

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLE KRİPTOJENİK  
KARACİĞER SİROZU TANILI HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK VE  
METABOLİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. İbrahim KAL**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU**

**ELAZIĞ  
2010**

**DEKANLIK ONAYI**

**Prof. Dr. İrfan ORHAN**

\_\_\_\_\_  
**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

**Prof. Dr. Emir DÖNDER**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU**

**Danışman**

**Uzmanlık Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde, eğitimime büyük katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU ve tezimin tüm aşamalarında desteklerini esirgemeyen kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Cem AYGÜN başta olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER ile diğer saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Prof. Dr. Ahmet IŞIK, Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA, Doç. Dr. Emin Tamer ELKIRAN, Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN, Doç. Dr. Mehmet YALNIZ, Doç. Dr. Bilge AYGÜN'e teşekkür ederim.

Yine, uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan araştırma görevlisi, hemşire, personel arkadaşlarıma ve uzmanlık eğitimimin başından sonuna kadar desteklerini esirgemeyen çok kıymetli anneme, babama ve sevgili eşime en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Bu çalışmada, Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve kriptojenik siroz vakalarının özellikleri irdelenip birbirleri ile ilişkilendirilmesi amaçlandı. Ayrıca hastalar histopatolojik özelliklerine göre gruplandırıldı. Gruplar arasında klinik ve laboratuvar bulguları birbirleri ile karşılaştırıldı. Sirotik progresyonu nelerin tetiklediği ve göstergeleri açıklanmaya çalışıldı.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde NAYKH tanısı konulan 37, kriptojenik karaciğer sirozu tanısı konulan 34 hasta olmak üzere toplam 71 hasta incelemeye alındı.

Hastalarda karaciğer fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, otoantikörler, vucüt kitle indeksi, bel çevresi, lipid parametreleri, ferritin, açlık kan şekeri, HbA1c, HOMA-İR ve karaciğer histopatolojisi bakıldı.

Kriptojenik sirozlu hastaların yaş ortalaması, NAYKH'li hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ( $p=0.034$ ). NAYKH grubunda diyabetik hasta oranı % 27 iken kriptojenik karaciğer sirozu grubunda % 50 olarak saptandı ( $p=0.04$ ). Kriptojenik siroz grubunda protrombin zamanı, bilirubinler ve açlık kan şekeri anlamlı olarak yüksek (sırasıyla  $p=0.0001$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.008$ ), albumin ise düşük olarak tespit edildi ( $p=0.0001$ ). NAYKH grubunda ortalama HOMA-İR indeksi  $2.48\pm 1.81$  ( $n=30$ ), kriptojenik sirozlularda  $7.2\pm 9.04$  ( $n=29$ ) olarak bulundu ( $p=0.006$ ). NAYKH grubundaki hastalar grade ve evrelerine göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında, ortalama ALT değeri grade 2-3 hastalarda anlamlı derecede yüksekti ( $P=0.04$ ). Vucüt kitle indeksi, bel çevresi, lipid parametreleri ve hipertansiyon prevalansı açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Kriptojenik sirozlu olguların histopatolojik incelemesinde nonalkolik steatohepatitte görülebilen perisellüler fibrozis ( $n=10$ ), perivenüler fibrozis ( $n=4$ ), perisinuzoidal fibrozis ( $n=3$ ), hepatosteatoz ( $n=9$ ), lobüler inflamasyon ( $n=8$ ), hepatosellüler balonlaşma ( $n=13$ ), geniş lipogranülom ( $n=3$ ), megamitokondri ( $n=2$ ), mallory cisimciği ( $n=5$ ) ve glikojenlenmiş nükleus ( $n=6$ ) gibi özellikler saptandı.

Sonuç olarak NAYKH ve kriptojenik karaciğer sirozu diyabet, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi metabolik sendrom kriterleri ile birliktelik açısından birbirleri ile örtüşmektedir. Kriptojenik sirozlu bazı olgularda sirotik evrede dahi NAYKH histopatolojisi ile ilişkili bulgulara rastlanmaktadır. Sirotik progresyonda diyabet ve insülin direnci en önemli faktör olarak görünmektedir. Benzer metabolik ve histopatolojik bulgular kriptojenik siroz tanısı konulan hastaların önemli bir oranının NAYKH'e bağlı olduğunu desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Kriptojenik Karaciğer Sirozu

**ABSTRACT**

**HISTOPATHOLOGICAL AND METABOLIC FEATURES COMPARISON  
OF NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND PATIENTS WITH  
CRYPTOGENIC LIVER CIRRHOSIS**

In this study we aimed to examine the features of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cryptogenic cirrhosis cases and to associate with each other. Also the patients grouped by their histopathological features. The clinical and laboratory findings compared between the patient groups. We worked to explain the signs and which features starting cirrhotic progression.

71 patients were examined which have followed up in Firat University Medical Faculty Gastroenterology Clinic, 37 of these were have NAFLD and 34 of these were have cryptogenic liver cirrhosis.

In these patients hepatic function tests, hepatitis markers, autoantibodies, BMI, waist circumference, lipid parameters, ferritin, fasting blood glucose, HbA1c, HOMA-IR and hepatic histopathology commented.

The mean age of cryptogenic cirrhosis patient group have found significantly higher ( $p=0,034$ ). While the diabetic patient ratio was %27 in NAFLD group, the ratio was %50 in cryptogenic cirrhosis patient group. ( $p=0,04$ ). In cryptogenic cirrhosis group prothrombin time, bilirubins and fasting blood glucose was significantly high. (in order  $p=0,0001$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,008$ ). But albumin was determined as low. ( $p=0,0001$ ). The insulin resistance measured by using HOMA-IR index. In NAFLD group, mean HOMA-IR index was found  $2,48\pm 1,81$  ( $n=30$ ) and in cryptogenic cirrhosis group  $7,2\pm 9,04$  ( $n=29$ ). When the patient in NAFLD group compared with their grade and stage, mean ALT value was significantly high in grade 2-3 patients. There was no significantly difference in BMI, waist circumference, lipid parameters and hypertension prevalence commented. Histopathological examinations of the patients with cryptogenic cirrhosis are showed such features which can be also seen in nonalcoholic steatohepatitis pericellular fibrosis ( $n=10$ ), periveinular fibrosis ( $n=4$ ), perisinuzoidal fibrosis ( $n=3$ ), hepatosteatosis ( $n=9$ ), lobular inflammation ( $n=8$ ), hepatocellular ballooning ( $n=13$ ), wide lipogranuloma ( $n=3$ ), giant mitochondria ( $n=2$ ), mallory bodies ( $n=5$ ) and

glycogene nucleus (n=6).

As a result NAFLD and cryptogenic cirrhosis is overlapping and in association with each other, such as metabolic syndrome criterias like diabetes mellitus, obesity, hypertension and hyperlipidemia. Some cases with cryptogenic cirrhosis have histopathological findings that can be seen in NAFLD even in the cirrhotic stage. In this cirrhotic progression, DM and insulin resistance is seems to be the most important factor. Similar metabolic and histopathologic findings supports significant proportion of the patients with cryptogenic cirrhosis depends on the NAFLD.

**Key Words:** Non Alcoholic Fatty Liver Disease, Cryptogenic Liver Cirrhosis

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK</b>	<b>i</b>
<b>ONAY</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	1
1.1.1 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanım ve Önemi	1
1.1.2 Epidemiyoloji	2
1.1.3 Etiyoloji	3
1.1.4 Histopatoloji	5
1.1.5 Patogenez	10
1.1.5.1. NAYKH/NASH Gelisiminde İlk Darbe	11
1.1.5.2. NAYKH/NASH Gelisiminde İkinci Darbe	11
1.1.5.3 Fibrozis Patogenezi:	13
1.1.6 Klinik Özellikler	15
1.1.7 Laboratuvar Verileri	15
1.1.8 Görüntüleme	16
1.1.9 Tanıda Karaciğer Biyopsisinin Rolü	18
1.1.10 Tedavi	19
1.1.10.1 Tedavideki Amaçlarımız	19
1.1.10.2 Vucut Kilosunda Azalma	19
1.1.10.3 İnsülin Duyarlılığını Artırıcı İlaçlar	19
1.1.10.4 Lipid Düşürücü Ajanlar	20
1.1.10.5 Antioksidanlar	20
1.1.10.6 Hipertansiyon Kontrolü	20
1.1.10.7 Hepatoprotektif Ajanlar	21

1.1.11 Doğal Seyir ve Prognoz	21
1.2 Karaciğer Sirozu	21
1.2.1 Karaciğer Sirozunun Tanımı	21
1.2.2 Karaciğer Sirozunun Epidemiyolojisi	22
1.2.3 Karaciğer Sirozunun Etyoloji	22
1.2.4 Kriptojenik Siroz	24
1.2.5 Karaciğer Sirozunun Patogenez	27
1.2.6 Karaciğer Sirozunun Klinik Bulguları	28
1.2.7 Karaciğer Sirozunun Tanısı	28
1.2.8 Prognoz	29
1.2.9. Sirozun Komplikasyonları	30
1.2.9.1 Portal Hipertansiyon	31
1.2.9.2 Assit	31
1.2.9.3 Spontan Bakteriyel Peritonit	31
1.2.9.4. Hepatik Ensefalopati	31
1.2.9.5. Gastrointestinal Sistem Kanamaları	32
1.2.9.6. Hepatorenal Sendrom	32
1.2.9.7. Hematolojik Komplikasyonlar	33
1.2.9.8. Pulmoner Komplikasyonlar	33
1.2.9.9. Kardiyovasküler Komplikasyonlar	34
1.2.9.10. Hepatoselüler Karsinom (HCC)	34
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>35</b>
2.1. Gereç	35
2.2. Yöntemler	36
2.2.1. Parametrelerin Ölçümü	36
2.2.2. Biyopsilerin Değerlendirilmesi	37
2.2.3. İstatistiksel Analizler	37
<b>3. BULGULAR</b>	<b>38</b>
3.1. Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	38
3.2. NAYKH ve Kriptojenik Karaciğer Sirozu Olgularının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	39
3.3. Grupların İnsülin Direnci (HOMA-İR) Açısından Karşılaştırılması	41

3.4 NAYKH grubunun histolojik özelliklerinin metabolik parametrelerle karşılaştırılması	42
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>46</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>54</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>72</b>

## TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1.</b> Primer ve sekonder NAYKH ile ilişkili durumlar	6
<b>Tablo 2.</b> Brunt sınıflaması	8
<b>Tablo 3.</b> NAYKH çalışma grubu skorlama sistemi	8
<b>Tablo 4.</b> Steatohepatitin patogenetik mekanizmaları	10
<b>Tablo 5.</b> NAYKH tanısında radyolojik çalışmalar.	16
<b>Tablo 6.</b> NASH’da Noninvaziv Belirteçler	18
<b>Tablo 7.</b> Karaciğer sirozu için etyolojik faktörler	23
<b>Tablo 8.</b> Modifiye Child-Pugh sınıflaması	30
<b>Tablo 9.</b> Karaciğer siroz komplikasyonları	30
<b>Tablo 10.</b> Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri	39
<b>Tablo 11.</b> Çalışma gruplarının VKİ açısından dağılımları	39
<b>Tablo 12.</b> NAYKH ve kriptojenik karaciğer sirozu olgularının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	41
<b>Tablo 13.</b> Grupların insülin direnci (homa-ir indeksi) açısından karşılaştırılması	41
<b>Tablo 14.</b> NAYKH grubundaki hastaların brunt’a göre histopatolojik özellikleri	42
<b>Tablo 15.</b> NAYKH grubundaki grade-1 ve grade 2-3 hastaların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması	43
<b>Tablo 16.</b> NAYKH grubundaki evre-1 ve evre 2-3 hastaların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması	44
<b>Tablo 17.</b> Kriptojenik karaciğer sirozu olgularının NAYKH’de görülebilen histopatolojik bulgular açısından değerlendirilmesi	46

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 1.</b> NAYKH/NASH patogenezindeki iki darbe hipotezi	14
<b>Şekil 2.</b> NAYKH grubunda insülin direnci dağılımı	42
<b>Şekil 3.</b> Kriptojenik karaciğer sirozu grubunda insülin direnci dağılımı	42
<b>Şekil 4.</b> Kriptojenik karaciğer sirozu olgularının NAYKH'de görülebilen histopatolojik bulgular açısından özellikleri	45

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>ANA</b>	: Antinükleer antikor
<b>AMA</b>	: Antimitokondriyal antikor
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CYP2E1</b>	: Sitokrom P450
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>GGT</b>	: Gama glutamil transpeptidaz
<b>HAI</b>	: Histolojik aktivite indeksi
<b>HBV</b>	: Hepatit B virusu
<b>HCV</b>	: Hepatit C virusu
<b>HCC</b>	: Hepatosellüler karsinom
<b>HDV</b>	: Hepatit D virusu
<b>HFE</b>	: Hemokromatozis
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HOMA</b>	: Homeostasis Model Assesment
<b>HRS</b>	: Hepatorenal sendrom
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>INF</b>	: İnterferon
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
<b>LKM1</b>	: Liver/kidney mikrozom tip 1
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>PBS</b>	: Primer biliyer siroz
<b>PG E2</b>	: Prostaglandin E2
<b>PHT</b>	: Portal hipertansiyon

<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>PSK</b>	: Primer sklerozan kolanjit
<b>PTZ</b>	: Protrombin zamanı
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>SBP</b>	: Spontan bakteriyel peritonit
<b>SMA</b>	: Düz kas antikoru
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming growth factor beta
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü
<b>US</b>	: Ultrason
<b>VLDL</b>	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

# 1.GİRİŞ

## 1.1 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

### 1.1.1 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanım ve Önemi

Karaciğer yağlanması yıllarca kendine has bir hastalık olarak düşünülmemiş, çeşitli karaciğer hastalıklarında saptanan ortak bir histopatolojik bulgu olarak kabul görmüştür. Yağlanma ile seyreden karaciğer hastalıklarının çeşitliliği ve birbirleri ile ilgisiz olmaları nedeni ile bu yaklaşım uzun bir süre devam etmiştir. Özellikle alkolik karaciğer hastalığının histopatolojisinde görülmesine karşın, wilson hastalığından total parenteral beslenmeye, jejuno-ileal bypass operasyonundan kronik hepatit C'ye kadar birçok hastalıkta da karaciğer yağlanması görülebilmektedir (1).

Yağlı karaciğer 150 yıl önce Viyanalı patolog Rokitansky tarafından tanımlanmış olsa da (2), literatürdeki ilk tanımlama Ludwig ve ark. (3) tarafından 1980 yılında gerçekleştirilmiştir. Alkol kullanımı olmayan ancak karaciğer biyopsilerinde yağlanmaya bağlı inflamasyon saptanan vakaları Non alkolik steatohepatit (NASH) olarak isimlendirilmiştir. Ludwig ve ark. (3) çalışmalarında bu tabloyu; 'karaciğer biyopsisinde belirgin yağlanma, lobuler hepatit, fokal nekroz, mikst tipte iltihabi infiltrasyon bulguları, çoğu hastada Mallory cisimcikleri ve fibrozis bulunan, sıklıkla orta yaşlı, obez, tip II diyabetlilerde ve kadınlarda görülen bir durum şeklinde ifade etmişlerdir (3).

NASH için literatürde ayrıca; psödoalkolik karaciğer hastalığı, alkol-benzeri hepatit, diyabetik hepatit, nonalkolik Laennec's hastalığı ve steatonekroz gibi farklı terimler kullanılmıştır (4).

NASH tanısının bazı histopatolojik kriterleri gerektirmesi ve hastalığın geniş bir patolojik spektruma sahip olduğunun görülmesi nedeniyle, karaciğer yağlanması ile seyreden birçok tablo bu tanımın kapsamı dışında kalmış ve isimlendirmeden doğan önemli karışıklıkların yaşanmasına neden olmuştur. Bu karışıklıkları azaltmak için kullanılan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) terimi 1986 yılından itibaren en çok tercih edilen tanımlama olmuştur (5).

NAYKH'ı genel olarak ciddi düzeyde alkol tüketimi olmaksızın karaciğer ağırlığının % 5-10'undan fazlasını yağ miktarının oluşturması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5'inden fazlasının yağ vakuollerıyla dolu olması olarak tanımlanır (6). Ciddi alkol tüketimi için kabul edilen değerler; günlük etil alkol

kullanımının erkekler için 30 gr, kadınlar için 20 gr'ın üzerinde olmasıdır (7).

NAYKH basit komplikasyonsuz yağlanmadan steatohepatit, ilerlemiş fibroz ve siroza kadar yayılan geniş bir karaciğer hasarı spektrumunu içerir. NASH, NAYKH spektrumu içinde bir evreyi temsil eder ve histopatolojik olarak Mallory cisimcikleri veya fibroz varlığına bakılmaksızın steatoz yanında sıklıkla lobüler dağılımlı nekroinflamatuvar aktivite ile karakterizedir (8).

NAYKH dünya genelinde sıklığı giderek artan, patogenezinde hayat tarzı ve genetik faktörlerin önemli rol oynadığı karmaşık bir metabolik durumdur. NASH, NAYKH'nın en ciddi formudur. Kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler karsinoma ilerleyebilir. Obezite, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi kapsayan metabolik sendrom ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklarla çok sıkı bir birliktelik gösterir (9). Bu hastalarda karaciğer ile ilişkili nedenlere ilave olarak kardiyovasküler hastalık gibi diğer nedenlere bağlı mortalitede artmıştır (10). Bu nedenlerle hastalığın önemi giderek artmaktadır

NAYKH olan hastaların çoğunluğu tanı sırasında asemptomatiktir. Kriptojenik sirozlu hastalardaki klinik ve demografik özelliklerin çoğu NAYKH olan hastalarla örtüşmektedir. Bu yüzden sebebi bilinmeyen siroz olarak teşhis edilmiş birçok hastada siroz nedeni olarak daha önceden fark edilmemiş NAYKH olması muhtemeldir (11).

Su anda dünya üzerinde 1, 1 milyar fazla kilolu insan bulunmaktadır, bunların 312 milyonunun aşırı obez olduğu düşünülmektedir (12). Obez insanların sayısının artmasıyla beraber NAYKH farklı ülkelerde genel popülasyonun yaklaşık % 10 - 24 'lük kesimini etkileyen bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Çünkü NAYKH prevalansı obez bireylerde 4-6 kat artmakta ve % 57, 5 - % 74 'e kadar yükselmektedir (13). NAYKH gelişen olguların ise yaklaşık %10-15'i gerçek NASH olup bu olgularının %20-30'unda ilerleyici fibrozis ve siroz gelişmektedir (14).

### **1.1.2 Epidemiyoloji**

NAYKH prevalansı coğrafik farklar göstermesine rağmen tüm dünyada sık görülen bir patolojidir. Amerika'da NAYKH prevalansı %20 (%5-39), NASH prevalansı %2-3 (%2-4.8) olarak hesaplanmaktadır. NAYKH Amerika'da en yaygın karaciğer hastalığıdır (15). Amerika'da 12241 kişinin incelendiği "Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması"nda tüm popülasyonun %24'ünde NAYKH vardır (16).

Bilinen bir karaciger hastalığı olmayan populasyonda anormal karaciger enzim yüksekliğinin %90 sebebi NAYKH'dir (17). İlimizde yapılmış bir çalışmada ise ülkemizde NAYKH sıklığı kadınlarda %16, 5 iken erkeklerde %23, 7 olarak bulunmuştur ve santral obezitenin önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (18).

Yağlı karaciğer vakalarının çoğu orta ve ileri yaşlardadır. Prevelans yaşla birlikte artar; çocuklarda %2, 6 iken, 40-59 yaş arası bireylerde %26 oranında görülür (19). En sık görüldüğü yaş grubu 40-60'lı yaşlardır. İlk yapılan klinik çalışmalarda vakaların çoğu kadındır. Son zamanlarda hemen hemen kadınlara yakın veya daha yüksek oranda erkeklerde de saptandığı bildirilmiştir (20).

Obezite, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi sıklıkla NAYKH ilişkili durumlardır. Vücut kitle indeksi (VKİ)>30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olanlarda NAYKH sıklığı % 60- 95, tip 2 diyabetiklerde %28-55 ve hiperlipidemisi olanlarda %20-92 olarak bildirilmiştir (21). Diyabet ile obezitenin birlikteliği, ek bir risk daha oluşturmakta ve diyabeti olan şiddetli obez hastaların %100'ünde en azından hafif steatoz, %50'sinde steatohepatit, %19'unda siroz tespit edilmektedir (22). TURDEP çalışmasının sonuçlarına dayanarak erişkin Türk toplumunun %7.2'sinin tip 2 diyabetli ve %22.3'ünün obez olduğu gerçeği göz önüne alındığında, ülkemizde NAYKH sıklığının küçümsenmeyecek oranlarda olduğu gerçeği görülmektedir (23, 24).

### **1.1.3 Etiyoloji**

Birçok nedene bağlı olarak gelişen multifaktöryel bir hastalık olan NAYKH'de hiçbir neden bulunamayabilir. Karaciğerdeki yağ asidi birikimi artık sebepten çok hastalığın sonucu olduğu ileri sürülmektedir. İnsülin direnci ister NAYKH olsun isterse NASH gelişmiş olsun, hemen hemen tüm olgularda dikkat çekmektedir. Önceleri hastalığın edinsel olduğu düşünülmüşse de, günümüzde artık genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerinde hastalığın oluşması ve gelişmesinde katkıda bulunduğu anlaşılmıştır (25).

Obezite NAYKH'ın en sık birlikte görüldüğü durumdur. NAYKH sıklığı, obezlerde kilosu normal kişilere göre 6 kat daha fazla bulunmuştur. Obezite; diyabet ve yaştan bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili bir risk faktörüdür. Morbid obezlerin %75'inden fazlasında karaciğer steatozu, %24'inde NASH, %3-11'inde siroz geliştiği bildirilmiştir. Diyabetes mellitus (DM) ile NAYKH arasında ilişkide bir başka önemli durumdur. Tanı anında NAYKH hastalarının %30'undan fazlasında

DM tespit edilmiştir. Steatohepatit riski diyabetiklerde 2.6 kat artmıştır. NAYKH olan hastalarda DM, karaciğer fibrozisi için güçlü bağımsız bir göstergedir. Şiddetli fibrozisi olan hastaların çoğu diyabetiktir (26-29).

Lipid metabolizması NAYKH'li hastaların %8-20'sinde bozuktur. Hipertrigliserideminin özellikle NAYKH patogenezi ile birlikteliği bilinmektedir. Hipertrigliseridemi tedavisi ile karaciğer testlerinde düzelme saptanmıştır. Uzun süreli total parenteral nutrisyon (TPN) alan çocuklarda sıklıkla kolestaz gelişirken erişkinlerde karaciğer steatozu ve NASH daha sık gelişmektedir. Kolin, taurin eksikliği, barsakta aşırı bakteri çoğalmasının TPN verilen hastalarda NAYKH gelişimine neden olduğu ileri sürülmüşse de kesin sebebi anlaşılamamıştır. Obezite için uygulanan cerrahi girişimler, uzun süreli açlık sonrası hızlı kilo kaybı, geniş barsak rezeksiyonları, sekonder bir karaciğer hastalığı varlığında NAYKH gelişimine yatkınlık oluşturabilir. Açlık lipolizi artırarak ve karaciğerde mitokondriyal glutasyonu azaltarak steatoz oluşturabilir. Jejunoileal bypass sonrası hepatosteatoz, steatohepatit, siroza ilerleyen fibrozis oluşabilir. Karaciğer fibrozisi kilo kaybı döneminden sonra gelişirken, steatohepatit maksimum kilo kaybı döneminde gelişir. Jejunoileal bypass, kilo kaybı, beslenme eksikliği, fonksiyonsuz barsakta aşırı bakteri çoğalması sonucu oluşan endotoksinler ile NAYKH'e neden olur (20,27-33).

Bir yıldan fazla amiodaron kullanan hastaların yaklaşık %1'inde psödoalkolik karaciğer hastalığı oluşur. Mallory cisimcikleri bu olguların yaklaşık yarısında bulunur. İlaç kesilmesinden sonrada Amiodaronun sebep olduğu NAYKH devam edebilir. Metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılan stilbestrol NAYKH oluşturabilir. Meme kanseri tedavisinde kullanılan östrojen reseptör antagonisti tamoksifenin hepatosteatoz, NAYKH ve siroza neden olduğu bildirilmiştir. Yüksek doz kortikosteroid kullanımında da NAYKH oluşabilmektedir. Methotreksat kullanımı elli yaş üzeri, obez, tip 2 diyabetik ya da eşlik eden karaciğer hastalığı olan hastalarda NAYKH oluşumuna yatkınlık oluşturur. Methotreksat kullanımına bağlı gelişen NAYKH'nin karaciğer fibrozisi gelişiminde risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür Kalsiyum kanal blokerleri olan nifedipin ve diltiazemin NAYKH'e neden olduğu bildirilmiştir. Perheksilin adlı Avrupa'da angina pectoris tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilacın, hastaların 1/3'de steatohepatitis ve mikronodüler siroza neden olduğu rapor edilmiştir. Dimetilformamide adlı endüstriyel

hepatotoksinin hepatosteatoz ve fokal hepatosellüler nekroza neden olduğu bildirilmiştir. Akut yağlı karaciğer yetmezliğine neden olabilen karbon tetraklorür, DDT, sarı fosfor içeren maddeler de rapor edilmiştir (27, 28, 32).

İnsülin reseptör mutasyonları, şiddetli insülin direnci olan lipodistrofi gibi herediter sendromlarda NAYKH gelişebilmektedir. Çölyak hastalığında glutensiz diyet ile tedavi sonrası hızlı kilo alımı sonucunda NAYKH vakaları rapor edilmiştir. Karaciğerde steatoz ve mallory cisimcikleri gelişmesi, Wilson hastalığının karakteristik özelliğidir (27, 32). Lipoprotein B'nin sekresyon bozukluğu nedeni ile karaciğer ve ince barsakta trigliserid birikmesine neden olan otozomal geçişli abetalipoproteinemili hastalarda NAYKH gelişebilir. Bu hastalarda orta zincirli trigliserid ile zenginleştirilmiş diyet tedavisi sonrası mikronodüler siroz geliştiği bildirilmiştir (32, 34). Son yıllarda yapılan sınıflamaya göre NAYKH etiyolojik açıdan 2 gruba ayrılmıştır. Hiperlipidemi, tip 2 DM ve obezite gibi metabolik sendrom ile ilişkili hastalıklar sonucu oluşan karaciğer yağlanması primer NAYKH olarak adlandırılırken; ilaçlar, cerrahi, metabolik, genetik, sistemik hastalıklar ve beslenme ile ilişkili hastalıklar gibi diğer nedenlere bağlı olarak gelişen karaciğer yağlanması Sekonder NAYKH olarak tanımlanır. Tablo-1'de NAYKH ile ilişkili durumlar ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

#### **1.1.4 Histopatoloji**

NAYKH, karaciğer hücrelerinde yağ birikimi (steatoz) ve ilerleyici nekroinflamatuvar karaciğer hastalığı (steatohepatit) ile karakterize geniş spektrumlu klinik durumları tanımlamada kullanılan bir terimdir. Yağlanma tipik olarak makrovezikülerdir ve hepatositlerde nukleusun periferine itildiği geniş bir vakuol olarak görülür. Mikroveziküler steatoz şiddetli seyredenlerde eşlik edebilir. Makroveziküler steatoz, hücre içi trigliserid birikimi ile sonuçlanan; lipidlerin, metabolizması, taşınması, sentezi ve atılımı ile ilgili kompleks anormalliklerden kaynaklanırken, mikroveziküler steatoz ise yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonundaki defektlerle karakterize üre sentez bozuklukları, Reye sendromu, mitokondriyal hastalıklar, gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve çeşitli ilaçların toksik etkileriyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (35).

**Tablo 1.** Primer ve sekonder NAYKH ile ilişkili durumlar (19)

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

NAYKH spektrumu içerisindeki NASH'i basit steatozdan ayırmak gerekir. NASH; karaciğer biyopsisinde hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu ile birlikte zon 3'te baskın olan makroveziküler yağlanma ve mixt tipte inflamatuvar aktivite ile karakterizedir. Bu duruma periselüler ve perisinüzoidal fibrozis eşlik edebilir. Ancak tek başına histopatolojik bulgular NASH tanısı için yeterli değildir. Bu bulguların hastanın ciddi düzeyde alkol almaması gibi klinik özellikleriyle de pekiştirilmesi gerekir (36).

NAYKH'da görülen inflamatuvar aktivite daha çok asiner zon 3'te görülür, zon 1 korunmuştur. Bazı istisnalar bildirilmiştir. Örneğin çocuklarda hasar diffüz olabilir. Diyabetik steatohepatitlerin %50'sinden fazlasında yağlanma, balonlaşma ve Mallory cisimlerinin zon 1'de olduğu Negore tarafından gösterilmiştir. Sirotik süreç sonunda yapılanma bozulduysa yağlanmış hepatositler tüm nodülde izlenebilir. İnflamasyon tipik olarak hafiftir, portal alanlardan daha çok lobüler alanları tutar. Lobüler infiltrat mikst kronik inflamatuvar hücre tipleri ve polimorf nüveli lökositleri (PNL) içerir. Lobüler inflamatuvar infiltrasyonda PNL görülmesi NASH için tipiktir. Diğer akut ve kronik karaciğer hasarlarından ayırır. Ayrıca değişik miktarlarda Mallory hyalin cisimleri, glikojenize nükleus ve fokal hepatosit dejenerasyonu da görülebilir (37). Fibrozisde kollagen depolanması başlangıçta zon 3'te perivenüler; perisinüzoidal alanlarda diğer lezyonlarla birlikte görülür. Erken dönemde ince kollajeni görebilmek için özel boyama yapılması gerekir. Bazı alanlarda alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi periselüler kollajen birikimi görülür. Bu fibrozis paterni alkolik ve nonalkolik steatohepatiti portal fibrozis görülen diğer kronik karaciğer hastalıklarından ayırır. NASH'in ilerlemesiyle portal fibrozis, santral-portal, portal-portal septumlar (köprüleşme) oluşur ve sonuçta siroz gelişir. İleri evrede karakteristik lezyon olan perisinüzoidal kollajen artık seçilemez. Dahası sirotik karaciğerde steatoz ve inflamasyon gibi diğer karakteristik morfolojik bulgular da kaybolur (38).

NAYKH'da histopatolojik bulguları karşılaştırmak amacıyla çeşitli derecelendirme ve evrelendirme sistemleri oluşturulmuştur. Bunlardan en sık kullanılanı Brunt ve ark. (39) tarafından geliştirilmiş olandır. Bu sistemde gradeleme (derecelendirme) parankim parametrelerinin yarı kantitatif olarak değerlendirilmesine dayanıp NAYKH'in aktivitesini gösterirken evrelendirme

(staging) parankim hasarı sonucu gelişen değişimleri esas alıp fibrozisin derecesini yansıtmaktadır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Brunt Sınıflaması (39)

<b>A. Steatozun Derecelendirilmesi</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Grade 1 (Hafif):</b> Biyopsi materyalinin %66'sına kadar makroveziküler yağlanmanın ön planda olduğu steatoz, zon 3 hepatositlerde balonlaşma nadir, polimorf nüveli lökositlerin bazen de lenfositlerin varlığı ile karakterize intraasiner inflamasyon. Portal inflamasyon yok veya hafiftir.</li><li>• <b>Grade 2 (Orta):</b> Herhangi bir derecede yağlanma, biyopsi materyalinin %66'sını geçebilir. Zon 3 hepatositlerde balonlaşma belirgin, intraasiner infiltrasyon daha yoğun, zon 3 perisellüler fibrozis, hafif-orta derecede portal inflamasyon vardır.</li><li>• <b>Grade 3 (Ciddi):</b> &gt;%66 hepatositte, pansiner steatoz, zon 3 hepatositlerde balonlaşma ve düzensizlik, intraasiner ve portal inflamasyon daha yükündür.</li></ul>
<b>B. Fibrozun Evrelendirilmesi</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Evre 1:</b> Zon-3 ile sınırlı (perivenüler, perisinüzoidal, perisellüler, fokal veya yaygın)</li><li>• <b>Evre 2:</b> Evre 1'e ek olarak, fokal veya yaygın periportal fibroz</li><li>• <b>Evre 3:</b> Fokal veya yaygın köprüleşen fibroz</li><li>• <b>Evre 4:</b> Siroz</li></ul>

Brunt ve ark. (39) 1999 yılında oluşturduğu bu derecelendirme sistemi özellikle klinik çalışmalarda yetersiz görülmüş ve NAYKH çalışma grubu tarafından yeni bir histolojik değerlendirme sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde 14 histolojik bulgu kullanılarak NAYKH aktivite skoru (NAS) geliştirilmiştir. Skorlama sistemine göre  $NAS \geq 5$  ise NASH tanısı,  $NAS < 3$  ise de basit yağlanma olarak değerlendirilmiştir (40) (Tablo 3).

**Tablo 3.** NAYKH Çalışma Grubu Skorlama Sistemi

<b>Steatoz derecesi</b>
0: <%5
1: %5-33
2: %34-66
3: >%66
<b>Lobuler inflamasyon</b>
0: yok
1: <2 odak/20x alan
2: 2-4/20x alan

---

3: >4/20x alan

---

**Hepatoselluler balonlaşma**

---

0: yok

1: hafif, az

2: orta-belirgin, çok

---

**Fibrozis skoru**

---

**0:** yok

**1:** **1a** hafif (ince) zon 3 perisinüzoidal fibrozis

**1b** orta (yoğun) zon 3 perisinüzoidal fibrozis

**1c** sadece portal fibrozis

**2:** zon 3 perisinüzoidal fibrozis ve periportal fibrozis

**3:** köprüleşen fibrozis

**4:** siroz

---

**Mikrogranülom**

---

0: Yok

1: Var

---

**Genis lipogranülom**

---

0: Yok

1: Var

---

**Portal inflamasyon**

---

0: Yok ya da minimal

1: Minimalden daha belirgin

---

**Asidofil cicimcik**

---

0: Yok

1: Var

---

**Pigmente makrofaj**

---

0: Yok

1: Var

---

**Megamitokondri**

---

0: Yok veya nadir

1: Belirgin

---

**Mallory cisimciği**

---

0: Yok veya nadir

1: Belirgin

---

**Glikojenlenmiş nükleus**

---

0: Yok veya nadir

1: Belirgin

---

### 1.1.5 Patogenez

NAYKH patogenezini tam aydınlatılmamış ve karmaşık bir konudur. Hastaların bazılarında sadece steatoz gelişirken bazılarında ise NASH ve fibrozis gelişmesi tam açıklığa kavuşmasada antioksidan sistemdeki farklılıklar, vucüt yağ dağılımı ve genetik yatkınlık suçlanmaktadır. İnsülin direncinin olayların tetiğini çeken en önemli mekanizma olduğu bilinen bir gerçektir. NAYKH patogenezinin anlaşılmasında en çok kabul gören bifazik bir hipotez olan “iki darbe” veya iki zararlı faktör hipotezidir. Birinci zararlı faktör basit bir yağlı karaciğer gelişmesine neden olan metabolik faktörleri içerir. Basit yağlı karaciğerin yükselmiş trigliserid miktarı kişisel yatkınlıkla birlikte lipid peroksidasyonun aktivasyonu, proinflamatuvar ve profibrotik son ürünlerin üretimindeki artışa neden olmaktadır. Dolayısıyla karaciğer, yağlanmayla birlikte ikinci zararlı bir faktöre karşı daha duyarlı hale gelir. NAYKH yolundaki ilk zararlı faktör yağlı karaciğer gelişmesine, ikinci zararlı faktör ise oksidatif stres, endotoksinler ve sitokinler aracılığı ile NASH gelişmesine yol açmaktadır (41) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Steatohepatitin Patogenetik Mekanizmaları (41)

<b>İlk Darbe</b>
Steatoz
Dolasımdaki insülin artışı
Lipoliz ve FFA sentezinde artış
Beta-oksidasyonda azalma
<b>İkinci Darbe</b>
Oksidatif stres; CYP2E1 (sitokrom p 450) aktivite artışı
Genetik modifikasyon; PPAR- $\gamma$ , CYP2E1/ 3A4 polimorfizmi
Besin depleasyonu; VLDL yapımında azalma
Sitokin artışı; TNF $\alpha$ , IKK-7, NF- $\kappa$ B artışı
Kupffer hücre disfonksiyonu; Endotoksin sensitivitesi, artmış fibrojenez
Mitokondri disfonksiyonu; ATP homeostaz değişikliği, UCP-2 Oksidatif stres artışı
Hepatosit adaptasyonu; Rejenerasyon sürecinde yetersizlik
Fibrojenez; Stellat hücrelerde fibrojenik sitokinler ve büyüme faktörleri

### **1.1.5.1. NAYKH/NASH Gelisiminde İlk Darbe**

#### **Hepatik Steatoz, Obezite, İnsülin Direnci**

Karaciğerde trigliseridlerin aşırı miktarda birikmesi ile hepatik steatoz ortaya çıkar ve NASH gelişimi için ilk darbeyi oluşturur (42). İnsülin direnci hepatik lipid metabolizmasının alım, sentez, yıkım ve salınım basamaklarındaki bozuklukta önemli rol oynar. İnsülin direnci sonucunda hiperinsülinemi ve lipoliz ile hepatositlerde yağ birikimi olur. Hepatositlere yüksek oranda yağ asitlerinin girişiyle, mitokondrial beta-oksidasyon doygunluğa ulaşır ve yağ asitleri hepatositlerde birikir. İnsülin direnci durumlarında hepatik yağ asidi serbestleşmesinin temel yolu olan çok küçük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) ve apoprotein B 100 (apo B) yıkımının arttığı, karaciğerde fazla yağ asidi serbestleşmesinin azaldığı saptanmıştır (43). Ayrıca CYP2E1 ekspresyonu artarak prooksidanlar oluşur. Sonuçta yağ asitlerinin üretimi hepatik metabolizmanın hızını aşar ve özellikle trigliseridler birikmeye başlar. İnsülin direncini oluşturan mekanizmalar başlıca 4 grupta toplanabilir:

- 1-Prereseptör nedenler: Anormal insülin ve insülin antikorları, kan akım bozukluğu.
- 2-Reseptöre ait nedenler: Azalmış reseptör sayısı ve afinitesi.
- 3-Postreseptör nedenler: Anormal sinyal iletimi ve fosforilasyon. İnsülin sinyalizasyonu, postreseptör tirozin kinaz aktivitesi ile olur. İnsülin reseptör substrate 1 ( IRS-1 ) postreseptör insülin rezistansından sorumlu temel mekanizmadır (43, 44)
- 4- GLUT 4 ( Glikoz transport edici protein )'in azalması (45)

Artmış intrahepatik yağ asidi düzeyleri, steatozdan steatohepatit ve siroza ilerlemede büyük oranda sorumlu olan oksidatif stres için kaynak teşkil eder.

### **1.1.5.2. NAYKH/NASH Gelisiminde İkinci Darbe**

#### **Oksidatif Stres, İnflamasyon, Serbest Yağ Asitleri**

Oksidatif stres; steatozlu bireylerde hepatosit inflamasyonu, balonlaşma dejenerasyonu, nekroz ve fibrozise gidişte önemli rol oynar. NASH'de hepatositdeki zedelenmenin temelidir (46, 47). Serbest oksijen radikalleri mitokondrilerde üretilmektedir (48). CYP2E1 sistemi serbest radikal üretimi için önemli olup endoplazmik retikulumdadır. Metionin/kolin bulunmayan bir diyetle beslenen sıçanlarda karaciğerde CYP2E1 ekspresyonunun en güçlü olduğu yerlerde yağlanma ve inflamasyonla seyreden klasik bir NASH tablosu gelişmektedir (49).

Serbest oksijen radikallerin üretimini; insülin direnci, lipoliz, karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin artışı ve beta oksidasyon ile arttığı saptanmıştır. CYP2E1 ve CYP3A4 sistemlerinin aktivasyonu ve hepatik demir birikimi serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur (50, 51) Buda serbest radikallerin, lipid peroksidasyon ürünlerinin ve sitokinlerin elektron transport zincirinin ve tüm hücre metabolizmasının aktivitesini azaltmaları anlamına gelir. Buna bağlı olarak steatohepatit hastalarında elektronmikroskopik mitokondri değişiklikleri, hücre solunumunda ve enerji elde edilmesinde azalma olur (48). Fazla demir varlığında serbest yağ asitleri peroksizomal beta oksidasyonu şant yaparak hidrojen peroksid oluşturmakta ve bu da reaktif hidroksil radikallerine dönüşmektedir (52).

Serbest oksijen radikalleri; lipid membranların peroksidasyonuna ve adipoz doku, hepatositler ve kuppfer hücrelerinden proinflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$  (tümör nekrozis faktör) salınımına neden olur (53). TNF- $\alpha$  diğer redoks sensitif kinazlardan, İnhibitör kappa B kinase (IKK- $\beta$ ) aktivasyonuna neden olur. Bu da, proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-k $\beta$  (NF-k $\beta$ ) aktivasyonuna, daha fazla TNF- $\alpha$  salınımına ve daha fazla insülin rezistansına sebep olmaktadır (54, 55). TNF- $\alpha$  insülin ile hepatosit membranlarında eksprese olan insülin reseptörü veya reseptöre bağımlı sinyal transdüksiyonu için rekabete girerek (56), tip 2 diyabetteki insülin direncini arttırmakta veya diyabetik olmayanlarda glukozun hücreye alınmasını azaltmaktadır. Nötrofil kemotaksisi, apoptotik süreç ve fibrojenezde artmış TNF- $\alpha$ 'nın rolü raporlanmıştır. Artan TNF- $\alpha$ , lipoliz ve serbest yağ asitlerinin artışı anlamına gelmektedir (57, 58). NASH hastalarında mega mitokondriler, mitokondrial uncoupling protein-2 (UCP-2) sentez artışı, mitokondrilerde inklüzyon kristal oluşumu ve ATP (Adenozin trifosfat) sentez defektleri saptanmıştır. Hayvan deneylerinde kronik oksidatif stres varlığında hepatosit mitokondrilerinde adaptasyonlar geliştiği gösterilmiştir (59). NASH'li hastalarda Kuppfer hücreleri TNF- $\alpha$  aktivasyonunu modüle eden interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interlökin (IL) IL-6, 10, 12 ve prostaglandin E2 (PGE2) salgılar (60, 61).

Lipopolisakkarit muamelesi ile karaciğerde IFN- $\gamma$  ve m-RNA (Messenger ribonükleik asit)'sında artış olmaktadır. İntestinal etanol üretimi obez steatohepatitlilerde daha yüksek saptanmıştır. Olasılıkla bu hastalarda intestinal bakteriyel aşırı çoğalmanın patofizyolojideki rolü, sebep olduğu etanol oluşumu,

inflamasyon ve sitokrom P450 aktivasyonudur. Obezite ile ilişkili olan NAYKH'da Kupffer hücre disfonksiyonu gözlenmiştir. Kupffer hücreler steatohepatitte fibrozis gelişiminde anahtar rol oynar (62, 63). UCP-2'nin mitokondrilerdeki elektron taşıma sisteminde aksamaya, ATP deplesyonuna ve hepatositte hasarlanmasının kolaylaşmasına sebep olduğu öne sürülmektedir (64).

Serbest yağ asitleri insülin direnci yaratması yanında direk hepatositlere de toksik etki göstermektedir. Özellikle çoklu doymamış yağ asitleri lipid peroksidasyonunu arttırarak hepatositte hasarlanmaya sebep olur, doymuş yağ asitleri ise koruyucudur. Serbest yağ asitleri, periferik dokularda ve özellikle hepatositlerde; insülin reseptör etkileşmesi, postreseptör sinyalizasyon, glukoz taşıyıcı proteinlerin sentez ve hücre membranına yerleşmesi basamaklarında aksamalara yol açar (65).

Steatohepatitte azalmış hücre rejenerasyon kapasitesi de patofizyolojide rol oynamaktadır. Deneysel steatohepatit geliştirilmiş farelerde yağlı hepatositlerin, G1 fazından S fazına geçemedikleri ve rejenerasyonun azaldığı gösterilmiştir (66).

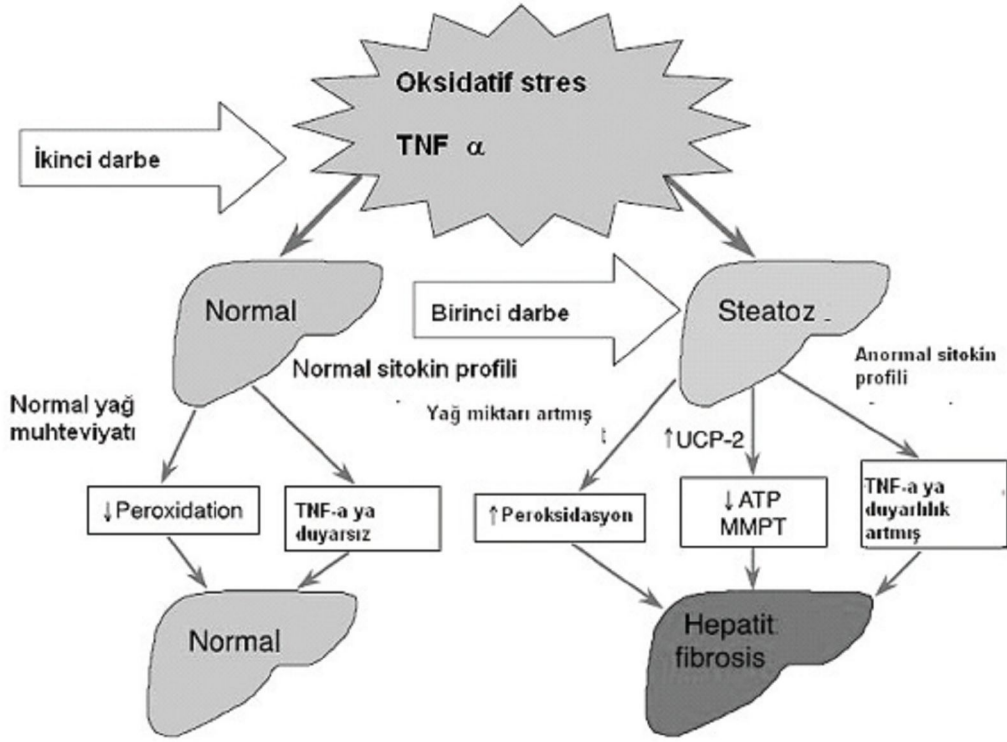
NAYKH'de oksidatif stres kaynakları içinde CYP2E1 önemlidir. NAYKH patogenezinde CYP2E1; oksidatif stres moleküllerin oluşumu, inflamatuvar hücre aktivasyonu ve inflamatuvar sitokin oluşumuna sebep olmaktadır. Özellikle alkolik karaciğer hasarlanmasında süperoksid oluşumu, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin oluşumunda rol oynamaktadır (67-69).

Bütün fazla kilo ve yağlı karaciğer bulunan hayvan modellerinde insülin direncinin dolayısı ile hiperinsülinizm, hiperglisemi, TNF- $\alpha$ 'nın aşırı ekspresyonu ve leptin eksikliği ile kombine olarak bulunmaktadır (70).

NAYKH/NASH patogenezindeki iki darbe hipotezi şekil 1'de özetlenmiştir.

### **1.1.5.3 Fibrozis Patogenezi**

Disse aralığında yerleşmiş olan hepatik stellat hücreler sitokin ve büyüme faktörü sentezi ve sekresyonu yapabilen özelleşmiş hücrelerdir. Karaciğer fibrozisindeki kollajen sentezinden ve hücre dışı matriks oluşumundan sorumludur. Oksidatif stres ve TGF  $\beta$  hepatik stellat hücreleri aktive ederler. Kupffer hücreleri, TGF  $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-1 sekresyonu ile stellat hücreleri ve fibroblastları aktive eder. NASH'te fibrozis derecesi ile direkt ilişkili olan hepatik stellat hücre aktivasyonu vardır (71, 72).



**Şekil 1.** NAYKH/NASH patogenezindeki iki darbe hipotezi (35)

Sitokin aracılığı ile kurulan Kupffer hücreleri ve hepatik stellat hücreleri arasındaki ilişki fibrozis ile sonuçlanır. Stellat hücrelerinin daha yoğun olduğu perivenüler bölgede, CYP2E1, CYP2A1, CYP3A4 aktivitesi fazladır. NASH'li hastalarda karaciğerde artmış TGF  $\beta$  konsantrasyonları saptanmıştır. TGF  $\beta$  hepatik stellat hücreleri, myofibroblast benzeri hücelere dönüştürerek kollajen sentezini artırır. TGF  $\beta$ , hem Kupffer, hem de stellat hücrelerden salınabilmektedir. Stellat hücrelerden salınan "Bağ doku büyüme faktörü olan" CTGF bir diğer büyüme faktörüdür. TNF- $\alpha$  da CTGF salınımını arttırmaktadır (73, 74). Adipoz doku kaynaklı leptin de, fibroziste etkili başka bir moleküldür.

Son dönemlerde NAYKH'li hastalarda, fibrozis tüm yönleriyle aydınlatmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla inflamasyonun ve fibrozise gidişin temelleri, sebepleri araştırılmaktadır. Bu çalışmalarda, immunohistokimyasal yöntemlerle, kollajen üreten perisinüzoidal hücreler olarak bilinen hepatik stellat hücreler ve hepatik fibrozisin diğer ekstrasellüler komponentleri üzerinde çalışılmaktadır (75).

NAYKH'li hastalarda Kupffer hücrelerinde kitotriozidazın fazla yapıldığı bir çalışmada raporlanmıştır. Bu enzim NAYKH'de sürecin ilerlemesinde rol oynar ve

komplifikasyonsuz steatozun, ileri fibrozisli steatohepatite ilerlemesinde etkilidir (76, 77). Hepatik stellat ve portal myofibroblastik hücreler CB2 (Cannabinoid reseptör 2) ekspresyonu yapar. Hastalığın ilerlemesinde hepatositlerde bu reseptörlerin ekspresyonu etkilidir. Normal karaciğerde, hatta fibrozis olmayan durumlarda yoktur (78). İlaç metabolizmasındaki enzimlerin regulasyonunda CAR nükleer reseptörü (nuclear constitutive androstane receptor) önemli rol oynar. CAR, NASH gelişiminde araştırılmaktadır. NASH diyet modellerinde CAR, fibrozis ve hepatik hasarın kötüleşmesine neden olur (79).

### **1.1.6 Klinik Özellikler**

Hastaların çoğu tanı konduğu anda karaciğer hastalığı ile ilgili semptom ve belirtiyeye sahip değildir. NAYKH vakaları genellikle karaciğer hastalığı veya diğer nedenlerden dolayı yapılan tetkikler sırasında tesadüfen tanı alır. Bununla beraber hastaların bazılarında yorgunluk, kırgınlık ve sağ üst kadranda hassasiyet veya dolgunluk vardır. Hepatonegali hemen hemen tek fizik muayene bulgusu olup hastaların yaklaşık olarak %25'inde mevcuttur. Kronik karaciğer hastalığına ait bulgular (jinekomasti, palmar eritem, telenjektazi gibi) son dönem karaciğer hastalığı oluşmadan görülmez (80).

### **1.1.7 Laboratuvar Verileri**

Hastalık genellikle rutin laboratuvar tahlilleri sırasında artmış ALT düzeyleri ile teşhis edilir (3). Açıklanamayan persistan ALT düzey artışının en sık nedeni; Hepatit C ve diğer kronik karaciğer hastalıkları hariç tutulduğunda NAYKH'dir (81). Hafif veya orta düzeyde artmış serum transaminaz düzeyleri en sık, çoğunlukla da tek anormal laboratuvar bulgusudur (82). Serum transaminaz artışı ile hepatik inflamasyon veya fibrozisin histolojik düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktur (83, 84). Aspartat transaminaz/ alanin transaminaz (AST/ALT) oranı genellikle <1'dir (3, 84). Siroz gelişimi ile birlikte AST/ALT oranında artma eğilimi gözlenir ve bu nedenle tanıdaki güvenilirliği azalır (83). Serum alkalin fosfataz (ALP) ve Gama Glutamil Transferaz (GGT) düzeylerinde hastaların 1/3'ünde önemsenmeyecek düzeyde artış görülebilir (85). GGT düzeyindeki artışın, insülin direncinin duyarlı bir belirteci olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle GGT artışı, NAYKH için erken biyokimyasal bulgular arasında yer alır (86). Genellikle karaciğer yetmezliği tablosu oturduğunda hiperbilirubinemi, hipotalbüminemi ve uzamış protrombin

zamani gözlenir bunun dışında genellikle normaldirler. NAYKH'lı hastalarda yükselmiş serum lipid profili ve glukoz konsantrasyonu sık karşılan bir durum olup hastaların %25-75'inde bildirilmiştir (4).

Bazı olgularda, düz kas antikor (SMA) da az titrede artabilir. Antinükleer antikor (ANA) değeri, 1/40 ile 1/320 oranında pozitif bulunabilir. Seruloplazmin ve alfa-1 antitripsin seviyeleri normaldir. Antimitokondriyal antikor (AMA) ve karaciğer böbrek mikrozomal antikorları negatiftir (85). Demirin rolü NAYKH hastalığının patogenezinde tartışmalı olup, hastaların yaklaşık %50'sinde transferin saturasyonu ve serum ferritin düzeylerinde artışın saptandığı çalışmalar mevcuttur (83, 85). Artmış demirin NASH'deki fibrozis ile ilişkili olduğu da yine tartışmaya açık bir durumdur. Ayrıca bu hastalarda hemokromatozis (HFE) gen heterozigotluğu saptanabilir. Ancak genetik hemokromatozis sıklığı normal popülasyondan farklılık göstermemektedir (85).

### 1.1.8 Görüntüleme

NAYKH tanısında kullanılan konvansiyonel radyoloji çalışmaları ultrason (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeyi içerir (Tablo 5).

**Tablo 5.** NAYKH Tanısında Radyolojik Çalışmalar (94)

Modalite	Sensitivite	Spesifite	Yorum
US	%49-69	%75-100	Sadece steatozu saptar
Levovist US	%100	%100	NASH'da faydalı
BT	%54-93	%95	Steatoz >%30 ise, NASH'ı Ayırt edemez
BT (Kc-dalazayıflama oranlı)	%82	%100	Hepatik steatoz >%30 ise Daha iyidir.
MRG	Yok	Yok	Steatoz >%30 ise saptamada hayli doğru
MR Spektroskopi	Yok	Yok	Steatoz için hayli doğru
MR Elastografi	%98	%99	Sadece erken çalışmaları var. Fibroziside saptayabilir.
US Elastografi	%87	%91	Evre 4 fibrozis için. NASH'ı Ayırt edemez, .obezlerde?

US makul doğrulukta hepatik steatozu tespit edebilir. Steatozu değerlendirmede kullanılan tipik kriterler şunlardır; hepatorenal eko kontrastı, karaciğer parlaklığı, derin zayıflama (posterior ısın) ve vasküler bulanıklıktır. Yağlı infiltrasyon, USG görünüm derecesine göre 3'e ayrılır. Bunlar:

1. Hafif yağlanma (Grade 1): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma normalde olduğu gibi görülebiliyor.
2. Orta derecede yağlanma (Grade 2): Hepatik ekojenitede orta derecede artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemiyor.
3. Şiddetli yağlanma (Grade 3): Ekojenitede belirgin artış; karaciğer sağ lobunun posterior segmentinde sesin penetre olamaması veya hepatik damarların ve diyafragmanın görülememesi (87).

NAYKH'de US ile ilgili 235 hastayı kapsayan bir çalışma %97'lik mükemmel spesifite, fakat %64'lük düşük bir sensitivite gösterdi. Bu en az %30 steatozu olan hastaları kapsadığın da %100 spesifisite ve %89.7 sensitiviteye erişir. Hamaguchi ve ark. NAYKH değerlendirmek için karaciğer parlaklığı, atenuasyonu (sinyal zayıflaması) ve vasküler bulanıklık temelinde 6 noktalı skorlama sistemi kullandılar ve karaciğer biyopsisi ile karşılaştırdıklarında %100 spesifite ve %91.7 sensitivite elde ettiler, Diğer çalışmalar US' de steatozu fibrozisten ayırmada ki güçlüğü ve US' nin NASH tanısı için gerekli diğer elzem histolojik bulgular ile korelasyon yetersizliğini vurgulamaktadır (88, 89).

BT'nin US' ye benzer tanısal faydası vardır. Kontrastsız BT %30'dan fazla steatozun saptanmasında güvenilirken, daha düşük dereceli steatozun saptanmasında çok daha az güvenilirdir (90). Hepatik steatozu %30'dan fazla olanlarda karaciğer: dalak atenüasyon oranları kullanılarak kontrastsız BT'nin tanısal doğruluğu, spesifite %100 ile sensitivite %82'ye kadar yükseltilebilir (90, 91).

Yağ ve su arasındaki sinyal farklılığı temelinde MR ile nicesel olarak Hepatik steatoz hesaplanabilir ve mikroskopik yağ içeriği ile iyi korelasyon gösterir (92). Pahalı olması, implante cihaz taşıyan veya kloströfobisi olan hastalar da uygulama zorluğu ve demir aşırı yükü olan hastalar da değişen değerleri içermesi bu yöntemi kısıtlayan sebeplerdir (93).

Radyolojik çalışmaların hepatik steatozu doğru olarak tespit edebildiği ve sıklıkla bir grup asemptomatik hastayı klinik ilgi alanına soktuğu gösterildi. Son

veriler, fibrozis ve inflamasyon için örneklemede çok değişkenlik olduğu gösterilsede, bu tam merkezinden biyopsi alınması ile azaltılabilir (95). Maalesef uygun ve yeterli biyopsi örnekleri alınabilmesi her zaman bir problem olarak karşımıza çıkmıştır. NAYKH' nin belirgin prevalansı ile biraz önce belirtilen biyopsi kısıtlılıkları bir arada düşünüldüğünde, ilerlemiş fibrozisi olan yada olmayan NAYKH'i saptamak için daha az invazif testler geliştirilmesi ihtiyacı oluşmaktadır. Bu tanısal modaliteler, görüntü analizleri kullanılan testleri, çeşitli biyobelirteçler ve bu biyomarker ile klinik verileri birleştiren testler şeklinde gruplandırılabilir (Tablo 6).

**Tablo 6.** NASH'da Noninvaziv Belirteçler (94)

Serum Belirteci	Belirtilen	Bulgular
ROS	Oksidatif stress	Çelişkili sonuçlar: NASH ve artmış ROS düzeyleri arasında çelişki
Leptin	İnsülin direnci	Çelişkili sonuçlar: Bazı çalışmalarda yüksek düzeyler
Adiponektin	İnsülin duyarlılığı	NASH hastalarında daha düşüktür.
Hs-CRP	Sistemik inflamasyon	Çelişkili sonuçlar, NAYKH ile NASH'te CRP'de artışlar
Sitokeratin 18	Hepatik apoptoz	NASH'da çok yüksektir

### 1.1.9 Tanıda Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Karaciğer hücrelerinde yağ varlığının tanısını koymanın ve hastalığın ciddiyetini değerlendirmenin tek yolu karaciğer biyopsisidir (96). Buna rağmen karaciğer biyopsisi düşük oranda fakat önemli olabilecek komplikasyon riskleri taşıyan, pahalı, invaziv ve önerilen hastalar tarafından kolaylıkla kabul görmeyen bir prosedürdür. Bu nedenle klinik pratikte genel tanı koyma yöntemi NAYKH kliniğinin özelliklerinin olması ve diğer sık görülen karaciğer hastalıklarının olmamasıdır (97). Karaciğer biyopsisi, hastalığı evrelendirmek ve prognostik değerlendirme açısından önemlidir. Ayrıca histolojik değerlendirme özellikle olası ilaç hepatotoksitesisi, artmış demir depoları veya pozitif oto-antikorların eşlik etmesi durumunda diğer karaciğer hastalığını dışlayabilmek için faydalıdır (98).

Hastalığın tedaviye cevabını ve progresyonunu izlemek içinde karaciğer biyopsisi gereklidir (99). Fakat bütün hastalar için karaciğer biyopsisinin gerekliliği halen tartışılmaktadır ve muhtemelen gerekli değildir (97). Bir hastada VKİ'nin >30

olması, tip 2 diabetes mellitus varlığı, yaşın >45 olması ve AST/ALT oranının >1 olması yüksek ilerlemiş fibrozis riski taşıyacağından, bu durumlarda biyopsi düşünülmelidir (83). Bu hastalarda yapılacak olan karaciğer biyopsisinin sonuçları daha agresif tedavi stratejilerinin hazırlanmasına veya NAYKH ilişkili fibrozis varlığında hepatoselüler kanser taraması yapılmasına neden olabilir (97).

### **1.1.10 Tedavi**

NAYKH için etkili tek bir tedavi yöntemi henüz yoktur. Kilo verme, hiperlipidemi, hipergliseminin tedavisi ve toksik olan ilaçların bırakılması NAYKH'in en önemli tedavi yaklaşımıdır. Metabolik sendrom varsa, komponentlerine yönelik tedavi yapılmalıdır (100).

#### **1.1.10.1 Tedavideki Amaçlarımız**

Leptin ve adiponektini artırmak, insülin rezistansını kırmak, insülin duyarlılığını artırmak, inflamasyonu önlemek ve fibrozise gidişi önlemektir (100).

#### **1.1.10.2 Vucut Kilosunda Azalma**

Bir çalışmada 10-30 kg vermenin, obez kişilerde karaciğer yağ içeriğini azalttığı gösterilmiştir. Kilo verme karaciğer yağ içeriğini azaltabilir, hatta normale döndürebilir (101). % 30 oranında fazla kiloya sahip kişilerde vücut ağırlığında yaklaşık % 10 oranında azalma laboratuvar parametrelerinde düzelmelere neden olur. Diğer yandan çok hızlı ve aşırı kilo verme serbest yağ asitleri deşarjına yol açarak portal fibrozis ve inflamasyona neden olabilir (102).

En etkin tedavi uzun zaman periyodunda sürdürülen düşük kalorili diyetdir. Diyette ise düşük kalorinin yanında özellikle de çoklu doymamış yağ asitleri etkilidir. Kilo verme AST ve ALT değerleri üzerinde anlamlı iyileşme sağlar. Ancak hızlı kilo vermeden kaçınılmalıdır. Hızlı kilo verme bizzat karaciğerde yağlanmaya neden olur. Haftada 1 kg'ı aşmayan kilo kaybı önerilir (102).

#### **1.1.10.3 İnsülin Duyarlılığını Artırıcı İlaçlar**

İnsülin direnci NAYKH patogeneğinde temel rol oynadığından dolayı tedavisinde, insülin direncini azaltan ve hepatik insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar önemlidir. İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar, NAYKH'de metabolik, biyokimyasal ve histolojik bozuklukları düzeltmede kullanılabilir (103). Metforminin NAYKH'de nekroinflamatuvar aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (104). NAYKH'de etkilerini

insülin direncini PPAR gamma nükleer reseptörlerini aktive ederek, düzelterek gösteren roziglitazon ve piaglitazon da yararlı etkiler göstermektedirler (105, 106). Fakat bu ilaçların uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Ayrıca tiazolidinlerin potansiyel hepatotoksik yan etkileri olması bu ilaçların uzun dönemde NAYKH tedavisinde kullanımlarını sınırlamaktadır. (106).

#### **1.1.10.4 Lipid Düşürücü Ajanlar**

Gemfibrozil trigliserid üretimini azaltırken, VLDL klirensini artırır. ALT'de anlamlı düşüşler sağlar (107). HMG CoA Redüktaz inhibitörlerinin, ALT'de minimal düşmeye neden olduğu ve biyopsi kontrollü çalışmalarda steatozu düzelttiği, nekroinflamatuvar aktivite ve fibroziste gerileme yaptığı gösterilmiştir (108).

#### **1.1.10.5 Antioksidanlar**

Hücreleri serbest oksijen radikallerinden korumak için süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi birçok savunma mekanizması mevcuttur. Bunların yanında karoten, likopen, askorbik asit ve tokoferol gibi birçok besinin antioksidan etkileri bilinmektedir. Katalaz ve glutatyon peroksidaz hidrojen peroksidi su ve moleküler oksijene dönüştürerek detoksifiye etmektedir. Demir ve bakır gibi metallerin de antioksidatif etkileri mevcuttur. Güçlü antioksidan etkiye sahip olan fitoöstrojenler ve izoflavonlar da vardır. Genistein izoflavonoid bileşiklerinden olup, güçlü antioksidandır. Deneysel olarak, genisteinin koruyucu, önleyici etkisinden bahsedilmektedir (109).

E Vitamini: Antioksidan olup, oksidatif stresi azaltabilir. Yapılan çalışmalarda transaminazlarda düşüş sağlamış olup, US ile yağlanmada gerileme sağlanmamıştır (110).

N-Asetil Sistein: Karaciğerde glutatyon düzeylerini artırır ve oksidatif stresten korur. Bir çalışmada hastalarda enzimatik ve histolojik düzelme sağladığı bildirilmiştir (111).

#### **1.1.10.6 Hipertansiyon Kontrolü**

Anjiotensin reseptör blokerleri ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi ilaçlar HT kontrolünde kullanılabilir. Subkutan ve iç organlardaki yağı anlamlı olarak azaltan Angiotensin II Tip 1 reseptör antagonisti telmisartan, NAYKH tedavisinde kullanılabilen ilaçlardandır (112).

### **1.1.10.7 Hepatoprotektif Ajanlar**

Ursodeoksikolik Asit'in immunomodülatör, direkt sitoprotektif (karaciğer hücre membran stabilizasyonu) ve antiapoptotik etkisi vardır (113).

### **1.1.11 Doğal Seyir ve Prognoz**

Tam olarak belirlenememiş olmakla beraber, NAYKH'nın seyrinin histolojik hasar ile yakından ilişkili olduğu görünmektedir. NAYKH'nin üç değişik klinik seyri vardır. Bunlar:

1. Nonalkolik yağlı karaciğer; Çok sık görülür. Genelde nonprogresif ve iyi prognozludur. Minimal yağlı dejenerasyon olup inflamasyon ve fibrozis yoktur.
2. Subakut (subfulminan) NASH; Çok nadir görülür. Altı aydan daha kısa sürede hepatik yetmezlik gelişebilir. Submasif hepatik nekrozla beraber yağlı değişiklikler görülebilir.
3. Kronik NASH; Sık görülür, yavaş progresiftir. Genelde on yıldan uzun sürer. Bazı vakalar siroz ile sonlanabilir. Hafif ve orta derece inflamasyon ve fibrozis ile birlikte yağlı değişiklikler görülür (114).

Beş seride, ortalama 3, 5 ile 11 yıl süreyle takip edilen 257 NAYKH vakasının 54'üne karaciğer biyopsisi yapılmış. Bu hastaların % 28'i progresyon göstermiş, % 59'unda herhangi bir değişiklik olmamışken, % 13'ünde düzelme izlenmiştir. NAYKH spektrumunda, karaciğer biyopsisinde sadece steatozu olanların prognozu iyi iken, steatohepatit veya daha ileri fibrozu olanlarda prognoz daha kötüdür (13, 115). NAYKH birçok hastada nispeten selim seyrederken, bazılarında hastalık siroz ve komplikasyonlarına ilerleme gösterebilir. NAYKH'nin kriptojenik kabul edilen sirozların çoğunda altta yatan hastalık olduğuna dair yayınların sayısı gün geçtikçe artmaktadır (13).

## **1.2 Karaciğer Sirozu**

### **1.2.1 Karaciğer Sirozunun Tanımı**

Karaciğer sirozu hepatosit hasarına bağlı olarak, karaciğer parankiminin inflamasyonu ve nekrozu, nodül oluşturarak rejenerasyonu, yaygın fibrozis ve parankim içinde oluşan fibröz bantlar ile karakterize kronik ve ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Otopsilerde karaciğerin portakal kabuğu görünümü için kullanılan eski yunanca bir terim olan scirrhos kelimesinden köken almaktadır. Siroz terimi ilk kez 1826 yılında Laennec tarafından ortaya atılmıştır. Sirozun temel unsurları, fibröz

doku artışı ve rejenerasyon nodülleri olmakla beraber sadece bağ dokusu artışı (örnek: konjenital hepatik fibröz) veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (örnek: nodüler rejeneratif hiperplazi) tanımlama için yeterli değildir. Klinikte hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon (PHT) bulguları ile seyreden, mortal bir hastalıktır (116, 117).

### **1.2.2 Karaciğer Sirozunun Epidemiyolojisi**

Karaciğer sirozu tanı ve tedavideki hızlı gelişmelere rağmen hala dünyada ve ülkemizde mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Kronik karaciğer hastalığı ve siroza bağlı ölümler ABD de ölüm sıralamasında 12. sırayı almakta ve yılda yaklaşık 35000 kişi ölmektedir. Siroz sıklığı 200-300/100000 kişidir. Prevalansta toplumlar arasında değişiklik gösteren alkol tüketimi yaygınlığı ve viral enfeksiyon sıklığına bağlı olarak coğrafi farklılıklar vardır. Erkeklerde görülme sıklığı 90/100000 iken kadınlarda görülme sıklığı 50/100000 olup vakaların yaklaşık %80'i 25-64 yaşlar arasındadır (116, 118)

### **1.2.3 Karaciğer Sirozunun Etyolojisi**

Sirozun nedenleri ülkeler ve toplumlar arasında farklılıklar gösterir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır. Sirozun çok çeşitli nedenleri olsa da viral hepatit ve alkole bağlı siroz gelişimi büyük farkla öndedir. Ülkemizde yapılan 1998-2001 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde 573 vakalık karaciğer sirozu serisinde viral hepatitlerin %55, alkolün %12.4, alkol+viral hepatitlerin %4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler v.b.) %12 oranında rol oynadığı belirlenmiş, vakaların yaklaşık %16.4'ünde ise bir neden bulunamamıştır (Kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden HBV (Hepatit B virusu)' nin katkısı %46, HCV (Hepatit C virusu)'nin katkısı %31.3, HDV (Hepatit D virusu)'nin katkısı ise %19.6 bulunmuştur. Sonuç olarak, ülkemizde etyolojik ajan olarak viral hepatitler özellikle HBV, HCV, HDV'nin önemli rol oynadığı dikkati çekmiştir (Tablo 7) (119, 120).

**Tablo 7.** Karaciğer sirozu için etiyolojik faktörler (120)

---

A) Nedeni kanıtlanmış olanlar

1. Kronik hepatitler
  - Viral hepatitler (B, C, D)
  - Otoimmün hepatitler
2. Alkol
3. Biliyer hastalıklar
  - Primer biliyer siroz
  - Primer sklerozan kolanjit
  - Sekonder biliyer siroz
4. Kalıtsal metabolik hastalıklar
  - Hemokromatozis
  - Wilson hastalığı
  - Alfa-1 antitripsin eksikliği
  - Kistik fibrozis
  - Glikojen depo hastalıkları
  - Galaktozemi
  - Herediter tirozinemi
  - Herediter fruktoz intoleransı
  - Herediter hemorajik telenjektazi
  - Abetalipoproteinemi
  - Porfirya
5. İlaç ve toksinler
6. Venöz çıkış obstruksiyonu
  - Budd-Chiari sendromu
  - Veno-oklüzif hastalık
7. Kalp yetmezliği
  - Kronik sağ kalp yetmezliği
  - Triküspit yetmezliği
8. İntestinal by-pass cerrahisi
  - Jejunioleal by-pass
  - Gastroplasti
9. Diğer sebepler
  - Sifiliz
  - Sarkoidoz

B) Kanıtlanmamış Nedenler

1. Viral hepatit G
2. Şistozomiasis
3. Mikotoksinler
4. Malnutrisyon
5. Obezite
6. Diabetes Mellitus

C) Nedeni Bilinmeyenler

1. Kriptojenik (idyopatik)
  2. İndian çocukluk sirozu
-

#### 1.2.4 Kriptojenik Siroz

Herhangi bir sebebin bulunmadığı hastalar kriptojenik siroz olarak sınıflandırılırlar. Hastalar kriptojenik siroz olarak kabul edilmeden önce: viral belirteçlerin (HBsAg, HBV-DNA, anti-HCV ve HCV-RNA) negatif olduğu; parenteral kan veya kan ürünlerine, alkole ve hepatotoksik ilaca maruz kalmadıkları; seruloplazmin, alfa-1 antitripsin, ferritin kan düzeylerinin normal olduğu; ANA, SMA, AMA ve liver/kidney mikrozom tip 1 (anti-LKM1) antikorunun tespit edilmediği; primer biliyer siroz (PBS) ve primer sklerozan kolanjit (PSK) in ekarte edildiği gösterilmelidir. Eski serilerde tüm sirotik olguların %5 ile %30'unu kriptojenik sirozun teşkil ettiği bildirilmekteydi. Jeffers LJ ve ark. (121) 1992 yılında, kriptojenik kronik hepatitli ve sirozlu vakalarda yaptıkları retrospektif çalışmada hastaların yarısından fazlasının serumunda hepatit C virüsüne karşı antikor olduğu tespit edilmiş ve kriptojenik hepatitli vakaların etyolojisindeki major faktörün hepatit C virüsü olduğunu belirtmişlerdir. Kriptojenik siroz oranı birçok çalışmada hala % 10'ları aşmaktadır. Bu vakalarda altta yatan olası etiyolojiye yönelik çeşitli yorumlar yapmak mümkündür. Örneğin, bu hastaların gizli alkol tüketicisi olabileceği, tespit edilemeyen gizli viral bir etken bulunabileceği (non-B, non-C), sessiz seyirli oto-immün hepatit olabilecekleri veya NAYKH'nin ilerlemiş formu olabileceği düşünülebilir (84). Non-B, non-C hepatiti transfüzyon sonrası görülen hepatitin yaklaşık olarak % 15'ini kapsamaktadır ve yıllarca varlığını sürdürebildiği iddia edilmektedir (122).

Her ne kadar sessiz seyirli oto-immün hepatitin sıklığı tam olarak bilinmesede birlikte asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada histolojik ve immüno-serolojik bulgular sıklıkla oto-immün hepatiti, ikinci sıklıkta da NAYKH'i işaret ettiği bildirilmiştir (121). Kriptojenik, oto-immün ve viral hepatitli hastalarda Czaja ve ark. (123) yaptıkları çalışmalarında şiddetli kriptojenik hepatitli hastaların klinik özellikleri, genetik fenotipleri, kortikosteroid tedavisine olan yanıtlar açısından otoimmün hepatitle anlamlı benzerlik gösterdiklerini ortaya koymuşlardır. Bundan hareketle kriptojenik hepatitli hastaların konvansiyonel immüno-serolojik belirteçlerle tespit edilemeyen otoimmün bozukluklar olabileceğini iddia etmişlerdir. Yine benzer bir çalışma dizaynı ile yürüttükleri bir diğer çalışmalarında, kriptojenik hepatitli (özellikle şiddetli hepatiti

olanlar) hastaların oto-immün hepatit gibi takip ve tedavi edilebileceği ve olumlu sonuçlar alınabileceğini bildirmişlerdir (124).

Kaymakoğlu ve ark. (125) yaptıkları çalışmada kriptojenik siroz grubunda, özellikle ülseratif kolit ve PSK için yüksek spesifiteye sahip olduğu bilinen pANCA %50 oranında tespit edilmiştir. Targan ve ark. (126) çalışmasında tip I oto-immün hepatitli hastaların % 92'sinde pANCA pozitifliği gösterilmiştir. Hastaların tamamına prednizolon ve azotiopürin ile ortak tedavi protokolü uygulanmış ve alınan cevap oranları benzerlik göstermiş. Bu bulgulara istinaden şiddetli kriptojenik hepatitlerin, oto-immün hepatitin bir formu olabileceği düşünülmektedir. NASH kesin prevalansı tam olarak bilinmeyen dünya genelinde yaygın görülen bir karaciğer hastalığıdır. Geniş serili bir çalışmada zayıf bireylerde % 2.4, obezlerde ise % 18.5 olarak gösterilmiştir (127). NASH sıklıkla asemptomatik ve sessizce siroza kadar ilerleyebilen bir hastalıktır. Hastalık sıklıkla sessiz seyretmekle birlikte % 7–17 oranında siroza ilerlemektedir. Klinik spektrumu basit steatozdan, fibrozis ile komplike olmuş şiddetli steatohepatite kadar geniş bir yelpaze çizer (84). Birçok çalışmada ulaşılan ortak nokta, hastalığın klinik seyrinin çok değişken olabileceğini ancak hastaların ortalama üçte birinin siroza progrese olduğunu göstermiştir (128).

Hastalarda sirotik histopatolojik morfoloji şekillendikten sonra NASH e ait histopatolojik bulgular ortadan kalktığından, kriptojenik sirozlu hastaların geçmişte NASH olabileceği iddia edilmektedir. Bu iddialar kriptojenik karaciğer sirozunun zeminindeki temel patolojinin sessiz seyredabilen bir antite olan NASH olabileceği düşüncesini doğurmuştur (84). NASH'li hastalarda, seri biyopsilerle yapılan çalışmalarda siroza ilerleyenlerin karaciğerindeki yağlı infiltrasyonun kaybolduğu gösterilmiştir. Hepatik yağlanma ve steatohepatitin kaybının, sirozda görülen sinüzoidal kapillerizasyona bağlı olduğu savunulmaktadır. Sinüzoidal kapillerizasyonda karaciğer içindeki barsak orijinli lipopolisakkaritler gibi büyük molekül ağırlıklı proteinlerin hareketinde bozulma (129) ve portosistemik şantlara bağlı olarak kan lipidlerinin karaciğere ulaşmamasının bu değişikliğin nedeni olduğu düşünülmektedir (130).

Kriptojenik sirozu ve diyabeti olan hastalarda karaciğer transplantasyonundan iki yıl sonra tespit edilen NASH in histolojik olarak gösterilmesi de bu iddiayı desteklemektedir. Ayrıca kriptojenik sirozlularda diğer sirozlu hastalara göre obezite

ve diyabet varlığı istatistikî anlamlılıkla daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Karaciğer nakli sırası bekleyen dekompanse kriptojenik sirozlu hastalarda yapılan vaka kontrollü çalışmada kriptojeniklerde diyabet ve obezite sıklığı %23 iken kontrol grubunda %5 bulunmuştur (p=0.002) ve bu yüksek diyabet ve obezite oranları, toplumdaki taramalarına göre de yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (11, 131, 132).

Kriptojenik sirozluların genel özelliklerinin değerlendirildiği Caldwell ve ark. (11) çalışmalarında, hastaların diğer karaciğer hastalarına göre ağırlıklı olarak ileri yaş (yaş ortalamalar 63±11) bayan (%70) olduğunu ve hastaların büyük bir çoğunluğunun tip 2 diyabet ve anamnezinde veya çalışma anında obezite olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgularla NAYKH'nın siroz oluşumunda patogenezin sessiz bir seyircisi olmaktan ziyade potansiyel bir suçlu olabileceği görüşü ön plana çıkmaktadır. Sakugawa H ve ark. (132) çalışmasında, kriptojenik siroz sıklığının tüm sirozların yaklaşık %10'unu oluşturduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmada kriptojenik sirozlularda tip 2 diyabet ve obezite sıklıklarını diğer etkenlere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (sırasıyla %53 ve %40). Bu çalışmalar genellikle obezite prevalansının yüksek olduğu batı toplumlarından yayınlanan çalışmalardır. Obezite prevalansının nispeten daha düşük olduğu toplumlarda da benzer sonuçlar yayınlanmıştır. Japonya'dan yakın zamanlarda yayınlanan bir çalışma, yine benzer şekilde kriptojenik sirozlarda diyabet ve obezitenin, viral etkenlere bağlı gelişen sirozlardan belirgin olarak daha yüksek sıklıkta izlendiği gösterilmiştir (133). Karaciğer sirozu katabolik bir hastalıktır ve adipoz doku kitlesinde azalma ve sitokin seviyelerinde artışla seyreden proinflamatuvar bir durumdur. Ayrıca karaciğer sirozuna bağlı hepatosellüler fonksiyonlarda bozulma çeşitli metabolik sonuçlar da doğurur. Karbonhidrat metabolizmasının temel düzenleyicisi olan karaciğerde fonksiyon bozukluğu ve portal hipertansiyona bağlı çeşitli değişiklikler gözlenmektedir. Hastaların hemen tamamında insülin rezistansı , %60-80'inde bozulmuş glukoz toleransı ve hastaların yaklaşık %20'sinde aşikâr diyabet gelişimi bildirilmektedir (134).

Sirozda hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir. Karaciğer sirozunda insülin direncinin sebebine yönelik kanıtlar açık olmamakla birlikte olasılıkla insülinin kasta glukoz sentezini uyarmadaki yetersizliğine atfedilmektedir. Aşırı

kollateral oluşumu ve sinüzoidal kapillarizasyona bağlı insülinin hepatik ilk geçiş eliminasyonunda azalma ve beta- hücrelerden aşırı insülin sekresyonu nedeniyle hiperinsülinemi görülür. Sirozda hiperinsülineminin kasta glukoz utilizasyonunu inhibe ederek insülin rezistansına sebep olabileceği düşünülmektedir (135). Karaciğer sirozunda görülen bu metabolik değişiklikler göz önünde bulundurulduğu zaman kriptojenik siroz etiyojisinde NAYKH'i işaret eden çalışmalarda obezite ve diyabet prevalansına dayanan sonuçlar NAYKH'i gereğinden fazla mı suçlandığına dair şüpheler uyandırmaktadır (135).

### 1.2.5 Karaciğer Sirozunun Patogenezi

Siroz geliştiğinde, tüm karaciğer parankimini rejeneratif nodüllerle ayıran fibröz septalar meydana gelir. Ancak lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Erken dönemde yağlanma, inflamatuvar eksudasyon ve ödem karaciğeri büyütebilirken, fibröz dokunun artıp karaciğerin büzülmesi ile karaciğer genellikle küçülür. Hastalığın ileri dönemlerinde sağ lob genellikle küçülürken sol ve kaudat lob büyük kalabilir. Sonuçta fibröz bantlarla çevrili nodüller bir yapı ve nodüllerin içinde adacık ekinde hepatositler görülür. Karaciğerin zedelenmeye karşı ilk cevabı hepatosit nekrozudur. Nekrozun kronik süreçte devam ile karaciğer lobülleri kollabe olur ve fibrozis gelişebilir. Etiyolojiden bağımsız olarak zon 1'deki interface hepatit, porto-portal fibröz köprülere neden olurken, zon 3'deki nekroz santral-portal köprülenmeye neden olarak hepatik çatıyı bozar ve sirotik patern oturur. Fibröz dokunun esasını kollajen oluşturur. İnflamasyona yanıt olarak lenfosit, monosit ve Kupffer hücrelerinin tetiklediği immün mekanizmalarla oluşan fibröz bantlar, parankimde süre giden yıkım ve onarım ile karaciğerde çeşitli büyüklüklerde nodüller oluşmaya başlar (136, 137).

Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünüşüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 morfolojik tip tanımlanır.

**1. Makronodüler siroz:** Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.

**2. Mikronodüler siroz:** 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Zamanla makronodüler veya

miks tipte sonuçlanır. Alkolik siroz bu gruba girer.

**3. Karışık siroz:** Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir (138, 139).

#### **1.2.6 Karaciğer Sirozunun Klinik Bulguları**

Hastaların yaklaşık yarısı assit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise nonspesifik yakınmalar ile başvurur (140). Klinik bulgular hepatoselüler yetmezliğe veya portal hipertansiyona bağlı olarak meydana gelirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olanlar; sarılık, kanama diatezi (burun, dişeti kanaması), hormonal bozukluklar (genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, diabet, hipoglisemi), deri değişiklikleri (palmar eritem, spider anjiom), protein metabolizma bozuklukları (adale atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, assit ve ödem), hematolojik bozukluklardır (anemi). Portal hipertansiyona bağlı olanlar ise assit, ödem, splenomegali, özefagus varis kanamaları, kollateral dolaşım ve pulmoner anormalliklerdir (siyanoz, dispne). Sirozun dekompanse olduğunun en önemli bulgusu assitin varlığıdır (141).

#### **1.2.7 Karaciğer Sirozunun Tanısı**

Fizik muayene etken olan hastalıklara bağlı olarak spesifik olabilmekle birlikte genellikle nonspesifiktir. Asit varlığı nedeniyle abdominal distansiyon, spider anjioma, jinekomasti, palmar eritem, parotis hiperplazisi, beyaz tırnak, çomak parmak, dupuytren kontraktürü, splenomegali, hepatik ensefalopatide flepping tremor görülebilir. Laboratuvar parametrelerinden tam idrar analizinde genellikle ürobilinojenüri izlenir. Sirotik hastaların % 75'inde anemi görülür. Bu zaman zaman kanama ve hemolize bağlı olabileceği gibi kronik hastalık anemisi de görülebilir. Portal hipertansiyona bağlı sekonder hipersplenizm nedeniyle lökopeni trompositopeni ve pansitopeni görülebilir. Protombin zamanında artış gözlenir. Bilirübin, primer ve sekonder biliyer sirozlarda oldukça yüksek tespit edilir ve diğer etiyojilerde de hastalık aktivitesi ve evresiyle ilişkili yükseklikler izlenebilir. ALT ve AST olguların bir kısmında normal olabilir ancak aktif sirozda yüksektir. Biyokimyasal parametrelerden en önemlisi aynı zamanda karaciğerin sentez kapasitesini de yansıtan serum albümin düzeyidir. Sirozda albümin düzeyinde düşme ve retiküloendotelyal sistemde aşırı antijenik stimulusa bağlı globülin yüksekliği sebebiyle normalde yaklaşık 1 olan albümin globülin oran ters döner. Alkolik, otoimmün ve kriptojenik sirozlarda immünglobülinlerde artış gözlenir. PBS de

IgM artışı dikkat çekicidir. Serum elektrolit değişiklikleri özellikle hiponatremi karşımıza çıkar. Viral hepatitlerin etiyojideki önemine istinaden hepatit B, C ve delta virüsünün serolojik belirteçleri özellikle HBV-DNA ve HCV-RNA testleri çalışılmalıdır. Ayrıca etiyojii aydınlatma amaçlı 24 saatlik idrarda bakır düzeyi, seruloplazmin düzeyi, alfa 1 antitripsin düzeyi, serum demir ve demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, serum transferin saturasyonu, AMA, ANA, Anti-SMA, Anti-LKM1 düzeyleri incelenmelidir. Asit incelemesinde serum-asit albümin gradientinin 1.1'in üzerinde olması portal hipertansiyonun varlığı açısından %97 doğruluğa sahiptir (142).

Ultrasonografi yardımcı bir görüntüleme yöntemidir. Karaciğerin hipertrofisi veya atrofisi rejenerasyon nodüllerinin görülmesi, sol lobda büyüme, kaudat lob hipertrofisi, splenomegali varlığı, kollaterallerin görüntülenmesi, asit varlığı yardımcı bulgulardır. Özofagogastroskopi, özofagus ve midedeki varislerin tanınmasında ve kanama ile komplike olan hastalarda diyagnostik ve terapötik öneme sahiptir. Karaciğer sirozunun tanısında en kesin yöntem karaciğer biyopsisidir. Etiyojide rol oynayan etken hakkında da bilgiler verebilir. Biyopsi perkütan, transvenöz ve laparoskopik olarak yapılabilir (143).

### **1.2.8 Prognoz**

Prognoz; etiyojii, klinik (hastalığın tanı konulduğu zamanki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık yaşama oranı %16,5 yıllık yaşama oranı %8 dolaylarındadır (144). Hepatik ensefalopati, asit ve ödemin olması, hemorajik diyatez, enfeksiyona eğilim ve özofagus varis kanaması tanıya geç ulaşıldığının, prognozun ciddi olduğunu gösterir (145). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (Tablo 8) (145).

**Tablo 8.** Modifiye Child-Pugh sınıflaması (145)

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok	1
	Grade I-II	2
	Grade III-IV	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve tedaviye dirençli	3
Bilirubin (mg/dL)*	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin (g/dL)	>3.5	1
	2.8-3.5	2
	< 2.8	3
Protrombin Aktivitesi (%)	>50	1
	40-50	2
	< 40	3

Grup A=5-6 Puan Grup B=7-9 Puan Grup C=10-15 puan

### 1.2.9. Sirozun Komplikasyonları

Siroz hastalarında hastalık sürecinde hayatı tehdit eden, hemen ve hızlı müdahale edilmez ise ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (Tablo 9) (145).

**Tablo 9.** Karaciğer siroz komplikasyonları (145)

1. Portal hipertansiyon
2. Assit ve spontan assit enfeksiyonlar (Spontan bakteriyel peritonit ve benzerleri)
3. Hepatik ensefalopati
4. Hepatoselüler karsinoma
5. Karaciğer yetmezliği
6. Hepatorenal sendrom
7. Hepatopulmoner sendrom
8. Hipersplenizm
9. Enfeksiyonlar
10. Hematolojik bozukluklar
11. Endokrin bozukluklar
12. Gastrointestinal komplikasyonlar

### **1.2.9.1 Portal Hipertansiyon**

PHT (Portal Hipertansiyon) genellikle akım seyri boyunca, portal kan akımının herhangi bir yerde tıkanıklık sonucu gelişir. Portal ven sistemi ile diğer venöz sistemler arasında birçok noktada anastomozlar mevcuttur (146). Sebebi ne olursa olsun, PHT'li hastalarda, portal venöz akımın artmış olduğu saptanmaktadır (147). Plazma hacim artışı, sirozun geç evrelerinde sabit bir bulgudur. Assit oluşumu üzerine olan etkisi kuvvetli iken, varis oluşumu ve kanamalar üzerine etkisi oldukça sınırlıdır (148).

### **1.2.9.2 Assit**

Karaciğer sirozunda asit portal hipertansiyonun direkt bir sonucu olarak ortaya çıkar ve dekompanse sirozun en sık görülen komplikasyonudur. Siroz, asitle gelen hastaların %85 inden sorumlu etiyolojik faktördür. Kompense sirozların yaklaşık %50-60'ında 10 yıl içinde asit gelişir ve asit gelişiminden sonra iki yıllık sağkalım %50'lere kadar geriler. Sıvı retansiyonu dolayısıyla asit oluşumunda ilk basamak portal hipertansiyonun gelişmesidir, portal hipertansiyonsuz sirozlarda asit ve ödem oluşmaz. Portal basıncın 12 mmHg'nin üzerine çıkması ve bunun sinüzoidal basınca ait olması gerekmektedir. Yeni başlangıçlı tüm asitlerde enfeksiyonu dışlamak ve asitin sebebini ortaya koymak için tanısal parasetez yapılmalıdır. Serum-asit albümin gradientinin 1.1 gr/dL'nin üzerinde olması %97 doğrulukla portal hipertansiyonu işaret eder (149).

### **1.2.9.3 Spontan Bakteriyel Peritonit**

Spontan bakteriyel peritonit (SBP) asitli hastaların yaklaşık %30'unda görülen sirozun çok önemli bir komplikasyonudur. SBP asiti olan siroz hastalarının sık ve ciddi bir komplikasyonudur. Fulminan karaciğer yetersizliği olan hastaların asitlerinde de SBP gelişebildiği bildirilmiştir. SBP tanısı, asit PMNL sayısının 250/mm<sup>3</sup> veya daha fazla olması, asit sıvısı kültüründe tek bakteri üremesi ve sekonder bakteriel peritonitin ekarte edilmesiyle konur. Tedavide üçüncü jenerasyon sefalosporinler oldukça etkilidir (150).

### **1.2.9.4. Hepatik Ensefalopati**

Hepatik ensefalopati tanı kriterlerine ve tanı için kullanılan testlerin mekanizmasına göre değişmekle beraber tüm sirotik hastaların %27-75'inde görülür

(151). Karaciğer hastalığının yol açtığı reversibl nörolojik bir bozukluktur. Siroz gibi kronik karaciğer hastalıklarında gelişen nörolojik bozukluktur. Yavaş ve tipik olarak bir kaç günde gelişir. Bilinç değişikliği, davranış ve kişilik değişiklikleri, flapping tremor (asterixis) ve elektroensefalografik (EEG) değişiklikler ile karakterize kompleks bir sendromdur. İki şekilde görülür. Birincisi, semptomların hızlı gelişmesi ve tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle komanın görüldüğü fulminan karaciğer yetmezliğinde görülen akut şiddetli nekrotik inflamatuvar karaciğer hastalıklarının neden olduğu hepatik ensefalopatidir. Amonyak, genellikle hastalığın şiddetine bağlı olarak yükselmekte ve komaya yol açan faktörlerden biri olarak tanımlanmaktadır. Amonyagin komaya neden olduğu konusunda güçlü kanıtlar yoktur. İkincisi, kronik ve tekrarlayıcı şekilde görülen hepatik ensefalopatidir (152).

#### **1.2.9.5. Gastrointestinal Sistem Kanamaları**

Kanama porto-sistemik venöz kollaterallerin bulunduğu yerden ve sıklıkla gastroözofajial bölgede oluşan varislerden meydana gelir. Gastrik varisler midenin fundusunda yer alır. Bazen özefagus varisleri ile bağlantılı olabilir. Gastrointestinal sistem kanamaları sirozun çok önemli bir komplikasyonu olup, yaşamı tehdit edebilmektedir. Dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda, kompanse sirozu olanlara göre kanama hem daha sık ortaya çıkar, hem de prognozu daha kötüdür. Koagulopati ve beslenme bozukluğu bu hastalarda daha sık görüldüğü için kanama riski daha fazladır. Hafif gastropatisi olan hastalarda %35, ağır gastropatisi olanlarda %90 kanama gelişir. Bu hastalarda gastrik veya doedonal ülser sonucunda da kanama gelişebilir (153).

#### **1.2.9.6. Hepatorenal Sendrom**

Hepatorenal sendrom (HRS) ilerleyici renal yetersizlikle sonuçlanan sirozun geç bir komplikasyonudur. Hastalığın yıllık insidansı asitle komplike olmuş sirozlularda %8 civarındadır. Bu klinik tablo düşük efektif arteriyel volume bağlı olarak azalmış renal perfüzyona cevaben gelişen renal vazokonstrüksiyon ile karakterizedir. HRS tanısı aşağıdaki kriterlerin tamamının karşılanmasıyla konur. Bu kriterler uluslararası asit kulübünün yakın zamanda revizyonuyla değiştirilmiştir:

- 1- Hastada siroz ve asit varlığı
- 2- Serum kreatinin düzeyinin  $>1.5$  mg/dL (veya 133mmol/L)

- 3- Diüretik tedavisinin kesilmesinden ve albümin replasman (önerilen doz: 1gr/kg her gün günde maksimum 100 gr/gün) ile volüm ekspansiyonu sağlandıktan en az 48 saat sonra serum kreatinin düzeyinde (1.5 mg/dL n altına inmemesi) düzelme olmaması
- 4- Hastada şok tablosunun olmaması
- 5- Yakın zamanda veya halen nefrotoksik ilaç kullanım anamnezinin olmaması
- 6-Parankimal böbrek hastalığının olmaması (>500 mg/gün proteinüri, mikrohematüri >50 RBC/büyük büyütmede her alanda ve/veya ultrasonografide böbrekte anormal görünüm olmaması ) (154, 155).

#### **1.2.9.7. Hematolojik Komplikasyonlar**

Dekompanse sirozda oldukça sık rastlanan bir komplikasyon anemidir. Hastaların 3/4'ünden fazlasında görülür. Genellikle makrositik anemi olmasına rağmen gastrointestinal sistem kanamaları sonucu hipokrom mikrositer anemi gelişebilir. Anemiye genellikle trombositopeni ve lökopeni eşlik eder Anemiye yol açan nedenler; kemik iliği üretiminin azalması, periferik yıkımın artması, eritrositlerin ömrünün kısalması, folat eksikliği ve plazma volümünün artması olarak sıralanabilir. Karaciğer sirozu olan hastalardaki koagülasyon bozukluğu plateletlere, koagülasyon faktörlerine ve fibrinolizise bağlı anormallikler sonucu oluşan kompleks bir olaydır. Kanama durumlarında bu bozuklukların düzeltilmesi önemli noktalardan biridir (153, 156).

#### **1.2.9.8. Pulmoner Komplikasyonlar**

Dekompanse sirozlu hastalarda, %50'ye yakın parsiyel arteriyel oksijen basıncı düşüklüğü meydana gelir. Sirozlu hastalarda pulmoner dolaşım genellikle belirgin şekilde azalmıştır. Vasküler tonus kaybı sonucu gelişen vazodilatasyon hipoksiyi derinleştirir. Bu fonksiyonel bozuklukların hepsine "hepatopulmoner sendrom" adı verilir. Cerrahi porto-kaval şant girişiminden sonra ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Dispne, senkop, prekordiyal ağrı ve nadiren hemoptizi ile kendini gösterir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Emboli veya vazokonstrüktör maddelerin portal dolaşımdan sistemik dolaşıma, oradan da pulmoner dolaşıma geçmesi sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür Assit veya plevral effüzyon olmadıkça sirozlu hastalarda dispnenin ortaya çıkması nadirdir. Pulmoner

hipertansiyonun neden olduğu siyanoz da nadirdir. Pulmoner hipertansiyon, sirozlu hastalarda %1 oranında görülür (153, 156, 157).

#### **1.2.9.9. Kardiyovasküler Komplikasyonlar**

Sirozlu hastalarda sistemik vasküler direnci ve kan basıncı düşük, kardiyak output ise artmıştır. Egzersize kardiyovasküler yanıt yetersizdir. Vasküler nitrikoksit sentezinin artması ile katekolaminlere vasküler yanıtın azalması sonucu vasküler tonus azalmıştır. Dekompanse karaciğer sirozlu hastaların solunum havasında nitrikoksit düzeyi iki kat fazladır. Sirotik hastalarda koroner ve aortik aterom normal populusyona göre daha az görülür. Otopsilerde miyokard infarktüsü, sirozlu olmayanlara göre 1/4 daha azdır (158, 159).

#### **1.2.9.10. Hepatoselüler Karsinom (HCC)**

Özellikle hepatit B ve C virus infeksiyonları, hemakromatozis,  $\alpha$ 1 antitripsin eksikliği ve alkole bağı gelişen sirozlarda HCC %20-25 oranındadır (153). Hepatoselüler karsinom olan hastaların 3/4'ünün siroz olduğu görölmektedir. Ancak sirozla komplike olmuş herhangi bir kronik karaciğer hastalığında da hepatoselüler karsinom gelişebilir (158).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

Bu çalışmada; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniği'nde takip edilmekte olan kriptojenik siroz ve NAYKH tanısı konulan hastaların klinik karakteristiklerinin ortaya konup bu hastaların histopatolojik ve metabolik benzerlikleri karşılaştırmak ve özellikle kriptojenik karaciğer sirozu tanısı yerine NAYKH/NASH'e bağlı siroz tanısını karşılayabilecek tanı kriterlerini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilimdalı polikliniğine 2005–2010 tarihleri arasında başvuran NAYKH ve kriptojenik karaciğer sirozu tanısı ile takip edilen 18 yaşından büyük kadın ve erkek hastalar alındı.

Hastaların laboratuvar bulguları ve karaciğer biyopsi sonuçları hasta dosyalarından veya hastane arşivinden retrospektif olarak incelendi. Hastalar karaciğer biyopsisi yapılmış NAYKH ve kriptojenik karaciğer sirozu olguları arasından seçildi.

Kriptojenik karaciğer sirozlu hasta grubu; öykü özellikleri, klinik, laboratuvar, radyolojik ve endoskopik verileri karaciğer sirozu tanısı için yeterli hastalardan oluşturuldu. Ayrıca bu hastalarda siroz tanısı biyopsi ile doğrulanmış olup, hastaların takip dosyaları incelenerek diğer olası etyolojilerin ekartasyonu için yapılan HBs Ag, anti-HCV, ANA, AMA, ASMA, LKM-1 titreleri, seruloplazmin düzeyi, alfa-1 antitripsin, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi gibi klinik, serolojik ve biyokimyasal incelemelerin yeterli olduğuna karar verildikten sonra çalışmaya dahil edildi

NAYKH grubu için ise; biyokimyasal olarak karaciğer enzim düzeylerinde yükseklik olan yada olmayan ancak histopatolojik olarak NAYKH tanısı doğrulanmış olan hastalar arasından seçildi.

Bu çalışmanın amaçları doğrultusunda hastaların hayatı boyunca herhangi bir zamanda 1 yıldan uzun bir periyotta günlük alkol alımı anlamlı derecede fazla olan hastalar (kadınlar için >20 gr/gün, erkekler için >30 gr/gün) çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar NAYKH (Grup 1) ve kriptojenik karaciğer sirozu (Grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 37 hasta NAYKH, 34 hasta kriptojenik karaciğer sirozu grubu için uygun özellikler taşımaktaydı. Bunlar çalışmaya dahil edildi.

## **2.2. Yöntemler**

### **2.2.1. Parametrelerin Ölçümü**

Her iki grup hastada yaş, cinsiyet, alkol alımı, diyabet ve hipertansiyon öyküsü açısından irdelendi.

Katılma kriterlerini sağlayan hastaların boy ve kiloları kaydedildi. Bel çevresi, alt kaburga hizası ile iliak kanadın orta noktasından ölçüldü. VKİ, hastanın kilogram cinsinden kilosu, metrekare cinsinden boyunun karesine bölünerek hesaplandı. VKİ 18,5-25 arasında olanlar normal, VKİ, 25-29,9 arasında olanlar fazla kilolu, VKİ, 30-35 arasında olanlar birinci derecede obez, VKİ, 35-40 arasında olanlar ikinci derecede obez ve VKİ >40 olanlar üçüncü derecede (morbid) obez olarak değerlendirildi.

Tüm hastalarda biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri (AKŞ), total protein, albumin, total bilirubin, direk bilirubin, ALT, AST, ALP, GGT, Protrombin zamanı (PTZ), total kolesterol, LDL (düşük dansiteli lipoprotein kolesterol), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserit hasta takip dosyalarından bakılarak kaydedildi. Hastalarda bakılan bu biyokimyasal parametreler Fırat üniversitesi hastanesi biyokimya anabilim dalı laboratuvarında Olympus AU 600 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. PTZ, Clotting yöntemi ile STA Compact, France cihazında çalışılmıştır.

AKŞ'i 100 mg/dl altında olanlar normal, 100-125 mg/dl arasında olanlar bozulmuş açlık glisemisi ve 126 mg/dl veya üstünde olanlar diyabet olarak kabul edildi. Her iki grupta diyabet olarak kabul edilenlerin HbA1C değerleri kaydedildi.

Hastalarda, 12 saatlik açlık sonrasında alınmış kandan çalışılan açlık kan şekeri, insülin ve c-peptid düzeyleri kaydedildi. İnsülin direncini değerlendirmek için Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanıldı. Açlık glikozu mg/dl'den 0.0555 ile çarpılarak mmol/L'ye çevrildikten sonra, açlık insülini ile çarpılıp, 22,5'e bölündü. İnsülin direnci, HOMA indeksinin >2,5 olması olarak kabul edildi.

### **2.2.2. Biyopsilerin Değerlendirilmesi**

NAYKH hastalarının karaciğer biyopsileri Brunt'a göre (40) yapılan grade ve evreleme kullanılarak değerlendirilmiştir. Kriptojenik karaciğer sirozu hastaları ise İshak evrelemesi kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca 34 kriptojenik sirozlu hastanın 21'inin karaciğer biyopsisi NAYKH'da görülebilen perivenüler, perisinüzoidal ve perisellüler fibrozis, hepatosteatoz, lobuler inflamasyon, hepatosellüler balonlaşma, mikrogranülom, genis lipogranülom, portal inflamasyon, asidofil cisimcik, pigmente makrofaj, megamitokondri, mallory cisimciği, glikojenlenmiş nükleus gibi histopatolojik bulgular açısından yeniden değerlendirildi.

### **2.2.3. İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 12.0 (SPSS Inc, version 12.0, Chicago, IL, USA) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılım özellikleri normalizasyon testi kullanılarak parametrik veya non-parametrik olarak tespit edildi. İkili grupların sürekli değişkenlerinin karşılaştırılması için dağılım özelliklerine göre Student-t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Kalitatif verilerin olasılı farklılığı Chi Square testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi ve  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma grubu 37 NAYKH, 34 kriptojenik karaciğer sirozu olmak üzere toplam 71 hastadan oluşmuştur. Bu hastaların % 53.5'u (n=38) erkek, % 46.5'u (n=33) kadındı. NAYKH grubunda % 56.8'i (n=21) erkek, % 43.2'si (n=16) kadın olup kriptojenik karaciğer sirozu grubunda ise % 50'si (n=17) erkek, % 50'si (n=17) kadındı.

Çalışma grubundaki tüm hastaların ortalama yaşı  $47.2 \pm 14.7$ 'ydi. Yaş aralığı 20-80 arasındaydı. NAYKH grubunda ortalama yaş  $43.7 \pm 11.3$  (n=37), kriptojenik karaciğer sirozu grubunda  $51.09 \pm 17.087$  (n=34)'ydi. Kriptojenik karaciğer sirozu grubunun yaş ortalaması, NAYKH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.034)

Her iki grupta da anlamlı derecede alkol alımı öyküsü veya hepatotoksik ilaç kullanım öyküsü olan hasta bulunmamaktaydı. Zaten bunlar çalışmadan dışlanma kriteriydi. NAYKH grubunda DM öyküsü 37 hastadan 10'nunda (% 27) mevcut iken kriptojenik karaciğer sirozu grubundaki 34 hastadan 17'sinde (% 50) DM öyküsü mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kriptojenik karaciğer sirozu grubunda daha fazla diyabetik hasta mevcuttu (p=0.04) HT (Hipertansiyon) ise NAYKH grubundaki 37 hastanın 8'inde (% 21.6), kriptojenik karaciğer sirozu grubunda 34 hastanın 8'inde (% 23.5) mevcuttu.

Her iki grupta VKİ ve bel çevresi ölçümlerine bakıldığında; NAYKH grubunda ortalama VKİ  $28.4 \pm 3.71$ , kriptojenik karaciğer sirozu grubunda  $27.3 \pm 4.53$  olarak bulundu. Bel çevresi ise NAYKH grubunda  $94.5 \pm 9.89$ , kriptojenik karaciğer sirozu grubunda  $91.5 \pm 11.99$  şeklinde tespit edildi. Her iki grup VKİ ve bel çevresi açısından karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (VKİ için p=0.269, bel çevresi için p=0.246 )

Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri tablo 11 de gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

	NAYKH	Kriptojenik KC sirozu	P değeri
Hasta sayısı	37	34	
Erkek/Kadın	21/16 (% 56.8/43.2)	17/17 (% 50/50)	P=0.56
Yaş	43.7 ± 11.399	51.09 ± 17.087	p=0.03*
DM	% 27 (n=10)	% 50 (n=17)	P=0.04*
HT	% 21.6 (n=8)	% 23.5 (n=8)	P=0.848
VKİ	28.4 ± 3.71	27.3 ± 4.53	p=0.269
Bel çevresi	94.5 ± 9.89	91.5 ± 11.99	p=0.246

\*p≤0.05

NAYKH grubuna VKİ'nin dağılımı açısından bakıldığında 37 hastadan 5'i (% 13.5) 18,5-25 arasında (normal), 37 hastadan 21'i (%56.75) 25-29,9 arasında (fazla kilolu), 37 hastadan 10'u (% 27.02) 30-35 arasında (birinci derecede obez), 37 hastadan 1'inin (%2.7) ise VKİ 35-40 arasında (ikinci derecede obez) olarak saptandı.

Kriptojenik karaciğer sirozu grubuna VKİ'nin dağılımı açısından bakıldığında 34 hastadan 13'ü (% 38.23) 18,5-25 arasında (normal), 34 hastadan 13'ü (%38.23) 25-29,9 arasında (fazla kilolu), 34 hastadan 5'i (% 14.7) 30-35 arasında (birinci derecede obez), 34 hastadan 3'ünün (%8.82) ise VKİ 35-40 arasında (ikinci derecede obez) olarak saptandı (Tablo 12).

**Tablo 11.** Çalışma gruplarının VKİ açısından dağılımları

VKİ	NAYKH	Kriptojenik KC sirozu
18.5-25 (Normal)	% 13.5 (n=5)	% 38.23 (n=13)
25-29.9 (Fazla kilolu)	%56.75 (n=21)	% 38.23 (n=13)
30-35 (1.derece obez)	% 27.02 (n=10)	% 14.7 (n=5)
35-40 (2.derece obez)	%2.7 (n=1)	%8.82 (n=3)

### 3.2. NAYKH ve Kriptojenik Karaciğer Sirozu Olgularının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Her iki grup hastada AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direk bilirubin, PTZ, total protein, albumin, ferritin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserit ve AKŞ açısından irdelendi. Her iki grupta da diyabetik hastaların HbA1c düzeyleri kaydedildi.

NAYKH grubunda ortalama AST  $59.46 \pm 39.16$ , ALT  $82.22 \pm 49.34$ , ALP  $112.43 \pm 73.18$ , GGT  $96.05 \pm 109.24$ , total bilirubin  $0.95 \pm 0.78$ , direk bilirubin  $0.19 \pm 0.18$ , PTZ  $12.6 \pm 1.21$ , total protein  $7.4 \pm 0.6$ , albumin  $4.37 \pm 0.48$ , total kolesterol  $221.86 \pm 49.06$ , HDL kolesterol  $47.51 \pm 13.91$ , LDL kolesterol  $145.7 \pm 29.64$ , VLDL kolesterol  $33.61 \pm 16.48$ , trigliserit  $168.11 \pm 82.59$ , AKŞ  $99.11 \pm 40.16$  olarak tespit edildi.

Kriptojenik karaciğer sirozu grubunda ortalama AST  $79.4 \pm 64.83$ , ALT  $81.26 \pm 108.17$ , ALP  $152.56 \pm 103.71$ , GGT  $147.76 \pm 177.68$ , total bilirubin  $2.6 \pm 3.47$ , direk bilirubin  $1.22 \pm 2.14$ , PTZ  $15.01 \pm 2.67$ , total protein  $7.03 \pm 1.28$ , albumin  $3.56 \pm 0.83$ , total kolesterol  $178.35 \pm 79.56$ , HDL kolesterol  $40.26 \pm 16.66$ , LDL kolesterol  $114.62 \pm 54.94$ , VLDL kolesterol  $28.92 \pm 17.33$ , trigliserit  $142.26 \pm 79.18$ , AKŞ  $136.03 \pm 70.69$  olarak tespit edildi.

Her iki gruptaki biyokimyasal parametreler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kriptojenik karaciğer sirozu grubunda NAYKH grubuna göre albumin, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri anlamlı derecede düşük saptandı (albumin için  $p=0.001$ , total kolesterol için  $p=0.007$ , LDL kolesterol için  $p=0.04$ ). PTZ, total bilirubin, direk bilirubin ve AKŞ düzeyleri ise kriptojenik karaciğer sirozu grubunda NAYKH grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (PTZ için  $p=0.001$ , AKŞ için  $p=0.008$ , total bilirubin için  $p=0.006$ , direk bilirubin için  $p=0.005$ ) Diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Her iki gruptaki diyabetik hastaların HbA1c düzeylerine bakıldığında, NAYKH grubundaki diyabetik hastalarda ortalama HbA1c düzeyi  $8.04 \pm 1.81$  ( $n=10$ ) olarak saptanırken kriptojenik karaciğer sirozundaki diyabetik hastalarda ortalama HbA1c düzeyi  $8.94 \pm 2.6$  ( $n=15$ ) olarak saptandı. Her iki grup ortalama HbA1c düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi. NAYKH ve kriptojenik karaciğer sirozu olgularının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması tablo 13'de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** NAYKH ve Kriptojenik Karaciğer Sirozu Olgularının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	NAYKH	Kriptojenik Karaciğer Sirozu	P değeri
AST	59.46 ± 39.16	79.4 ± 64.83	0.11
ALT	82.22 ± 49.34	81.26 ± 108.17	0.96
ALP	112.43 ± 73.18	152.56 ± 103.71	0.062
GGT	96.05 ± 109.24	147.76 ± 177.68	0.141
T.Bilirubin	0.95±0.78	2.6±3.47	0.006*
D.Bilirubin	0.19±0.18	1.22±2.14	0.005*
PTZ	12.6 ± 1.21	15.01 ± 2.67	0.0001*
T.protein	7.4 ± 0.6	7.03 ± 1.28	0.075
Albumin	4.37 ± 0.48	3.56 ± 0.83	0.0001*
Ferritin	137.66±122.3 (n=30)	136.41±146.6 (n=27)	0.972
Total kol.	221.86 ± 49.06	178.35 ± 79.56	0.007*
LDL kol.	145.7 ± 29.64	114.82 ± 54.94	0.004*
HDL kol.	47.51 ± 13.91	40.26 ± 16.66	0, 052
VLDL kol.	33.61 ± 16.48	33.61 ± 16.48	0.247
Trigliserit	168.11 ± 82.59	142.26 ± 79	0.184
HbA1c	8.04 ± 1.81 (n=10)	8.94 ± 2.6 (n=17)	0.350
AKŞ	99.11 ± 40.16	136.03 ± 70.69	0.008*

\*p≤0.05

### 3.3. Grupların İnsülin Direnci (HOMA-İR) Açısından Karşılaştırılması

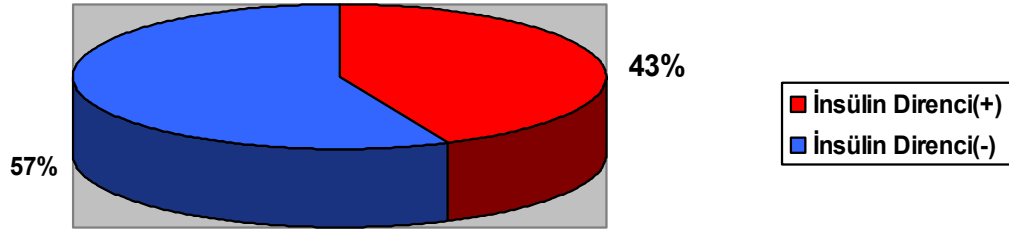
NAYKH grubunda ortalama HOMA-İR indeksi 2.48±1.81 (n=30) olarak saptandı.Kriptojenik karaciğer sirozu grubunda ise bu değer 7.2±9.04 (n=29)'tü.Her iki grup ortalama HOMA-İR indeksleri açısından karşılaştırıldığında kriptojenik karaciğer sirozu grubunda saptanan ortalama HOMA-İR indeksi NAYKH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu (p=0.006) (Tablo-14)

**Tablo 13.** Grupların İnsülin Direnci (HOMA-İR indeksi) Açısından Karşılaştırılması

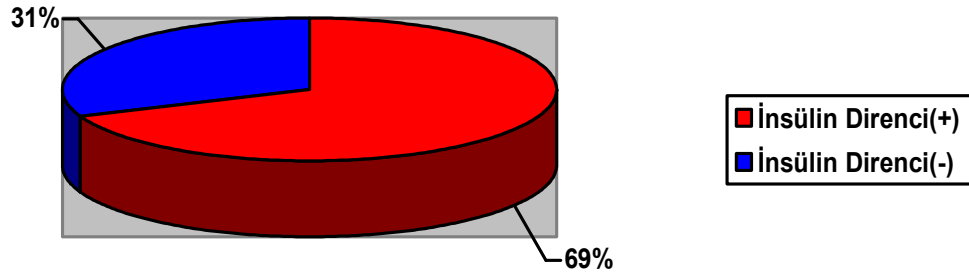
	NAYKH	Kriptojenik Karaciğer Sirozu	P değeri
HOMA-İR	2.48 ± 1.81 (n=30)	7.2 ± 9.04 (n=29)	p=0.006*

P ≤ 0.05

İnsülin direnci, HOMA-İR indeksinin  $>2.5$  olması şeklinde kabul edilirse, NAYKH grubundaki HOMA-İR indeksi bakılabilen 30 hastadan 13'ünde (%43.4) insülin direncinin olduğu, 17'sinde (%56.6) ise insülin direncinin olmadığı tespit edildi. Kriptojenik karaciğer sirozu grubunda ise HOMA-İR bakılabilen 29 hastadan 20'sinde (%68.9) insülin direncinin olduğu, 9'unda (%31.1) ise olmadığı saptandı (Şekil 2-3)



Şekil 2. NAYKH Grubunda İnsülin Direnci Dağılımı



Şekil 3. Kriptojenik Karaciğer Sirozu Grubunda İnsülin Direnci Dağılımı

### 3.4 NAYKH grubunun histolojik özelliklerinin metabolik parametrelerle karşılaştırılması

NAYKH grubundaki 37 hasta histopatolojik olarak brunt'a göre grade ve evreleme yapıldığında bu hastaların dağılımı tablo 15'de özetlenmiştir.

Tablo 14. NAYKH grubundaki hastaların brunt'a göre histopatolojik özellikleri

	1	2	3
Grade	23 (%62.16)	13 (%35.13)	1 (%2.7)
Evre	27 (%72.97)	9 (%24.32)	1 (%2.7)

NAYKH grubundaki hastalar grade 1 (hafif yağlanma) ve grade 2-3 (ciddi

yağlanma) şeklinde ayrıldı. Bu hastalar evre açısından da evre-1 (başlangıç evre) ve evre 2-3 (ileri evre) şeklinde gruplandırıldı. Evre-3 ve grade-3 olan birer hastamız olduğundan istatistiksel değerlendirmede bu hastalar evre-2 ve grade-2 olan grupla beraber değerlendirilmiştir.

Grade-1 (hafif yağlanma) ve grade 2-3 (ciddi yağlanma) olarak gruplandırılan NAYKH olan olgularımız metabolik parametreleri ve karşılaştırılması tablo 16 'da gösterilmiştir.

**Tablo 15.** NAYKH grubundaki grade-1 ve grade 2-3 hastaların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

	Grade-1 (hafif yağlanma) N=23	Grade 2-3 (ciddi yağlanma) N=14	P değeri
Yaş	43.87 ±10.43	43.43 ±13.24	0.911
VKİ	29.14±3.18	27.2±4.3	0.125
Trigliserit	154.35±88.75	190.71±68.36	0.198
T.protein	7.44±0.68	7.47±0.46	0.869
T.kolesterol	211.83±33.11	238.36±65.87	0.112
T.bilirubin	1.04±0.92	0.78±0.49	0.332
LDL kol.	139.30±23.18	156.21±36.49	0.093
Homa-İR	2.66±1.77 (n=20)	2.13±1.92 (n=10)	0.462
HDL kol.	48.30±14.74	46.21±12.86	0.664
GGT	92.74±119.85	101.50±93.21	0.817
Ferritin	127.38±94.15 (n=20)	158.23±169.78 (n=10)	0.525
Bel çevresi	96.09±8.22	92±12.05	0.228
AST	53.04±34.34	70.00±45.38	0.206
ALT	69.39±40.08	103.29±57.04	0.041*
Albumin	4.36±0.50	4.38±0.46	0.924
AKŞ	90.96±16.82	112.5±60.62	0.115

\*p≤0.05

Grade-1 (hafif yağlanma) olan grup grade 2-3 (ciddi yağlanma) olan grupla karşılaştırıldığına ALT değeri ciddi yağlanma olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

NAYKH grubundaki hastalar histopatolojik olarak evre açısından evre-1 (başlangıç evre) ve evre-2-3 (ileri evre) olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki gruptaki hastaların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması tablo 17’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Tablo 16.** NAYKH grubundaki Evre-1 ve Evre 2-3 hastaların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

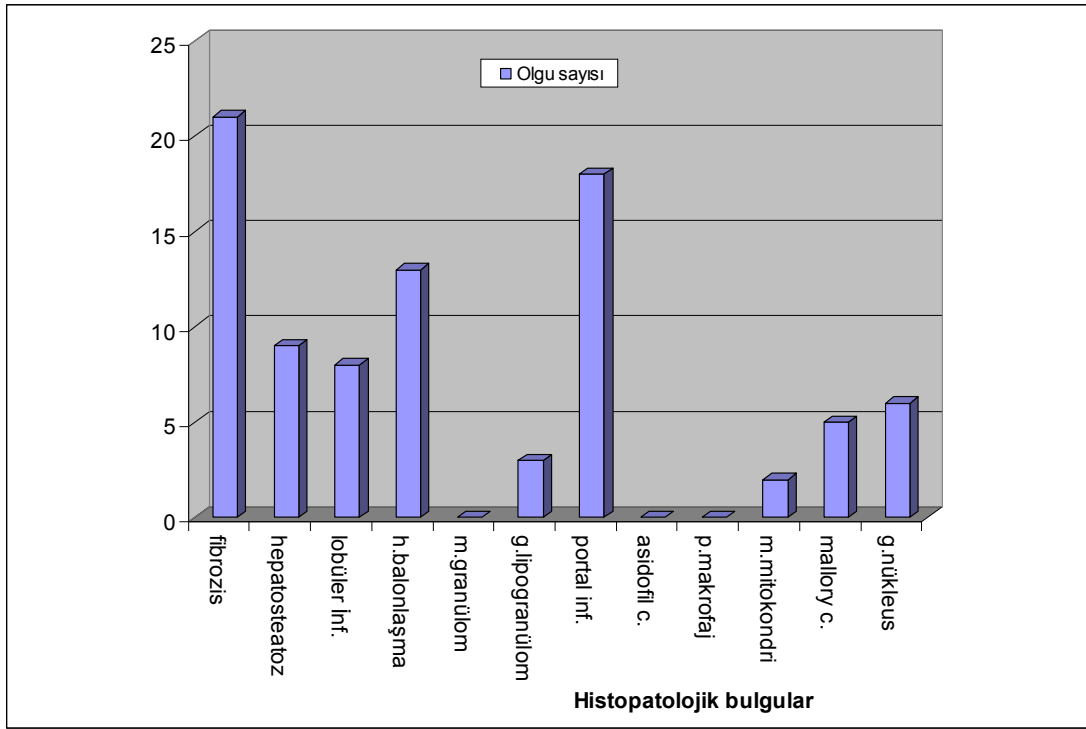
	Evre-1 (başlangıç evre) N=27	Evre 2-3 (ileri evre) N=10	P değeri
Yaş	43.89±12.36	43.2±8.81	0.873
AST	58.67±32.72	61.6±55.1	0.843
ALT	87.78±50.42	67.2±45.29	0.266
GGT	110.11±122.87	58.1±43.94	0.203
T.bilirubin	0.9±0.57	1.06±1.22	0.584
T.protein	7.35±0.64	7.73±0.39	0.096
Albumin	4.3±0.49	4.54±0.41	0.183
Ferritin	137.26±125.34 (n=21)	138.6±122.46 (n=9)	0.979
T.kolesterol	212.96±37.84	245.9±67.91	0.069
LDL kol.	141.67±28.91	156.6±30.3	0.177
HDL kol.	45.48±13.97	53±12.81	0.147
Trigliserit	159.19±85.38	192.2±73.06	0.286
VKİ	28.72±3.94	27.56±3.01	0.407
Bel çevresi	95.78±9.57	91.2±10.46	0.216
AKŞ	100.48±45.95	95.4±18.14	0.738
Homa-İR	2.4±1.78 (n=22)	2.71±1.98 (n=8)	0.679

### 3.5. Kriptojenik karaciğer sirozu olgularının NAYKH’de görülebilen histopatolojik bulgular açısından değerlendirilmesi

Kriptojenik karaciğer sirozu tanılı 21 olgunun karaciğer biyopsileri, NAYKH’de görülebilen perivenüler, perisinüzoidal ve perisellüler fibrozis, hepatosteatoz, lobuler inflamasyon, hepatosellüler balonlaşma, mikrogranülom, geniş lipogranülom, portal inflamasyon, asidofil cisimcik, pigmente makrofaj, megamitokondri, mallory cisimciği, glikojenlenmiş nükleus gibi histopatolojik bulgular açısından yeniden değerlendirildi. Sonuç olarak 10’unda perisellüler fibrozis, 4’ünde perivenüler fibrozis, 3’ünde perisinüzoidal fibrozis, 9’unda

hepatosteatoz, 8'inde lobüler inflamasyon, 13'ünde hepatosellüler balonlaşma, 3'ünde geniş lipogranülom, 18'inde portal inflamasyon, 2'sinde megamitokondri, 5'inde mallory cisimciği, 6'sında glikojenlenmiş nükleus görülürken mikrogranülom, asidofil cisimcik ve pigmente makrofaj hiçbir hastada görülmedi (Tablo 17, Şekil 4).

**Şekil 4.** Kriptojenik karaciğer sirozu olgularının NAYKH'de görülebilen histopatolojik bulgular açısından özellikleri



**Tablo 17.** Kriptojenik karaciğer sirozu olgularının NAYKH'de görülebilen histopatolojik bulgular açısından değerlendirilmesi

Olgu No Cinsiyet	Fibrozis	Hepato steatoz	Lobüler İnf.	Hepatosellüler Balonlaşma	Mikro Granülom	Geniş Lipogran.	Portal İnf.	Asidofil cisimcik	Pigmente Makrofaj	Mega Mitokondri	Mallory Cisimciği	Glikojen. nükleus
1-E	Periportal	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
2-K	Perisellüler	Makro-mikro veziküler %20	Var	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
3-E	Perisellüler	Makro-mikro veziküler %50	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
4-E	Yaygın	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
5-K	Perisellüler	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
6-E	Perivenüler	Var %10	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
7-K	Perisellüler	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
8-E	Perisinuzoidal	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
9-K	Perisellüler	Makro-mikro veziküler %20	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
10-E	Perisellüler	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
11-K	Perisellüler+ Peri- Sinuzoidal	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Var
12-K	Perisellüler	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
13-K	Perisellüler	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
14-K	Yaygın	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
15-K	Perisellüler+ Peri- Sinuzoidal	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
16-E	Perivenüler	Makro-mikro veziküler %40	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Var
17-K	Periportal	Mikroveziküler %5	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
18-K	Yaygın	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
19-E	Peri- Portal	Makro-mikro veziküler %10	Var	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
20-E	Peri- Venüler	Makro-mikro veziküler %20	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
21-E	Peri- Ventiler	Makro-mikro veziküler %20	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

#### 4. TARTIŞMA

Genel olarak NAYKH, ciddi düzeyde alkol tüketimi olmaksızın karaciğer ağırlığının %5-10'undan fazlasını yağ miktarının oluşturması şeklinde tanımlanmaktadır. Patogeneğinde hayat tarzı ve genetik faktörlerin önemli rol oynadığı karmaşık bir metabolik durumdur ve dünya genelinde sıklığı giderek artmaktadır (6, 9). NAYKH'nin farklı ülkelerde genel popülasyonun yaklaşık olarak %10-24'ünde görüldüğü bildirilmiştir (160). Basit steatozdan, steatohepatit, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar uzanan geniş bir spektrumu olması nedeniyle son zamanlarda giderek daha fazla dikkat çekmeye başlayan bir klinikopatolojik durumdur. Önceki yıllarda benign bir patoloji olduğu düşünülmeyle beraber, NAYKH'nin siroza ilerleme potansiyeli gösterilmiştir (6, 160).

Kriptojenik karaciğer sirozu etiyojisi belirlenememiş siroz hastaları için kullanılan bir terim olup, sirozların %3 ile %30'unu kapsamaktadır (161, 162). Serum tetkiklerinde saptanamayan gizli viral hepatitler (genellikle hepatit B ), gizli alkol tüketimi, NAYKH,  $\alpha$ 1-antitripsin fenotip anormallikleri kriptojenik siroz için muhtemel etiyojistik faktörler olarak belirtilmiştir (84).

Caldwell ve ark. (11) yaptığı bir çalışmada kriptojenik sirozu olan hastaların çoğunluğunun ileri yaştaki diyabetik obez kadınlardan oluştuğu bildirilmiştir. Bu bulgular NAYKH ile uyumlu olduğundan kriptojenik karaciğer sirozunun NAYKH'in bir komplikasyonu sonucu geliştiği kanaatine varmışlardır. Bu konuda Bugianesi ve ark. (163) yaptığı başka bir çalışmada ise kriptojenik karaciğer sirozu zemininde gelişen HCC'li hastaları viral ya da alkolik karaciğer hastalığı zemininde gelişen HCC'li hastalarla karşılaştırmışlar. Sonuçta kriptojenik karaciğer sirozu zemininde gelişen HCC'li hastalarda tıpkı NAYKH'da olduğu gibi daha yüksek diyabet ve obezite prevalansı, yüksek insülin direncine ait göstergeler ve düşük aminotransferaz seviyeleri saptamışlardır. Yakın zamanda yapılmış bir başka çalışmada ise kriptojenik sirozlu hastalar alkol, HCV ve otoimmün hepatite sekonder karaciğer sirozlu hastalar ile karşılaştırılmış. Kriptojenik sirozlu hastalarda diğer gruplara göre metabolik sendrom, tip 2 DM ve obezite prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (164).

Bu çalışmada bölgemizdeki NAYKH ve kriptojenik siroz vakalarının

özelikleri irdelenip birbirleri ile ilişkilendirilmesi amaçlandı. Ayrıca hastaların histopatolojik özellikleri gruplandırılarak bunların klinik ve laboratuvar bulguları birbirleri ile karşılaştırıldı. Yağlanma ve fibrozise gidişatı nelerin tetiklediği ve göstergeleri açıklanmaya çalışıldı.

NAYKH ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda hastalığın kadınlarda daha baskın olduğu düşünülse de son veriler erkeklerde daha sık görüldüğünü göstermektedir (165). Bu çalışmadaki NAYKH vakalarının %56.8 (n=21)'ini erkek hastalar oluşturmaktaydı. İlimizde yakın zamanda yapılan NAYKH'nin epidemiyolojik özellikleri ile ilgili çalışmada da erkek hastaların tabloya hakim olduğu gösterilmiştir (18).

Çalışmadaki NAYKH grubunun ortalama yaşı  $43.7 \pm 11.3$ , kriptojenik karaciğer sirozu grubunun ise  $51.09 \pm 17.08$  olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı derecede siroz grubundaki hastalar daha yaşlıdır ( $p=0.034$ ). Bu durum NAYKH'nin yıllar içerisindeki periyotta siroza ilerleyebileceğini bilgisi ile örtüşmektedir (166). Bunun nedeni yaşlanma sonucu oluşan mitokondriyal disfonksiyon olabilir. Mitokondriyal disfonksiyon, steatoz ve hepatik insülin direncine neden olabilir. Buda fibrozise gidişi kolaylaştırır. Bu nedenle yaş, NAYKH'da fibrozis için risk faktörlerinden biri olarak kabul edilebilir (167, 168).

NAYKH ile birlikteliği en fazla olan durum obezitedir. Fazla kilolu ( $VKİ > 30$ ) kişilerin yaklaşık olarak %60-90'nda karaciğer yağlanması mevcuttur (169). Özellikle abdominal obezitenin NAYKH ile ilişkisi güçlüdür (170). NAYKH'da ise obezite görülme sıklığı %30-90 arasında bildirilmektedir (42). İlimizde yapılmış bir çalışmada, NAYKH vakalarının ortalama  $VKİ 28.8 \pm 3.2$  olarak bulunmuştur (171). Aynı şekilde kriptojenik karaciğer sirozlularda da diğer sirozlu hastalara oranla istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yüksek obezite varlığı ortaya konmuştur (11, 131-133, 163, 164). Örneğin Sakugawa ve ark. (132) yaptığı bir çalışmada, kriptojenik karaciğer siroz tanısı olan hastalarda obezite sıklığını % 40 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada NAYKH ve kriptojenik sirozlu hastaların ortalama  $VKİ$ 'leri sırasıyla  $28.4 \pm 3.71$  ve  $27.3 \pm 4.53$  olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki gruptaki hastaların  $VKİ$ 'lerine göre dağılımlarına bakıldığında, NAYKH grubundaki hastaların %86.5'inin, kriptojenik siroz grubundaki hastaların ise %61.77'inin obez ( $VKİ > 25$ )

olduğu sonucuna varılmıştır. TURDEP çalışmasında bulunan Türk toplumundaki erişkinlerde obezite prevalansının %22.3 olduğu göz önüne alınırsa (23) her iki grupta da çıkan topluma kıyasla yüksek obezite prevalansı dikkat çekicidir. Buradan yola çıkararak obez kişilerde NAYKH daha sık görülür diyebiliriz. Ancak asıl önemli olan soru obezitenin fibrozise ilerlemede önemli bir belirteç olup olmadığıdır. Bu amaçla çalışmadaki NAYKH olgularının fibrozis evreleri ve yağlanma dereceleri gruplara ayrılarak VKİ ve bel çevreleri açısından karşılaştırıldı. Sonuçta bu gruplar arasında VKİ ve bel çevreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0.26$ ). Literatürdeki birçok çalışma obezitenin fibrotik progresyonda bir risk faktörü olduğunu savunmaktadır (10, 83, 128, 172). NAYKH aslında genel obeziteden ziyade insülin direnci ile güçlü korelasyonu bulunan abdominal (santral) obezite ile birliktelik gösterir. DM ve santral obezite birlikteliği fibrozise gidiş için ciddi bir risk oluşturur (172). Çalışmadan çıkan bulgular ışığında obezitenin hepatik steatoz için bir risk faktörü olabileceği ancak fibrozise gidişte tek başına ciddi bir risk faktörü olarak değerlendirilmemesi sonucuna varılmıştır. Ancak DM ile birlikteliğinde bu risk artabilir.

DM tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Türkiye’de erişkinlerdeki DM sıklığının yaklaşık olarak %7.2 olduğu dşnlmktedir (23). NAYKH ile DM arasında güçlü bir ilişkinin olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur. NAYKH olan hastaların yaklaşık % 30’unda DM mevcuttur. Diyabetiklerde ise NAYKH sıklığı 2.6 kat artmıştır (26-28). Kriptojenik sirozlularda yapılmış bir çalışmada DM sıklığı %53 olarak bildirilmiştir (132). Bu alışmada NAYKH grubunda DM sıklığı %27, kriptojenik siroz grubunda ise %50 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ile çalışma grubundaki hastalarda topluma göre anlamlı derecede fazla oranda DM sıklığı olduğunu söyleyebiliriz. Yani NAYKH ve kriptojenik siroz ile DM ilişkisini bu çalışmada doğrulanmaktadır. Ayrıca DM’nin NAYKH’de fibrozis için güçlü bağımsız bir gösterge olduğu ve çoğu ileri fibrozisi olan hastanın diyabetik olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (83). Örneğin Haukland ve ark. (173) 88 hastalık bir çalışmasında anormal glukoz toleransının fibrozisi bağımsız bir şekilde öngörebildiği sonucuna varmışlardır. Burdan yola çıkararak bu çalışmada öncelikle NAYKH ve kriptojenik siroz grubundaki hastaların DM sıklığı ve ortalama AKş düzeyleri karşılaştırıldı. Sonuç olarak kriptojenik karaciğer

sirozundaki DM sıklığı ve ortalama AKŞ düzeyleri anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p=0.04$ ,  $p=0.008$ ). Bu anlamlılık siroza gidişte DM'nin bir risk faktörü olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca çalışma grubundaki diyabetik hastaların HbA1c seviyeleri birbirleri ile karşılaştırıldı. NAYKH ve kriptojenik siroz grubundaki hastaların ortalama HbA1c düzeyleri sırasıyla  $8.04\pm 1.81$  ( $n=10$ ) ve  $8.94\pm 2.6$  ( $n=17$ ) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasada kriptojenik siroz grubundaki diyabetik hastalarda HbA1c seviyeleri daha yüksekti. Bu açıdan bakıldığında kötü kontrollü diyabetin fibrozise gidişi arttırabileceği yorumunda bulunulabilir. Ancak hangi nedene bağlı olursa olsun sirotik hastalarda artmış insülin direnci ve DM sıklığının söz konusu olduğu unutulmamalıdır (134). Kriptojenik siroz grubundaki diyabetik hastalarda görülen yüksek HbA1c seviyeleri azalmış hepatosellüler fonksiyonlara da bağlı olabilir. Ayrıca NAYKH grubundaki hastalar fibrozis evresi ve yağlanma derecesi (grade) açısından gruplara ayrılarak ortalama AKŞ düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Evre 1 ve evre 2-3, grade 1 ve grade 2-3 hastalar arasında ortalama AKŞ düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç AKŞ'nin fibrozis ve yağlanma derecesini etkilemediği şeklinde yorumlanabilir.

Obezite ve DM gibi insülin direnci durumlarında karaciğerde serbest yağ asidi serbestleşmesi azalır. Artmış intrahepatik yağ asidi düzeyleri, NAYKH'den NASH'e ve siroza ilerlemede büyük oranda sorumlu olan oksidatif stres için kaynak teşkil eder (43). NAYKH patogenezinde üzerinde en fazla durulan insülin direncini değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemlerden en uygunu öglisemik klemp tekniğidir. Ancak kolay uygulanır bir yöntem olmaması nedeni ile çalışmalarda genellikle HOMA-İR indeksi kullanılır (174). Bu çalışmada da HOMA-İR indeksi kullanılarak bakılan insülin direnci; NAYKH olan grupta ortalama  $2.48\pm 1.81$ , kriptojenik siroz olan grupta ise ortalama  $7.2\pm 9.04$  olarak saptanmıştır. Çalışmalarda NAYKH'de insülin direncinin normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir. Örneğin bu çalışmaya VKİ değerleri açısından benzerlik gösteren Siqueira ve ark. (175) klinik ve histolojik olarak NAYKH olup, ortalama VKİ  $28\pm 3,5$  olan 64 hasta ile yaptığı çalışmada, hastaların ortalama HOMA-İR değerini  $2,7\pm 1,7$  bulmuşlardır. Marchesini ve ark. (86) 46 hastalık kontrollü çalışmasında ise, NAYKH'de ortalama HOMA-İR değerini, kontrol grubunda  $1,8\pm 0,6$  ( $0,9-2,4$ ), hasta

grubunda ise  $3,3 \pm 1,0$  (2,2-5,6) bulmuşlardır. Bu çalışma sonucunda çıkan ortalama HOMA-İR değerleri diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Literatürde ayrıca NAYKH'de insülin direnci sıklığı üzerine yapılan çalışmalarda mevcuttur. Örneğin Chitturi ve ark. (176) biyopsi verileri olan 66 NASH hastasında insülin direncini % 98 olarak belirtmiştir. Siqueira ve ark. (175) insülin direnci için HOMA-İR>3'ü kabul etmiştir. Bu seride insülin direnci hastaların %33'ünde saptanmıştır. Pagano ve ark. (177) 19 NASH ve 19 kontrol hastası ile yaptıkları ve insülin direncini sık örnekli iv glikoz tolerans testi ile değerlendirdikleri çalışmada, Avrupa insülin Direnci Çalışma Grubu (EGİR) kriterleri ile insülin direncini %47 bildirmişlerdir. Willner ve ark. (178) ise NASH'lı 90 hastanın %85'inde insülin direnci saptamışlardır. Bu çalışmada HOMA-İR>2.5 olması insülin direnci olarak kabul edildi. NAYKH grubundaki hastaların %43.4'ünde, kriptojenik siroz grubundaki hastaların ise %68.9'unda insülin direnci saptandı. İnsülin direnci prevalansındaki bu farklılıklar hastaların histolojik evrelerinin dağılımları ile ilişkili olabileceği gibi, insülin direncinin farklı metodlarla ölçülmesi ve insülin direnci tanımında farklı eşik değerler alınması da sonuçlar üzerinde etkili olabilir.

Her iki gruptaki HOMA-İR değerleri birbirleri ile karşılaştırıldı. Kriptojenik siroz grubundaki ortalama HOMA-İR değeri NAYKH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti ( $p=0.006$ ). Ayrıca NAYKH grubundaki hastalar fibrozis evresi ve yağlanma derecesi (grade) açısından gruplara ayrılarak ortalama HOMA-İR düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Evre 1 ve evre 2-3, grade 1 ve grade 2-3 hastalar arasında ortalama HOMA-İR düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar iki değişik şekilde yorumlanabilir. Birincisi sirotik hastalarda, kaslarda meydana gelen glukoz sentezini uyarmadaki yetersizliğe bağlı olarak oluşan hiperinsülineminin kasta glukoz utilizasyonu inhibe etmesi ve bu şekilde insülin direncine neden olması şeklinde yorumlanabilir (179). İkinci olarakta insülin direncinin NAYKH'de siroza gidişte önemli bir etken olduğu söylenebilir. NAYKH'nın sirotik progresyonunun önlenmesinde insülin direncinin erken safhada saptanıp, hayat tarzı değişiklikleri ve insülin duyarlaştırıcı ilaçlarla tedavi edilmesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hiperlipidemili hastalarda NAYKH normal popülasyona göre 5-6 kat

artmıştır (180). Literatürde NAYKH'de hiperlipidemi sıklığı değişik çalışmalarda %20–92 olarak bildirilmektedir (21). Hipertrigliserideminin özellikle NAYKH'in patogenezi ile ilgili olduğu, hipertrigliseridemi tedavisi ile karaciğer testlerinin düzeldiği bildirilmiştir (20, 27, 30, 31). Son bulguların ışığında, NAYKH primer bir karaciger patolojisinden çok metabolik sendromun bir parçası olma konumundadır (181).

Bu çalışmada NAYKH ve kriptojenik sirozlu hastaların ortalama lipid parametreleri birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak kriptojenik siroz olan grupta NAYKH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (total kol. için  $p=0.007$ , LDL kol. için  $p=0.004$ ). Bunun nedeninin sirotik hastalarda olan malnütrisyona bağlayabiliriz. Çünkü lipid parametrelerinin tamamında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da kriptojenik siroz olan grupta daha düşük olarak bulundu. Hipertrigliserideminin, NAYKH'de biyopsi yapılacak hastaların seçiminde prognostik bilgi verdiği dair yayınlar mevcuttur (83, 182). Burdan yola çıkarak NAYKH grubundaki hastalar fibrozis evresi ve yağlanma derecesi (grade) açısından gruplara ayrıldı ve ortalama lipid parametreleri açısından karşılaştırıldı. Gerçekten de NAYKH'nin grade ve evresi arttıkça trigliserid seviyeleride yükselmekteydi. Ancak istatistiksel olarak lipid parametrelerinin hastaların grade ve evrelerine göre karşılaştırılmasında anlamlılık saptanmadı.

NAYKH olan hastalarda çoğunlukla saptanabilen laboratuvar bulgusu ALT, AST veya her ikisinde birden hafif orta derecede artıştır. AST/ALT oranı genellikle 1'in altındadır. Fibrozisin ilerlemesi ve siroz gelişimi ile bu oran 1'in üzerine çıkar. Hipoalbuminemi, PTZ uzaması ve hiperbilirubinemi sirotik dönemdeki hastalarda görülür (183). Bu çalışmada NAYKH ve kriptojenik siroz grupları karaciğer fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldı. Beklenildiği üzere kriptojenik siroz grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde PTZ ve bilirubin seviyeleri yüksek, albumin seviyesi ise düşük saptandı. Jaskiewicz ve ark. (184) tarafından yapılan bir çalışmada karaciğer enzimleri (AST ve ALT) ve metabolik sendromun biyolojik göstergeleri ile steatoz/steatohepatit dereceleri arasında yakın ilişki saptanmıştır. ALT ve GGT seviyelerinin de artan hepatik yağ ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Luyckx ve ark. (170) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise

steatoz ciddiyetinin serum ALT, AST ve GGT seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Seppala-Lindroos ve ark. (185) hepatik yağ miktarının açlık hiperinsülinemisi, hipertrigliseridemi, düşük HDL, sistolik HT ve ALT yüksekliği ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada NAYKH grubundaki hastalar fibrozis evresi ve yağlanma derecesi (grade) açısından gruplara ayrılarak ortalama karaciğer fonksiyon testleri karşılaştırılmıştır. Grade 2-3 yağlanması olan grubun, grade 1 yağlanması olan gruba göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek ortalama ALT seviyelerinin olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında yüksek ALT seviyelerinin NAYKH'de yağlanma derecesinin progresyonunda önemli bir belirteç olduğu yorumunda bulunulabilir.

Kriptojenik karaciğer sirozu olgularının karaciğer biyopsileri NAYKH'nda görülebilen histopatolojik bulgular açısından yeniden değerlendirildi. 21 kriptojenik sirozlu olguda özellikle NAYKH'nin ciddi seyirli ve siroza ilerleyebilen formu olan NASH'te görülebilen perisellüler fibrozis (n=10), perivenüler fibrozis (n=4), perisinuzoidal fibrozis (n=3), hepatosteatoz (n=9), lobüler inflamasyon (n=8), hepatosellüler balonlaşma (n=13), geniş lipogranülom (n=3), megamitokondri (n=2), mallory cisimciği (n=5) ve glikojenlenmiş nükleus (n=6) gibi histopatolojik özellikler saptandı. Hepatosteatoz olguların çoğunluğunda mikst tipteydi. Buda mikst tipteki yağlanmanın NASH'in ileri dönemlerinde görülebilmesi bilgisi ile örtüşmekteydi. Perisellüler fibrozis paterni alkolik hepatit ve NASH'i portal fibrozis görülen diğer kronik karaciğer hastalıklarından ayırımında kullanılabilir (37). Alkol anamnezi olmayan 10 olguda görülen perisellüler fibrozis, bu hastaların geçmişte NASH olduğunu düşündürülebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada NAYKH ve kriptojenik siroz olguları cinsiyet, karaciğer fonksiyon testleri, obezite, HT, DM sıklığında artış açısından birbirleri ile örtüşmektedir. Ayrıca kriptojenik sirozlu bazı olgularda NAYKH histopatolojisinde görülebilen bulgular bulunmaktadır. Bu benzerlikler bizi kriptojenik karaciğer sirozunun NAYKH'nin bir komplikasyonu olabileceği sonucuna götürebilir. Kriptojenik sirozlu hastaların çalışma verilerine göre ileri yaşta olması da bu sonucu doğrular niteliktedir. Ayrıca hastaların histopatolojik özelliklerinin biyokimyasal sonuçlarıyla karşılaştırılması ile bu sirotik progresyonun DM, insülin direnci ve yüksek ALT seviyeleri ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Sonsuz A, Uraz S. Karaciğer yağlanması ve nonalkolik steatohepatit. Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji 12. Baskı, İstanbul: Bilimsel Medikal Yayıncılık, 2003: 131-146.
2. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver. Bocus Gastroenterology 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 1985: 2224-2240.
3. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB. Non alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55: 434-438.
4. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Non alcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 1997; 126: 137-145.
5. Schaffner F, Thaler H: Nonalcoholic fatty liver disease. Prog Liver Dis 1986; 8: 283-298.
6. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999; 116: 1413-1439.
7. Becker U, Deis A, Sorenson TL. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. Hepatology 1996; 23: 1025-1029.
8. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease: Quadrennial review. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 186- 190.
9. Anne B, Michael RL. Non alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. American Journal of Transplantation 2004; 4: 686-693.
10. Adams LA, Lymp JF, Sauver JS. The natural history of non-alcoholic fatty liver. Gastroenterology 2005; 129: 113–121.

11. Caldwell SH, Oelsner DH, Jezzani JC, Hespender EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis. Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-9.
12. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic report of a WHO consultation. World Health Organization Technical Report Series 2000; 894: 1-253.
13. Bollentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Annals of Internal Medicine* 2000; 132: 112-117.
14. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: An agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35: 746-752.
15. Malnick SDH, Beergabel M, Khobler H. Nonalcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *Q J med* 2003; 96: 699-709.
16. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649–1657.
17. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-3014.
18. Çelebi S, Atasever H, Mengüçük D, Açıık Y, Bahçecioğlu H. Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri. *Akademi Gastroenteroloji Dergisi* 2006; 5: 41-46.
19. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172: 899-905.
20. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 1999; 19: 221-29.
21. Lee RG. Non alcoholic steatohepatitis. A study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20: 594–598.

22. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989; 24: 275-302.
23. Satman I, Yilmaz T, Sengul A. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
24. Hatemi I, Barut G, Balci H, Canbakan B, Yenice N, Senturk H. A population survey for screening chronic liver diseases in 4261 individuals from Turkey. *Hepatology* 2003; 38: 751.
25. Duman DG, Tözün N, Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı: karaciğerin en sık görülen hastalığı, *Türk Aile Hek Derg* 2004; 8: 9-13
26. Arthur J, McCullough. Update on nonalcoholic fatty liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 255-262.
27. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease* 2001; 21: 27-41.
28. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
29. Ruhl CE, Everhart JE. The determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-79.
30. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease* 2004; 24: 3-20.
31. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Digestive Diseases and Sciences* 2000; 45: 1929-1934.
32. Gören B, Fen T. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 841-850.

33. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP. Nonalcoholic steatohepatitis: the effects of Roux-en-Y gastric by-pass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 368-373.
34. Shaffer EA. Nonalcoholic steatohepatitis: More than just being fat. *The Can J Gastroenterol* 2002; 16: 303-307.
35. Burt AD, Mutton A, Day C. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1998; 15: 246-258.
36. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219.
37. Bayrakcı B, Gunsar F, Nonalkolik steatohepatit. *Guncel Gastroenteroloji* 2005; 9: 167-176.
38. GümüŖdiŖ G, Kokuludağ A. Yağlı karaciğer. *Ege Dahili Tıp Günleri Özet Kitabı* 2002: 47-72.
39. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-74.
40. Kliener DE, Brunt EM, Nata MV, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321
41. Letteron P, Fromenty B, Teris B. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxydation in mice. *J Hepatol* 1996; 24: 200.
42. James O, Day C. Nonalcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet* 1999; 353: 1634-1636.
43. Neuschwander-Tetri BA. A resistance movement in NASH. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2813-2814.
44. Saltiel AR. New perspectives into the moleculer pathogenesis treatment of type

2 diabetes. *Cell* 2001; 104: 517-529.

45. Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ, Yang YH, Lin WY, Yang JF, et al. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J. Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2118- 2123
46. Letteron P, Fromenty T, Terris B. Acute and chronic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *Hepatology* 1996; 24: 200-208
47. De la Maza MP, Hirsch S, Petermann M. Changes in microsomal activity in alcoholism and obesity. *Alcohol Clin Res* 2000; 24: 605-10
48. Pessayre D, Berson A, Fromenty B. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 57-69
49. Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996; 111: 1645-1653.
50. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311-8
51. Leclercq IA, Farrell GC, Field J. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000; 105: 1067-1075.
52. Bacon BR, O'Neill R, Britton RS. Hepatic mitochondrial energy production in rats with chronic iron overload. *Gastroenterology* 1993; 105: 1134–1140.
53. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM. 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.
54. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J. Reversal of obesity and diet induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of IKK beta. *Science* 2001;

293: 1673–1677.

55. Kim JK, Kim YJ, Fillmaore JJ. Prevention of fat induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest* 2001; 108: 437-446.
56. Valverde AM, Teruel T, Navarro P. Tumor necrosis factor-alpha caused insulin receptor substrate-2-mediated insulin resistance and inhibits-insulin induced adipogenesis in fetal brown adipocytes. *Endocrinology* 1998; 139: 1229-1238.
57. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P. Gene expression of TNF- $\alpha$  and TNF receptors. *J Hepatol* 2001; 34: 1158-1163
58. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004; 39: 273-278
59. Chavin KD, Yang SQ, Lin HZ. Obesity induces expression of UCP- 2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem* 1999; 274: 5692-5700.
60. Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem* 1990; 192: 245-261.
61. Lee FY, Li Y, Yang EK. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin deficient, obese mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 1999; 276: 386-394
62. Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1340-1347.
63. Nair S, Cope K, Risby TH. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: Potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1200-1204.
64. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko V. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis-a pilot study. *JAMA* 1999; 282: 1659-1664

65. Nanji AA, Jokelainen K, Tipoe GL. Dietary saturated fatty acids reverse inflammatory and fibrotic changes in rat liver despite continued ethanol administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 638-644
66. Yang S, Lin HZ, Mandal AK. Disrupted signaling and inhibited regeneration in obese mice with fatty livers: Implications for nonalcoholic fatty liver disease pathophysiology. *Hepatology* 2001; 34: 694-706.
67. Weltman MD, Farrell GC, Hall P. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27: 128-133
68. 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: 1121-1127.
69. Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signalling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression. *Hepatology* 2002; 35: 263-273.
70. Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev* 1998; 12: 3182-94.
71. Wu J, Meng Z, Jiang M, Pei R, Trippler M, Boering R, et al. *Hepatology* 2008; 19.
72. Washington K, Wright K, Shyr Y. Hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver. *Hum Pathol* 2000; 31: 822-828.
73. Franklin TJ. Therapeutic approaches to organ fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 79-89.
74. Nieto N, Friedman SL, Cederbaum AI. Stimulation and proliferation of primary rat hepatic stellate cells by cytochrome P450 2E1-derived reactive oxygen species. *Hepatology* 2002; 35: 62-73.

75. Friedman SL. The Cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993; 328: 1828-1835.
76. L. Malaguarnera M Di Rosa, A. M. Zambito, N. Dell'Ombra, F Nicoletti, M. Malaguarnera. Chitotriacidase gene expression in Kupffer cells from patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006, 55; 1313-1320.
77. Malaguarnera L, Rosa M.D, Zambito A.M, Dell'Ombra N, Marco R.D, Malaquarnera M. Potential role of chitotriacidase gene in non-alcoholic fatty liver disease evolution. *Am J Gastroenterol* 2006; 101; 2060-2069.
78. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes D, Pichardo-Bahena R, Barredo-Prieto B, Ponciano-Rodriguez G, Bermejo-Martinez L, et al. Endocannabinoid receptor CB2 in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2007; 27 215-219.
79. Yamazaki Y, Kakizaki S, Horiguchi N, Sohara N, Sato K, Takagi H et al. The role of the nuclear receptor constitutive androstane receptor in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2007; 56: 565-574.
80. Kocaman O, Şentürk Ö. Alkol dışı karaciğer yağlanması hastalığı, *Clinic Medicine* 2008: 54-55..
81. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 985: 960-967.
82. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
83. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
84. 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.

85. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1109.
86. Marchesini G, Brizi M, Morselli Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American Journal of Medicine*, 1999; 107: 450-455.
87. Klinik Radyoloji. Tuncel E (editör). İstanbul Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 287-289.
88. Celle G, Savarino V, Picciotto A. Is hepatic ultrasonography a valid alternative tool to liver biopsy? Report on 507 cases studied with both techniques. *Dig Dis Soc* 1988; 33: 467-471.
89. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-750.
90. Park SH, Kim PN, Kim KW. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006; 239: 105-112.
91. Lee SW, Park SH, Kim KW. Unenhanced CT for assessment of macro vesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. *Radiology* 2007; 244: 479-485.
92. Fishbein MK, Gardner KG, Potter CJ. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 287-293.
93. Charatchoenwittaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 37-54.
94. Torres Dawn M, Harrison, Stephen A. Non alkolik steato hepatit tanı ve tedavisi, Türkiye Klinikleri Gastroenterology Türkçe Baskı 2008; 3: 152-170.
95. Ratziu V, Bugianesi E, Dixon J. Histological progression of non-alcoholic fatty

disease: a critical reassessment based on liver sampling variability. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 821–830.

96. Agarwal N, Sharma BC. Insulin resistance and clinical aspects of nonalcoholic steatohepatitis ( NASH ). *Hepatology Research* 2005; 33: 92-96.
97. Cortez-Pinto H, Moura MC, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *Journal of Hepatology* 2006; 44; 197-208.
98. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1316-1320.
99. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42: 132-138.
100. Mishra P, Younossi Z.M. Current treatment strategies for Non-alcoholic fatty liver disease. *Current Drug Discovery Technologies* 2007; 4: 133-140.
101. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1999; 99: 1408-1413.
102. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-229.
103. Idilman R, Mızrak D, Corapcıoğlu D, Bektas M, Doganay B, Saykı M, et al. Clinical trial: Insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with nonalcoholic steatohepatitis, *Alimentary Pharmacology-Therapeutics* 2008; 28: 200- 208.
104. Uygun A, Kadayıfçı A, Isik A. Metformin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537-544.
105. Neuschwander Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the

PPAR- $\alpha$  ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-1017.

106. Pomrat K, Lutchman G, Uwaifo GI. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-196.
107. Basaranoğlu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
108. Horlandder J, Kwo P. Atorvastation for the treatment of NASH. *Hepatology* 1997; 26: 544.
109. Yalniz M, Bahcecioğlu IH, Kuzu N, Poyrazoğlu OK, Bulmus O, Celebi S, et al. Preventive role of Genistein in an experimental nonalcoholic steatohepatitis. Model. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007; 22: 2009-2014.
110. Lavine JE. Vitamine E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-738.
111. Gulbahar O, Karasu Z, Ersoz G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000; 118: 1444.
112. Fujita K, Yoneda M, Wada K, Mawatari H, Takahashi H, Kirikoshi H, et al. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, controls progress of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3455 – 3464.
113. Stiehl A, Benz C, Sauer P, Mechanism of hepatoprotective action of bile acids in liver disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1999; 28: 195-209.
114. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Metabolic liver diseases: Review: nonalcoholic steatohepatitis: *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1997; 12: 398-403.
115. Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of non alcoholic fatty liver: a follow up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-1719.
116. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis in: *Disease of the liver disease and*

biliary system. 2th ed, London, Blackwell scientific pub. 2002; 365-377.

117. Memik F, Dolar E. Karaciğer sirozu. In: Tabak F, ed. Klinik Gastroenteroloji. I. Baskı. İstanbul: Nobel ve Güneş Tıp Kitapevleri, 2005; 626-633.
118. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006 7; 367: 52-56.
119. Sherlock S, Dooley J. Chronic Hepatitis. In: Sherlock S, ed. Diseases of the Liver and Biliary System, 10th edition, London: The Blackwell Science 1997: 303-335.
120. Çakaloğlu Y. Kronik Hepatit. Ökten A, (ed.) Gastroenterohepatoloji 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001; 387-400.
121. Jeffers LJ, Hasan F, De Medina M, Reddy R, Parker T, Silva M. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among patients with cryptogenic chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 1992; 15: 187-190.
122. Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non-A, non-B posttransfusion hepatitis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 110-115.
123. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB, Homburger HA. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1755- 61-62.
124. Czaja AJ, Hay JE, Rakela J. Clinical features and prognostic implications of severe corticosteroid-treated cryptogenic chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 23-30.
125. Kaymakoglu S, Cakaloglu Y, Demir K, Türkoglu S, Badur S, Gürel S, et al. Is severe cryptogenic chronic hepatitis similar to autoimmune hepatitis? *J Hepatol.* 1998; 28: 78-83.
126. Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;

108: 1159 -1166.

127. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1110.
128. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2042-2407.
129. Schaffner F, Popper H. Capillarization of hepatic sinusoids. *Gastroenterology* 1963; 44: 239-242.
130. Nosadini R, Avogaro A, Mollo F, Marescotti C, Tiengo A, Duner E, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in cirrhosis. Evidence that hepatic uptake of gluconeogenic precursors and of free fatty acids depends on effective hepatic flow. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1125-1132.
131. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology*. 2000; 32: 689-692.
132. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y, Yamashiro T, Maeshiro T, Kobashigawa K, Kinjo F, Saito A. Clinical characteristics of patients with cryptogenic liver cirrhosis in Okinawa, Japan. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2005-2008.
133. Kojima H, Sakurai S, Matsumura M, Umemoto N, Uemura M, Morimoto H, et al. Cryptogenic cirrhosis in the region where obesity is not prevalent. *World J Gastroenterol* 2006; 7: 12: 2080-2085
134. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology*. 1994; 19: 616-627.
135. Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology*

1991; 14: 103-111.

- 136.** Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis. A review. *Am J Pathol* 1977; 87: 228-264.
- 137.** Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413- 7420.
- 138.** Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer Sirozu. In: Ökten A, (ed.) *Gastroenterohepatoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001; 449-450.
- 139.** Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3: 928-931.
- 140.** Büyüköztürk K, Ökten A. İç Hastalıkları Kitabı. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2007; 1080-1077.
- 141.** Sherlock S, Dooley J. *Ascites diseases of the Liver and biliary system*. 10th ed. London: Blackwell Science, 1997; 119-34.
- 142.** Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA. The serum ascites albumin gradient is superior to the exudates-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Int Med* 1992; 117: 215-220
- 143.** Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997; 27: 979-985
- 144.** Brown J, Dourakis S, Karayiannis P. Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patients with cryptogenic chronic liver disease. *Hepatology* 1992; 175-179.
- 145.** Christensen E, Schlichting P, Anderson PK. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with COX's multiple regression model for time dependent variables, *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 163-174.

146. Kitano S, Terblancte J, Kahn D. Venous anatomy of the lower oesophagus in portal hypertension: practical implications. *Br J Surg*. 1986; 73: 525-531
147. Vorobiof J, Bredfelt J, Grossmann RJ: Hyperdynamic circulation in a portal hypertensive rat model: A primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983; 244: 52-57
148. Kravetz D, Arderiu MT, Bosch J. Increased plasma volume in two models of portal hypertension in the rat: Cirrhosis of the liver and partial portal vein ligation. *Rev Esp Fisiol* 1987; 43: 179-183
149. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006; 55: 1-12
150. Lenaerts A, Codden T, Meunier MC. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. *Hepatology* 2006; 44: 844-849.
151. Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996; 24: 556-560.
152. Arthur JL, Cooper. Role of the Liver in Aminoacid Metabolism. *Zakim Boyer Hepatology. A Textbook of Liver Disease*. Third edition 1996; 1: 594-596.
153. Erlinger S, Benhamau JP. Cirrhosis: Clinical Aspects. *Oxford Hepatology* 2000: 1; 629-640.
154. Dong MH, Saab S. Complications of cirrhosis. *Dis Mon* 2008; 54: 445-456.
155. Arroyo V, Terra C, Gines P. New treatments of hepatorenal syndrome. *Semin Liv Dis* 2006; 26: 254-262.
156. Gines P, Aroyo V, Rodes J. Disorders of renal function in cirrhosis. pathophysiology and clinical aspects. *Zakim Boyer Hepatology. A Textbook of Liver Disease*. Third Edition 1996; 1: 650 – 664.

- 157.** Randal R. Fibrosis and cirrhosis. *Diagnostic Liver Pathology*. First Edition 1994: 285-287.
- 158.** Sherlock S, Dooley J. *Hepatic cirrhosis Disease of the Liver and Biliary System*. Ed. 10 Oxford Blackwell. Scientific publication 1997: 371 – 385.
- 159.** Hayas PC. *Cirrhosis Cardiorespiratory Abnormalities Disease of the Gastrointestinal Tract And Liver*. Edited by David JC. Shearman. Third edition 1996: 915 – 920.
- 160.** Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England Journal of Medicine* 2002; 346: 1221-1231.
- 161.** Greve M, Ferrel L, Kim M, Combs C, Roberts C, Asher N, Wright TL, Cirrhosis of undefined pathogenesis: absence of evidence for unknown or autoimmune processes. *Hepatology* 1993; 17: 593-598.
- 162.** Byron D, Minuk GY, *Clinical hepatology: profile of an urban, hospitalbase practice*. *Hepatology* 1996; 24: 813-815.
- 163.** Bugianesi F, Leone N, Vanni E. Expanded the natural history of non-alcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellüler karsinoma. *Gastroenterology* 2002; 122: 274-280.
- 164.** Tellez-Avila FI, Sanchez-Avila F, García-Saenz-de-Sicilia M, Chavez-Tapia NC, Franco-Guzman AM, Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4771-4775.
- 165.** Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-1395.
- 166.** Sanyal A, AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725.

- 167.** Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 47-55.
- 168.** Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003; 300: 1140-1142.
- 169.** Pong DC, Nehra V, Lindor KD. Metabolic and nutritional considerations in non-alcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000; 32: 3
- 170.** Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000; 26: 98-106.
- 171.** Yalınız M, Ataseven H, Bahcecioglu İH, Relationship between abdominal obesity and nonalcoholic steatohepatitis, *Fırat Üni. Sağlık Bil. Dergisi* 2006; 20: 397–402.
- 172.** Fassio F, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40: 820-828
- 173.** Haukland JW, Konopski Z, Linnestad P. Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1469- 1477.
- 174.** Wallace JM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
- 175.** Siqueira ACG, Cotrim HP, Rocha R, Carvalho HM, Freitas LAR, Barreto D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and histological spectrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 837-841.
- 176.** Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes Walker J, Hui JM, Fung C,

et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 497-499.

177. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance and metabolic syndrome: further evidence for an etiological association. *Hepatology* 2002; 35: 367-372.
178. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Gastroenterology* 2001; 96: 2813-2814.
179. Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 103-111.
180. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999; 92: 73-79.
181. Marceau P, Biron S, Hould FS. Liver pathology and metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-1517.
182. Ratziu V, Giral P, Charlotte F. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-1123.
183. İpekci SH, Basaranoglu M, Sonsuz A, The fluctuation of serum levels of aminotransferase in patients with nonalcoholic steatohepatitis, *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 371.
184. Jaskiewicz K, Raczynska S, Rzepko R. Nonalcoholic fatty liver disease treated by gastroplasty. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 21-26.
185. Seppala Lindroos A, Vehkavaara S, Hakinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, Halavaara J, et al. Fat accumulatin in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 3023-3028.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Elazığ'da dünyaya geldi. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini Elazığ'da tamamladı. 1999 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde başladığı yüksek öğrenimini 2005 yılında tamamladı.

2005 yılında Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında, uzmanlık eğitimime başladı. Halen aynı Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmakta. Evli.