşünülmekte), dahil edilen bireylerin ek hastalıklar açısından eşit sayıda hasta seçilememiş olmasına bağlı olabilir.

Literatürdeki ilgili çalışmalar incelendiğinde PS ile ilişkili olduğu tespit edilen faktörler şunlardır: erkek cinsiyet, ileri yaş (>60), etnik köken, karaciğer yağlanması, alkol kullanımı, vücut kitle indeksinde artış, visceral yağ birikimi, bozulmuş insülin sekresyonu, IR, beta hücre disfonksiyonu, diyabet, yüksek trigliserid düzeyleri ve hipertansiyon [310].

PS ve NAYKH ilişkisine odaklanan ilk histopatolojik çalışma 2010 yılında van Geenen ve ark.'nın 80 kişilik otopsi üzerinde yaptığı çalışmadır. PS'li hastaların yarısının özellikle yağlı karaciğer hastalığına sahip olduğunu ve toplam pankreas yağ miktarının NAYKH ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermişlerdir [241]. Lee ve ark. tarafından yürütülen başka bir çalışmanın sonuçları ise şöyledir; vakaların %67.9'unda ultrasonda yağlı pankreas ve karaciğer yağlanması aynı anda bulunurken, karaciğer yağlanması olan hastaların ise %96.9'unda yağlı pankreas bulunmuştur. Yağlı pankreasta karaciğer yağlanmasının pozitif prediktif değeri %69,4 iken, normal pankreasta yağlı karaciğerin negatif prediktif değeri %96,4 idi. Bu sonuç yağlı pankreasın ektopik yağ birikiminin ilk göstergesi olarak ve yağlı karaciğer ve/veya metabolik sendromun temel bir unsuru olan insülin direncinin erken bir belirtisi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir [215]. 2013 yılında Lesmana ve ark.'nın 901 hasta ile yürüttükleri ve NAYPH tanısı için ultrason kullandıkları bir çalışmada hastaların %35'inde pankreatik yağlanma tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada yağlı pankreas olan grubun %73,7'sinde yağlı karaciğer, yağlı karaciğeri olanlarınsa %53,1'inde yağlı pankreas görülmüştür ve NAYPH ile NAYKH arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [204]. 43 hastadan oluşan benzer başka bir çalışmada da Patel ve ark., karaciğer biyopsisi ile NAYKH tanısı almış hastalarda, MRG ile değerlendirme sonrası pankreastaki yağ oranı ile karaciğerdeki yağlanma derecesinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır [311]. Della Corte ve ark. bir grup obez

pediatrik hastada NAYKH ve PS'nin glukoz metabolizması ve beta hücre fonksiyonu üzerinde sinerjistik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir [254].

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde MRG ile değerlendirme sonucu pankreatik yağlanma ile hepatik yağlanma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Önemli bulgularımıza rağmen çalışmamızda çeşitli sınırlılıklar mevcuttu. Çalışmamızın tek merkezli ve kesitsel olması bu konuyla ilgili yapılan diğer çalışmalara göre hasta sayısının az olması (sebebi olarak Covid-19 pandemisi düşünülmekte) ve retrospektif olmasıdır. Prospektif çalışmaların bilimsel değerinin daha yüksek olduğu bilinmesine rağmen çalışmamızda pankreatik yağlanma tanısı için MRG kullanılması nedeniyle MRG'nin pahalı ve uzun süren bir görüntüleme aracı olduğu bilindiğinden çalışmamız prospektif olarak dizayn edilememiştir. Çalışmamız retrospektif olarak düzenlendiği için gruplara ek hastalıklar açısından eşit sayıda hasta seçilememiştir. Seçilen hastaların değerlendirilmek istenen laboratuvar verilerine tam olarak ulaşılabilmesi ve hastaların bel çevresi gibi antropometrik ölçümlerinin çalışmaya dahil edilememesi ve MetS tanısının tam olarak konulamaması çalışmamızın kısıtlı yönlerinden biridir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak NAYKH hastalarında pankreatik yağlanma oranının anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Ortalama pankreatik yağlanma ile karaciğer yağlanma miktarları arasındaki ilişkiyi hem MRG üzerinden yağlanma miktarları ile ölçerek hem de pankreatik volüm üzerinden değerlendirdik. Pankreas volümü açısından hasta ve kontrol grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Bu durumun hasta grubun %70.2'si diyabetik olması nedeniyle diyabetin ilerleyen süreçlerde özellikle de T1DM mevcut hastalarda pankreasta atrofi ile seyredebilmesi, T2DM hastalarında erken evrelerde pankreas hacminde T1DM'den farklı olarak artış görülebilmesi, hastaların boy, kilo, yaş, VKİ, cinsiyete bağlı olarak da pankreas hacimlerinin farklılık gösterebilir oluşu nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda NAYKH ve NAYPH arasındaki ilişkiyi literatürdeki birçok çalışmadan farklı olarak hasta ve kontrol grupta karşılaştırmalı olarak hem MRG'lerdeki yağlanma miktarını ölçerek, hem de pankreatik hacim hesaplamasıyla farklı bir bakış açısıyla ele aldık. Günümüzde obezite ve metabolik sendromun yaygınlaşması, diyabet sıklığının giderek artışıyla birlikte pankreasta ektopik yağ birikimi metabolik bozukluklar arasındaki ilişkinin giderek daha fazla öne çıkıp değerlendirildiği çalışmalar oldukça önem taşımaktadır. Bu ilişkilerin detaylandırılması pankreatik yağlanmanın daha iyi tanınması, tanı ve tedaviye yeni bakış açıları getirme ve sonuç olarak bu bozuklukların yükünü azaltma potansiyeline sahip olduğundan çalışmamızın değerli olduğunu ve literatüre katkısı olacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Pitt HA. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. HPB (Oxford). 2007;9(2):92-7. Epub 2008/03/12. doi: 10.1080/13651820701286177. PubMed PMID: 18333122; PubMed Central PMCID: PMCPMC2020794.
2. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015;62(1 Suppl):S47-64. Epub 2015/04/29. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012. PubMed PMID: 25920090.
3. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2014;59(3):1174-97. Epub 2013/09/05. doi: 10.1002/hep.26717. PubMed PMID: 24002776.
4. van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13(4):478-85. Epub 2010/05/22. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833aa1ef. PubMed PMID: 20489606.
5. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol. 1999;94(9):2467-74. Epub 1999/09/14. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x. PubMed PMID: 10484010.
6. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Gut. 2005;54(2):303-6. Epub 2005/01/14. doi: 10.1136/gut.2003.024935. PubMed PMID: 15647199; PubMed Central PMCID: PMCPMC1774847.
7. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, Bontemps S, van Waesberghe JH, Schindhelm RK, et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30(11):2916-21. Epub 2007/08/02. doi: 10.2337/dc07-0326. PubMed PMID: 17666465.
8. Heni M, Machann J, Staiger H, Schwenzer NF, Peter A, Schick F, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. Diabetes Metab Res Rev. 2010;26(3):200-5. Epub 2010/03/13. doi: 10.1002/dmrr.1073. PubMed PMID: 20225188.

9. Lozano M, Navarro S, Perez-Ayuso R, Llach J, Ayuso C, Guevara MC, et al. Lipomatosis of the pancreas: an unusual cause of massive steatorrhea. *Pancreas*. 1988;3(5):580-2. Epub 1988/01/01. doi: 10.1097/00006676-198810000-00012. PubMed PMID: 3186686.
10. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, et al. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg*. 2007;246(6):1058-64. Epub 2007/11/29. doi: 10.1097/SLA.0b013e31814a6906. PubMed PMID: 18043111.
11. Mathur A, Zyromski NJ, Pitt HA, Al-Azzawi H, Walker JJ, Saxena R, et al. Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):989-94; discussion 94-6. Epub 2009/05/30. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.026. PubMed PMID: 19476877.
12. Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med*. 2011;3(107):107ra10. Epub 2011/11/04. doi: 10.1126/scitranslmed.3002573. PubMed PMID: 22049070; PubMed Central PMCID: PMC3321362.
13. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274-85. Epub 2011/06/01. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x. PubMed PMID: 21623852.
14. Best CH, Hartroft WS, et al. Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline. *Br Med J*. 1949;2(4635):1002-6, pl. Epub 1949/11/05. doi: 10.1136/bmj.2.4635.1001. PubMed PMID: 15393035; PubMed Central PMCID: PMC2051633.
15. Hanssen P. Enlargement Of The Liver In Diabetes Mellitus. *Journal of the American Medical Association*. 1936;106(11):914-6. doi: 10.1001/jama.1936.02770110030011.
16. Zelman S. The liver in obesity. *AMA Arch Intern Med*. 1952;90(2):141-56. Epub 1952/08/01. doi: 10.1001/archinte.1952.00240080007002. PubMed PMID: 14943295.

17. Thaler H. [The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis]. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1962;335:180-210. Epub 1962/01/01. PubMed PMID: 13920484.
18. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-8. Epub 1980/07/01. PubMed PMID: 7382552.
19. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1413-9. Epub 1999/05/29. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70506-8. PubMed PMID: 10348825.
20. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-31. Epub 2002/04/19. doi: 10.1056/NEJMra011775. PubMed PMID: 11961152.
21. Yusuf Yılmaz MD. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) Klinik Rehberi Ankara 2021. Turkey 2021.
22. Li Q, Dhyan M, Grajo JR, Sirlin C, Samir AE. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2018;10(8):530-42. Epub 2018/09/08. doi: 10.4254/wjh.v10.i8.530. PubMed PMID: 30190781; PubMed Central PMCID: PMC6120999.
23. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84. Epub 2015/12/29. doi: 10.1002/hep.28431. PubMed PMID: 26707365.
24. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2019;69(6):2672-82. Epub 2018/09/05. doi: 10.1002/hep.30251. PubMed PMID: 30179269.
25. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA.* 2020;323(12):1175-83. Epub 2020/03/25. doi: 10.1001/jama.2020.2298. PubMed PMID: 32207804.

26. Yilmaz Y, Yilmaz N, Ates F, Karakaya F, Gokcan H, Kaya E, et al. The prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study. *Hepatol Forum*. 2021;2(2):37-42. Epub 2021/05/21. doi: 10.14744/hf.2021.2020.0033. PubMed PMID: 35783905; PubMed Central PMCID: PMCPMC9138918.
27. Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol*. 2015;62(1):15-7. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.023. PubMed PMID: 25450705.
28. World Obesity Atlas 2022 [Internet]. 2022
29. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. Epub 2017/07/18. doi: 10.1002/hep.29367. PubMed PMID: 28714183.
30. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. Epub 2016/04/12. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. PubMed PMID: 27062661.
31. Dincçag N, SIKS, Omer B, Karsidag K, Yilmaz T, et al; TURDEP-II Study Group. The prevalence of the metabolic syndrome is comparable using the nation-specific IDF, WHO and NECP-ATP III criteria in Turkey. 2011;47th EASD Annual Meeting.(*Diabetologia*):2544.
32. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23. Epub 2012/04/11. doi: 10.1002/hep.25762. PubMed PMID: 22488764.
33. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis*. 2001;21(1):17-26. Epub 2001/04/12. doi: 10.1055/s-2001-12926. PubMed PMID: 11296693.

34. Sunil G Sheth MC, MD, MACP. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. UpToDate, Waltham, MA;. 2020.
35. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2001;21(1):27-41. Epub 2001/04/12. doi: 10.1055/s-2001-12927. PubMed PMID: 11296694.
36. Caligiuri A, Gentilini A, Marra F. Molecular Pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9). Epub 2016/09/23. doi: 10.3390/ijms17091575. PubMed PMID: 27657051; PubMed Central PMCID: PMCPMC5037841.
37. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114(4):842-5. Epub 1998/04/18. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2. PubMed PMID: 9547102.
38. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038-48. Epub 2016/01/30. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012. PubMed PMID: 26823198.
39. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010;52(5):1836-46. Epub 2010/11/03. doi: 10.1002/hep.24001. PubMed PMID: 21038418.
40. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology.* 2006;130(1):207-10. Epub 2006/01/13. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.017. PubMed PMID: 16401483.
41. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology.* 2004;40(1):185-94. Epub 2004/07/09. doi: 10.1002/hep.20283. PubMed PMID: 15239102.
42. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Yu XX, Pandey SK, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2007;45(6):1366-74. Epub 2007/05/04. doi: 10.1002/hep.21655. PubMed PMID: 17476695.
43. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008;28(4):370-9. Epub 2008/10/29. doi: 10.1055/s-0028-1091981. PubMed PMID: 18956293.

44. Roskams T, Yang SQ, Koteish A, Durnez A, DeVos R, Huang X, et al. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Pathol.* 2003;163(4):1301-11. Epub 2003/09/26. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63489-x. PubMed PMID: 14507639; PubMed Central PMCID: PMCPMC1868311.
45. Hardy T, Oakley F, Anstee QM, Day CP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:451-96. Epub 2016/03/17. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044224. PubMed PMID: 26980160.
46. Abdullah Emre Yıldırım ŞY. Siroz, Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı2021.
47. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56. Epub 2004/06/08. doi: 10.1210/jc.2004-0395. PubMed PMID: 15181022.
48. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(3):555-63. Epub 2005/03/10. doi: 10.1093/ajcn/81.3.555. PubMed PMID: 15755822.
49. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(11):3015-25. Epub 2006/10/21. doi: 10.1172/jci28898. PubMed PMID: 17053832; PubMed Central PMCID: PMCPMC1616196.
50. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(10):2062-8. Epub 2005/08/27. doi: 10.1161/01.Atv.0000183883.72263.13. PubMed PMID: 16123319.
51. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.* 2003;278(46):45777-84. Epub 2003/09/04. doi: 10.1074/jbc.M301977200. PubMed PMID: 12952969.

52. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117(1):175-84. Epub 2007/01/04. doi: 10.1172/jci29881. PubMed PMID: 17200717; PubMed Central PMCID: PMC1716210.
53. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1784-92. Epub 2006/07/11. doi: 10.1172/jci29126. PubMed PMID: 16823476; PubMed Central PMCID: PMC1483172.
54. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de Iasio R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3498-504. Epub 2005/03/31. doi: 10.1210/jc.2004-2240. PubMed PMID: 15797948.
55. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2008;70:537-56. Epub 2007/10/17. doi: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707. PubMed PMID: 17937601.
56. Poordad FF. Nonalcoholic fatty liver disease: a review. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* 2005;10(3):661-70.
57. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1343-51. Epub 2005/05/03. doi: 10.1172/jci23621. PubMed PMID: 15864352; PubMed Central PMCID: PMC1087172.
58. Koo SH. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clin Mol Hepatol.* 2013;19(3):210-5. Epub 2013/10/18. doi: 10.3350/cmh.2013.19.3.210. PubMed PMID: 24133660; PubMed Central PMCID: PMC3796672.
59. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015;4(2):109-16. Epub 2015/05/26. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05. PubMed PMID: 26005677; PubMed Central PMCID: PMC4405421.

60. Tamura S, Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1139-42. Epub 2005/05/03. doi: 10.1172/jci24930. PubMed PMID: 15864343; PubMed Central PMCID: PMC1087181.
61. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28 Suppl 4:81-7. Epub 2013/11/28. doi: 10.1111/jgh.12244. PubMed PMID: 24251710.
62. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61(5):1282-93. Epub 2016/02/10. doi: 10.1007/s10620-016-4054-0. PubMed PMID: 26856717; PubMed Central PMCID: PMC4838515.
63. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(5):G589-99. Epub 2012/06/16. doi: 10.1152/ajpgi.00488.2011. PubMed PMID: 22700822.
64. Gan SK, Watts GF. Is adipose tissue lipolysis always an adaptive response to starvation?: implications for non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond).* 2008;114(8):543-5. Epub 2008/01/10. doi: 10.1042/cs20070461. PubMed PMID: 18181765.
65. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2018;22(1):23-37. Epub 2017/11/13. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.007. PubMed PMID: 29128059.
66. James S. Dooley (Editor) ASLE, Guadalupe Garcia-Tsao (Editor), Massimo Pinzani (Editor). *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*, 13th Edition 2018.
67. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab.* 2017;25(5):1054-62.e5. Epub 2017/05/04. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.001. PubMed PMID: 28467925; PubMed Central PMCID: PMC5502730.

68. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764-75. Epub 2015/11/26. doi: 10.1002/hep.28356. PubMed PMID: 26600078; PubMed Central PMCID: PMC4975935.
69. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(1):77-85. Epub 2011/09/29. doi: 10.1002/hep.24706. PubMed PMID: 21953442; PubMed Central PMCID: PMC3245347.
70. Maliken BD, Nelson JE, Klintworth HM, Beauchamp M, Yeh MM, Kowdley KV. Hepatic reticuloendothelial system cell iron deposition is associated with increased apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;57(5):1806-13. Epub 2013/01/18. doi: 10.1002/hep.26238. PubMed PMID: 23325576; PubMed Central PMCID: PMC3637923.
71. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, Dongiovanni P, Galmozzi E, Vanni E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138(3):905-12. Epub 2009/11/26. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.013. PubMed PMID: 19931264.
72. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci*. 1995;40(9):2002-9. Epub 1995/09/01. doi: 10.1007/bf02208670. PubMed PMID: 7555456.
73. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RT. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust*. 2000;173(9):476-9. Epub 2001/01/10. doi: 10.5694/j.1326-5377.2000.tb139299.x. PubMed PMID: 11149304.
74. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;49(4):608-12. Epub 2008/08/07. doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.018. PubMed PMID: 18682312.

75. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010;51(2):595-602. Epub 2009/12/17. doi: 10.1002/hep.23314. PubMed PMID: 20014114.
76. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691-705. Epub 2020/04/24. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622. PubMed PMID: 32321858.
77. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *Bmj*. 2011;343:d6891. Epub 2011/11/22. doi: 10.1136/bmj.d6891. PubMed PMID: 22102439; PubMed Central PMCID: PMC3220620 at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: support from the National Institutes of Health for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.
78. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1778-85. Epub 2016/03/17. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.005. PubMed PMID: 26980624.
79. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-65. Epub 2017/01/29. doi: 10.1002/hep.29085. PubMed PMID: 28130788; PubMed Central PMCID: PMC5397356.
80. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018;155(2):443-57.e17. Epub 2018/05/08. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.034. PubMed PMID: 29733831.

81. Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics. *Liver Int.* 2020;40 Suppl 1:77-81. Epub 2020/02/23. doi: 10.1111/liv.14347. PubMed PMID: 32077617.
82. Tovo CV, Villela-Nogueira CA, Leite NC, Panke CL, Port GZ, Fernandes S, et al. Transient hepatic elastography has the best performance to evaluate liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol.* 2019;18(3):445-9. Epub 2019/04/30. doi: 10.1016/j.aohep.2018.09.003. PubMed PMID: 31031166.
83. Mustapic S, Ziga S, Matic V, Bokun T, Radic B, Lucijanac M, et al. Ultrasound Grade of Liver Steatosis Is Independently Associated with the Risk of Metabolic Syndrome. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:8490242. Epub 2018/09/14. doi: 10.1155/2018/8490242. PubMed PMID: 30211140; PubMed Central PMCID: PMC6126110.
84. Reddy YK, Marella HK, Jiang Y, Ganguli S, Snell P, Podila PSB, et al. Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Study With Paired Liver Biopsies. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(3):245-54. Epub 2020/05/15. doi: 10.1016/j.jceh.2019.07.002. PubMed PMID: 32405181; PubMed Central PMCID: PMC7212293.
85. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology.* 2019;70(6):1913-27. Epub 2019/04/18. doi: 10.1002/hep.30664. PubMed PMID: 30993748.
86. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol.* 2013;59(3):550-6. Epub 2013/05/15. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.027. PubMed PMID: 23665288.
87. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sørensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut.* 2004;53(5):750-5. Epub 2004/04/15. doi: 10.1136/gut.2003.019984. PubMed PMID: 15082596; PubMed Central PMCID: PMC1774026.

88. Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(29):3782-6. Epub 2012/08/10. doi: 10.3748/wjg.v18.i29.3782. PubMed PMID: 22876027; PubMed Central PMCID: PMC3413047.
89. Dongiovanni P, Donati B, Fares R, Lombardi R, Mancina RM, Romeo S, et al. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(41):6969-78. Epub 2013/11/14. doi: 10.3748/wjg.v19.i41.6969. PubMed PMID: 24222941; PubMed Central PMCID: PMC3819533.
90. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(29):6742-56. Epub 2016/08/23. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6742. PubMed PMID: 27547017; PubMed Central PMCID: PMC4970479.
91. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999;30(6):1356-62. Epub 1999/11/26. doi: 10.1002/hep.510300604. PubMed PMID: 10573511.
92. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 1999;19(2):221-9. Epub 1999/07/28. doi: 10.1055/s-2007-1007111. PubMed PMID: 10422202.
93. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1987;82(7):650-4. Epub 1987/07/01. PubMed PMID: 3605026.
94. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoça A, de Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci.* 1996;41(1):172-9. Epub 1996/01/01. doi: 10.1007/bf02208601. PubMed PMID: 8565753.
95. McPherson S, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Serum immunoglobulin levels predict fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2014;60(5):1055-62. Epub 2014/01/22. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.010. PubMed PMID: 24445215.

96. Anstee MQ, DC. Epidemiology, Natural History, and Evaluation of Non alcoholic Fatty Liver Disease In: Zakim And Boyer's Hepatology: A Textbook Of Liver Disease, 7th edn. In: Arun Sanyal NT, editor. Zakim And Boyer's Hepatology: A Textbook Of Liver Disease, 7th edn. p. 391–405.
97. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009;51(3):433-45. Epub 2009/07/17. doi: 10.1016/j.jhep.2009.05.023. PubMed PMID: 19604596.
98. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tani, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-20222022.
99. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, 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.* 2020;17(4):e1003100. Epub 2020/05/01. doi: 10.1371/journal.pmed.1003100. PubMed PMID: 32353039; PubMed Central PMCID: PMCPMC7192386 following competing interests: QMA is coordinator of the LITMUS (Liver Investigation: Testing Biomarker Utility in Steatohepatitis) consortium funded by the IMI2 H2020 Framework Program of the European Union under Grant Agreement 777377; has been a consultant for 89Bio, Abbott Laboratories, Acuitas Medical, Allergan/Tobira, Altimune, AstraZeneca, Axcella, Blade, BMS, BNN Cardio, Celgene, Cirius, CymaBay, EcoR1, E3Bio, Eli Lilly & Company Ltd., Galmed, Genentech, Genfit SA, Gilead, Grunthal, HistoIndex, Indalo, Imperial Innovations, Intercept Pharma Europe Ltd., Inventiva, IQVIA, Janssen, Madrigal, MedImmune, Metacrine, NewGene, NGMBio, North Sea Therapeutics, Novartis, Novo Nordisk A/S, Pfizer Ltd., Poxel, ProSciento, Raptor Pharma, Servier, Terns, Viking Therapeutics; and has received research support from Abbvie, Allergan/Tobira, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Glympse Bio, Novartis Pharma AG, Pfizer Ltd., Vertex. The other authors have declared that no competing interests exist.

100. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801. Epub 2019/07/08. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. PubMed PMID: 31279902.
101. Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, Levistky J, Tokat Y, Ghobrial M, et al. International Liver Transplantation Consensus Statement on End-stage Liver Disease Due to Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019;103(1):45-56. Epub 2018/08/29. doi: 10.1097/tp.0000000000002433. PubMed PMID: 30153225.
102. Alswat KA, Fallatah HI, Al-Judaibi B, Elsiey HA, Al-Hamoudi WK, Qutub AN, et al. Position statement on the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Saudi Med J.* 2019;40(6):531-40. Epub 2019/06/21. doi: 10.15537/smj.2019.6.23980. PubMed PMID: 31219486; PubMed Central PMCID: PMC6778754.
103. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(1):70-85. Epub 2017/07/04. doi: 10.1111/jgh.13857. PubMed PMID: 28670712.
104. Jegatheesan P, De Bandt JP. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. *Nutrients.* 2017;9(3). Epub 2017/03/10. doi: 10.3390/nu9030230. PubMed PMID: 28273805; PubMed Central PMCID: PMC5372893.
105. Yilmaz Y. Review article: fructose in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(10):1135-44. Epub 2012/04/04. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05080.x. PubMed PMID: 22469071.
106. Williams R, Alexander G, Armstrong I, Baker A, Bhala N, Camps-Walsh G, et al. Disease burden and costs from excess alcohol consumption, obesity, and viral hepatitis: fourth report of the Lancet Standing Commission on Liver Disease in the UK. *Lancet.* 2018;391(10125):1097-107. Epub 2017/12/05. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32866-0. PubMed PMID: 29198562.

107. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42(1):44-52. Epub 2005/05/17. doi: 10.1002/hep.20734. PubMed PMID: 15895401.
108. Satman IKS SS, Sengul A, Sargin M, Karsidag K, et al., editor Defining a population-specific waist circumference in Turkish population. . 89th Annual Meeting ENDO 07; June 2-5, 2007; Toronto, Canada.
109. Lai LL, Wan Yusoff WNI, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(8):1396-403. Epub 2018/12/15. doi: 10.1111/jgh.14577. PubMed PMID: 30551263.
110. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43(8):617-49. Epub 2010/11/03. doi: 10.3109/07853890.2010.518623. PubMed PMID: 21039302.
111. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease-the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(3):254-69. Epub 2013/12/07. doi: 10.1111/apt.12569. PubMed PMID: 24308774.
112. Yilmaz Y. Systematic review: caspase-cleaved fragments of cytokeratin 18 - the promises and challenges of a biomarker for chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(11-12):1103-9. Epub 2009/09/23. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04148.x. PubMed PMID: 19769633.
113. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, Terrault NA, Yates KP, Gill R, et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;65(1):65-77. Epub 2016/08/18. doi: 10.1002/hep.28776. PubMed PMID: 27532276; PubMed Central PMCID: PMC5191932.

114. Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P, et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology*. 2008;47(2):762-3; author reply 3. Epub 2008/01/29. doi: 10.1002/hep.22085. PubMed PMID: 18220307.
115. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104-12. Epub 2009/06/16. doi: 10.1016/j.cgh.2009.05.033. PubMed PMID: 19523535; PubMed Central PMCID: PMC3079239.
116. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1265-9. Epub 2010/08/31. doi: 10.1136/gut.2010.216077. PubMed PMID: 20801772.
117. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54. Epub 2007/03/30. doi: 10.1002/hep.21496. PubMed PMID: 17393509.
118. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486-501. Epub 2017/06/07. doi: 10.1002/hep.29302. PubMed PMID: 28586172.
119. Kaya E, Bakir A, Eren F, Yilmaz Y. The utility of noninvasive scores in non-alcoholic fatty liver disease patients with normal and elevated serum transaminases. *Hepatol Forum*. 2020;1(1):8-13. Epub 2020/01/20. doi: 10.14744/hf.2020.0006. PubMed PMID: 35949666; PubMed Central PMCID: PMC3079239.
120. Alkayyali T, Qutranji L, Kaya E, Bakir A, Yilmaz Y. Clinical utility of noninvasive scores in assessing advanced hepatic fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a study in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol*. 2020;57(5):613-8. Epub 2020/01/04. doi: 10.1007/s00592-019-01467-7. PubMed PMID: 31897769.

- 121.Kaya E, Bakir A, Kani HT, Demirtas CO, Keklikkiran C, Yilmaz Y. Simple Noninvasive Scores Are Clinically Useful to Exclude, Not Predict, Advanced Fibrosis: A Study in Turkish Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver*. 2020;14(4):486-91. Epub 2019/09/19. doi: 10.5009/gnl19173. PubMed PMID: 31530739; PubMed Central PMCID: PMC7366150.
- 122.Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008;47(2):455-60. Epub 2007/11/27. doi: 10.1002/hep.21984. PubMed PMID: 18038452.
- 123.Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, Hashem AM, Nielsen MJ, Krag A, et al. ADAPT: An Algorithm Incorporating PRO-C3 Accurately Identifies Patients With NAFLD and Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2019;69(3):1075-86. Epub 2018/07/18. doi: 10.1002/hep.30163. PubMed PMID: 30014517.
- 124.Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, Ratziu V, Bugianessi E, Petta S, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep*. 2019;1(3):188-98. Epub 2020/02/11. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.06.004. PubMed PMID: 32039369; PubMed Central PMCID: PMC7001575.
- 125.McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):740-51. Epub 2016/10/12. doi: 10.1038/ajg.2016.453. PubMed PMID: 27725647; PubMed Central PMCID: PMC5418560 contributions: Design of study, data collection, analysis, writing manuscript and approval of final manuscript: S.M. and Q.M.A. Data collection, review of manuscript for important intellectual content, and approved final manuscript: T.H., J.-F.D., S.P., M.R.-G., M.A., C.P.O., S.F., L.V.G., J.M.S., D.T., A.B., E.B., V.R., and C.P.D. Financial support: Q.M.A. is the recipient of a Clinical Senior Lectureship Award from the Higher Education Funding Council for England (HEFCE). Potential competing interests: None.

126. Eren F, Kaya E, Yilmaz Y. Accuracy of Fibrosis-4 index and non-alcoholic fatty liver disease fibrosis scores in metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease according to body mass index: failure in the prediction of advanced fibrosis in lean and morbidly obese individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(1):98-103. Epub 2020/09/26. doi: 10.1097/meg.0000000000001946. PubMed PMID: 32976186.
127. Yiğit B, Boyle M, Özler O, Erden N, Tutucu F, Hardy T, et al. Plasma cell-free DNA methylation: a liquid biomarker of hepatic fibrosis. *Gut*. 2018;67(10):1907-8. Epub 2018/01/22. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315668. PubMed PMID: 29353249; PubMed Central PMCID: PMC6145292.
128. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90. Epub 2011/05/28. doi: 10.1002/hep.24452. PubMed PMID: 21618575; PubMed Central PMCID: PMC4197002.
129. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology*. 2010;256(2):640-7. Epub 2010/06/10. doi: 10.1148/radiol.10091662. PubMed PMID: 20529989.
130. Cui J, Heba E, Hernandez C, Haufe W, Hooker J, Andre MP, et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the Diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. *Hepatology*. 2016;63(2):453-61. Epub 2015/11/13. doi: 10.1002/hep.28337. PubMed PMID: 26560734; PubMed Central PMCID: PMC4818645.
131. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016;63(6):1817-27. Epub 2015/12/15. doi: 10.1002/hep.28394. PubMed PMID: 26659452.

132. de L dinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):848-55. Epub 2015/10/31. doi: 10.1111/jgh.13219. PubMed PMID: 26514665.
133. Yilmaz Y, Yesil A, Gerin F, Ergelen R, Akin H, Celikel   A, et al. Detection of hepatic steatosis using the controlled attenuation parameter: a comparative study with liver biopsy. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(5):611-6. Epub 2014/03/13. doi: 10.3109/00365521.2014.881548. PubMed PMID: 24611771.
134. Gu Q, Cen L, Lai J, Zhang Z, Pan J, Zhao F, et al. A meta-analysis on the diagnostic performance of magnetic resonance imaging and transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(2):e13446. Epub 2020/11/01. doi: 10.1111/eci.13446. PubMed PMID: 33128454.
135. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(5):1307-12. Epub 2007/04/24. doi: 10.2214/ajr.06.0992. PubMed PMID: 17449775.
136. Rogier J, Rouillet S, Corn lis F, Biais M, Quinart A, Revel P, et al. Noninvasive assessment of macrovesicular liver steatosis in cadaveric donors based on computed tomography liver-to-spleen attenuation ratio. *Liver Transpl*. 2015;21(5):690-5. Epub 2015/03/13. doi: 10.1002/lt.24105. PubMed PMID: 25761371.
137. Gu J, Liu S, Du S, Zhang Q, Xiao J, Dong Q, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29(7):3564-73. Epub 2019/03/23. doi: 10.1007/s00330-019-06072-4. PubMed PMID: 30899974.
138. Tang A, Desai A, Hamilton G, Wolfson T, Gamst A, Lam J, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology*. 2015;274(2):416-25. Epub 2014/09/24. doi: 10.1148/radiol.14140754. PubMed PMID: 25247408; PubMed Central PMCID: PMC4314291.

139. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology*. 2013;58(6):1930-40. Epub 2013/05/23. doi: 10.1002/hep.26455. PubMed PMID: 23696515; PubMed Central PMCID: PMC4819962.
140. Middleton MS, Heba ER, Hooker CA, Bashir MR, Fowler KJ, Sandrasegaran K, et al. Agreement Between Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Measurements and Pathologist-Assigned Steatosis Grades of Liver Biopsies From Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2017;153(3):753-61. Epub 2017/06/19. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.005. PubMed PMID: 28624576; PubMed Central PMCID: PMC5695870.
141. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, Wang Z, Sirlin C, Chen J, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *Eur Radiol*. 2016;26(5):1431-40. Epub 2015/09/01. doi: 10.1007/s00330-015-3949-z. PubMed PMID: 26314479; PubMed Central PMCID: PMC45051267.
142. Brunt EM, Wong VW, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15080. Epub 2015/01/01. doi: 10.1038/nrdp.2015.80. PubMed PMID: 27188459.
143. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15539-48. Epub 2014/11/18. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15539. PubMed PMID: 25400438; PubMed Central PMCID: PMC4229519.
144. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56(5):1751-9. Epub 2012/06/19. doi: 10.1002/hep.25889. PubMed PMID: 22707395.
145. Drescher HK, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Current Status in Testing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Cells*. 2019;8(8). Epub 2019/08/10. doi: 10.3390/cells8080845. PubMed PMID: 31394730; PubMed Central PMCID: PMC6721710.

146. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis.* 2012;32(1):3-13. Epub 2012/03/16. doi: 10.1055/s-0032-1306421. PubMed PMID: 22418883.
147. Wang L, Yu S, Chan AWH. Pathology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Digestive Diseases.* 2016;2.
148. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313-21. Epub 2005/05/26. doi: 10.1002/hep.20701. PubMed PMID: 15915461.
149. Bedossa P, Arola J, Susan D, Gouw AS, Maria G, Lackner K, et al. The EPoS staging system is a reproducible 7-tier fibrosis score for NAFLD adapted both to glass slides and digitized images (e-slides). *Journal of Hepatology.* 2018;68:S553. doi: 10.1016/S0168-8278(18)31364-3.
150. Bedossa P. 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.* 2014;60(2):565-75. Epub 2014/04/23. doi: 10.1002/hep.27173. PubMed PMID: 24753132.
151. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1:85-9. Epub 2017/01/05. doi: 10.1111/liv.13301. PubMed PMID: 28052629.
152. Berná G, Romero-Gomez M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver Int.* 2020;40 Suppl 1:102-8. Epub 2020/02/23. doi: 10.1111/liv.14360. PubMed PMID: 32077594.
153. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-78.e5; quiz e14-5. Epub 2015/04/14. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005. PubMed PMID: 25865049.
154. Hamurcu Varol P, Kaya E, Alphan E, Yilmaz Y. Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean nonalcoholic fatty liver disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(10):1352-7. Epub 2020/02/25. doi: 10.1097/meg.0000000000001656. PubMed PMID: 32092046.

155. Aller R, Sigüenza R, Pina M, Laserna C, Antolín B, Burgueño B, et al. Insulin resistance is related with liver fibrosis in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease proven biopsy and Mediterranean diet pattern as a protective factor. *Endocrine*. 2020;68(3):557-63. Epub 2020/04/03. doi: 10.1007/s12020-020-02268-7. PubMed PMID: 32239453.
156. Yesil A, Yilmaz Y. Review article: coffee consumption, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(9):1038-44. Epub 2013/09/13. doi: 10.1111/apt.12489. PubMed PMID: 24024834.
157. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015-35. Epub 2018/08/28. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31310-2. PubMed PMID: 30146330; PubMed Central PMCID: PMC6148333.
158. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1334-59. Epub 2011/06/23. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213febf. PubMed PMID: 21694556.
159. Wang ST, Zheng J, Peng HW, Cai XL, Pan XT, Li HQ, et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):66. Epub 2020/03/14. doi: 10.1186/s12876-020-01204-3. PubMed PMID: 32164541; PubMed Central PMCID: PMC67066783.
160. Orzi LA, Gariani K, Oldani G, Delaune V, Morel P, Toso C. Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(10):1398-411. Epub 2016/05/08. doi: 10.1016/j.cgh.2016.04.036. PubMed PMID: 27155553.
161. Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, Han CK, Chen CS, et al. Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1074-82. Epub 2016/07/06. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3202. PubMed PMID: 27379904.

- 162.Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol*. 2017;16(4):538-47. Epub 2017/06/15. doi: 10.5604/01.3001.0010.0284. PubMed PMID: 28611274.
- 163.Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology*. 2014;60(6):2008-16. Epub 2014/05/07. doi: 10.1002/hep.27199. PubMed PMID: 24798175; PubMed Central PMCID: PMC4218882.
- 164.Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2013;1(1):57-64. Epub 2013/01/01. doi: 10.3892/br.2012.18. PubMed PMID: 24648894; PubMed Central PMCID: PMC3956897.
- 165.Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85. Epub 2010/04/30. doi: 10.1056/NEJMoa0907929. PubMed PMID: 20427778; PubMed Central PMCID: PMC2928471.
- 166.Koenen TB, Tack CJ, Kroese JM, Hermus AR, Sweep FC, van der Laak J, et al. Pioglitazone treatment enlarges subcutaneous adipocytes in insulin-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4453-7. Epub 2009/10/13. doi: 10.1210/jc.2009-0517. PubMed PMID: 19820024.
- 167.McLaughlin TM, Liu T, Yee G, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM, et al. Pioglitazone increases the proportion of small cells in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(5):926-31. Epub 2009/11/17. doi: 10.1038/oby.2009.380. PubMed PMID: 19910937; PubMed Central PMCID: PMC29413023.
- 168.Kajita K, Mori I, Hanamoto T, Ikeda T, Fujioka K, Yamauchi M, et al. Pioglitazone enhances small-sized adipocyte proliferation in subcutaneous adipose tissue. *Endocr J*. 2012;59(12):1107-14. Epub 2012/09/14. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0259. PubMed PMID: 22972172.

169. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Pioglitazone for advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: New evidence, new challenges. *Hepatology*. 2017;65(3):1058-61. Epub 2016/11/24. doi: 10.1002/hep.28960. PubMed PMID: 27880988.
170. Klinik Endokrinoloji ve Diyabet Derneği (KEDD) Tip 2 Diyabet Farmakolojik Tedavi Kılavuzu 2020.
171. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, Toda N, et al. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:496453. Epub 2012/08/29. doi: 10.1100/2012/496453. PubMed PMID: 22927782; PubMed Central PMCID: PMC3425807.
172. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Targher G. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites*. 2021;11(2). Epub 2021/01/31. doi: 10.3390/metabo11020073. PubMed PMID: 33513761; PubMed Central PMCID: PMC7911747.
173. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-90. Epub 2015/11/27. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00803-x. PubMed PMID: 26608256.
174. Hung CK, Bodenheimer HC, Jr. Current Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):175-87. Epub 2017/11/13. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.012. PubMed PMID: 29128055.
175. Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1643-7. Epub 2006/05/16. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02926.x. PubMed PMID: 16696815.

176. Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M, Kokkoris S, Giannoulis G. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*. 2006;184(1):233-4. Epub 2005/09/20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.08.021. PubMed PMID: 16168995.
177. Abel T, Fehér J, Dinya E, Eldin MG, Kovács A. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit*. 2009;15(12):Ms6-11. Epub 2009/12/01. PubMed PMID: 19946244.
178. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol*. 2007;47(1):135-41. Epub 2007/04/03. doi: 10.1016/j.jhep.2007.02.013. PubMed PMID: 17400325.
179. Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol*. 2013;216(2):R1-r17. Epub 2012/10/25. doi: 10.1530/joe-12-0341. PubMed PMID: 23092879.
180. Alam S, Abrar M, Islam S, Kamal M, Hasan MJ, Khan MAS, et al. Effect of telmisartan and vitamin E on liver histopathology with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, open-label, noninferiority trial. *JGH Open*. 2020;4(4):663-9. Epub 2020/08/13. doi: 10.1002/jgh3.12315. PubMed PMID: 32782954; PubMed Central PMCID: PMC7411541.
181. Park JG, Mok JS, Han YI, Park TS, Kang KW, Choi CS, et al. Connectivity mapping of angiotensin-PPAR interactions involved in the amelioration of non-alcoholic steatohepatitis by Telmisartan. *Sci Rep*. 2019;9(1):4003. Epub 2019/03/10. doi: 10.1038/s41598-019-40322-1. PubMed PMID: 30850637; PubMed Central PMCID: PMC6408578.
182. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39(3):770-8. Epub 2004/03/05. doi: 10.1002/hep.20092. PubMed PMID: 14999696.

183. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010;52(2):472-9. Epub 2010/08/05. doi: 10.1002/hep.23727. PubMed PMID: 20683947.
184. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1537-43. Epub 2006/12/13. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.025. PubMed PMID: 17162245.
185. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(1):5-13. Epub 2013/12/07. doi: 10.1002/oby.20662. PubMed PMID: 24307184; PubMed Central PMCID: PMC3904491.
186. Sullivan S, Kumar N, Edmundowicz SA, Abu Dayyeh BK, Jonnalagadda SS, Larsen M, et al. ASGE position statement on endoscopic bariatric therapies in clinical practice. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(5):767-72. Epub 2015/08/19. doi: 10.1016/j.gie.2015.06.038. PubMed PMID: 26282949.
187. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. [Internet]. 05.06.2020. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf>.
188. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2004;292(14):1724-37. Epub 2004/10/14. doi: 10.1001/jama.292.14.1724. PubMed PMID: 15479938.
189. Karlsson J, Taft C, Rydén A, Sjöström L, Sullivan M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(8):1248-61. Epub 2007/03/16. doi: 10.1038/sj.ijo.0803573. PubMed PMID: 17356530.

190. Carlsson LMS, Sjöholm K, Karlsson C, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):271-9. Epub 2017/02/27. doi: 10.1016/s2213-8587(17)30061-x. PubMed PMID: 28237791; PubMed Central PMCID: PMC5394228.
191. Ramkissoon R, Gardner TB. Pancreatic Steatosis: An Emerging Clinical Entity. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(11):1726-34. Epub 2019/06/12. doi: 10.14309/ajg.0000000000000262. PubMed PMID: 31185002.
192. WHO | 10 facts on obesity [Internet]. Available from: Available from: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/>.
193. Mishra AK, Dubey V, Ghosh AR. Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism.* 2016;65(1):48-65. Epub 2015/12/20. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.008. PubMed PMID: 26683796.
194. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;124(24):e837-41. Epub 2011/12/14. doi:10.1161/circulationaha.111.077602. PubMed PMID: 22156000.
195. Delvin E, Patey N, Dubois J, Henderson M, Lévy É. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Med Biochem.* 2015;34(1):3-12. Epub 2015/01/01. doi: 10.2478/jomb-2014-0059. PubMed PMID: 28356817; PubMed Central PMCID: PMC4922334.
196. Schaefer JH. The normal weight of the pancreas in the adult human being: A biometric study. *The Anatomical Record.* 1926;32(2):119-32. doi: <https://doi.org/10.1002/ar.1090320204>.
197. Ogilvie RF. The islands of langerhans in 19 cases of obesity. *The Journal of Pathology and Bacteriology.* 1933;37(3):473-81. doi: <https://doi.org/10.1002/path.1700370314>.

- 198.Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1978;86a(5):367-73. Epub 1978/09/01. doi: 10.1111/j.1699-0463.1978.tb02058.x. PubMed PMID: 716899.
- 199.Stamm BH. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum Pathol*. 1984;15(7):677-83. Epub 1984/07/01. doi: 10.1016/s0046-8177(84)80294-4. PubMed PMID: 6745910.
- 200.Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(3):169-77. Epub 2011/02/10. doi: 10.1038/nrgastro.2011.4. PubMed PMID: 21304475.
- 201.Matsumoto S, Mori H, Miyake H, Takaki H, Maeda T, Yamada Y, et al. Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT. *Radiology*. 1995;194(2):453-8. doi: 10.1148/radiology.194.2.7824726. PubMed PMID: 7824726.
- 202.Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017;(288):1-8. Epub 2017/11/21. PubMed PMID: 29155689.
- 203.Le MH, Devaki P, Ha NB, Jun DW, Te HS, Cheung RC, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173499. Epub 2017/03/28. doi: 10.1371/journal.pone.0173499. PubMed PMID: 28346543; PubMed Central PMCID: PMC5367688 manuscript have the following competing interests: Helen S. Te - Advisory Committees or Review Panels: Intercept; Grant/Research Support: Abbvie, Gilead, Conatus. Ramsey Cheung - Grant/Research Support: Gilead Sciences, AbbVie. Mindie H. Nguyen - Advisory Committees/ Review Panels: Bristol-Myers Squibb, Gilead, Intercept, Anylam; Grant/Research Support: Gilead Sciences, Inc., Bristol-Myers Squibb, Janssen Pharmaceuticals, National Cancer Institute. The following authors have nothing to disclose: Michael H. Le, Pardha Devaki, Nghiem B. Ha, Dae Won Jun. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

204. Lesmana CR, Pakasi LS, Inggriani S, Aidawati ML, Lesmana LA. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:174. Epub 2015/12/15. doi: 10.1186/s12876-015-0404-1. PubMed PMID: 26652175; PubMed Central PMCID: PMC4677042.
205. Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatology.* 2016;16(4):578-83. Epub 2016/04/07. doi: 10.1016/j.pan.2016.03.008. PubMed PMID: 27050733.
206. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, Berzin TM, Sekhon S, Bennett G, et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(5):987-93. Epub 2011/04/28. doi: 10.1016/j.gie.2011.01.015. PubMed PMID: 21521567.
207. Rosenblatt R, Mehta A, Snell D, Hissong E, Kierans AS, Kumar S. Ultrasonographic Nonalcoholic Fatty Pancreas Is Associated with Advanced Fibrosis in NAFLD: A Retrospective Analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64(1):262-8. Epub 2018/10/01. doi: 10.1007/s10620-018-5295-x. PubMed PMID: 30269271.
208. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes.* 2014;5(4):415-9. Epub 2014/08/16. doi: 10.4239/wjd.v5.i4.415. PubMed PMID: 25126389; PubMed Central PMCID: PMC4127578.
209. Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. *Gastroenterology Res.* 2016;9(6):87-91. Epub 2017/01/07. doi: 10.14740/gr731w. PubMed PMID: 28058076; PubMed Central PMCID: PMC45191895.
210. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7660-75. Epub 2016/09/30. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7660. PubMed PMID: 27678349; PubMed Central PMCID: PMC45016366.
211. Mathur A, Marine M, Lu D, Swartz-Basile DA, Saxena R, Zyromski NJ, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford).* 2007;9(4):312-8. Epub 2008/03/18. doi: 10.1080/13651820701504157. PubMed PMID: 18345311; PubMed Central PMCID: PMC42215403.

212. Gyllenhammer LE, Alderete TL, Toledo-Corral CM, Weigensberg M, Goran MI. Saturation of subcutaneous adipose tissue expansion and accumulation of ectopic fat associated with metabolic dysfunction during late and post-pubertal growth. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(4):601-6. Epub 2015/10/08. doi: 10.1038/ijo.2015.207. PubMed PMID: 26443340; PubMed Central PMCID: PMC4821774.
213. Pinnick KE, Collins SC, Londos C, Gauguier D, Clark A, Fielding BA. Pancreatic Ectopic Fat Is Characterized by Adipocyte Infiltration and Altered Lipid Composition. *Obesity*. 2008;16(3):522-30. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.110>.
214. Lee Y, Lingvay I, Szczepaniak LS, Ravazzola M, Orci L, Unger RH. Pancreatic steatosis: harbinger of type 2 diabetes in obese rodents. *International Journal of Obesity*. 2010;34(2):396-400. doi: 10.1038/ijo.2009.245.
215. Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, Jang EC, Park JY, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 2009;15(15):1869-75. Epub 2009/04/17. doi: 10.3748/wjg.15.1869. PubMed PMID: 19370785; PubMed Central PMCID: PMC2670415.
216. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr*. 2007;26(4):409-15. Epub 2007/04/24. doi: 10.1016/j.clnu.2007.02.002. PubMed PMID: 17449148.
217. Boden G, She P, Mozzoli M, Cheung P, Gumireddy K, Reddy P, et al. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-kappaB pathway in rat liver. *Diabetes*. 2005;54(12):3458-65. Epub 2005/11/25. doi: 10.2337/diabetes.54.12.3458. PubMed PMID: 16306362.
218. Nguyen MT, Satoh H, Favelyukis S, Babendure JL, Imamura T, Sbodio JI, et al. JNK and tumor necrosis factor-alpha mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*. 2005;280(42):35361-71. Epub 2005/08/09. doi: 10.1074/jbc.M504611200. PubMed PMID: 16085647.

- 219.Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1362-8. Epub 2003/04/30. doi: 10.2337/diacare.26.5.1362. PubMed PMID: 12716789.
- 220.Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*. 2004;110(12):1564-71. Epub 2004/09/15. doi: 10.1161/01.Cir.0000142055.53122.Fa. PubMed PMID: 15364812.
- 221.Jones JS. Adult cystic fibrosis (mucoviscidosis). Fatty replacement of the pancreas in a woman aged 47 years. *Br J Dis Chest*. 1970;64(1):25-36. Epub 1970/01/01. doi: 10.1016/s0007-0971(70)80046-8. PubMed PMID: 5438755.
- 222.Daneman A, Gaskin K, Martin DJ, Cutz E. Pancreatic changes in cystic fibrosis: CT and sonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141(4):653-5. Epub 1983/10/01. doi: 10.2214/ajr.141.4.653. PubMed PMID: 6604410.
- 223.Tham RT, Heyerman HG, Falke TH, Zwinderman AH, Bloem JL, Bakker W, et al. Cystic fibrosis: MR imaging of the pancreas. *Radiology*. 1991;179(1):183-6. Epub 1991/04/01. doi: 10.1148/radiology.179.1.2006275. PubMed PMID: 2006275.
- 224.Soyer P, Spelle L, Pelage JP, Dufresne AC, Rondeau Y, Gouhiri M, et al. Cystic fibrosis in adolescents and adults: fatty replacement of the pancreas--CT evaluation and functional correlation. *Radiology*. 1999;210(3):611-5. Epub 1999/04/20. doi: 10.1148/radiology.210.3.r99mr08611. PubMed PMID: 10207457.
- 225.Robberecht E, Nachtegaele P, Van Rattinhe R, Afschrift M, Kunnen M, Verhaaren R. Pancreatic lipomatosis in the Shwachman-Diamond syndrome. Identification by sonography and CT-scan. *Pediatr Radiol*. 1985;15(5):348-9. Epub 1985/01/01. doi: 10.1007/bf02386774. PubMed PMID: 3897999.
- 226.Kurdziel JC, Dondelinger R. Fatty infiltration of the pancreas in Shwachman's syndrome: computed tomography demonstration. *Eur J Radiol*. 1984;4(3):202-4. Epub 1984/08/01. PubMed PMID: 6468413.

227. Alkhoury N, Kaplan B, Kay M, Shealy A, Crowe C, Bauhuber S, et al. Johanson-Blizzard syndrome with mild phenotypic features confirmed by UBR1 gene testing. *World J Gastroenterol*. 2008;14(44):6863-6. Epub 2008/12/06. doi: 10.3748/wjg.14.6863. PubMed PMID: 19058315; PubMed Central PMCID: PMC2773884.
228. Mardini MK, Ghandour M, Sakati NA, Nyhan WL. Johanson-Blizzard syndrome in a large inbred kindred with three involved members. *Clin Genet*. 1978;14(5):247-50. Epub 1978/11/01. doi: 10.1111/j.1399-0004.1978.tb02141.x. PubMed PMID: 709902.
229. Wilson JS, Colley PW, Sosula L, Pirola RC, Chapman BA, Somer JB. Alcohol causes a fatty pancreas. A rat model of ethanol-induced pancreatic steatosis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1982;6(1):117-21. Epub 1982/01/01. doi: 10.1111/j.1530-0277.1982.tb05389.x. PubMed PMID: 7041679.
230. Wilson JS, Korsten MA, Leo MA, Lieber CS. New technique for the isolation of functional rat pancreatic mitochondria and its application to models of pancreatic injury. *J Lab Clin Med*. 1986;107(1):51-8. Epub 1986/01/01. PubMed PMID: 2934490.
231. López JM, Bombi JA, Valderrama R, Giménez A, Parés A, Caballería J, et al. Effects of prolonged ethanol intake and malnutrition on rat pancreas. *Gut*. 1996;38(2):285-92. Epub 1996/02/01. doi: 10.1136/gut.38.2.285. PubMed PMID: 8801213; PubMed Central PMCID: PMC1383039.
232. Walters MN, Leak PJ, Joske RA, Stanley NF, Perret DH. Murine infection with reovirus. 3. Pathology of infection with types 1 and 2. *Br J Exp Pathol*. 1965;46(2):200-12. Epub 1965/04/01. PubMed PMID: 14286949; PubMed Central PMCID: PMC2095271.
233. Walters MN. Adipose atrophy of the exocrine pancreas. *J Pathol Bacteriol*. 1966;92(2):547-57. Epub 1966/10/01. doi: 10.1002/path.1700920232. PubMed PMID: 5964381.
234. Volk BW WK. *The Diabetic Pancreas*. 1977.

235. Papakonstantinou O, Ladis V, Kostaridou S, Maris T, Berdousi H, Kattamis C, et al. The pancreas in beta-thalassemia major: MR imaging features and correlation with iron stores and glucose disturbances. *Eur Radiol.* 2007;17(6):1535-43. Epub 2006/12/07. doi: 10.1007/s00330-006-0507-8. PubMed PMID: 17149622.
236. Makay O, Kazimi M, Aydin U, Nart D, Yilmaz F, Zeytunlu M, et al. Fat replacement of the malignant pancreatic tissue after neoadjuvant therapy. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(1):88-92. Epub 2010/01/22. doi: 10.1007/s10147-009-0001-9. PubMed PMID: 20091080.
237. Fernandes-Santos C, Evangelista Carneiro R, de Souza Mendonca L, Barbosa Aguilu M, Mandarim-de-Lacerda CA. Rosiglitazone aggravates nonalcoholic Fatty pancreatic disease in C57BL/6 mice fed high-fat and high-sucrose diet. *Pancreas.* 2009;38(3):e80-6. Epub 2009/02/14. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181987d9d. PubMed PMID: 19214135.
238. Yu T, Liu R, Li M, Li X, Qiang O, Huang W, et al. [Effects of octreotide on fatty infiltration of the pancreas in high-fat diet induced obesity rats]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2014;43(2):186-92. Epub 2014/05/30. PubMed PMID: 24868966.
239. Yoshimura N, Hayashi S, Fukushima Y. Diffuse Mallory bodies in the liver, diffuse Lewy bodies in the brain and diffuse fat replacement (lipomatous pseudohypertrophy) of the pancreas in a patient with juvenile Parkinson's disease. *Acta Pathol Jpn.* 1992;42(11):826-31. Epub 1992/11/01. doi: 10.1111/j.1440-1827.1992.tb01884.x. PubMed PMID: 1471530.
240. Sasaki M, Nakanuma Y, Ando H. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas in a patient with cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Pathol Int.* 1998;48(7):566-8. Epub 1998/08/13. doi: 10.1111/j.1440-1827.1998.tb03951.x. PubMed PMID: 9701022.
241. van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas.* 2010;39(8):1185-90. Epub 2010/09/28. doi:10.1097/MPA.0b013e3181f6fce2. PubMed PMID: 20871475.

242. Diamond I, Vallbona C. Kwashiorkor in a North American white male. *Pediatrics*. 1960;25:248-57. Epub 1960/02/01. PubMed PMID: 13816524.
243. Chehter EZ, Longo MA, Laudanna AA, Duarte MI. Involvement of the pancreas in AIDS: a prospective study of 109 post-mortems. *Aids*. 2000;14(13):1879-86. Epub 2000/09/21. doi: 10.1097/00002030-200009080-00001. PubMed PMID: 10997390.
244. Shah N, Rocha JP, Bhutiani N, Endashaw O. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Nutr Clin Pract*. 2019;34 Suppl 1:S49-s56. Epub 2019/09/20. doi: 10.1002/ncp.10397. PubMed PMID: 31535735.
245. Carter R, Mouralidarane A, Soeda J, Ray S, Pombo J, Saraswati R, et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease pathogenesis: a role for developmental programming and altered circadian rhythms. *PLoS One*. 2014;9(3):e89505. Epub 2014/03/25. doi: 10.1371/journal.pone.0089505. PubMed PMID: 24657938; PubMed Central PMCID: PMC3962337.
246. Soeda J, Mouralidarane A, Cordero P, Li J, Nguyen V, Carter R, et al. Maternal obesity alters endoplasmic reticulum homeostasis in offspring pancreas. *J Physiol Biochem*. 2016;72(2):281-91. Epub 2016/03/17. doi: 10.1007/s13105-016-0476-6. PubMed PMID: 26979740; PubMed Central PMCID: PMC4873529.
247. Ou HY, Wang CY, Yang YC, Chen MF, Chang CJ. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLoS One*. 2013;8(5):e62561. Epub 2013/05/15. doi: 10.1371/journal.pone.0062561. PubMed PMID: 23671610; PubMed Central PMCID: PMC3643962.
248. Wang CY, Ou HY, Chen MF, Chang TC, Chang CJ. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000297. Epub 2014/02/28. doi: 10.1161/jaha.113.000297. PubMed PMID: 24572250; PubMed Central PMCID: PMC3959709.
249. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Abrigo JM, Kong AP, Chan RS, et al. Fatty pancreas, insulin resistance, and β -cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):589-97. Epub 2014/02/05. doi: 10.1038/ajg.2014.1. PubMed PMID: 24492753.

250. Lê KA, Ventura EE, Fisher JQ, Davis JN, Weigensberg MJ, Punyanitya M, et al. Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers. *Diabetes Care*. 2011;34(2):485-90. Epub 2011/01/29. doi: 10.2337/dc10-0760. PubMed PMID: 21270204; PubMed Central PMCID: PMC3024373.
251. Szczepaniak LS, Victor RG, Mathur R, Nelson MD, Szczepaniak EW, Tyer N, et al. Pancreatic steatosis and its relationship to β -cell dysfunction in humans: racial and ethnic variations. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2377-83. Epub 2012/09/13. doi: 10.2337/dc12-0701. PubMed PMID: 22968187; PubMed Central PMCID: PMC3476895.
252. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism*. 2017;69:1-13. Epub 2017/03/14. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.012. PubMed PMID: 28285638.
253. Diabetes. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1.
254. Della Corte C, Mosca A, Majo F, Lucidi V, Panera N, Giglioni E, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):656-62. Epub 2015/07/24. doi: 10.1111/cen.12862. PubMed PMID: 26201937.
255. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162. Epub 2014/04/09. doi: 10.1155/2014/943162. PubMed PMID: 24711954; PubMed Central PMCID: PMC3966331.
256. Wu WC, Wang CY. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:77. Epub 2013/05/22. doi: 10.1186/1475-2840-12-77. PubMed PMID: 23688357; PubMed Central PMCID: PMC3682938.
257. Kim MK, Chun HJ, Park JH, Yeo DM, Baek KH, Song KH, et al. The association between ectopic fat in the pancreas and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(3):590-6. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.diabres.2014.09.005. PubMed PMID: 25444353.

258. Matsuda A, Makino N, Tozawa T, Shirahata N, Honda T, Ikeda Y, et al. Pancreatic fat accumulation, fibrosis, and acinar cell injury in the Zucker diabetic fatty rat fed a chronic high-fat diet. *Pancreas*. 2014;43(5):735-43. Epub 2014/04/11. doi: 10.1097/mpa.0000000000000129. PubMed PMID: 24717823; PubMed Central PMCID: PMC4076101.
259. Fullenkamp AM, Bell LN, Robbins RD, Lee L, Saxena R, Alloosh M, et al. Effect of different obesogenic diets on pancreatic histology in Ossabaw miniature swine. *Pancreas*. 2011;40(3):438-43. Epub 2011/01/18. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182061583. PubMed PMID: 21240032; PubMed Central PMCID: PMC4601924.
260. Sadr-Azodi O, Orsini N, Andrén-Sandberg Å, Wolk A. Abdominal and total adiposity and the risk of acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):133-9. Epub 2012/11/14. doi: 10.1038/ajg.2012.381. PubMed PMID: 23147519.
261. Taguchi M, Kubo T, Yamamoto M, Muramatsu K, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Body mass index influences the outcome of acute pancreatitis: an analysis based on the Japanese administrative database. *Pancreas*. 2014;43(6):863-6. Epub 2014/05/03. doi: 10.1097/mpa.0000000000000137. PubMed PMID: 24786667.
262. Di Ciaula A, Portincasa P. Fat, epigenome and pancreatic diseases. Interplay and common pathways from a toxic and obesogenic environment. *Eur J Intern Med*. 2014;25(10):865-73. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.ejim.2014.10.012. PubMed PMID: 25457435.
263. Acharya C, Navina S, Singh VP. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatol*. 2014;14(5):403-8. Epub 2014/10/04. doi: 10.1016/j.pan.2014.06.004. PubMed PMID: 25278311; PubMed Central PMCID: PMC4185152.
264. Pokhrel B, Choi EK, Khalid O, Sandrasegaran K, Fogel EL, McHenry L, et al. Increased fat in pancreas not associated with risk of pancreatitis post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:199-204. Epub 2014/06/25. doi: 10.2147/ceg.S31333. PubMed PMID: 24959090; PubMed Central PMCID: PMC4061141.

- 265.Rebours V, Gaujoux S, d'Assignies G, Sauvanet A, Ruszniewski P, Lévy P, et al. Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN). *Clin Cancer Res.* 2015;21(15):3522-8. Epub 2015/02/24. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-14-2385. PubMed PMID: 25700304.
- 266.Terzin V, Várkonyi T, Szabolcs A, Lengyel C, Takács T, Zsóri G, et al. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control. *Pancreatology.* 2014;14(5):356-60. Epub 2014/10/04. doi: 10.1016/j.pan.2014.07.004. PubMed PMID: 25278304.
- 267.Choi CW, Kim GH, Kang DH, Kim HW, Kim DU, Heo J, et al. Associated factors for a hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound. *World J Gastroenterol.* 2010;16(34):4329-34. Epub 2010/09/08. doi: 10.3748/wjg.v16.i34.4329. PubMed PMID: 20818817; PubMed Central PMCID: PMC2937114.
- 268.Fujii M, Ohno Y, Yamada M, Kamada Y, Miyoshi E. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup. *Environ Health Prev Med.* 2019;24(1):10. Epub 2019/02/09. doi: 10.1186/s12199-019-0763-2. PubMed PMID: 30732577; PubMed Central PMCID: PMC6367838.
- 269.Hung CS, Tseng PH, Tu CH, Chen CC, Liao WC, Lee YC, et al. Increased Pancreatic Echogenicity with US: Relationship to Glycemic Progression and Incident Diabetes. *Radiology.* 2018;287(3):853-63. Epub 2018/04/04. doi: 10.1148/radiol.2018170331. PubMed PMID: 29613841.
- 270.Uygun A, Kadayifci A, Demirci H, Saglam M, Sakin YS, Ozturk K, et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med.* 2015;26(1):37-41. Epub 2014/12/11. doi: 10.1016/j.ejim.2014.11.007. PubMed PMID: 25491010.
- 271.Schneider K, Harms K, Fendel H. The increased echogenicity of the pancreas in infants and children: the white pancreas. *Eur J Pediatr.* 1987;146(5):508-11. Epub 1987/09/01. doi: 10.1007/bf00441605. PubMed PMID: 3315685.
- 272.Shawker TH, Linzer M, Hubbard VS. Chronic pancreatitis: the diagnostic significance of pancreatic size and echo amplitude. *J Ultrasound Med.* 1984;3(6):267-72. Epub 1984/06/01. doi: 10.7863/jum.1984.3.6.267. PubMed PMID: 6748140.

273. Ustundag Y, Ceylan G, Hekimoglu K. Pancreatic hyperechogenicity on endoscopic ultrasound examination. *World J Gastroenterol*. 2011;17(15):2061-2. Epub 2011/04/30. doi: 10.3748/wjg.v17.i15.2061. PubMed PMID: 21528089; PubMed Central PMCID: PMC3082764.
274. Jeong HT, Lee MS, Kim MJ. Quantitative analysis of pancreatic echogenicity on transabdominal sonography: correlations with metabolic syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2015;43(2):98-108. Epub 2014/07/22. doi: 10.1002/jcu.22200. PubMed PMID: 25044163.
275. Khan NA, Amin MS, Islam MZ. Pancreatic lipomatosis with massive steatorrhea. *Mymensingh Med J*. 2011;20(4):712-4. Epub 2011/11/15. PubMed PMID: 22081194.
276. Kim HJ, Byun JH, Park SH, Shin YM, Kim PN, Ha HK, et al. Focal fatty replacement of the pancreas: usefulness of chemical shift MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(2):429-32. Epub 2007/01/24. doi: 10.2214/ajr.05.1095. PubMed PMID: 17242252.
277. Kim SY, Kim H, Cho JY, Lim S, Cha K, Lee KH, et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology*. 2014;271(1):104-12. Epub 2014/01/31. doi: 10.1148/radiol.13122883. PubMed PMID: 24475851.
278. Katz DS, Hines J, Math KR, Nardi PM, Mindelzun RE, Lane MJ. Using CT to reveal fat-containing abnormalities of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172(2):393-6. Epub 1999/02/04. doi: 10.2214/ajr.172.2.9930790. PubMed PMID: 9930790.
279. Itai Y, Saida Y, Kurosaki Y, Kurosaki A, Fujimoto T. Focal fatty masses of the pancreas. *Acta Radiol*. 1995;36(2):178-81. Epub 1995/03/01. PubMed PMID: 7710800.
280. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics*. 2006;26(3):715-31. Epub 2006/05/17. doi: 10.1148/rg.263055164. PubMed PMID: 16702450.

- 281.Lim S, Bae JH, Chun EJ, Kim H, Kim SY, Kim KM, et al. Differences in pancreatic volume, fat content, and fat density measured by multidetector-row computed tomography according to the duration of diabetes. *Acta Diabetol.* 2014;51(5):739-48. Epub 2014/03/29. doi: 10.1007/s00592-014-0581-3. PubMed PMID: 24671510.
- 282.Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat.* 2007;20(8):933-42. Epub 2007/09/20. doi: 10.1002/ca.20543. PubMed PMID: 17879305; PubMed Central PMCID: PMCPMC2680737.
- 283.Hu HH, Kim HW, Nayak KS, Goran MI. Comparison of fat-water MRI and single-voxel MRS in the assessment of hepatic and pancreatic fat fractions in humans. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(4):841-7. Epub 2009/10/17. doi: 10.1038/oby.2009.352. PubMed PMID: 19834463; PubMed Central PMCID: PMCPMC2847037.
- 284.Gaborit B, Abdesselam I, Kober F, Jacquier A, Ronsin O, Emungania O, et al. Ectopic fat storage in the pancreas using 1H-MRS: importance of diabetic status and modulation with bariatric surgery-induced weight loss. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(3):480-7. Epub 2014/07/22. doi: 10.1038/ijo.2014.126. PubMed PMID: 25042860.
- 285.Hannukainen JC, Borra R, Linderborg K, Kallio H, Kiss J, Lepomäki V, et al. Liver and pancreatic fat content and metabolism in healthy monozygotic twins with discordant physical activity. *J Hepatol.* 2011;54(3):545-52. Epub 2010/11/30. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.029. PubMed PMID: 21112658.
- 286.Schwenzer NF, Machann J, Martirosian P, Stefan N, Schraml C, Fritsche A, et al. Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques. *Invest Radiol.* 2008;43(5):330-7. Epub 2008/04/22. doi: 10.1097/RLI.0b013e31816a88c6. PubMed PMID: 18424954.

- 287.Kovanlikaya A, Mittelman SD, Ward A, Geffner ME, Dorey F, Gilsanz V. Obesity and fat quantification in lean tissues using three-point Dixon MR imaging. *Pediatr Radiol*. 2005;35(6):601-7. Epub 2005/03/24. doi: 10.1007/s00247-005-1413-y. PubMed PMID: 15785930.
- 288.Livingstone RS, Begovatz P, Kahl S, Nowotny B, Strassburger K, Giani G, et al. Initial clinical application of modified Dixon with flexible echo times: hepatic and pancreatic fat assessments in comparison with (1)H MRS. *Magma*. 2014;27(5):397-405. Epub 2013/12/07. doi: 10.1007/s10334-013-0421-4. PubMed PMID: 24306514.
- 289.Schick F, Machann J, Brechtel K, Strempler A, Klumpp B, Stein DT, et al. MRI of muscular fat. *Magn Reson Med*. 2002;47(4):720-7. Epub 2002/04/12. doi: 10.1002/mrm.10107. PubMed PMID: 11948733.
- 290.Joshi AA, Hu HH, Leahy RM, Goran MI, Nayak KS. Automatic intra-subject registration-based segmentation of abdominal fat from water-fat MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(2):423-30. Epub 2012/09/27. doi: 10.1002/jmri.23813. PubMed PMID: 23011805; PubMed Central PMCID: PMC3531568.
- 291.Yokoo T, Shiehorteza M, Hamilton G, Wolfson T, Schroeder ME, Middleton MS, et al. Estimation of hepatic proton-density fat fraction by using MR imaging at 3.0 T. *Radiology*. 2011;258(3):749-59. Epub 2011/01/08. doi: 10.1148/radiol.10100659. PubMed PMID: 21212366; PubMed Central PMCID: PMC3042639.
- 292.Venkatesh SK, Xu S, Tai D, Yu H, Wee A. Correlation of MR elastography with morphometric quantification of liver fibrosis (Fibro-C-Index) in chronic hepatitis B. *Magn Reson Med*. 2014;72(4):1123-9. Epub 2013/10/30. doi: 10.1002/mrm.25002. PubMed PMID: 24166665.
- 293.Popescu A, Săftoiu A. Can elastography replace fine needle aspiration? *Endosc Ultrasound*. 2014;3(2):109-17. Epub 2014/06/24. doi: 10.4103/2303-9027.123009. PubMed PMID: 24955340; PubMed Central PMCID: PMC4064158.

- 294.Siddiqui N, Vendrami CL, Chatterjee A, Miller FH. Advanced MR Imaging Techniques for Pancreas Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018;26(3):323-44. Epub 2018/11/01. doi: 10.1016/j.mric.2018.03.002. PubMed PMID: 30376973.
- 295.An H, Shi Y, Guo Q, Liu Y. Test-retest reliability of 3D EPI MR elastography of the pancreas. *Clin Radiol*. 2016;71(10):1068.e7-.e12. Epub 2016/05/02. doi: 10.1016/j.crad.2016.03.014. PubMed PMID: 27132114.
- 296.Hirooka Y, Kuwahara T, Irisawa A, Itokawa F, Uchida H, Sasahira N, et al. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: pancreas. *J Med Ultrason* (2001). 2015;42(2):151-74. Epub 2015/11/19. doi: 10.1007/s10396-014-0571-7. PubMed PMID: 26576568.
- 297.Goertz RS, Schuderer J, Strobel D, Pfeifer L, Neurath MF, Wildner D. Acoustic radiation force impulse shear wave elastography (ARFI) of acute and chronic pancreatitis and pancreatic tumor. *Eur J Radiol*. 2016;85(12):2211-6. Epub 2016/11/16. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.10.019. PubMed PMID: 27842669.
- 298.Sakai NS, Taylor SA, Chouhan MD. Obesity, metabolic disease and the pancreas- Quantitative imaging of pancreatic fat. *Br J Radiol*. 2018;91(1089):20180267. Epub 2018/06/06. doi: 10.1259/bjr.20180267. PubMed PMID: 29869917; PubMed Central PMCID: PMC6223168.
- 299.Honka H, Koffert J, Hannukainen JC, Tuulari JJ, Karlsson HK, Immonen H, et al. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):2015-23. Epub 2015/03/04. doi: 10.1210/jc.2014-4236. PubMed PMID: 25734253.
- 300.Ma X, Holalkere NS, Kambadakone RA, Mino-Kenudson M, Hahn PF, Sahani DV. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *Radiographics*. 2009;29(5):1253-77. Epub 2009/09/17. doi: 10.1148/rg.295085186. PubMed PMID: 19755595.
- 301.Phillip Cheng MM. Hepatic Steatosis MRI Calculator 2022.
- 302.Hassanein S, Mohamed H, Mostafa A, Gomaa M. In-phase and out-of-phase MRI: a quantitative method for assessment of nonalcoholic fatty liver disease. *Menoufia Medical Journal*. 2020;33(3):987-92. doi: 10.4103/mmj.mmj_79_19.

- 303.Kramer H, Pickhardt PJ, Kliewer MA, Hernando D, Chen GH, Zagzebski JA, et al. Accuracy of Liver Fat Quantification With Advanced CT, MRI, and Ultrasound Techniques: Prospective Comparison With MR Spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(1):92-100. Epub 2016/10/12. doi: 10.2214/ajr.16.16565. PubMed PMID: 27726414; PubMed Central PMCID: PMC5204456.
- 304.Singh RG, Yoon HD, Poppitt SD, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(8). Epub 2017/07/22. doi: 10.1002/dmrr.2918. PubMed PMID: 28730683.
- 305.Desouza SV, Yoon HD, Singh RG, Petrov MS. Quantitative determination of pancreas size using anatomical landmarks and its clinical relevance: A systematic literature review. *Clin Anat.* 2018;31(6):913-26. Epub 2018/06/07. doi: 10.1002/ca.23217. PubMed PMID: 29873108.
- 306.DeSouza SV, Singh RG, Yoon HD, Murphy R, Plank LD, Petrov MS. Pancreas volume in health and disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(8):757-66. Epub 2018/07/05. doi: 10.1080/17474124.2018.1496015. PubMed PMID: 29972077.
- 307.Bharmal SH, Pendharkar SA, Singh RG, Goodarzi MO, Pandol SJ, Petrov MS. Relationship between circulating levels of pancreatic proteolytic enzymes and pancreatic hormones. *Pancreatol.* 2017;17(6):876-83. Epub 2017/09/30. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.007. PubMed PMID: 28958690; PubMed Central PMCID: PMC6880952.
- 308.Löhr JM, Panic N, Vujasinovic M, Verbeke CS. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. *J Intern Med.* 2018;283(5):446-60. Epub 2018/02/24. doi: 10.1111/joim.12745. PubMed PMID: 29474746.
- 309.Kou K, Saisho Y, Jinzaki M, Itoh H. Relationship between body mass index and pancreas volume in Japanese people. *Jop.* 2014;15(6):626-7. Epub 2014/12/02. doi: 10.6092/1590-8577/2858. PubMed PMID: 25435585.

310. Sezgin O, Yaraş S, Özdoğan O. Pancreatic Steatosis Is Associated with Both Metabolic Syndrome and Pancreatic Stiffness Detected by Ultrasound Elastography. *Dig Dis Sci.* 2022;67(1):293-304. Epub 2021/03/03. doi: 10.1007/s10620-021-06844-3. PubMed PMID: 33651254.
311. Patel NS, Peterson MR, Brenner DA, Heba E, Sirlin C, Loomba R. Association between novel MRI-estimated pancreatic fat and liver histology-determined steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(6):630-9. Epub 2013/02/07. doi: 10.1111/apt.12237. PubMed PMID: 23383649; PubMed Central PMCID: PMC4136524.



8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 19/10/2022
TOPLANTI NO : 2022/18

KARARLAR :

- 9- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ'ın sorumluluğunda yürütülecek olan "Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Varlığının, Non Alkolik Yağlı Pankreas Hastalığı ve Pankreasın Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkisi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L İ G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı