

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP AKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**NONALKOLİK STEATOHEPATİTLİ HASTALARDA DİSPEPTİK
YAKINMALAR NEDENİYLE PROTON POMPA İNHİBİTÖR
KULLANIMININ ETKİLERİNİN GÖZLENMESİ**

Dr. Nurhan ÖNAL KALKAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK

VAN - 2012

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**NONALKOLİK STEATOHEPATİTLİ HASTALARDADİSPEPTİK
YAKINMALAR NEDENİYLE PROTON POMPA İNHİBİTÖR
KULLANIMININ ETKİLERİNİN GÖZLENMESİ**

Dr. Nurhan ÖNAL KALKAN
UZMANLIK TEZİ

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

.../.../...

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlığı eğitimim sırasında kendilerinden her konuda istifade ettiğim ve tezimin hazırlanmasında büyük yardımlarını gördüğüm tez danışman hocam Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK'e bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim ve uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan hocalarım Doç. Dr. Cengiz DEMİR, Doç. Dr. Yasemin USUL SOYORAL, Yrd. Doç. Dr. Murat ATMACA, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Cumhur DÜLGER, Yrd. Doç. Dr. Ramazan ESEN, Yrd. Doç. Habib EMRE, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin BEĞENİK, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASLAN'a asistanlığım boyunca gösterdikleri sabır ve desteğini esirgemeyen eşime ve aileme, eğitimim boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter ve personelimize teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Nurhan Önal Kalkan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğerin Anatomisi	2
2.2. Karaciğerin Histolojisi	3
2.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	6
2.3.1. Tanım	6
2.3.2. Epidemiyoloji ve Prevalans	7
2.3.3. Etiyoloji	7
2.3.4. Histopatoloji	8
2.3.5. Patogenez	13
2.3.6. Klinik özellikler ve Labaratuar verileri	27
2.3.7. Tanı	29
2.3.8. Tedavi	31
2.4. Proton Pompa İnhibitörleri	34
2.4.1. Endikasyonları	34
2.4.2. Farmakolojik Özellikler	34
2.4.3. Farmakokinetik Özellikleri	35
2.4.4. Yan Etkileri	37
2.4.5. İlaç Etkileşimleri	37
2.4.6. Doz Önerisi	38
3. MATERYAL VE METOD	39
4. BULGULAR	40
4.1. Tüm Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişimleri	40
4.2. Diyet Uygulanan Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerleri	42
4.3. Diyet ve Proton Pompa İnhibitörü Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerleri	43
4.4. Diyet ve Diyet+ PPI Tedavisi Altındaki Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuar Değerleri Arasındaki Farkların Karşılaştırması	43
4.5. Gruplar Arası Karşılaştırmalar	47

5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ.....	64
7. KAYNAKLAR.....	65

KISALTMALAR

RES	: Retikulo endotel sistem
TNF	: Tümör nekrozis faktör
İL	: İnterlökin
HSH	: Hepatik stellat hücreler
NAYKH	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	: Nonalkolik steatohepatit
AKH	: Alkolik Karaciğer hastalığı
PPAR-α	: Peroksizomal Proliferators-activated Reseptör-alfa
NFκ-β	: Nükleer Faktör Kappa-Beta
IR	: İnsülin direnci
APO B	: Apolipoprotein B
TG	: Trigliserid
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
IRS_1	: İnsülin reseptör substrate -1
PAI_1	: Plasminojen aktivatör inhibitör_1
ATP	: Adenozintrifosfat
AMP	: Adenozinmonofosfat
TPN	: Total parenteral nutrisyon
MAP	: Mitojen aktive protein
SYA	: Serbest yağ asitleri
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
Ca	: Kalsiyum
FFA	: Serbest yağ asitleri
IκK-β	: İnhibitör Kappa Kinaz-Beta
TDFB_1	: Transforming growth factorbeta-1
CTGF	: Bağ doku büyüme faktörü
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
QUICKI	: Quantitative sensitivitycheck index
HOMA	: Homeostasis model assessment
IRS	: İnsülin Reseptör Substratları

ATP III	: The National Education Program's Adult Treatment Panel III Report
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
NEFA	: Yağ dokusu kitlesinden esterifiye olmayan yağ asitler
AST	: Aspartat Transaminaz
ALT	: Alanin Transaminaz
GGT	: Gamaglutamil transferaz
HFE	: Hemokromatozis
ANA	: Antinökleer antikor
ASMA	: Antidüzkas antikor
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
VKİ	: Vücut kitle indeksi
NIDDM	: İnsülin bağımlı olmayan diyabet mellitus
ALP	: Alkalen fosfataz
SHBG	: Seks hormon bağlayan globulin
USG	: Ultrasonografi
AKŞ	: Açlık kan şekeri
HBA1C	: Hemoglobin A1c
PPI	: Proton pompa inhibitörleri
KC	: Karaciğer

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Nonalkolik Steatohepatit Etiyolojisi.....	8
Tablo 2. Primer ve Sekonder NASH ile İlişkili Durumlar	9
Tablo 3. NASH’de Görülen Histopatolojik Lezyonlar.....	12
Tablo 4. NASH Lezyonlarının Derece ve Evrelendirilmesi	13
Tablo 5. Steatohepatit Patogenetik Mekanizması.....	18
Tablo 6. Semptom ve Bulguları	28
Tablo 7. Alkolik ve Non Alkolik Steatohepatit LaboratuarBulguları	29
Tablo8. Klinik Çalışmalarda NASH Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	31
Tablo9. Sık kullanılan PPI’ların Farmakokinetik Özellikleri	35
Tablo10. Diğer İlaçlarla PPI’ların Etkileşimi	38
Tablo 11. Özelliklerin Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Sonuçları	40
Tablo 12. Diyet Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Farklarına Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Sonuçları	42
Tablo 13. Diyet+PPI Kullanan Hasta Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Farklarına Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Sonuçları	43
Tablo 14. Diyet ve Diyet + PPI Tedavisi Altındaki Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuar Değerleri Arasındaki Farkların Karşılaştırma Tablosu.....	44
Tablo 15. Diyet grubunda Değişkenlerin Tedavi Öncesi değerleri arasındaki Pearson Korelasyon katsayıları	56
Tablo16. Diyet Grubunda Değişkenlerin Tedavi Sonrası Değerleri Arasındaki Pearson Korelasyon Katsayıları	57
Tablo 17. Diyet+PPI grubunda Değişkenlerin Tedavi Öncesi Değerleri Arasındaki Pearson Korelasyon Katsayıları	58
Tablo 18. Diyet+PPI grubunda Değişkenlerin Tedavi Sonrası Değerleri Arasındaki Pearson Korelasyon Katsayıları	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil1. NASH Patogenetik Mekanizması	14
Şekil 2. Karaciğer Hücresinin Yağlanma Yolları.....	15
Şekil 3. Steatohepatit ve İlerleme.....	16
Şekil 4. Nonalkolik Steatohepatit ve Fibrozis Patogenezi	19
Şekil 5. Bazı PPI'ların Farmakolojik Yapıları	36

ÖZET

NONALKOLİK STEATOHEPATİTLİ HASTALARDA DİSPEPTİK YAKINMALAR NEDENİYLE PROTON POMPA İNHİBİTÖR KULLANIMININ ETKİLERİNİN GÖZLENMESİ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) son yıllarda en sık görülen karaciğer hastalığı olması nedeni ile büyük önem kazanmıştır. NAYKH basit bir karaciğer yağlanması nonalkoliksteatohepatit (NASH), fibrozis ve sonunda karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilen geniş bir hastalık grubunu içermektedir. Son yıllarda NAYKH ve onun ciddi formu olan NASH'in patogeneğinde insülin direnci ile yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. İnsülin pankreasın beta hücreleri tarafından salgılanan anabolizan bir hormondur. Gastrinin pankreas beta hücrelerinden insülin salgısını arttırıcı etkisi bilinmektedir. Biz bu çalışmada Proton pompa inhibitörlerinin hipergastrinemi yaparak insülin direnci ve hepatosteatoz üzerine etkilerini gözlemlemeyi amaçladık. Çalışmaya steatohepatit tanısı konan 42 hasta dahil edildi. 42 hastadan 17 tanesi sadece diyet tedavisi ile 25 tanesi ise eşlik eden dispeptik şikayetleri nedeni ile diyet+PPI tedavisi ile 2 ay boyunca takip edildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Sadece diyet tedavisi ile takip edilen olgularda tedavi sonrasındaki: total kolesterol (p:0,009), LDL (p:0,007), kilo (p:0,004), bel çevresi (p:0,006), BMİ (p:0,026) ve USG (P:0,003) değerlerindeki düşüş anlamlı olarak azaldı. PPI+Diyet alan hastaların tedavi sonrasındaki ALT (p:0,005), AST (p:0,009), total kolesterol (p:0,020), LDL (p:0,031), bel çevresi (p:0,008) ve USG (p:0,001) değerlerindeki düşüş anlamlıydı. Diyet grubunda 2 aylık tedavi sonrasında ortalama HOMA-IR daki artış, diyet+PPI grubundaki HOMA-IR artışından fazla olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,02).

Sonuç olarak diyet tedavisine eklenmiş 2 aylık Pantoprazol tedavisinin steatohepatitli hastalarda insülin direncinde artış yapmadan, karaciğer enzimlerinde anlamlı düzelmeler sağladığı gözlemlendi.

ABSTRACT

OBSERVATION OF PROTON PUMP INHIBITOR USE DUE TO DISPEPTIC COMPLAINTS IN NON ALCOHOLIC STEATOHEPATITIC PATIENTS

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has gained a lot of attention due to being the most common liver disease lately. NAFLD includes a wide spectrum of diseases from simple fatty liver to non alcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis and finally to liver cirrhosis. In the recent years, it has been shown that the pathogenesis of NAFLD and the serious form of it, NASH and insulin resistance are closely related. Insulin is an anabolizing hormone released from pancreatic beta (β) cells. Gastrin is known to increase insulin secretion from beta cells. In this study of ours, our objective was to observe the effect of proton pump inhibitor drugs on insulin resistance and steatohepatitis via causing hypergastrinemia.

42 patients diagnosed with steatohepatitis were included in the study group. 17 of 42 were followed only on diet, 25 were followed on both diet and proton pump inhibitor drugs because of having co-existing dyspeptic complaints for 2 months. Pre and post treatment biochemistry and anthropologic measurements were obtained from all patients. The following values belong to the 17 patients followed only on diet: total cholesterol ($p=0.009$), LDL ($p=0.007$), weight ($p=0.004$), waist circumference ($p=0.006$), BMI ($p=0.026$) and USG ($p=0.003$) all of which were post treatment, prominently decreased values. The following values belong to the 25 patients, followed on both proton pump inhibitor drugs and diet: total cholesterol ($p=0.02$) AST ($p=0.009$) ALT ($p=0.005$), LDL ($p=0.031$), waist circumference ($p=0.008$) and USG ($p=0.001$) all of which were post treatment, prominently decreased values. The increase in HOMA score was apparently higher in diet only group in comparison to diet + PPI group and the difference in between values were accepted to be statistically significant ($p=0.02$).

In conclusion, 2 month Pantoprazol use in addition to diet treatment caused significant liver enzyme improvement in steatohepatitis disease group.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nonalkolik steatohepatit (NASH) ilk olarak 1980 yılında Ludwing ve arkadaşları tarafından alkol kullanmayan hastaların karaciğer biyopsi bulgularının alkolik hepatitle benzer olduğunun gösterilmesiyle tanımlanmıştır (1). NASH, günümüzde asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinin en sık sebebi ve en çok tanı alan karaciğer hastalığıdır. NASH çoğunlukla; obezite ve insülin direnciyle birlikte olan kronik karaciğer hastalığı ve alkol alımının olmadığı, karaciğerde makroveziküler yağ birikimiyle karakterize bir metabolik sendromdur (2). Karaciğer hastalığının histolojik spektrumu tek başına yağlı değişiklikten; steatohepatit, siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. NASH'ın en fazla birlikte görüldüğü hastalıklar obezite, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi'dir (3). NASH'ın patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber bu kişilerde hem insülin düzeyinde artış hem de insülin rezistansının olduğu görülmüştür (2). NASH'ta insülin direnci; serum yağ asitlerini artırır (direk hepatotoksiktirler) ve serbest oksijen radikallerinin hasar oluşturmaya neden olur (4). Etiyolojide insülin direncinin önemi düşünüldüğünde, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde insülin duyarlılığını arttıran ilaçların yararlı olabileceği düşünülmektedir. İnsülin direncini tedavi etmenin, NAYKH'nı geriletmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur(5). Son yapılan çalışmalarda Helikobakter Piloni (HP) eradikasyonu için kullanılan proton pompa inhibitörlerinin (PPI) insülin direncini anlamlı azalttığı görülmüştür (6). NASH'ın patogenezinde bilindiği gibi insülin direnci yer almaktadır. NASH'lı hastalarda dispeptik yakınmalar sıktır. Biz bu çalışmada PPI'lerinin, steatohepatit ve insülin direnci üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer vücudumuzun en geniş ve en büyük organlarından olup ortalama ağırlığı 1200 ile 1600 mg'dır. Vücut ağırlığının yaklaşık olarak %20' sini oluşturmaktadır. Karaciğer anatomik olarak; yukarıda 5.kosta'dan aşağıda, kosta yayının sınırına kadar arkada karın duvarının sağ alt torasik ve lomber bölgelerine, üstte diyafragma ile karın sağ üst hipokondrium ve epigastriumdan başlayıp sol hipokondriuma kadar uzanmaktadır(7). Karaciğerin bu şekli Glison denilen bağ dokudan oluşan sıkı bir zarla kaplıdır. Karaciğerin iki yüzü bulunmaktadır. Karaciğerin iç organlar ile komşu olan yüzüne visseral yüz, diyafragma ile komşu olan yüzüne ise diyafragmatik yüz denir(8). Karaciğeri önde ligamentum falciparum, arkada fissura ligamentum venozum ve aşağıda da fissusura ligamentum teres ile sağ ve sol olmak üzere iki loba ayrılmaktadır. Fonksiyonel olarak sağ ve sol olarak iki loba ayrıldıktan sonra vasküler yapısının dağılımı ve beslediği alanlara göre sekiz segmente ayrılır. Kaudat lob (segment 1), sol lobun lateral bölümünün posterior kısmı (segment 2), anterior kısmı (segment 3), medial bölüm(segment 4), sağ lobun anteromedial bölümünün alt kısmını (segment5), üst kısmını (segment 8), posterolateral bölümünün ön kısmını(segment 6) ve arka kısmını(segment 7) oluşturur.2. ve 3. segmenti sol hepatik ven 6. ve 7. segmentleri sağ hepatik ven, 5 ve 6. segmentleri orta hepatik ven drene etmektedir (9). Karaciğer kanlanması portal ven ve hepatik arter olmak üzere iki sistemden desteklenir. Portal kan akımı tüm ince barsaklar boyunca emilime uğrayan sindirilmiş besin maddelerinden zengin olan maddeleri karaciğere taşır (7). Karaciğere gelen kanın %20'sini A. Hepatica Propria, %80'ini ise V. Porta Hepatis taşır. Pankreasın arkasında V. Mesenterica Inferior, V. Lienalis ile V. Mesenterica Superior'un birleştiği noktaya dökülür. Her üçü birleşerek Vena Porta'yı oluşturur. V. Porta Ductus Koledokus ile A. Hepatica Propria'nın arkasında seyreder. Çok sayıda küçük venler Vena Portaya katılır (10). Hilusta sağ ve sol iki dala, bazen de üç dala ayrılan Portal Ven, karaciğer içinde segmentlere göre dağılır. Portal ven akımı, karaciğerin kanlanmasının %80'ini, oksijenlenmesinin ise %50'sini sağlar (12). Sentral venler birleşerek Vena hepatikaları oluştururlar. Karaciğerin sağlobunun kanı sağ hepatik ven ile V.cava inferior'a boşalır. Sol hepatik ven karaciğer sol lobunun 2. ve 3. segmentlerinin kanını alır ve orta hepatik venle birleşerek V. cava inferiora dökülür (11,13).

A. Hepatica Propria, V. Porta Hepatis ve safra kanallarının interlobüler dalları portal üçgeni oluşturur. Portal üçgen karaciğer lobüllerinin köşelerinin birleştiği yerde bulunan ve Kiernan aralığı adı verilen bölgelerde yer alır. V. Porta Hepatis sinüzoidlere açılan daha ince dallara ayrılır. Bu dallar karaciğer sinüzoidlerinin periferal kısmına açılır (8). Karaciğerin derin seviyesi lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e gelerek buradaki hepatik lenf düğümlerine, bunların bir kısmı da safra kesesi boynunun etrafındaki lenf nodülleri ile bursa omentalis çevresindeki lenf nodüllerine açılır. Hepatik lenf nodlarından çıkan lenf damarları da Coeliac lenf nodlarından geçerek Ductus Thoracicus'a açılırlar. Derin lenf damarlarının bir kısmı V. Hepaticaları takip ederek diafragmadaki foramen Vena cavae'ye gelirler. Daha sonra superior phrenic lenf nodları'na, buradan da parasternal lenf nodlarına açılırlar. Karaciğerin yüzeysel lenf damarlarının çoğu porta hepatis'e giren derin lenf damarları ile birleşerek hepatic lenf nodlarına, daha sonra da Coeliac lenf nodlarına açılırlar (14). Buralardan çıkan lenf damarları da sağ Truncus Lymphaticus ve daha sonra Ductus Thoracicus'a açılırlar.

Karaciğeri innerve eden sempatik sinir lifleri medulla spinalisin torakal 7-10 segmentleri arasında yer alan Columna Intermediolateralis'ten çıkar ve Plexus Coeliacus'ta sinaps yaptıktan sonra N. Splanchnicus majorlar ile karaciğere gelir ve damarların etrafında seyrederek karaciğere dağılır. Parasempatik sinir lifleri ise Truncus Vagalis Anterior ve Truncus Vagalis Posterior'un dallarından gelir. Karaciğer içe bakan yüzeyinde Hepatik Arter, Hepatik Ven, Hepatik kanallar ve sinirlerin girip çıktığı genişçe bir portal alana sahiptir. Hepatik kanallar sağ ve sol büyük loblardan gelen kanallardır. Bu kanallar birleşerek esas hepatik kanalı oluştururlar. Bu da sistik kanal ile birleşir. Ana safra kanalı safrayı duodenuma boşaltırlar (14).

2.2. Karaciğerin Histolojisi

Karaciğerin histolojisinde lobül yapısı görülür. Lobül yapısının ortasında bir hepatik ven dalı yani santral ven bulunur. Santral venden perifer'e doğru ışınal tarzda uzanan sinüzoidler ve parankim hücreleri bulunur. Klasik bir lobül altıgen şeklindedir. Bu altıgenin köşelerinde de Portal Ven, Hepatik Arter ve safra kanalının bulunduğu portal triadlar yerleşmiştir. Portal Ven ve Hepatik Arterin uç dalları sinüzoidlerle temas halindedir. Sinüzoidler terminal hepatik venüllere drene olurlar. Sinüzoidlerin endotel tabakası ile hepatositler arasında disse aralığı bulunur. Endotel tabakası hücreleri arasındadır.

fagositoz fonksiyonu olan Kupfer hücreleri bulunur (11, 14). Hepatositler karaciğerin % 60'ını kapsar. Poligonal şekilli ve yaklaşık olarak 30 mm çapındadırlar. Nükleusları tektir veya daha az sıklıkla mitoz ile bölünmüş ve multipldir. Yaşam süreleri deneysel hayvanlarda yaklaşık olarak 150 gündür. Hepatositler üç yüzeye sahiptirler. Bir yüzeyi sinüzoid ve disse aralığı ile ikinci yüzey kanalikülle, üçüncü yüzey komşu hepatositlerdir. Hepatositler bazal membrana sahip değildirler (15). Bol miktarda glikojen ve yağ damlası içeren hepatositlerin dizilimleri arasında sinüzoidal alanlar kalır. Hepatositlerin sinüzoid bakan yüzeyinde bol miktarda mikrovillus bulunur. Bu hücrelerin özellikle mitokondriler olmak üzere organelleri de iyi gelişmiştir. Lizozomlar hücre içi elemanların fagosite edilmesini, peroksizomlar ise detoksifikasyonu ve yağ asitlerinin yıkımını gerçekleştirirler (16). Disse aralığı hepatositler ile sinüzoidal endotelial hücreler arasında kalan doku aralığıdır.

Hepatik lenfatikler endotelium boyunca dizilir ve peri portal bağ dokusunda bulunurlar. Doku sıvısı endotelium içinden lenf damarlarına sızar(15). Sinüzoidal alanların içini oldukça yassılaşmış nükleuslara sahip olan endoteliyal hücreler ile retikulo-endotel-sisteme (RES) ait olan yıldız şeklinde Kupffer hücreleri döşer(16). Kupffer hücresi çok değişik şekillerde, membranı girintili çıkıntılı özelliktedir. Bir membranla çevrili mikropinositik veziküller, makropinositik vakuoller, solucanımsı invaginasyonlar gösterir. Hücre içi çok zengin lizozomal yapılara sahiptir. Çok iyi gelişmiş granüler endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksi hücrede aktif bir protein sentezi olduğunu göstermektedir (17). Kupffer hücresinin salgıladığı monokin ve sitokinler önce bu hücreyi aktifleştirir sonra hepatositlerle etkileştirip fonksiyonlarını yönlendirirler. Hepatositlerle olan en geniş etkileşim reseptörlerle düzenlenen haberleşmedir. Kupffer hücreleri ve sinüzoidal endotelyal hücreler Fc reseptörlerine sahiptir ve erimiş immun komplekslerin temizlenmesinde rol alırlar(18). Önemli hücreler arası ilişkilerde bulunmasına rağmen esas işlevi fagositik özelliği üzerinedir. Kupffer hücreleri geniş spektrumdaki unsurları fagosite eder. Yapılan fagositoz neticesi Kupffer hücreleri prostaglandinler, interlekin (IL), tümör nekrozis faktör (TNF) ve değişik sitokinler gibi faktörler salgırlar. Yoğun bir fagositoz gerektiği zaman Kupffer hücre salgısının hepatosit sitokrom P-450 mekanizmasını baskıladığı ortaya konulmuştur (19). Kupffer hücresinin tümör hücrelerini de fagosite ettiği gösterilmiştir (20). Ayrıca kısmi karaciğer eksizyonunda hepatositlerin DNA sentezini rejenerasyon için stimüle ettiği, karaciğer lipositleri ile sitokinler aracılığı ile iletişim halinde oldukları ve bu etkileşim ile lipositlerin fibroblastik hücrelere transformasyonuna

yönlendirdiği bildirilmiştir (21).

Kupffer hücrelerinin bir enfeksiyon bariyeri olduğu da çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (22). Sinüzoidal hücreler olarak kupffer hücrelerinden başka endotelial hücreler, Hepatik Stellat Hücreler (HSH) ve Pit Hücreleri vardır. Fonksiyonel ve histolojik olarak birlikte sinüzoidal form oluştururlar (23). Endotelial hücreler disse aralığı ve sinüzoid arasında fenestraya sahip olup dereceli bariyer sağlarlar. Spesifik ve nonspesifik endositotoksik aktiviteye ve değişik reseptörlere sahiptirler. Endositoz için yüksek kapasiteye sahip olup makro moleküllerin ve küçük partiküllerin sirkülasyondan temizlenmesi esnasında aktifleşirler (24). HSH (yağ depolayan hücreler, lipositler, Ito hücreleri) disse mesafesinin subendotelial tarafındadır. Uzun sitoplazmik uzantılara sahiptirler. Parenkimal hücreler, kan akımını regüle eden sinüzoidlerle yakın temas halinde olduklarından portal hipertansiyondan etkilenirler (25). Normal karaciğer deretinoitleri başlıca depo ederler ve onlara sitoplazmik yağ damlacıkları olan morfolojik karakteristik özelliğini verirler. Bu hücreler aktin ve miyozin içerirler ve endotelin-1 ve Substans-P için cevapta kontrakte olurlar (26). Hepatosit hasarında hepatik stellat hücreler kendi yağ damlacıklarını, proliferasyonu, asinusun Zone 3 migrasyonunu, miyofibroblast benzeri fenotip değişikliğini, tip I, III, IV ve laminin üretimini kaybederler (27). Pit hücreler endoteliumun sinüzoidal yüzeyinde oldukça yüksek mobilite gösteren karaciğere spesifik natural killer lenfositlerle bağlantılı hücrelerdir (28). Yaşam süreleri kısadır ve sinüzoid içindeki farklı büyük granüler lenfositlerin sirkülasyonundan yenilenirler. Karakteristik granülleri vardır. Pit hücreler tümörlere ve virüs enfekte hepatositlere karşı spontan olarak sitotoksite gösterirler (15). Hepatositler bol oksijenli kandan yararlanma derecelerine göre üç alanda gruplanır. En iyi kanlanan periportal kısım “alan 1”, en az kanlanan perivenüler kısım “alan 3” olarak adlandırılır. Alan 1 ile alan 3 arasındaki kısım “alan 2” olarak adlandırılır. İskemik olaylardan en çok 3 üncü alandaki hepatositler etkilenir. Safra akımı kabaca kan akımını tersi yolu izleyerek (alan 3’ten alan 1’e doğru) karaciğer parankimini portal alanlardan terk eder (29).

2.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.3.1. Tanım

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), özellikle son yirmi yılda önem kazanmıştır. NAYKH, basit yağlanmadan, fibrozis, karaciğer sirozu ve maligniteye ilerleyebildiğini gösteren literatürlerin yayınlanması ile önemi giderek artmıştır. NAYKH, günümüzde asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinin en sık sebebi ve en çok tanı alan karaciğer hastalığıdır. Nonalkolik steatohepatit (NASH), NAYKH spekturumunun bir parçasıdır. Bu klinik durumları şu an için ayırabilen invaziv olmayan herhangi bir metod yoktur. Bilinen radyolojik ya da klinik parametreler, bu noktada yetersiz kalmaktadır. NAYKH oluşmasına sebep olan faktörlerin en başında, diyabetes mellitus, obezite ve hiperlipidemi gelmektedir (30, 31). Daha az olarak ilaçlar, by-pass cerrahisi, gebelik, yağ metabolizması hastalıkları ve total parenteral beslenme gibi faktörler sebep olabilir. NAYKH, toplumda yaygın olarak görülen, insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet ile yakın ilişkisi vardır. Artık günümüzde yağlı karaciğer hastalığının metabolik sendromun bir komponenti olabileceği ve hastalığın patogenezinde de insülin direnci ve inflamatuvar faktörlerin rolü birçok çalışmada gösterilmiştir(30).Etiyolojide insülin direncinin önemi düşünüldüğünde, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde insülin duyarlılığını artıran ilaçların yararlı olabileceği düşünülmektedir. İnsülin direncini tedavi etmenin, NAYKH'ı gerilettiğini gösteren çalışma mevcuttur (32). Öte yandan, kilo verme ve egzersiz, metabolik durumu düzeltmektedir. NAYKH, son yıllarda giderek artıp endüstrileşmiş ülkelerde, kronik viral hepatit ve alkolik hepatitin yanında en sık görülen karaciğer hastalığı olmuştur (33,34).

Bu hastalık klinikler arası multi disiplinler yaklaşımı gerektirmektedir. Yapılan çalışmalarda sıkı metabolik kontrolün ve izleminin hastalık progresyonunu yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir. Sıkı metabolik kontrolün hastalık ilerlemesini yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir. Karaciğerin ağırlığının %5-10'undan fazla yağlanması yağlı karaciğer (steatozis), eğer buna eşlik eden inflamasyon varsa nonalkolik steatohepatit olarak adlandırılır.

2.3.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

Bugün yağlı karaciğer sıklığı %17-33 olup NASH %5.7-17'dir (43,44). NAYKH Amerika'da en yaygın karaciğer hastalığıdır (35). Japonya verilerine göre NAYKH prevalansı %14 tür. NAYKH ile ilgili olduğu saptanan en önemli patolojiler obezite %40-100, tip 2 diyabet ve glukoztolerans bozukluğu %20-75, hiperlipidemiler %20-81'dir (36,37). Santral obezite, insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet ile yaygınlığı paralellik gösterir(38).Amerika'da 12241 kişinin incelendiği Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasın da tüm popülasyonun%24'ünde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı vardır (39). Değişik serilerde obeziteli popülasyonda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı %57'dir (40). Bilinen bir karaciğer hastalığı olmayan popülasyonda anormal karaciğer enzim yüksekliğinin %90 sebebi nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (41). Nonalkolik steatohepatit prevalansı, zayıf popülasyonda %3 obezlerde %19 ve morbid obezlerde %50'dir(42,43). Diyabet ve obezite birlikteliği aditif etki gösterir. NAYKH, siroz (44) ve hepatosellüler kanser riski taşımaktadır (45). Obezite ve diyabet, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının iki ana sebebi gibi durmakta ve bu hastalıklarında giderek artması gelecekte nonalkolik yağlı karaciğer hastalığını daha da arttıracak gibi görünmektedir (46). Hiperlipidemili hastalarda da NAYKH normal popülasyona göre 5-6 kat artmıştır (47). Son bulguların ışığında NAYKH ve NASH primer bir karaciğer patolojisinden çok metabolik sendromun bir parçası olma konumundadır (48). Yağlı karaciğer hastalığı olan olguların %20-30 oranında, histolojik fibrozis ve steatohepatit olma olasılıkları söz konusudur (49-52).

2.3.3. Etiyoloji

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı demek için hastalarda alkol tüketiminin ya hiç ya da ihmal edilebilir düzeyde olması gerekir. Yağlı karaciğer hastalığının alkol ile ilişkisiz olduğunu söyleyebilmek için alkol tüketimi erkeklerde günlük 40 gr ve kadınlarda 20 gr değerlerini aşmamalıdır. NASH'in iki tipi vardır: Primer NASH obezite, hiperlipidemi, tip 2 diyabet ile metabolik sendromla ilişkilidir. NASH'in dominant formudur. Sekonder NASH ise obezite ile ilişkili cerrahi sonrası, obezlerde hızlı kilo kaybı, total parenteral beslenme, amiadoran, perheksilin maleate, lipodistrofi, Wilson hastalığı gibi durumlardır (53,54). Tablo 1'de Non alkolik steatohepatitin etyolojik dağılımı gösterilmiştir.

Tablo1. Nonalkolik steatohepatit etyolojisi

Metabolik sendrom	İlaçlar
Sentral obezite	Amiodaron
Tip 2 diabetes mellitus	Nifedipin
Hiperlipidemi	Diltiazem
Hızlı kilo kaybı	Tamoksifen
Total parenteral beslenme	Östrojenler
	Glukokortikoidler
Cerrahi prosedürler	Diğer nedenler
Geniş ince barsak rezeksiyonu	Metotreksat
Jejunioileal bypass	A beta ve / hipolipoproteinemi
	Aşırı bakteri çoğalması
	Parsiyel lipodistrofiler
	Weber-Christian hastalığı

2.3.4. Histopatoloji

Yağlı karaciğer hastalığı, patolojik olarak karaciğer hücrelerinde trigliserid birikimi (steatozis) ve ilerleyici nekroinflamatuvar karaciğer hastalığı (steatohepatitis) ile sonuçlanan geniş spektrumlu klinik durumları tanımlamada kullanılan bir terimdir. Yağlı karaciğer hastalığı genellikle AKH ve NAYKH olarak iki ana etiyopatolojik klinik kategoriye ayrılmaktadır. NAYKH karaciğer hücrelerinde oluşturduğu histolojik hasar, alkol suistimaline bağlı oluşan karaciğer hasarından ayırt edilemeyen bulgulara sahiptir. Hepatik steatoz ve steatohepatit oluşturabilecek alkol alım eşiği tam olarak tespit edilememişse de genel olarak kadınlarda 20 g/gün ve erkeklerde 40 g/gün alkol alımı limit olarak kabul edilmektedir (55). Yine ayırıcı tanıda NASH ile kolaylıkla karıştırılabilecek hepatit C, Otoimmün hepatitler, Wilson hastalığının erken evreleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo2. Primer ve sekonder NASH ile ilişkili durumlar

Primer NASH	Sekonder NASH
<u>İnsülin rezistans sendromu olanlar:</u> DM Obezite Hiperlipidemi Metabolik sendrom Leptin eksikliği veya direnci	<u>İlaçlar:</u> Glukokortikoidler Sentetik östrojenlenler Fosfor Aspirin Amiodaron Perheksilin Kalsiyum kanal blokerleri Tetrasiklin Tamoksifen Methotreksat Antiviral ilaçlar Valproik asit Kokain alışkanlığı Nükleozid analogları Organik çözücüler <u>Cerrahi nedenler:</u> Gastropleksi Jejunioileal bypass İnce bağırsak rezeksiyonu Biliopankreatik diversiyon Bakterilerin aşırı çoğaldığı jejunal divertiküller <u>Metabolik hastalıklar:</u> Galaktozemi Tirozinemi Fruktoz intoleransı Sistinüri Sandhoff hastalığı Sistemik kamitin eksikliği Wilson hastalığı <u>Sistemik hastalıklar:</u> Kaşeksi Isı çarpması İnflamatuvar bağırsak hast. Weber-Christian hastalığı Kistik fibrozis HBV, HCV <u>Genetik nedenler:</u> Abetalipoproteinemi Ailesel hipobetalipoproteinemi Tip I glikojen depo hast <u>Besinsel:</u> Total parenteral nutrisyon Protein kalori malnütrisyonu Schwachman sendromu Hızlı kilo kayıpları

Steatohepatitin morfolojik tanımlamasında kullanılan kriterler, karaciğer parankiminin kapsamlı olarak incelenmesini gerektirmektedir. Mikroskopik değerlendirmede, steatohepatite ait özellikler tipik olarak zon 3'te belirgindir. Karakteristik bulgular değişen miktarlarda hepatosteatoz, nekroinflamasyon, karaciğer hücre hasarı ve/veya kendine özgü periselüler, perisünizoidal fibrozis kombinasyonundan oluşmaktadır. Bir çok araştırmacı için hali hazırda tanı için gerekli olan minimum morfolojik kriter portalinflamasyonun varlığını ve/veya fibrozisi kapsamaktadır (56).

Birçok yazar NASH'in histolojik tanısı için bu lezyonların steatoz ve inflamasyona eklenmiş olması gerektiği hususunda birleşmişlerdir. Bir grup araştırmacı NAYKH'yı yağlanma (tip 1), yağlanma + inflamasyon (tip 2), yağlanma + balonlaşma (tip 3) ve yağlanma + balonlaşma ile birlikte Malorri hiyalenleri veya fibrozis (tip 4) olmak üzere dört histolojik alt gruba ayırmıştır (58). Tip 3 ve tip 4 histolojik ve klinik olarak NASH'e

uymaktadır (57, 58). Karaciğer biyopsilerinde, steatozis sık rastlanan bir bulgudur. NASH çalışmalarının %100'ünde steatozis bildirilmiştir ayrıca alkolik karaciğer hastalığında en erken ortaya çıkan patolojik bulgu olduğu görülmektedir. Hem yetişkin hem de çocuklarda NAYKH'da tek, geniş ve nükleusun yerini değiştiren yağ damlacığının bulunduğu makroveziküler tip steatozis daha baskındır. Bunun yanı sıra mikroveziküler veya karışık tip steatozis de görülebilir. Mikroveziküler ve karışık tip steatoz AKH ve NASH'de ortak olarak gözlenirken tek başına mikroveziküler steatoz AKH'de görülür. Makroveziküler steatoz hücre içi trigliserid birikimi ile sonuçlanan lipidlerin taşınması, metabolizması, sentezi ve atılımı ile ilgili kompleks anormalliklerden kaynaklanır. Mikroveziküler steatoz ise yağ asitlerinin α -oksidasyonundaki defektlerle karakterize mitokondriyal sitopatiler üre sentez bozuklukları ya da Reye sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve çeşitli ilaçların toksik etkileriyle ortaya çıkan daha ciddi karaciğer hastalıklarının göstergesi olarak düşünülmektedir (59). Steatozis hastalığın ilerleme sürecinde kalıcı olmamakta bu nedenle AKH ve NASH'e bağlı sirozun ayırımının yapılmasında yararlı olmamaktadır (60). Steatohepatitteki lobüler inflamasyonun göstergesi sinüzidlerde ve balonlaşmış hepatositlerin yakınında az sayıda polimorfonükleer lökosit içeren karma inflamasyonun bulunmasıdır (61). Steatohepatitin aktif olduğu veya düzelme dönemlerinde lobüllerde ve portal yollarda hafif mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlenebilir. Ancak aşırı mononükleer infiltrasyonu kronik hepatit C gibi süperempoze kronik karaciğer hastalık şüphesini artırmaktadır.

İlginç bir şekilde NASH'li çocukların karaciğer biyopsilerinde steatozis ve lobüler mononükleer hücre infiltrasyonu çok sık karşılaşılan bir bulgudur (62).

Lipogranülomlar, hem NASH hem de AKH'da tanımlanmakla birlikte teşhis için gerekli olduğu düşünülmemektedir. Lipogranülomlar kronik inflamatuvar hücrelerden, Kupffer hücrelerinden ve bazende steatotik hücreleri çevreleyen eozinofillerden meydana gelmektedir. Geniş lipogranülomların fibrozis ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ancak bu steatohepatitin parenkimal fibrozisi ile karıştırılmamalıdır (63). Sıklıkla balonlaşma dejenerasyonu şeklinde aynı zamanda litik nekroz ve apoptotik cisimcikler içeren karaciğer hasarı steatohepatit teşhisi için diğer ön koşullardan biridir. Balonlaşmış karaciğer hücreleri sitoplazmanın şişmesi ve yoğunluğunun azalması ile karakterizedir ki bu değişim özellikle karaciğerin zon 3 bölgesinde gözlenir. Köprüleşme nekrozları NASH'de sık olmasa da AKH'da daha sık olarak gözlenmektedir (64). Mallory hiyalinleri karaciğer

hücrelerinde periventriküler yerleşimli olduğunda steatohepatit için karakteristik ancak tanı için mutlaka gerekli olmayan ip benzeri yoğun intrasitoplazmik inklüzyonlardır. Sıklıkla perisünizoidal fibroz alanlarında ve polimorflarla çevrelenmiş karaciğer hücrelerinde tespit edilmektedir. AKH'da NASH'e oranla daha sık olarak gözlenmektedir. Kronik kolestaz, Wilson hastalığı, ilaca bağlı hepatitler, fokal nodüler hiperplazi ve hepatoselüler karsinom gibi diğer karaciğer hastalıklarında daha çok zon 1'de tespit edilmektedir (59,65). Megamitokondriler, intraselüler yuvarlak veya sigara şeklinde eozinofilik yapılar olarak tanınabilir. İntramitokondriyal parakristalininklüzyonu kristallerin kaybı ve multilameller membranlar şeklinde ultrastrüktürel anormallikler gösterirler. Daha çok AKH ile ilişkilidirler. Yapılan son çalışmalar NASH'da megamitokondrilerin daha ziyade zon 1'de yer aldığını göstermekte ve mitokondri hasarı NASH ile ilgili çalışmalarda yeni bir saha oluşturmaktadır (66). Steatohepatitte fibrozisin karakteristik görünümü Chicken-Wire fibrozis olarak adlandırılan Disse aralığında kollajen birikimine bağlı periselüler fibrozistir.

Bu tip fibroz hem AKH hem de NASH'de zon 3'te tespit edilmektedir. Karaciğerde en önemli kollajen üreten hücreler olan hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu sünizoidal kollajen formasyonundan sorumludur. Siroz aşamasında karakteristik perisünizoidal fibrozis görünümü kaybolabilmektedir (67). Tablo 3'de NASH'da görülen histopatolojik lezyonlar özetlenmiştir. Steatohepatit tanısının histolojik olarak koymada çeşitli kriterler kullanılmaktadır. Ancak nekroinflamatuvar odaklar özellikle balonlaşmış karaciğer hücreleri ve parankimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu histopatolojik değerlendirmede önemli anahtar noktaları oluşturmaktadır. Steatozun şiddeti, etkilenen parankimin yaygınlığına bakarak derecelendir. Son zamanlarda steatoz ve nekroinflamasyon lezyonlarını dereceler fibroz tiplerini de evreler halinde birleştiren bir sistem önerilmiştir (Tablo 4).

Tablo3. NASH’de görülen histopatolojik lezyonlar

NASH’de tanı için gerekli olanlar	Tanı için sıklıkla olan fakat gerekli olmayan	Tanı için gerekli olmayan fakat bulunabilen	NASH için atipik, diğer karaciğer hastalıklarının düşündürdüren
Steatoz, Makrosteatoz Mikrosteatoz	3 bölgede perisinüzoidal fibrozis; Santral-portal Köprüleşme	3 bölgede hepatositlerde Mallory cisimciği;	Tek veya baskın olarak mikrovessiküler steatoz
Karışık, hafif lobüler inflamasyon; Dağınık PNL ve mononükleer hücreler	Zon 1 hepatosellüler glikojenize nukleus	Prussian mavisi ile 1+granüler periportal hepatosellüler demir	Sklerozan hyalin nekroz; perivenüler fibroz, fleboskleroz
Hepatosellüler balonlaşma; tipik olarak 3. bölgede steatotik hücre yanında	Lobüllerde lipogranülomlar; Değişken,küçük,boyutta	Hepatositlerde megamitokondri	Portal inflamasyon
	Bazı alanlarda asidofilik Cisimcikler, PAS-d Kupffer hücreleri		Portal-periportal fibrozis; perisinüzoidal fibrozis olmadan veya perisinüzoidal fibrozisde artış; portal alanda köprüleşme fibrozisi
	Yağ kistleri		Lobüler düzensizlik ve inflamasyon; köprüleşme nekrozu
			Kr.Kolestaz; safra kanal lezyonları veya kanal kaybı
			Kr.kolestaz; safra kanal lezyonları veya kanal kaybı
			epitelyumoid granülomlar

Tablo4. NASH' lezyonlarının derece ve evrelendirilmesi

Derece	0: Yağlanma yok
Derece	1: Hepatositlerin %33'den daha azı etkilenmiş
Derece	2: Hepatositlerin %33-66'sı etkilenmiş
Derece	3: Hepatositlerin %66'dan fazlası etkilenmiş

2.3.5. Patogenez

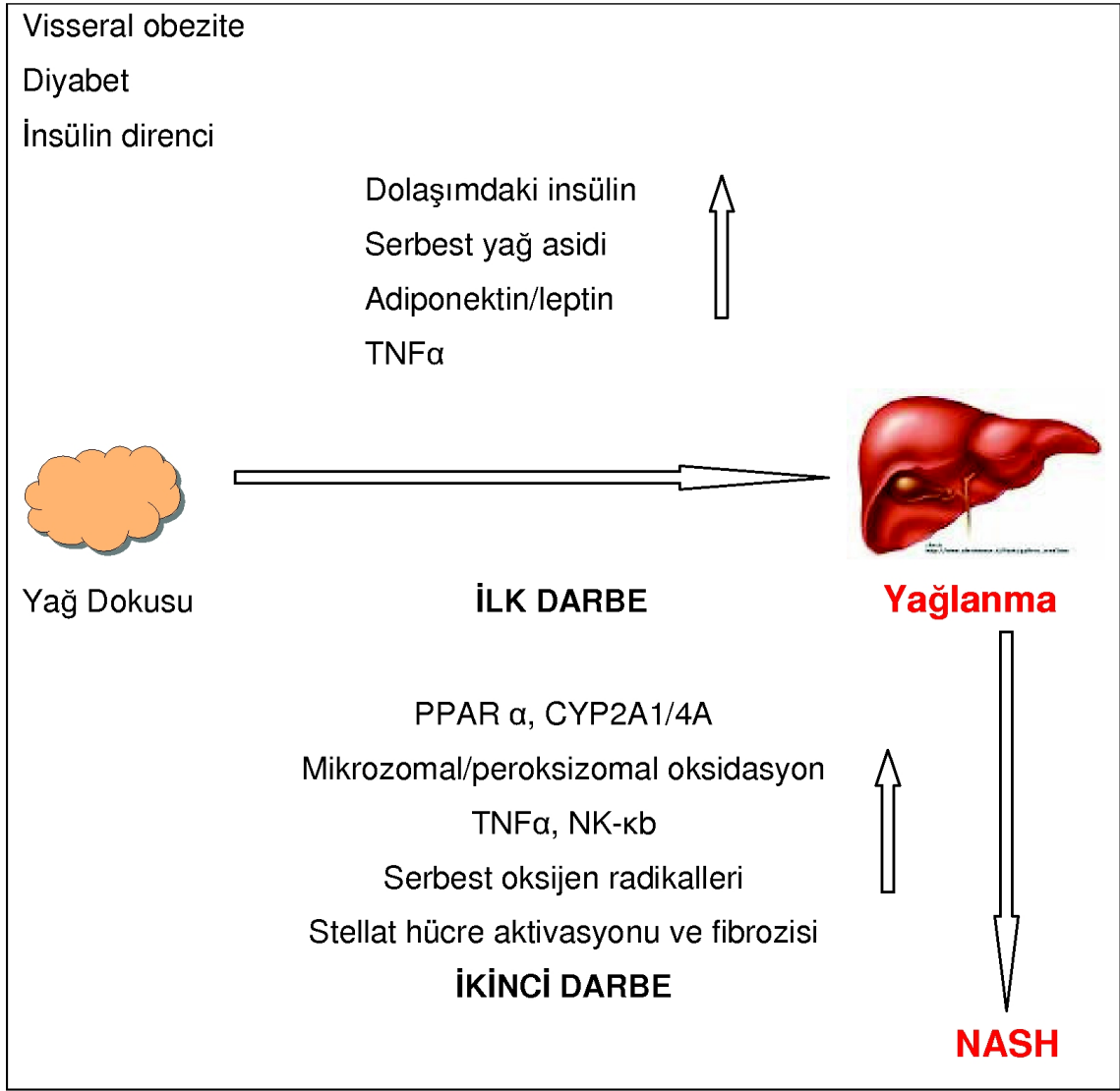
İlk olarak patogenez iki darbe hipotezine göre açıklanmaya çalışılmış, buna göre metabolik faktörler ilk darbeyi oluştururken serbest radikaller, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gibi olaylar ikinci darbeyi oluşturur (69,70).

İlk Darbe (NAYKH):

Karaciğerde serbest yağ asidi ve trigliserid depolanması ile steatoz oluşur. Hücrel adaptasyon mekanizmalarının bozulmuş sinyalizasyonu ile değişik stres faktörleri hepatositlerde hasarlanmaya neden olur.

İkinci Darbe (NASH):

Yağlı karaciğer üzerine çevresel veya genetik nedenlerle var olan inflamasyon ve oksidatif stres sonucunda hücrel nekroz, apoptoz ve fibrozis olur.



Şekil1.NASH Patogenetik Mekanizması

2.3.5.1. İlk Darbe

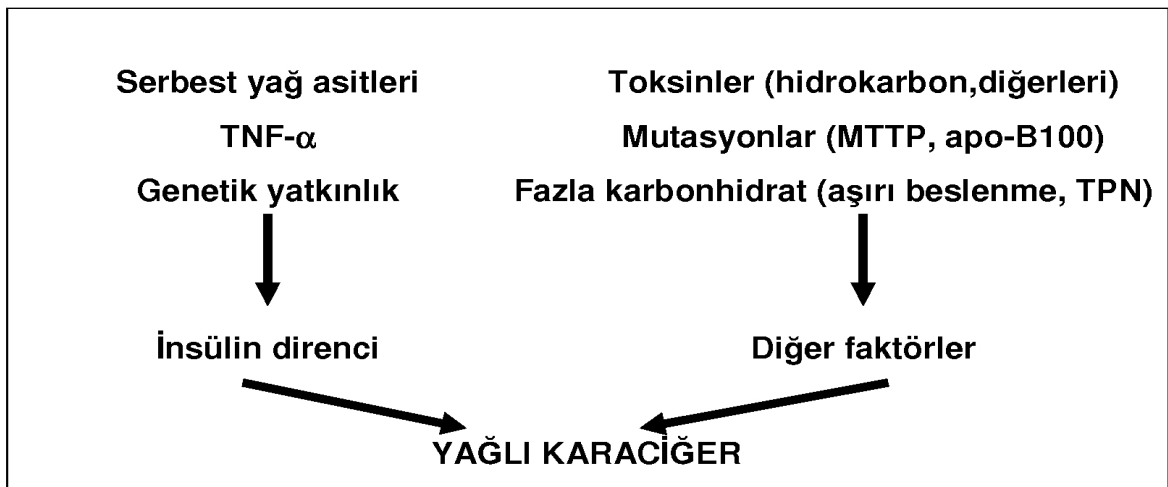
İnsülin Direnci, Obezite ve Yağ Metabolizması

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patofizyolojisindeki temel olayın insülin direnci olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci (IR), normal metabolik cevabın oluşması için normalden daha fazla insülin konsantrasyonu gerekmesi veya normal insülin konsantrasyonunun normal metabolik cevabı oluşturmada yetersiz kalması şeklinde tanımlanabilir (71).

Hiperinsülinemi Etkileri:

- 1-İnsülinrezistansı,
- 2-Periferik lipoliz artışı,
- 3-Karaciğerde endojen yağ asidi oluşumunun artışı,
- 4-Karaciğere gelen serbest yağ asidi miktarının artışı
- 5-Yağasidi beta oksidasyonunun azalması (72,73).

İnsülin rezistansı durumlarında hepatik yağ asidi serbestleşmesinin temelyolu olan VLDL'lerin ve apolipoprotein B (apo B) 100 yıkımının arttığı, karaciğerde fazla yağ asidi serbestleşmesinin azaldığı saptanmıştır. Sonuçta yağ asitlerinin üretimi hepatik metabolizmanın hızını aşar ve özellikle TG'ler birikmeye başlar (Şekil-2). İnsülin sinyalizasyonu, postreseptör tirozin kinaz aktivitesi aracılıklı olmaktadır (74). Özellikle serbest yağ asitlerine bağlı "İnsulin ReceptorSubstrate-1" (IRS-1)'in tirozin fosforilizasyonu inhibisyonu, postreseptör insülin rezistansından sorumlu temel mekanizmadır. Adipoz dokudan gelen diğer aracı moleküllerden TNF- α , Anjiotensinojen, Leptin, Plasminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) ve kompleman komponentleri diğer insülin sensitivitesini regüle eden moleküllerdendir (75). TNF- α , aktif enfeksiyon ve inflamasyon yokluğunda bile adipoz dokudan plazmaya salınmaktadır. TNF- α adipoz doku kitlesi ile insülin direnci arasındaki bağlantıdan sorumlu moleküldür (75,76). Diğer adipoz doku kaynaklı moleküllerden Rezistin ve Leptininsırasıyla insülin direnci ve nonalkolik steatohepatitte fibrozis gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77, 78, 79).

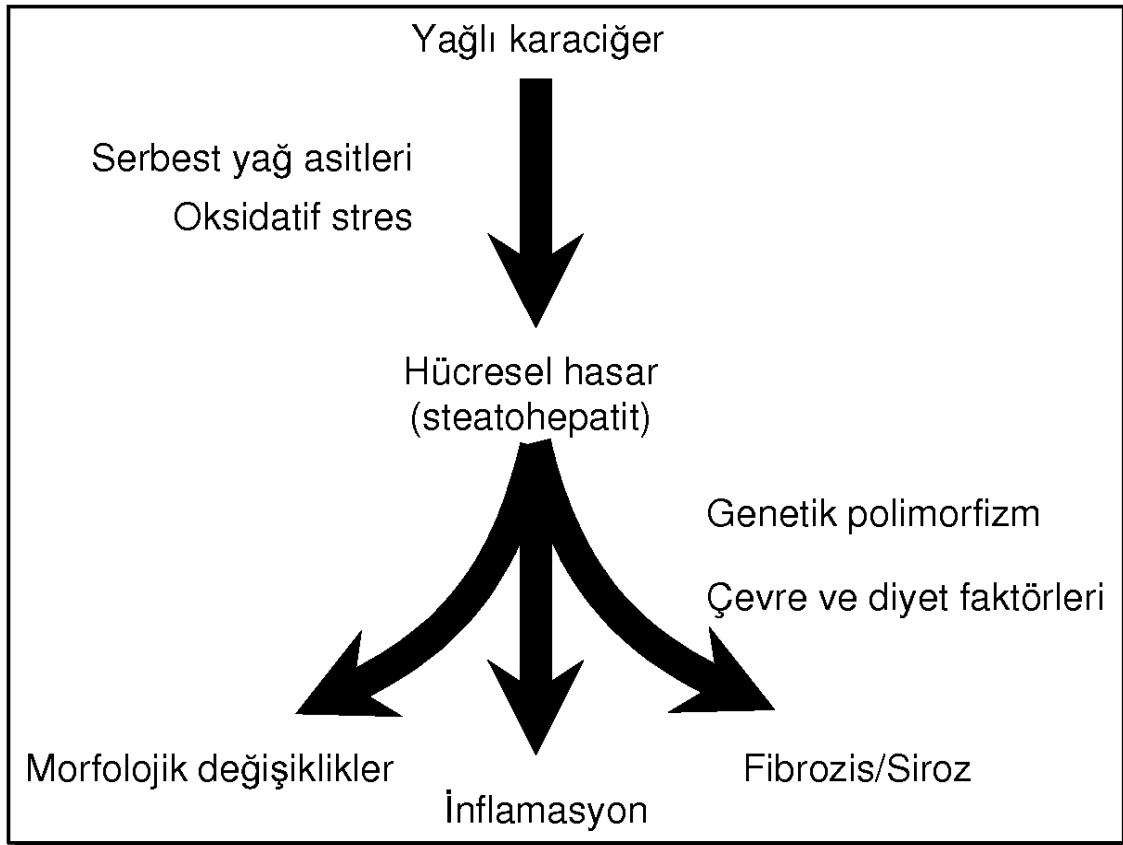


Şekil2.Karaciğer Hücresinin Yağlanma Yolları

2.3.5.2. İkinci Darbe

Oksidatif Stres, İnflamasyon, Serbest Yağ Asitleri

Steatozlu bireylerde hepatosit inflamasyonu, balonlaşma dejenerasyonu, nekroz ve fibrozise gidişte oksidatif stres önemli rol oynar. Nonalkolik steatohepatit'te hepatosit zedelenmenin temelidir (80,81,82) (Şekil 3). Serbest oksijen radikalleri mitokondrilerde üretilmektedir (83). Serbest radikal üretimi için önemli bir enzim sistemi endoplazmik retikulumdaki sitokrom P450 (CYP2E1) sistemidir. İnsülin direncinin lipoliz artışı, karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin artışı, artmış beta oksidasyon ile serbest oksijen radikallerin üretiminin arttığı saptanmıştır. Böylece serbest radikallerin lipid peroksidasyon ürünlerinin, sitokinlerin elektron transport zincirinin ve tüm hücre metabolizmasının aktivitelerini azaltmaları anlamına gelir (84). Serbest oksijen radikalleri; lipid membranların peroksidasyonuna neden olur. Böylece adipoz doku, hepatositler ve kuppfer hücrelerinden proinflamatuvar sitokin olan TNF- α salınımına sebep olur (85).



Şekil3. Steatohepatit ve İlerleme

Artan TNF- α , lipoliz ve serbest yağ asitlerinin artışı demektir. Nötrofil kemotaksisi, apoptotik süreç ve fibrojenezde artmış TNF- α 'nın rolü gösterilmiştir (86, 87). Obezite ile ilişkili olan NAYKH'da Kuppfer hücre disfonksiyonu söz konusudur. Kuppfer hücreler steato hepatitte fibrozis gelişiminde anahtar rol oynar (88). Serbest yağ asitleri insülin direnci yaratması yanında direk hepatositlere de toksik etki göstermektedir. Özellikle çoklu doymamış yağ asitleri lipid peroksidasyonunu arttırarak hepatosit hasarlanmaya sebep olur. Doymuş yağ asitleri ise koruyucudur (89).

Serbest Yağ Asidi Toksisite Mekanizmaları;

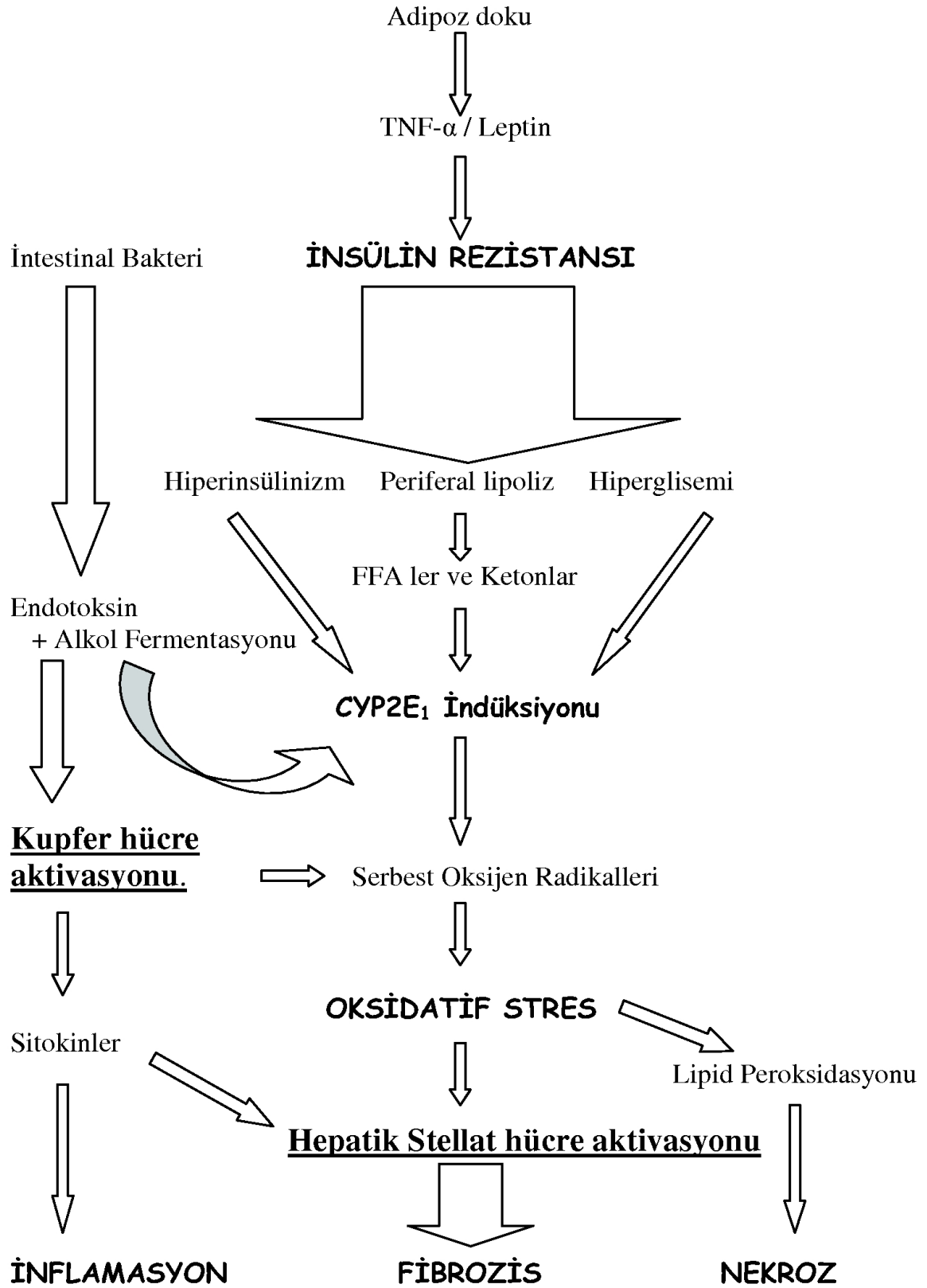
1. Yüksek düzeylerde deterjan etkisiyle membran toksisitesi
2. Na⁺/ K⁺ ATPase İnhibisyonu
3. Glikoliz inhibisyonu
4. Mitokondri fonksiyon bozuklukları
5. Protein kinaz C aktivasyonu
6. Mitokondrial p-oksidasyon inhibisyonu
7. Hücre içi Ca⁺⁺ homeostaz değişiklikleri.
8. Uzun peroksizom-prolifere olmuş aktive reseptör (PPAR α) aktivasyonu
9. Toksik serbest yağ asidi esterlerinin oluşumu
10. Lipid-peroksidasyonu ürünü reaktif aldehydlerin oluşumu
11. Mitojen aktive protein (MAP) kinaz aktivasyonu.

Deneysel steatohepatit geliştirilmiş farelerde rejenerasyon azalmıştır. Bu farelerde yağlı hepatositlerin, G₁ fazından S fazına geçemedikleri gösterilmiştir (90). Steatohepatitte azalmış hücre rejenerasyon kapasitesi de patofizyolojide rol oynamaktadır (Tablo 5).

Tablo5. Steatohepatit Patogenetik Mekanizması

GÖRÜŞ	MEKANİZMA	REFERANS
İlk Darbe		
Steatoz	Dolaşımdaki insülin artçı lipoliz ve FFA sentezinde artış Beta-oksidasyonunda azalma	8, 9, 53 91-93 94,95
İkinci Darbe		
Oksidatif stres	CYP2E1 aktivite artışı	96-98
Genetik modifikasyon	PPAR α CYP2E1/3A4 polimorfizmi	75, 99-101
Besin depleasyonu	VLDL yapımında azalma	92, 93
Sitokin artışı	TNF- α IKK- β , NF- κ B artışı	76-78, 92, 102
Kupffer hücre disfonksiyonu	Endotoksin sensitivitesi, fagositik aktivite kaybı, artmış fibrojenez	34, 85, 103
Mitokondri disfonksiyonu	ATP homeostaz değişikliği UCP-2 artışı Oksidatif stres artışı	82-84 104, 105
Hepatosit adaptasyonu	Rejenerasyon sürecinde yetersizlik	90
Fibrojenez	Stellat hücrelerde fibrojenik sitokinler ve büyüme faktörleri	106-108

Nonalkolik steatohepatitte oksidatif stres kaynakları içinde CYP2E1 önemlidir (Şekil 4). Özellikle alkolik karaciğer hasarlanmasında süperoksid oluşumu, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin oluşumunda rol oynamaktadır. Nonalkolik yağlı karaciğer patogeneğinde CYP2E1; oksidatif stresmoleküllerin oluşumu, inflamatuvar hücre aktivasyonu ve inflamatuvar sitokin oluşumuna sebep olmaktadır (91, 92-96). Fazla kilo ve yağlı karaciğer bulunan, neredeyse bütün hayvan modellerinde insülin direncinin ifadesi olarak hiperinsülinizm ve hiperglisemi TNF- α nın aşırı ekspresyonu ve Leptin eksikliği ile kombine olarak bulunmaktadır (97).



Şekil 4. Nonalkolik Steatohepatit ve Fibrozis Patogenezi

Fibrozis Patogenezi

Hepatik stellat hücreler, disse aralığında yerleşmiş sitokin ve büyüme faktörü sentezi ve sekresyonu yapabilen özelleşmiş hücrelerdir. Karaciğer fibrozisindeki hücre dışı matriks ve kollajen sentezinden sorumludurlar (Şekil 4). Oksidatif stres ve Transforming Growth Factor Beta-1 (TGF α -1) hepatik stellat hücreleri aktive ederler. Nonalkolik steatohepatitte hepatikstellat hücre aktivasyonu vardır ve fibrozis derecesi ile direkt ilişkilidir (98). Kupfer hücreleri ve hepatik stellat hücreler arasında sitokin araçlar ile kurulan bu ilişki fibrojenez ile sonuçlanır. Hepatik stellat hücreler zone-III de perivenüler bölgede yoğunlaşmıştır. Buralarda Cyp2E1, 2A1 ve 3A4 aktivitesi fazladır (99,100). TGF α -1'nin hepatik stellat hücreleri myofibroblast benzeri hücelere dönüştürerek kollojen sentezini artırır. Nonalkolik steatohepatitli bireylerde karaciğerde artmış TGF α -1 konsantrasyonları saptanmıştır. TGF α -1 hem Kuppfer hem de stellat hücrelerden salınabilmektedir. Bir diğer büyüme faktörü stellat hücrelerden salınan “Bağ Doku Büyüme Faktörü” olan CTGF'dir. İnsülin ile muamele edilmiş stellat hücrelerde artmış CTGF m-RNA düzeyleri saptanmıştır. Karaciğer sirozu ve nonalkolik steato hepatitteki fibrozisten sorumlu bu aracı molekülün insülin ile arasındaki bu ilişki hiperinsülineminin direkt fibrozis üzerindeki etkisini göstermesi bakımından önemlidir. TNF- α 'da CTGF salınımını arttırmaktadır (101-104).

İnsülinin Metabolik Etkileri

İnsülin pankreasın langerhans adacıklarındaki B hücrelerinden salgılanır. 21 aminoasit içeren A ve 30 aminoasit içeren B peptit zincirlerinden oluşur (105).Tüm doku hücrelerinin mebranlarında insülin reseptörleri bulunur (106). İnsülinin etkisi, insülinin hedef hücre membranı yüzeyindeki bir reseptöre bağlanmasıyla başlar. İnsülin reseptörlerinin hücre dışı bölgeye uzanan alfa ve daha çok stoplazmik bölgede olan beta alt ünitelerinden oluşan membran glukoproteinleri oldukları gösterilmiştir. B alt ünitesindeki tirozin kinaz reseptöre insülin bağlanmasıyla aktifleşir ve B alt ünitesi otofosforilasyona uğrar. Bu olayın sonucu olarak bu aktive olmuş kompleksi İnsülin Reseptör Substrat -1 (IRS - 1) ve İnsülin Reseptör Substrat-2 (IRS-2)'den başlamak üzere 9 adet hücre içi substrat ağını fosforilasyona uğratar (107). Aktifleşmiş substratların her biri glukoz transportunda artışa neden olur. Artmış glukojen lipid sentezine ve diğer metabolik yolların uyarılmasına yol açar. İnsülin sinyalizasyonunu yayan hücre içi

substratları fosforilasyona uğratan, tanımlanmış 7 adet fosfatidil inositol-3-kinaz formundan bir tanesinin aktivasyonuna yol açar. Hücre membranları glukoz gibi hidrofilik moleküllere geçirgen olmadığından glukozu iki katmanlı lipid tabakadan sitosol içersine geçirebilmek için taşıyıcı proteinlere ihtiyaç duyarlar. Bu proteinler GLUT 1, GLUT 2, GLUT 3, GLUT 4 ve GLUT 5 olarak adlandırılır. GLUT 1 tüm insan dokularında bulunur. Glukoza afinitesi yüksektir ve glukoz konsantrasyonlarının relatif olarak düşük olduğu bazal koşullarda glukoz alımını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. GLUT 3'te bütün dokularda bulunur ve nöronal doku yüzeyindeki en önemli glukoz taşıyıcı proteindir. GLUT 2'nin glukoza afinitesi çok düşüktür ve bu nedenle sadece postprandiyal durumda olduğu gibi kan plazma glukozunun yüksek olduğu durumlarda taşıyıcı protein olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Pankreas B hücresi ve karaciğerdeki en önemli glukoz taşıyıcısıdır.

İnsülin Direnci

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patofizyolojisindeki temel olayın insülin direnci olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci (IR), normal metabolik cevabın oluşması için normalden daha fazla insülin konsantrasyonu gerekmesi veya normal insülin konsantrasyonunun normal metabolik cevabı oluşturmada yetersiz kalması şeklinde tanımlanabilir (110). Bu tanımdaki sıkıntılardan bir tanesi insülin aktivitesini ölçen metabolik fonksiyonların hangileri olduğunun açıkça belirtilmemiş olmasıdır. İnsülin direncinin kantitatif ölçümünde Glukoz Klemp Tekniği (Euglycemic Clamp Technique), İntravenöz Glukoz Tolerans Testi, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) bazlı ölçütler ile Homeostasis Model Assessment (HOMA) ve Quantitative Sensitivity Check Index (QUICKI) gibi statik (açlıkta) ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır (111).

HOMA-IR skoru bazal insülin direncinin kantitatif ölçümüne izin veren matematiksel bir işlem yardımı ile yapılmaktadır (111). İnsüline karşı çevre dokuların verdiği cevabı, insülin duyarsızlığını veya insülin direncini değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Çevre dokuların insüline karşı duyarlılığı azaldığında kan glukoz düzeyini normal aralıkta tutabilmek için insülin salınımında artış görülür. Sağlıklı bireylerde veya insülin direnci olmayan kişilerde HOMA testi değerinin 2,5 altında olması gerekir. Bu yöntem, insülin duyarlılığını saptamada referans metod olan klemp tekniğine oranla daha az karmaşık, daha ucuz ve kolay uygulanabilir özelliktedir. Sonuçları glukoz klemp tekniği ile yüksek oranda korelasyon gösterir. Bu yöntem, insülin duyarlılığının derecesi ile

etkilenen metabolik sistemin spontan hemostatik karakterlerini gösterir. HOMA skoru, açlık koşullarında insülinin hepatik glukoz üretimi üzerine etkisini yansıtır (112). Glukoz klemp tekniği halen altın standarttır ve diğer metodların geçerliliğine bu yöntemle karşılaştırılmaları yoluyla karar verilmektedir (113). Ancak bu yöntem zaman alıcı, pahalı ve teknik olarak zordur ve epidemiyolojik çalışmalara uygun değildir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda, insülin direncinin ilk defa gösterilmesinden bu zamana kadar HOMA, NAFLD ile metabolik sendrom arasındaki yakın ilişkinin gösterilmesi amacıyla epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmıştır. İnsülin direnci genellikle yüksek miktarda toplam insülin sekresyonu, normal hepatik insülin alımıyla birlikte ve varlığı daha ciddi hastalığı (NAFLD) gösterir. İnsülin direnci, ilginç bir biçimde diyabetik olmayan ve metabolik sendrom kriterleri bulunmayan zayıf insanlarda da görülebilmektedir (110).

$$\text{QUICKI: } 1/(\log(\text{Fasting İnsülin}) + \log(\text{Fasting Glu}))$$

$$\text{HOMA1-IR} = (\text{FPI} \times \text{FPG}) / 22.5$$

$$\text{HOMA1-\%B} = (20 \times \text{FPI}) / (\text{FPG} - 3.5)$$

$$\text{FPI (Açlık Plasma İnsulin, mU/l)}$$

$$\text{FPG (Fasting Plasma Glukoz, mmol/l)}$$

İnsülin Direncinin Patogenezi

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. Bu basamaklardan herhangi birinde veya birkaçında meydana gelecek aksama sonuçta insülin direnci ile sonuçlanır (113). İnsülinin biyolojik etkisi, insülinin özgün reseptörüyle etkileşimi sonrası gelişen olaylara bağlıdır. İnsülin bağlanması reseptörün kendi kendine fosforilasyonunu başlatır ve akabinde hücre içi havuzundan membrana, glukozu özgün bir spesifik glukoz taşıyıcısı olan Glukoz Transporter 4'ün translokasyonunu başlatan tirozinin fosforilasyonu gerçekleşir. Glukoz Transporter 4, hücre dışı boşluktan sitoplazmaya doğru konsantrasyon gradyanı boyunca glukoz transportunu kolaylaştırır. Bu olaylar zincirinde insülin bağlanması, IRS proteinleri veya son olarak Glukoz Transporter 4 safhaları insülin direnci gelişiminde muhtemel rol oynamaktadır (110). Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı

postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir (114).

İnsülin reseptör trozin kinaz aktivitesinin azalması, insülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler, glukoz transportunda azalma, glukoz fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma, glikolizis / glukoz oksidasyonunda defektler başlıcalarıdır (114). Hücrel glukoz alımındaki yetersizliğin nedeni olarak, intraselüler sinyalizasyon ve haberleşmedeki bozukluklar gösterilmektedir.

Hiperinsülinemi, Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α)'nın, obezite ve tip II diyabette insülin sinyalizasyonunun değişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca artmış serbest yağ asidi konsantrasyonlarının izole edilmiş iskelet ve kalp kasında glukoz kullanımını engellediği bilinmektedir (115,116). Yağ dokusu insülin direncine sadece serbest yağ asitleri üreterek değil bir endokrin organ şeklinde de katkıda bulunmaktadır. Yağ dokusundan insülin sinyalizasyonunu etkileyen adipokinler salgılanmaktadır. Adipokinlerden üzerinde en fazla çalışılanları insülin antagonistik özelliği olan Tümör Nekroz Faktörü (TNF) ile insülin duyarlılığını artıran Leptin ve Adiponektindir. Adipojenik faktörlerin oluşturduğu bu kompleks ağ ile dokuların insüline cevabının regülasyonu sağlanmaktadır (117). PPAR- α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Alfa) adipoz doku gelişimi ve lipid birikiminin çeşitli hücrel olaylarında rol alan bir çekirdek hormon reseptör grubu içerisinde yer almaktadır. PPAR- α için ligandlar prostoglandinler, okside olmuş LDL parçacıkları, insülin duyarlılığını artıran antidiyabetik ilaçlar ve tiyazolidinedionlardır. İnsanlarda PPAR- α 'yı içeren mutasyonların çeşitli obezite formları ve insülin rezistans sendromlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (118). Son zamanlarda elde edilen bilgiler insülin direncinin primer başlangıç yerinin perifer olduğunu bunu hepatik steatozun takip ettiğini ve bu durumun insülin direncini daha da fazla artırdığını ortaya koymuştur. İnsülin direncinin fenotipik yansıması genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Birçok durumda insülin direnci, besin kaynaklarının azaldığı veya enerji ihtiyacının arttığı durumlarda enerji kullanımını azaltıp enerjinin hiperinsülinemi yoluyla yağ şeklinde depolanmasını sağlayan bir mekanizma gibi tasavvur edilebilir. İnsülin direncinde obezite özellikle visceral obezite en önemli çevresel faktördür (119).

Sonuç olarak, sebebi ne olursa olsun insülin direnci ve artmış insülin seviyesi yağ kitlesinde, lipolizde, serbest yağ asidi seviyelerinde artışa böylece doza bağımlı olarak insülin sinyalizasyonunda bozulmaya hepatik glukoz ve lipid üretiminde artışa yol açar

(lipotoksisite) (120).

Karaciğer Yağlanması İnsülin Direnci ile İlişkisi

Yağların karaciğerde alımı, üretimi, oksidasyonu ve kana verilmesi arasındaki denge bozulduğunda karaciğerde artmış yağ depolanması ortaya çıkar. Kanda artmış serbest yağ asiti seviyesi ve insülin uygulanmasını takiben lipolizin yeterince baskılanamaması nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında sıklıkla bulunan bulgulardır. Her zaman olmamakla birlikte sıklıkla visceral obezite, karaciğerdeki yağ miktarı, periferik ve hepatik insülin duyarlılığı ile ilişkilidir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında insülin direncinin anahtar rol oynadığına dair literatürde pek çok yayın mevcuttur (121). İnsülin direnci adipoz dokuda lipolizi artırır bu şekilde karaciğere gelen yağ asidi miktarı ve lipid oksidasyonu artar. Bu durum da mitokondride üretilen reaktif oksijen türevlerinin artışı yoluyla karaciğerde oksidatif stresin artışına ve karaciğer hasarına yol açar (122). Son çalışmalarda karaciğerdeki yağlanmanın temel kaynağının (hepatik triacilgliserollerin % 62 - % 82'lik kısmı) adipoz dokuda lipolize uğrayarak kana karışan ve karaciğer tarafından alınan yağ asitleri olduğu gösterilmiştir. De novo lipogenezin katkısı sağlıklı insanlarda % 5'ten az iken, nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında bu oran % 26'ya çıkar. Lipogenezde aktif olan birçok gen membran yapısındaki insülin tarafından stimüle edilen SREBP-1c isimli transkripsiyon faktörü tarafından aktive edilir. İnsülin direncinde hiperinsülinemi bu transkripsiyon faktörlerini daha da fazla stimüle eder ve insülin ile insülin direncinin etkileri birbirinden ayıramaz hale gelir (123). Karaciğer yağlanmasında hiperinsülineminin etkileri, diyalizatlarına insülin konulan periton diyaliz hastalarında karaciğer kapsülü altında hepatosteatoz oluşmasıyla gösterilmiştir. Bu gözlemlere göre nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının başlangıç ve devamında disfonksiyonel lipid metabolizmasının etkili olduğu genel olarak lipotoksisite adı verilen bu olayın ektopik lipid depolanmasıyla seyrettiği ortaya çıkmaktadır (122). Anatomik açıdan bakıldığında mezenterik adipositlerin portal dolaşımdaki yağ asitlerinin temel kaynağı olduğu düşünülebilir. Her ne kadar karaciğere ulaşan yağ asitlerinin sadece % 10'u splanknik bölgeden geliyor olsa da mezenterik adipositlerin insülinin antilipolitik etkilerine daha dirençli olduğu bilinmektedir. Hepatik Ven kateterizasyonu yapılan son çalışmalarda karaciğerin asıl yağ kaynağının visceral bölge değil vücudun üst kısmından splanknik olmayan subkutan dokudan olduğu gösterilmiştir (124).

Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnciyle İlişkisi

ATP III (The National Education Program's Adult Treatment Panel III Report) metabolik sendromu daha fazla klinik ilgiyi gerektiren kardiyovasküler risk faktörleri topluluğu olarak tanımladı. ATP III kardiyovasküler hastalığı metabolik sendromun primer klinik sonucu olarak görse de metabolik sendromu olanların birçoğunda insülin direnci mevcut olup bu durum tip II diyabet riskini artırmaktadır. Diyabet klinik olarak belirgin hale geldiğinde kardiyovasküler hastalık riski belirgin bir biçimde artar. Kardiyovasküler hastalık ve tip II diyabetin ötesinde metabolik sendromu olan bireylerde polikistik over sendromu, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, kolesterol safra taşları, astım, uyku bozuklukları ve çeşitli kanser tiplerinin görülme riski artar. ATP III kardiyovasküler hastalıkla ilişkili 6 adet metabolik komponent tanımlamıştır (125).

- ☐ Abdominal obezite
- ☐ Aterojenik dislipidemi
- ☐ Artmış kan basıncı
- ☐ İnsülin rezistansı
- ☐ Glukoz intoleransı
- ☐ Proinflamatuvar durum
- ☐ Protrombotik durum

Abdominal obezite metabolik sendromla ilişkisi en belirgin obezite tipidir. Klinik olarak artmış bel çevresiyle kendisini gösterir. Aterojenik dislipidemi rutin lipoprotein analizinde artmış trigliserit seviyesi ve azalmış HDL seviyesiyle kliniğe yansır. Artmış kan basıncı obezite ile yakından ilişkilidir ve insülin direnci olan bireylerde sıklıkla bulunur. İnsülin direnci metabolik sendromlu bireylerin çoğunda bulunur. Diğer metabolik risk faktörleriyle sıklıkla birlikte bulunduğu gibi tek başına kardiyovasküler hastalık riski artışıyla ilişkilidir. Uzun süreli insülin direnci olan bireylerde sıklıkla glukoz intoleransı gelişir. Metabolik sendromu olan bireylerde kliniğe CRP yüksekliği ile yansıyan proinflamatuvar durum sıklıkla görülür. Bu durumun altta yatan sebeplerinden bir tanesi artmış yağ dokusu kitlesinden inflamatuvar sitokin salgısındaki artıştır (126, 127). Plazminojen Aktivatör İnhibitör (PAI)-1 ve fibrinojen artışıyla karakterize olan protrombotik durumda sıklıkla metabolik sendroma eşlik eder. Metabolik sendromun patogenezinde obezite ve yağ

dokusunun anormal dağılımı önemli rol oynamaktadır. Obezite hipertansiyon, yüksek serum kolesterolü, düşük HDL kolesterol ve hiper glisemi gelişmesini kolaylaştırır ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırır. Abdominal obezitede, aşırı miktardaki yağ dokusu kitlesinden esterifiye olmayan yağ asitleri (NEFA), sitokinler, PAI-1 ve adiponektin salgılanır. Yüksek NEFA seviyesi kas ve karaciğer dokusunda aşırı miktarda lipid birikmesine ve böylece insülin direncinde artışa yol açar. Obeziteye eşlik eden yüksek CRP seviyesi stokin fazlalığını ve proinflamatuvar durumu yansıtır. Yüksek PAI-1 seviyeleri protrombotik duruma katkıda bulunur ve düşük adiponektin seviyeleri de metabolik faktörleri daha da kötüleştirir. Birçok araştırmacı patogeneze insülin rezistansına obeziteden daha öncelikli bir önem vermektedirler ve insülin direncine eşlik eden hiperinsülineminin diğer metabolik risk faktörlerinin doğrudan sebebi olduğuna inanmaktadırlar. Bununla birlikte birçok çalışma insülin direnci yanında başka faktörlerin de metabolik sendromda rol oynadığını göstermiştir (128). İnsülin direncine tek başına bir rol yüklenmesi insülin direncinin obezite ile yakın ilişkisi nedeni ile sıkıntı doğurur. İnsülin direnci genellikle vücut yağ miktarı arttıkça artmakla birlikte aynı yağ kitlelerinde insülin duyarlılığı arasında farklılıklar görülebilmektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ): $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ olanlarda sıklıkla öğün sonrası hiperinsülinemi ve relatif olarak düşük insülin duyarlılığı görülmekle birlikte bu grupta da insülin duyarlılığı açısından farklar olup bu farklar, kalıtsal bir insülin direnci komponenti olduğu fikrini doğurmuştur.

İnsüline dirençli kas dokusu, yüksek plazma NEFA seviyesi nedeniyle lipidle aşırı yüklendiğinde, fazla NEFA'nın bir kısmı karaciğere yönlendirilir ve böylece yağlı karaciğer oluşumu ve aterosklerotik dislipidemi gelişmesi riski artar. Hiperinsülinemi, VLDL trigliseritlerinin salınımını artırarak trigliserit seviyesini yükseltir. Kas dokusunda insülin direnci ve insüline dirençli karaciğer dokusunda artmış glukoneogenez glukoz intoleransı gelişmesine sebep olur. Son olarak insülin direnci kan basıncını farklı mekanizmalarla artırabilir. İlerlemiş yaş muhtemelen patogenezin her safhasını etkilemektedir ve nitekim metabolik sendrom prevalansı yaşla artar. İnsülin direnci ve obezitenin ötesinde metabolik sendrom açısından her risk faktörünün kendi içinde genetik ve çevreden kazanılmış faktörler neticesinde regülasyonu mevcuttur. Örneğin lipoprotein metabolizması büyük ölçüde genetik etkilerle yönetilir ve obezite veya insülin direncine karşı dislipidemi gelişmesi bireyler arasında farklı oran ve seviyelerde gerçekleşir (129,130). En az 3 organizasyon metabolik sendrom tanısı için klinik kriter önermiştir. Bunlar ATPIII, Dünya Sağlık

Örgütü (World Health Organization) ve Amerikan Klinik Endokrinologları Birliği (American Association of Clinical Endocrinologists)'dir. Pratikte sıklıkla kullanılan ve bu tez çalışmasında metabolik sendrom tanısında klavuz olarak alınan ATP III kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP, ATPIII) verilerine göre;

- 1) Açlık kan şekeri >100 mg/dl veya Diyabet varlığı,
- 2) Triglisericid > 150 mg/dl veya ilaç kullanımı,
- 3) HDL-K kadına < 40 mg/dl, erkekte < 50 mg/dl veya ilaç kullanımı,
- 4) Bel çevresi kadında >88 cm, erkekte > 102 cm,
- 5) Kan basıncının >130/85 mmHg olması veya ilaç kullanımı.

Yukarıdaki 5 kriterden üç veya daha fazlası mevcut olduğunda metabolik sendrom tanısı konulabilmektedir (131,132). Tanı için insülin rezistansının özellikle gösterilmesi gerekmez, bununla birlikte ATP III kriterlerine uyan bireylerin önemli bir kısmında insülin direnci mevcuttur. Metabolik sendromu olan bireylerde kardiyovasküler hastalık riski artmıştır.

Framingham çalışmasında metabolik sendrom tek başınatüm yeni başlangıçlı kardiyovasküler hastalık vakalarının yaklaşık %25'inin habercisi olmuştur. Metabolik sendromlu kişilerde 10 yıllık kardiyovasküler hastalık gelişme riski %10-%20 arasındadır. Framingham kohortunda yeni başlangıçlı diyabet riski araştırıldığında, metabolik sendromun hem erkek hem de kadınlarda bu riski önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir (125).

2.3.6. Kilinik özellikler ve Laboratuar Verileri

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik araştırılırken tesadüfen tanı alırlar. Yorgunluk, halsizlik, bitkinlik, sağ üst kadranda rahatsızlık hissiyle çoğu zaman doktora başvururlar. Halsizlik, iştahsızlık, sağ üst kadranda dolgunluk hissi en sık semptomlardır. Bu semptomlar hastaların 1/3'ünde görülebilmektedir (133) (Tablo 6). Hepatomegali siroz gelişmemişse tek fizik muayene bulgusu olup 1/3 hastada görülebilmektedir (134). Klinik bulgular diğer metabolik sendrom bulgularını da içerebilir (135). En sık saptanan anormallik normalin 2-3 katını geçmeyen Alanin Amino

Transferaz (ALT) ve Aspartat Amino Transferaz(AST) yüksekliğidir. Genellikle AST / ALT < 1'dir. AST / ALT >1 olması bu hastalarda fibrozisgelişimini akla getirmelidir. AST / ALT >2 ise alkolik karaciğer hastalığı lehine değerlendirilmelidir. Alkalen Fosfataz (ALP) ve Gama Glutamil Transferaz (GGT) hastaların %50'sinde yükselmiştir. GGT'deki yükselme karaciğer yağlanması ile koreledir. 1/3'ten fazla hastada Anti Nükleer Antikor (ANA) pozitif olabilir (136). Bazı hastalarda artmış ferritin ve/veya transferin saturasyonu söz konusudur (137). NAYKH'da 80 hastadan 50'sinde karaciğer fonksiyon testi anormalliği, %26'sında fibrosis, %8'inde siroz görölmüştür (138). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı populasyonunda hemokromatozis (HFE) gen mutasyon heterozigotluğu yüksek oranda saptanmış olup artmış demir varlığı bu hastalarda prognozu kötü etkilemektedir(139,140).Alkolik ve nonalkolik steatohepatit laboratuvar bulguları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6.Semptom ve Bulguları

- Halsizlik
- Sağ üst kadranda ağrısı
- Hepatomegali
- Barsak dismotilitesi ve bakteriyel aşırı çoğalma
- Konstipasyon
- Santral obezite
- Lipoatrofi/lipodistrofi
- Palmar eritem, spider anjiom, splenomegali
- Subakut karaciğer yetmezliği (siroz)

Tablo7. Alkolikve NonAlkolik Steatohepatit Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar	Alkolik	Nonalkolik
AST/ALT	Çoğunlukla >1	<1hafif gidiş >1ağır gidiş
Bilirubin	Yükselmiş	Normal
Albumin	Normal veya düşük	Normal
Mean corpuscular erythrocyte volume (MCV)	Yükselmiş	Normal
Protrombin zamanı	Çoğunlukla uzamış	Normal
ANA, anti-smooth muscle antibody (ASMA)	Bazen saptanabilir	Bazen saptanabilir
Transferin satürasyonu	Değişken	Çoğunlukla yükselmiş
Serum ferritini	Değişken	Çoğunlukla yükselmiş

2.3.7. Tanı

Primer NAYKH tanısını tam olarak koyabilmek için karaciğer yağlanması neden olabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi önemlidir. Hepatit C ve alkolik karaciğer hastalığı yüksek prevalansları nedeniyle önemlidir. Hepatit C, NAYKH'ya benzer histolojik değişikliklere neden olduğundan, NAYKH tanısı konulmadan önce mutlaka serolojik testlerle viral hepatitler tanıdan dışlanmalıdır (141, 142). Hastalığın tanısında alkol hikâyesi oldukça önemlidir ve mutlaka sorgulanmalıdır. Alkol kullanımında genel kanı kesin olmamakla beraber 20 g/gün altında alkol kullanımı ile alkolik karaciğer hastalığı gelişmeyeceği yönündedir.

Ultrasonografi, tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi çeşitli noninvazif görüntüleme teknikleri hepatik steatozis tespit edilebilir. Bunlar arasında en ucuz olanı ultrasonografidir. Yaygın yağlı değişimin ultrasonografik bulgusu yaygın hiperekojenitedir (parlak karaciğer). Ucuz, kolay uygulanabilir olmasının yanı sıra nodülleri ve portal hipertansiyonu göstererek siroz tanısını destekleyebilir. Ancak artmış ekojenite hepatik steatozu, fibrozisten ayırt etmede yeterli değildir. Ayrıca ultrasonografik incelemeyi yapan kişinin tecrübesi de önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (143). Tomografide ise düşük dansiteli parenkim görünümü mevcuttur (144). Tomografi ile ultrasonografi karşılaştırıldığında yağlın değişimleri göstermede ultrasonografi daha

sensitif bulunmuştur (145). Ancak yağlı değişim yama tarzında yada fokal olduğunda MRG ve tomografi daha üstündür (146). Bu görüntüleme yöntemleri karaciğerin yaygın yağlı değişimini tanımada yardımcı olsalar da hiçbirisi hepatik inflamasyonu, fibrozisi ya da sirozu tespit etmede yeterince sensitif değildir (147). Karaciğer biyopsisi NAYKH tanısında, sadece yağlı karaciğer ilesteatohepatit ayırımının yapılmasında ve hepatik fibrozun evrelenmesinde altın standarttır. Ne yazık ki, ciddi morbidite ve mortalite riski taşıması, invazif bir girişim olması, pahalılığı, henüz NASH'ın spesifik farmakolojik tedavisinin olmaması faydalarını sınırlandırmaktadır. Hafif inflamasyon ve orta düzeyde serum transaminaz yükselmesi tanısız olarak anlamlı olmadığı gibi düşükprognostik ve klinik öneme sahiptir. Bu durumda sorulması gereken soru diagnostik biyopsinin ne zaman açıklayıcı ve patolog tarafından NASH'ı diğer durumlardan rutin olarak ayırt etmede veya hastalığın ciddiyeti hakkında hüküm vermede faydalı olabileceğidir. Toplam 369 hastayı kapsayan çalışmalarda karaciğer hastalığının progresyonunu belgelemede önemli bir belirteç olan fibroze bakılmış ve 45 yaş altındaki NASH'lı hastaların sadece %4'ünde bulunmuştur ancak yaşlı hastalarda anlamlı olarak daha yaygın olduğu belirlenmiştir. Normal ağırlıklı (VKİ<25) 45 yaş altı hastalarda hemen hemen hiç gözlenmemiştir. Bu bulgular ışığında 40 yaş altı hastaların biyopsilerinin NASH tanısıyla ilgili bilgi vermesinin olası olmadığı sonucuna varılmıştır. Karaciğer biyopsileri bu nedenle esas olarak 40-45 yaş üstü hastalarda evrelemede ve tedavinin düzenlenmesinde faydalıdır (148, 149). Karaciğerin histopatolojik incelenmesi etyolojiyi açıklayamamanın yanı sıra invazif bir girişim olması ile de önemli sorunlara neden olmaktadır. Hastaların %1-5'inde; 1/1000 ve 1/10000 arasında mortalite oranı olan önemli komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Hastaların tahminen %30'unda ağrı oluşmaktadır. Hastalığın progresyonunun ve uygulanan tedavinin etkinliğini değerlendirmek için tekrarlayan biyopsiler gerekmede bu da hastalar tarafından çoğu kez istenmemekte veya reddedilmektedir. Buna ek olarak biyopsi uygulamalarının pahalı olması, tecrübeli patolog ve diğer yardımcı elemanlara gereksinim göstermesi her zaman ve her ortamda uygulamasında sorunlara neden olmaktadır. Çoğu zaman alınan biyopsiler ile karaciğerin sadece 1/50000'ini değerlendirebilmekte ve özellikle küçük biyopsilerin analizi sırasında örnekleme hatalarına bağlı yanlış değerlendirmeler yapılabilmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin tanı koyma ve takipteki etkinliği de sınırlı kalmaktadır. Bu nedenlerle karaciğer fibrozunu göstermek için güvenilebilir, basit, noninvazif, tekrarlanabilir, spesifik ve biyopsiye göre nispeten daha ucuz metotlara ihtiyaç

duyulmaktadır. Rutin laboratuvar uygulamaları NASH tanısı koymada yetersiz ve nonspesifikler.

2.3.8. Tedavi

NASH'in seyri hala açık olmayıp patogenezinde henüz aydınlatılamamış noktalar bulunmaktadır. NAYKH, bazı hastalarda selim bir seyir gösterip steatoz yıllarca stabil kalırken bazılarında son dönem karaciğer yetmezliğine ilerleyerek portal hipertansiyon ve karaciğer sirozu ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle tüm tedavi ölçeklerinin amacı hastalığın ilerleyişini durdurmak ve eğer mümkün ise siroz gelişimini önlemektir. Henüz kabul edilmiş ve etkin bir tedavi protokolü olmamakla beraber uygulanan ampirik tedavi yöntemleri hastalığın patogenezinde sorumlu tutulan oksidatif stres, DM, obezite, hiperlipidemi gibi NASH ile ilişkili durumları hedef almakta veya hepatotoksik farmakolojik ajanlardan kaçınma yolu ile sınırlı kalmaktadır. Bu amaçla NASH tedavisi için klinik çalışmalarda kullanılan çeşitli ilaçlar ve patogeneizde etkin olabilecekleri düşünülen noktalar tablo-5'de verilmiştir. Uzmanların kontrolünde yavaş yavaş 10-30 kg kadar kilo verilmesi aşırı kilolu hastalarda karaciğerin yağ içeriğini azaltabilir ya da normale döndürebilir. Vücut ağırlığında yaklaşık % 10'luk bir düşüş normalin %30'undan daha fazla kilolu hastalarda laboratuvar parametrelerini düzenlemede kısmen faydalıdır (151).

Tablo8. Klinik Çalışmalarda NASH Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

I. İnsülin duyarlılığını arttıran ajanlar

1. Metformin
2. Glitazonlar
 - a. Troglitazon
 - b. Rosiglitazon
 - c. Pioglitazon
- II. Vitaminler

1. Vitamin E
2. Vitamin C

III. Hepatoprotektif ajanlar

1. Ursodeoksikolik asid
2. Betain
3. Pentoksifilin

IV. Anjiotensin II reseptör blokerleri

1. Losartan

V. Antiobezite ilaçları

1. Orlistat
2. Sibutramin

VI. Lipid düşürücü ilaçlar

1. Statinler
 - a. Pravastatin
 - b. Atorvastatin
2. Fibratlar
 - a. Klofibrat
 - b. Gemfibrozil
3. Probukol
4. Omega-3 yağ asitleri

Diğer yandan kısa sürede hızlı ağırlık kayıpları portal fibrozise ve inflamasyona sebep olduğundan ani kilo kayıplarında kaçınmak gerekmektedir. En etkili tedavi uzun süre uygulanan düşük kalorili diyettir. DM’li kardiyovasküler hastalıklı veya lipid metabolizma bozukluğu olan hastalara özel dikkat gerekmektedir(152). Kilo verdirmek için kullanılan ajanlar Sibutramin ve Orlistattır. Sibutramin, Noradrenalin ve Serotonin geri alınımını inhibe ederek iştahı azaltmaktadır. En önemli yan etkileri ağız kuruluğu, uykusuzluk, asteni ve kalp hızı ve kan basıncında hafif artıştır (153). Orlistat pankreatiklipazı inhibe eder, yağ sindirim ve emilimini azaltırken trigliseridlerin %30 dışkıyla atılmasına neden olur. Abdominal şişkinlik ve yumuşak dışkılama en önemli yan etkileridir (154). Diyabetik NASH hastaları, diyet programına başlamalı ve yeterli antidiyabetik tedavi almalıdır. Metformin glukozun hepatik atılımını glukoneogenezi inhibe ederek ve TNF- α sentezini %40 azaltarak etki göstermektedir. Hayvan deneylerinde, antidiyabetik bir ajan olan metforminin obez farelerdeki NASH üzerine pozitif etkilerinin olduğu belirlenmiştir (155). NASH hastalarında sonuçlar henüz yeterli değildir ve laktik asidoz oluşturabilme potansiyeli olduğundan dikkat edilmelidir. Pioglitazon, Troglitazon ve Rosiglitazon insülin duyarlılığını artırır. PPAR- α aktivasyonu yaparak adipoz dokudan TNF- α ve SYA’ların salınımını azaltırlar. 48hafta süreyle günde iki kere Rosiglitazon uygulanan

hastalarda çalışmanın sonunda ALT’de düzelme insülin sensitivitesinde artış ve tomografik incelemelerde karaciğer yağ muhteviyatında azalma tespit edilmiştir (156, 157). Hipertrigliseridemi NAYKH ile yakın ilişki olduğundan lipid düşürücü ajanlarında tedavi edici etkisi olabileceği düşünülmüştür. Klofibratlarda AKH’da, hepatik trigliserid içeriğini azalttığı bulunmuştur. Ancak NASH hastalarında 2 gr/gün bir yıl süreyle yapılan tedavi sonrası etkisiz olduğu kanıtlanmıştır (158). Gemfibrozilin, klofibrattan farklı olarak serumda sadece trigliseridi değil çok düşük yoğunluklu lipoproteinleri (VLDL) de düşüren, aynı zamanda periferel yağ dokusundan SYA’ların mobilizasyonunda azaltan, 4 haftanın üzerinde 600 mg/gün dozunda kullanıldığında serum transaminazlarını düzelten bir ajan olduğu öne sürülmüştür (159). Ursodeoksikolik Asit (UDCA) ve Betain Glukuronat sitoprotektif ajanlar olarak NASH tedavisinden etkili olabileceği düşünülen ilaçlardır. UDCA’nın safra asit havuzundan daha fazla hidrofobik ve hepatotoksik safra asidini uzaklaştırdığı ve ekolarak sitoprotektif, immunoprotektif, antiapoptotik özelliklerinin olduğu gösterilmiştir. Toplam 79 NASH’li hastanın bulunduğu dört çalışmada günlük 10-15 mg/kg UDCA düşük yağlı diyet ile kombine edildiğinde hastaların %40’ında AST ve %30’unda GGT azalmış veya normalleşmiş olduğu gösterilmiştir. Buna ilaveten UDCA karaciğer yağ içeriğini azaltmıştır. UDCA’nın avantajı 11 yıldan uzun süren kullanan primer bilier sirozlu hastalarda hiçbir yan etkiye sebep olmamasıdır (160, 161). Betain Glukuronat, karaciğerde S-Adenozil Metiyonin (SAM) konsantrasyonunu artıracak etkisini göstermektedir. Sekiz NASH hastasında günlük 20 gr dozunda Betain kullanıldığında serum transaminazlarında, hepatik yağ içeriğinde, karaciğer inflamatuvar aktivitesinde ve fibrozisinde düzelme sağladığı grlmştr (162). Alfa-Tokoferol (vitamin E) oksidatif stresin patogenezdaki rolü göz önünde bulundurularak tedavideki etkinlikleri araştırılmış bir ajandır. Vitamin E serbest radikalleri yakalar, TNF- α , IL-6, IL-8’in ekspresyonunu ve hepatik kollajen kodlayan genin ekspresyonunu baskılar. NASH’li 11 ocuk hastada yapılan çalışmada vitamin E serum transaminaz düzeylerinde düzelme sağlamıştır (163). Son dönem karaciğer hastalığı gelişen NAYKH’lı hastalarda karaciğer transplantasyonu yapılmalıdır. Ancak bu hastalarda steatozisten steatohepatite hızlı bir progresyon izlenmektedir.

2.4.Proton Pompa İnhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri (PPI) ilk kez 1980'li yılların sonlarına doğru tanımlanmıştır. Gastrik asitle ilişkili hastalıkların tedavisinde çok sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (164). Proton pompa inhibitörleri H^+-K^+ATPaz antagonisti ilaçlardır.

Asit salınımını çok güçlü şekilde inhibe ederler. Paryetal hücreden asit sekresyonu yemek uyararı ve Gastrin, Histamin, Pityüiter Adenilat Siklaz Aktive Edici Enzim, Asetilkolin nöroendokrin yolları ile kontrol edilir (165).

2.4.1.Endikasyonları

1-Gastroözofagial reflü: Proton pompa inhibitörleri, noneroziv ve eroziv reflü hastalıklarının tedavisi ve komplikasyonlarında.

2-Peptik ülser: H. pylori'ye bağlı ülserler, nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlara bağlı ülserler, nonülser dispepsi, stres gastritlerinin profilaksisi

3-Üst gastrointestinal akut kanamaları

4-Zollinger-Ellison Sendromunda

kullanılır (166). Kısa dönem (< 12 hafta) yan etkiler bütün PPI'lerinde aynıdır. En sık görülen yan etkiler %1'den fazla fakat %5'den az başağrısı, diare, bulantı, karında şişkinlik, abdominal ağrı, konstipasyon ve baş dönmesidir. Yan etkiler genelde hafif, kendiliğinden geçen ve doz veya yaşa bağlı değildir. Daha az görülen yan etkiler %1'den az insidansa sahip olup kardiyovasküler etkiler (taşikardi, angina, çarpıntı), muskuloskeletal etkiler ve respiratuvar etkilerdir. Uzun süre asit supresyonunda tek potansiyel kaygı normal seviyeye tedavi kesildikten 7 gün sonra dönen yükselmiş serum gastrin düzeyidir. Hipergastrinemi, gastrik karsinoid polipler, gastrik veya kolon kanser gelişimine neden olan gastrik enterokromafin benzeri hücre hiperplazi gelişimine katkıda bulunur. Bu ratlarda görülmüş olup, insanda hiçbir vaka rapor edilmemiştir (167).

2.4.2. Farmakolojik Özellikler

Benzimidazol türevi olan Omeprazol klinik olarak ilk kullanılan PPI'dir. Diğer Benzimidazol içeren PPI'ler Lansoprazol, Pantoprazol ve Rabeprazol'dür. Bu ajanlar iki heterosiklik yarım piridin ve benzimidazol metilsülfinil grubu aracılığı ile bir araya gelirler (166).

2.4.3. Farmakokinetik Özellikleri

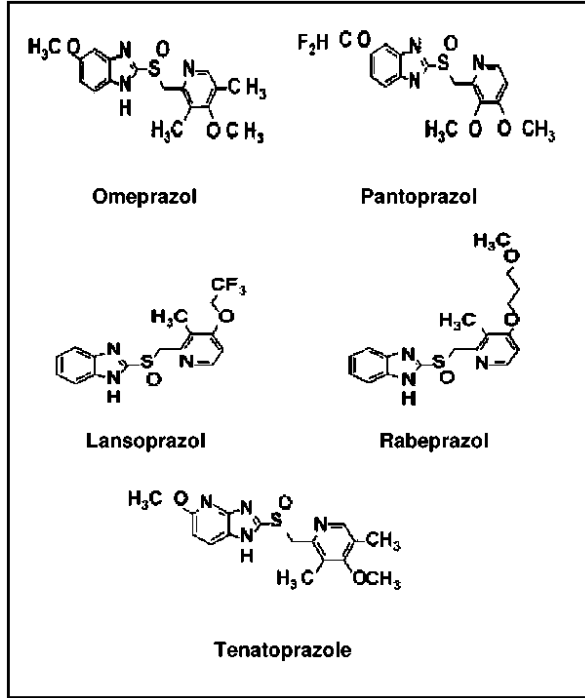
PPI'ler paryetal hücelere ön ilaçlar şeklinde verilirler, bu formda hücre membranlarını geçebilirler. H^+-K^+ ATPaz paryetal hücelerin apikal membranında bulunur ve proton pompası olarakta adlandırılır. K^+ ile aktive olan bu ATPaz hücre içinde karbonik anhidraz reaksiyonu sonucu meydana gelen H^+ 'ı mide lümenine pompalar. Paryetal hücre sekretuvar kanallüküllerinin düşük pH'lı ortamında, iyon tuzağı mekanizmasıyla konsantre olurlar. Paryetal hücelerin asidik ortamında tiofilik sulfenamid veya sulfenik asid bileşiklerine dönüşerek proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak irreversible inhibisyon yapar. Tahmini olarak bazal asit salgısının %90'ını engellerler. Yeni proton pompası sentez edilene kadar salgı durur. Proton pompasının yarı ömrü ortalama 18 saattir (168).

Tablo9. Sık kullanılan PPI'lar Farmakokinetik Özellikleri

	Omeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Pantoprazol
Biyoyararlanım (%)	30–40	80–85	52	77
Pik plazma konsantasyonu ulaşım süresi (saat)	0,5–3,5	1,7	1,0–2,0	1,1–3,1
Plazma yarılanma süresi(saat)	0,5–1,0	1,3–1,7	1,0–2,0	1,0–1,9
Proteine bağlanma(%)	95	97	96	98
İdrarla atılım (%)	77	14–23	30–35	71–70

Bütün PPI'lerin plazma yarılanma ömürleri ortalama 1-2 saat'dir. Zayıf lipofilik yapıdadırlar. Bu grubun ilk üyesi Omeprazol'dür. Omeprazol karaciğerde metabolize olur ve inaktif metabolitleri idrarla atılır (168). Proton pompası inhibitörleri bazal ve uyarılmış asit salgısını inhibe eder. Özellikle paryetal hücrenin yemekle uyarılmasından sonra çok etkilidir. Bu sebeple bu grup ilaçlar H_2 reseptör blokörü ilaçlarla birlikte verilmemelidir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda Omeprazol'ün farmakokinetiği bozulmaz, bu nedenle doz ayarlamasına gerek duyulmaz (169). Mide asid sekresyonunun proton pompa inhibitörleri ile inhibisyonu pilor gastrin hücelerinden salınan plazma gastrin konsantrasyonunu yükseltmektedir (170). Günlük 20 mg Omeprazol dozu 24 saatin

üzerinde asid sekresyonunun baskılanması için gereklidir (171). İnsanlarda Omeprazol'le uzun süreli çalışmalar (2-6 yıl) önemsiz değişiklikler oluştuğunu ve karsinoid tümör oluşmadığını göstermiştir (172).



Şekil5.Bazı PPI'ların Farmakolojik Yapıları

Bu gruptaki diğer ilaç olan Pantoprazol, 5-Difluoromethoxybenzimidazol-2-yl 3,4-Dimethoxy-2-Pyridylmethyl Sulphoxide aside bağlı gastrointestinal hastalıkların tedavisi için üretilmiş irreversibl bir proton pompa inhibitörüdür (173). Birbirine sülfidril grubu ile bağlı benzimidazol ve piridin halkalarından oluşmuştur. Diğer proton pompa inhibitörlerinden farklı olarak Pantoprazol midede sitoprotektif etkide yapar. Bu etkiyi muhtemelen mide mukozasında mukus, prostaglandin ve sülfhidril bileşiklerinin sentezini artırarak yapar (174). Pantoprazol oral alımdan sonra hızla absorbe olur. 40 mg enterik kaplı tabletin pik plazma konsantrasyonu 1,1-3,1 mg/L'dir. Oral bioyararlanımı %77'dir. Bioyararlanımda besinlerin etkisi yoktur. Oral olarak günde tek doz 40 mg enterik kaplı tablet verilir. Renal yetmezlik ve yaşlılarda etki süresi değişmez. Pantoprazol'ün karaciğerde sitokrom P450 sistemine bağımlılığı diğer ilaçlara göre azdır. Bu nedenle herhangi bir ilaçla etkileşimi bildirilmemiştir (175).

2.4.4. Yan Etkileri

PPI'ler genel olarak çok iyi tolere edilirler. Yan etki sıklığı plasebo ile benzer düzeydedir ve %5'in altındadır. Yan etki türü ve sıklığı H₂ reseptör blokörlerinde görülenlere benzer. En yaygın yan etkiler baş ağrısı, diyare, karın ağrısı ve bulantıdır. Diyare dışındakiler tedavi süresi, yaş ve dozajla ilişkili görülmemektedir. Diyare asit supresyonu ve buna bağlı barsaklarda bulunan bakteriyel içerikteki değişikliklerle ilişkili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte diyare sıklığı %5'in altındadır ve bu etki dozaj ve yaşla ilişkilidir (176). Eski ajanlarda (Omeprazol ve Lansoprazol) kısa süreli kullanımda (12 haftadan kısa) güvenliğin son derece iyi olduğu gösterilmiştir. Rabeprazol ve Pantoprazol gibi yeni ajanlarda da güvenliğin eski ajanlardaki gibi olduğu gösterilmiştir (177). PPI'ler hipersensitivite reaksiyonu gelişme anemnezi olanlarda kontrendikedir. Bunun dışında şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Gebelikte kullanımda Omeprazol C kategorisinde yer almaktadır, diğer PPI'ler B kategorisinde yer alırlar. PPI'lerin süt veren annelerde kullanımı önerilmemektedir (178).

2.4.5.İlaç Etkileşimleri

PPI'ler mide pH'sının artmasına neden olan önemli ajanlardır. Böylelikle zayıf asid ve baz yapısındaki ilaçların absorpsiyonunu değiştirebilirler. Griseofulvin, Ketokonazol, İtrakonazol, demir preparatları, vitamin B12, Sefpodoksim, Enoksasin gibi zayıf baz ve aside ihtiyacı olan ajanların emilimini azaltırlar. Bu ilaçların birlikte kullanılması gereken durumlarda tedavinin yetersiz kalmaması için bu durum göz önünde tutularak dikkatli olunmalıdır (168). PPI'ler değişen derecelerde karaciğerde sitokrom P450 sisteminde metabolize olurlar, bu nedenle sitokrom P450 sistemini inhibe ya da stimüle eden ilaçlar PPI'lerin metabolizmasını değiştirirler. Omeprazol sitokrom P450'nin aktivitesini önemli düzeyde değiştirebilmektedir. Diğer proton pompa inhibitörleri daha az miktarda bu özelliğe sahiptir (177).

Tablo10. Diğer İlaçlarla PPI'ların Etkileşimi

İlaç	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Karbamazepin	Metabolizma-	Bilinmiyor	Etkisiz	Bilinmiyor
Diazepam	Metabolizma-	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
Digoxin	Emilim+	Bilinmiyor	Emilim +	Emilim +
Ketokonazol	Emilim -	Emilim -	Bilinmiyor	Emilim -
Metotreksat	Renal atılım -	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Nifedipin	Emilim +	Bilinmiyor	Emilim +	Bilinmiyor
Oral kantraseptifler	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Bilinmiyor
Fenitoin	Metabolizma -	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
Warfarin	Metabolizma -	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
Teofilin	Etkisiz	Metabolizma+	Etkisiz	Etkisiz

2.4.6.Doç Önerisi

PPI'ler mide sıvısı ile karşılaştıkları takdirde inaktive olurlar. Bu nedenle Omeprazol ve Lansoprazol gecikmeli salınımlı jelatin kapsülün bulunduğu enterik kaplı granüller şeklinde verilir. Rabeprazol ve Pantoprazol ise enterik kaplı tabletler şeklinde kullanılır. Omeprazol için önerilen doz değişik durumlarda 10, 20 ve 40 mg Lansoprazol için 15 ve 30 mg şeklindedir. Rabeprazol 20mg, Pantoprazol 40 mg verilmesi önerilir. Bu iki ajanda çiğnmeden, ezilmeden yutulmalıdır. Yaşlılarda, böbrek yetmezliğı olanlarda ve orta derecede karaciğer bozukluğu olanlarda PPI'lerde doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur. Lansoprazol, Rabeprazol ve Pantoprazol şiddetli karaciğer bozukluğu olanlarda dikkatle kullanılmalıdır (177).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmaya YYÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Yan Dal Polikliniklerine steatohepatit nedeni ile başvuran 16 yaş üstü yetişkin 23'ü kadın ve 19'u erkek toplam 42 hasta alındı. Çalışmamız Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) İlaç Araştırmaları Etik Kurulunun 08.06.2011 tarihinde yapmış olduğu toplantıda 03 karar sayısı ile kabul edildi. Hastalarda öncelikle kronik viral hepatit ve diğer kronik karaciğer hastalığı yapan nedenler dışlandı ve hastaların alkol almadığından emin olundu. Çalışmamızda eşlik eden dispeptik şikayeti olmayan ve diyet tedavisi uygun görülen hastalar ile dispeptik yakınmalar nedeni ile Proton Pompa İnhibitörü ve diyet tedavisi verilen hastalar çalışmanın başında ve 2 aylık tedaviden sonra değerlendirildi. Hastaların tedavi protokolü ve endikasyonuna müdahale edilmeden gözlemsel olarak tedavi öncesi ve 2 ay sonrasında: Kan glukoza, C- peptid, insülin, AST, ALT, GGT, ALP, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, östradiol, testosteron, HbA1c, sex hormon bağlayan globulin gibi laboratuvar değerler ile kilo, BMİ, visseral/kas yüzde ve Karaciğer USG'si görüntülenerek tanımlayıcı istatistiksel analizi yapıldı. Karaciğerin ekojenitesi komşu böbreğin korteksi ile karşılaştırma yapılarak karar verildi. Hepatik ekojenitede artış olmayan hastalar grade 0, minimal diffüz artış olanlar grade 1, orta düzeyde ekojenite artışı grade 2, ekojenitede belirgin artış ise grade 3 (şiddetli yağlanma) yağlanma olarak değerlendirildi. Herhangi bir nedenle 2 ayı tamamlanmadan diyet ya da PPI tedavilerini kesen hastalar çalışma kapsamından çıkarıldı.

Hormonlar, Biyokimya laboratuvarındaki Abbott Architect İ4000 hormon cihazı kullanılarak çalışıldı. Proinsülin ISOCOMP-IRIA ölçüm cihazı ile manuel olarak ölçüldü. Ultrasonografide Toshiba Xario US cihazı ve 3.5 MHz'lik konveks probe kullanıldı. Çalışmanın sonuçları hazırlanan formlardan, SPSS 15 bilgisayar istatistik çalışma programı ortamına alınarak istatistik analizi yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Paired T testi, değişkenler arasındaki korelasyonun analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar; ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi ve $p < 0.05$ olması durumu istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tüm Hastaların Tedavi Öncesi Sonrası Değişimleri

Diyet ve diyet+PPİ grubundaki toplam 42 hastanın tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal ve antropometrik ölçümleri Tablo 11’ de gösterildi. Hastaların 15’i sadece diyet tedavisi alırken 27’si diyet+PPİ tedavisi almaktaydı. 42 hastanın tedavi öncesi, 41 hastanın tedavi sonrası GGT düzeyi ölçülebildi. 41 hastanın tedavi öncesi açlık insülin ve 41 hastanın tedavi sonrası açlık insülin yüzdesi ölçülebildi. 42 hastanın tedavi öncesi ve 41 hastanın tedavi sonrası total testesteron düzeyi ölçülebildi. 41 hastanın tedavi öncesi ve 42 hastanın tedavi sonrası ürik asit düzeyi ölçülebildi. Hem diyet hem de diyet+PPİ grubunun tedavi öncesindeki tüm parametreleri arasında anlamlı fark olmayıp bu da her iki grubun homojen olarak toplandığını gösterdi. Tedavi öncesi 0 olarak, tedavi sonrası 1 olarak nitelendirildi.

Tablo11.Özelliklerin Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Sonuçları

	Diyet				Diyet+PPİ				p
	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	
Yaş	38,29	10,62	17,00	52,00	41,76	9,40	25,00	58,00	,272
BOY0	169,47	8,99	158,00	185,00	167,00	8,63	151,00	180,00	,376
BOY1	169,47	8,99	158,00	185,00	167,00	8,63	151,00	180,00	,376
KİLO0	84,81	13,78	56,10	114,00	81,42	16,12	49,40	113,00	,484
KİLO1	83,05	13,33	55,00	113,40	80,80	16,89	49,00	112,90	,649
BELC0	107,59	10,58	80,00	127,00	108,16	14,32	90,00	144,00	,889
BELC1	102,88	10,48	79,00	121,00	105,84	14,16	78,00	138,00	,467
KALÇC0	111,06	9,40	88,00	125,00	109,20	9,30	95,00	136,00	,530
KALÇC1	109,88	8,06	88,00	121,00	108,36	9,09	96,00	133,00	,581
AKŞ0	118,41	91,29	67,00	467,00	94,28	16,07	72,00	135,00	,201
AKŞ1	119,53	87,09	80,00	443,00	97,24	18,27	60,00	146,00	,220
AÇLIKİNSÜLİN0	9,69	4,06	,80	19,30	12,78	10,72	5,10	58,00	,266
AÇLIKİNSÜLİN1	18,75	24,20	5,40	109,00	12,95	7,61	4,60	33,00	,267
C-PEPTİT0	2,23	,79	,05	3,50	3,42	2,98	1,40	15,00	,116
C-PEPTİT1	2,38	,80	,02	3,30	2,84	1,51	1,30	8,00	,255
HbA1c0	5,38	1,71	3,60	10,80	4,99	,93	3,50	7,10	,345

HbA1c1	5,38	1,66	3,60	11,10	5,28	,70	4,00	7,40	,776
ALT0	70,41	21,69	33,00	106,00	73,20	35,29	34,00	162,00	,773
ALT1	59,82	30,43	29,00	116,00	51,68	27,73	19,00	109,00	,374
AST0	44,41	15,19	25,00	87,00	46,32	22,51	22,00	108,00	,762
AST1	35,82	12,28	22,00	66,00	35,88	17,91	18,00	103,00	,991
GGT0	89,84	83,87	35,40	381,00	79,01	72,80	3,80	275,00	,664
GGT1	55,81	37,46	14,00	171,00	62,68	64,86	15,00	296,00	,696
ALP0	232,53	117,11	126,00	604,00	246,32	194,51	35,00	1101,00	,795
ALP1	223,59	111,49	125,00	575,00	221,44	81,48	104,00	459,00	,943
HbsAg0	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	
HbsAg1	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	
AntiHbs0	,41	,51	,00	1,00	,40	,50	,00	1,00	,941
AntiHbs1	,41	,51	,00	1,00	,40	,50	,00	1,00	,941
AntiHcv0	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	
AntiHcv1	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	
TKol0	224,88	41,53	160,00	316,00	205,24	62,95	33,00	310,00	,266
TKol1	206,88	41,44	160,00	309,00	186,32	53,49	37,00	259,00	,190
LDL0	135,24	36,95	77,00	220,00	133,00	47,09	40,00	218,00	,870
LDL1	124,41	36,95	76,00	216,00	112,52	40,95	43,00	179,00	,343
HDL0	43,88	12,12	29,00	65,00	41,72	15,87	22,00	95,00	,637
HDL1	42,00	10,49	25,00	63,00	39,92	12,19	21,00	78,00	,570
TG0	230,82	130,68	72,00	562,00	183,44	80,76	81,00	362,00	,154
TG1	200,76	94,63	75,00	421,00	178,60	87,26	73,00	417,00	,439
ÜRİKASİT0	5,40	1,35	3,70	8,00	5,64	1,48	3,00	8,00	,604
ÜRİKASİT1	5,58	1,58	3,60	8,60	5,54	1,60	3,40	8,90	,939
TOT.TEST0	3,19	2,39	,50	9,30	3,17	2,24	,20	7,40	,984
TOT.TEST1	3,23	2,25	,50	8,40	3,30	2,46	,20	9,50	,926
SHBG0	44,20	25,13	16,60	105,40	47,18	19,49	15,30	84,00	,668
SHBG1	44,09	32,70	15,40	143,00	48,28	25,75	17,50	116,50	,645
Estradiol0	43,41	46,44	9,00	158,00	37,80	57,29	9,00	307,00	,739
Estradiol1	78,59	173,00	9,00	722,00	31,56	32,67	9,00	143,00	,190
FAT0	32,92	10,11	9,80	51,50	31,21	10,20	18,20	55,50	,595
FAT1	33,12	10,20	9,70	48,90	33,24	13,25	18,10	80,50	,976
VisseralFAT0	11,06	3,90	6,00	18,00	11,20	5,42	4,00	28,00	,927
VisseralFAT1	10,24	3,53	6,00	17,00	10,58	5,29	4,00	28,00	,813
BMİ0	29,58	4,68	19,30	38,60	28,90	5,63	19,60	43,30	,683
BMİ1	28,96	4,23	19,10	35,10	27,67	7,82	2,10	44,10	,539

Muscle0	29,47	7,24	10,00	40,00	30,96	7,47	12,80	40,30	,526
Muscle1	28,83	6,86	10,50	39,70	31,20	6,72	12,60	40,40	,272

4.2. Diyet Uygulanan Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerleri

17 diyet grubu hastasının 8'i erkek 9'u bayan idi. Ortalama yaşları 38 (17- 52) olarak saptandı. Tedavi sonrası kilo, bel çevresi, total kolesterol, BMI ve USG'deki yağlanma derecesindeki düşüşler anlamlı bulundu (Sırasıyla p değerleri p:0,004, p:0,006, p:0,009, p:0,026, p:0,01). Çalışmamıza alınan 17 diyet hastasının tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan biyokimyasal parametreleri ve kilo ölçümlerinin ortalamaları ve p değerleri Tablo 12'de verildi.

Tablo 12. Diyet Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Farklarına Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Sonuçları

	Ort.	Std. Sap.	p
KİLO0 - KİLO1	1,7588	2,1558	,004
BELC0 - BELC1	4,706	6,132	,006
KALÇC0 - KALÇC1	1,176	3,468	,181
AKŞ0 - AKŞ1	-1,118	22,318	,839
AÇLIKİNSÜLİN0 - AÇLIKİNSÜLİN1	-9,0529	24,5445	,148
C-PEPTİT0 - C-PEPTİT1	-,1512	,4296	,166
HbA1c0 - HbA1c1	,0000	,6021	1,000
ALT0 - ALT1	10,588	30,572	,173
AST0 - AST1	8,588	18,272	,070
GGT0 - GGT1	31,975	74,928	,108
ALP0 - ALP1	8,941	21,268	,102
TKol0 - TKol1	18,000	25,162	,009
LDL0 - LDL1	10,824	26,164	,107
HDL0 - HDL1	1,882	7,415	,311
TG0 - TG1	30,059	113,593	,291
ÜRİKASİT0 - ÜRİKASİT1	-,0938	,6618	,579
TOTALTESTESTERON0 - TOTALTESTESTERON1	-,1000	,6143	,525
SHBG0 - SHBG1	,112	19,320	,981
Estradiol0 - Estradiol1	-35,176	166,998	,398
FAT0 - FAT1	-,2000	1,8668	,665
VisseralFAT0 - VisseralFAT1	,824	1,704	,064
BMI0 - BMI1	,6235	1,0503	,026
Muscle0 - Muscle1	,6412	2,7466	,350

4.3. Diyet ve Proton Pompa İnhibitörü Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerleri

25 diyet + PPI hastasının 11'i erkek 14'ü bayan idi. Ortalama yaşları 42 (25_ 58) olarak saptandı. Tedavi sonrası: bel çevresi, ALT, AST, total kolesterol, LDL ve USG'deki yağlanma derecesindeki düşüş anlamlıydı (Sırasıyla p değerleri p:0,008, p:0,005, p:0,009, p:0,020, p:0,031, p:0,001). Diyet ve PPI tedavisi alan hastaların, tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan biyokimyasal parametreleri ve antropometrik ölçümlerinin ortalamaları ve p değerleri Tablo 13' de verildi.

Tablo 13. Diyet+PPI Kullanan Hasta Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Farklarına Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Karşılaştırma Sonuçları

	Ort.	Std. Sap.	p
KİLO0 - KİLO1	,6200	3,0202	,315
BELC0 - BELC1	2,320	3,997	,008
KALÇC0 - KALÇC1	,840	3,262	,210
AKŞ0 - AKŞ1	-2,960	14,704	,324
AÇLIKİNSÜLİN0 - AÇLIKİNSÜLİN1	-,1728	7,2524	,906
C-PEPTİT0 - C-PEPTİT1	,5800	2,1574	,191
HbA1c0 - HbA1c1	-,2840	,7750	,079
ALT0 - ALT1	21,520	35,048	,005
AST0 - AST1	10,440	18,405	,009
GGT0 - GGT1	16,328	47,773	,100
ALP0 - ALP1	24,880	151,475	,420
TKol0 - TKol1	18,920	38,030	,020
LDL0 - LDL1	20,480	44,589	,031
HDL0 - HDL1	1,800	10,832	,414
TG0 - TG1	4,840	87,430	,784
ÜRİKASİT0 - ÜRİKASİT1	,0960	,6985	,499
TOTALTESTESTERON0 - TOTALTESTESTERON1	-,1228	1,3706	,658
SHBG0 - SHBG1	-1,104	13,081	,677
Estradiol0 - Estradiol1	6,240	42,352	,468
FAT0 - FAT1	-2,0280	12,6709	,431
VisseralFAT0 - VisseralFAT1	,616	1,799	,100
BMI0 - BMI1	1,2320	5,2636	,253
Muscule0 - Muscule1	-,2440	2,2113	,586

4.4. Diyet ve Diyet+PPI Tedavisi Altındaki Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerleri Arasındaki Farkların Karşılaştırması

Diyet uygulanan grup ile diyet+PPI uygulanan grup arasındaki insülin değişim farkı anlamlıydı. Diyet grubundaki hastalarda 2 ay sonunda insülin daha fazla artmıştı (p:0,041).

Diyet uygulanan grup ile diyet+PPI uygulanan grup arasındaki C- peptid değişimi

farkı anlamlı olup diyet grubunda C- peptid artarken diyet+PPİ grubunda C- peptid azaldı (p:0,024).

Diyet uygulanan grup ile diyet+PPİ uygulanan grup arasındaki HOMA-IR değişimi de anlamlı olup diyet grubundaki HOMA-IR artışı diyet+PPİ grubundaki artıştan daha fazla idi (p:0,002). Diyet + PPİ grubu diyet grubuna göre kilo vermemelerine rağmen ALT ve AST değerleri anlamlı olarak düşmüş idi. Diyet grubundaki hastaların kilo vermeleri anlamlı olmasına rağmen HOMA-IR düzeyleri artmıştı. Diyet grubunda insülin direncinin, kilo kaybına rağmen arttığı görüldü. Ayrıca hastalar kilo vermelerine rağmen ALT ve AST düzeyleri değişmedi. Diyet ve Diyet + PPİ tedavisi altındaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri arasındaki farkların karşılaştırması tablo-14 verildi.

Tablo 14. Diyet ve Diyet + PPİ Tedavisi Altındaki Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerleri Arasındaki Farkların Karşılaştırma Tablosu

	Tedavi	N	Mean	Std. Deviation	P
Fark kilo	Diyet	17	1,7588	2,15582	,854
	Diyet+PPİ	25	,6200	3,02021	
Fark bel çevresi	Diyet	17	4,7059	6,13152	,078
	Diyet+PPİ	25	2,3200	3,99708	
Fark kalça çevresi	Diyet	17	1,1765	3,46834	,771
	Diyet+PPİ	25	,8400	3,26190	
Fark AKŞ	Diyet	17	-1,1176	22,31838	,404
	Diyet+PPİ	25	-2,9600	14,70397	
Fark İnsülin	Diyet	17	-9,0529	24,54448	,041
	Diyet+PPİ	25	-,1728	7,25238	
Fark C- peptid	Diyet	17	-,1512	,42956	,024
	Diyet+PPİ	25	,5800	2,15735	
Fark HbA1c	Diyet	17	,0000	,60208	,336
	Diyet+PPİ	25	-,2840	,77496	
Fark ALT	Diyet	17	10,5882	30,57176	,936
	Diyet+PPİ	25	21,5200	35,04773	
Fark AST	Diyet	17	8,5882	18,27245	,469
	Diyet+PPİ	25	10,4400	18,40534	
Fark GGT	Diyet	16	31,9750	74,92841	,357
	Diyet+PPİ	25	16,3280	47,77278	

Fark ALP	Diyet	17	8,9412	21,26755	,215
	Diyet+PPI	25	24,8800	151,47478	
Fark TotalKol	Diyet	17	18,0000	25,16198	,177
	Diyet+PPI	25	18,9200	38,02951	
Fark LDL	Diyet	17	10,8235	26,16351	,084
	Diyet+PPI	25	20,4800	44,58897	
Fark HDL	Diyet	17	1,8824	7,41521	,713
	Diyet+PPI	25	1,8000	10,83205	
Fark TG	Diyet	17	30,0588	113,59273	,681
	Diyet+PPI	25	4,8400	87,42982	
Fark Ürik Asit	Diyet	16	-,0938	,66178	,840
	Diyet+PPI	25	,0960	,69850	
Fark Total testesteron	Diyet	16	-,1000	,61427	,086
	Diyet+PPI	25	-,1228	1,37055	
Fark SHBG	Diyet	17	,1118	19,32042	,327
	Diyet+PPI	25	-1,1040	13,08095	
Fark Östradiol	Diyet	17	-35,1765	166,99822	,056
	Diyet+PPI	25	6,2400	42,35198	
Fark Yag %	Diyet	17	-,2000	1,86682	,162
	Diyet+PPI	25	-2,0280	12,67095	
Fark Viseral/ Yag %	Diyet	17	,8235	1,70423	,717
	Diyet+PPI	25	,6160	1,79900	
Fark BMI	Diyet	17	,6235	1,05032	,247
	Diyet+PPI	25	1,2320	5,26361	
Fark Kas %	Diyet	17	,6412	2,74660	,714
	Diyet+PPI	25	-,2440	2,21135	
Fark USG	Diyet	17	1,1176	1,05370	,214
	Diyet+PPI	25	1,0400	,84063	
Fark Bel/Kalça oranı	Diyet	17	,0343	,05379	,767
	Diyet+PPI	25	,0141	,04493	
Fark insulin/c- peptid oranı	Diyet	17	-102,3229	410,28382	,013
	Diyet+PPI	25	-,5921	1,51676	
Fark Tes/SHBGoranı	Diyet	16	-,0228	,04162	,926
	Diyet+PPI	25	-,0074	,05755	
Fark Tes/östradiol	Diyet	16	-,0026	,07038	,851
	Diyet+PPI	25	-,0290	,05796	

Fark HOMA-IR	Diyet	17	-3,8598	10,17009	,002
	Diyet+PPI	25	-,2036	1,54515	
Fark HOMA-B	Diyet	17	-69,6571	267,79213	,651
	Diyet+PPI	23	55,5402	142,55917	
Fark QUICKI	Diyet	17	,0206	,04223	,062
	Diyet+PPI	25	,0049	,01876	
Fark calHOMA-B	Diyet	16	-10,9938	29,76097	,171
	Diyet+PPI	25	1,4440	75,92170	
Fark calHOMA-S	Diyet	16	10,7063	24,50841	,387
	Diyet+PPI	25	6,6880	28,78481	
Fark calHOMA-IR	Diyet	16	-,1750	,30000	,064
	Diyet+PPI	25	-,0600	,82815	
% Kilo degisim	Diyet	17	1,9971	2,36156	,654
	Diyet+PPI	25	,8981	3,40738	
% Bel çevresidegisim	Diyet	17	4,2467	5,55162	,147
	Diyet+PPI	25	2,1077	3,91044	
% KÇ degisim	Diyet	17	,9293	3,20259	,754
	Diyet+PPI	25	,7141	2,97364	
% AKŞ degisim	Diyet	17	-3,0035	20,99836	,603
	Diyet+PPI	25	-4,0532	16,41387	
% İnsulindegisim	Diyet	17	-318,5379	1021,62255	,006
	Diyet+PPI	25	-14,8798	42,76644	
% C- peptid-degisim	Diyet	17	-4,9081	25,55299	,121
	Diyet+PPI	25	,6667	37,65186	
% HbA1C degisim	Diyet	17	-1,1762	12,77896	,306
	Diyet+PPI	25	-7,6625	15,58099	
% ALT degisim	Diyet	17	13,2403	35,71620	,455
	Diyet +PPI	25	23,9420	32,27487	
% AST degisim	Diyet	17	13,2446	32,59017	,147
	Diyet +PPI	25	17,4291	26,04885	
% GGT degisim	Diyet	16	22,1119	33,90957	,474
	Diyet +PPI	25	2,9953	69,69170	
% ALP degisim	Diyet	17	3,3096	8,28454	,185
	Diyet +PPI	25	-13,4161	85,63579	
% HOMA-IR Degisim	Diyet	17	-314,3976	972,24698	,005
	Diyet +PPI	25	-17,6467	40,22337	

%HOMA-B Değişim	Diyet	17	-325,3923	1079,18272	,012
	Diyet +PPI	23	7,3571	42,83631	
%calcHOMA-Bdeğişim	Diyet	16	-10,5957	31,55356	,248
	Diyet +PPI	25	-11,2103	62,27241	
%calcHOMA-Sdeğişim	Diyet	16	9,5024	23,26002	,078
	Diyet +PPI	25	-,1266	45,31982	
%calcHOMA- IRdeğişim	Diyet	16	-15,9364	25,67344	,116
	Diyet +PPI	25	-15,5982	39,76713	

4.5.Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Hastaların verileri, steatohepatit tanısı almış, sadece diyet tedavisi alan hastalar ile diyet+ PPI tedavisi alan hastalar arasında gruplandırılarak karşılaştırıldı.

Yaş

Yaş ortalaması sadece diyet tedavisi alan hastalarda 39 iken, diyet+PPI tedavisi alan hastalarda 42 olup yaş ortalamasında anlamlı fark yoktu.

Kilo

Tedavi öncesi diyet grubunun kilo değerleri diyet+PPI alan hastalardan daha fazla idi.

Tedavi sonrası diyet uygulanan grupta 2 aylık tedavi sonrasında, kilodaki azalma anlamlı düşük iken (p:004), diyet+PPI tedavisi alan hastalarda, 2 aylık tedavi sonrasındaki kilo değişikliği anlamlı bulunmadı.

Diyet grubu tedavi öncesi kilo değerleri hastaların; bel çevresi, kalça çevresi, ALP, visseral yağ yüzdesi, BMI, kas kitlesi ile pozitif korele iken AKŞ ile negatif korele idi (Sırası ile p değerleri p<0,01, p<0,01, p <0,05, p<0,01, p<0,01, p<0,01, p <0,05).

Diyet grubu tedavi sonrası kilo değerleri hastaların: bel çevresi, kalça çevresi, visseral yağ yüzdesi, BMI, kas kitlesi ile pozitif korele iken ALP ve trigliserid ile negatif koreleydi (Sırası ile p değerleri p<0,05, p<0,05, p<0,005, p<0,05, p<0,005, p<0,05, p<0,05).

Diyet+PPI grubu tedavi öncesi kilo değerleri hastaların bel çevresi, kalça çevresi, C- peptit, BMI, visseral yağ yüzdesi ile pozitif korele iken total kolesterol, LDL, kas kitlesi

ile negatif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$).

Diyet + PPI grubunda tedavi sonrası kilo değerleri hastaların bel çevresi, kalça çevresi, AKŞ, visseral yağ yüzdesi, BMI ile pozitif korele iken ile trigliserid ile negatif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

Açlık Kan Şekeri

Tedavi öncesi diyet grubunun AKŞ diyet+PPI alan hastalardan daha yüksek idi. 2 aylık tedavi sonrası AKŞ'deki düşüş hem diyet hem de diyet+PPI grubunda anlamlı bulunmadı.

Diyet grubu tedavi öncesi AKŞ hastaların C-peptit, HbA1c, AST, ALT, kas kitlesi ile pozitif korele iken insülin, yağ yüzdesi, BMI ile negatif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$).

Diyet grubu tedavi sonrası AKŞ hastaların; C- peptit, HbA1c, ALP, TG, kas kitlesi ile pozitif korele iken visseral yağ yüzdesi ve BMI ile negatif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

Diyet+PPI grubunun tedavi öncesi AKŞ hastaların; HbA1c ve ALTdeğerleri ile pozitif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$).

Diyet+PPI grubunun tedavi sonrası AKŞ'leri HbA1c ile pozitif koreleydi ($p<0,05$).

C-Peptid

Tedavi öncesi diyet+PPI grubunun C- peptit düzeyi sadece diyet alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki C-peptit düzeyindeki düşüş hem diyet hem de diyet+PPI grubunda anlamlı bulunmadı.

Diyet grubu tedavi öncesi C-peptit düzeyleri hastaların; HbA1c, AST, ALP ile negatif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$).

Diyet grubu tedavi sonrası C-peptit düzeyleri hastaların; HbA1c ve ALP ile negatif korele iken visseral yağ yüzdesi ile pozitif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

Diyet +PPI grubunda tedavi öncesi C-peptit, HbA1c ile pozitif koreleydi ($p<0,01$).

Diyet +PPI grubunun tedavi sonrası C-peptit düzeyleri ALT ile pozitif koreleydi ($p<0,05$).

HbA1c

Tedavi öncesi diyet grubunun HbA1c düzeyi diyet+PPI alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki HbA1c düzeyindeki düşüş hem diyet hem de diyet+PPI grubunda anlamlı bulunmadı.

Diyet grubu tedavi öncesi HbA1c hastaların AST, ALP değerleri ile pozitif korele iken SHBG, visseral yağ yüzdesi, kas kitlesi ile negatif korele saptandı (Sırası ile p değerleri $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

Diyet grubu tedavi sonrası HbA1c düzeyleri; ALP ve TG ile pozitif korele, visseral yağ yüzdesi ve kas kitlesi ile negatif korele saptandı (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

Diyet +PPI grubunun tedavi sonrası HbA1c düzeyi visseral yağ yüzdesi ile pozitif koreleydi ($p<0,05$).

Açlık İnsülin

Tedavi öncesi diyet+PPI grubunun açlık insülin düzeyi sadece diyet alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki açlık insülin düzeyindeki düşüş hem diyet hem de diyet+PPI grubunda anlamlı bulunmadı.

Diyet grubunun tedavi öncesi açlık insülin düzeyi C- peptitle pozitif korele iken HbA1c ve ALP ile negatif korele saptandı (Sırası ile p değerleri $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$).

Diyet+PPI grubunun tedavi öncesi açlık insülin düzeyi C-peptit ve HbA1c ile pozitif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,01$, $p<0,01$).

Diyet +PPI grubunun tedavi sonrası açlık insülin düzeyi C-peptit, ALT, AST, GGT ile pozitif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

AST

Tedavi öncesi diyet grubunun, kas kitlesi AST düzeyi sadece diyet alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki AST düzeyindeki düşüş diyet+PPİ grubunda anlamlı olarak düşük bulunurken ($p:0,09$) sadece diyet alan grupta anlamlı bulunmadı.

Diyet grubunun tedavi öncesi AST düzeyi ALP ile pozitif korele iken, kas kitlesi ile negatif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,005, p<0,01$).

Diyet grubunun tedavi sonrası AST düzeyi östradiol ile pozitif koreleydi ($p<0,05$).

Diyet+PPİ grubunun tedavi öncesi AST düzeyi: ALP ve SHBG ile pozitif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05, p<0,05$).

Diyet + PPİ grubunun tedavi sonrası AST düzeyi GGT, ALP, LDL, ürik asit ile pozitif korele saptandı (Sırası ile p değerleri $p<0,05, p<0,05, p<0,05, p<0,05$).

ALT

Tedavi öncesi diyet+PPİ grubunun ALT düzeyi sadece diyet tedavisi alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki ALT düzeyindeki düşüş diyet+PPİ grubunda anlamlı olarak düşük bulunurken ($p:0,005$) sadece diyet alan grupta anlamlı bulunmadı.

Diyet grubunun tedavi öncesi ALT düzeyi AST ile pozitif koreleydi ($p<0,01$).

Diyet grubunun tedavi sonrası ALT düzeyi AST ve total testesteron ile pozitif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05, p<0,05$).

Diyet +PPİ grubunun tedavi öncesi ALT düzeyi AST ile pozitif koreleydi ($p<0,01$).

Diyet +PPİ grubunun tedavi sonrası ALT düzeyi AST, GGT, ürik asit ile pozitif korele saptandı (Sırası ile p değerleri $p<0,05, p<0,05, p<0,05$).

GGT

Tedavi öncesi diyet grubunun GGT düzeyi diyet+ PPİ alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki GGT düzeyindeki düşüş hem diyet hem de diyet+PPİ grubunda anlamlı bulunmadı.

Diyet grubunun tedavi sonrası GGT düzeyi hastaların: total kolesterol ve LDL ile pozitif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$).

Diyet +PPİ grubunun tedavi sonrası GGT düzeyi hastaların ALP, LDL ve ürik asit ile pozitif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

ALP

Tedavi öncesi diyet+PPİ grubunun ALP düzeyi sadece diyet alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki ALP düzeyindeki düşüş hem diyet hem de diyet+PPİ grubunda anlamlı bulunmadı.

Diyet grubunun tedavi öncesi ALP düzeyi: BMİ, kas kitlesi ve visseral yağ yüzdesi ile negatif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,05$).

Diyet grubunun tedavi sonrası ALP düzeyi BMİ, kas kitlesi ve visseral yağ yüzdesi ile negatif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

Diyet+PPİ grubunun tedavi öncesi ALP düzeyi SHBG ile pozitif korele saptandı ($p<0,01$).

Diyet+PPİ grubunun tedavi sonrası ALP düzeyi total kolesterol ve SHBG ile pozitif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$).

LDL

Tedavi öncesi diyet grubunun LDL düzeyi diyet+PPİ tedavisi alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki LDL düzeyindeki düşüş hem diyet+PPİ grubunda ($p=,020$) hem de sadece diyet alan hasta grubunda ($p=,007$) düşüş anlamlı idi.

Diyet grubunda tedavi sonrası LDL düzeyi HDL ile pozitif korele saptandı ($p<0,05$).

Diyet+PPİ grubunda ise tedavi sonrası LDL düzeyi ürikasitle pozitif koreleydi ($p<0,05$).

TOTAL KOLESTEROL

Tedavi öncesi diyet grubunun total kolesterol düzeyi diyet+PPI tedavisi alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki total kolesterol düzeyindeki düşüş hem diyet+PPI grubunda ($p<0,020$) hem de sadece diyet alan hasta grubunda ($p<0,009$) düşüş anlamlı idi.

Diyet grubunda tedavi öncesi total kolesterol düzeyi: LDL ile pozitif korele olup p değeri şöyle idi ($p<0,01$).

Diyet grubu tedavi sonrası total kolesterol düzeyi: LDL ve HDL ile pozitif korele iken (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$).

Diyet +PPI grubunda tedavi öncesi total kolesterol düzeyi LDL ve HDL ile pozitif koreleydi (Sırası ile p değerleri $p<0,01$, $p<0,05$).

Diyet+ PPI grubunda tedavi sonrası total kolesterol düzeyi: LDL, HDL, ürik asit ile pozitif korele saptandı (Sırası ile p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

ÜRİK ASİT

Tedavi öncesi diyet+PPI grubunun ürik asit düzeyi sadece diyet alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki ürik asit düzeyindeki düşüş hem diyet hem de diyet+PPI grubunda anlamlı bulunmadı.

Diyet gurubunda tedavi öncesi ürik asit düzeyi total testesteron ve kas kitlesi ile pozitif korele iken SHBG ile negatif korele saptandı(Sırasıyla p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

Diyet grubunda tedavi sonrası ürik asit düzeyi kas kitlesi ile pozitif korele saptandı ($p<0,05$).

Diyet+PPI grubunda tedavi öncesi ürikasit düzeyi total testesteron ile pozitif korele saptandı ($p<0,01$).

TOTAL TESTESTERON

Tedavi öncesi diyet grubunun total testesteron düzeyi diyet+PPI alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki total testesteron düzeyindeki düşüş hem diyet hem de diyet+PPI grubunda anlamlı bulunmadı.

Diyet grubunda tedavi öncesi total testesteron düzeyi: visseral yağ kitlesi ile negatif korele saptandı ($p<0,01$).

Diyet grubu tedavi sonrası total testesteron düzeyi kas kitlesi ile pozitif korele iken yağ kitlesi ile negatif korele saptandı (Sırasıyla p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$).

Diyet+PPI grubunda tedavi öncesi total testesteron düzeyi kas kitlesi ile pozitif korele iken SHBG ve visseral yağ kitlesi ile negatif korele saptandı (Sırasıyla p değerleri $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$).

Diyet+PPI grubunda tedavisonrası total testesteron düzeyi kas kitlesi ile pozitif korele iken SHBG ve yağ kitlesi ile negatif korele saptandı (Sırasıyla p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

ÖSTRADIOL

Tedavi öncesi diyet grubunun östradiol düzeyi diyet+PPI alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki östradiol düzeyindeki düşüş hem diyet hem de diyet+PPI grubunda anlamlı bulunmadı.

Diyet grubunda tedavi öncesi östradiol düzeyi BMİ ve visseral yağ kitlesi ile pozitif korele saptandı (Sırasıyla p değerleri $p<0,01$, $p<0,01$).

SHBG

Tedavi öncesi diyet+PPI grubunun SHBG düzeyi sadece diyet alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasındaki SHBG düzeyindeki düşüş hem diyet hem de diyet+PPI grubunda anlamlı bulunmadı.

Diyet grubunda tedavi sonrası SHBG düzeyi östradiol ve yağ kitlesi ile pozitif korele saptandı (Sırasıyla p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$).

Diyet+PPI grubunda tedavi öncesi SHBG düzeyi kas kitlesi ile negatif korele saptandı (Sırasıyla p değerleri $p<0,05$).

Diyet+PPI grubunda tedavi sonrası SHBG düzeyi östradiol ile pozitif korele iken kas kitlesi ile negatif korele saptandı (Sırasıyla p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$).

BEL ÇEVRESİ

Tedavi öncesi diyet+PPI grubunun bel çevresi ölçümü sadece diyet alanlardan daha fazlaydı.

2 aylık tedavi sonrasında hem diyet+PPI grubunda ($p:0,008$) hem de sadece diyet grubunda ($p:0,006$) anlamlı düşüş bulundu.

Diyet grubu tedavi öncesi bel çevresi: kalça çevresi, C-peptit, BMİ, yağ kitlesi, visseral yağ kitlesi ile pozitif korele iken AST, AKŞ, ALP ile negatif korele saptandı (Sırasıyla p değerleri $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,01$).

Diyet grubu tedavi sonrası ise bel çevresi; kalça çevresi, yağ kitlesi, visseral yağ kitlesi, BMİ ile pozitif korele iken ALP, TG ile negatif korele saptandı (Sırasıyla p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

Diyet+PPI grubunun tedavi öncesi bel çevresi; kalça çevresi, yağ kitlesi, visseral yağ kitlesi ve BMİ ile pozitif korele iken kas kitlesi ile negatif korele saptandı (Sırasıyla p değerleri $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$).

Diyet+PPI grubu tedavi sonrası bel çevresi: BMİ, visseral yağ kitlesi, kalça çevresi, yağ kitlesi ile pozitif korele iken trigliserid ve kas kitlesi ile negatif korele saptandı (Sırasıyla p değerleri $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$).

BMİ

Tedavi öncesi diyet grubunun BMİ ölçümü diyet+PPI alan hastalardan daha yüksek idi.

2 aylık tedavi sonrasında sadece diyet alan hastalardaki düşüş anlamlı iken ($p:0,026$) diyet+PPI uygulanan hastalarda anlamlı bulunmadı.

Diyet+PPI grubunun tedavi öncesi BMİ ölçümü: kaskitleşi ile negatif korele saptandı ($p<0,01$).

Diyet+PPI grubunun tedavisonrası BMİ ölçümü: kas kitlesi ile negatif korele saptandı ($p<0,05$).

USG

Tedavi öncesi diyet grubunun USG’de yağlanma derecesinin ölçümü diyet+PPI alan hastalardan daha yüksek idi.

Tedavi sonrasında diyet alan hastalarda düşüş anlamlı bulunup p değeri şöyle idi ($p:0,003$).

Tedavi sonrasında diyet+PPI alan hastalardaki düşüş anlamlı bulunup p değeri şöyle idi ($p:0,001$).

HOMA- IR

Tedavi öncesi diyet grubunun ortalama HOMA-IR değeri 2,4 iken diyet+PPI grubunun tedavi öncesi ortalama HOMA-IR değeri 3 idi.

2 aylık tedavi sonrasında diyet grubunun ortalama HOMA-IR değeri 6,2 olurken, diyet+PPI grubunun tedavi sonrası ortalama HOMA-IR değeri 3,2 olarak ölçüldü. Her iki grup arasındaki HOMA-IR farkı anlamlı idi ($p:0,02$).

QUICKİ

Tedavi öncesi diyet grubunun ortalama QUICKİ değeri: 0,34 iken diyet+PPI grubunun tedavi öncesi ortalama QUICKİ değeri: 0,33 idi.

2 aylık tedavi sonrasında diyet grubunun ortalama QUICKİ değeri 0,32 olurken, diyet+PPI grubunun tedavi sonrası ortalama QUICKİ değeri 0,33 olarak ölçüldü. Her iki grup arasındaki QUICKİ farkı anlamlı olmayıp $p:0,06$ idi.

Tablo 15. Diyet grubunda Değişkenlerin Tedavi Öncesi Değerleri Arasındaki Pearson Korelasyon Katsayıları

	YAŞ	BOY	KİLO	BELC	KALÇC	AKŞ	AÇLIKİNSÜLİN	CPEPTİT	HbA1c	ALT	AST	ALP	AntiHbs	TKol	LDL	HDL	TG	Ü. ASİT	T. TESTESTERON	SHBG	ESTRADIÖL	FAT	VISSERALFAT	BMI	MUSCULE
Yaş	1																								
BOY	,075	1																							
KİLO	,164	,412	1																						
BELC	,456	-,025	,799**	1																					
KALÇC	-,011	-,037	,733**	,722**	1																				
AKŞ	-,463	,023	-,512*	-,649**	-,630**	1																			
AÇLIKİNSÜLİN	,267	,144	,354	,354	,253	-,490*	1																		
CPEPTİT	,358	-,007	,363	,484*	,465	-,650**	,746**	1																	
HbA1c	-,432	,031	-,259	-,455	-,421	,826**	-,649**	-,581*	1																
ALT	-,226	,226	-,032	-,303	-,315	,344	-,277	-,455	,307	1															
AST	-,457	,031	-,333	-,565*	-,460	,701**	-,425	-,488*	,645**	,794**	1														
ALP	-,325	-,023	-,659**	-,684**	-,568*	,777**	-,628**	-,753**	,579*	,268	,573*	1													
AntiHbs	,150	-,155	-,272	-,153	-,333	,301	-,345	-,256	,412	,143	,398	,398	1												
TKol	,581*	-,083	-,468	-,236	-,636**	,245	-,064	-,033	,107	-,065	,118	,322	,471	1											
LDL	,489*	,038	-,233	-,073	-,412	,082	-,054	-,037	,050	-,036	,137	,345	,571*	,800**	1										
HDL	,157	-,251	-,184	,157	-,106	-,006	,355	,294	-,366	-,409	-,263	-,023	-,175	,307	,216	1									
TG0	,134	-,072	-,358	-,378	-,411	,328	-,223	-,175	,315	,150	,148	,078	,039	,324	-,241	-,281	1								
ÜRİKASİT	,153	,350	,157	,010	-,065	-,349	-,027	,214	-,032	-,055	-,260	-,332	-,077	-,026	,102	-,417	-,020	1							
TOTALTESTESTERON	-,057	,642**	,158	-,240	-,383	,132	,277	-,004	,057	,290	,106	-,180	-,316	,067	-,060	-,032	,207	,524*	1						
SHBG0	,205	-,204	-,001	,165	,129	-,245	,424	,248	-,552*	-,178	-,172	-,095	-,253	,212	,288	,622**	-,374	-,500*	-,009	1					
Estradiol	-,206	-,472	,239	,464	,562*	-,183	,343	,453	-,184	-,443	-,283	-,352	-,307	-,433	-,333	,421	-,418	-,336	-,423	,309	1				
FAT	,207	-,635**	,285	,628**	,657**	-,591*	,255	,454	-,518*	-,288	-,327	-,479	-,093	-,198	-,084	,266	-,348	-,337	-,625**	,474	,658**	1			
VisseralFAT	,444	,256	,666**	,580*	,164	-,298	,112	,011	-,049	,264	-,165	-,506*	-,013	-,029	-,053	-,299	,147	,270	,336	-,180	-,213	,039	1		
BMI	,078	-,264	,764**	,852**	,812**	-,550*	,269	,389	-,291	-,256	-,411	-,679**	-,218	-,464	-,288	,010	-,361	-,056	-,273	,155	,621**	,737**	,479	1	
Musculer	,274	,535*	,506*	,337	,315	-,669**	,480	,464	-,507*	-,308	-,645**	-,604*	-,356	-,228	-,159	-,179	-,093	,617*	,393	-,173	-,208	-,134	,346	,171	1

*: p< 0.05, **: p<0.01

Tablo16. Diyet Grubunda Değişkenlerin Tedavi Sonrası Değerleri Arasındaki Pearson Korelasyon Katsayıları

	YAŞ	BOY	KİLO	BELC	KALÇC	AKŞ	AÇLIKİNSÜLİN	CPEPTİT	HbA1c	ALT	AST	GGT	ALP	ANTİHBS	TKol	LDL	HDL	TG	ÜRİKASİT	T. TESTESTERON	SHBG	ESTRADIOL	FAT	VISSERALFAT	BMI	MUSCULE
Yaş	1																									
BOY	,075	1																								
KİLO	,235	,484*	1																							
BELC	,398	,027	,790**	1																						
KALÇC	,133	,057	,782**	,864**	1																					
AKŞ	-,488*	-,002	-,479	-,471	-,617**	1																				
AÇLIKİNSÜLİN	,139	,129	,012	-,003	-,170	,152	1																			
CPEPTİT	,394	-,181	,232	,479	,555*	-,657**	-,114	1																		
HbA1c	-,462	,053	-,308	-,365	-,535*	,937**	,146	-,683**	1																	
ALT	,016	,182	,088	,074	,090	-,132	,468	,116	-,154	1																
AST	-,042	,133	,070	,085	,125	-,051	,420	,005	-,092	,951**	1															
GGT	,445	-,084	-,392	-,309	-,308	-,206	-,150	,167	-,239	-,003	-,060	1														
ALP	-,280	,014	-,593*	-,623**	-,649**	,747**	,077	-,737**	,602*	-,160	-,014	,182	1													
AntiHbs	,150	-,155	-,244	-,143	-,339	,380	-,173	-,281	,307	-,416	-,429	,274	,503*	1												
TKol	,542*	-,129	-,336	-,230	-,416	,006	,399	,146	-,087	,125	,048	,616**	,164	,175	1											
LDL	,662**	-,233	-,119	,056	-,118	-,268	,284	,296	-,325	,151	,076	,603*	-,037	,177	,904**	1										
HDL	,372	-,071	-,011	-,014	-,045	-,138	-,003	,001	-,183	-,025	,035	,287	,104	-,082	,599*	,579*	1									
TG	-,282	,219	-,505*	-,597*	-,658**	,621**	,332	-,248	,549*	-,007	-,061	,020	,385	,096	,110	-,281	-,359	1								
ÜRİKASİT	,273	,327	,166	,040	,022	-,242	,034	,167	-,192	,314	,101	,359	-,199	,103	,304	,428	,030	-,186	1							
T. TESTESTERON	-,029	,627**	,307	-,166	-,149	-,086	,172	-,011	,024	,559*	,423	-,171	-,386	-,341	,058	-,063	,087	,242	,449	1						
SHBG	,046	-,424	-,156	,117	,250	-,154	-,030	,226	-,325	,239	,436	,000	,102	-,237	,109	,193	,386	-,339	-,441	-,275	1					
Estradiol	-,246	-,365	-,091	,146	,392	-,128	-,135	,172	-,267	,367	,551*	-,128	,065	-,249	-,274	-,154	,025	-,311	-,353	-,236	,850**	1				
FAT	,240	-,638**	,249	,661**	,654**	-,539*	-,177	,603*	-,535*	-,029	,009	-,045	-,545*	-,101	-,073	,200	,086	-,603*	-,241	-,620*	,504*	,476	1			
VisseralFAT	,395	,349	,722**	,498*	,322	-,281	,278	-,018	-,118	,149	,147	-,369	-,414	-,162	-,040	,051	,162	-,282	-,004	,418	-,181	-,263	,048	1		
BMI	,135	-,222	,732**	,842**	,834**	-,524*	-,114	,373	-,371	-,068	-,058	-,414	-,686**	-,216	-,328	-,020	,056	-,725**	-,049	-,230	,105	,165	,744**	,497*	1	
Muscle	,274	,535*	,523*	,169	,352	-,681**	-,069	,350	-,559*	,134	-,019	,131	-,571*	-,356	-,052	,076	-,029	-,259	,596*	,652**	-,394	-,302	-,145	,369	,198	1

*: p< 0.05, **: p<0.01

Tablo 17. Diyet+PPI grubunda Değişkenlerin Tedavi Öncesi Değerleri Arasındaki Pearson Korelasyon Katsayıları

	YAŞ	BOY	KİLO	BELC	KALÇC	AKŞ	AÇLIKİNSÜLİN	CPEPTİTİ	HbA1c	ALT	AST	ALP	AntiHbs	TKol	LDL	HDL	TG	ÜRİKASİT	T. TESTESTERON	SHBG	Estradiol	FAT	VİSSERALFAT	BMI	MUSCULE
YAŞ	1																								
BOY	-,441*	1																							
KİLO	,209	,300	1																						
BELC	,546**	-,298	,752**	1																					
KALÇC	,350	-,078	,816**	,821**	1																				
AKŞ	,063	,057	,254	,279	,114	1																			
AÇLIKİNSÜLİN	,075	,254	,243	,071	,054	,077	1																		
CPEPTİTİ	-,165	,278	,402*	,277	,204	,251	,648**	1																	
HbA1c	,148	,279	,299	,143	,177	,417*	,564**	,554**	1																
ALT	-,231	,198	-,178	-,223	-,432*	,409*	-,045	-,179	-,029	1															
AST	,058	,020	-,116	-,043	-,183	,385	,028	-,038	,181	,708**	1														
ALP	-,027	-,221	-,106	-,046	,033	-,070	-,025	-,055	-,155	,067	,404*	1													
AntiHbs	-,396	,116	,092	-,097	,009	,089	-,094	,134	,061	-,007	-,127	-,240	1												
TKol	,265	-,341	-,434*	-,228	-,378	,213	-,109	-,310	,084	,311	,263	,081	-,359	1											
LDL	,284	-,326	-,456*	-,235	-,423*	,243	-,091	-,271	,137	,379	,390	,012	-,366	,926**	1										
HDL	,468*	-,323	,085	,362	,308	,112	-,089	-,168	-,007	-,041	-,039	-,139	-,400*	,441*	,389	1									
TG	-,213	-,086	-,249	-,257	-,273	,062	-,124	-,011	-,177	-,059	-,173	,212	,171	,289	,024	-,215	1								
ÜRİKASİT	-,250	,431*	,295	-,060	,086	-,002	-,072	,101	,201	,130	,120	-,137	,051	,118	,180	-,156	-,042	1							
T. TESTESTERON	-,407*	,854**	,348	-,248	-,121	,116	,317	,221	,258	,347	,016	-,292	,208	-,227	-,182	-,322	-,148	,512**	1						
SHBG	,514**	-,462*	-,299	,131	-,107	-,049	-,011	-,206	-,077	,092	,419*	,537**	-,592**	,278	,318	,220	-,178	-,348	-,525**	1					
ESTRADIÖL	-,127	-,124	-,127	,022	-,201	-,162	-,115	-,076	-,346	,053	-,141	,145	-,172	-,138	-,188	-,152	,106	-,175	-,198	,280	1				
FAT	,377	-,646**	,288	,713**	,585**	,142	-,164	-,017	-,053	-,194	,020	,301	-,237	-,020	-,042	,398*	-,105	-,196	-,636**	,381	,308	1			
VİSSERALFAT	,473*	,084	,857**	,753**	,636**	,250	,225	,291	,277	-,181	-,082	-,130	,000	-,258	-,283	,008	-,137	,187	,210	-,070	-,095	,259	1		
BMI	,381	-,176	,874**	,910**	,891**	,179	,111	,266	,143	-,256	-,111	,019	,025	-,318	-,342	,250	-,270	,103	-,052	-,090	-,055	,637**	,790**	1	
MUSCULE	-,662**	,535**	-,354	-,704**	-,497*	-,012	,058	-,030	,002	,269	-,038	-,195	,319	,063	,010	-,210	,241	,164	,548**	-,491*	-,156	-,711**	-,546**	-,607**	1

*: p<0.05, **: p<0.01

Tablo 18. Diyet+PPI grubunda Değişkenlerin Tedavi Sonrası Değerleri Arasındaki Pearson Korelasyon Katsayıları

	YAŞ	BOY	KİLO	BELC	KALÇC	AKŞ	A. İNSÜLİN	CPEPTİT	HbA1c	ALT	AST	GGT	ALP	AntiHbs	TKol	LDL	HDL	TG	ÜRİKASİT	T. TESTESTERON	SHBG	ESTRADIOL	FAT	VISSERALFAT	BMI	MUSCULE
Yaş	1																									
BOY	-,441*	1																								
KİLO	,197	,289	1																							
BELC	,522**	-,254	,755**	1																						
KALÇC	,355	-,130	,731**	,831**	1																					
AKŞ	,113	,233	,462*	,392	,445*	1																				
AÇLIKİNSÜLİN	-,009	,291	,340	,220	,162	,304	1																			
CPEPTİT	-,025	,228	,194	,124	,082	,179	,917**	1																		
HbA1c	,171	,322	,356	,242	,293	,574**	,120	,013	1																	
ALT	-,017	,396	,305	,009	-,035	,297	,548**	,398*	,067	1																
AST	,181	,152	,091	-,010	-,049	,190	,543**	,395	,125	,830**	1															
GGT	,048	,166	-,015	-,083	-,061	,085	,428*	,297	-,101	,634**	,805**	1														
ALP	,100	-,103	-,177	-,159	-,198	-,277	,234	,151	-,286	,312	,532**	,612**	1													
AntiHbs	-,396	,116	,086	-,091	,132	,153	-,151	-,243	-,007	,214	,029	,016	-,230	1												
TKol	,260	-,279	-,085	-,023	-,102	,136	,168	-,011	-,179	,207	,332	,378	,420*	-,259	1											
LDL	,226	-,188	,128	,132	,038	,244	,245	,073	-,130	,313	,436*	,413*	,377	-,224	,889**	1										
HDL	,356	-,383	-,076	,024	,015	-,030	,009	-,065	-,179	-,113	,046	,118	,154	-,234	,449*	,289	1									
TG	-,066	-,089	-,499*	-,398*	-,416*	-,168	-,090	-,115	-,113	,109	,029	,106	,168	,041	,328	-,011	-,165	1								
ÜRİKASİT	-,278	,375	,212	-,098	-,169	,128	,242	,090	-,059	,526**	,442*	,425*	,177	,014	,427*	,547**	,026	-,046	1							
T. TESTESTERON	-,454*	,791**	,184	-,303	-,227	,104	,195	,075	,172	,384	,195	,127	-,096	,214	-,187	-,061	-,228	-,199	,356	1						
SHBG	,394	-,391	-,157	,178	,028	-,282	,113	,217	-,181	-,135	,247	,339	,589**	-,509**	,095	,128	-,027	-,064	-,194	-,455*	1					
Estradiol	-,208	-,196	-,055	,118	,040	-,356	-,122	-,015	-,083	-,352	-,230	-,041	,211	-,165	-,271	-,230	-,447*	,002	-,240	-,180	,535**	1				
FAT	,181	-,176	,228	,413*	,362	-,047	-,059	-,069	-,163	-,116	-,125	-,080	,176	-,240	,180	,300	-,078	-,136	,126	-,415*	,205	,102	1			
VisseralFAT	,439*	,179	,862**	,743**	,571**	,340	,248	,115	,431*	,274	,164	,009	-,213	-,004	-,094	,103	-,072	-,445*	,108	,187	-,037	-,054	,063	1		
BMI	,114	,035	,727**	,623**	,670**	,323	,234	,130	,210	,166	,084	-,051	-,127	,155	,060	,307	-,371	-,270	,141	,021	,068	,150	,259	,630**	1	
Musculer	-,662**	,535**	-,337	-,734**	-,508**	-,032	,019	,008	-,203	,229	,054	,138	,067	,319	-,019	-,060	-,020	,153	,299	,552**	-,523**	-,322	-,309	-,520**	-,438*	1

*: p< 0.05, **: p<0.01

5. TARTIŞMA

NASH, Kronik karaciğer hastalığı ve alkol alınımının olmadığı, karaciğerde makroveziküler yağ birikimiyle karakterize bir metabolik tablodur (2). Günümüzde asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinin en sık sebebidir. NAYKH bütün dünyada yaygın olarak görülmekle birlikte prevalansı batı toplumundaki popülasyon bazlı çalışmalarda %17 ile %33 arasında değişmektedir. NASH prevalansı ise bilinmemektedir, çünkü tanısı için karaciğer biopsisi gerekmektedir. Tahmini prevalansı %3'tür (178). Bizim yaptığımız çalışmada 4 aylık süreçte iç hastalıkları ve yandalları polikliniklerimizde steatohepatit tanısı konulan 42 hasta takip edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %45'i erkekti. Amerika'da 375 erişkini içeren bir çalışmada NASH prevalansı erkeklerde %90, kadınlarda %30.8 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada erkeklerde saptanan yüksek NASH prevalansı taranan erkek popülasyondaki yüksek diyabet ve metabolik sendrom insidansında bağlanmıştır (179). Buna karşın 193 japon hastayı içeren bir seride NASH kadınlarda ve 55 yaş üstünde daha sık görülmüştür (180). Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise NAYKH'lı hastaların yaş ortalaması 50 ve %53'ü erkek olarak saptanmıştır. Bunlarla uyumsuz olarak farklı etnik grupları içeren birçok çalışmada da kadın ve erkek cinsiyetleri arasında fark saptanmamıştır ve cinsiyetin NASH üzerindeki muhtemel rolü dışlanmıştır (181).

Yaşla birlikte fiziksel mobilitenin azalmasına bağlı olarak hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi ve abdominal obezite gibi metabolik sendrom komponentlerinin artması nedeni ile NASH görülme sıklığının artması beklenebilir. Amerika'da yapılan bir çalışmada 70 yaş üstündekilerde metabolik sendromsıklığı %42 olarak saptanmıştır (182). Bizim çalışma popülasyonumuz oldukça gençti ve yaş ortalaması 40 idi.

NASH erişkin obezlerin %40 ile %100' de çocukların ise %15 ile %25' inde bulunmaktadır (183, 184). VKİ'nin NAYKH ile NASH arasındaki ayırım için kullanılabilir bir parametre olduğunu gösteren bir Kore çalışması mevcuttur. Bu çalışmada 28,9'un üstündeki VKİ değerlerinin NASH'ı gösterdiği ve abdominal yağın hastalığın derecesi ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir (181). Bizim olgularımızın VKİ ortalaması 29,1 idi ve olgularımızın 19 tanesinin (%45) VKİ'si 30' un üzerinde idi.

Hipertrigliseridemi NASH ile sıklıkla ilişkili bir durumdur. NASH'lı hastalarda hem

açlık hem de yemek sırasında karaciğerde aşırı yağ yüklenmesi ile sonuçlanan hipertrigliseridemi gözlenir ve lipid metabolizmasındaki bu değişim sağlıklı karaciğerin steatotik hale dönüşümüne neden olur. Ulusal sağlık ve beslenme araştırması çalışması (NHANES-III) sonuçlarına göre yaş, beden kitleindeksi, diyabet ve cinsiyet faktörleri açısından benzer olan, ancak trigliserit düzeyi >200 mg/dl olan bireylerde 3 kat artmış NAYKH prevalansı vardır(185). Bizim olgularda trigliserid ortalaması 202.6 mg/dl idi. Olguların %35 kadarı 200 mg/dl üzerinde idi. Başvuru anındaki trigliserid düzeyi ile karaciğer enzimleri ve USG’de saptanan hepatosteatoz derecesi arasında ilişki saptayamadık. Fakat trigliserid düzeyimiz visseral yağ yüzdesi ile pozitif korele idi.

Birçok çalışmada tip 2 diyabetli bireylerde NASH prevalansının arttığı bildirilmiştir (186). Brezilyada yapılan bir çalışmada metabolik sendrom ve diyabetli hastalarda NASH prevalansı sırası ile %41,3 ile %22,7 olarak saptanmıştır (187). Gupte ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları 100 diyabetik hastayı içeren prospektif bir çalışmada, hepatik steatoz prevalansı %48 olarak bulunmuş ve diyabetin NASH üzerine bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (188). Edinburg Tip 2 diyabet çalışmasındaki 939 tip 2 diyabetli hastanın %73,9’da ultrasonda steatoz saptanmıştır (189). Targher ve arkadaşlarının yakın zamanlı yaptıkları bir çalışmada da benzer şekilde ultrasonla NASH prevalansı tip 2 DM’li hastalarda %69,5 olarak saptanmıştır (186). Amerika Birleşik Devletleri’nde ve diğer batılı ülkelerde son 10-15 yılda NAYKH prevalansındaki artış, tüm yaş gruplarında gözlenen obezite ve diyabetteki artış ile paralellik göstermektedir (190). Bizim çalışmamızda 42 hastanın 14’ü (% 33) diyabetik idi.

Diyabete benzer şekilde normal glukoz toleransı olan zayıf hastalarda da İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızdaki olguların insülin direncini gösteren HOMA-IR ortalaması 2,7 açlık insülinlerin ortalamaları 11,7 olup normalden yüksek idi. İnsülinin karaciğer hasarı üzerine direkt ve indirekt etkisi mevcuttur. İndirekt etkisi, erken ortaya çıkan, hiperinsülinemik durum ile ilişkili artmış karaciğer yağ birikimidir. Direkt etkisi ise insülinin neden olduğu oksidatifstir (191,192). İnsülin rezistansı önemli sayıda NASH hastasında da gözlenmektedir. 66 hastadan oluşan bir NASH popülasyonda (hem zayıf hem de obez) hastaların % 98’inde insülin rezistansı, sadece % 39’unda ise DM tespit edilmiştir. Bu çalışmada insülin rezistansı artmış VKİ ile değil ancak santral obezitenin varlığı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular diğer NASH çalışmalarında da gözlenmiştir

(193). Bizim çalışmamızda olguların %42'sinde obezite, %33'ünde diyabet mevcuttu, VKİ'de NASH çalışmalarına benzer şekilde insülin direnci ile ilişkili değildi.

Çalışmamızda 42 tane NASH' lı hastanın 17'si sadece diyet, 25 tanesi ise diyet ve Pantoprazol tedavisi ile iki ay takip edildi. Diyet ve diyet+Pantaprazol tedavisi ile takip edilen hastaların tedavi öncesi bakılan antropometrik ölçüleri ve biyokimyasal tetkikleri arasında istatistiksel açıdan fark yoktu yani iki grup homojen idi. Diyet ile takip edilen 17 hastanın başlangıç kiloları ortalaması 84,81 iken iki aylık tedavi sonrası kilo ortalamaları 83,05 olarak hesaplandı. Diyet grubundaki hastalarda ortalama 1,76 kg kilo kaybı oldu. Diyet+Pantaprazol tedavisi alan gruptaki hastalarda bu kadar belirgin kilo kaybı olmadı (tedavi öncesi: 81,42 olan kilo ortalamaları tedavi sonrasında 80,8 olarak ölçüldü. Ortalama 0,62 kg). Sadece diyet tedavisi alan olgulardaki kilokaybı, diyet+Pantaprazol alan hastalardaki kilo kaybından anlamlıydı (p:0,004). Diyet tedavisi alan hastalardaki kilo kaybının daha fazla olmasına rağmen açlık insülinleri artmış olarak bulundu. Açlık insülinindeki bu artış diyet+PPİ grubundaki insülin artışından daha anlamlı idi (p:0,004). Açlık insülinindeki artışa paralel olarak diyet grubundaki hastaların insülin direncini gösteren HOMA-IR'ları artmış, insülin duyarlılığını gösteren QUICKI değerleri azalmıştı. İnsülin rezistansı NASH patogenezi için yaygın olarak kullanılan faktörlerden biridir.

İnsülin rezistansı; periferik adipositler ve monositlerce alınamayan glukozdan, karaciğerde SYA üretimi artışına ve hepatositlere yağ girişinin artmasına neden olur. Ayrıca insülinin karaciğer üzerinde direkt oksidatif stres etkisi mevcuttur ve insülin bu etkilerini kilodan bağımsız olarak gerçekleştirir (191,192). Diyet alan grupta kilo kaybı olmasına rağmen karaciğer enzimlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşün olmamasının muhtemel sebebi bu gruptaki artmış insülin ve insülin direnci idi. Diyet+PPİ alan gruptaki olgular da yeterince kilo kaybı olmamasına rağmen insülin dirençleri, insülin duyarlılıkları değişmedi buna karşın karaciğer enzimlerinde (AST ve ALT) istatistiksel açıdan anlamlı düşüş saptandı (p:0,09, p:0,05). Proton Pompa İnhibitörleri gastrik asit salınımını azaltırlar. Yapılan bir çalışmada 40 mg pantaprazol ve 20 mg omeprazol verilen grupta 3. ve 5. günlerde bakılan asit sekresyonunda Pantaprazol grubunda %88, Omeprazol grubunda %74 oranında asit sekresyonunda azalma olmuştur (194). Mide asit sekresyonundaki azalma hipergastrinemiye sebep olur. Ahmet Gürbüz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1 aylık Lansaprazol ile yaptıkları çalışmada, gastrin miktarında %51'lik bir artış tespit

etmişlerdir (195). Gastrinin inkretinomimetik etkisi daha önceden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İncretin etki oral glukozun intravenöz verilen glukozdan daha fazla insülin salınımına neden olmasıdır. PPI kullanımında artan gastrinin pankreas üzerinde İnsülin salgılatıcı ve trofik etkisiyle pankreas beta hücre harabiyetini geciktirebileceği, pankreas duktus hücrelerinden transdiferansiasyon yolu ile beta hücre neogenezi oluşturabileceği gösterilmiştir (196).

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada PPI kullanan hastalarda İnsülin salınımında artış gösteremedik. Fakat sadece diyet ile takip ettiğimiz hasta grubunda kilo kaybı olmasına rağmen insülin direncinde artış saptarken diyet+PPI kullanan olgularımızda İnsülin direncinde artış olmadı. Karaciğer enzimlerinde saptadığımız düşüş insülinin duyarlılığındaki artış ile ilişkili gözükmemektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda dispeptik yakınmaları olmayan Steatohepatitli hastalara sadece diyet tedavisi verilirken, beraberinde dispeptik yakınmaları olan steatohepatitli hastalara ise diyet+PPİ verildi. Bu iki grup 2 aylık tedavi sonrası laboratuvar ve antropometrik olarak karşılaştırıldı. Çalışmamızın sonuçları şu şekilde idi:

- 1.** Hem diyet hem de diyet+PPİ grubunda total kolesterol, LDL, bel çevresi ve USG’ deki steatoz derecesi anlamlı olarak azaldı.
- 2.** Diyet grubundaki hastalar kilo vermelerine rağmen açlıkinsülin, C-peptit ve HOMA-IR değerleri artmıştı ve AST, ALTdeğerleri değişmedi.
- 3.** Diyet+PPİ grubu kilovermemelerine rağmen ALT ve AST değerleri anlamlı olarak düştü.

7. KAYNAKLAR

1. Vlad R, Frederic C, Agnes H, Sophie G, Phillipe G, Eric B. Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin. Gastroenterology Volume 128, Issue 7, pages 1898; 1906 June 2005
2. Sargin M, Uygur-Bayramiçli O, Sargin H, Orbay E, Yayla A. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Is OGTT indicated in nonalcoholic fatty liver disease 2003; 37(5): 399-402.
3. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990 12 (5): 1106-1110.
4. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin. Hepatology 2004; 40: 46-54
5. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol. 2005; 100: 1082-1089
6. Gen Ramazan, Demir M, and Ataseven H . Effect of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. South Med J 2010; 103 (3): 190-196.
7. Snell RS, Clinical anatomy, Nobel & Yüce, 1994
8. Sancak B, Cumhuriyet M. Fonksiyonel Anatomi. Metu Press 2002; 2266

9. Ökten A. Karaciğerin fonksiyonel anatomisi. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Gastroenteropatoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2001; 311-412
10. Emre A. Karaciğerin Cerrahi Anatomisi: Genel Cerrahi / İ.Ü.T.F. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri 2002; Cilt II, 1083-1086
11. Yıldırım M. Topografik Anatomi 2.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 251-253
12. Jamieson G. Karaciğer Anatomisi: Genel Cerrahi Operasyonlarının Anatomisi, Nobel Tıp Kitabevleri 2007; 8-22
13. Arıncı K., Elhan A. Anatomi Cilt 1. Güneş Kitabevi 1995; 341-344
14. Kayalı H. Özel histoloji. İ.Ü.CTF yayını. 1992
15. Scherlock S, Dooley S. Anatomy and function. In; Scherlock S, Dooley S (eds). Disease of the liver and Biliary System. Eleventh edition, Milan, Blackwell Publishing 2002
16. Öber A, İzzetoğlu G. Karaciğer Histolojisi. Histoloji 1. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım Ankara 2006; 198-383
17. Bouwens L, Baekeland M, Wisse E. Cytokinetic analysis of the expanding kupffer-cell population in rat liver. Cell Tissue Kinet 1986; 19: 217-226.
18. Ito L, Hiroyuki M, Kosugi L, Shirasawa H. Alteration in Fc receptor activity in sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells during D-Galactosamine (GaIN)-induced liver injury in rats. Virchows Arch B Cell Pathology 1990; 58: 417

19. Azri S, Renton KW. Depression of murine hepatic mixed function oxidase during infection with *listeria monocytogenes*. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 91-109
20. Kan Z, Ivancev K, Lunderquist A, McCuskey PA, McCuskey RS, Wallace S. In vivo microscopy of hepatic metastases: dynamic observation of tumor cell invasion and interaction with kupffer cells. *Hepatology* 1995; 21: 87-94.
21. Ashhab HA, The role of kupffer cells in alcohol induced liver injury. *Disserations*. UMI No: 1382006 1996; 23-24
22. Stenback A, Meurling S, Cantar C, Lundholm M, Wallander J, Johnsson C. The effect of mesenteric lymphadenectomy and Kupffer cell depletion on bacterial translocation. *J Surg Res* 2002; 102: 207-214.
23. Smedsrod B, De Bleser PJ, Braet F. Cell biology of liver endothelial and kupffer cells. *Gut* 1994; 35: 1509.
24. Smedsrod B, Pertoft H, Gustafson S. Scavenger functions of the liver endothelial cell. *Biochem. J.* 1990; 266: 313.
25. Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996; 24: 233.
26. Sakamoto M, Ueno T, Kin M et al. Ito cell contraction in response to endothelin-1 and substance P. *Hepatology* 1993; 18: 978
27. Arthur MJP, Mann DA, Iredale JP. Tissue inhibitors of metalloproteinases, hepatic stellate cells and liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13: 33

28. Wisse E, Luo D, Vermijlen D. On the function of pit cells, the liver-specific natural killer cells. *Semin Liver Dis* 1997; 17:265
29. Jungueira LC, Cameiro J, Kelley RO. *Basic Histology*, 7. Edition, Appleton, Lange, İstanbul 1993: 380-394
30. Cortez-Pinto H, Camilo ME. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Practice Clinical Gastroenterology* 2004;1084-1089.
31. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
32. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 90-108.
33. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 398-404.
34. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1342-1356.
35. Malnick SDH, Beergabel M, Khobler H. Nonalcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *Q J med* 2003; 96: 699-709.
36. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 2-17.

37. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 729-733
38. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 99-112.
39. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
40. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 219-222.
41. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2994-3010
42. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1100-1106
43. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1345-1349.
44. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000; 32: 682-689.
45. Non-alcoholic steatohepatitis; From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-140
46. Owerweight FDA. Obesity threaten US health gains. *FDA Consum* 2002; 36: 42

47. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999; 92: 69-73.
48. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-1714.
49. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 998-1103.
50. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988; 95: 1042-1056
51. Powel EF, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
52. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Non alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1408-1413.
53. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1767-1769.
54. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, McClain C. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 95-184
55. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease* 1999; 19: 221-229.

- 56.** Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: tightening the morphologic screws on a hepatic ramber. *Hepatology* 1995; 21: 1742-1743
- 57.** Falk-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminers in Liver Disease* 2001; 21: 17-26.
- 58.** Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Seminers in Liver Disease* 2001; 21: 3-16.
- 59.** Burt AD, Mutton A, Day C. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1998; 15: 238-246
- 60.** Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-669.
- 61.** Takahashi T, Kamaimura T, Ichida H. Ultrastructural findings on polymorphonuclear leucocyte infiltration and acute hepatocellular damage in alcoholic hepatitis. *Liver* 1987; 7: 347-358.
- 62.** Baldridge AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *Journal of pediatrics* 1995; 127: 700-704.
- 63.** Brunt EM, Tiniakos DG. Pathology of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 691-707

- 64.** Ziol M, Tepper M, Lohez M, Arcangeli G, Ganne N, Christidis C et al. Clinical and biological relevance of hepatocyte apoptosis in alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology* 2001; 34: 254-260
- 65.** MacSween RNM, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Seminars in Liver Disease* 1986; 6: 221-232.
- 66.** Le TH, Redick JA, Sheppard BL. The distribution of mitochondria containing crystalline inclusions within the hepatic lobule in NASH. *Hepatology* 2001; 34: 455-461.
- 67.** Lefkowitz JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res.* 2007; 38: 634-643
- 68.** Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419
- 69.** Oneta CM, Dujour JF. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenetic considerations. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 493-505.
- 70.** Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two 'hits'?. *Gastroenterology* 1998; 114: 837-842.
- 71.** Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*, 2005, Vol 42, No: 5.

72. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Non-alcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-372.
73. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 370-373.
74. Neuschwander-Tetri BA. A resistance movement in NASH. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2813-2814
75. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 15
76. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389: 4
77. Stephan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 300-307.
78. Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC, et al. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology* 2002; 35: 761-762.
79. Ikejima K, Takei Y, Honda H, et al. Leptin *receptor*-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 1395-1399.

- 80.** Letteron P, Fromenty T, Terris B, et al. Acute and chronic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *Hepatology* 1996; 24: 194-200.
- 81.** Weltman MD, Farrell GC, Hall P, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27: 93-128.
- 82.** De la Maza MP, Hirsch S, Petermann M, et al. Changes in microsomal activity in alcoholism and obesity. *Alcohol Clin Res* 2000; 24: 600-605.
- 83.** Pessayre D, Berson A, Fromenty B, et al. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 57-69.
- 84.** Berson A, De Bero V, Letteron P. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. 1998; 114 (4): 760-764.
- 85.** Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation of obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-2119.
- 86.** Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, et al. Gene expression of TNF- α and TNF receptors, p55 and p75. *J Hepatology* 2001; 34: 1158-1163.
- 87.** Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology*. 2004; 39: 268-273.
- 88.** Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko V, et al. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis-a pilot study. *JAMA* 1999; 282: 1659-1664.

89. Nanji AA, Jokelainen K, Tipoe GL, et al. Dietary saturated fatty acids reverse inflammatory and fibrotic changes in rat liver despite continued ethanol administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 638-644.
90. Yang S, Lin HZ, Mandal AK, et al. Disrupted signaling and inhibited regeneration in obese mice with fatty livers: Implications for nonalcoholic fatty liver disease pathophysiology. *Hepatology* 2001; 34: 694-706.
91. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27: 119-128.
92. Lieber CS. Cytochrome P-450 2E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997; 77: 494-517.
93. Albano E, Clot P, Morimoto M, et al. Role of cytochrome P450 2E1-dependent formation of hydroxyethyl free radical in the development of liver damage in rats intragastrically fed with ethanol. *Hepatology* 1996; 23: 148-155.
94. Woodcroft KJ, Novak RF. Insulin effects on CYP2E1, 2B, 3A, and 4A expression in primary cultured rat hepatocytes. *Chem Biol Interact* 1997; 107: 75-91.
95. Woodcroft KJ, Novak RF. Insulin differentially affects xenobiotic-enhanced, cytochrome P-450 (CYP) 2E1, CYP2B, CYP3A, and CYP4A expression in primary cultured rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 1109-1121.
96. Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signalling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression. *Hepatology* 2002; 35: 258-263.

97. Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev* 1998; 12: 3175-3182.
98. Washington K, Wright K, Shyr Y, et al. Hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis and fatty liver. *Hum Pathol* 2000; 31: 820-822.
99. Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996; 111: 1640-1645.
100. Niemela O, Parkkila S, Juvonen RO, et al. Cytochromes P450 2A6, 2E1, and 3A and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2000; 33: 893-901.
101. Franklin TJ. Therapeutic approaches to organ fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 69: 79
102. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001; 34: 734-738.
103. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. Effects of tumor necrosis factor alpha on the expression of connective tissue growth factor in hepatic stellate cells. 2001 Jul; 9 Suppl: 15-18

- 104.** Nieto N, Friedman SL, Cederbaum AI. Stimulation and proliferation of primary rat hepatic stellate cells by cytochrome P4502E1-derived reactive oxygen species. *Hepatology* 2002; 35: 62-73
- 105.** Murray RK, Granner DK, Mayes DA, Rodwell VW. Hormones of pancreas and gastrointestinal tract. Harper's Biochemistry. Twenty-third edition. Lange Medical Publications. 1993; 557-569.
- 106.** Özata M, Yöntem A. Tip 2 diyabetes mellitus. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2006; 293-306.
- 107.** Greenspan FS, Gardner DG. Hormones of endocrine pancreas. Basic and Clinical Endocrinology. Lange Medical Books. Sixth Edition. 2001; 624-633.
- 108.** Ganong FW. Endocrine functions of the pancreas and regulation of carbohydrate metabolism. Review of Medical Physiology. Seventeenth Edition. Appleton and Lange. 1995; 306- 326.
- 109.** Nussey SS, Whitehead SA. Endocrinology: An Integrated Approach. London: Taylor&Francis; 2001
- 110.** Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*, 2005, Vol 42, No: 5.
- 111.** Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet. Med.* 2002; 19: 527-534

112. Matthews, DR, Hosker, J.P, Turner R.c,: Homeostasis Model Assasment:İnsülin Resistance and Bcell Function from fasting Plasma Glukose and İnsülin Concentations in man. Diabetologia, 28: 412-419, 425
113. Karşıdağ K, insülin Direnç Mekanizmaları. insülin Direnci ve Tip 2 Diyabet 2004, cilt: 1 Sayfa: 1517
114. Altıntaş Y; Tip 2 diabetes mellitusun patogenezi. Ed: Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2001: 839-849.
115. Toppy L, Acheson K. Role of substrate competition in pathogenesis of insulinresistance in man. European Journal of Endocrinology, 1998; 138, 1015.
116. Petersen KF, Schulman G. New insights in to the pathogenesis of insulin resistance in humans using magnetic resosnance spectroscopy. Obesity, February 2006, Vol 14.
117. Shinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulin resistance. Diabetes UK. Diabetic Medicine 2005; 22, 674-682.
118. Jarvis FM, Kahn CR. Understanding pathogenesis and treatment of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: what can we learn from transgenic and knockout mice. Diabetes and Metabolism (Paris), 2000; 26, 433- 448.
119. Ito L, Hiroyuki M, Kosugi L, Shirasawa H. Alteration inFc receptor activity in sinusoidal endotelial cells and Kupffer cells during D-Galactosamine (GaIN)-induced liver injury in rats. Virchows Arch B Cell Pathology 1990; 58: 417.
120. Susumu Seino, Graeme I. Bell (Eds.) Pancreatic Beta Cell in Health and Disease, 2008, 222-225

121. Haque M, Sanjal AJ. The metabolic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 2002; Vol 16, No 5, pp 709-731.
122. Agarwal N, Sharma C. Insulin resistance and clinical aspects of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology Research*, 2005; Vol 23, Issue 2, 92-96
- 123 Liver-Specific Expression of Transcriptionally Active SREBP-1c Is Associated with Fatty Liver and Increased Visceral Fat Mass. 2012; 7 (2): e31812. Epub 2012 Feb 21
124. Chaldakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev PI. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1013-1023.
125. Grundy SM, Brewer BH, Cleeman JI, Smith SC, Claude JL. Definition of metabolic syndrome. *Circulation*, 2004; 109, 433-438.
126. Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61 (4): 53-548.
127. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–359.
128. Penno GP, Miccoli R, Pucci L, Del Prato S. The metabolic syndrome. Beyond the insulin resistance syndrome. *Pharmacol Res*, June 2006; 53 (6): 457-468.
129. Yilmaz Y. Semin NAFLD in the Absence of Metabolic Syndrome: Different Epidemiology, Pathogenetic Mechanisms, Risk Factors for Disease Progression? *Liver Dis*. 2012 Feb; 32 (1): 14-21. Epub 2012 Mar 13

- 130.** Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease *Semin Liver Dis.* 2012 Feb; 32 (1): 9-22. Epub 2012 Mar 13.
- 131.** Lavin N. Metabolic syndrome. *Manual of Endocrinology and Metabolism.* Third Edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2002; 531- 537.
- 132.** Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a clinical appraisal. *Diabetes Care*, 2005; 28: 2289- 2301
- 133.** Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-1109.
- 134.** Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 221-228.
- 135.** Harrison SA, Kadam S, Long KA, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millenium. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2710-2714
- 136.** Cotler SJ, Kanji K, Keshavarzian A, et al. Prevalence and significance of autoantibodies in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin Gastroenterol* 2004; 38: 798-801.
- 137** Ratzliff V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1111-1117.
- 138.** Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study. *J. Hepatol* 2004; 41: 750-751.

139. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 308-311.
140. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 419-421.
141. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 1174-1180
142. Rubbia-Brandt L, Leandro G, Spahr L, Giostra E, Quadri R, Malé PJ, et al. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3. *Histopathology* 2001; 39: 119-125.
143. Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983; 139: 43-50.
144. Bydder GM, Chapman RW, Harry D, Bassan L, Sherlock S, Kreel L. Computed tomography attenuation values in fatty liver. *J Comput Tomogr* 1981; 5: 33-35.
145. Mendler MH, Bouillet P, Le Sidaner A, Lavoine E, Labrousse F, Sautereau D et al. Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference

to iron overload. *JHepatol* 1998; 28: 785-794.

146. Gore R. Diffuse liver disease. In *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. Gore RM, Levine MS, Laufer I (eds). Philadelphia: Saunders, 1994; 1998-2017.
147. Saxena NK, Ikeda K, Rockey D, et al. Leptin in hepatic fibrosis: Evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology* 2002; 35: 762-771.
148. Malnick SDH, Beergabel M, Khobler H. Nonalcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *Q J med* 2003; 96: 699-709.
149. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 4-12
150. Diakou MC, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Tsianos EV, Burroughs AK, Elisaf MS. Pharmacological treatment of non-alcoholic steatohepatitis: the current evidence. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:139-147
151. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408-1413.
152. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-229.
153. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted, J, Kopelman P, Rossner S, et al. "Effect of Sibutramine on Weight Maintenance After Weight Loss: A Randomised Trial", STORM Study Group, Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance,

Lancet, 2000; 356: 2119-2125.

- 154.** Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM, Anbari MA, Cortes CH, Bacon B. “Orlistat in the treatment of NASH: A Case Series”. Am J Gastro 2003; 98: 926-930.
- 155.** Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. Nat Med 2000; 6: 998-1003.
- 156.** Ruan H, Pownall H J and Lodish H F. “Troglitazone Antagonizes TNF-alpha-induced Reprogramming of Adipocyte Gene Expression by Inhibiting the Transcriptional Regulatory Functions of NK- κ B”. Atherosclerosis 2003; 166: 119-127.
- 157.** Neuschwander-Tetri B, Brunt EM, Wehmeier KR, Sponseller CA, Hampton K and Bacon BR. “Interim Results of a Pilot Study Demonstrating the Early Effects of the PPAR-gamma Ligand Rosiglitazone on Insulin Sensitivity, Aminotransferases, Hepatic Steatosis and Body Weight in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis”. J Hepatol 2003; 38: 434-440.
- 158.** Laurin J, Lindor K, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcoholic-induced steatohepatitis. Hepatol 1996; 23: 1464-1467.
- 159.** Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with steatohepatitis. J Hepatol 1999; 38: 381-384.
- 160.** Schalm S W, von Hoek B. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Role of ursodeoxycholic acid. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 185-187.

- 161.** Padda S, Ramirez F C, Shernoff NJ. The effects of ursodeoxycholic acid treatment on liver tests in patients with Non-alcoholicinduced steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2660.
- 162.** Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholicsteatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711-2717.
- 163.** Lavine J E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr* 2000; 136: 734-738.
- 164.** Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician.* 2002 Jul 15; 66 (2): 268-273.
- 165.** Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Eng J Med*; 319: 1707-1715, 1988
- 168.** Dökmeci İ. *Farmakoloji Temel Kavramlar*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 83-679, 2000.
- 167.** Der G. An overview of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Nurs* 26 (5): 90-182, 2003
- 168.** Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jun; 23 Suppl 2: 2–8.

- 169.** Faruk Memik. Peptik ülserde tedavi. Klinik gastroenteroloji. Ed. Faruk Memik, 16: 9-150,2005
- 170.** Ailen, J.M., Bishop, A.E., Daly, M.J., Larsson, H., Carlsson, E., Polak, J.M. and Bloom, S.R.:Effect of inhibition of acid secretion on the regulatory peptides in the rat stomach. Gastroenterology 90 (4): 960-970, 1986.
- 171.** Lind, T., Cederberg, C, Forssell, H., Olausson, M. and Olbe, L. : Relationship between reduction of gastric acid secretion and plasma gastrin concentration during omeprazole treatment. Scand. J. Gastroenterol 23: 1259-1266, 1988.
- 172.** Maton, P.N. Omeprazole. N. Eng. J. Med. 324 (14): 965-975, (1991).
- 173.** Rahman N, Kashif M. Initial-rate method for the determination of pantoprazole in pharmaceutical formulations using 1-fluoro 2,4-dinitrobenzene. Pharmazie, 60: 197-200,2005
- 174.** Jungnickel PW. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. Clin Ther, 22 (11): 93-128, 2000
- 175.** Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs; 51 (3): 458-460, 1996
- 176.** Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. Am J Health Syst Pharm. 1999 Dec 1; 56 (23Suppl 4): S7-11
- 177.** Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. J Am Pharm Assoc 40: 52–62, 2000

178. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, Pathogenesis and treatment considerations. Clin Sci 2008; 115: 50-141
179. Arun J. Clements RH, Lazenby AJ, LeethRR, AbramsGA. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. Obesurg. 2006; 16: 1348-1351
180. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Tokushige K, Shiratori K, influence of age and gender in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res. 2007; 37: 1030-1034
181. Rivera CA, Risk factors and mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis Pathophysiology 2008; 15: 94-109
182. Ford ES, Giles WH, Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002; 287: 359-367
183. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A, Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 290-293.
184. Povel CM, Boer JM, Reiling E, Feskens EJ, Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. ObesRev. 2011
185. Park YW, ZHu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.

Arch intern Med 2003; 163 (4): 36-427.

- 186.** Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and its Association With Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2007;30:18-112
- 187.** Cotrim HP, Parise ER, Oliveria CP, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, Souza, Maia L, Pessoa, M. Oliveria F. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol.* 2011; 10: 33-37
- 188.** Gupte P. Amarapurkar D. Agal S. Baijal R, Kulshrestha P. Pramanik S. Patel N. Madan. A. Amarapurkar A. Hafeezunnisa. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19: 850-854.
- 189.** Williamson RM, Price JF, Glancy S, Butcher I, Perry E, Nee LD, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and non-alcoholic fatty liver disease in type 2 Diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes* 2009; 258-271.
- 190.** Malnick SDH, Beergabel M, Khobler H. Nonalcoholic fatty Liver: a common manifestation of metabolic disorder. *Q J med* 2003; 96: 699-709.
- 191.** Parola M, Robino G, Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *Hepatol* 2001; 35: 297-306
- 192.** Goldstein BJ, Mahadev. K. paradox: insulin action is facilitated by insulin-stimulated reactive oxygen species with multiple potential signaling targets. *Diabetes* 2005;54:221-311.

- 193.** Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-455
- 194.** H. Dammann, F. Burkhardt, Influence of pantoprazole 40 mg and omeprazole 20 mg on meal-stimulated gastric acid secretion *Gastroenterology*, Volume 114; 98, 1998
- 195.** The Turkish Journal of Gastroenterology, Volume 13, No 3, 159-163, 2002
- 196.** Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus T. Vilsboll' and J.J.Holst
volüm 47 number 3/march 2004 page 357-366