

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ
Koordinatör: Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

**HİPERTANSİF HASTALARDA ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI
KARACİĞER HASTALIĞI SIKLIĞI VE EŞLİK EDEN
HASTALIKLAR AÇISINDAN TEDAVİYE YANITIN
İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Yasemin Korkut Türkmen

İstanbul-2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1) Teşekkür	2
2) Kısaltmalar	3
3) Giriş ve Amaç	5
4) Genel Bilgiler	8
5) Gereç ve Yöntem	22
6) Bulgular	25
7) Tartışma	31
8) Özet	34
9) Kaynaklar	35

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği dalında aldığım ihtisas eğitimim süresince Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptığım rotasyonlarda kliniklerinde asistan olarak çalışmaktan ve eğitim almaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım Aile Hekimliği Koordinatörü ve 2. Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ, 3.Dahiliye Klinik Şefi Uzm. Dr. Fatih BORLU, 1.Çocuk Kliniği Emekli Şefi Uzm. Dr. Nimet KAYAALP, 2.Çocuk ve Yenidoğan Klinik Şefi Prof. Dr. Asiye NUHOĞLU, 3.Çocuk Klinik Şefi Doç. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA, 4.Çocuk Kliniği Emekli Şefi Uzm. Dr. Tülay OLGUN, 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Op. Dr. İnci DAVAS, 3.Genel Cerrahi Klinik Şefi Doç. Dr. Mehmet MİHMANLI ve Psikiyatri Klinik Şefi Doç. Dr. Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU'na, bu bölümlerde birlikte zevkle çalıştığım ve tecrübelerinden faydalandığım tüm meslektaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımı yaptığım Hipertansiyon ve Lipid Polikliniği'nde çok kıymetli yardımlarını ve sürekli desteğini gördüğüm Aile Hekimliği Koordinatör Yardımcısı Uzm. Dr. Levent N. AYDIN'a ve bu ünitadaki arkadaşlarıma, bir aile gibi kaynaştığımız değerli Aile Hekimliği asistanı arkadaşlarıma, hayatım boyunca sevgi ve desteklerini hep arkamda bulduğum fedakar anne ve babama, asistanlığım boyunca sevgi ve sabırla yanımda olan sevgili eşim Kültigin Türkmen'e sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

JNC	:Birleşik Ulusal Komite (Joint National Committee)
VKİ	:Vücut kitle indeksi
NAYKH	:Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	:Non-alkolik steatohepatit
ASH	:Alkolik steatohepatit
AYK	:Alkolik yağlı karaciğer
AST	:Aspartat aminotransferaz
ALT	:Alanin aminotransferaz
GGT	:Gama glutamil transferaz
CRP	:C-reaktif protein
IRS	:İnsülin resistans sendrom
T-Kol	:Total kolesterol
HDL-K	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein)
LDL-K	:Düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein)
TG	:Trigliserid
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi
NGT	:Normal glukoz toleransı
IGT	:Bozulmuş glukoz toleransı
KB	:Kan basıncı
HT	:Hipertansiyon
ACE-I	:Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (Angiotensin converting enzyme-ACE- Inhibitor)
ARB	:Anjiyotensin II reseptör blokeri (Angiotensin II receptor blocker)
KKB	:Kalsiyum kanal blokeri
USG	:Ultrasonografi
NCEP	:Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program)
ATP III	:Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Panel) III
IDF	:Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

LVH :Sol ventrikül hipertrofisi

HTplk. :Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hipertansiyon ve Lipid Metabolizması Bozuklukları Polikliniği

ort. :ortalama

AntiHT :Antihipertansif



GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosteatoz karaciğerde yağ miktarının, özellikle trigliseridlerin, karaciğer'in kuru ağırlığının % 5'inden fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5'ten fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır (20). Karaciğer yağlanması genellikle başka hastalıkların tespiti için istenen çeşitli laboratuvar tahlilleri, batın ultrasonografi (USG) vb. sonografik tetkikler neticesinde tesadüfen ortaya çıkan klinik olarak birçok hastalığa eşlik eden bir durumdur. Yakın zamana kadar yalnızca alkol tüketimi ile ilişkili olduğu düşünülen ve kozmetik bir sorun olarak görülen yağlı karaciğer hastalığı 1962'de Heribert Thaler'in yok denecek kadar az alkol kullanan buna rağmen histolojik tablosu alkolik hepatosteatoz ile aynı olan bir hasta tanımlamıştır (1). Bunu başka yayınlar izlemiş ve 1980'de Jürgen Ludwig ve arkadaşları Non-alkolik steatohepatit (NASH) ve alkolik steatohepatit'i tanımlamıştır (2).

Günümüzde ;

1. Non –Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalıkları (NAYKH)
 - a) Basit yağlı karaciğer (YK)
 - b) Non-alkolik steatohepatit (NASH)
2. Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalıkları
 - a) Alkolik yağlı karaciğer (AYK)
 - b) Alkolik steatohepatit (ASH) olarak sınıflandırılmıştır.
3. Yağlı Siroz

NAYKH, alkole bağlı olmayan tüm karaciğer yağlanmalarını kapsar. Hastalığın 'Pseudoalkolik Karaciğer Hastalığı', 'Diyabetik hepatit', 'Yağlı Karaciğer Hastalığı', 'Steatonekroz', 'Non-alkolik Laenneck Hepatiti' gibi değişik adları olmasına rağmen, günümüzde en çok kullanılanı 'Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'dır. Bu tanımlamadaki 'steatoz' tanımı selim seyirlidir, karaciğerde basit yağlanma vardır, ancak iltihabi infiltrasyon henüz gelişmemiştir. NAYKH, basit steatozdan, siroza kadar ilerleyebilen geniş bir klinik spektrumu içerir. Hepatik steatoz, iyi huylu bir seyire sahipken, son yıllarda yapılan çalışmalarda NASH'ın birçok klinik olumsuz sonuçları olduğu anlaşılmıştır. NASH olan hastaların %25'inde siroz ve bunların da %10 kadarında karaciğer sorunlarına bağlı ölüm görülmektedir (28,32).

Histoloji olmadan yapılan laboratuvar ve sonografik incelemeler ile yağlı karaciğer, hepatosteatoz, karaciğer sirozu ve karaciğerin diğer hastalıklarının ayrımının yapılması hatalı olabilir. NASH'ın belirleyici morfolojik bulguları olan steatozis, polimorfonükleer lökositlerin eşlik ettiği lobüler yangı ve perisinüzoidal fibrozdur (3,4).

NASH, karaciğer biyopsilerinin % 1,2-9'unda görülür. Yapılan otopsilerde % 0,3, fazla kilolu kişilerde % 1,8 vakada steatohepatit nedeniyle gelişen siroz belirlenmiştir. Literatürde NASH olan vakaların 1-7 yıllık takiplerinde % 3 vakada düzelme olmuş, % 54 vakada değişiklik olmamış ve % 43 vakada histopatolojik ilerleme, % 8-17 vakada da siroz geliştiği belirlenmiştir.

Tablo 1: Yağlı karaciğer hastalıklarının adlandırılması.

Non –alkolik yağlı karaciğer hastalıkları
Yağlı karaciğer → Non-alkolik steatohepatit, NASH ↓ Yağlı siroz → HCC ↓ Kriptojenik yağlı karaciğer → Kriptojenik yağlı siroz ↓ HCC
Alkolik karaciğer hastalıkları
Alkolik yağlı karaciğer → Alkolik steatohepatit, ASH ↓ Alkolik siroz veya "Yağlı siroz" ↓ HCC

HCC= hepatosellüler karsinom

Yağlı karaciğer etyolojisinde; obezite, tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM), alkol, dislipidemiye sık olarak rastlanır. Tip1 DM 'de seyrek olarak yağlı karaciğer hastalığına sebep olabilir. Obez kişilerin % 60-90'ında yağlı karaciğer vardır. Vücut kitle indeksi (VKİ = vücut ağırlığı [kg] / [m cinsinden boy]²) normal sınırlarda olan ama bel / kalça oranı 1'in üzerindeki kişilerde de yağlı karaciğer gelişebilmektedir.

Hastalığın tedavisinde egzersiz ve metabolik durumun düzeltilmesinin yararlı olduğu gösterilmişse de; yine de bu alanda birçok ilaç denenmektedir. Günümüze kadar etkinliği ispatlanmış veya kabul edilmiş bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmada, hipertansif hastalarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı sıklığı, obezite, dislipidemi, diyabet ve metabolik sendrom gibi eşlik eden hastalıklar ile ilişkisi ve eşlik eden hastalıkların tedavisi sonrasında yağlı karaciğer hastalığının sıklık ve evrelerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Hipertansiyon polikliniğinde takip edilen hastalar hepatosteatoz açısından incelenerek hastaların dislipidemi, obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus gibi komorbid hastalıkların non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) üzerine olan etkileri, tedavi öncesi ve sonrası metabolik, antropometrik ve USG ile hepatosteatoz düzeylerindeki değişimler incelendi.



GENEL BİLGİLER

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

ETYOLOJİ

NAYKH etyolojisinde, NAYKH ile bağlantılı bir dizi faktör tartışılmıştır (Tablo 3). Bu faktörlerin NAYKH patogenezi ve progresyonu ile gerçek bir nedensel ilişkisinin olup olmadığı kesin değildir. Fakat yapılan çalışmalarda değişik oranlarda diyabet, fazla kilo, dislipidemi ile NAYKH'nın ilişkisi gösterilmiştir (5,6,7)

Diyabet, dislipidemi, arteriyel hipertansiyon ve metabolik sendromun diğer özellikleriyle bağlantılı olan obezite nedeniyle birçok insan da önümüzdeki on yıllarda riskli kişiler arasında olacaktır. Özellikle kardiyovasküler hastalıkların ve tip 2 diyabet sıklığının artması ile önem kazanan insülin rezistans sendromu, son zamanlarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir.

Hastalar fazla ve normal kilolu olmalarına göre sınıflandırıldığında :

- NAYKH fazla kilolularda % 18,5 (normal kilolu hastalardan ortalama 3 kat daha fazla)
- Transaminaz yüksekliği olan normal kilolularda % 2,7 (6)
- Otopsi çalışmalarında ise NAYKH ortalama % 6 oranında bulunmuştur.

Tablo 2: Epidemiyolojik NAYKH verileri NAYKH prevalansı karaciğer yağlanması derecesiyle korelasyona sahiptir.

Araştırmaların yapıldığı popülasyon	NAYKH bulunan hastaların yüzdesi
Rastgele 351 hastada otopsi çalışması	% 6,3
81 non-alkolik hastada histolojik çalışma	% 26
Histolojik çalışma	% 1-9
Transaminazların yüksekliği	% 11
Fazla kilolularda	% 20-100
Dislipidemi	% 20-80
Tip 2 diyabetes mellitus	% 20-75

NAYKH olgularının % 39-93'ünde fazla kilo, % 21-55'inde diyabetes mellitus, % 20-81'inde hiperlipidemi mevcuttur (5,6,7).

Sınıflandırma

Son yıllarda yapılan sınıflamaya göre, NAYKH, etyolojik faktörlere göre 3 gruba ayrılabilir (29).

1. Primer NAYKH

-İnsülin rezistans sendromu ile ilgili hastalıklar; Tip 2 DM, obezite ve dislipidemi nedeniyle ortaya çıkan karaciğer yağlanması.

2. Sekonder NAYKH

- İlaçlar
- Cerrahi
- Metabolik / Genetik
- Diğer faktörlere bağlı oluşan karaciğer yağlanması

3. Gruplandırılmayan NAYKH

- İntestinal bakteriyel aşırı gelişim
- Demir yüklenmesi
- Kronik HCV hepatitinde görülen karaciğer yağlanması

Tablo 3: NAYKH'nın sekonder nedenleri (30,31)

Metabolik /Genetik Yönler	
- Fazla kilo (VKİ>30)	-Disbetalipoproteinemi
- Tip 2 diyabetes mellitus	-Wolman hastalığı
- Dislipidemi	-Wilson hastalığı
- Total parenteral beslenme	-Galaktozemi
- Akut açlık	-Glikojen depo hastalığı
Cerrahi Girişimler	
- Geniş ince barsak rezeksiyonları	
- Jejunioileal bypass	
- Gastroplasti / Mide kelepçesi	
- Biliopankreatik diversiyon	
Diğerleri	
- İlaçlar (KS, Aspirin, Kokain, Mtx, KKB, Warfarin, Valproik asit, Tetrasiklin vs.)	
- Barsak divertikülü	
- Aşırı bakteri çoğalması	

KS; Kortikosteroid, Mtx; Metotreksat, KKB; Kalsiyum kanal blokerleri

Fazla Kilo ve NAYKH

NAYKH multifaktöriyel bir sendromdur ve en sık fazla kilo ile birlikte. Yağlı karaciğer hastalarının % 40-90'ı (yaklaşık üçte ikisi) fazla kiloludur. Yeni bir çalışmada da VKİ değerleri ortalaması 50,4 kg/m² (sınırlar 40-72 kg/m²) olan fazla kiloluların % 69,5'inde

NAYKH tanısı konulmuştur. Bu olguların % 41'inde şiddetli NAYKH ve % 41'inde fibroz vardır (8).

Morbid obezlerin (VKİ>50) % 69-91'inde NASH olduğu düşünüldüğünde (8) non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve non-alkolik steatohepatit endüstri ülkelerinde en sık görülen karaciğer hastalığı olabilir. İleri yaş, Gamma-GT/GPT oranı > 1, belirgin bir karaciğer yağlanması, inflamasyon belirtileri fazla kilolularda karaciğer fibrozu gelişimi için yüksek bir riski temsil etmektedir.

Barsaklar ve NAYKH

Az sayıda NAYKH hastası için barsaklar ile yağlı karaciğer arasında bir ilişki olmasına karşın, bu organ sistemi ile karaciğer hastalığı arasında etyolojik ilişki olabilir. Bu konuyla ilgili yeterli çalışma olmadığından literatürde çok az veri mevcuttur. Total parantral beslenme (TPN) ve jejunoileal bypass (JIB) araştırmalarında transaminaz yüksekliği ve NAYKH geliştiği görülmüştür.

İlaçlar ve NAYKH

Karaciğerin ilaca bağlı hasarı oldukça sıktır, ancak ilaca bağlı NAYKH seyrekdir. NAYKH olgularının % 5'inden azı bir ilaç hasarına bağlanabilir. İlaça bağlı yağlı karaciğer, metabolik bozuklukların (DM, obezite) bulunduğu NAYKH'dan ziyade bir alkolik hepatite benzer. İlaça bağlı steatohepatitte karaciğer sirozu ve karaciğer yetmezliği oldukça sıktır. Diğer nedenlerle gelişen NAYKH'den histolojik olarak daha aktiftir ve ilacı kesilmesine rağmen progresyon gösterebilir. Oysa olağan NAYKH, zararlı faktörlerin eliminasyonundan sonra genellikle ilerlemez. NAYKH'e en sık neden olan ilaçlar Tablo 4'dedir. Hastaların % 25'inde NASH'e yol açan antiaritmik ajan olan amiodaron büyük öneme sahiptir (9).

Tablo 4: NAYKH ile ilişkili ilaçlar .NAYKH gelişimi için risk faktörleri.

Amiodaron	Yüksek mortalite ile birlikte ağır NAYKH
Nifedipin	Olgu raporları
Diltiazem	Olgu raporları
Tamoksifen	Muhtemelen sadece obezite veya hipertrigliseridemide
Östrojenler	Olgu raporları
Glukokortikoidler	Olgu raporları
Metotreksat	Alkol, obezite, DM ve yaşlı hastalarda fibroz için risk faktörü
Coralgil	İlk defa bir NAYKH tanımlaması, 1973
Perheksilen –maleat	Ağır karaciğer hasarı, yüksek mortalite (artık kullanılmıyor)

NAYKH ve Metabolik & Genetik Nedenler

- Lipodistrofi
- Disbetalipoproteinemi
- Wolman hastalığı
- Gebelikteki akut yağlı karaciğer hastalığı
- Weber Christian hastalığı

Diğer Nedenler

- İnflamatuar barsak hastalığı
- İnce barsakta divertikülozise sekonder aşırı bakteri üremesi
- HIV enfeksiyonu, Basillus cereus toksini
- Hepatotoksinler (zehirli mantarlar, organik çözücüler)

NAYKH'nın KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı genellikle aşırı kilolu kişilerde görülse de normal kilolu ve zayıf olan kişilerde de görülebilir. Genellikle Tip 2 DM ve hipertrigliseridemi ile beraberdir. NAYKH ile takipli hastaların alkol tüketimi düşüktür ve günde 30-40 gramın altındadır. Hastaların çoğu 40-60 yaş arasında olan kadınlardır ama erkekler ve çocuklar arasında da NAYKH sık görülmeye başlanmıştır.

Tablo 5: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına ilişkin genel veriler.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına ilişkin genel veriler
•Kadınlarda erkeklere göre daha sıktır.
•Fazla kilo ve diyabet sıktır.
•NASH histolojik karakteristik özelliklerine göre teşhis edildiğinde erkeklerde daha sık veya eşit sıklıktadır.
•Diyabetik olmayan, zayıf kişilerde de NAYKH görülebilir.
•Fazla kilosu olan ve NAYKH tespit edilen çocuk sayısı artmaktadır.
•Hafif alkol tüketiminde alkolik hepatitden ayırmak güçtür.

NAYKH'ı olan hastalar çoğunlukla hastalığın ileri döneminde bile asemptomatiktir, bazı hastalarda ise sağ üst kadrın ağrısı veya rahatsızlık hissi, halsizlik, fazla kilolu hastalarda ise genellikle meteorizmle birlikte konstipasyon görülebilir. Bu hastalar şikayetlerini danışmaya ihtiyaç duymaz ve altta yatan nedeni aramaz. NAYKH'nın rölatif semptomlarının varlığı hastalığın ilerlediğini gösterir. Bu hastaların sonraki hastalık tablosu nedeni bilinmeyen sirozdur. Bu vakaların % 70' i tespit edilemez.

Fizik muayenede, hepatomegali hemen daima tek muayene bulgusu olup hastaların yaklaşık % 12-75'inde görülür (34), karaciğer sağ kosta yayında yumuşak ve kıvamlı hafif artmış olarak palpabl olabilir ama siroz gelişmiş ise başka ek bulgularda görülebilir. Hastaların % 25'inde de splenomegali görülebilir (35,36).

NAYKH'nın SIKLIĞI

NAYKH yaygın bir sorundur. Hastalığın sıklığı asemptomatik olduğundan tam olarak tespit edilememiştir. NAYKH ve NASH prevalansı aşağıda gösterilmiştir. Otopsi çalışmalarında, obez kişilerde NASH % 18,5 olduğu ve obez olmayan kişilerde ise % 2,7 'ye indiği bilinmektedir (10).

	NAYKH	NASH
Genel popülasyon (USG ile)	16-23	-
Karaciğer biyopsisi	15-39	1,2-4,8

Otopsi serileri 16-24 2,1-2,4

NAYKH içerisinde yer alan, aynı zamanda steatohepatitin ilk evresi olan hepatosteatoz genel toplumda çok sık görülmekte, çocuklarda bile % 2,6 oranında bulunmaktadır. NAYKH sıklığı bazı gruplarda daha fazladır.

	Steatoz(%)	NASH(%)
Genel popülasyon	10-24	5
Obezite / Tip 2 diyabet	55-74	25-75
Hipertrigliseridemi	-	10-29

Son yıllarda yapılan TURDEP çalışmasının sonuçlarına dayanarak erişkin Türk toplumunun % 7,2'sinin Tip 2 diyabetli ve % 22,3'ünün obez olduğu gerçeği göz önüne alındığında, ülkemizde NAYKH sıklığının küçümsenmeyecek oranlarda olması gerektiği görülmektedir (33).

NAYKH'da TANI

Hastalığın tanısı, hasta genellikle başka bir nedenle değerlendirilirken fizik muayenede hepatomegalinin tespit edilmesi veya yapılan laboratuvar testlerinde karaciğer enzim düzeylerinin yüksek bulunması ile konulur. NAYKH için en büyük sorun alkolik yağlı karaciğer hastalığından ayırıcı tanısıdır. Hastanın alkol tüketimi, ilaçlar önceki operasyonlar ile ilgili bütün veriler yardımcı olabilir. NAYKH'na eşlik eden hastalıklardan tip 2 DM, hipertansiyon, dislipideminin de sorgulanması gereklidir.

NAYKH tanısı için histolojik olarak yağlanma, lobüler infiltrasyon, hepatositlerin balonlaşması, Mallory cisimcikleri ve fibroz gerekli olan özellikler olarak kabul edildiğinde ise zayıf, diyabeti olmayan erkek hastalarda bunlara daha sık rastlanır.

AST/ALT oranının >1 olması, trombositopeni ve Mallory cisimcikleri bir fibrozun gelişim riskini gösteren iyi parametrelerdir.

LABORATUVAR

NAYKH'nın tanısında laboratuvar verileri tanı koydurucu özellikte değildir. NAYKH tanısı diğer olası ön tanıların olmadığı gösterilerek konur ve büyük ölçüde hastanın alkol alışkanlığıyla ilgili ifadesine bağlıdır. Serum transaminaz değerleri ve alkalen fosfataz 2-3 kat yüksek iken albumin, billurubin, protrombin zamanı sıklıkla normaldir. Transaminazlar hastaların % 90'ında 100 U/l'nin altındadır seyrek olarak 10 katına yükselir. NAYKH'da AST/ALT oranı alkol hasarının tersine çoğunlukla 1'in altındadır. Şiddetli non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı veya non-alkolik steatohepatit'de bu oran 1'in üzerinde olabilir ve alkolik

steatohepatitden ayrımı mümkün olmaz. Bu durum şiddetli gidişi ve artan NASH fibrozu ile bağlantılıdır (37).

AST/ALT oranı sık değiştiği için güvenilir değildir ama yine de literatürde hastalık gidişinin değerlendirilmesi için önerilmektedir. Hafif gamma GT ve alkalin fosfataz yükselmesi NAYKH hastalarının % 30 kadarında görülür.

NAYKH ve AYKH ayrımında ortalama eritrosit hacmi (MCV) en iyi yardımcıdır. MCV alkol kullanan hastalarda çok sık olarak yükselmiştir (98 fl'nin üzerinde) non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında ise neredeyse hiç yükselme olmaz.

Serum transferinin bir varyantı olan CDT (carbonhydrate-deficient transferrin) uzun zamandır alkol istismarının duyarlı ve özgül bir markırı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 6: NAYKH ve AYKH'in Laboratuvar Özellikleri

	NAYKH	AYKH
AST/ALT (U/L)	Sıklıkla < 1	Sıklıkla > 1
Billurubin	Normal	Hafif-ortayüksek
GGT	Hafif yüksek	Hafif yüksek
MCV	Normal	Hafif yüksek
ALP	Normal	Normal veya yüksek
Albumin	Normal	Normal veya düşük
Protrombin zamanı	Normal	Yüksek
Kolesterol	Sıklıkla yüksek	Sıklıkla yüksek
Alkol alımı	Yok	Var

SONOGRAFİ ve RADYOLOJİ

Radyolojik bulgular, karaciğer yağ birikiminin % 25'in altında olduğu olgularda yararı azalmakla beraber, tek başlarına veya biyokimyasal bulgular ile birlikte değerlendirilse de, histopatolojik tiplerin ayrımı için anlam taşımamaktadır (28,38).

Ultrasonografi: Karaciğer tanısında en hızlı ve etkili yöntemdir. Karaciğer ekojenitesinde artış, karaciğer/böbrek kontrastında artış, vasküler görüntülerde değişiklik, derin planlarda eko artışı görülür. Difüz veya lokal ekojenite artışı tespit edilebilir. Difüz ekojenite için en az % 30 yağlanma gereklidir. Nedeni ne olursa olsun, siroz gelişiminde USG bulguları benzerdir. NAYKH'da USG'nin duyarlılığı % 90'nın üzerindedir ve enzim incelemelerinden daha duyarlıdır. Yağ infiltrasyonunun derecesini belirler. Ancak nonhomojen yağ infiltrasyonlarının

USG görünümü yanlışlıkla fokal lezyon olarak değerlendirilebilir. Sonografi, NAYKH için beyaz karaciğer kavramını getirmiştir. Bu, NAYKH tanısı için yüksek bir kesinliğe sahiptir.

Sonografi, bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntülemesiyle progresif olmayan yağlı karaciğeri ve progresif NAYKH'i ayırt etmek mümkün değildir. Kesin olmayan bir yargıya ancak yağlanmanın ölçüsü konusunda varılabilir (11).

BİYOPSİ

NAYKH'ında klinik ve laboratuvar bulguları tanı açısından belirleyici değildir. Biyopsi, kronik hepatite yol açan diğer nedenleri dışlanması yanında, steatozu, inflamasyonu ve fibrozu ve bunların derecesini belirleyen güvenilir bir yöntemdir. NAYKH'nın belirleyici morfolojik bulguları olan steatosis, polimorfonükleer lökositlerin eşlik ettiği lobüler yangı ve perisinüzoidal fibrozdur (3,4).

PROGNOZ

Prognoz, karaciğer histolojisine bağlıdır. Basit steatoz en sık tip olup selim seyirlidir. Buna karşılık NAYKH progresyonu yavaş olmakla beraber % 50 oranında fibroza ve % 15 oranında siroza ilerler. Siroz gelişenlerin % 3'ünde de dekompanse karaciğer sirozu gelişir (28). Sadece yağlanma ve yağlanma ile beraber nonspesifik inflamasyonun bulunduğu histolojik tiplerde progresyon olmazken, yağlanma ile beraber olan balonik dejenerasyonun ve yağlanma ile alkolik hepatit benzeri lezyonların (sinüzoidal fibrosis, PNL infiltrasyonu, Mallory hyalini) belirlendiği hastaların toplam % 11'inde karaciğer ile ilişkili ölüm tespit edilmiştir (28).

TEDAVİ

Yağlı karaciğerde ve non-alkolik steatohepatitte görülen klinik ve morfolojik değişimlerin sıklığı, endüstri ülkelerinde;

- Fazla kilo
- Tip 2 DM ve
- Dislipidemi sıklıklarına yakındır (12,13).

NAYKH olarak yağlı karaciğer ve NASH metabolik sendrom veya insülin direnci sendromuna (IRS) girmektedir. Yağlı karaciğerden steatohepatit, fibroz ve siroz oluşabilmektedir. Karaciğer transplantasyonundan sonra steatohepatit yeniden gelişebilir (14). NAYKH'nın doğal gidişi günümüzde şu şekilde tanımlanmaktadır ;

- Hastaların % 59'unda 3-11 yıllık gözlem süresi içinde bulguda histolojik bir değişiklik olmamaktadır, hastalık ilerleyici değildir.
- % 4-13'ünde düzelmektedir.
- % 28'inde kötüleşmektedir (15).
- Hastaların bir kısmı ölmektedir.

Sonuç olarak NAYKH 'nın tedavi edilmesi gerekir.

Tablo 7: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının doğal seyri

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının doğal seyri
-NAYKH'nin doğal seyri iyi araştırılmamıştır.
-NAYKH hastaların çoğu için selim bir hastalıktır, diğerleri için değildir.
-3,5-11 yıl arasında progresyon (n=257)
* % 13'ünde histolojik düzelme olur.
* % 59'unda histolojik değişim olmaz.
* % 28'inde histolojik ilerleme görülür.
-Karaciğer yetmezliği: % 2-3
-NAYKH'nin başka karaciğer hastalıklarıyla (özellikle kronik hepatit C) birlikte olması klinik seyri ağırlaştırır.
-Hepatosellüler karsinom gelişebilir, insidans yükselmiş olabilir (veriler henüz kesin değildir).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının etyoloji ve patogenezi ile ilgili bilgiler henüz tam olmadığı için tedavi önlemleri bugün için bilinen patogenetik faktörlere yöneliktir. Bunlar obezite, tip 2 diyabetes mellitus, dislipideminin yanı sıra diğer patogenetik mekanizmalar olan oksidatif stres, sitokin ekspresyonu ve apoptozdur (Tablo7).

Tablo 8: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında etyoloji ve patogeneze göre tedavi seçenekleri

Etyoloji/ Patogenez	Tedavi
Metabolik Sendrom	
Fazla Kilo	Kilo verme Diyet Bedensel aktivite
Tip 2 Diyabetes Mellitus	Antidiyabetikler İnsülin sensitizörleri
Dislipidemi	Lipid düşürücüler (fibratlar)
Hipertansiyon	Öncelikle ACEİ ve ARB
Oksidatif Stres	

Serbest Radikaller	Radikal yakalayıcı maddeler Antioksidanlar
Sitokin Modülasyonu	Alfa-tokoferol (Vitamin E)
Apoptoz	Ursodeoksikolik asit
Karaciğer demiri	Sık Kan transfüzyonları

Tedavi seçenekleri; Fiziksel aktivite ve diyet, ilaç tedavisi, karaciğer transplantasyonudur.

Tablo 9: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında şimdiye dek uygulanan tedavi yöntemleri

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında şimdiye dek uygulanan tedavi yöntemleri
<ul style="list-style-type: none"> - Yavaş kilo verilmesi - DM tedavisi - Klofibrat, gemfibrozil - Ursodeoksikolik asit - Alfa-tokoferol (Vitamin E) - Betaglukuronat - Metformin - Polimiksin B (total parenteral nutrisyonda) - Metronidazol (bypass operasyonundan sonra) - Pantotenik asit (yağlı karaciğer) - Karaciğer transplantasyonu - İştah kesiciler

Kilo Verme ve Diyet

NAYKH, fazla kilo, insülin direnci ve yağ metabolizması bozukluğu ile karakterize metabolik sendromla bağlantılı olduğundan, vücut ağırlığının azaltılması gerekmektedir. Düzenli ve yavaş bir şekilde kilo verilmesi non-alkolik yağlı karaciğerde düzelme sağlayabilir. Bütün araştırmalar aynı sonucu vermemiştir. Ancak şimdiye kadar az sayıda çalışmalar yapılmış olup hasta sayıları da azdır. Bir yıl içinde aşırı kilolu bir hastanın 10-20 kg vermesi karaciğerin yağ miktarında ve inflamasyonda azalma sağlanmakta, muhtemelen fibrozda da düzelme göstermektedir. Bir ayda 14-30 kg veren hastalarda ise karaciğerin yağ miktarının azalmasına karşın fibrozun arttığı bildirilmiştir. Diyet ile ortalama 65 kg veren ve 1,5 yıl süreyle aynı kiloda kalan morbid obez hastalarda histolojik bulgular tamamen normale dönmüştür (16,17).

İlaç Tedavisi

NAYKH için verilen ilaçların çoğu küçük ve kontrollü olmayan çalışmalarda araştırılmıştır. Bu sebeple en faydalı ilacın hangisi olduğuna bugün henüz karar verilmemiştir. Fazla kilolu olmayan NAYKH hastalarında, fazla kilolu olup da kilo veremeyen ya da verdiği kiloyu sabit tutamayan hastalarda ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar aşağıda tartışılmıştır.

- **İştah Kesiciler**

NAYKH hastalarında etkileri henüz kesin olmadığından ve nadir de olsa ağır yan etkileri olabileceğinden bu ilaçları kullanırken dikkatli olunması gerekmektedir.

- **Lipid Düşürücüler**

NAYKH hastalarında % 20-80 kadarında dislipidemi vardır (2,18,19). Hastaların % 30'unda hiperkolesterolemi, % 70'inde hipertrigliseridemi olması deneyimlerle çelişmektedir. Karaciğerde ağırlıklı olarak trigliseridler bulunur. Kolesterol esteri az miktardadır (20).

Dislipidemi sınıflandırılması, Tip 1; lipoproteinlipaz eksikliği, Tip 2a; ailesel hiperkolesterolemi, Tip 2b; ailesel kombine hiperlipidemi, Tip 3; ailesel tip 3 hiperlipoproteinemi, Tip 4; ailesel kombine hiperlipidemi, ailesel trigliseridemi, Tip 5; ailesel hipertrigliseridemi, apo C 2 eksikliği olarak sınıflandırıldı.

Fibratlar, esasen serumda trigliseridden zengin VLDL'ye etki eden lipid düşürücü ilaçlardır. Fibratların etki mekanizmaları açıklanmış değildir. Klofibrat, muhtemelen karaciğerden VLDL sekresyonunu önlemekte, lipoproteinlipazı aktive etmekte ve nötral yağların dışkı ile atılımını sağlamaktadır. Klofibrat diyetle sonuç alınamayan tip 3 hiperlipidemi tedavisi ve pankreatit riski olan tip 4 ve tip 5 hiperlipidemi tedavisi için önerilir. Klofibratlar, böbrek yetmezliğinde hiperkalemiye ve rabdomyolize sebep olabilir. Ayrıca kolesterol safra taşlarının oluşmasını da kolaylaştırır.

Gemfibrozil de karaciğerden VLDL sekresyonunu azaltmanın yanı sıra periferik yağ dokusunda lipolizi önlemekte (21,22) ve böylece serbest yağ asitlerinin karaciğere akımını azaltmaktadır. Yan etkileri klofibrat gibidir.

Lipid düşürücüler ile ilgili bilgiler bir araya getirildiğinde, bunlar patofizyolojik ve farmakolojik açıdan NAYKH tedavisi için çelişkilidir.

NAYKH hastalarında lipid düşürücüler ile ilgili yapılmış çalışma azdır % 62'si fazla kilolu olan ve % 37'si antidiyabetik ilaç kullanan 16 NAYKH hastasında yapılmış bir yıllık çalışmada 2x1 g klofibrat verilmiştir (23). Ayrıca hastalara kilo vermeleri de önerilmiştir ve

sonuçlar 12 aylık tedaviden sonra kiloda anlamlı bir azalma olmadığını ve alkalen fosfotazdaki düşme dışında kolesterol ve trigliseridler dahil bütün rutin laboratuvar parametreleri başlangıç düzeyinde kalmıştır. Histolojik olarak yağlanmada, inflamasyonda ve fibrozda düzelme olmamıştır. Gemfibrozil ile daha iyi sonuçlar alınmış ama bu 4 haftalık kontrollü çalışmada histolojik inceleme yapılmamıştır (24). Lipid düşürücüler ile tedavi hiperinsülinizm, fazla kilo, dislipidemi, hipertansiyon olarak bilinen insülin direnci sendromu (IRS) hastalarını kapsayacak biçimde 8 hastaya uygulandığında, 24 ay süre ile statinler ve fibratlarla yapılan çalışmada birçok laboratuvar değerleri, kolesterol, trigliseridler ve diğer parametreler düzelmiştir. Ancak karaciğer biyopsilerinin olmaması ve kontrol grubunun bulunmaması sonuçların yorumunu güçleştirmektedir. Lipid düşürücüler ile yapılan mevcut çalışmalar yeterli değildir, daha geniş kapsamlı ve uzun süreli takiplerle kesin veriler elde edilebilir.

- **Ursodeoksikolik asit**

Ursodeoksikolik asit (UDC), insanda fizyolojik olarak bulunan tersiyer bir safra asididir. Kolesterol safra taşlarının özölmesinde, primer biliyer karaciğer hastalıklarında, mukovisidozdaki karaciğer değişikliklerinde ve alkol hepatitindeki karaciğer değişimlerinde tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

Tip 2 Diyabetes Mellitusun Tedavisi

Tip 2 DM ve dislipideminin nedeni olarak insülin direnci NAYKH patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Yapılan çalışmalarda diyabetin konvensiyonel antidiyabetikler, insülin veya kilo vermeyle optimal regülasyonunun NAYKH'da bir düzelme sağladığı gösterilmiş değildir. Dolayısıyla diyabet ve insülin direnci NAYKH ile birlikte görülebilir. Ancak aralarında nedensel bir ilişki olup olmadığı henüz belli değildir. Diyabet tedavisi ve kilo vermeyi sağlayan bedensel aktivite açısından da sonuçlar kesin değildir. Kilo verilmesi çoğu tedavi programının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır, çünkü kilo verilmesiyle birlikte periferik kasların insüline karşı duyarlılığı artmaktadır. Yeterli bir antidiyabetik tedavinin birkaç karaciğer parametresinde düzelme sağladığına ilişkin olgu raporları yetersizdir.

İnsülin duyarlaştırıcısı olan metformin iyi bilinen bir oral antidiyabetik ajandır. Metformin hayvan deneylerinden ob/ob leptin noksanlığı olan farelerde karaciğer yağlanmasını dramatik olarak azaltmıştır (25). Leptin noksanlığı TNF- α ekspresyonunu relatif olarak arttırmakta ve TNF- α da insülin direncini ve karaciğer yağlanmasını fazlaştırmaktadır.

Tiyazolidindion preparatları, hücrenin insüline karşı duyarlılığını arttırmakta olup bunlar insülin direncinin tedavisinde kullanılmaktadır. NAYKH genellikle insülin direnciyle birlikte olduğundan, insülin sensitizörleri diyabetik olmayan NAYKH hastalarında da yararlı olabilir.

Troglitazon 400 mg dozunda verildiğinde NAYKH hastalarının % 70'inde 6 ay içinde GPT düzelmiş ama histolojik bulgu değişmemiştir (26). Sülfanilüre bileşikleri NAYKH tedavisinde az etkilidir, Glukagon da NAYKH parametrelerinde düzelmeye sağlayabilir.

- **Antioksidanlar**

Oksidatif stres, non-alkolik steatohepatit patogenezi içindeki en önemli faktörlerden biridir. Antioksidan tedavisinde NAYKH hastalarında transaminazlar üzerinde olumlu etkisi görülmüştür (27).

- **Diğer tedavi yöntemleri**

Glukagon, Metranidazol, E-vitamini, N-asetil sistein, aminoasitler ile tedavide olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

- **Karaciğer transplantasyonu**

Yapılan karaciğer transplantasyonu vakalarından yaklaşık % 1 kadarı non-alkolik steatohepatit ve portal hipertansiyon, asit, ensefalopati, hepatorenal sendrom gibi komplikasyonlar gelişen yağlı siroz için yapılmaktadır. Ancak transplantasyon sonrası da NAYKH gelişebilir.

- **Tedavi önerisi**

Tedavide kesin bir öneri yoktur. NAYKH gelişimine neden olan fazla kilo ve diyabetes mellitus gibi temel hastalıkların tedavisi şüphesiz en etkili yollardan biridir. Başarısız olduğunda 15 mg/kg dozunda ursodeoksikolik asit verilebilir. Bu uygulamanın nedeni ursodeoksikolik asit ile tedavinin toksik olmaması ve yıllarca verilebilmesidir.

Şekil 1: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavi şeması (28)



Antioksidanlar

Antisitokinler

* E vitamini

-Betain

-S-AMe

-Silymarin

*Resorbe olmayan antibiyotikler

*Pentoksifilin

*İnfiksımab



GEREÇ VE YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hipertansiyon polikliniğinde 2002-2006 tarihlerinde takip edilen 2900 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dislipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus sebebiyle polikliniğimizde takip ve tedavi gören hastalar alındı ve bu hastalar arasından da çeşitli nedenlerle yapılan ultrasonografik tetkiklerinde karaciğer yağlanması tespit edilen veya karaciğer yağlanması riski taşıyan hastalardan 208 tanesi çalışmaya dahil edildi. Retrospektif, kesitsel gözlemsel olarak yapılan çalışmaya katılan 208 hastanın 70 tanesi çeşitli nedenlerle çalışmadan çıkartıldı kalan 141 hastanın 93'ü bayan, 48'i erkek, ortalama yaş; 54,1 ±11,0, yaş aralığı; 29-76 idi.

Hastaların araştırmaya alınma kriterleri:

1. Erişkin yaş > 18
2. Her iki cins

3. Esansiyel hipertansiyon hastaları

Hastaların araştırmaya alınmama kriterleri:

1. Akut ve Kronik karaciğer hastalığı (Hepatitler)
2. Alkol kullanımı >40 gr/gün
3. Ağır böbrek hastalığı veya böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin > 1.5 mg/dl),
4. Ağır kalp yetersizliği NYHA III-IV
5. Son 6 ay içinde herhangi bir kardiyovasküler veya serebrovasküler olay geçirme,
6. Hamile olunması,
7. Sekonder hipertansiyon nedeniyle takip, tedavi görüyor olmak,
8. Ağır kronik hava yolu hastalığı, kanserler,
9. Hipotroidi veya hipertroidi olması,
10. İmmünosupresif tedavi(Steroid),
11. Son 1 ay içinde hormon replasman tedavisine başlanması
12. Malinite nedeniyle tedavi görüyor olmak

Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından detaylı öyküleri alındı. Hastaların ilk başvurularındaki yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel evresi, VKİ (Vücut Kitle İndeksi), eğitim düzeyi, sigara ve alkol içip içmediği, hipertansiyon başlangıç yaşı ve süresi (yıl), lipid profili, açlık kan şekeri, kreatinin, AST, ALT, GGT, rik asit, 24saatlik idrarda mikroalbuminüri, lipid, hipertansiyon ve diyabet tedavisi alıp almadığı, geliş kan basıncı ve nabız, takip süresi (ay olarak), vizit sayısı, insülin değeri, fundoskopi bulguları, menapoz durumu, öz ve soy geçmişi, ürolitiazis varlığı, sol ventrikül hipertrofisi, geliş batın USG'lerinde hepatomegali ve hepatosteatoz durumu ile son başvurudaki kilo, bel evresi, VKİ, kan basıncı ve nabız, lipid profili, mikroalbuminüri, fundoskopi bulguları, açlık kan şekeri, kreatinin, AST, ALT, GGT, rik asit, OGTT (oral glukoz tolerans testi), son başvuruda lipid, hipertansiyon ve diyabet tedavisi, kontrol batın USG'lerinde hepatomegali ve hepatosteatoz durumu ile antihipertansif ilaç kullanılan ilaç sayısına bakıldı.

Kan Basıncı (KB) indirekt metodla, standart civalı sşingomanometre (Erkameter 3000) yardımıyla hasta 5 dakika oturur halde dinlendirilerek, son 1 saat içinde kafein ve tütün kullanımı olmaksızın, her iki koldan sırtı destekli dik şekilde oturur pozisyonda, 2 dakika aralarla alınan 3 ölçümün son ikisinin ortalaması alınarak ölçüldü.

Bel çevresi spina iliaca anterior superior üzerinden mezuro ile ölçüldü.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ);

$$\text{VKİ (VKİ)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{[\text{Boy (m)}]^2}$$

ADA 2004 ÖNERİLERİ:

Açlık Kan Şekeri (AKŞ) ; < 100 mg / dl Normal Glukoz Toleransı (NGT)
100-125 mg /dl Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)
126 mg / dl ve üzeri Diyabetes Mellitus (DM)

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 75 gr

< 140 mg / dl Normal Glukoz Toleransı (NGT)
140-199 mg /dl Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)
200 mg /dl ve üzeri Diyabetes Mellitus (DM)

Kan örnekleri en az 12 saatlik gece açlığı sonrası alındı. Biyokimyasal (glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K, mikroalbuminüri, kreatinin, AST, ALT, GGT, ürik asit), hormonal (insülin) parametreleri belirlenmiştir. Açlık kan glukozu (hekzokinaz metodu ile), total kolesterol (kolesterol esteraz metodu ile) Trigliserid, HDL-K (enzimatik kolorimetrik metod ile), LDL-K (Friedewal formülü ile) değerleri Abbott Aeroset Otoanalizörde çalışılarak saptandı. AST ve ALT (Fotometrik ayrıştırma metodu ile), GGT, ürik asit değerleri(enzimatik kolorimetrik metod ile) çalışılmıştır. Açlık insülin düzeyi ölçümleri ise Diagnostic Products Corporation (DPC) kiti kullanılarak (Kemülimünesan Immunoassay yöntemi ile) Immulite-1000 cihazında yapıldı. Hipertansif retinopati değerlendirmesi Keith-Wagener-Barker evrelemesine göre yapıldı, evre 2 ve üzeri hipertansif retinopati varlığı olarak değerlendirildi. Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) değerlendirmesi ekokardiyografi ve/veya teknik yetersizlikler nedeniyle EKG'de Sokolof-Lyon Kriterine göre yapıldı.

Sokolof-Lyon Kriteri: Aşağıdailerden herhangi biri LVH ile uyumludur.

1. Horizontal planda V1'deki S dalgası ile V5 veya V6'daki R dalgasının voltajları toplamının 35 mm üzerinde olması.
2. V5 veya V6'da > 26 mm R dalgasının olması.
3. I'de > 14 mm, aVL'de > 11 mm R dalgasının olması.

İnsülin direnci, HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance) formülü ile hesaplandı (51).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık Kan İnsülini (} \mu\text{U/ml) x Açlık Kan Glukozu (mmol/L)}{22,5}$$

24 saatlik idrarda mikroalbuminüri >30 mg/gün pozitif kabul edildi.

Elde edilen verilerin istatistiki analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13,0 programında değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin sonuçları ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında student-t testi ve Mann Whitney U, niteliksel verilerin ilişki analizlerinde Ki-kare(Pearson, Spearman korelasyon bağıntıları ile Mc Nemar ilişki testleri) kullanıldı.

Ultrasonografik inceleme, ATL 3000 veya Toshiba-nemio ultrasonografi cihazı ile 3,5 megahertz'lik konvax prob kullanılarak yapıldı. Batın USG'de hepatomegali, karaciğerin 150mm'nin üzerinde olması, hepatosteatoz evrelemesi ise, Grade 1; karaciğer parankiminde hafif ekojenite artışı, diyafragma ve intrahepatik damar kenarlarının normal olarak izlenmesi. Grade 2; karaciğer parankiminde orta ekojenite artışı, diyafragma ve intrahepatik damar kenarlarının ayırt edilmesinde hafif derecede zorluk. Grade 3; karaciğer parankiminde belirgin ekojenite artışı, diyafragma ve intrahepatik damar kenarlarının zayıf olarak görülmesi veya görülememesine göre sınıflandırıldı.

BULGULAR

Hipertansiyon tanısı ile izlenen, yaş ortalaması 54,1±11,0 yıl olan çalışma grubumuzdaki 141 hastanın 93'ü (% 66) kadın, 48'i (% 34) erkek idi. Araştırılan gruptaki hastaların % 24,8'inde diyabetes mellitus ve % 7'sinde kardiyovasküler hastalık eşlik ediyordu. Aile öyküleri incelendiğinde; % 32,6'sında hipertansiyon, % 11,3'ünde diyabetes mellitus, % 5,7'sinde erken yaşta koroner arter hastalığı, % 39'unun aile öyküsünde diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar birlikte saptanırken, % 11'inin soy geçmişine herhangi bir hastalık eşlik etmiyordu. Hastaların eğitim durumları; % 19,1'i okuryazar değil, % 55,2'si ilköğretim mezunu, % 22,7'si lise ve üzeri eğitim düzeyindeydi. Sigara kullanma alışkanlıklarına göre hasta sıklıkları % 70'i hiç sigara içmemiş, % 10'u sigarayı bırakmış ve % 20'si halen sigara içenler olarak sınıflanıyordu.

Hastaların HT ve Lipid polikliniğine ilk başvurularındaki antropometrik ölçümleri; ağırlıkları 51-113 kg (ort. 81,2±13,0), VKİ değerleri 22,4–47,6 kg/m² (ort. 32,4±5,3), bel çevresi ölçümleri 70–130 cm (ort. 100,9±10,6) olarak kayıt edildi. Almakta oldukları antihipertansif ilaç sayısı 0-6 (ort. 1,7±1,1), sistolik KB değerleri 90-228 mm/Hg (ort. 155,3 ±26,6), diyastolik KB değerleri 60-140 mm/Hg (ort. 94,9±15,0), 12 saatlik açlık sonrası alınan serum örneklerinde çalışılmış biyokimyasal ve hormonal tetkikler: glukoz düzeyleri 74-201 (ort. 106,9±20,7) mg/dl, insülin düzeyleri 1–67,6 (ort. 11,4±8) µU/ml, T-Kol değerleri 127–338 (ort. 215,7±43,9) mg/dl, trigliserid düzeyleri 31–628 (ort. 162,0±90,2) mg/dl, HDL–K değerleri 26–92 (ort. 46,8±10,7) mg/dl, LDL-K değerleri 50–239 (ort. 136,6±38,3) mg/dl, kreatinin düzeyleri 0,5–5,4 (ort.1,0±0,4) mg/dl, 24 saatlik idrardaki medyan mikroalbümin miktarları 17 mg/gün (0,7–684), AST 12–140 (ort. 26,0±17,2) IU/L, ALT 8–276 (ort. 30,5 ±30,9) IU/L, GGT 7–379 (ort. 42,9±51,1) mg/dl, ürik asit 2,3–39 (ort. 5,3±3,5) mg/dl idi.

Hastaların HT polikliniğine son başvurularında kaydedilen ağırlıkları 51–119 (ort. 80,12 ±12,8) kg, VKİ değerleri 22,4–45,9 (ort. 32,1±5,1) kg/m², bel çevresi ölçümleri 75–127 (ort. 98,2±10,6) cm, verilen antihipertansif ilaç sayısı 0-6 (ort. 2,6±1,0), sistolik KB değerleri 90–180 (ort. 132,0±15,3) mm/Hg, diyastolik KB değerleri 64–120 (ort. 82,6±9,9) mm/Hg, yine 12 saatlik açlık sonrası alınan serum örneklerinde çalışılan glukoz düzeyleri 70–155 (ort. 99,5±13,4) mg/dl, insülin düzeyleri 1,7–47,3 (ort. 11,2±6,8) µU/ml, T-Kol değerleri 129–396 (ort. 197,5±43,6) mg/dl, trigliserid düzeyleri 47–343 (ort.139,5±67,8) mg/dl, HDL-K değerleri 28–89 (ort. 49,88±13,0) mg/dl, LDL-K değerleri 41–287 (ort. 120,9±35,8) mg/dl, kreatinin düzeyleri 0,4–5,3 (ort. 0,9±0,4) mg/dl, 24 saatlik mikroalbüminüri miktarları 1–1569 (ort. 47,7±165,7) mg/gün, AST 11–136 (ort. 23,9±130) IU/L, ALT 8–259 (ort. 27,2 ±25,3) IU/L, GGT 8–292 (ort. 32,5±38,9) mg/dl, ürik asit 0,6–11,3 (ort. 5,4±1,7) mg/dl idi.

Hastaların başlangıç ortalama ağırlıkları 81,2 kg (kadınlarda 79,1 ve erkeklerde 85,2) iken son kontrollerinde ise 80,1 kg (kadınlarda 78,2 ve erkeklerde 83,9) idi (p=0,005), hastaların ağırlıklarında ort. -1,1 kg fark olması istatistik olarak anlamlı bulunsa dahi bu fark klinik açıdan önemli bulunmadı. Tedavi sonrası hastaların % 27,7'si kilo vermiş, % 12,1'i kilo almış, % 60'ı aynı kiloda kalmıştı (Tablo11).

Tablo 11: Hastaların genel verilerinin karşılaştırılması

İncelenen Veri (n=141)	Başvuru	Son Kontrol	p
Ağırlık (kg)	81,2±13,0	80,1± 12,8	<0,05
VKİ (kg/m ²)	32,5±5,3	32,1±5,1	AD
Bel Çevresi (cm)	101,0±10,6	98,2±10,6	<0,0001
Sistolik KB (mm/Hg)	155,3±26,6	132,0±15,3	<0,0000
Diyastolik KB (mm/Hg)	95,0±13,8	82,6±9,9	<0,0000
Antihipertansif ilaç sayısı	1,7±1,1	2,6±1,0	<0,0000

Bel çevresi başlangıç değerleri ort. 100,1±10,6 cm (kadınlarda 100,1 ve erkeklerde 102,8) iken son kontroldeki değerler ort. 98,2±10,6 cm (kadınlarda 97,3 ve erkeklerde 100,2) idi. Bel çevresinde ort. 2,5 cm 'lık incelmeye istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,0001$) klinik açıdan metabolik sendrom tanısı için santral obezite ölçütü hastalarda yinede pozitif kaldı.

Vücut kitle indeksleri (VKİ); başlangıç değerler ort. 32,5±5,4 kg/m²(kadınlarda 33,3 ve erkeklerde 30,8), ikinci değerler ort. 32,1±5,1 kg/m² (kadınlarda 33,0 ve erkeklerde 30,4) olup fark istatistik açıdan anlamlı ancak klinik açıdan önemli bulunmadı ($p<0,05$).

Başvurudaki sistolik KB değeri ort.155,3±26,6 mm/Hg iken son kontrolde ort. 132,0±15,3 mm/Hg olup 23 mm/Hg'lık azalma ($p<0,0000$), ilk ve son diastolik KB değerleri 95,0 ±13,8 mm/Hg'ye karşın 82,6±9,9 mm/Hg olup, 12 mm/Hg'lık azalma ile KB kontrolü istatistiksel olarak ileri derece anlamlı bulundu ($p<0,0000$).

KB kontrol altında olan ve olmayanlar arasında NAYKH bakımından başlangıç ($p=0,141$) ve son ($p=0,519$) değerler karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmadı.

Doksan üç kadın hastanın 68'i menapozal dönemde ve menapoz başlangıç yaşı ort. 46,1±5,1 idi. Menapozdaki hastaların başlangıç non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı değerlendirmesinde % 48,5'inde NAYKH mevcuttu. Bu hastaların tedavi sonrası değerlendirmesinde ise oran % 58,8'e bulundu. İzlem sonrası menapozdaki kadınlarda yağlı karaciğer hastalığı % 10,3 oranında artarken, menapozda girmeyenlerde de % 18 oranında artmış ancak bu farkların anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Menapoz, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığı bakımından fark yaratmazken ($p>0,05$), menapozu olmayanlarda yağlı karaciğer hastalığı sıklığında artış olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

Yaş gruplarına göre 40 yaş ve altında olan 16 hastanın yarısında başlangıçta non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı varken, ikinci değerlendirmede oran % 68,8'e yükseldi ($p=0,88$). Kırk yaş üstü olan toplam 125 hastanın ise başlangıçta % 48'inde hastalık varken çalışma sonunda oran % 51,2 bulunurken fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$), 40 yaş öncesi ve sonrası grupları arasında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığı bakımından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,19$).

DM'u olan 35 hastanın başlangıç sonografik değerlendirmesine göre % 57'sinde NAYKH varken tedavi sonunda ise yaklaşık %60'ında NAYKH hala mevcut ancak fark istatistik açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Hastalar, antihipertansif (AntiHT) tedavileri açısından incelendiğinde, ilk kontrolde 116'sı antihipertansif ilaç kullanıyordu, bunun 89'u ACEİ-ARB grubu, 27'side diğer antihipertansif ilaçlardı. Hastaların son başvurularındaki AntiHT tedavilerine bakıldığında,

sadece 5 hastaya AntiHT tedavi verilmezken 126 hastanın tedavisinde ACEİ-ARB vardı, hastalarda ACEİ-ARB kullanımının HT kılavuzlarındaki öneriler doğrultusunda anlamlı şekilde arttığı izlendi.

Tablo 12: NAYKH olan ve olmayan grupların başlangıç değerleri açısından karşılaştırılması (Yaş, Cinsiyet, Menapoz, Sigara ve HT süresi, KB düzeyleri, DM, Ürik Asit, TG, T-Kol, LDL-K düzeyleri açısından gruplar benzer idi)

NAYKH değerlendirme başvuru	NAYKH olmayan (n:73)	NAYKH olan (n:68)	P NAYKH (yok/var)
Yaş	53±11,5	55±10,5	0,410
Ağırlık(kg)	78±12,1	84±13,3	0,006
Belç (cm)	98±10,5	103±10,4	0,010
VKİ (kg/m2)	31±5,0	34±5,4	0,004
HT süre (yıl)	6±6,1	8±7,6	0,338
İlk SKB(mm/Hg)	153±25,6	157±27,8	0,699
İlk DKB(mm/Hg)	93±12,7	96±17,1	0,831
Trigliserid(mg/dl)	145±71,8	179±104,2	0,073
HDL-Kol(mg/dl)	49±11,8	44±8,8	0,006
T-Kol(mg/dl)	220±43,7	210±43,9	0,201
LDL-Kol(mg/dl)	141±40,0	131±36,1	0,170
AKŞ(mg/dl)	102±16,6	111±23,8	0,011
İnsulin(µU/ml)	11±9,5	14,±9,0	0,038
HOMA	3±2,4	4±2,7	0,011
AST(IU/L)	25±21,0	27±12,3	0,016
ALT(IU/L)	28±36,6	33±23,5	0,003
GGT(IU/L)	36±36,3	51±63,2	0,032
Ürik Asit(mg/dl)	5±1,3	6±4,9	0,088

Tablo 13: NAYKH olan ve olmayan grupların son kontrol değerleri açısından karşılaştırılması

NAYKH değerlendirme son kontrol	NAYKH olmayan (n:66)	NAYKH olan (n:75)	P NAYKH (yok/var)
Yaş	55±11,5	53±10,5	AD
Ağırlık 1 (kg)	78±12,6	84±13	0,024
Ağırlık 2 (kg)	77±11,4	83±13,5	0,011
Belç (cm)	99±9,9	103±10,9	0,022
Belç 2 (cm)	95±10	101±10	0,001
VKİ (kg/m2)	31±5,2	34±5,2	0,003
VKİ 2 (kg/m2)	30±4,7	34±5,1	0,001
İlk SKB(mm/Hg)	159±29,3	152±23,8	AD
İlk DKB(mm/Hg)	97±16,4	93±13,5	AD
Son SKB(mm/Hg)	131±16	133±14,9	AD
Son DKB(mm/Hg)	81±10,4	84±9,4	AD
Trigliserid(mg/dl)	144±72,6	177±101,4	AD
Trigliserid 2(mg/dl)	125±60,7	152±71,6	0,019
HDL-Kol(mg/dl)	49±12,3	45±8,9	AD
HDL-Kol 2(mg/dl)	50±13,6	49±12,6	AD
T-Kol(mg/dl)	217±47,3	215±41	AD
T-Kol 2(mg/dl)	188±40,3	206±45	0,017

LDL-Kol (mg/dl)	140±41,8	134±35	AD
LDL-Kol 2(mg/dl)	115±30,8	126±39,3	AD
AKŞ(mg/dl)	103±15,8	109±24,1	AD
AKŞ 2(mg/dl)	97±13,3	102±13,3	0,023
İnsulin(µU/ml)	10±5,8	15±10,9	0,015
İnsulin 2(µU/ml)	9±4,6	14±8,8	0,000
HOMA	3±1,5	4±3,1	0,019
HOMA 2	2±1,1	4±2,4	0,000
AST(IU/L)	23±17	29±17,2	0,003
AST 2(IU/L)	21±6,8	27±16,3	0,008
ALT(IU/L)	26±35,5	35±26	0,000
ALT 2(IU/L)	21±12,9	33±31,8	0,000
GGT(IU/L)	29±30,2	54±60,7	0,000
GGT 2(IU/L)	24±24,3	40±47,3	0,000
Ürik Asit(mg/dl)	5±1,6	6±4,6	0,025
Ürik Asit 2(mg/dl)	5±2,0	6±1,4	0,015

NAYKH olma durumu kilo fazlalığı, bel çevresi artışı, HDL-K'de azalma, LDL-K'de artış, insülin yüksekliği (dolayısıyla HOMA değerinin yüksek olması), KCFT'deki yükselmelere paralel olarak artış göstermektedir.

Metabolik sendrom tanısı koyulabilmesi için gereken kan basıncı, bel çevresi, açlık kan şekeri, trigliserid ve HDL-K değerleri bilinen 141 hastamızda metabolik sendrom varlığı iki farklı kriterler kümesine göre incelendi. NCEP ATP III kılavuzuna göre hastaların % 80,1'i metabolik sendrom tanısı alırken, IDF 2005 görüş birliği Avrupa etnik kriterlerine göre ise % 82,2'sinde metabolik sendrom varlığı tanımlanmaktaydı. ATP III kılavuzu ve IDF 2005 görüş birliği kriterlerine istinaden tanı koyulan metabolik sendrom varlığına göre hasta dağılımı tablo 14'de belirtilmektedir. Söz konusu her iki kriterler setine göre de, metabolik sendrom kadınlarda, erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla oranda bulunmaktaydı (p<0,001).

ATP III metabolik sendrom grupları arasında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı dağılımı bakımından fark başlangıç (p=0,006) ve son (p=0,001) anlamlıdır. NAYKH metabolik sendromu olmayanların % 25'inde, metabolik sendromu olanlarda ise % 54 oranda gözlenmiştir. Metabolik sendromu olmayanların % 25'inde NAYKH varken, metabolik sendromu olanların % 60'ında NAYKH görülmektedir. metabolik sendromu olanlarda NAYKH görülme olasılığı yaklaşık 3 kat daha fazladır. IDF, metabolik sendrom olan ve olmayanlar arasında da NAYKH dağılımı bakımından başlangıç (p=0,177) ve son (p=0,310) değerlerde anlamlı fark yoktur.

Farklı metabolik sendrom (MS) tanı setleri (NCEP ATP III ve IDF 2005) ile kendi hasta grubumuzda (141 kişide) NAYKH varlığı açısından ATP III ile tanı konulan MS'lu hasta

sıklığı arasında fark anlamlı bulunurken ($p=0,006$), IDF 2005'e göre ise fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 14; NCEP ATP III Kılavuzu ve IDF 2005 Görüş Birliğine Göre Metabolik Sendrom Varlığı Dağılımı

Metabolik Sendrom	NCEP ATP III Kılavuzu		IDF 2005 Görüş Birliği	
	N(Sayı)	Frekans(%)	N(Sayı)	Frekans(%)
Yok	28	19,9	25	17,8
Var	113	80,1	116	82,2
Toplam	141	100,0	141	100,0

Bu hastaların NAYKH açısından değerlendirildiğinde kullanılan antihipertansif ilaçlar arasında ilaç gruplarına göre fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

141 hastanın % 71'inde dislipidemi mevcut olup, bu hastaların % 38'i statin tedavisi, % 18'i fibrat tedavisi, % 2'sinde tedavide statin ile fibrat birlikte kullanılıyordu. Dislipidemi hastaları arasında başlangıç ($p=0,242$) ve son ($p=0,843$) non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı dağılımı bakımından fark anlamlı bulunmadı. Statin kullanan ve kullanmayanlar arasında da başlangıç ($p=0,523$) ve son ($p=0,633$) değerlendirmede fark anlamlı bulunmadı. Son değerlere göre NAYKH dislipidemi açısından değerlendirildiğinde, NAYKH olan ve olmayan iki grup arasında t-testi kullanılarak yapılan karşılaştırmada NAYKH olmayan gruptaki hastalarda son T-Kol değerleri birinci değerlerin % 10' u kadar azalma göstermiştir.

NAYKH olan ve olmayan gruplarının karşılaştırmalarda T-Kol ($p<0,0001$) ve LDL-K ($p<0,0001$) ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmıştır, NAYKH olmayan grupta T-Kol (% 10 azalma) ve LDL-K (% 12 azalma) değerlerinde başlangıca göre daha çok azalma olmuştur. NAYKH olmayanlarda dislipidemi tedavisinde daha iyi neticeler alınmıştır. NAYKH olmayan hasta grubunda T-Kol ve LDL-K değerlerinde anlamlı azalma varken, trigliserid değerlerinde % 5,3'lük azalma gözlenmişse de bu fark NAYKH açısından anlamlı bulunmamıştır. HDL-K için % 3'lük artış vardı ve bu değerlerdeki fark anlamlı olarak bulundu ($p=0,0004$).

Hastaların başlangıç ve son laboratuvar tetkiklerinde bakılan AST, ALT, GGT ile mikroalbuminüri değerlendirmesinde başlangıç ve tedavi sonrası karşılaştırmada fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

AKŞ'ne göre yapılan sınıflamada DM, IGT, NGT'li hastalarda kan şekeri regülasyonu daha iyi olmasına rağmen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında artış görülmüştür.

Tablo 15; Hastaların biyokimya verilerinin karşılaştırılması

İncelenen Veri (n=141)	Başvuru	Son Kontrol	p
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	106,9±20,7	99,5±13,4	<0,0001
İnsulin (μ U/ml)	11,4±8,0	11,2±6,8	AD

Total kolesterol (mg/dl)	215,7±43,9	197,5±43,6	<0,0001
Trigliserid (mg/dl)	162,0±90,2	139,5±67,8	0,0002
HDL-kolesterol (mg/dl)	47,4±11,3	49,9±13,0	0,0004
LDL-kolesterol (mg/dl)	136,6±38,3	120,9±35,8	<0,0001
Kreatinin (mg/dl)	1,0±0,4	0,9±0,4	0,01
Mikroalbuminüri(mg/gün)	53,5±106,7	47,7±165,7	AD
AST (IU/L)	26,0±17,2	23,9±13,0	AD
ALT (IU/L)	30,5±30,9	27,2±25,3	AD
GGT (mg/dl)	42,9±51,1	32,5±38,9	0,004
Ürik Asit (mg/dl)	5,3±3,5	5,4±1,7	AD

ss; standart sapma, AD; anlamlı değil

93 kadın hastanın başlangıç non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı değerlendirmesinde % 47,3'ünde NAYKH mevcuttu, % 52,7'sinde ise hastalık yoktu, uygulanan tedavi sonrasında NAYKH oranının % 57'ye yükseldiği görüldü.

48 erkek hastada ise başlangıç non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı değerlendirmesinde hastaların yarısında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı mevcuttu, tedavi sonrasında hastalık % 45,8'e geriledi. İlk ve son NAYKH durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamasına rağmen kadınlarda hepatosteatoz oranı % 9,7 oranında artmış iken, erkeklerde hepatosteatoz oranı % 4,2 azalmıştı.

TARTIŞMA

Çalışmamız da, diyet ve egzersiz tedavisi non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda antidiyabetik, dislipidemik, antihipertansif tedaviden farklı bulunmamıştır, bu tedaviler arasında da NAYKH'nın gerilemesi açısından fark görülmemektedir.

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) uzun süre selim seyirli bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Ancak literatürde yayınlanan vakaların ve bu konuda yapılan çalışmaların artması ile, günümüzde aslında selim bir hastalık olmadığı ve hastaların bir kısmının da siroza ilerleyebildiği kabul edilmektedir (39). Doğal seyri halen tam olarak bilinmemektedir.

Doğal seyrinde siroza ilerleyebileceğinin bilinmesi, NAYKH'da tedavi konusunu gündeme getirmiştir. Özellikle aminotransferaz yüksekliğinin eşlik ettiği vakaların diğerlerinden farklı bir seyir gösterdiği bilinmemesine rağmen, aminotransferaz yüksekliği tespit edilen vakalarda hekimler kendilerini tedaviye başlamaya zorlamaktadır. Diyet ve egzersiz ile kilo vermenin dışında, bu konuda çok değişik ilaçlar kullanılmıştır. Antidiyabetikler, lipid düşürücü ajanlar, antioksidanlar ve hepatoprotektif ajanlar da denenmiştir (40,41). Ancak, günümüzde etkin olduğu kabul edilen bir ilaç yoktur.

Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığının en önemli sebepleri; obezite, tip 2 diyabet ve dislipidemidir. Patogenezde insülin direnci de önemlidir. Bu nedenle, literatürde insülin direncini düzelttiği bilinen ilaçların NAYKH'daki etkinliğini değerlendiren çalışmalara sıklıkla rastlanmaktadır (42,43). Çalışmaların çoğunda az sayıda hasta yer alırken, tedavi yanıtı da genellikle histolojik kontrol yapılmadan değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, antihipertansif, antidiyabetik, dislipidemik tedavi sonrası ve diyet ile egzersizin, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. Bu hastaların bir miktar kilo kaybı olmasına rağmen ve VKİ'leri tedavi sonrasında özellikle erkeklerde başlangıç değerlerine göre azalmasına rağmen yağlı karaciğer hastalığı açısından fark anlamlı tespit edilmemiştir. Bunun sebebi kilo vermede hedeflenen değerlere ulaşamamasıdır.

Doksan bir hastayla Conjeevaram HS ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise ATP III kriterlerine göre MS tanısı konulan 31 hasta seçilmiş ve bu hastalarda diğerlerine göre NAYKH'nın daha sık görüldüğü histolojik inceleme yapılarak tespit edilmiştir yine bu hasta grubunda HOMA indeksi ve kadın cinsiyetin NAYKH ile beraberliğine dikkat çekilmiştir (50). Bizim çalışma grubumuza alınan hastalarda da NCEP ATP III kriterleri ile % 80,1 ve IDF 2005 ile % 82,2 hastada MS tanısı konulmuş her iki kriterler setine göre, metabolik sendrom kadınlarda, erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla oranda bulunmuştur ve NAYKH dağılımı bakımından incelendiğindeyse NCEP ATP III kriterlerine göre MS grupları arasında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı dağılımı bakımından değerlendirmede fark anlamlı iken IDF 2005'e göre metabolik sendrom olan ve olmayanlar arasında da NAYKH dağılımı bakımından anlamlı fark yoktur. IDF 2005'e göre MS'luların daha düşük riskli hastaların da ilavesiyle heterojen bir grup oluştuğu düşünülürse NAYKH açısından farkın anlamlı bulunmaması doğal karşılanmalıdır.

NAYKH'daki ALT aktivitesine MS, obezite, insülin rezistansının katkısını belirlemek için yapılan bir başka çalışmada ultrasonografi ile NAYKH tanısı konulan 3091 vaka çalışmaya alınmış, tüm bu vakalarda MS kriterleri, antropometrik parametreler, açlık insülin düzeyleri, CRP, ALT düzeyleri ölçülmüştür. İleri yaş, erkek cinsiyet, açlık kan şekeri, trigliserid, insülin, CRP düzeylerindeki artış, bel çevresi, VKİ, diastolik kan basıncındaki yükseklik ile HDL-K değerindeki azalmanın ALT aktivitesinde artmaya neden olduğu bu durumda NAYKH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (51). Bizim çalışmamızda yapılan değerlendirme, tedavi sonrasında gözlenen serum AST, ALT, ürik asit ile 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri düzeylerindeki değişiklikler NAYKH açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından değerlendirme için daha fazla hasta sayısına ihtiyaç vardır.

Karaciğerlerinde yağlanma olan obez 15 hastada diyet ile egzersizin enzim düzeylerinde ve karaciğerdeki yağlanma oranlarında anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (44). Bu çalışmada, VKİ tedavi sonrasında anlamlı olarak azalırken, kontrol grubunda azalmamıştır. Hayvan çalışmalarının sonucu da buna benzerdir. Obez sıçanlarda yapılan bir çalışmada, düşük kalorili diyet ile ALT düzeylerinde ve histolojik olarak yağlanmada belirgin bir azalma görülürken, inflamasyonda gerileme saptanmamıştır (45). Literatürde vaka kontrollü geniş serili olan çalışmalar olmamasına rağmen NAYKH tedavisinde diyet ile egzersiz önerilmektedir (46).

Tetri-Neuschwander ve ark.'nın (43) bir grup antidiyabetik ile yaptığı çalışmada VKİ'lerinde tedavi sonrası (ort. 36.4 kg/m²), tedavi öncesi (ort. 34.1 kg/m²) değerlere göre artmıştır, buna benzer farklı tedavi modaliteleri ile yapılmış çalışmalarda mevcuttur (47). Bu çalışmalarda diyabetik hasta oranı yüksektir, bizim çalışmamızda ise % 24 hastada diyabet mevcuttu. Genellikle, uygulanan antidiyabetik ilaçlar ile kalori kaybının azalması (özellikle idrar ile glukoz kaybı), diyet ayarlaması olmaz ise kilo alımı ve VKİ'de artış ile birlikte olmaktadır. Bu durum, risk faktörlerinden biri olan VKİ'yi etkilediğinden dolayı, ilaç etkinliğini değerlendirmek için de engel olabilir. Başlangıç ve son non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının değerlendirmesinde VKİ'lerin tedavi sonrasında anlamlı oranda değişmemesi, bize diyet ile egzersizin ilaçlarla uygun olarak karşılaştırma olanağını tanıdığına inanıyoruz. Bazı çalışmalarda ise hastaların VKİ'leri tedavi sonrasında değerlendirilmemiştir (48). İlaç etkinliğinin bu tip çalışmalar ile değerlendirilebilmesi de tartışmaya açıktır.

İpekçi ve ark. da (49) NAYKH hastalarında ALT düzeylerinin dalgalanma gösterdiğini ve serum ALT düzeyleri ile tedaviye yanıtı doğru olarak değerlendirilemeyeceğini iddia etmektedirler. Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda bunu destekler niteliktedir. Tedavi sonrasında ultrasonografik değerlendirmede, yağlanma ve diğer histolojik bulgular serum ALT düzeyleri ile korelasyon göstermemektedir. Bundan dolayı, eğer NAYKH'lı hastalarda bir ilaç etkinliği araştırılacak ise, diğer risk faktörlerinin değişmemesini sağlamalı ve mümkünse etkinliği (hasta onayı alınan hastalarda ilaç tedavisi uygulayarak) histolojik bulgular ile değerlendirilmelidir. Ancak, NAYKH'nın doğal seyrinin hızlı olmaması ve hastaların genellikle asemptomatik olması nedeniyle, bunu başarmak zor görülmektedir. Bizim çalışmamızda da, tedavi öncesinde ve sonrasındaki ultrasonografik değerlendirme kişisel deneyim ve gözleme bağlı olduğu için subjektif bir değerlendirme olarak yapılmıştır. Histolojik olarak yapılan değerlendirmelerin daha güvenilir olduğu görüşündeyiz.

Bizim çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif başlangıçlı, randomize kontrollü çalışma planlanmamış olmasıdır. Hernekadar, önerilen terapötik hedeflere ulaşılmış olmasına

rağmen NAYKH açısından başlangıca göre fark anlamlı bulunmamıştır. Terapötik hedefler açısından toplam risk azaltılmıştır, buna rağmen NAYKH sıklığı ve evresinde gerileme sağlanamamıştır. Çalışmamız NAYKH tedavisinin etkin olup olmadığına yönelik planlanmadığından bu soruya bu şartlarda cevap verilmesi mümkün değildir, ancak çalışmamız NAYKH açısından farklı etyolojik faktörlerinde rol oynayabileceğini de öngörmenin gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, NAYKH'lı hastalarda diyet ile egzersiz tedavisi ile diyabet, dislipidemi, hipertansiyon tedavileri arasında hedefler açısından farklılık bulunmamaktadır, temel olarak hastanın kilo vermesi, egzersiz yapılması ile söz konusu hastalıklar içinde ortak faydalar sağlanmaktadır. Hastalarda kan basıncı, dislipidemi, diyabet kontrolü sağlanmasına rağmen klinik olarak NAYKH'nın geriletilmesinde başarılı olunamamaktadır. Bu nedenle farklı etyolojik faktörlerde araştırılmalı ve bu sebeplere yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi için bu konuda geniş hasta gruplarını içeren, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması (NAYKH) toplumda % 10-24 oranında görülmektedir. Bu hastalığın, karaciğerde basit yağlanma ile başlayıp steatohepatite, fibroza ve en son siroza kadar ilerleyebileceği günümüzde kabul edilmektedir.

Obezite, tip 2 diyabet ve dislipidemi etyolojide önemlidir. NAYKH'nın patogenezinde pek çok faktör tespit edilmiştir. Tedavide, egzersiz ve metabolik durumun düzeltilmesi glisemi ve hiperlipidemi kontrolü önerilir. Günümüzde NAYKH tedavisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Diyet, yaşam şekli değişikliği ile kilo verilmesinin yanında antihipertansif, antidiyabetik, dislipidemik tedavi sonrası bazı çalışmalarda kısmi histolojik düzelmelerin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, NAYKH'da ve diyet ile egzersiz ile beraber antihipertansif, antidiyabetik, dislipidemik tedavi sonrası hepatosteatoz etkinliği değerlendirildi.

Çalışma kapsamına Şişli Etfal Hastanesi Hipertansiyon polikliniğine başvuran ve en az 6 aydan beri karaciğer enzim düzeylerinde (aminotransferazlarda) yükseklik bulunan, viral ve otoimmün göstergeleri negatif ve yapılan karaciğer ultrasonografisinde yağlanma tespit edilen

141 hasta alındı. Hastalara hastalıklarına yönelik medikal tedavileri yanında diyet ve egzersiz yaklaşık 12 ay süre ile verildi. Hastalar belirli periyotlarda polikliniğimizde izlendi. Başlangıç ve son kontrol değerlendirmelerindeki batın USG'lerinde karaciğerdeki yağlanma dereceleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan, 141 hastanın yaş ortalaması 54,1 ±11,0 yıl idi. Hastaların 93'ü (% 66) kadın, 48'i (% 34) erkek idi. Araştırılan gruptaki hastaların % 24,8'inde diyabetes mellitus ve % 7'sinde kardiyovasküler hastalık eşlik ediyordu.

Hastaların tedaviye yanıt oranları, batın USG'lerinde karaciğerdeki yağlanma dereceleri düzeylerine ve laboratuvar verilerine bakılarak değerlendirildi.

Sonuç olarak, diyet ile egzersiz tedavisi NAYKH'lığı olan hastalarda antidiyabetik, dislipidemik, antihipertansif tedaviden farklı değildir, yanıt oranları istatistiksel olarak anlamlı olmamaktadır. Antidiyabetik, dislipidemik, antihipertansif tedavileri arasında da fark görülmemektedir. Hastalarda kan basıncı, dislipidemi, diyabet kontrolü sağlanmasına rağmen bu durumun NAYKH kontrolünde yeterli olmaması nedeniyle farklı etyolojik faktörlerde araştırılmalı ve bu sebeplere yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1.ThalerH.Die Fettleber und ihre pathogenetischeBeziehung zur Leberzirrhose. Virchows Arch (A) 1962; 335-180.
- 2.Ludwig J,Viggiano TR, Mc Gill DB et al.Non alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55:434-8.
- 3.Bruno T.Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Semin Liver Dis 2001; 21:3-16.
- 4.Bruno EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2467-2474.
- 5.Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 1997;126:137.
- 6.Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990;12:1106.
- 7.Falchuk KR, Fiske SC, Haggitt RC et al. Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. Gastroenterology 1980;78:535.

8. Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Lo lacono O et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33:716.
9. Gilinsky NH, Briscoe GW, Kuo C-S. Fatal amiodarone hepatotoxicity. *Am. Gastroenterol* 1988; 83:161.
10. Shin JH et al. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in non alcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2006 Dec;55(12):1604-9.
11. Davies RJ, Saveryinuttu SH, Followfield M. Paradoxical lack of ultrasound attenuation with gross fatty changes in the liver. *Clin Radiol* 1991; 43:393.
12. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T et al. Fatty liver- an additional and treatable feature of the insuline resistance syndrome. *Q J Med* 1999;92:7.
13. Hsieh SD, Yoshinaga H. Is there any difference in coronary heart disease risk factors and prevalence of fatty liver in subjects with normal body mass index having different physics *Tohoku J Exp Med* 1995;117:223.
14. McCaughan G W. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis(NASH) post liver transplantation. *Liver Transplant Surgery* 1997;3:683.
15. Angulo PA. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221.
16. Rozendal P, Biava C, Spencer H et al. Liver morphology and function tests in obesity and during total starvation. *Am J Dig Dis* 1967; 12:198.
17. Drenick EJ, Simmons F, Murphy J. Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets, and small bowel bypass. *N Eng J Med* 1970;282:829.
18. Powell EE, Graham W, Looksley E et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of 42 patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74.
19. Diehl AM, Goodman Z, Ihsak KG. Alcohol-like liver disease in nonalcoholics- a clinical and histologic comparison with alcohol- induced liver injuries. *Gastroenterology* 1988; 95:1056.
20. Cairns SR, Peters TJ. Biochemical analysis of the hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects. *Clin Sci* 1983; 65:645.
21. Kissebach AH, Alfarsi S, Adaams PW et al. Transport kinetics of plasma from fatty acids, very low density lipoprotein triglycerides and apoprotein in patients with hypertriglyceridemia: effects of 2,2-dimethyl, 5-(2,5-xylyloxy) valeric acute therapy. *Diabetologia* 1976;24:199.
22. Kesaniemi YA, Grundy SM. Influence of gemfibrocil and clofibrate on metabolism of cholesterol and plasma triglyceride in man. *J Am Med Assoc* 1984; 251:2241.

23. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non alcohol induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23:1464.
24. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrocil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:384.
25. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin- deficient mice. *Nat Med* 2000; 6:998.
26. Battle EH, Hespeneiden EE, Caldwell SH. Pilot study of troglitazone(Rezulin) for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;28: A403.
27. Gulbahar O, Karasu ZA, Ersoz G et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000; 118:A1444.
28. Mc Cullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34: 255.
29. Ludwig J, Mc Gill DB, Lindor KD, Review: Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:398-403.
30. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Bunchman AL, Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000; 32:3-10.
31. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:733-9.
32. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, Mc Cullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-9.
33. Satman I, Yilmaz T, Sengul A et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TUR-DEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
34. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BP, Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107: 1103-9.
35. Batman PA, Scheuer PJ. Diabetic hepatitis preceding the onset of glucose intolerance. *Histopathology* 1985;9:237-43.
36. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19:221-9.
37. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
38. el-Hassan AY, Ibrahim EM, al-Mulhim FA, Nabhan AA, Chammas MY. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 1992;65: 774-8.

39. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of non-alcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-140.
40. Day CP. Management and future targets in NAFLD. *EASL* 2003
41. Laurin J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcoholic-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-1467.
42. Marchesini G, et al. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-894.
43. Tetri-Neuschwander BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- γ ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-1017.
44. Ueno T, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hep* 1997;27:103-107.
45. Fan J-G, Zhong L, Xu Z-J, et al. Effects of low calorie diet on steatohepatitis in rats with obesity and hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2003;9(9):2045-2049.
46. Alba ML, Lindor K. Review article: non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:977-986.
47. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2485-2490.
48. Caldwell SH, et al. A pilot study of thiazolidinedione, troglitazone, in non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519-525.
49. Ipekci SH, Basaranoglu M, Sonsuz A. The fluctuation of serum levels of aminotransferase in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 18(10):1220-1221.
50. Conjeevaram HS et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct; 101(10): 2247-53.
51. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985) homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.

