



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN NON ALKOLİK
YAĞLI KARACİĞER HASTALARINDA
METFORMİN, VİTAMİN D VE KOMBİNE
TEDAVİLERİN “FATTY LİVER İNDEX”
ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI.**

UZMANLIK TEZİ

Vüsal ABDURAHMANOV

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI

İstanbul - 2018



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN NON ALKOLİK
YAĞLI KARACİĞER HASTALARINDA
METFORMİN, VİTAMİN D VE KOMBİNE
TEDAVİLERİN “FATTY LİVER İNDEX”
ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI.**

UZMANLIK TEZİ

Vüsal ABDURAHMANOV

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI

İstanbul - 2018

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi, çalışılması ve tamamlanması sürecinde her zaman yakın ilgi ve desteğiyle yanımda olan, bilgisiyle ve becerisiyle bana çok yardımı dokunmuş olan değerli hocam Prof. Dr. Yaşar Küçükardalı'ya,

Uzmanlık eğitim sürecinde eğitim ve becerilerimizin gelişimine daima özveriyle katkı sağlayan, Yeditepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ailesine, tüm saygıdeğer hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve özellikle problemlerin yerinde ve zamanında çözülmesi için her zaman yanımda olan Ana Bilim Başkanımız Prof. Dr. Gülçin Kantarcı'ya,

Tez sürecinde istatistiksel analizlerin yapılması için yardımını esirgemeyen Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr. Elif Çiğdem Altunok'a

Türkiye'de uzmanlık eğitimi almam ve barınmam için benim ve ailemin devamlı yanında olan saygıdeğer abilerim Nedim Karagöz ve Vasif Rahimoğlu'na,

Eğitim sürecim ve hayatımda devamlı yanımda olan, iki çocuğumu dünyaya getirip hayatını onlara ve bana adayan sevgili hayat arkadaşım Turane Hacı-Şamıyeva'ya,

Bize destek olmak için memleketimiz Azerbaycan'dan koparak yanımıza gelme fedakârlığını yapan, varlığıyla her zaman bana güven ve gurur veren, sevgili annem Yahşihanım Abdurahmanova'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Vüsal Abdurahmanov

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
İÇİNDEKİLER	2
KISALTMALAR.....	4
ÖZET.....	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ	8
1.1. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD).....	8
1.1.1. Epidemiyolojisi	8
1.1.2. Patogenezi.....	9
1.1.3. Klinik bulguları	10
1.1.4. Laboratuar bulguları	10
1.1.5. Radyoloji bulguları	11
1.1.6. Karaciğer Biyopsi	12
1.1.7. Histolojik bulguları	13
1.1.8. Fatty Liver İndex (FLI) - Karaciğer Yağlanması Belirlenmesi	13
1.1.9. Ayırıcı tanı	14
1.1.10. NAFLD hastalarının yönetimi:	15
1.1.11. İnsülin Duyarlaştırıcı Ajanlar. Metforminin NAFLD Tedavisinde Yeri.....	15
1.1. D VİTAMİNİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER	18
1.2.1. D vitamini Ölçümü ve Değerlendirme	18
1.2.2. D vitamini eksikliği	19
1.2.3. D Vitamin Eksikliği Etiyolojisi	20
1.2.4. D Vitamini Eksikliği ve Enflasyon İlişkisi	22
1.2.5. D Vitamini ve İmmün Sistem	22
1.2.6. D Vitamini, Otoimmünite ve Karaciğer Yağlanması	24
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3. SONUÇLAR	29
3.1. Dâhil Edilen Hastaların Demografik Ve Laboratuar Özellikleri	29

3.2. Çalışma Gruplarının Bazal Ve Tedavi Sonunda Parametrelerinin Karşılaştırılması	31
3.3. Bağımsız Gruplarda (Gruplar Arası) Karşılaştırmalar	36
3.4. Parametreler Arasında İlişkiler (Pearson Korelasyonu)	37
4. TARTIŞMA	39
5. KAYNAKLAR	44
EKLER	58



KISALTMALAR

ANA- anti nüklear antikor

ALT – alanin aminotransferaz

Anti-HBc- anti hepatit B cor antikor

Anti-HBs- anti hepatit B yüzey antikor

Anti-LKM- anti liver kidney microsomal antikor

ASMA- anti smooth muscle antikor

AST- aspartat aminotransferaz

BT – bilgisayar tomografi

CRP – C-reaktif protein

DM- diabetes mellitus

FL – fatty liver

FLI- fatty liver index

GGT – gamma glutamil transferaz

HBsAg- hepatit B yüzey antijen

HELLP- hemolysis, elevated liver enzyms, low platelets

MR – magnit resonans imaging

MRS - magnit resonans spektroskopi

NAFLD- non alkolik fatty liver disease

NAFL- non alkolik fatty liver

NAS skoru – non alcholic fatty liver disease activity score

NASH- non alkolik steatohepaititis

SLD - suspected liver disease

TDBK- total demir bağlama kapasitesi

TG - trigliserid

VKİ- vücut kitle indeksi

ÖZET

Amaç: Çağdaş toplumlarda Non Alkolik Karaciğer Yağlanması Hastalığı oldukça sık karşımıza çıkmaktadır. Daha basit yöntemlerle erken teşhis ve tedavi edilmesi amaçlanmaktadır. D vitamini eksikliğinin karaciğer yağlanmasının etiopatogenezinde rol oynayabileceğini hipotetik olarak ileri süren makaleler vardır. Metformin ve D vitamini tedavisinin karaciğer yağlanmasının iyileştirilmesinde etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Non Alkolik Karaciğer Yağlanması ve beraberinde D vitamini eksikliği olan hastalar üzerinde retrospektif analiz yapıldı. Dahiliye polikliniğinde metabolik sendrom ve insülin direnci nedeniyle takip edilen, NAFLD düşünülen hastalar çalışmaya dahil edildi. Ortalama 6-10 ay arayla iki muayene yapılmış, yeterli demografik ve laboratuvar verileri Hastane İletişim Sisteminde bulunan, D vitamini eksikliği ve Fatty Liver Index (FLI) ile karaciğer yağlanması düşünülen hastalar çalışmaya alındı.

Metformin ve D vitamini replasman tedavisi alıp almamalarına göre hastalar 4 grupta ele alındı. Her grupta 21 hasta çalışmaya dâhil edildi. Tedavi sonrası ve bazal değerler arasında olan değişim değerlendirildi. Primer sonlanım noktası: Metformin ve D vitamini replasman tedavisini tek ve kombine alanlarda, FLI değişiminin analizi, sekonder sonlanım noktası: Kilo, VKİ, bel çevresi, HOMA-IR, AST, ALT, GGT, TG değerlerinde olan değişimlerin istatistiksel analizidir.

Bulgular: Metformin + D vitamini tedavisi alan hastalarda karaciğer yağlanmasında azalma istatistiksel anlamlı saptandı (FLI - % 5,85±11,1 p=0,025). Sadece metformin tedavisi alan hasta grubunda ise kombine tedavi alan grupla benzer olarak kilo, bel çevresi, HOMA-IR de istatistiksel anlamlı gerileme görüldü, ancak Fatty Liver Index'te olan değişim istatistiksel anlamlı olmadı (p=0,090). Farmakolojik tedavi almayan sadece diyet ve egzersiz ile takip edilen hasta grubunda da FLI'de gerileme oldu. Bu FLI'yi oluşturan GGT, TG, kilo, bel çevresi parametrelerinde anlamlı olmasa da azalmanın etkisine bağlı düşünüldü.

Sonuç: Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak, metformin ve D vitamini replasman tedavisini birlikte alan hastaları izledik ve karaciğer yağlanmasında anlamlı gerileme saptadık. Sadece metformin alan veya sadece D vitamini alan hasta gruplarında bu etki yoktu.

Anahtar kelimeler: fatty liver index, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, D vitamini eksikliği, metformin.

ABSTRACT

Aim: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in contemporary societies is quite often confronted. It is aimed at early diagnosis and treatment with simpler methods. There are hypothetical advocates that vitamin D deficiency may play a role in the etiopathogenesis of hepatosteatosis. We aimed to investigate the efficacy of metformin and vitamin D treatment in the treatment of hepatosteatosis.

Materials and Methods: Retrospective analysis was performed on patients with nonalcoholic fatty liver disease and accompanying vitamin D deficiency. Patients with NAFLD who were followed up with or without insulin resistance and metabolic syndrome components were included in the study. Patients who were considered to have vitamin D deficiency and hepatosteatosis (with appropriate Fatty Liver Index (FLI)), two examinations at intervals of six to ten months and enough data for all of them at HIS included.

Patients were treated in 4 groups according to whether they took metformin and vitamin D replacement therapy. Twenty-one patients were included in the study in each group. The change between post-treatment and baseline values was assessed. Primary endpoint: Combination of metformin and vitamin D replacement therapy superior to the others, according to change in FLI. Secondary endpoint: Statistical analysis of changes in weight, BMI, waist circumference, HOMA-IR, AST, ALT, GGT, TG.

Results: The decrease in hepatosteatosis was statistically significant in patients treated with Metformin + vitamin D (FLI: -5.85 ± 11.1 , $p = 0.025$). In the group with only metformin treatment, weight, waist circumference and HOMA-IR showed a statistically significant decrease similar to the combined treatment group but the change in Fatty Liver Index was not statistically significant ($p = 0.090$). This may be a sign that the combination of metformin and vitamin D treatment will have successful results in treating hepatic steatosis. There was a decline in FLI in the group of patients who did not receive any pharmacological treatment but followed only with diet and exercise. It's related to the effect of decrease in GGT, TG, weight, waist circumference which constitute FLI, although decrease in these parameters was not significant.

Conclusion: There are dozens of studies that say that vitamin D plays a role in the etiopathogenesis of hepatosteatosis with pleiotropic effects. Our work is an example of this. Unlike previous studies, metformin, vitamin D replacement therapy was observed by the patients, and

we found a significant decrease in hepatosteatosis. This effect is absent in patients who is receiving only metformin or only vitamine D.

Key words: fatty liver index, non alcoholic fatty liver disease, vitamin D deficiency, metformin



1. GİRİŞ

1.1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)

Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) karaciğerin ikincil nedenler olmadan gelişen (örn. ağır alkol kullanımı) yağlanmasını tanımlayan bir terimdir. NAFLD siroza kadar ilerleyebilir ve büyük ihtimalle kriptojenik sirozun önemli bir nedenidir [1-4]. NAFL nonalkolik yağlı karaciğer ve NASH – non-alkolik steatohepatit olarak iki alt grubu vardır. NAFL - belirgin inflamasyon bulguları olmadan karaciğer yağlanması, NASH - inflamasyonun eşlik ettiği, alkolik karaciğer yağlanmasını, “steatohepatit”i tanımlamaktadır [5,6].

1.1.1. Epidemiyolojisi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) dünya çapında yaygın olarak görülür ve endüstrileşmiş ülkelerde en yaygın görülen karaciğer bozukluğudur. Bu toplumlarda NAFLD için başlıca risk faktörleri, merkezi obezite, tip II DM, dislipidemi ve metabolik sendrom yaygındır [7]. Dünya nüfusunda NAFLD prevalansı %6 ile %35 arasında rapor edilmektedir. Biyopsi bazlı yapılan çalışmalarda NASH prevalansı ise yüzde üç ile beş arasındadır [8-10]. 2011-2012 arasında Fatty Liver Index (FLI) ile yapılan değerlendirmelere göre NAFLD prevalansı %30 saptanmıştır [12]. Çoğu hasta 40, 50' li yaşlarında tanı almaktadır. Cinsiyet ayırımı olduğunu söyleyen çalışmalar farklı sonuçlar bildirmektedir. Etnik farklılık vardır. ABD’ de 2287 kişi üzerinden yapılan çalışmada İspanyolların %45, beyazların %33, siyahilerin %24 prevalansla hastalıkla ilişkisi saptanmıştır [11].

NAFLD insülin direnci ve metabolik sendromun komponentleri (T2DM, merkezi obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon), insülin direnci ile ilişkili olan hiperürisemi, ateroskleroz, PKOS’u ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur [14, 15].

NAFLD'nin ortaya çıkması T2DM hastalarında %28-55, obez hastalarda %60-95 ve hiperlipidemik hastalarda %27-92 aralarında rapor edilmiştir [16]. NAFLD'nin en güçlü ilişkisi, normal vücut kitle indeksi (VKİ) olan hastalarda bile, önemli bir risk faktörü olan santral yağlanmadır. Diyet, yeterli egzersiz yapılmaması ve ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalmanın NAFLD riskini etkileyen faktörler olduğu düşünülmektedir [13].

Metabolik sendrom ile olan ilişki aşikar diyabet tanısı olmayan 304 NAFLD hastasında yapılan çalışmada ortaya konulmuştur. 163 hastaya biyopsi uygulanmış, biyopsi yapılan 120 hasta (%74) NASH tanısı almıştır. Biyopsi yapılanlardan sadece NAFL olanlar %54, NASH saptananlarda ise %88 metabolik sendrom olduğu görülmüştü. Yaş, cins, VKİ göre düzeltim yapıldıktan sonra da metabolik sendrom akut fibrozis riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur [22].

1.1.2. Patogenezi

NAFLD'nin patogenezi hala tartışmalıdır. Hâkim hipotez, Day ve James tarafından önerilen “çif vuruş” modeline dayanmaktadır [23]. “İlk vuruş”, Karaciğerdeki serbest yağ asidi, trigliserit birikimi insülin direncinden (lipoliz ve hiperinsülinemi yoluyla) ve obeziteden (leptin direnci) kaynaklanmaktadır. Bu, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması ve oksidatif stres ile karakterize, kronik bir inflamatuvar duruma sebep olur. Her ikisi de steatozdan daha ileri evre karaciğer hasarı (steatohepatit ve fibrozis) aşamasına kadar ilerleyebilen “ikinci vuruş” mekanizmasını açıklar. “Çift vuruşlu” modele son zamanlarda itirazlar artmıştır. Karaciğere gelen ya da depolanan doymuş/doymamış yağ asitlerinin oranının artması, basit steatozdan NASH'a ilerlemesine aracılık ettiği düşünülmektedir. Triaçilgliserol (TAG) öncülerinin karaciğerde birikmesi, hepatik detoksifikasyon mekanizmalarına baskılanması veya inaktif hale getirmesiyle, hepatik inflamasyon ve insülin direnci doğrudan indüklenir. Sonuncu ikisi doymuş yağ asitlerinin karaciğer yağlanması daha ileri evrelere götürdüğü düşünülmektedir [24]. Doymuş yağ asitlerinin etkilerine aracılık eden moleküler mekanizmalar hala kesin belirlenmiş değil. Serbest yağ asitleri ve TAG metabolitlerinin (yağ asidi-CoA, diasilgliserol, seramit) doğrudan veya Toll-like reseptör 2 ve 4'e etkileriyle, endoplazmatik retikulumda stres, mitokondriyal disfonksiyon, reaktif oksijen ürünleri üretimi, hepatik protein metabolizmasında bozulma gelişir. İnsülin signal sistemi inhibe edilir ve inflamatuvar yolakların aktivasyonunu (NF- κ B, JNK, IKK) indüklenmiş olur [25]. Üstelik, yeni kanıtlarla önerildiği gibi, yağlı karaciğerden salınan hepatokinler (yani, fetuin A, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve selenoprotein P) olarak adlandırılan dolaşım faktörleri, lokal ve sistem enflamasyonun patogenezinde doğrudan rol oynayan periferik ve hepatik insülin direncini oluşturmaktadır [26]. Ancak, insülin direncinin, NAFLD patogenezinde önemli bir oyuncu olduğunu ve yağlı karaciğerin insülin direncini artırabildiğini vurgulamak önemlidir. NAFLD'nin, yaş ve toplam adipoziteden bağımsız olarak insülin direncine katkıda bulunup bulunmayacağı tartışmalıdır [27]. Karaciğer yağ içeriğinin, visseral yağdan daha güçlü bir şekilde insanlarda insülin duyarlılığını etkilediğini gösteren çalışmalar vardır [28, 29]. Bunlar insülin direncinin patogenezinde yağlı karaciğerin doğrudan ve önemli bir rolünü desteklemektedir. Karaciğerde demir birikimi, leptin, antioksidan eksiklikleri ve bağırsak bakterileri hepsi oksidatif stressörler olarak öne sürülmektedir.

1.1.3. Klinik bulguları

NAFLD hastaları genelde asemptomatiktir, ancak NASH olan hastalar yorgunluk, halsizlik, karın sağ üst kadranda müphem ağrıdan yakınabilir [22]. Hastalar genelde tesadüfen saptanan yükselmiş karaciğer enzimleri ve abdominal görüntüleme de karaciğer yağlanma bulguları nedeniyle takibe alınır.

Fizik muayenede karaciğerde yağ infiltrasyonuna bağlı hepatomegali görülebilir [5, 18, 19, 20, 32]. Raporlanan hepatomegali oranları farklılık göstermektedir. Mumbai popülasyon bazlı 1168 kişi üzerinde yapılan çalışmada %9 NAFLD saptanmıştı [32]. NAFLD olanlarda %5 hepatomegali vardı. Başka bir çalışmada 12 NASH hastası BT ile taranmış, 11'inde hepatomegali (KC ölçüsü >18 cm) görülmüş, 12 hastada ortalama KC ölçüsü 21 cm bulunmuştur [33]. 144 NASH vakasında yapılan çalışmada, FM/USG' de hepatomegali %18 saptanmış, ancak ileri fibrozisli hastalara bakıldığında bu oranın arttığı ve %28 olduğu görülmüştür [19].

1.1.4. Laboratuvar bulguları

Hastalarda hafif ve orta düzeyde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği görülür [21], buna rağmen normal aminotransferaz düzeyleri NAFLD tanısını dışlamak için yeterli değildir [34-36]. Laboratuvar testleri karaciğer yağlanmasında genellikle diğer nedenleri dışlamak için kullanılır. NAFLD'li hastalarda anormal transaminazların gerçek prevalansı belirsizdir, çünkü birçok hasta, anormal aminotransferazlara sahip oldukları için teşhis edilmiştir. Genelde AST, ALT yükselmesi üst limitin 2-5 katıdır, AST/ALT oranı birden küçüktür (alkolik yağlı karaciğer hastalığında bu oran ikiden büyüktür) [17,37-39]. Aminotransferaz yükseklik derecesi karaciğerde enflamasyon veya fibrozis derecesini göstermiyor, normal enzim düzeyi de klinik önemli histolojik hasarı dışlayamamaktadır [21,30,34].

Alkalin fosfataz normal üst limitin 2-3 kat üzerine yükselmiş olabilir. Serum albümin, bilirubin düzeyleri normal aralıktadır, ancak siroz gelişen hastalarda bozulmuş düzeyler görülebilir. Sirozlu hastalarda uzamış protrombin zamanı, trombositopeni ve nötropeni görülebilir.

NAFLD hastalarında ferritin, transferrin saturasyonu yüksekliği görülebilir [19,20]. Ferritin düzeyi normal üst limitin 1,5 kat ve daha yüksek olmasının, yüksek NAS skorunun (Non-Alkolic Fatty Liver Disease Activity Score), NASH ve ileri fibrozisle ilişkili olduğu bildirilmiştir [40]. Hastalarda aynı zamanda serum oto-antikorların (ANA, ASMA) yüksekliği saptanabilir, ancak önemi açıklanamamıştır [31].

Önemli miktarda alkol tüketimi, açlık, ilaç kullanımı, gebelik ilişkili karaciğer yağlanması ayırıcı tanısı yapmak için öykü çok önemlidir. Tüm hastalar hepatit C için test edilir. Aynı zamanda hepatit A ve B de test edilir. Bu aminotransferaz yüksekliği saptanan hastalarda dışlama tanısı ve ileride immün durumu belirlemek açısından yapılmalıdır. Diğer kronik karaciğer

hastalıkları otoimmün hepatit, hemokromatozis laboratuvar testlerle dışlanıyor. Tüm hastalarda aşağıda belirtilen testler yapılmalıdır:

Anti-HCV, Hepatit A İgG, Hepatit B yüzey antijen, Plazma demir, Ferritin, TDBK, Serum gammaglobulin düzeyi, ANA, ASMA, Anti-LKM antikor.

Öykü, uygun semptomlar, aile öyküsüne dayanarak Wilson, Tiroid, Çölyak hastalıkları, Alfa-1 antitripsin yetmezliği, HELLP, Bud-Chiary sendromu göz önünde bulundurulmalıdır.

1.1.5. Radyoloji bulguları

USG' de ekojenite artışı, MRİ' da artmış yağ bulgusu ile NAFLD tanısı konulur.

Radyolojik değerlendirmede yeterli bulguların olması diğer nedenler dışlandıktan sonra NAFLD tanısı koymak için genelde yeterlidir. Tanıda zorluklar ve karaciğer hasarını derecelendirmek amacıyla biyopsi yapılabilir. Karaciğer biyopsi yapılması NAFL ve NASH ayırıcı tanısının yapılmasında günümüzde tek yöntemdir.

Kriterler tutmazsa tanı veya hasarın düzeyini belirlemek için karaciğer biyopsi yapılmasına ihtiyaç vardır.

USG: Diffüz yağ infiltrasyonu nedeniyle hiperekojen doku veya parlak karaciğer görüntüsü ortaya çıkarır [41]. Karaciğer biyopsisi ile birlikte, 4720 hastada yapılan meta analiz sonucunda testin hassaslığı %85, özgüllüğü ise %94 olduğu belirlenmişti [42]. Hassaslık morbid obez hastalarda azaldığı görülmektedir [43,44]. 187 morbid obez, bariatrik cerrahi hastasında biyopside %95, USG' de ise yalnız %49 pozitiflik saptanması mümkün olmuştur [43].

BT, MR, MRS (magnetik rezonans spektroskopisi): BT ve MRİ yağlanmayı saptayabilir ancak enflamasyon ve fibrozis saptamak için yeterli hassaslığı yoktur [45]. MRS nicelikli olması avantajlıdır, ancak yaygın erişim olanağı yoktur [46]. Bu testlerin hassaslık ve özgüllüğünün net belirlenememe sebebi altın standard olan karaciğer biyopsinin az yapılmış olmasıdır. Histolojik tanı yapılan hastalarda karaciğer yağlanmasını belirlemekte BT'nin hassaslığı, MR'in ise özgüllüğü düşüktür [47].

MRS karaciğer yağlanmas miktarını belirlemek ve az miktarlarda olan karaciğer yağlanmasını belirlemek için yardımcı olabilir [48]. MRS'yi 12 hastada karaciğer biyopsisi ile karşılaştıran bir çalışmada MRS ile intrahepatoselüler lipid ölçümü ile sirozun histolojik değerlendirmesi arasında yakın bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.94$) [59]. Ancak tüm cihazların spektroskopi sekansı olmaması nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır.

1.1.6. Karaciğer Biyopsi

Karaciğer biyopsisi altın standard olmasına karşı NAFLD tanısı çoğu zaman diğer yöntemler ile konur. Bunlar hastanın uygun anemnez, laboratuvar testleri, görüntüleme bulguları, diğer hastalıkların dışlanmasıdır. Ancak bazı hastalar non invazif yöntemlerle tanı alamaz onlara karaciğer biyopsi yapılması gereklidir. Diğer yandan görüntüleme teknikleriyle NAFL ve NASH ayırımı yapmak ve karaciğer hastalığı şiddetini tahmin etmek mümkün değildir [48]. NASH tanısını kesin onaylamak veya dışlamak, hastalık şiddetini belirlemek için tek yol karaciğer biyopsidir [6,51].

Fibroskan yöntemiyle karaciğer sertliğinin değerlendirilmesi ileri fibrozisi dışlamak için kullanılabilir non invazif bir yöntemdir. Ancak ulaşımı kolay olmamakla beraber NASH için az öğrenilmiş olması kullanımı kısıtlamaktadır. AST/PLT indeksi fibrozisli hastaları değerlendirmek için bir diğer indirek değerlendirme yöntemidir.

Hangi hastaya biyopsi yapalım: Laboratuvar testler veya radyoloji görüntüleme ile tanı koyamadığımız, ancak NAFLD düşündüğümüz hastaya, siroz lehine kanıt varsa, hasta enflamasyon veya fibrozis şiddetini bilmek istiyorsa veya ileri fibrozis/siroz için artmış riskte olan hastalara karaciğer biyopsi yapılması gerekir. Özellikle aşağıdaki durumlarda biyopsi yapmak gerekir:

Kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları (sirozu düşündüren)

Splenomegali (sirozu düşündüren)

Sitopeni olması (sirozu düşündüren)

Serum ferritin düzeyinin normal üst limitin 1,5 kat ve üzerinde olması (NASH ve ileri fibrozis düşündürücü)

45 yaş üzeri ve obezite veya DM birlikteliği (ileri fibrozis riski artar)

1.1.7. Histolojik bulguları

NAFLD histolojik tanısı için karaciğer dokusu parçasında en az %5 yağlı hepatosit olması gerekir [52,53]. Buna ek olarak yağlanma dışında NAFLD hastalarında demir depolanması da görülebilir [54,55].

NASH histolojik tanısı için hepatositlerde balon dejenerasyonu ile birlikte karaciğer yağlanması, hepatik lobuler enflamasyon (tipik asiner zon) olması gerekmektedir. Fibrozis tanı kriteri değildir ancak görülebilir. Ayrıca NASH histolojik görünümü ile alkolik karaciğer yağlanmasını ayırt etmek mümkün değildir. Fibrozis siroza ilerledikçe güvenilir şekilde yağlanma ve enflamasyon belirlenemeyebilir ve kriptojen siroz tanısı ile sonuçlanır[57]. Portal fibrozun tek başına olması NASH' nin bir çeşidi olabilir [58].

NAFLD aktivite skoru (NAS) - NAFLD hastalarının hastalık aktivitesini dercelendirmek için kullanılır [59]. Biyopsi bazlı skordur, steatoz (0, 1, 2, 3), lobüler enflamasyon (0, 1, 2, 3) hepatosellüler balonlaşma (0, 1, 2) toplamından oluşur. Fibrozis NAS'ye dâhil değildir. Skorun 0-2 olması NASH olmadığını, 3-4 olması tanı almayan, sınırda ve pozitif NASH'leri, skorun 5-8 olması ise çoğunlukla NASH tanısını düşündürür.

1.1.8. Fatty Liver İndex (FLI) - Karaciğer Yağlanması Belirlenmesi

Karaciğer yağlanmasının non invazif yöntemlerle değerlendirilerek tanı konulmasına ihtiyaç vardır. Bu konuda yapılan çalışmalardan biri olan, Dionysos Nutrition & Liver Study projesinin verileri ile yapılan, Fatty Liver Index (FLI) ile karaciğer yağlanmasının belirlenmesi yöntemidir. Karaciğer yağlanmasının non invazif yöntemlerle belirlenmesi için çalışmalar uzun dönemdir araştırılmaktadır. Bel çevresinin VKİ den bağımsız olarak karaciğer yağlanmasının belirleyicisi olma hipotezi uzun dönemdir vardı, ancak bu genel popülasyonda geçerliliğini koruyamamıştı [61,62]. VKİ vücut yağlanmasını temsil eden bir indekstir günümüzde de yaygın kullanılmaktadır [63]. Hiperinsülinemi, insülin direnci ile yağlı karaciğer ilişkisi biliniyor ve VKİ' den bağımsız olduğu düşünülüyor. Hatta genel popülasyonda yağlı karaciğerin belirteci olması beklentisi vardır [64]. Fatty Liver Index çalışmasında etanol alımı, antropometri, karaciğer enzimleri ve metabolik parametrelerin yağlı karaciğere katkısı değerlendirildi, yağlı karaciğerin önceden belirlenmesi için bir algoritma geliştirildi [60].

18-75 yaşları arasında 3329 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 497'si (% 15) aşağıdaki kriterlerden en az birine göre şüphe edilen karaciğer hastalığı vardı (SLD): 1) alanin transaminaz (ALT)> 30 U/l; 2) gama-glutamyl-transferaz (GGT)> 35 U/l; 3) hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) varlığı; 4) anti-HCV antikorlarının saptanmasından sonra Hepatit C (HCV) virüsü ribonükleik asit (RNA) pozitifliği vardı. SLD olan 497 kişi, aynı yaş ve cinsiyete göre eşit, aynı sayıda SLD'si olmayan hastalarla eşleştirildi. HBV veya HCV enfeksiyonu olan bireyler dışlandı. Analiz SLD olan 224 ve olmayan 287 kişi üzerinde gerçekleştirildi.

Metot: Klinik ve laboratuvar değerlendirmesinin yanı sıra, her bir hastaya karaciğer ultrasonografisi, antropometrik değerlendirme ve gıda alımı standardizasyonu yapıldı. HBsAg ve anti-HCV antikorları değerlendirildi ve anti-HCV antikorları olan kişiler HCV enfeksiyonunu doğrulamak için bir HCV-RNA değerlendirmesi geçirdi. ALT, AST, GGT, glukoz, trigliseritler, kolesterol ve insülin 8 saatlik açlıktan sonra standart laboratuvar yöntemlerle ölçüldü. Yağlı karaciğer aynı operatör tarafından ultrasonografide teşhis edildi. Ağırlık, boy, bel ve kalça çevresi, deri katlantıları (triseps, biseps, subsapular ve suprailiac), standart prosedürlere göre çalışma öncesi ve sırasında standardize edilmiş iki eğitimli diyetisyen tarafından ölçüldü.

Sonuçlar: FL erkeklerde kadınlara göre daha sıktı (%54'e karşılık %34). FL'li ve FL olmayan bireyler arasında yaş, etanol alımı ve kolesterol düzeyler farklı değildi. ALT, AST, GGT, VKİ, bel çevresi, 4 deri katmanı, glükoz, insülin ve trigliseritlerin toplamları FL olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. En sık belirlenen belirleyiciler Trigliserit (%100), VKİ (%95), ALT (%77), GGT (%73) ve bel çevresi (%58) oldu [58].

$$FLI = \frac{e^{0,953 \cdot \log(TG) + 0,139 \cdot VKİ + 0,718 \cdot \log(GGT) + 0,053 \cdot \text{bel çevresi} - 15,745}}{1 + e^{0,953 \cdot \log(TG) + 0,139 \cdot VKİ + 0,718 \cdot \log(GGT) + 0,053 \cdot \text{bel çevresi} - 15,745}} * 100$$

Standart regresyon katsayılarında görüldüğü gibi, FL'nin tahminine en büyük katkı, bel çevresinden geldi. Bunu VKİ, Trigliseritler ve GGT izledi. FLI < 30 olması dışlama kriteri olarak kullanılabilir (sensitivite %87), FLI>60 olması (spesifite %86) karaciğer yağlanmasına dâhil etme için kullanılabilir denilmiştir.

Geliştirilen "Fatty Liver İndex" (FLI), VKİ, bel çevresi, trigliseritler ve GGT'nin klinik pratikte rutin ölçümler yapıldığı için, güvenilir ve kullanımı kolay bir yöntemdir. FLI, gözlemsel veya girişimsel çalışmaları planlamak için yüksek FL riski olan bireylerde daha değerli olduğu bildirilmiştir [60].

1.1.9. Ayırıcı tanı

Diğer karaciğer yağlanma sebepleri (alkolik karaciğer hastalığı, hepatit C, Wilson hastalığı, lipodistrofi, açlık, parenteral beslenme, abetalipoproteinemi, ilaçlar (amiodaron, metotreksat, tamoksifen, glukokortikoid, valproik asit, HIV de kullanılan anti-retroviral ajanlar), Reye sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP (hemolitik anemi, yükselmiş KC enzimleri, PLT sayısında azalma) sendromu, doğuştan metabolizma bozuklukları (LCAT yetmezliği, kolesterol ester depolanma hastalığı, Wolman hastalığı) ayırıcı tanıya girer [31].

Yeterli Alkol Alımı: Erkeklerde haftalık 210 g, kadınlarda 140 g üzerinde olan ve en az iki yıllık bir dönem alkol kullanımınıdır [29]. Haftalık erkeklerde 15, kadınlarda 10 birim içki anlamına gelir (örn. bir buçuk birim yani 45 ml 80° alkol = 14 g etanol anlamına gelmektedir)

Tarama: hastalarda diyabet veya obesite için artmış risk varsa önerilir. Tarama yapılacak test seçimi (normal KC enzim düzeyleri ile seyir gösterebilmesi), tanı aldıktan sonra NAFLD nasıl tedavi edileceği, sonuçları, maliyet etkinliği olup olmaması nedeniyle yapılabileceği tartışmalıdır [31].

1.1.10. NAFLD hastalarının yönetimi:

NAFLD tedavisinde çok sayıda tedavi araştırılmıştır. Kilo verme faydalılığı ve güvenliliği ispat edilen tek yöntemdir.

Kilolu ve obezlerde kilo verme: hayat tarzı değişiminden bariatrik cerrahiye kadar adayların seçenekleri vardır. Çoğu hasta için makul hedef 0,5-1 kilo/hafta kilo kaybıdır. Beslenme ve ekzersizle hedefe ulaşamayan kişilerde ilaç tedavisi başlanabilir. Daha hızlı kilo kaybı karaciğer hastalığında kötüleşmeyle sonuçlanabilir. Morbid obez 41 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada: 900 kcal diyet ile 261 günde, ortalama 34 kilo veren grupta (0,28 kg/gün kilo kaybı) ¼ hafif portal fibrozis izlenmiştir. Buna karşılık 0,15 kg/gün kilo kaybı olan hastalarda ise bu olumsuz değişim olmamıştır [84]. Bu nedenle hastaların hızlı kilo kaybından kaçınması önerilmektedir.

Hapatit A ve B aşılması: serolojik testleri negatif olan hastalarda yapılabilir.

Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin tedavisi: NAFLD hastaları kardiyovasküler artmış risktedirler ve genelde birkaç kardiyovasküler hastalık risk faktörü vardır. Diyabetli hastalarda kan şekeri optimal regülasyonu ve hiperlipidemi tedavisi önerilmektedir. Statin tedavisinin NAFLD hastalarında güvenli olduğu gösterilmiştir[82].

Genelde sadece NAFLD tedavisi için farmakolojik tedavi önerilmez (vitamin E, pioglitazon). DM veya koronar arter hastalığı olmadan ileri fibrozis bulgusu olan hastalara (NASH) ise 400 iÜ/gün vitamin E tedavisi kullanılabilir [84].

1.1.11. İnsülin Duyarlaştırıcı Ajanlar. Metforminin NAFLD Tedavisinde Yeri

Metformin 1950'lerde klinik pratikte uygulanmaya başlandı ve günümüzde tip II diabetes mellitus'lu hastalar için ilk basamak tedavi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [85]. Metforminin bir antidiyabetik ilaç olarak etkinliği, karaciğerdeki glukoneogenezi azaltarak, glukoz alımını kaslarda uyararak ve yağ dokusunda yağ asidi oksidasyonunu artırarak kan glukozunu düşürme özelliğiyle açıklanabilir [86]. Sonuç olarak periferik insülin duyarlılığı artar. Moleküler düzeyde, bu ilacın faydalı etkileri, LKB1 (liver kinase B1) fosforilasyonu ve nükleer çıkışı ile ilgilidir. Bu kinaz enerji metabolizmasının düzenleyicisi olan adenosin monofosfatla aktive olan protein kinaz (AMPK)'ı aktive eder. ATP üreten katabolik yollar (glükoliz, yağ asidi oksidasyonu, mitokondriyal biyogenez) uyarılır ve ATP'yi tüketen anabolik süreçler (glukoneojenez, glikojen, yağ asidi ve protein sentezleri) inhibe edilir [87]. Heksokinaz II ekspresyonunu ve GLUT4 geninin up-regülasyonu ile glukoz alımında artışa neden olur. Ayrıca, glikojen sentezinde bir azalmaya neden olur [85]. AMPK'nin metformin ile aktivasyonu, lipid metabolizmasında da yararlı etkiler gösterir. Metforminin neden olduğu fosforilasyon üzerine, AMPK, asetil-CoA karboksilaz (ACC) ve 3-hidroksi-3-metilglutaril (HMG) -CoA redüktazı inaktive eder, yağ asidi sentez (FAS) ekspresyonunu azaltır ve malonil-CoA karboksilazı aktive

eder. Son etki, yağlı asit ve kolesterol sentezinde bir azalma anlamına gelmektedir. Ayrıca, AMPK, yağ asidi sentezinde rol oynayan genler için transkripsiyon faktörü olan sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c'yi (SREBP-1c) inhibe eder [48]. SREBP-1c, fazla glukoz ve insülin düzeyleri ile indüklenir ve NAFLD hastalarında uygunsuz bir şekilde arttığı izlenmiştir. Son bulgular, metforminin, adipoz doku genişlemesine karşı koymadaki etkisinin sadece adipojenezin doğrudan inhibisyonuyla değil, aynı zamanda adipokin sentezini veya sekresyonunu modüle ederek de meydana geldiğini göstermektedir [89]. Metformin ile indüklenen adiponektin, AMPK'yi doğrudan uyarır ve serbest yağ asitlerinin β -oksidasyonunu arttırarak ve sentezini azaltarak hepatik lipid birikimini önler. Ayrıca, farelerde, hepatik steatoz modelinde, hepatik tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ekspresyonunu azaltarak hepatomegali, hepatik yağ birikimini ve ALT anormalliklerini geriletmişti gösterilmiştir [90].

AMPK'ye bağlı olmayan bir şekilde, cAMP üretimini azaltarak ve PKA ve MAPK aktivitelerini azaltarak katekolaminlerle uyarılan lipoliz üzerinde inhibitör etki oluşturduğu Zhang ve ark. tarafından gösterilmiştir [91].

Metformin, insülin direncinin NAFLD gelişiminde rolü olması hipotezine dayanan tedavi yaklaşımıdır. Pioglitazon ve rosiglitazonun NASH'de karaciğerin biyokimyasal ve histolojik parametrelerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir [84,92]. Kilo alımı, bacaklarda ağırlı şişme, kalp yetmezliği gibi yan etkileri bilinmektedir. Kaydadeğer fayda görülmesi için uzun dönem kullanım gerekmektedir. Tedavinin kesilmesi regresyona sebep olabilir [95]. Bu nedenle tiazolidonların kullanımı tip II diyabet ve NASH birlikteliği olan hastalarda uygundur. Tiazolidonların histolojik etkisi 4 randomize çalışmada 334 NASH hastasında plasebo ile karşılaştırılarak yapılmıştır. Balonlaşan dejenerasyon (OR 2.1), lobuler enflamasyon (OR 2,6), steatoz (OR 3,4) üzerinde pozitif etkileri izlenmiştir. Fibroziste iyileşme tüm tiazolidonlarla ilişkili bulunmamıştır. Pioglitazon plasebo kıyaslamasında fibroziste belirgin iyileşme gözlemlenmiştir (OR 1,7) [93].

Liraglutide (GLP-1 analogu) NASH tedavisinde bir seçenek olabilir, ancak yeterli veri yoktur. Glukoz bağımlı insülin sekresyonu, yavaşlamış mide boşalması, postbrandial glukagon ve yemek alımını azaltması ile etki göstermektedir.

Diğer farmakolojik ajanlardan Orlistat, Ursodeoksikolik Asit, Probuca, Betain, Losartan, Atorvastatin, Pentoksifillin, Omag-3 Yağ Asidi tedavileri NAFLD tedavisinde uygunluk açısından araştırılmıştır. Yeterli pozitif veri bulunamamıştır.

NAFLD hastalarının alkol tüketiminden kaçınması öneriliyor. Aşırı alkol tüketimi NAFLD da hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hafif ve orta alkol kullanımının zararlı

etkileri net değildir. Bunun faydalı olabileceğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur [74], kardiyovasküler faydaları da bilinmektedir. Ancak kardiyovasküler faydaların NAFLD hastalarında da faydalılığı gösterilebilmiş değildir.



1.2. D Vitamini Hakkında Genel Bilgiler

D vitamini kalsiyum homeostazında ve kemik sağlığında önemli bir rol oynayan temel bir besindir. D vitamininin ciddi eksikliği bebeklerde, çocuklarda raşitizm, epifizyal kapanmadan sonra ergenlerde ve erişkinlerde ise hipokalsemi, osteomalaziye neden olur. Ciddi D vitamini eksikliği de tetaniye veya nöbetlere neden olabilen hipokalsemi ile ilişkilidir. Bu bozukluklar, yetersiz beslenen popülasyonlarda ve kronik hastalığı olan çocuklarda en yüksek sıklıkta görülür. Gelişmiş ülkelerde özellikle güneş ışığına maruz kalmanın sınırlı olduğu durumlarda, gıdalarla yeterli D vitamini alınmasının sağlanmadığı durumlarında ortaya çıkmaktadır.

D vitamini eksikliğini tanımlanması ve tedavisi, kas-iskelet sağlığı ve hatta bağışıklık ve kardiyovasküler sistemler de dâhil olmak üzere önemlidir. Uzmanlar, 20 ng/mL'nin altındaki seviyelerin iskelet sağlığı için optimal olmadığı konusunda hemfikirlerdir. Ekstraskeletal sağlık için ise optimal serum 25 (OH) D konsantrasyonları belirlenmemiştir

1.2.1. D vitamini Ölçümü ve Değerlendirme

D vitamini ölçümü: Yukarıda tarif edilen çeşitli D vitamini formları arasında 25 (OH) D seviyesi D vitamini durumu ve depolarının en iyi göstergesidir. 25 (OH) D, D vitamininin ana dolaşım formudur ve iki ile üç haftalık bir yarı ömre sahiptir. 1,25 (OH)₂ D ise yaklaşık dört saatlik bir yarı ömre sahiptir, 25 (OH) D'den daha düşük konsantrasyonlarda dolaşır ve kalsiyum seviyelerindeki ince değişikliklere yanıt olarak PTH tarafından indüklenen dalgalanmalara karşı duyarlıdır.

Değerlendirme: D vitamini eksikliği olan sağlıklı yetişkinlerin çoğu (serum 25-hidroksivitamin D 10 ila 20 ng / mL [25 ila 50 nmol / L]) herhangi bir ek araştırmaya ihtiyaç duymazlar. Serum 25 (OH) D seviyesi <10 ng / mL olan hastalar osteomalazi gelişme riski altındadır. Bu hastalarda serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, paratiroid hormon (PTH), elektrolitler, kan üre nitrojen (BUN), kreatinin ve doku transglutaminaz antikoru (çölyak hastalığını değerlendirmek için) ölçülmelidir. Kemik ağrısının varlığı gibi durumlarda radyografi yapılması gereklidir.

Irksal farklılıklar: İskelet sağlığı ve ekstraskeletal sağlık için optimal serum 25 (OH) D konsantrasyonu tartışmalıdır. Siyahilerin diğer ırklara göre daha düşük kırık riski ve daha yüksek kemik yoğunluğu vardır [96,97]. Serum 25 (OH) D konsantrasyonları, kullanılan analiz yöntemine bağlı olarak değişkendir. Çok ırklı bir kohort çalışmada monoklonal bir sandviç testi kullanılarak, düşük vitamin D-bağlanma protein düzeyleri siyahılarda beyazlardan daha yaygın saptanmıştır. Sonuç olarak siyah ve beyazlardaki biyolojik olarak D vitamini miktarları benzerlik göstermiştir [98]. Ancak vitamin D-bağlanma proteini ve total D vitamini ölçümleri için kesin varyasyonlar, ölçüm metotları ve standartları henüz net belirlenmiş değildir. Biyoyararlı

veya "serbest" serum 25 (OH) D'nin doğrudan ölçümü, D vitamini durumunun saptanması için mevcut analizlerin tercih edilip edilmeyeceği belirsizdir. Siyah kadınların, beyaz kadınlara benzer düzeylerde oral takviyenin ardından dolaşımdaki D vitamini düzeylerini artırdıkları gösterilmiştir, ancak bunun faydalılığı belirlenebilmiş değildir [99,100].

Eksikliği Önlemek İçin Optimal Alım: Yıl boyunca düzenli, etkin güneşe maruz kalmayan yetişkinler günde en az 600 ile 800 iÜ vitamin D3 (kolekalsiferol) tüketmelidir. Güneşe kapalı alanlarda zamanını geçiren, diğer yüksek risk altındaki gruplarda bulunan ileri yaşlı kişiler, daha düşük serum 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D) konsantrasyonlarına sahip olabilir ve daha yüksek alımlar gerektirebilir [101,102].

1.2.2. D vitamini eksikliği

Prevalans: D vitamini eksikliğinin prevalansı kullanılan tanıma bağlıdır (<20 veya <30 ng / mL). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005 ile 2006'da, yetişkin katılımcıların (≥ 20 yaş) yüzde 41.6'sında 25 hidroksivitamin D seviyesinin 20 ng / mL'nin (50 nmol / L) altında olduğunu rapor etmiştir [128]. Çok değişkenli analizler, kolej eğitimi olmayan, obez, düşük HDL düzeyli, günlük süt tüketmeyen ve beyaz olmayanlarda düşük D vitamini düzeyleri ile sağlık sorunları yaşanması arasında anlamlı ilişki olduğu göstermiştir. 2000 - 2004 araştırmasında, katılımcıların yüzde 70'inden fazlasının <32 ng / mL vitamin seviyeleri vardı.

Nedenler: D vitamini eksikliğinin, azalmış alım veya emilim, güneşe maruz kalma, artmış hepatik katabolizma, azalmış endojen sentez (karaciğerde 25-hidroksilasyon veya böbrek içinde 1-hidroksilasyon yoluyla) veya hedef organ direnci dâhil olmak üzere çeşitli nedenleri vardır.

Yüksek risk altındaki gruplar – Kapalı alanlarda olan yaşlı kişiler düşük serum 25 (OH) D konsantrasyonlarına sahip olabilirler. Vitamin D'nin ciltte üretimi ileri yaş ve kuzey enlemlerinde yaşamakla ilişkili olarak azalır [105]. D vitamini yetersizliğinin diğer popülasyonlarda da yaygın olduğu görülmektedir [106, 107, 108-112]:

- Koyu tenli
- Obez
- D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaçlar (fenitoin gibi)
- Genel sağlık hizmeti için hastaneye yatırılma
- Huzur evine yerleştirilme
- Koruyucu giysiler, güneş perdeleri kullanımı nedeniyle sınırlı etkide güneş maruziyeti
- Osteoporoz
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve çölyak hastalığı dâhil olmak üzere malabsorpsiyon

1.2.3. D Vitamin Eksikliği Etiyolojisi

Sentezin Azalması: Güneş ışığına, özellikle UV-B'ye maruz kalmak, ciltte D vitamini sentezi için gereklidir ve bu, melaninin doğal bir güneş kremi olarak işlev gördüğü cilt pigmentasyonunun arttığı bireylerde azalır. Gün ortası güneşinde, günün diğer zamanlarına göre daha fazla UV-B radyasyonu vardır. İlkbahar, yaz ve sonbahar aylarında, açık tenli bireylerde 10 ile 15 dakika güneşe maruz kalma (kollar ve bacaklar, ya da eller, kollar ve yüz) 10:00 ile 15:00 saatleri arasında yeterli D vitamini sentezini sağlar [166]. Bununla birlikte, çoğu Asyalı Hintli, eşit D vitamini konsantrasyonları elde etmek için açık tenli bir birey olmasına rağmen üç kat daha fazla güneşe maruz kalması gerekmektedir. Çok koyu cilt pigmentasyonu olan bireylerde ise 6 ila 10 kat fazla güneşe maruziyet gerekmektedir.

Yerleşim enlemi ve mevsim de ciltte D vitamini sentezinin önemli belirleyicileridir. Kış aylarında yüksek enlemlerde, güneş ışığının atmosferden geçtiği eğik açı ve atmosferin daha uzun yolundan dolayı UV-B'nin daha fazla dağılması ve emilmesi söz konusudur. Sonuç olarak, 40 ° 'lik bir enlemin ötesinde ve kış aylarında, UV-B radyasyonunun çok az ya da hiç olmaması ile sonuçlanır. Bu nedenle, D vitamini eksikliği yaz aylarının sonunda nispeten nadir görülürken, kış sonlarında çok yaygındır. Yazın bile güneş koruyucuların kullanımı D vitamini düzeylerinin düşük olmasına neden olabilmektedir [113].

Kalın cilt pigmentasyonunun yanı sıra UV-B absorpsiyonu suni güneş kremleri tarafından da bloke edilir. SPF 30'luk bir güneş kremi, D vitamini sentez kapasitesini yüzde 95'e kadar azaltabilir [114]. UV-B maruziyetini etkileyebilecek diğer faktörler irtifa ve bulut örtüsüdür. Daha yüksek irtifalarda ve bulut örtüsünün daha az olan alanlarda güneş maruziyeti daha yüksek olacaktır. Kapalı alanlarda uzun süre kalmak, vitamin D sentezinde azalmaya neden olabilmektedir [115]. D vitaminininin zengin başlıca doğal besin kaynakları yağlı balıklar (somon, uskumru, sardalya), morina karaciğeri yağı, karaciğer ve yumurta sarısıdır.

Obezite: Obezite ile D vitamini seviyeleri arasında ters bir ilişki vardır. Bu yağdaki D vitamini sekestrasyonuna atfedilmiştir [116,117-119]. D vitamini gereksinimleri, normal kilolarla karşılaştırıldığında obezlerde daha yüksektir. Ancak bu grup hastalarda düşük serum 25 (OH) D düzeylerinin klinik önemi belirsizdir.

Malabsorpsiyon ve diğer tıbbi durumlar: Yağ emilimini bozan şartlar (şilomikron bağımlı) bağırsaktan D vitamini emiliminin yetersiz olması ile ilişkilidir. Bu nedenle çölyak hastalığı olanlarda vitamin D eksikliğine bağlı bulgular ortaya çıkar.

İlaçlar: HIV tedavisi için kullanılan bazı antiretroviraller ve bazı antikonvülsan ilaçlar 25 (OH) D ve 1,25 (OH)₂ D katabolizmasını artırarak D vitamini eksikliğini hızlandırabilir. Glukokortikoid kullanan hastalarda D vitamini gereksinimi daha yüksektir, çünkü bağırsaklarda D

vitaminne bağı kalsiyum emilimini inhibe ederler. Ketokonazol ve diğ er bazı antifungal ajanlar vitamin D gereksinimlerini 1- α hidroksilasyonu bloke ederek artırır lar.

Dozaj: D vitamini eksikliğini etkili bir şekilde tedavi etmek için gerekli olan D vitamini miktarı, kısmen, serum 25 (OH) D'nin başlangıç seviyesine ve ayrıca bireyin D vitamini emilim kapasitesine, karaciğ erde 25 (OH) D ye çevirme kapasitesine bağı ldır. Normal emilim kapasitesine sahip hastalarda, her 100 ünite (2.5 mcg) ilave edilen D3 vitamini için, serum 25 (OH) D konsantrasyonları yaklaşık 0.7 ila 1.0 ng / mL (1.75 ila 2.5 nmol / L) artar. Aynı dozlarda takviye ile düşük başlangıçlı 25 (OH) D seviyeleri olan hastalarda daha büyük artışlar görülür. [120-122].

Ciddi D vitamini eksikliği olan hastalar için (hipokalsemi ve osteomalaziyle ilişkili olan 25 [OH] D <10 ng / mL konsantrasyonu) 50.000 iÜ D2 vitamini veya D3 oral yolla tedavi yaygın bir yaklaşımdır. Altı ile sekiz hafta boyunca haftada bir kullanılır. Sonra günde 800 iÜ ile devam edilir. Bununla birlikte, günlük, haftalık veya aylık dozlarla karşılaştırıldığında bu uygulamanın daha etkin olduğu net belirlenmiş değildir.

10 ila 20 ng / mL serum D vitamini seviyeleri olan kişiler için, günde 800 ila 1000 uluslararası ünite ile başlangıç takviye yeterli olabilir. Hedef serum 25 (OH) D seviyesinin elde edilmesini sağlamak için yaklaşık üç aylık bir tedaviden sonra tekrar serum 25 (OH) D seviyesi bakılmalıdır. Hedef seviyesine ulaşamamışsa, daha yüksek dozlar gerekli olabilir.

20 ila 30 ng / mL serum 25 (OH) D seviyeleri olan bireyler için, günde 600 ila 800 birim D3 vitamini ile başlangıç takviyesi, hedef aralığın seviyesini korumak için yeterli olabilir.

Malabsorpsiyonu olan hastalar için oral dozlama ve tedavi süresi, bireysel hastanın D vitamini emilim kapasitesine bağı ldır. Günde 10,000 ila 50,000 iÜ dozunda tedavi gastrektomi veya malabsorpsiyonu olan hastalar için gerekli olabilir. Bu tür dozlar da yetersiz kalan hastalar, daha kolay emilen hidroksile D vitamini metabolitleri, güneş veya güneş lambaları ile tedavi edilmelidir.

İzlenmesi: D vitamini takviyesi başlanan sağlıklı yetişkinlerde (günde 600 ila 800 iÜ) takviye başlatıldıktan sonra başlangıç veya takip serum 25 (OH) D ölçümü gerektirmez, ancak serum 25 (OH) D <20 ng / mL olan hastalarda tedaviyi başlandıktan yaklaşık üç ila dört ay sonra tekrar 25 (OH) D ölçümü gerekmektedir.

1.2.4. D Vitamini Eksikliği ve İnflamasyon İlişkisi

Epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliği ve çeşitli durumlar arasındaki olası ilişkileri ortaya koymaktadır, ancak nedensel bir ilişki net kurulamamıştır. Bunlar multipl skleroz [123], tip 1 diyabet [124], romatoid artrit [125] ve inflamatuvar barsak hastalığı [126] gibi bazı immünolojik durumları, duygudurum bozuklukları [165,166], kardiyovasküler hastalıkları [129], meme, prostat ve kolon kanseri gibi kanserleri [130-135] içermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ergenlerde, düşük serum D vitamini seviyeleri, hipertansiyon, hiperglisemi ve metabolik sendrom için artmış riski ile ilişkili bulunmuştur. Irk, etnik yapı, BMI, sosyoekonomik durum ve fiziksel aktiviteye göre kontrol sağlandıktan sonra da bu riskin olduğu onaylanmıştır [116]. Üst solunum yolu enfeksiyonları riski de düşük D vitamini seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur [136,137]. Gıda alerjileri ve astım [138-144] ve diş çürüğü [145] ile de ilişki bildirilmiştir.

1.2.5. D Vitamini ve İmmün Sistem

Vitamin D reseptörleri (VDR) insan vücudunda periferik kanda mononükleer hücreler ve aktive T hücreleri de içeren çok çeşitli dokularda lokalizedir. Temel olarak böbrekte bulunan ve kalsitriol sentezinden sorumlu olan enzim 1 α hidroksilaz enzimi böbrek dışında makrofajlar ve dendritik hücrelerde de bulunmaktadır [146,147,149].

D vitaminin humoral immünite üzerine olan etkilerine bakıldığında VDR'nin B hücrelerinde ihmal edilebilecek düzeyde olduğu ve kazanılmış immün cevap üzerine inhibisyon şeklinde etki gösterdiği bulunmuştur. Hücrel immünite üzerine olan etkilerine bakıldığında ise timüs ve periferik T hücrelerinde yeterli miktarda VDR bulunduğu, antikor merkezli immün cevaptan sorumlu olan TH2 hücre üzerine uyarıcı yönde etki yaptığı bilinmektedir. Öte yandan IFN-gamma, TNF alfa gibi sitokinleri üreterek kuvvetli hücrel immüniteden sorumlu TH1 hücreleri üzerine ise baskılayıcı etki yaptığı gözlemlenmiştir [146, 151,152].

Yapılan çalışmalarla D vitaminin TH2 hücreleri uyarak anti-enflamatuvar sitokinleri (TGF- beta, İL-1, İL-4, İL-5) ürettiği, böylece in vivo ve in vitro olarak anti enflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine D vitamini pro-enflamatuvar TH1 hücre üzerinden IFN-gamma, IL-2, IL-3 ve TNF-alfa salınımını inhibe ederek anti-enflamatuvar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliğinde TH1 üzerine olan inhibitörlerin etkinin azalmasıyla birlikte ortaya çıkan pro-enflamatuvar sitokinler Tip 1 Diyabetes Mellitus(DM), Multiple Skleroz(MS), Romatoid Artrit (RA) ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün tabanlı kronik sistemik hastalıkların etiyopatogenезinde rol almaktadır [151].

Bir antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler bol miktarda VDR içerirler ve bu hücrelerin uygun şekilleri etkili TH1 yanıtı ve IL-12 salınımını inhibe ederken, anti-enflamatuvar sitokin olan

IL-10 salınımını arttırır ve dengenin TH2 yönüne kaymasını sağlar. Vitamin D'nin etkisini gösterdiği bir diğer hücre grubunu oluşturan regülatör (TREG) hücreler self toleransın idamesini sağlayarak periferik T hücrelerinin otoreaktivasyonunu önlerler [148,150,152,153].

Aktif D vitamini CD4/CD25 regülatör T hücrelerini (TREG) pozitif yönde etkiler. D vitamini eksikliği durumunda TREG sayı ve aktivitesi bozulur. TH1 üzerine blok etkisi kalkar ve söz konusu otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlanır [152].

Vitamin D'nin humoral ve hücrel immüniteye olan etkilerinin yanında bağışıklık sistemi üzerine olan bir diğer etkisi de doğal immüntenin temelini oluşturan toll like reseptör (TLR) aktivasyonu üzerinedir. İnvazif patojenlere karşı verilen ilk immün yanıt, polimor növeli lökositler, monosit ve makrofajlar kadar, epidermis, akciğer, bağırsak ve mesane gibi organların hücrelerinde bulunan TLR'lerin aktivasyonu yolu ile de olmaktadır. TLR'nin transmembran patojen mikroorganizma tanıma özelliği vardır ve patojen tarafından bu reseptörün uyarılması konakta doğal immüniteyi uyarır. Böylece anti-mikrobiyal peptidler (defensin, katelisidin) ve reaktif oksijen ürünleri uyarılır ki bunlar da mikroorganizmaların ölümüne neden olurlar. Bu antimikrobiyal peptidler içerisinde katelisidin çok önemlidir. Aktif D vitaminin epiteloid, myeloid seri hücrelerinin yanı sıra "natural killer" hücreleri ve solunum yolu epiteliyal hücrelerinden antimikrobiyal peptik-katelisidin sentezini uyarır. Gerek makrofajler gerekirse epitelyal hücrelerin 25 (OH) D'den aktif D vitamini yapabileceği ve VDR bulundurduğu öncelikle bilinmektedir. Böylece D vitamini sayesinde solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmaların neden olabileceği hastalıkların engellenme mekanizması da anlaşılmaktadır [151,154].

1.2.6. D Vitamini, Otoimmünite ve Karaciğer Yağlanması

İmmün yanıtla ilgili hücrelerde vitamin reseptörlerinin varlığı D vitamininin immün regülatör sistemin bir parçası olabileceğini düşündürmüştür. D vitamini ve immün sistem arasındaki ilişki başlangıçta gözlemsel klinik çalışmalara dayandırılıyor. Örnek olarak; multibl skleroz (MS) , enflamatuar bağırsak hastalıkları ve T1P1 DM gibi bazı kronik sistemik hastalıklar Kanada, Kuzey Ameririka ve Avrupa’da, yani kuzey yarım kürede sık görülmektedir. Bu gölgelelerin ortak özelliği özellikle kış aylarında güneş ışınlarının D vitamini yapımı için yetersiz olmasıdır [150,153].

Geniş bir toplum çalışması olan “Nurse Heath Study I And II”de vitamin D alımı yüksek olan kadınlarda, MS gelişimi %40 daha az bulunmuştur [156]. “Lowa Woman’s Health Study” de 29368 kadında RA varlığı ve hastalık şiddeti arasında, serum D vitamini konsantrasyonlarıyla ters orantı bulunmuştur [156].

ABD’deki Afrikalı Amerikalılarda sistemik lupus eritematozus (SLE) insidansı üç misli artmış olup, morbidite ve mortalite oranları beyazlardan daha yüksektir. SLE prevensının ABD’deki siyahlarda, batı Afrikada yaşayan siyahlardan daha fazla görülmesi sadece genetik nedenler bağlı olmadığı, aynı zamanda azalmış güneş ışığına maruziyet sonucu oluşan düşük serum vitamin D konsantrasyonlarına bağlı olabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu hipotez diğer çalışmalarda, yeni tanı almış SLE’li hastalarda kontrollere göre önemli derecede düşük 25 OH D3 düzeyleri bulunması ile de desteklenmektedir. Düşük vitamin D düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında korelasyon vardır. Bu nedenle SLE’li hastalarda vitamin D eksikliğinin tedavisi önem kazanmaktadır [157].

D vitamini eksikliğinin NAFLD için bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren epidemiyolojik kanıtlar vardır [158,159]. Normal karaciğer enzimleri olan normal popülasyonda düşük 25 (OH) D'nin NAFLD ile güçlü ve bağımsız olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir [163]. Ayrıca, D vitamini eksikliğinin şiddeti histopatolojide NAFLD şiddeti ile ilişkilidir ve daha düşük D vitamini olan hastalar daha ileri düzeyde karaciğer steatozu ve fibrozise sahiptir [160,161]. Meta analizlere göre, NAFLD hastalarının D vitamini eksikliği olasılığı 1.26 kat daha fazla olabilir [162].

Non-alkolik karaciğer yağlanmasında insülin direnci ve inflamasyon varlığı önemli patogenetik mekanizmalardandır. Tedavide bu patogenetik mekanizmalara olumlu yönde etki edecek yöntemlerin karaciğer yağlanmasını iyileştirmesi beklenmektedir. E vitamini, piaglitazon, metformin ve statin bu amaca yönelik olarak kullanılmış olan farmakolojik ajanlardan bazılarıdır. Son yıllarda D vitamininin pleotrofik etkileri üzerinde durulmaktadır. Kemik ve kalsi-

yum metabolizmasına olumlu katkıları yanında insülin direncini ve inflamasyonu da iyileştirdiğine ilişkin bilgi birikimleri olmaya başlamıştır. Ayrıca obezite ile D vitamini arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Yani, obezlerde D vitamini düzeyi daha düşüktür. Obezitede de karaciğer yağlanmasının arttığı bilinmektedir.

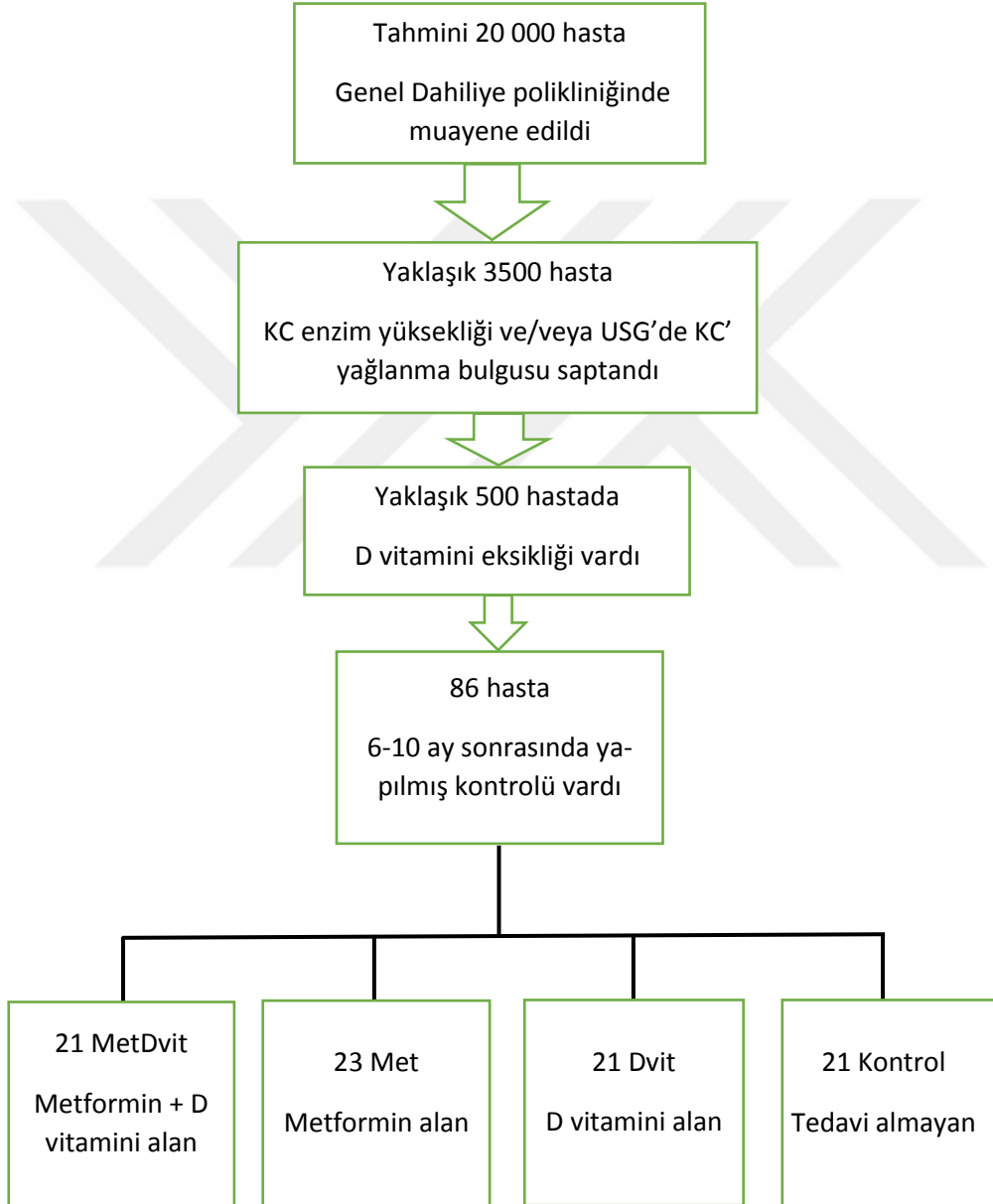
Bu çalışmada D vitamin eksikliği olan karaciğer yağlanması olgularında D vitamini replasmanının tek başına veya metformin ile kombine olarak yağlanmayı geriletip geriletmediği araştırılmıştır.



2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran hastaların kayıtları üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmanın yapılabilmesi ve hastane veri tabanından bilgi kullanabilmek için Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alınmıştır.

Şekil 1. Çalışma şeması



Non Alkolik Karaciğer Yağlanması olan hasta grubunda aynı zamanda D vitamini eksikliği olanlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hafif orta karaciğer enzim yüksekliği olan

veya ultrasonografik olarak hepatosteatoz olan hastaların, Karaciğer Yağlanma İndeksleri (Fatty Liver Index - FLI) > %30 olanlar çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların tamamına genel öneri olarak diyet ve egzersiz yapmaları anlatılmış, önerilmiştir. Hasta ile yapılan görüşmeler neticesinde bazılarında metformin kullanılmış, bazılarında kullanılmamıştır. Aynı şekilde D vitamini eksikliği olan hastaların da bazılarında D vitamini replasmanı yapılmış, bazıları da D vitamini kullanmak istememiştir.

2010 -2017 yılları arasında Dâhiliye Polikliniğinde tahmini 20000 hasta muayene edilmiştir. Bu hastaların yaklaşık 3500 kadarında karaciğer enzim yüksekliği ve/veya ultrasonda hepatosteatoz saptanmıştır. Bu hastaların yaklaşık 500 kadarında dâhil etme kriterlerini taşıyan parametrelerin kayıt edilmiş olduğu görüldü. Proje gereğince 8 ± 2 ay sonra hastaların izlem parametrelerinin tekrar bakılmış olma şartı aranmıştır. Dâhil etme kriteri taşıyan 500 kadar hastanın 86'sında 8 ± 2 ay sonra yapılan kontrol incelemelerinde yeterli parametrelerin kayıt edilmiş olduğu saptanmıştır. Çalışma şeması Şekil 1'de gösterilmiştir.

Dâhil Etme Kriterleri:

18 yaşın üzerinde erkek veya kadın erişkin olmak

Karaciğer enzimlerinde hafif – orta yükseklik ve/veya ultrasonografide hepatosteatoz olması,

D vitamini düzeyinin < 30 ng/ml olması

Projeye dâhil etmek için gerekli antropometrik ölçümlerin ve laboratuvar ölçümlerinin yapılmış olması

Projeye dâhil etmekte kullanılan parametreler:

Yaş (yıl), Boy (cm), Kilo (kg), Bel çevresi (cm), D vitamini (ng/ml), HOMA-IR (İnsülin, kan şekeri düzeyine göre hesaplandı), CRP(mg/dl), AST (U/l), ALT(U/l), GGT (U/l), TG (mg/dl)

Hariç Tutma kriterleri:

Akut viral hepatit

Alkolik hepatit

Otoimmün hepatit

Toksik iskemik hepatit

Karaciğerde yer işgal eden kitle olması

Pankreatit ve/veya kolanjit atağı

Kortizon, antiepileptik, antiviral, antifungal kullanan hastalar

Karaciğer yağlanma indeksinin hesaplanması:

VKİ (kg/m²), bel çevresi (cm), trigliserit (mg/dl), GGT (U/l) değerlerine göre Excel 2013 programında aşağıdaki formül uygulanarak hesaplandı.

$$FLI = \frac{e^{0,953 \cdot \log(TG) + 0,139 \cdot VKİ + 0,718 \cdot \log(GGT) + 0,053 \cdot \text{bel çevresi} - 15,745}}{1 + e^{0,953 \cdot \log(TG) + 0,139 \cdot VKİ + 0,718 \cdot \log(GGT) + 0,053 \cdot \text{bel çevresi} - 15,745}} * 100$$

Çalışma gruplarının oluşturulması:

MetDvit Grubu: Metformin + D vitamini kullanan grup, 21 kişiden oluşmuştur.

Met Grubu: Sadece metformin kullanan grup, 23 kişiden oluşmuştur.

Dvit Grubu: Sadece D vitamini kullanan grup, 21 kişiden oluşmuştur.

Kontrol grubu: Metformin ve D vitamini kullanmayan grup, 21 kişiden oluşmuştur.

Metformin 1000-3000 mg/gün kullanılmıştır.

D vitamini: Haftada 50 000 ünite olmak üzere 4-6 hafta kullanılmıştır.

Çalışma sonunda izlenmiş olan parametreler:

Kilo (kg), Bel çevresi (cm), D vitamini (ng/ml), HOMA-IR (İnsülin, kan şekeri düzeyine göre hesaplandı) , CRP(mg/dl), AST (U/l), ALT(U/l), GGT (U/l), TG (mg/dl)

İstatistik Analiz:

Bağımlı grupta ortalama bazal ve son değerlerin karşılaştırılması - “Paired-Samples T-Test”

Bağımsız gruplarda bazal değerlerin karşılaştırılması (dağılım analizi) – “Kruskal - Wallis” asymptomatic significiance / p değeri

Bazal değerlerde vitamin D düzeyi ve FLI ile diğer parametreler arasında ilişki değerlendirilmesi – “Pearson Korelasyonu”

3. SONUÇLAR

3.1. Dahil Edilen Hastaların Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmaya toplam 86 hasta dâhil edildi. Hastaların 44 (%51)' ü erkek, 42 (%49)' si kadındı. Hastaların cinsiyet dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Cinsiyet Dağılımı

	Sayı	Yüzde
Erkek	44	51,2
Kadın	42	48,8
Toplam	86	100,0

Metformin(Met), D vitamini (Dvit) tedavisi almalarına göre hastalar gruplara ayrılmıştır. Böylece her iki tedaviyi alan - MetDvit, sadece metformin tedavisi alan - Met, sadece D vitamin tedavisi alan - Dvit ve hiçbir ilaç tedavisi almayan – Kontrol grubu olmakla 4 grup oluşturuldu. MetDvit grubunda 21 (%24), Met grubunda 23 (%26,7), Dvit grubunda 21 (%24,4), Kontrol grubunda 21 (%24,4) hasta oldu. Gruplara göre hasta dağılımı sayı ve oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Gruplar Arası Dağılım Tablosu

Grup	Sayı	Yüzde %
MetDvit	21	24,4
Met	23	26,7
Dvit	21	24,4
Kontrol	21	24,4
Toplam	86	100,0

Tablo 3. Çalışma Grubunun Bazal Demografik, Laboratuvar Değerlerinin Ortalama ve Standard Sapmaları

Parametreler	Ortalama \pm SS
Yaş (yıl)	41.2 \pm 11.4
Boy (cm)	170.8 \pm 9.3
Kilo (kg)	86.5 \pm 16.2
VKİ (kg/m ²)	29.5 \pm 4.8
Bel çevresi (cm)	102 \pm 11.9
FLI (%)	63.3 \pm 24.1
D vitamini (ng/ml)	17.78 \pm 7.5
HOMA-İR	4.2 \pm 2.3
CRP (mg/dl)	3.76 \pm 3.5
AST (U/l)	27.6 \pm 16.5
ALT (U/l)	38.1 \pm 36.1
GGT (U/l)	37.4 \pm 41.1
TG (mg/dl)	170 \pm 98.8

Çalışmaya alınan 86 hastanın demografik özelliklerine bakıldığında ortalama yaş 41.2 yıl, boy 170.8 cm, kilo 86.3 kg, Vücut Kitle İndeksi 29.5 kg/m², bel çevresi 102 cm olmuştur. Laboratuvar değerlere bakıldığında D vitamini 17.73 ng/ml, Fatty Liver İndex % 63.3, HOMA-İR 4.2, CRP 3.76 mg/dl, AST 27.5 U/l, ALT 38.1 U/l, GGT 37.4 U/l, trigliserid 170 mg/dl saptanmıştır. Grup ayırımı yapılmaksızın tüm çalışma grubunun demografik, laboratuvar parametrelerinin bazal ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo 3’de gösterilmiştir.

3.2. Çalışma Gruplarının Bazal ve Tedavi Sonrasında Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tedavi sonrası ortalama değerlerle bazal değerler arasındaki fark, bu farkın istatistiksel anlamlılığı araştırılmıştır. Bunun için “Paired-Samples T-Test” uygulanmıştır. Yaş ve boy verilerinde olan değişim anlamlı olmayacağı için fark analizine alınmamıştır. Grupların tedavi sonrasındaki ve bazal değerlerin ortalamaları arasında olan fark ve farkın anlamlılığını gösteren veriler Tablo 4, 5, 6 ve 7’de gösterilmiştir.

Tablo 4. MetDvit Grubu: Tedavi Sonrası ve Bazal Ortalamalarda Olan Fark

	Tedavi sonrası ± SS	Bazal ± SS	Değişim ± SS	Sig. (2-tailed)
Kilo (kg)	92,95 ±17,9	95,57 ± 18,7	-2,61 ±4,02	0,007**
VKİ (kg/m ²)	31.10±5.3	32.30 ± 6.0	-1.2 ± 2.57	0.045*
Bel çevresi (cm)	104.28 ± 13.2	107.19 ± 14.3	-2.90 ± 5.44	0.024*
FLI (%)	66.33 ± 26.9	72.19 ± 22.5	-5.85 ± 11.1	0.025*
D vitamini (ng/ml)	27.78 ± 9.5	17.60 ± 9.0	10.18 ± 9.3	0.000**
HOMA-IR	3.85 ± 1.9	5.22 ± 2.8	-1.38 ± 2.3	0.023*
CRP (mg/dl)	1.92 ± 1.6	2.82 ± 2.8	-0.89 ± 2.2	0.147
AST (U/l)	24.45 ± 9.8	25.90 ± 11.0	1.45 ± 6.9	0.361
ALT (U/l)	31.20±22.2	34.10 ± 23.4	-2.90 ± 15.3	0.407
GGT (U/l)	28.0 ± 24.0	29.29 ± 21.9	-1.29 ± 17.3	0.737
TG (mg/dl)	172.67 ± 131.5	181.76 ± 139.0	-9.10 ± 49.1	0.406

* istatistiksel anlamlı (p<0,05); ** yüksek istatistiksel anlamlı (p<0,01)

MetDvit grubunda (hem metformin hem de D vitamini tedavisi almış olan hastalar) kilo (-2.61 p=0.007), VKİ (-1.2 p=0.045), bel çevresi (-2.9 p=0.024), FLI (-5.85 p=0.025), HOMA-IR (-1.38 p=0.023) de azalma, D vitamininde artma (10.18 p=0.000) istatistiksel anlamlı bulunmuştur. D vitamini ve kilo’da olan değişim uygun olarak çok yüksek ve yüksek istatistiksel anlamlı olmuştur. CRP, ALT, GGT, TG değerlerinde olan azalma, AST değerinde olan artma ise istatistiksel anlamlı olmamıştır.

Tablo 5. Met Grubu: Tedavi Sonrası ve Bazal Ortalamalarda Olan Fark

	Tedavi Sonrası ± SS	Bazal ± SS	Değişim ± SS	Sig. (2-tailed)
Kilo (kg)	88.58±16.4	91.21±16.1	-2.62±5.5	0.012*
VKİ (kg/m ²)	29.83±4.5	30.74±4.5	-0.90±1.5	0.008**
Bel çevresi (cm)	103.56±10.2	106.13±11.1	-2.57±5.5	0.034*
FLI (%)	68.87±22.9	73.43±22.9	-4.57±12.4	0.090
D vitamini (ng/ml)	21.86±8.6	18.84 ± 6.3	3.03±10.4	0.177
HOMA-IR	3.53±1.6	5.57±3.1	-2.04±3.1	0.024*
CRP (mg/dl)	4.62±3.4	4.79±3.5	-0.16±2.5	0.789
AST (U/l)	29.05±11.8	28.76±9.3	-0.29±10.3	0.900
ALT (U/l)	36.86±17.5	40.50±21.18	3.64±18.6	0.370
GGT (U/l)	48.60±67.9	50.74 ± 70.0	-2.13±9.7	0.304
TG (mg/dl)	167.96 ± 62.0	180.26 ± 53.9	-12.30	0.359

* istatistiksel anlamlı (p<0,05); ** yüksek istatistiksel anlamlı (p<0,01)

Met grubunda (sadece metformin tedavisi alan hastalar) tedavi sonrasında kilo (-2.62 p=0.012), VKİ (-0.90 p=0.008), bel çevresi (-2.57 p=0.34), HOMA-IR (-2.04 p=0.024) de azalma istatistiksel anlamlı bulunmuştur. VKİ’de olan azalma yüksek istatistiksel anlamlı olmuştur. FLI’de olan azalma (-4.57 p=0.090) anlamlılık eğilimi (sınırdan anlamlılık) olarak sonuçlanmıştır. D vitamini, ALT’de artma, CRP, AST, ALT, GGT, TG de olan azalma istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 6. Dvit Grubu: Tedavi Sonrası ve Bazal Ortalamalarda Olan Fark

	Tedavi Sonrası ± SS	Bazal ± SS	Değişim ± SS	Sig. (2-tailed)
Kilo (kg)	76.80 ± 11.19	76.67 ± 11.6	0.143 ± 2.4	0.787
VKİ (kg/m ²)	26.79 ± 3.5	26.74 ± 3.5	0.057 ± 0.8	0.756
Bel çevresi (cm)	94.48 ± 7.7	94.43 ± 7.5	0.048 ± 2.4	0.928
FLI (%)	45.95 ± 22.1	50.67 ± 21.9	-4.714 ± 15.7	0.183
D vitamini (ng/ml)	29.05 ± 13.8	13.88 ± 5.7	15.161 ± 15.1	0.000**
HOMA-IR	2.74 ± 1.0	2.83 ± 0.9	-0.084 ± 0.9	0.684
CRP (mg/dl)	2.28 ± 2.7	2.69 ± 3.1	-0.405 ± 3.8	0.647
AST (U/l)	24.0 ± 10.6	23.19 ± 7.8	0.809 ± 7.6	0.631
ALT (U/l)	33.85 ± 31.0	32.29 ± 23.5	1.571 ± 18.2	0.697
GGT (U/l)	30.38 ± 23.8	33.95 ± 23.8	-3.571 ± 13.9	0.253
TG (mg/dl)	139.85 ± 72.5	166.29 ± 72.7	-26.428 ± 70.9	0.103

** çok yüksek istatistiksel anlamlı

Dvit grubunda (sadece D vitamini tedavisi alan hastalar) yalnız D vitamin düzeylerinde olan artma (15.16 p=0.000) çok yüksek istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Kilo, VKİ, bel çevresi, AST, ALT düzeylerinde artma, FLI, HOMA-IR, CRP, GGT, TG düzeylerinde olan azalma istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 7. Kontrol Grubu: Tedavi Sonrası ve Bazal Ortalamalarda Olan Fark

	Tedavi Sonrası ± SS	Bazal ± SS	Değişim ± SS	Sig. (2-tailed)
Kilo (kg)	80.38 ± 9.8	81.10 ± 10.5	-0.71 ± 3.7	0.392
VKİ (kg/m ²)	27.95 ± 27.9	28.15 ± 2.6	-0.19 ± 1.3	0.525
Bel çevresi (cm)	98.23 ± 9.3	100.00 ± 9.9	-1.76 ± 4.1	0.063
FLI (%)	50.09 ± 24.8	57.38 ± 23.4	-7.29 ± 13.0	0.018*
D vitamini (ng/ml)	24.84 ± 9.4	20.48 ± 7.5	4.36 ± 7.6	0.017*
HOMA-IR	3.21 ± 1.2	3.43 ± 1.1	-0.22 ± 1.1	0.401
CRP (mg/dl)	3.71 ± 3.8	3.98 ± 4.2	-0.26 ± 5.7	0.855
AST (U/l)	29.33 ± 16.9	32.43 ± 28.9	-3.10 ± 16.1	0.388
ALT (U/l)	46.71 ± 45.1	46.43 ± 61.8	0.29 ± 39.1	0.974
GGT (U/l)	33.14 ± 24.2	34.43 ± 23.2	-1.29 ± 18.0	0.746
TG (mg/dl)	120 ± 64.9	150.81 ± 114.1	-30.48 ± 67.3	0.051

* istatistiksel anlamlı

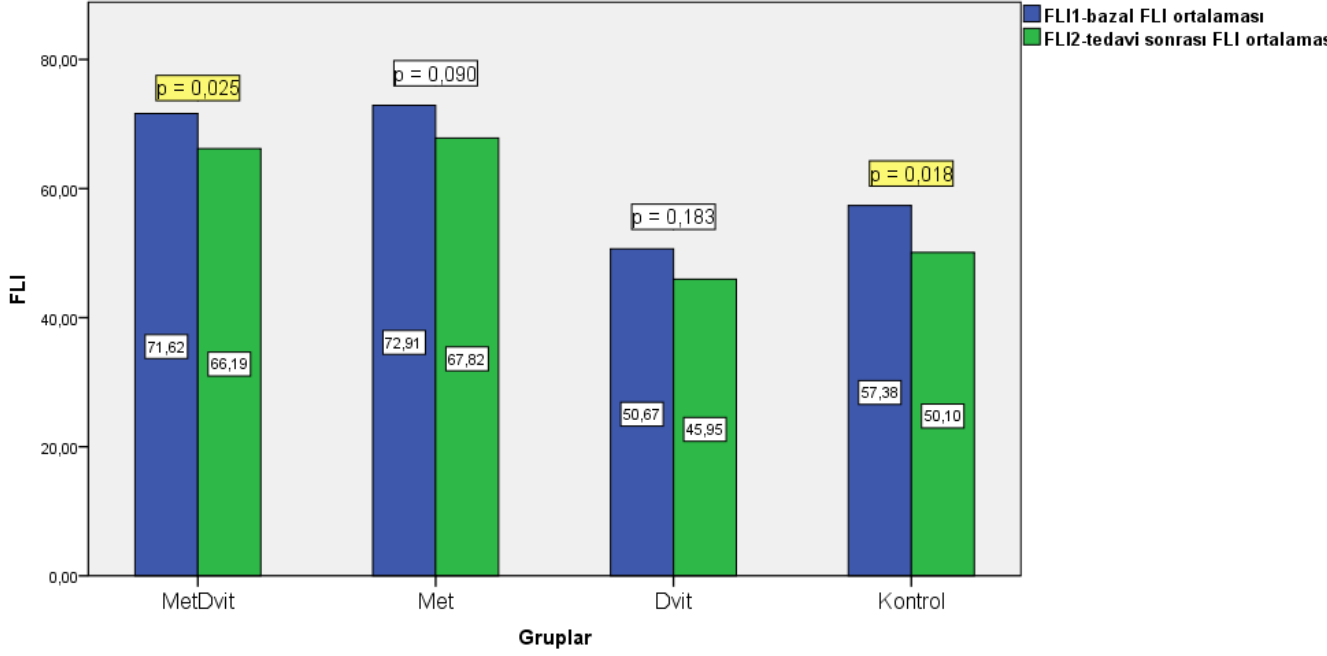
Kontrol grubunda (ne metformin ne de D vitamini tedavisi almayan hastalar) FLİ de azalma (-7.29 p=0.018), D vitamini artma (4.36 p=0.017) istatistiksel anlamlı bulunmuştur. TG’de azalma (-30.48 p=0.051) istatistiksel olarak sınırdan anlamlılıkla sonuçlanmıştır. Kilo, VKİ, bel çevresi, HOMA-IR, CRP, AST, GGT de olan azalm, ALT’de olan artma istatistiksel anlamlı olmamıştır. D vitamini verilmemesine rağmen altı ay sonra D vitamini ortalaması normal değerlerin altında olmakla birlikte anlamlı istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu yükselme mevsimsel farklılıktan kaynaklanmış olabilir. Fatı Liver İndeks’te de anlamlı azalma olmuştur. Metformin kullanılmamıştır ancak FLİ’yi oluşturan GGT, TG, kilo, bel çevresi parametrelerinde anlamlı olmasa da azalma olması bu sonucu oluşturmuş olabilir.

Ayrı ayrı gruplarda hangi parametrelerde istatistiksel anlamlı değişim olduğunu vurgulamak için ortak p değerlerini (two-tailed test) gösteren tablo oluşturuldu. İstatistiksel anlamlı olanlar (p< 0,05) sarı renk dolguyla gösterilmiştir Tablo 8. MetDvit ve Met gruplarında VKİ, bel çevresi anlamlı olarak azalmış diğer gruplarda azalma olmamıştır. FLİ , MetDvit ve Kontrol grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Sadece Metformin ve sadece D vitamini verilen grupta anlamlı azalma olmamıştır. İnsülin direncinde (HOMA-IR) anlamlı azalma Metformin verilen gruplarda (MetDvit, Met) görülmüş, Metformin verilmeyen gruplarda (Dvit, Kontrol) anlamlı azalma saptanmamıştır. CRP, AST, ALT, GGT, TG düzeylerinde tedavi sonrasında grupların kendi içinde olan azalma istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 8. Parametrelerdeki Değişimin Anlamlılığını (p) Gösteren Ortak Tablo

	MetDvit	Met	Dvit	Kontrol
Kilo (kg)	0.007	0.013	0.787	0.392
VKİ (kg/m ²)	0.045	0.009	0.756	0.525
Bel çevresi (cm)	0.024	0.034	0.928	0.063
FLİ (%)	0.025	0.090	0.183	0.018
D vitamini (ng/ml)	0.000	0.177	0.000	0.017
HOMA-IR	0.023	0.024	0.684	0.401
CRP (mg/dl)	0.147	0.789	0.647	0.855
AST (U/l)	0.361	0.900	0.631	0.388
ALT (U/l)	0.407	0.370	0.697	0.974
GGT (U/l)	0.737	0.304	0.253	0.746
TG (mg/dl)	0.406	0.359	0.103	0.051

Karaciğer yağlanmasına etkin tedavilerin araştırıldığı çalışmamızda, yağlanmanın belirleyicisi olarak kullandığımız FLI de olan değişimler Şekil 2’de gösterilmektedir.



Şekil 2. Gruplar Üzere FLI Bazal ve Son Durumları, Farkın İstatistiksel Anlamlılığı

3.3. Bağımsız Gruplarda (Gruplar Arası) Karşılaştırmalar

Tüm gruplarının bazal değerlerinin tedavi öncesinde gruplar arasında dağılım farklılığının olup olmaması Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 19’da sonuçlar gösterilmiştir.

Tablo 9. Tüm Gruplarının Bazal Ortalamalarının Karşılaştırılması (Kruskal-Wallis)

	MetDvit	Met	Dvit	Kontrol	Asymp. Sig.
Yaş (yıl)	42.52±12.36	43.52±13.06	39.38±10.15	39.14±9.9	0.785
Boy (cm)	172.10±9.0	172.00±9.0	169.29±7.9	169.71±11.5	0.695
Kilo (kg)	95.57 ± 18.7	91.21 ± 16.1	76.67 ± 11.6	81.10 ± 10.5	0.001
VKİ (kg/m ²)	32.30 ± 6.0	30.74 ± 4.5	26.74 ± 3.5	28.15 ± 2.6	0.002
Bel çevresi (cm)	107.19 ± 14.3	106.13 ± 11.1	94.43 ± 7.5	100.00 ± 9.9	0.001
FLİ (%)	72.19 ± 22.5	73.43 ± 22.9	50.67 ± 21.9	57.38 ± 23.4	0.003
D vitamini (ng/ml)	17.60 ± 9.0	18.84 ± 6.3	13.88 ± 5.7	20.48 ± 7.5	0.011
HOMA-IR	5.22 ± 2.8	5.57±3.1	2.83 ± 0.9	3.43±1.1	0.000
CRP (mg/dl)	2.82 ± 2.8	4.79±3.5	2.69 ± 3.1	3.98±4.2	0.197
AST (U/l)	25.90 ± 11.0	28.76±9.3	23.19 ± 7.8	32.43 ± 28.9	0.328
ALT (U/l)	34.10 ± 23.4	40.50±21.18	32.29 ± 23.5	46.43 ± 61.8	0.419
GGT (U/l)	29.29 ± 21.9	50.74 ± 70.0	33.95 ± 23.8	34.43 ± 23.2	0.593
TG (mg/dl)	181.76 ± 139.0	180.26 ± 53.9	166.29 ± 72.7	150.81 ± 114.1	0.026

Hastaların yaş, boy, CRP, AST, ALT, GGT, TG ortalama değerlerine bakıldığında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. Bu gruplarda eşit dağılımın göstergesi sayıla bilir. Kilo, VKİ, bel çevresi, FLİ, D vitamini, İR ve TG parametrelerinde ise istatistiksel anlamlı farklılık vardır(p<0,05). VKİ ortalaması en fazla MetDvit grubunda (32.2 kg/m²), en az Dvit grubundadır (26.7 kg/m²). Bel çevresi ortalaması en fazla MetDvit grubunda en az Dvit grubundadır (Sırasıyla 107 cm ve 94 cm). FLİ ortalaması en fazla Met grubunda, en az Dvit grubunda (sırasıyla 73 ve 50), D vitamini kan düzeyi ortalaması en az Dvit grubunda, en fazla Kontrol grubundadır (sırasıyla 13.9 ng ve 20.5 ng). HOMA-IR en fazla Met, en az Dvit grubunda (sırasıyla 5.6 ve 2.8) olmuştur.

Çalışmanın esas parametresi olan FLI bakımından başlangıçta grupların ortalama değerleri istatistiksel anlamlı farklıdır. Bu nedenle tedavi sonunda gruplar arasında karşılaştırma yapılmamış, grupların kendi içinde tedavi başlangıcında ve sonundaki değerler karşılaştırılmıştır.

3.4. Parametreler Arasında İlişkiler (Pearson Korelasyonu)

D vitamini kan düzeyi ve FLI ile diğer parametrelerin bazal değerlerinde pearson korelasyonu bakılmıştır. D vitamini ile diğer parametrelerin korelasyon analiz sonucu Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo10. D Vitamini İle Diğer Parametreler Arasında Korelasyon (Bazal)

	Pearson Korelasyonu	Sig. (2-tailed)	N
Yaş (yıl)	0,088	0,435	81
Boy (cm)	-0,012	0,912	86
Kilo (kg)	0,149	0,172	86
VKİ (kg/m ²)	0,189	0,081	86
Bel çevresi (cm)	0,234*	0,030*	86
FLI (%)	0,053	0,628	86
HOMA-IR	0,174	0,140	73
CRP (mg/dl)	0,078	0,519	71
AST (U/l)	-0,147	0,182	84
ALT (U/l)	-0,106	0,335	85
GGT (U/l)	-0,073	0,503	86
TG (mg/dl)	-0,219*	0,042*	86

* istatistiksel anlamlı (p<0,05)

D vitamini düzeyi ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon, trigliserid düzeyleri ile negatif korelasyon istatistiksel anlamlı (p < 0,05) bulunmuştur. Yani D vitamini yüksek olan hastaların bel çevresi daha geniştir, abdominal yağlanma vardır. Ancak D vitamini düzeyleri artımı ile trigliserid düzeylerinde azalma ile kendini göstermiştir. D vitamini kan düzeyi arttıkça hastalarda trigliserid düzeylerinde azalma olması bu hastaların metabolik durum ve lipid profili açısından daha iyi durumda olduğu sonucunu vermektedir.

Fatty Liver Index ile diğer parametreler arasında bakılan korelasyon sonuçları Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11. FLI ile Diğer Parametreler Arasında Korelasyon (Bazal)

	Pearson Kore- lasyonu	Sig. (2-tailed)	N
Yaş (yıl)	0,179	0,110	86
Boy (cm)	0,291**	0,007**	86
Kilo (kg)	0,762**	0,000**	86
VKİ (kg/m ²)	0,708**	0,000**	86
Bel çevresi (cm)	0,761**	0,000**	86
D vitamini (ng/ml)	0,053	0,628	86
HOMA-IR	0,367**	0,001**	73
CRP (mg/dl)	0,238*	0,046*	71
AST (U/l)	0,314**	0,004**	84
ALT (U/l)	0,358**	0,001**	85
GGT (U/l)	0,393**	0,000**	86
TG (mg/dl)	0,495**	0,000**	86

* istatistiksel anlamlı (p<0,05); ** yüksek istatistiksel anlamlı (p<0,01)

FLI ile D vitamini ve yaş arasında korelasyon saptanmamış, FLI ile CRP arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon, FLI ile VKİ, bel çevresi, IR, AST, ALT, GGT, TG arasında ise kuvvetli pozitif korelasyon vardır.

4.TARTIŞMA

Retrospektif olarak yapmış olduğumuz bu çalışma nonalkolik karaciğer yağlanmasında D vitaminin terapötik etkinliğini tek başına ve metformin ile kombine şekilde araştıran ilk çalışma özelliğindedir. Çalışmamızda karaciğer yağlanmasının göstergesi olarak “Fatty Liver Index” kullanılmıştır ve tedavi uygulamalarının sonuca etkisi esas olarak FLI üzerinden değerlendirilmiş, ayrıca karaciğer yağlanması ile ilişkili olan laboratuvar ve antropometrik parametreleri tek tek değerlendirilmiştir. Çalışmanın en dikkat çekici sonucu tedavi sonunda metformin ve D vitamininin birlikte kullanıldığı grupta FLI ‘deki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olması, metformin ve D vitamininin ayrı ayrı kullanıldığı gruplarda FLI’deki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmamasıdır.

MetDvit grubunda VKI, bel çevresi, IR azalarak FLI ‘ de anlamlı azalma olmuştur. Met grubunda da VKI, bel çevresi ve IR’ da azalma olmuştur ancak FLI de anlamlı azalma olmamıştır. O halde D vitamininin karaciğer yağlanmasını azaltıcı yönde pleotropik etkisinden, henüz izah edemediğimiz etkisinden bahsedebiliriz. D vitamininin tek başına kullanıldığı grupta VKI, belçevresi, IR ve CRP azalması sağlanamamış, FLI’ de de anlamlı bir düşme olmamıştır.

Çalışmamızda VKI, bel çevresi, IR, CRP, AST, ALT, GGT, TG ile FLI arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Karaciğer yağlanması ile D vitamini arasındaki ilişkiye dikkat ilk kez 2011 yılında Sapienz Üniversitesinde yapılan çalışmada çekilmiştir. Bu çalışmada karaciğer yağlanması olan olgularda D vitamini eksikliği daha fazla sıklıkla görülmüştür. Toplam 262 metabolik sendromlu hasta değerlendirilmiş, 162 NAFLD hastasında D vitamini düzeyi, NAFLD olmayan 100 hastaya göre daha düşük bulunmuştur (14.8 ± 9.2 'ye karşılık 20.5 ± 9.7 ng / ml, $p < 0.001$). Ayrıca bu çalışmada yağlı karaciğer indeksi (FLI) ve 25 (OH) D vitamin düzeyleri arasında cinsiyet, yaş ve HOMA-IR den bağımsız olarak ters korelasyon da saptanmıştır ($p=0.007$) [163]. Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile FLI arasında korelasyon saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışmamıza sadece D vitamini düşük olan olguların dahil edilmiş olması olabilir.

Başka bir çalışmada 82 NAFLD olgusunda sadece egzersiz ve diyet sonucunda yağlanma parametrelerinde değişim araştırılmıştır. Bu çalışma başlangıçta aminotransferaz düzeyleri yüksek, serum 25-hidroksi D vitamin düzeyleri düşük (ortalama 13,0 ng/ml) olan hasta grubunda yapılmıştı. Egzersiz ve diyet sonrasında karaciğer yağlanması, D vitamini düzeyleri, ve insülin direncinde azalma olmuştur. Hastaların %35’inde ciddi vitamin D eksikliği vardı

(<10 ng/ml). Bu hastalar serum 25 OH D düzeyi>10 ng/ml olanlarla kıyaslandığında, artmış abdominal obezite, (%72.4 ye %47.2, P = 0.023), metabolik sendrom (%69'a karşılık %42,2, P = 0.015) izlenmekteydi. Çalışma süresince kalori ve D vitamini alımı azalmış olmasına rağmen, NAFLD'li hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini seviyeleri artmıştır (P <0.001). Karaciğer enzimleri ve metabolik parametrelerde de iyileşme gözlenmiştir. Serum D vitamini konsantrasyonu, D vitamini alımında azalma olmasına rağmen, vücut ağırlığı ve intrahepatik yağ azalmasına zıt olarak artmıştır. Bu durum kilo kaybı ile NAFLD'de vitamin D takviyesi olmaksızın serum D vitamini düzeyi ve metabolik parametrelerde iyileşme sağlanıyor sonucunu vermiştir [164]. Buna benzer bir gözlem bizim çalışmamızda da olmuştur; Met grubunda sadece metformin kullanılmış, diyet ve egzersiz uygulanmış, D vitamini kullanılmamıştır, VKI ve bel çevresinde anlamlı azalma olmuş, D vitamininde replasman yapılmamasına rağmen artma olmuştur, kontrol grubunda da D vitamini verilmemesine rağmen diyet ve egzersiz ile D vitamini düzeyinde artma olmuştur, ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.017).

Birkaç klinik çalışma, NAFLD hastalarında metforminin yararlı rolünü desteklemektedir. Bu çalışmaların çoğu, çeşitli metformin dozlarının karaciğer biyokimyası (aminotransferazlar), histolojisi ve metabolik sendrom üzerindeki etkisini değerlendirmiştir [37, 49, 54-61]. 2001 yılında Marchesini ve ark. NASH, diyabetik olmayan 20 hastada metformin (4 ay, 1.5 g /gün) kullanarak ilk randomize olmayan çalışmayı gerçekleştirdi [54]. Tedavi alan grupta İnsülin direnci, aminotransferaz seviyeleri, karaciğer morfolojisi ve hacminde beslenme grubuyla kıyaslandığında anlamlı bir iyileşme saptadılar. Çalışmada biyopsi yapılmadığından histolojik iyileşme değerlendirilmemiştir. Başka bir çalışmada, Metformin alan 17 nondiyabetik hastada (günde iki kez 850 mg) metformin ile sadece diyetin karaciğer yağlanması üzerine etkisi biyopsi ile araştırılmış, histolojik fark gözlenmemiştir. Ancak ALT, AST, vücut kitle indeksi ve insülin rezistans belirteçleri, metformin ile tedavi edilen grupta kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak iyileşmiştir [56]. Çalışmamızda Met grubunda karaciğer enzimlerinde, kolestaz testlerinde değişiklik olmamış, VKI, bel çevresi ve HOMA-IR azalmıştır. D vitamini de artmış, ancak bu artış anlamlı olmamıştır.

Başka bir çalışmada 50 obez ve diyabetik olmayan hastada düşük doz metformin (1000 mg /gün) tedavisi ile düşük kalorili diyet (1300 kcal) etkinliği prospektif randomize olarak araştırılmıştır. Metformin ile birlikte diyet tedavisinin, tek başına diyet tedavisi ile gözlenenlere benzer şekilde hepatik steatozun iyileşmesi veya hatta ortadan kalkması ile ilişkili olduğunu gördü. Metformin + diyet tedavisinin metabolik parametrelerde (insülin duyarlılığı ve azalmış açlık glikozu) iyileşmeyi tek başına diyete göre önemli ölçüde fazla oranda sağlamıştır. Açlık

glukoza, bazal serum insülin ve HOMA-IR indeks değerleri her iki grupta da azalmış, ancak hem açlık kan şekeri (92.4 ± 9.9'dan 89.1 ± 9.3 mg / dL'ye) hem de HOMA-IR indeksindeki (3,3 ± 1,6' dan 2,4 ± 1,2' ye kadar) farklılıklar sadece metformin + diyet grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada başlangıçta, her iki grupta NAFLD hastalarının yaklaşık % 35 inde bozulmuş açlık glikozu (IFG) bulunmuştur. Çalışmanın sonunda IFG, metformin ile tedavi edilen hastaların % 86'sında ve sadece diyet tedavisi alan hastaların % 62'sinde iyileşmiştir. Metformin tedavisi, metabolik sendromun tanı ölçütlerini karşılayan hastaların oranını azaltmada tek başına diyetten daha etkili ve sonuçlar istatistiksel anlamlı bulunmuştur (metformin grubunda % 20 azalma, diyet grubunda % 4 azalma). Bu çalışmaya göre NAFLD hastaları metabolik sendromun tanı kriterlerini karşılarılarsa, düşük dozda metformin önerilebilir [37].

2012 yılında metforminin NAFLD'de yararlılığını araştıran bir metaanaliz yayınlanmıştır. Metformin plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dokuz çalışmadan 417 olgu dâhil edilmiş, 4-12 ay izlem yapılmıştır. Primer sonlanım olarak histolojik yanıt, sekonder sonlanım için ALT, AST, HOMA-IR, VKİ parametreleri ele alınmıştır. Tedavi edilen grupta ALT'de (-8.12 U / l; P = 0.03), AST'de (-4.52 U / l; P = 0.04), HOMA-IR'de (-0.61; P = 0.005), BMI (-0.82 kg / m²; P = 0.04), anlamlı iyileşme gözlemlendi ancak histolojik yanıtta (steatoz, inflamasyon, hepatoselüler balonlaşma, ve fibrozis) iyileşme gözlenmedi (P < 0.05). Havuzlanmış sonuçlarda yapılan alt analizlerde metforminin NAFLD'de iyileşme sağladığı gösterilemedi. Olumsuz sonuçlar çok az bildirilmiştir. Güncel bilgiler, metforminin karaciğer fonksiyonunu, HOMA-IR ve BMI'yı bir dereceye kadar iyileştirdiğini, ancak NAFLD hastalarında histolojik yanıtı iyileştirmede göstermektedir [167].

Çalışmamızda da HOMA-IR indeksi Met grubunda -2.04 (p=0.024), MetDvit grubunda -1.38 (p=0.023) gerilemiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sadece diyet uygulanan grupta ise (kontrol grubu) HOMA-IR' de değişim -0.22 (p=0.40), Dvit grubunda -0.08 (p=0.60) anlamlı bulunmamıştır. AST, ALT, GGT değerlerinde azalma hiçbir grupta anlamlı olmamıştır. Bu durum zaten başlangıçta bazal değerlerin yüksek olmamasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda bütün gruplarda CRP de azalma olmuştur ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

Metformin ile yapılan klinik deneyler her ne kadar bu bazen tartışmalı sonuçlar vermiş olsa da, muhtemelen genellikle küçük, kısa süreli ve çoğu zaman tutarsız sonuçlara sahip oldukları içindir. NAFLD'nin metabolik özelliklerini iyileştirerek, karaciğer hastalığının yönetiminde umut vaat ettiğine şüphe yoktur. Bununla birlikte, NAFLD'nin doğal seyrini değiştirmede bu

ilacın etkinliğini değerlendirmek için yeterli süre ile daha geniş randomize kontrollü çalışmaların ve histolojik sonlanımların olması gerekmektedir

Yakın bir zaman önce D vitamini replasmanının NAFLD üzerine terapötik etkinliği plasebo kontrollü bir çalışma ile araştırılmıştır. D vitamini grubuna 12 hafta süreyle haftada 50 000 U vitamin D3 verilmiştir. Çalışmanın sonunda serum alkalen fosfataz ve GGT değerinde bazal değerlere göre anlamlı azalma olmuş, amino transferazlarda anlamlı azalma olmamıştır. Ancak çalışmanın sonunda plasebo ve D vitamini grubunun sonuç değerleri karşılaştırıldığında alkalen fosfataz ve GGT de de anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bu durum D vitamini replasmanının karaciğer yağlanmasını geriletme bakımından anlamlı katkı sağlamadığı şeklinde yorumlanmıştır [168]. Bizim çalışmamızda da haftada 50.000 U d vitamini kullanılmış ancak 6 hafta uygulanmıştır. Çalışmamızda amino transferazlarda azalma olmadığı gibi GGT de de azalma olmamıştır. Tedavi süresinin 6 hafta olmasının bunda rolü olabilir. Ancak çalışmamızda D vitamini replasmanı metformin ile kombine edildiğinde karaciğer yağlanması indeksinde azalma anlamlı olmuştur.

İnsanlar üzerinde yeni yapılan birkaç çalışma NAFLD'li hastalarda D vitamini desteğinin tedavi modalitesi olarak etkinliğini araştırmıştır. Randomize plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, Sharifi ve ark. NAFLD hastalarına 4 ay boyunca iki ayda bir oral 50000 IU D vitamini kapsülü uygulandı. D vitamini tedavisi serum malondialdehiti azaltabilirken, serum aminotransferaz düzeylerinin azaltılmasında etkili olmamıştır [169]. Başka bir randomize çalışmada, haftalık 50000 IU D vitamini kapsülü, NAFLD'li hastalarda serum aminotransferaz ve C reaktif proteinini (CRP) azaltmamıştır [170]. Bir girişimsel randomize olmayan çalışmada, altı ay boyunca 20,000 IU dozunda haftalık D vitamini tedavisi, Transient Elastografi (TE) sırasında kontrollü zayıflama parametresi (CAP) ile ölçülen başlangıç seviyelerine kıyaslandığında, hepatik yağ içeriğini azaltma bildiği göstermiştir [171]. Son yayınlanan bir randomize çalışmada, 12 hafta boyunca günlük 25 mg kalsitriol tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında umut verici sonuçlar verdi. Kalsitriol tedavisi NAFLD hastalarında AST, ALT düzeylerini ve HOMA-IR ve lipit profilini iyileştirmişti [172]. Son zamanlarda yapılan bir randomize çalışmada; günlük oral 2000 IU vitamin D tedavisi, tip II diyabetli hastalarda hepatik steatoz veya kardiyovasküler / metabolik parametreler üzerinde herhangi bir yararlı etki gösteremedi [173]. Bu çalışmalar, dahil etme kriterleri, NAFLD'nin şiddeti ve sonuçların ölçümleri açısından çelişkili sonuçlar açısından homojen değildi. D vitamini, 7 dehidrokolestrol'den türetilen yağda çözünen bir vitamindir. D vitamini aktivasyonu karaciğere başlar ve böbrekte tamamlanır [174]. Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların, vitamin 25 (OH) D'ye karşı hepatik hidroksilyonasyon

bozukluğu olabileceği öne sürölmüştür [175]. Kalsitriol, D vitamininin aktif formudur ve hepatic hidrok silasyon aşamasına gerek olmadığı için kalsitriolün steatozun düzelmesi için D vitaminden daha etkili olabileceğini varsayılmaktadır. Kalsitriol tedavisinin plasebo tabletlere kıyasla glisemik indeksler üzerinde [176] ve tip II DM'li hastalarda lipid profili, oksidatif stres belirteçlerine yararlı etkileri vardı [177].

Vitamin D takviyesinin insölin direnci ve NAFLD üzerine olan etkisi randomize , plasebo kontrollü bir klinik çalışmada araştırılmıştır. Tamamı NAFLD takipli 30 hasta vitamin D (50 000 iÜ/hafta, 10 hafta tedavi edilmiş), 30 hasta kontrol grubuna alınmıştır. Hastalarda D vitamini düzeyi, HOMA-IR, başlangıçta ve tedavi sonrasında hesaplanmıştır. Tedavi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum 25-hidroksi vitamin D konsantrasyonunda [+68 (12) ve -1.9 (2.44); P = 0.001], açlık kan glökozunda [AKŞ: -12 (4) ve 3 (2); P = 0.055], HOMA - IR [-1.75 (0.23) ve 0.12 (0.41); P = 0.066] değişim olmuştur. Sonuç olarak vitamin D takviyesi, NAFLD hastalarında HOMA - IR ve açlık kan şekerinde azalmayla sonuçlanmış, HOMA - B'yi önemli ölçüde etkilememiştii [165].

Çalışmamızda şüphesiz sınırlamalar vardır. Prospektif randomize yapılmamış olması ve vaka sayılarının az olması, sonuçlar üzerinde kuvvetli yorumlar yapılmasını engellemektedir. Ancak bu bir pilot çalışmadır ve metformin ile D vitamini kombinasyon tedavisinin karaciğer yağlanmasını geriletmekte olumlu sonuç sağlayabileceğine dikkat çekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29:664.
2. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 40:578.
3. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:292.
4. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000; 32:689.
5. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434.
6. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126:137.
7. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:524.
8. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140:124.
9. 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; 34:274.
10. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2013; 178:38.
11. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387.
12. Ruhl CE, Everhart JE. Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:65.
13. P. Loria, A. Lonardo, S. Bellentani, C. P. Day, G. Marchesini, and N. Carulli, "Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question," *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 17, no. 9, pp. 684–698, 2007.

14. J. B. Schwimmer, O. Khorram, V. Chiu, and W. B. Schwimmer, "Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome," *Fertility and Sterility*, vol. 83, no. 2, pp. 494–497, 2005.
15. T. L. Setji, N. D. Holland, L. L. Sanders, K. C. Pereira, A. M. Diehl, and A. J. Brown, "Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 91, no. 5, pp. 1741–1747, 2006.
16. P. Angulo, "Medical progress: nonalcoholic fatty liver disease," *The New England Journal of Medicine*, vol. 346, no. 16, pp. 1221–1231, 2002.
17. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21:17.
18. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20:594.
19. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356.
20. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413.
21. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103.
22. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917.
23. C. P. Day and O. F. W. James, "Steatohepatitis: a tale of two 'Hits'?" *Gastroenterology*, vol. 114, no. 4, pp. 842–845, 1998.
24. N. Matsuzawa, T. Takamura, S. Kurita et al., "Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet," *Hepatology*, vol. 46, no. 5, pp. 1392–1403, 2007.
25. C. L. Gentile and M. J. Pagliassotti, "The role of fatty acids in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease," *Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 19, no. 9, pp. 567–576, 2008.
26. N. Stefan and H.-U. Häring, "The metabolically benign and malignant fatty liver," *Diabetes*, vol. 60, no. 8, pp. 2011–2017, 2011.
27. P. Mofrad, M. J. Contos, M. Haque et al., "Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values," *Hepatology*, vol. 37, no. 6, pp. 1286–1292, 2003.

28. N. Stefan, K. Kantartzis, J. Machann et al., "Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans," *Archives of Internal Medicine*, vol. 168, no. 15, pp. 1609–1616, 2008.
29. E. Fabbrini, F. Magkos, B. S. Mohammed et al., "Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 106, no. 36, pp. 15430–15435, 2009.
30. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 48:792.
31. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142:1592.
32. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol* 2007; 6:161.
33. Oliva MR, Mortele KJ, Segatto E, et al. Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30:37.
34. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37:1286.
35. Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37:621.
36. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1925.
37. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio--an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24:835.
38. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1018.
39. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8:521.
40. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55:77.

41. Lonardo A, Bellini M, Tondelli E, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrome": should a recently expanded clinical entity be further expanded? *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2072.
42. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54:1082.
43. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14:635.
44. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DB, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1415.
45. Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16:16.
46. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288:E462.
47. Cho CS, Curran S, Schwartz LH, et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg* 2008; 206:480.
48. Springer F, Machann J, Claussen CD, et al. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J Gastroenterol* 2010; 16:1560.
49. Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28:937.
50. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52:913.
51. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:745.
52. Brunt EM, Tiniakos DG. Alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. In: *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*, 2nd ed., Odze RD, Goldblum JR (Eds), Elsevier, Philadelphia 2009. p.1007.
53. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64:1388.
54. Turlin B, Mendler MH, Moirand R, et al. Histologic features of the liver in insulin resistance-associated iron overload. A study of 139 patients. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:263.

55. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53:448.
56. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012; 32:3.
57. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16:5286.
58. Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: A spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2004; 40:475.
59. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41:1313.
60. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006 Nov 2;6:33.
61. 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; 42:44–52.
62. Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, Li F, Chen SY. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol*. 2005;43:508–514.
63. Bedogni G, Pietrobelli A, Heymsfield SB, Borghi A, Manzieri AM, Morini P, Battistini N, Salvioli G. Is body mass index a measure of adiposity in elderly women? *Obes Res*. 2001;9:17–20.
64. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*. 2005;42:987–1000.
65. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006; 131:1057.
66. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51:371.
67. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865.
68. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:643.

69. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118:1117.
70. Nouredin M, Yates KP, Vaughn IA, et al. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology* 2013; 58:1644.
71. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1224.
72. Francque SM, Verrijken A, Mertens I, et al. Noninvasive assessment of nonalcoholic fatty liver disease in obese or overweight patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1162.
73. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, et al. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012; 55:429.
74. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012; 57:384.
75. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1342.
76. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:234.
77. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 49:608.
78. Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51:595.
79. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1341.
80. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 343:d6891.
81. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57:1357.
82. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal

- liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376:1916.
83. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12:224.
 84. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:1107.
 85. L. He, A. Sabet, S. Djedjos et al., "Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein," *Cell*, vol. 137, no. 4, pp. 635–646, 2009. View at Publisher ·
 86. M. Stumvoll, N. Nurjhan, G. Perriello, G. Dailey, and J. E. Gerich, "Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus," *The New England Journal of Medicine*, vol. 333, no. 9, pp. 550–554, 1995.
 87. R. Loomba, G. Lutchman, D. E. Kleiner et al., "Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 29, no. 2, pp. 172–182, 2009.
 88. M. Kohjima, N. Higuchi, M. Kato et al., "SREBP-1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease," *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 21, no. 4, pp. 507–511, 2008.
 89. P. Huypens, E. Quartier, D. Pipeleers, and M. Van De Casteele, "Metformin reduces adiponectin protein expression and release in 3T3-L1 adipocytes involving activation of AMP activated protein kinase," *European Journal of Pharmacology*, vol. 518, no. 2-3, pp. 90–95, 2005.
 90. H. Z. Lin, S. Q. Yang, C. Chuckaree, F. Kuhajda, G. Ronnet, and A. M. Diehl, "Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice," *Nature Medicine*, vol. 6, no. 9, pp. 998–1003, 2000.
 91. S. Zhang, X. Liu, W. J. Brickman et al., "Association of plasma leptin concentrations with adiposity measurements in rural Chinese adolescents," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 94, no. 9, pp. 3497–3504, 2009.
 92. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355:2297.
 93. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:66.

94. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1211.
95. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 46:424.
96. Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, et al. Bone mineral density and the risk of incident non-spinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005; 293:2102.
97. Hannan MT, Litman HJ, Araujo AB, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in a racially and ethnically diverse group of men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:40.
98. Powe CE, Evans MK, Wenger J, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med* 2013; 369:1991.
99. Gallagher JC, Jindal PS, Smith LM. Vitamin D does not increase calcium absorption in young women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 2014; 29:1081.
100. Gallagher JC, Jindal PS, Smith LM. Vitamin D supplementation in young White and African American women. *J Bone Miner Res* 2014; 29:173.
101. Gloth FM 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, et al. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995; 274:1683.
102. Hamid Z, Riggs A, Spencer T, et al. Vitamin D deficiency in residents of academic long-term care facilities despite having been prescribed vitamin D. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8:71.
103. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> (Accessed on December 01, 2010).
104. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31:48.
105. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 1985; 76:1536.
106. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:558S.
107. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1519.

108. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338:777.
109. van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:350.
110. Yu CK, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70:685.
111. Compher CW, Badellino KO, Boullata JI. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. *Obes Surg* 2008; 18:220.
112. Gallagher JC, Peacock M, Yalamanchili V, Smith LM. Effects of vitamin D supplementation in older African American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1137.
113. Sullivan S, Rosen C, Chen T, Holick M. Seasonal changes in serum 25(OH)D in adolescent girls in Maine (meeting abstract). *J Bone Mineral Res* 2003; 18 (Suppl 2):S407.
114. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1165.
115. Tangpricha V, Turner A, Spina C, et al. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1645.
116. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd, et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009; 124:e371.
117. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690.
118. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. *J Adolesc Health* 2011; 48:448.
119. Moore CE, Liu Y. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with total adiposity of children in the United States: National Health and Examination Survey 2005 to 2006. *Nutr Res* 2016; 36:72.
120. Vieth R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *J Nutr* 2006; 136:1117.
121. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:204.
122. Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156:425.

123. Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005; 330:120.
124. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, et al. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:645.
125. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:72.
126. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000; 130:2648.
127. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, et al. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J Affect Disord* 1999; 53:35.
128. Räsänen P, Hakko H, Järvelin MR. Prenatal and perinatal risk factors for psychiatric diseases of early onset. Results are different if seasons are categorised differently. *BMJ* 1999; 318:1622.
129. Juonala M, Voipio A, Pahkala K, et al. Childhood 25-OH vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1469.
130. Bodiwala D, Luscombe CJ, French ME, et al. Susceptibility to prostate cancer: studies on interactions between UVR exposure and skin type. *Carcinogenesis* 2003; 24:711.
131. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989; 2:1176.
132. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990; 19:614.
133. Grant WB. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. *Cancer* 2002; 94:272.
134. Pritchard RS, Baron JA, Gerhardsson de Verdier M. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer in Stockholm, Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:897.
135. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer* 2004; 108:104.

136. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384.
137. Science M, Maguire JL, Russell ML, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2013; 57:392.
138. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:566.
139. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:1109.
140. Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:324.
141. Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, et al. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:131.
142. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:765.
143. Gupta A, Bush A, Hawrylowicz C, Saglani S. Vitamin D and asthma in children. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13:236.
144. Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0136841.
145. Schroth RJ, Rabbani R, Loewen G, Moffatt ME. Vitamin D and Dental Caries in Children. *J Dent Res* 2016; 95:173.
146. Holick MF: Vitamin D: Extrasketal Health. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 2010,39(2):381-400. 57
147. Norman AW: Receptors for 1 α , 25(OH)₂ D₃: past, present and future. *Journal of Bone and Mineral Research* 1998, 13(9):1360-1369
148. Tanakol R: Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyumu regule eden hormonlar. *Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları(Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları)* Editör: Ergin Sencer Nobel Kitapevleri 2000:1-38
149. Edifeldt K, Liu PT, Chun R, Fabri M, Schenk M, Wheelwrigth M, Keegan C, Krutzik SR, Adams JS, Hewison M: T-ell cytokine differentially control human monocyte antimicrobial response by regulating vitamin D metabolism. *Proceeding of the National Academy of Sciences* 2010, 107(52):22593-22598.

150. Bikle, Daniel D: Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2010,21(6):375-384.
151. Adams JS , Hewison M: Update in vitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010,95(2):471-478.
152. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, Szededi G, Brun J, Gesztely R, Zeher M: The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scandinavian journal of immunology* 2008,68(3):261-269.
153. Glowacki J: Vitamin D inadequacy in 2007: what it is and how to manage it. *Current Opinion in Orthopaedics* 2007,18(5):480-59.
154. Cantorna MT: Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Progress in biophysics and molecular biology* 2006, 92(1):60-64.
155. Munger KL, Zhag S, O'reilly E, Henan M, Olek M, Willet W, Ascherio A: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004, 62(1):60-65.
156. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG: Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: result from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis & Rheumatism* 2004,50(1):29-36.
157. Cutolo M, Otsa K: Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008, 17(1):6-10
158. Dasarathy J, Periyalwar P, Allampati S, Bhinder V, Hawkins C, Brandt P, et al. Hypovitaminosis D is associated with increased whole body fat mass and greater severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014;34(6)e118–27,
159. Rhee EJ, Kim MK, Park SE, Park CY, Baek KH, Lee WY, et al. High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in healthy men independent of metabolic syndrome. *Endocr J* 2013;60(6)743–52 PMID: 23411507.
160. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(7)517–24 PMID: 16928437.
161. Eshraghian A. Bone metabolism in non-alcoholic fatty liver disease: vitamin D status and bone mineral density. *Minerva Endocrinol* 2017;42(2):164–72.
162. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38 (3)246–54.
163. Ilaria Barchetta, Francesco Angelico, Maria Del Ben, Marco Giorgio Baroni, Paolo Pozzilli, Sergio Morini, and Maria Gisella Cavallo: Strong association between non alcoholic

- fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC MED* 2011 Jul 12;9:85.
164. Seung Min Lee, Dae Won Jun, Ki Seol Jang, Yong Kyun Cho: Vitamin D deficiency in non-alcoholic fatty liver disease: The chicken or the egg? *Clinical Nutrition*; Feb 2017, 36 1.
 165. Mehdi Foroughi, Zahra Maghsoudi, Gholamreza Askari: The effect of vitamin D supplementation on blood sugar and different indices of insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, Vol 21, Iss 1, Pp 100-104 (2016); Wolters Kluwer Medknow Publications, 2016.
 166. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122:398.
 167. Yan L, Lei Liu, Bin Wang, Jun Wang And Dongfeng Chen. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013 Jan-Feb; 1(1): 57–64. Published online 2012 Oct 9. doi: 10.3892/br.2012.18
 168. Dabbaghmanesh MH, Danafar F, Eshraghian A, Omrani GR. Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind placebo controlled trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 Mar 16. pii: S1871-4021(18)30006-7.
 169. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine* 2014;47(1) 70–80,
 170. Foroughi M, Maghsoudi Z, Ghiasvand R, Iraj B, Askari G. Effect of Vitamin D supplementation on C-reactive protein in patients with nonalcoholic fatty liver. *Int J Prev Med* 2014;5(8)969–75 PMID: 25489444.
 171. Papapostoli I, Lammert F, Stokes CS. Effect of short-term vitamin D correction on hepatic steatosis as quantified by controlled attenuation parameter (CAP). *J Gastrointest Liver Dis* 2016;25(2)175–81,
 172. Lorvand Amiri H, Agah S, Mousavi SN, Hosseini AF, Shidfar F. Regression of non-alcoholic fatty liver by vitamin D supplement: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Arch Iran Med* 2016;19(9)631–8 PMID: 27631178.
 173. Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, Di Martino M, Fraioli A, La Torre G, et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med* 2016;29:92.

174. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):4–8.
175. Barchetta I, Carotti S, Labbadia G, Gentilucci UV, Muda AO, Angelico F, et al. Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. *Hepatology* 2012;56:2180–7,
176. Eftekhari MH, Akbarzadeh M, Dabbaghmanesh MH, Hasanzadeh J. Impact of treatment with oral calcitriol on glucose indices in type 2 diabetes mellitus patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011;20(4):521–6 PMID: 22094836.
177. Eftekhari MH, Akbarzadeh M, Dabbaghmanesh MH, Hassanzadeh J. The effect of calcitriol on lipid profile and oxidative stress in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. *ARYA Atheroscler* 2014;10(2):82–8 PMID: 2516167





T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

Sayı : 37068608-6100-15-1280

27/10/2016

Konu: Klinik Araştırmalar
Etik kurul Başvurusu hk.

İlgili Makama (Vüsal Abdurahmanov)

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Prof. Dr. Yaşar Küçükardalı sorumlu olduğu “**D Vitamini Eksikliği Olan Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalarında Merformin, Vitamin D ve Kombine Tedavilerin "Fatty Liver İndex" Üzerine Etkinliğinin Retrospektif Olarak Araştırılması**” isimli araştırma projesine ait Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEK) Başvuru Dosyası (**1267** kayıt Numaralı KAEK Başvuru Dosyası), Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından **26.10.2016** tarihli toplantıda incelenmiştir.

Kurul tarafından yapılan inceleme sonucu, yukarıdaki isimi belirtilen çalışmanın yapılmasının etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir (**KAEK Karar No: 670**).

Prof. Dr. Turgay ÇELİK

Yeditepe Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı