

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

**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA
ANJİOTENSİN CONVERTİNG ENZİM (ACE) DÜZEYİ
VE ACE GEN POLİMORFİZMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Demet DENİZ TEKATAŞ**

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

Elazığ

2011

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 Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim s¼recinde, eğitimime b¼y¼k katkıları olan baŐta tez danıŐmanım Prof. Dr. İbrahim Halil BAHŐEEOĐLU baŐta olmak üzere, İŞ Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER ile diğer saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN, Prof. Dr. Ahmet IŐIK, Prof. Dr. H¼seyin ŐELİKER, DoŐ. Dr. Emin Tamer ELKIRAN, DoŐ. Dr. Yusuf ÖZKAN, DoŐ. Dr. Mehmet YALNIZ, DoŐ. Dr. S¼leyman Serdar KOCA, DoŐ. Dr. Bilge AYGEN, DoŐ. Dr. Cem AYG¼N, Yrd. DoŐ. Dr. Ulvi Demirel'e teŐekk¼r ederim.

Yine, uzmanlık eğitimi aldığım İŞ Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ıalıŐan araŐtırma g¼revlisi, hemŐire, personel arkadaşlarıma ve uzmanlık eğitimimin baŐından sonuna kadar desteklerini esirgemeyen ıok kıymetli aileme en iŐten duygularım ile teŐekk¼rlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı NAYKH'da ACE ve ACE gen polimorfizminin histolojik ve klinik etkisi ve hastalığın progresyonunda klinik etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde NAYKH tanısı konulan 31 hasta ile 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 71 hasta incelemeye alındı. Her iki grubun arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

NAYKH grubu ile kontrol grubunda karaciğer fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, otoantikolar, vücut kitle indeksi, bel çevresi, lipit parametreleri, ferritin, AKŞ, HbA1c, HOMA-İR, ACE ve ACE gen polimorfizmine bakıldı. NAYKH grubunda 4 (%12.9) DM ve hipertansiyon mevcut iken kontrol grubunda DM ve hipertansiyon yoktu. ACE düzeyini DM ile hipertansiyon olan ve olmayanlarda karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık saptanmadı (hipertansiyon için $p=0.71$, DM için $p=0.10$). NAYKH grubunda, kontrol grubuna göre AST, ALT, GGT, total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit, ferritin, AKŞ ($p<0.001$), ALP, HOMA-IR ($p=0.002$), HbA1c ($p=0.001$), İnsülin ($p=0.03$) düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptandı. Diğer parametrelerde ise anlamlı bir fark saptanmadı. ACE düzeyi NAYKH grubunda 11.69 ± 1.99 olup, kontrol grubunda 11.52 ± 1.72 ($p=0.70$). Erkeklerde 11.56 ± 1.79 , kadınlarda 11.64 ± 1.95 olup yine anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.87$). ACE düzeyi ile AST/ALT, ALT, CRP, VKİ, HOMA-IR düzeylerini karşılaştırdığımızda sadece HOMA-IR açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0.008$). Çalışma grubu ACE gen polimorfizmi olarak 4 gruba ayrılıp (D/D homozigot, I/I homozigot, D/I heterozigot, I/D heterozigot) ele alındığında yaş ve cinsiyet açısından farklılık saptanmazken, D/I subgrub ile I/D subgrub arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.39$). AKŞ açısından subgruplar karşılaştırıldığında D/D, I/D ile D/I, I/D arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.02$). Diğer biyokimyasal parametrelerde fark saptanmadı. NAYKH grubundaki histopatolojik bulgularının grade ve evreleme yapıldığında grade 1; %48.38, grade 2-3; %51.6, evre1; %45.16, evre2-3; %54.8 olup ACE düzeyleri evre ve grade açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (evre ve grade için $p=0.68$). ACE gen polimorfizmi grade ve evreye göre açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (grade için $p=0.42$, evre için $p=0.92$).

Sonuç olarak fibrozis ile iliŐkili olduĐu dűŐnűlen ACE I/D gen polimorfizmi temelinde fibrozis olan farklı hastalık gruplarında çeliŐkili sonuçlar gűstermiŐtir. Bu alıŐmada NAYKH’da ACE ve ACE gen polimorfizminin fibrozis űzerine etkisi araŐtırıldı ve gen polimorfizleri arasında klinik, biyokimyasal ve histopatolojik bir fark tesbit edilmedi.

Anahtar kelimeler: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, ACE ve ACE gen polimorfizmi

ABSTRACT

HISTOPATHOLOGICAL, METABOLIC FEATURES AND ACE GENE POLYMORPHISM COMPARISON OF NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

The aim of the present study is to investigate the effects of ACE and ACE gene polymorphism on histological and clinical characteristics and progression of the disease in patients with NAFLD.

31 Nonalcoholic fatty liver disease patients and 40 healthy controls, totally 71 individual were included to the study. Age and sex was not different significantly between the groups.

Liver function tests, hepatitis markers, autoantibodies, body mass index, waist-hip ratio, waist circumference, lipid parameters, ferritin, fasting blood glucose, HbA1c, HOMA-IR, ACE and ACE gene polymorphism was determined in the whole study group. DM and hypertension was present in 4 of (12.9%) NAFLD patients and in none of the control cases. ACE level was comparable in cases with or without DM or hypertension ($p=0.71$ for hypertension, $p=0.10$ for DM). AST, ALT, GGT, total cholesterol, LDL, VLDL, triglyceride, ferritin, fasting blood glucose ($p<0.001$), ALP, HOMA-IR ($p=0.002$), HbA1c ($p=0.001$), insulin ($p=0.03$) levels were significantly higher in the NAFLD group compared to the control group. Other parameters did not differ significantly. ACE level was 11.69 ± 1.99 in the NAFLD group, and 11.52 ± 1.72 in the control group ($p=0.70$). Mean ACE level was 11.56 ± 1.79 in males, and 11.64 ± 1.95 in females and the difference was not significant ($p=0.87$). ACE level was compared with respect to AST/ALT, ALT, CRP, BMI, HOMA-IR and the difference was significant only for the HOMA-IR ($p=0.008$). The study group was divided into four groups according to ACE gene polymorphism (D/D homozygote, I/I homozygote, D/I heterozygote, I/D heterozygote). No difference was found with respect to age and sex in the whole group. However, there was significant difference between the D/I and I/D subgroups in terms of age ($p=0.39$). Fasting blood glucose was also significantly different among the D/D, I/D and D/I, I/D subgroups ($p=0.02$). No significant difference was found among the other biochemical parameters. In the NAFLD group; 48.38% was grade 1, 51.6% grade 2-3 and 45.16% was stage 1, and 54.8% stage 2-3. ACE levels were comparable in

various grade and stages (p was 0.68 for grade and stage). ACE gene polymorphism was also not different among the different grade and stages (p was 0.42 for grade and 0.92 for stage).

In conclusion, ACE I/D gene polymorphism suggested to be related with fibrosis was shown to be inconsistent in different diseases with a basis of fibrosis. In the present study, the effect of ACE and ACE gene polymorphism on NAFLD was investigated and no clinical, biochemical and histopathological difference was found among the gene polymorphisms.

Key words: Non-alcoholic fatty liver diseases, ACE and ACE gene polymorphism

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTAMALAR LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	3
1.1.1.1. Tanım	3
1.1.1.2. Epidemiyoloji	4
1.1.1.3. Etiyoloji	4
1.1.1.4. Histopatoloji	6
1.1.1.5. Patogenez	11
1.1.1.5.1. NAYKH/NASH Gelisiminde İlk Darbe	13
1.1.1.5.2. NAYKH/NASH Gelisiminde İkinci Darbe	14
1.1.1.5.3. Fibrozis Patogenezi	16
1.1.1.6. Klinik Özellikler	17
1.1.1.7. Laboratuar Verileri	17
1.1.1.8. Görüntüleme	18
1.1.1.9. Tanıda Karaciğer Biyopsisinin Rolü	20
1.1.1.10. Tedavi	22
1.1.1.10.1. Vücut Kilosunda Azalma	22
1.1.1.10.2. İnsülin Duyarlılığını Artırıcı İlaçlar	22
1.1.1.10.3. Lipid Düşürücü Ajanlar	23
1.1.1.10.4. Antioksidanlar	24
1.1.1.10.5. Hipertansiyon Kontrolü	25
1.1.1.10.6. Hepatoprotektif Ajanlar	25

1.1.1.11. Doğal Seyir ve Prognoz	26
2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1. Gereç	27
2.2. Yöntemler	28
2.2.1. Parametrelerin Ölçümü	28
2.2.2. ACE düzeyi ve ACE gen I/D genotipleme	29
2.2.3. İstatistiksel Analizler	30
3. BULGULAR	31
3.1. Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri	31
3.2. NAYKH hastaları ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	32
3.3. Grupların İnsülin Direnci (HOMA-İR) Açısından Karşılaştırılması	32
3.4. Grupların ACE Açısından Karşılaştırılması	34
3.5. NAYKH grubunda ACE düzeylerinin karşılaştırılması	34
3.6. Grupların ACE Gen Polimorfizmi Açısından Karşılaştırılması	35
3.7. NAYKH grubunun histolojik özelliklerinin ACE düzeyi ve ACE gen polimorfizmine göre karşılaştırılması	37
4. TARTIŞMA	39
5. KAYNAKLAR	49
6. ÖZGEÇMİŞ	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Primer ve sekonder NAYKH ile ilişkili durumlar	8
Tablo 2. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının histopatolojik sınıflaması	9
Tablo 3. Brunt Sınıflaması	9
Tablo 4. NAYKH Çalışma Grubu Skorlama Sistemi	10
Tablo 5. Steatohepatitin Patogenetik Mekanizmaları	13
Tablo 6. NASH’da Noninvaziv Belirteçler	20
Tablo 7. NASH ve fibrozis için yüksek riskli hastalar	22
Tablo 8. NAYKH’da tedavi seçenekleri	26
Tablo 9. NAYKH hastaları ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri	31
Tablo 10. NAYKH ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 11. Grupların İnsülin Direnci (HOMA-İR indeksi) Açısından Karşılaştırılması	33
Tablo 12. NAYKH grubunda ACE düzeyleri ile bazı biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	35
Tablo 13. NAYKH grubundaki hastaların brunt’a göre histopatolojik özellikleri	37
Tablo 14. NAYKH’da ACE Gen Polimorfizminin Grade’e Göre Karşılaştırılması	38
Tablo 15. NAYKH’da ACE Gen Polimorfizminin Evre’ye Göre Karşılaştırılması	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. NAYKH/NASH patogenezindeki iki darbe hipotezi	16
Şekil 2. Kontrastsız BT’de karaciğerin normal görünümü	19

KISALTAMALAR LİSTESİ

ACE	:Anjiotensin Converting Enzim
AKŞ	:Açlık Kan Şekeri
ALT	:Alanin amino transferaz
AMA	:Antimitokondriyal antikor
ARB	:Angiotensin Reseptör Blokerleri
AST	:Aspartat amino transferaz
AT-I	:Angiotensin-1
AT-II	:Angiotensin-2
BAG	:Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	:Bozulmuş Glukoz Toleransı
BT	:Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
CTGF	:Bağ Doku Büyüme Faktörü
CYP	: Sitokrom P450
DM	:Diabetes Mellitus
GGT	:Gamaglutamil Transferaz
GLUT	:Glikoz transport edici protein
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HFE	:Hemokromatoz geni
HOMA-IR	:Homeostasis model assessment–IR
HU	:Haunsfield Unite
I/D	:İnsersiyon/delesyon
IFN-γ	:İnterferon- γ
IKK-β	:İnhibitör kappa β kinase
IL	:İnterlökin

IRS-1	:insülin responce substrat-1
İBH	:İnflamatuar Barsak Hastalığı
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
MR	:Manyetik Rezonans
NASH	:Nonalkolik Steatohepatit
NAYKH	:Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NE	:Norepinefrin
NF-κB	:Nükleer faktör- κ B
OGTT	:Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI	:Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PBS	:Primer Biliyer Siroz
PGE2	:ProstaglandinE2
PNL	:Polimorf Nüveli Lökosit
PTZ	:Protrombin Zamanı
PZR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RAAS	: Renin Angiotensin Aldesteron Sistemi
SMA	:Düz kas antikoru
TGF-β	:Transforming Growth Faktör
TNF-α	:Tümör Nekrozis Faktör -Alfa
TPN	:Total Parantral Nutrisyon
UCP-2	:Uncoupling protein-2
UDCA	:Ursodeoksikolik Asit
USG	:Ultrasonografi
UV	:Ultraviyole
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
VLDL	:Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol almayan kişilerde alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik bulgularının olduğu bir karaciğer hastalığıdır (1, 2). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), özellikle son yirmi yılda önem kazanmış olup basit yağlanmadan, fibrozis, karaciğer sirozuna kadar değişen spektrumu vardır. Günümüzde asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinin en sık sebebidir.

Nonalkolik steatohepatit (NASH), NAYKH spektrumunun ilerleyici bir formudur. NAYKH oluşmasına sebep olan faktörlerin en başında Tip 2 diyabetes mellitus (DM), obezite ve hiperlipidemi gelmektedir (3, 4). Daha az olarak, ilaçlar, by-pass cerrahisi, gebelik, yağ metabolizması hastalıkları ve total parenteral beslenme (TPN) gibi faktörlerde sebep olabilir. NAYKH, toplumda yaygın olarak görülen insülin direnci, obezite ve DM ile ilişkilidir. Patogenezinde insülin direnci ve inflamatuvar faktörlerin rolü birçok çalışmada gösterilmiştir (3).

Yağ dokusundan çeşitli hormonlar (leptin, resistin, adiponektin), nörotransmitterler (nöradrenalin, anjiotensin II (AT-II), Plazminojen aktivatör inhibitörü -1 (PAI-1)) ve proinflamatuvar sitokinler (tümör nekrozis faktör (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6)) salgılanır (5, 6). Adiposit'in obezite sonucunda içi yağla dolu, etkinliği olmayan bir depo hücresi olmayıp, metabolik sendrom patogenezinde rol oynayan aktif hücre olduğunu bu salgılar düşündürmektedir (7).

Fibrozis NAYKH'nda inflamasyon zedelenmeye karşı normal iyileşme mekanizmasıdır. Obeziteyi etkileyen faktörler ve insülin direnci direk olarak fibrojeniktir (8, 9). Anjiotensinojen, norepinefrin ve leptin'de insülin ve glukoz gibi fibrojenik etkilidir (6). Adipoz doku kaynaklı moleküllerden rezistin (10) ve leptinin (11, 12) sırasıyla insülin direnci ve NASH'de fibrozis gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Leptin yağ hücreleri tarafından sentezlenen, iştahı baskılayan ve termogenezi arttıran, vücutta yağ dağılımını ve metabolizmasını etkileyen bir proteindir. Konjenital leptin eksikliği olan kişilerde ciddi obezite ve karaciğer yağlanması saptanması, leptinin insanlardaki enerji dengesini sağlamadaki önemini göstermiştir. Leptin vücut yağ oranı ile yakından ilişki göstermektedir. Leptin insülin response substrat-1 (IRS-1)'in tirozin fosforilasyonuna sebep olarak insülin direnci oluşturması bakımından önemlidir (13). Leptin yağ akümülyasyonunu ve fibrozisi

hızlandırır. Leptin yoksun ob/ob mice’larda leptin verilmesi siroz gelişimine yol açtığı bulunmuştur (14). Leptinin potent bir norepinefrin (NE) stümülanı olduğu saptanmıştır. NE ise profibrojenik bir faktördür. Ob/ob mice’larda NE verildiğinde hepatik stellate hücre aktivasyonunu arttırarak karaciğerde fibrozis geliştirdiği gösterilmiştir (15).

Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi (RAAS) adipoz dokuda vardır ve özellikle visseral-omental yağ dokusunda daha zengin bir yerleşimi vardır. RAAS aktivitesi obezite derecesi ile korelasyon gösterir. RAAS’ın aktif oluşu IL-6 salgılanmasını ve oksidatif stresi arttırır. Adiponektin salınmasını azaltır. IL-6, C-reaktif protein (CRP) yapımının da en güçlü uyarandır (16).

Anjiotensin Converting Enzim (ACE), RAS’de (renin anjiotensin sisteminde) merkezi rol oynar. Bu sistem içerisinde anjiotensin-I (AT-I)’i potent vazokonstriktör AT-II’ye çevirerek rol oynayan anahtar enzimdir (17). AT-II hepatik stellat hücreleri aktive eden çok güçlü fibrojenik molekülünden biri olarak kabul edilir (18). Bundan dolayı AT-II kronik karaciğer hastalıklarında ekstraselüler matriks depolanması, miyofibroblast proliferasyonu ve kontraksiyonu, inflamatuvar sitokin salınımını teşvik eder (19). ACE fibrinolizis stimülatörü ve vazodilatatör olan kallikrein-kinin sisteminin son aktif molekülü olan bradikinini inaktive eder. Sonuç olarak fibrinolitik sistem ile RAS birbiri ile bağlantılıdır (20). ACE geni kromozom 17q23’de kodlanmış tek bir gendir. Farklı fenotipik ve fonksiyonel özelliklere sahip ACE genlerini kodlayan bir seri lokus tanımlanmıştır (21, 22). En çok çalışılan ACE geni poliformizmi intron 16’daki insersiyon/delesyon olup (I/D) 287-bp alu’nun varlığı veya yokluğuna bağlıdır. Bu plazma ve dokudaki ACE varyanslarının %50 ‘sine tekabül eder (23, 24). ACE geninin 16. intronundaki 287 baz delesyon polimorfizmi dolaşımdaki ACE miktarını arttırmaktadır. ACE gen polimorfizminin fibrojeniz üzerine etkisi çeşitli hastalıklarda araştırılmış ve birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Toplumda çok sık olarak rastlanılan ve basit steatozdan siroza kadar ilerleyen NAYKH/ NASH ‘li hastalarda ACE düzeyi ve ACE gen polimorfizminin fibrozis üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmak, tedavi yöntemlerini belirlemek ve olası hastalığın progresyonunu izlemek açısından faydalı olabilir.

Angiotensinlerin NAYKH'da rolü yeterince çalışılmamıştır. Çalışmamızda Angiotensin metabolizması ile ilişkili bir enzim olan ACE'nin düzeyini ve gen polimorfizmini araştırdık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

1.1.1.1. Tanım

Yağlı karaciğer hastalığı karaciğer ağırlığının % 5-10'undan fazlasını yağ miktarının oluşturması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5'inden fazlasının yağ vakuolleriyile dolu olması olarak tanımlanır (25). NAYKH, anlamlı miktarda alkol alımı olmadan basit yağlanmadan, fibrozis ve siroza kadar geniş bir spektrumu vardır. Ciddi alkol tüketimi için kabul edilen değerler; günlük etil alkol kullanımının erkekler için 30 gr, kadınlar için 20 gr'ın üzerinde olmasıdır (26).

Non alkolik Laënnec's hastalığı, diyabetik hepatit, alkol benzeri karaciğer hastalığı gibi isimlerde verilmiş olmakla beraber, NAYKH bugün tercih edilen terimdir. NAYKH, kronik karaciğer hastalığının önemli bir sebebi olarak gösterilmesinin yanında, alkol, toksinler, hepatotrofik virüsler gibi nedenlerle olan karaciğer hasarını da artırması açısından önemlidir (26).

Alkol kullanımı olmayan ancak karaciğer biyopsilerinde yağlanmaya bağlı inflamasyon saptanan vakaları NASH olarak isimlendirilmiştir. NAYKH'nın progresif bir formudur. 1980'de Ludwig ve arkadaşları, 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, DM ve kadınlarda görülen bir durum şeklinde ifade etmişlerdir. Bulguları alkolik steatohepatite benzediği için bu hastalığa nonalkolik steatohepatit dediler (27).

Nonalkolik steatohepatit'in iki tipi vardır: Primer NASH obezite, hiperlipidemi, DM ile metabolik sendromla ilişkilidir. NASH'in dominant formudur. Sekonder NASH ise obezite ile ilişkili cerrahi sonrası, obezlerde hızlı kilo kaybı, total parenteral beslenme, amiadoran, perheksilin maleat, lipodistrofi, Wilson hastalığı gibi durumlardır (28, 29).

Alkolik karaciğer hastalığı ve karaciğer yağlanması arasındaki benzerlik anlaşıldıktan sonra, bunun alkolik karaciğer hastalığının bir evresi olduğu ve alkol

alımı olanlar dışında önemli bir patolojiye sebep olmadığı düşünülmüştür (30). 1979 yılında Adler ve arkadaşları, yağlı karaciğer hepatitini yirmidokuz obez hastada gösterdiler (31). 1980’de Ludwig ve arkadaşları, alkol alımı olmayan çoğu obez ve diyabetik kadınlardaki karaciğer biyopsi bulgularının alkolik steatohepatite benzediğini buldular ve bu hastalığa NASH dediler (27). Sonraları da steatoz, steatohepatit, fibrozis ve siroz yelpazesindeki bu histopatolojik tabloya NAYKH tanımı kullanılmaya başlandı.

1.1.1.2. Epidemiyoloji

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı coğrafi farklılıklar göstermesine rağmen tüm dünyada sık görülen bir durumdur. Amerika’da NAYKH prevalansı %20 (%5-39), NASH prevalansı %2-3 (%2-4.8) olarak hesaplanmaktadır. NAYKH Amerika’da en yaygın karaciğer hastalığıdır (32). Amerika’da 12241 kişinin incelendiği “Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması”nda tüm populasyonun %24’ünde NAYKH saptanmıştır (33). Bilinen bir karaciğer hastalığı olmayan popülasyonda anormal karaciğer enzim yüksekliğinin %90 sebebi NAYKH’dir (34). Elazığ ilinde yapılmış bir çalışmada ise NAYKH sıklığı kadınlarda %16,5 iken erkeklerde %23, 7 olarak bulunmuştur ve santral obezitenin önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (35). Çocukların genel olarak % 2,6’sında, obez çocukların ise % 22,5-52,8’inde bildirilmiş olmakla beraber, en sık olarak 50-60 yaşlarda ve % 65-83 oranında kadınlarda gözlenir (36, 37). Fakat erkeklerde ve postmenapozal dönemdeki kadınlarda daha sık görüldüğüne dair yayınlarda mevcuttur (38).

Obezite, DM ve hiperlipidemi sıklıkla NAYKH ilişkili durumlardır. Vücut kitle indeksi (VKİ)>30 kg/m² ve üzerinde olanlarda NAYKH sıklığı % 60- 95, tip 2 diyabetiklerde %28–55 ve hiperlipidemi olanlarda %20–92 olarak bildirilmiştir (39). TURDEP çalışmasının sonuçlarına dayanarak erişkin Türk toplumunun %7.2’sinin DM’lu ve %22.3’ünün obez olduğu gerçeği göz önüne alındığında, ülkemizde NAYKH sıklığının küçümsenmeyecek oranlarda olduğu gerçeği görülmektedir (40, 41).

1.1.1.3. Etiyoloji

Multifaktöryel bir hastalık olan NAYKH’da hiçbir nedende saptanamayabilir. 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 (42).

Obezite ve NAYKH hastalığı arasında yakın ilişki vardır. NAYKH sıklığı, obezlerde kilosu normal kişilere göre 6 kat daha fazla tesbit edilmiştir (43). Obezite (Beden-kitle indeksi>30), santral obezite (Bel/kalça oranı; kadınlarda >0,85, erkeklerde >0,90, bel çevresi kadınlarda >85, erkeklerde >97); DM ve yaştan bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili bir risk faktörüdür. Morbid obezlerin %75'inden fazlasında karaciğer steatozu, %24'ünde NASH, %3-11'inde siroz geliştiği bildirilmiştir (44, 45). Özellikle abdominal obezite ile NAYKH'nın ilişkisi güçlüdür (44).

İnsülin direnci, hücrenin insüline yeterli yanıt vermemesi olarak tanımlanır. DM'te hiperglisemiden ziyade, hiperinsülinemi ve buna bağlı hepatik serbest yağ asidi beta oksidasyonunun kapanması NAYKH patogenezinde rol oynamaktadır. İnsülin direnci ve DM ile NAYKH arasında yakın bir ilişki vardır. DM'lerde %75'lere varan NAYKH prevalansı vardır (46, 47). DM olsun olmasın, obezitesi olmayan NAYKH olan bireylerde de ciddi insülin direnci varlığının saptanması ilginçtir (48). Steatohepatit riski diyabetiklerde 2.6 kat artmıştır. NAYKH olan hastalarda DM, karaciğer fibrozisi için güçlü bağımsız bir göstergedir. Şiddetli fibrozisi olan hastaların çoğu diyabetiktir (49).

Lipid metabolizması NAYKH'li hastaların %8-20'sinde bozuktur. Hipertrigliserideminin özellikle NAYKH patogenezi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hipertrigliseridemi tedavisi ile karaciğer testlerinde düzelme saptanmıştır (50). Uzun süreli TPN, obezite için uygulanan cerrahi girişimler (gastroplasti, biliyopankreatik diversiyon, gastrik bypass), uzun süreli açlık sonrası hızlı kilo kaybı, geniş barsak rezeksiyonları, sekonder bir karaciğer hastalığı varlığında NAYKH gelişimine yatkınlık oluşturabilir.

Açlık lipolizi arttırarak ve karaciğerde mitokondriyal glutasyonu azaltarak steatoz oluşturabilir (51). 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'na neden olur (52).

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'ğı devam edebilir (53). Metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılan stilbestrol, meme kanseri tedavisinde kullanılan östrojen reseptör antagonisti tamoksifenin, yüksek doz kortikosteroid kullanımının da hepatosteatoz, NAYKH ilişkili olduğu bildirilmiştir (37, 54, 55). 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 (49). Kalsiyum kanal blokerleri olan nifedipin ve diltiazemin NAYKH'na neden olduğu bildirilmiştir (56). Perheksilin adlı Avrupa'da angina pectoris tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilacın, hastaların 1/3'ünde steatohepatitis ve mikronodüler siroza neden olduğu rapor edilmiştir (57). Dimetilformamide adlı endüstriyel hepatotoksinin hepatosteatoz ve fokal hepatosellüler nekroza neden olduğu bildirilmiştir (58). Akut yağlı karaciğer yetmezliğine neden olabilen karbon tetraklorür, DDT, sarı fosfor içeren maddeler de rapor edilmiştir (37). 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 (59, 60).

İnsülin reseptör mutasyonları, şiddetli insülin direnci olan lipodistrofi gibi herediter sendromlarda NAYKH gelişebilmektedir. 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 (61). Primer ve sekonder NAYKH etyolojisindeki nedenler tablo 1'de verilmiştir.

1.1.1.4. Histopatoloji

Yağlanma tipik olarak makrovezikülerdir. Hepatositlerde nukleusun periferite itildiği geniş bir vakuol olarak görülür. Daha ileri evredeki hastalarda mikroveziküler yağlanma da izlenir. Makroveziküler steatoz, hücre içi trigliserid birikimi ile sonuçlanan; lipidlerin metabolizması, taşınması, sentezi ve atılımı ile ilgili kompleks

anormalliklerden kaynaklanırken, mikroveziküler steatoz ise yağ asitlerinin β -oksidasyonundaki defektlerle karakterize üre sentez bozuklukları, Reye sendromu, mitokondriyal hastalıklar, gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve çeşitli ilaçların toksik etkileriyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (62).

Yağlanma: 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 mikst tipte inflamatuvar aktivite ile karakterizedir. Bu duruma perisellüler 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 (63). 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 (64).

İnflamasyon: Tipik olarak hafiftir ve 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 ayırma önemlidir. Ayrıca değişik miktarlarda Mallory hyalin cisimleri, glikojenize nükleus ve fokal hepatosit dejenerasyonu da görülebilir (65).

Fibrozis: 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 perisellüler kollajen birikimi görülür. Bu fibrozis paterni alkolik ve NASH'i 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 (66).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında histopatolojik bulguları karşılaştırmak amacıyla çeşitli derecelendirme ve evrelendirme sistemleri oluşturulmuştur (Tablo 2). Bunlardan en sık kullanılanı Brunt ve ark. (67) tarafından geliştirilmiş olandır (Tablo 3). Bu sistemde gradeleme (derecelendirme) parankim parametrelerinin yarı kantitatif olarak değerlendirilmesine dayanıp NAYKH'nın aktivitesini gösterirken evrelendirme (staging) parankim hasarı sonucu gelişen değişimleri esas alıp fibrozisin derecesini yansıtmaktadır.

Tablo 1. Primer ve sekonder NAYKH ile ilişkili durumlar (64)

İnsülin direnci temelli olanlar	İlaçlar	Sekonder NAYKH	
		Metabolik hastalıklar	Sistemik hastalıklar
DM	Glukokortikoidler	Galaktozemi	
Obezite	Sentetik östrojenler	Tirozinemi	
Hiperlipidemi	Fosfor	Fruktoz intoleransı	
Metabolik hastalık tablosu	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	Sistemik hastalıklar	
	Methotreksat	Kaşeksi	
	Antiviral ilaçlar	Isı çarpması	
	Valproik asit	İnflamatuvar bağırsak hast	
	Kokain alışkanlığı	Weber-Christian hastalığı	
	Nükleozid analogları	Kistik fibrozis	
	Organik çözücüler	HBV, HCV	
	Cerrahi nedenler	Genetik nedenler	
	Gastropleksi	Abetalipoproteinemi	
	Jejunioileal bypass	Ailesel	
	İnce bağırsak rezeksiyonu	hipobetalipoproteinemi	
	Biliopankreatik diversiyon	Tip I glikojen depo hast	
	Bakterilerin aşırı çoğaldığı jejunal divertiküller		
		Besinsel	
		Total parenteral nutrisyon	
		Protein kalori malnütrisyonu	
		Schwachman sendromu	
		Hızlı kilo kayıpları	

Tablo 2. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının histopatolojik sınıflaması

Tip 1: Basit yağlanma (Steatoz)
Tip 2: Lobuler inflamasyon ve yağlanma (steatoz)
Tip 3: Hepatositler de balonlaşma ve Tip 2'nin bulguları
Tip 4: Mallory cisimleri veya fibrozis

NAYKH'in prognozu değişkendir. Tanı esnasında yapılan biyopsideki şiddete bağlıdır. Basit bir steatozis genellikle progresyon göstermezken NASH progresyon histolojik ve klinik olarak gösterir (68). Bir çalışmada 32 kişilik NAYKH grubunun 9 yıllık izlemi sonucunda; Tip 1 ve 2 grubunda %3.4, Tip 3 ve 4 grubunda ise %24.7 oranında siroz geliştiği bildirilmiştir (69).

Brunt ve ark. (69) 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 (71) (Tablo 4).

Tablo 3. Brunt Sınıflaması (69)

A. Steatozun Derecelendirilmesi
<ul style="list-style-type: none">• Grade 1 (Hafif): Biyopsi materyalinin %66'sına kadar makroveziküler yağlanmanın ön planda olduğu steatoz, zon 3 hepatositlerde balonlaşma nadir, PNL'nin bazen de lenfositlerin varlığı ile karakterize intraasiner inflamasyon. Portal inflamasyon yok veya hafiftir.• Grade 2 (Orta): 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.• Grade 3 (Ciddi): $>66\%$ hepatositte, panasiner steatoz, zon 3 hepatositlerde balonlaşma ve düzensizlik, intraasiner ve portal inflamasyon daha yükündür.
B. Fibrozun Evrelendirilmesi
<ul style="list-style-type: none">• Evre 1: Zon-3 ile sınırlı (perivenüler, perisinüzoidal, perisellüler; fokal veya yaygın)• Evre 2: Evre 1'e ek olarak, fokal veya yaygın periportal fibroz• Evre 3: Fokal veya yaygın köprüleşen fibroz• Evre 4: Siroz

Tablo 4. NAYKH Çalışma Grubu Skorlama Sistemi

Steatoz derecesi

- 0: <%5
- 1: %5-33
- 2: %34-66
- 3: >%66

Lobuler inflamasyon

- 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

Geniş 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
-

1.1.1.5. Patogenez

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı patogenezi tam aydınlatılmamış ve karmaşık bir konudur. Hastaların bazılarında sadece steatoz gelişirken bazılarında ise NASH ve fibrozis gelişmesi tam açıklığa kavuşmamıştır. Normal şartlar altında ihtiyaç fazlası karbonhidratlar yağ asitlerine çevrilir. Bunlarda yağ dokusunda trigliseridlere dönüştürülüp depolanır. Karaciğere taşınır yada kas dokusunda enerji kaynağı olarak kullanılır. Açlık dönemlerinde yağ dokusunda depolanan trigliseridler yağ asitlerine dönüştürülür ve karaciğere taşınır. Fosfolipid ve kolesterol esterlerinin yapımında kullanılır ya da ekstrahepatik dokularda enerji kaynağı olarak kullanılan keton cisimlerine dönüştürülür. Periferal yağ dokusundan serbest yağ asidi salınımında artış, karaciğerde serbest yağ asidi sentezinde artış, yağ asitlerinin karaciğerden düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak salınımında azalma sonucu karaciğerde yağ birikimi olur (72). Hepatosit karaciğerde lipid metabolizmasında merkezi rol oynar. Yağ asitleri mitokondriler, peroksizomlar ve mikrosozomlar tarafından okside edilir. Mitokondride kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu gerçekleşir. Çok uzun zincirli yağ asitleri peroksizomlarda okside edilir. Kısa ve çok uzun zincirli yağ asitleri mikrosozomlarda okside edilir. Kısa ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin ekstramitokondriyal (peroksizomal ve mikrosozomal) oksidasyon ile kısaltılmalarından sonra, mitokondriyal oksidasyon süreci tamamlanır. Mitokondride yağ asidi oksidasyonunda önemli bir rol oynar ve lipid metabolizmasında oluşan bozuklukların çoğundan sorumludur.

En çok kabul gören 1998'de geliştirilen iki darbe hipotezine göre, başlangıçta steatozis gelişimine neden olan metabolik faktörleri içeren birinci darbe diğer zedeleyici etkenlere maruz kalma ikinci darbe olarak adlandırılmaktadır. Birinci darbede steatotik bir karaciğer, genetik, çevresel faktörlerin rolü ile artmış lipolizis ve karaciğere serbest yağ asidlerinin akümülyasyon artışının kombinasyonu vardır. İnsülin direnci burada primer rol oynar. Dolayısıyla karaciğer, yağlanmayla birlikte ikinci zararlı bir faktöre karşı daha duyarlı hale gelir. İkinci darbede oksidatif stres ve sitokinler önemli role sahiptir. Bu insülin direncini daha fazla arttırır. NAYKH yolundaki ilk zararlı faktör yağlı karaciğer gelişmesine, ikinci zararlı faktör ise oksidatif stres, endotoksinler ve sitokinler aracılığı ile NASH gelişmesine yol

açmaktadır. Karaciğer hücrelerinde organel disfonksiyonu oksidatif stresi artırır. İnflamatuvar süreç hepatoselüler dejenerasyon ve fibrozis gelişimi ile sonuçlanır (73, 74).

Son dönemlerde NAYKH'li hastalarda, fibrozis tüm yönleriyle aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla inflamasyonun ve fibroze 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).

Yapılan çalışmalarda adipoz dokunun nöroendokrin rolü olduğu saptanmış ve kabul görmüştür. Yağ dokusundan çeşitli hormonlar (leptin, resistin, adiponektin), nörotransmitterler (nöradrenalin, AT-II, PAI-1) ve proinflamatuvar sitokinler (TNF alfa ve İL-6) salgılanır (6, 76). RAAS (renin angiotensin aldesteron sistemi) adipoz dokuda vardır ve yağ dokusunda RAAS aktivitesi obezite ile korelasyon gösterir. ACE, RAS 'de merkezi bir rol oynar ve AT-I'i AT-II'ye çevirir. AT-II aldesteron salınımını arttıran growth faktör, kemokin, sitokin, adhezyon molekülleri gibi hücre büyümesi, apopitozis, fibrozis ve inflamasyonda etkili molekülleri regüle eden ve güçlü vazokonstrüktör olan kısa yarı ömürlü bir peptiddir (77). AT-I ve AT-II şeklinde iki tip anjiotensin reseptörü vardır. AT-II farmakolojik olarak AT-I hücre yüzey reseptörleri ile etki gösterir. ACE inhibitörleri ve AT-II reseptör antagonistlerinin antifibrotik etkisi ile ilgili bulguları karaciğer fibrozisi üzerinde AT ve reseptörlerinin etkilerine dayanmaktadır (78).

Anjiotensin Converting Enzim geni kromozom 17q23'de kodlanmış tek bir gendir. Farklı fenotipik ve fonksiyonel özelliklere sahip ACE genlerini kodlayan bir seri lokus tanımlanmıştır (79, 80). En çok çalışılan ACE geni poliformizmi intron 16'daki insersiyon/delesyon olup (I/D) 287-bp alu'nun varlığı veya yokluğuna bağlıdır. Bu plazma ve dokudaki ACE varyanslarının %50 'sine tekabül eder (81, 82). ACE gen poimorfizmi enzim düzeylerinden etkilenir (24). Homozigot D alleli, homozigot I allele göre yüksek ACE düzeyleri ile birlikte dir. Homozigotlarda ACE orta düzeydedir. ACE fibrinolizis stimülatörü ve vazodilatatör olan kallikrein-kinin sisteminin son aktif molekülü olan bradikinini inaktive eder. Sonuç olarak fibrinolitik sistem ile RAS birbiri ile bağlantılıdır (20). Yüksek ACE düzeyleri muhtemelen

artmış AT-I'in AT-II'ye dönüşümünden ve azalmış fibrinolitik, vazodilatatör aktiviteden dolayı tromboza eğilim ortaya çıkmıştır (83, 84).

Tablo 5. Steatohepatitin Patogenetik Mekanizmaları (85)

İlk Darbe
Steatoz
Dolasımdaki insülin artışı
Lipoliz ve FFA sentezinde artış
Beta-oksidasyonda azalma

İkinci Darbe
Oksidatif stres; CYP2E1 (sitokrom p 450) aktivite artışı
Genetik modifikasyon; PPAR- γ , CYP2E1/ 3A4 polimorfizmi
Besin depleasyonu; VLDL yapımında azalma
Sitokin artışı; TNF α , IKK-7, NF- κ 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

1.1.1.5.1. NAYKH/NASH Gelişiminde İlk Darbe

Hepatik Steatoz, Obezite, İnsülin Direnci

Karaciğerde trigliseridlerin aşırı miktarda birikmesi ile hepatik steatoz ortaya çıkar ve NASH gelişimi için ilk darbeyi oluşturur (86). İnsülin direnci hepatik lipid metabolizmasının alım, sentez, yıkım ve salınım basamaklarındaki bozuklukta önemli rol oynar. İnsülin direnci hiperinsülinemiye neden olarak hormona duyarlı lipoprotein lipazı uyararak periferik lipolizi artırır. Hepatositlere yüksek oranda yağ asitlerinin girişiyle, mitokondrial beta-oksidasyon doyumluğa ulaşır ve yağ asitleri hepatositlerde birikir. Hiperinsülinemi karaciğerde yağ asitlerinin mitokondriyal beta oksidasyonunu engelleyerek ve glikolizi uyararak yağ sentezini artırır. Hiperinsülinemi aynı zamanda karaciğerde yağ asitlerinin trigliseridlere esterleşmesini ve karaciğerden salınımını da azaltır.

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 (87, 88).

4- GLUT 4 (Glikoz transport edici protein)'in azalması (89).

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

1.1.1.5.2. NAYKH/NASH Gelisiminde İkinci Darbe

Oksidatif Stres, İnflamasyon, Serbest Yağ Asitleri

Oksidatif stres; NAYKH'da steatozun steatohepatite ilerlemesinin en önemli nedenidir. NASH'de hepatositteki zedelenmenin temelidir (90). Serbest oksijen radikalleri mitokondrilerde üretilmektedir (91). CYP2E1 sistemi serbest radikal üretimi için önemli olup endoplazmik retikulumdadır. Serbest oksijen radikallerin üretiminin; 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 (92, 93). Buda serbest radikallerin, lipid peroksidasyon ürünlerinin ve sitokinlerin elektron transport zincirinin ve tüm hücre metabolizmasının aktivitesini azaltmaları anlamına gelir. Buna bağlı olarak steatohepatit hastalarında elektron mikroskopik mitokondri değişiklikleri, hücre solunumunda ve enerji elde edilmesinde azalma olur (91). Fazla demir varlığında serbest yağ asitleri peroksizomal beta oksidasyonu şant yaparak hidrojen peroksid oluşturmakta ve bu da reaktif hidroksil radikallerine dönüşmektedir (94).

Serbest oksijen radikalleri; lipid membranların peroksidasyonuna ve adipoz doku, hepatositler ve kuppfer hücrelerinden proinflamatuvar sitokin olan TNF- α salgınımına neden olur (95). TNF- α diğer redoks sensitif kinazlardan, Inhibitör kappa β kinase (IKK- β) aktivasyonuna neden olur. Bu da proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-k β (NF-k β) aktivasyonuna, daha fazla TNF- α salgınımına ve daha fazla insülin rezistansına sebep olmaktadır (49, 96). TNF-

α insülin ile hepatosit membranlarında eksprese olan insülin reseptörü veya reseptöre bağımlı sinyal transdüksiyonu için rekabete girerek (97), tip 2 diyabetteki insülin direncini arttırmakta veya diyabetik olmayanlarda glukozun hücreye alınmasını azaltmaktadır. Nötrofil kemotaksisi, apoptotik süreç ve fibrojenezde artmış TNF- α 'nın rolü raporlanmıştır. Artan TNF- α , lipoliz ve serbest yağ asitlerinin artışı anlamına gelmektedir (98, 99). NASH'li hastalarda Kupffer hücreleri TNF- α aktivasyonunu modüle eden interferon- γ (IFN- γ), IL-6, 10, 12 ve prostaglandin E2 (PGE2) salgılar (100, 101).

Lipopolisakkarit muamelesi ile karaciğerde IFN- γ ve Messenger ribonükleik asit (m-RNA)'de 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 P-450 aktivasyonudur. Obezite ile ilişkili olan NAYKH'da kupffer hücre disfonksiyonu gözlenmiştir. Kupffer hücreler steatohepatitte fibrozis gelişiminde anahtar rol oynar (102, 103). Mitokondrial uncoupling protein-2 (UCP-2)'nin mitokondrilerdeki elektron taşıma sisteminde aksamaya, ATP depleksiyonuna ve hepatositte hasarlanmasının kolaylaşmasına sebep olduğu öne sürülmektedir (104).

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 (105).

Steatohepatitte azalmış hücre rejenerasyon kapasitesi de patofizyolojide rol oynamaktadır. Deneysel steatohepatit geliştirilmiş farelerde yağlı hepatositlerin, G1 fazından S fazına geçemedikleri ve rejenerasyonun azaldığı gösterilmiştir (106).

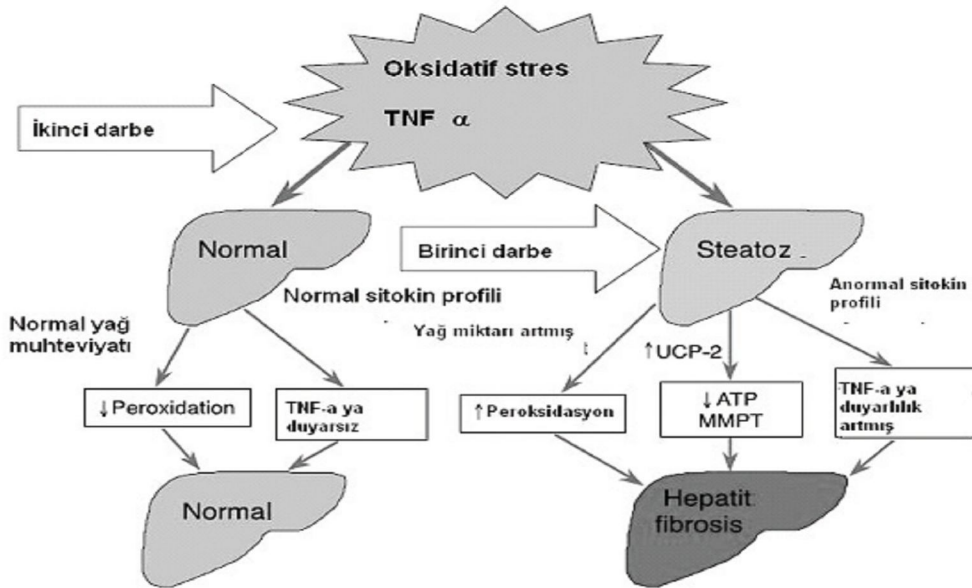
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında oksidatif stres kaynakları içinde CYP2E1 önemlidir. NAYKH patogenezinde CYP2E1; oksidatif stres moleküllerin oluşumu, inflamatuvar hücre aktivasyonu ve inflamatuvar sitokin oluşumuna sebep olmaktadır. Özellikle alkolik karaciğer hasarlanmasında süperoksid oluşumu, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin oluşumunda rol oynamaktadır (107, 108).

Bütün fazla kilo ve yağlı karaciğer bulunan hayvan modellerinde insülin

direncinin dolayısı ile hiperinsülinizm, hiperglisemi, TNF- α 'nın aşırı ekspresyonu ve leptin eksikliği ile kombine olarak bulunmaktadır (109). NAYKH patogenezinde iki darbe hipotezi Şekil 1'de özetlenmiştir.

1.1.1.5.3 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- β hepatik stellat hücreleri aktive ederler. Kupffer hücreleri, TGF- β , TNF- α ve IL-1 sekresyonu ile stellat hücreleri ve fibroblastları aktive eder. NASH'te fibrozis derecesi ile direkt ilişkili olan hepatik stellat hücre aktivasyonu vardır (110, 111). Fibrozis NAYKH'ında inflamasyon ve zedelenmeye karşı normal iyileşme mekanizmasıdır.



Şekil 1. NAYKH/NASH patogenezindeki iki darbe hipotezi (112)

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- β konsantrasyonları saptanmıştır. TGF- β hepatik stellat hücreleri, myofibroblast benzeri hücelere dönüştürerek kollajen sentezini artırır. TGF- β , hem kupffer, hem de stellat hücrelerden salınabilmektedir. Stellat hücrelerden salınan "bağ doku büyüme faktörü olan" CTGF bir diğer büyüme faktörüdür. TNF- α da CTGF salınımını arttırmaktadır (113, 114). Adipoz doku

kaynaklı leptin fibroziste etkili başka bir moleküldür. Leptin yağ akümülyasyonunu ve fibrozisi hızlandırır. Leptin yoksun ob/ob mice’larda leptin verilmesi siroz gelişimine yol açtığı bulunmuştur (115). Anjiotensinojen, norepinefrin ve leptin’de insülin ve glukoz gibi fibrojenik etkilidir (116). Obeziteyi etkileyen faktörler ve insülin direnci direk olarak fibrojeniktir (8, 9).

1.1.1.6 Klinik Özellikler

Hastaların büyük çoğunluğu (%45-100) asemptomatiktir. NAYKH vakaları genellikle karaciğer hastalığı veya diğer nedenlerden dolayı yapılan tetkikler sırasında tesadüfen tanı alır. Bununla beraber bazı hastalarda yorgunluk, kırgınlık ve sağ üst kadranda hassasiyet veya dolgunluk vardır. Hepatomegali en sık fizik muayene bulgusu olup (%75) yaklaşık olarak %25’inde splenomegalide mevcuttur. Alkol öyküsü yoktur. Viral, otoimmün belirteçler ve kronik hepatitin konjenital nedenleri açısından yapılan testler negatiftir (117).

Siroz olmadıkça klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon bulguları olmaz. Çocuklarda akantozis nigrigans görülebilir. Klinik bulgular diğer metabolik sendrom bulgularını da içerir (118).

1.1.1.7. Laboratuvar Verileri

Hastaların çoğunda başka bir sebepten dolayı rutin tetkikleri yapılırken saptanan biyokimyasal testlerdeki anormallik sonucu NAYKH’dan şüphelenilir. En çok saptanan normalin 4 katına kadar çıkabilen serum aspartat amino transferaz (SGOT, AST) ve serum alanin amino transferaz (SGPT, ALT) değerleridir. Fakat normal değerlerde de olabilir. Alkole bağlı karaciğer hastalığının tersine AST /ALT oranı 1’den düşüktür. AST/ALT oranının 3 den fazla olması alkolik karaciğer hastalığı için anlamlı olabilir. Alkalen fosfataz ve gamaglutamil transferaz (GGT) düzeyi hastaların yaklaşık %50’sinde yükselmiştir. GGT değerindeki yükselme karaciğer yağlanması ile koreledir. Bilirubin değerleri genelde normaldir. Hipoalbuminemi ve protrombin zamanında (PTZ) uzama genelde saptanmaz (119). NAYKH’lı hastalarda yükselmiş serum lipid profili ve glukoz konsantrasyonu sık karşılan bir durum olup hastaların %25-75’inde bildirilmiştir (120).

Çalışmalarda NASH’li hastalarda serum ferritin ve serum demirinin yükseldiği belirtilmektedir. Bununla birlikte hepatic demir düzeyi ve demir indeksi genellikle normaldir. NAYKH’ı olan hastalarda hemokromatoz geninin (HFE) heterozigotluğu

yüksek orandadır ve artmış Fe varlığı prognozu kötü etkilemektedir. Bununla birlikte klinik çalışmalarda her hastada olmadığı gösterilmiştir (97).

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 (121).

1.1.1.8. Görüntüleme

Karaciğerde yağlanma ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans (MR) görüntüleme teknikleri ile saptanabilse de şu an için steatoz etiyojisini ve/veya steatoz steatohepatit ayırımı yapacak non-invazif bir metod yoktur. Transaminaz düzeyleri ile histoloji arasındaki zayıf ilişki olduğundan, bu iki durumu ayırt edecek tek yöntem ve altın standart karaciğer biyopsisidir (122). NAYKH spektrumunda, karaciğer biyopsisinde sadece steatozu olanların prognozu en iyi iken, (123) steatohepatit veya daha ileri fibrozu olanlarda prognoz en kötüdür (23, 96, 119, 124).

Beş seride, ortalama 3,5 ile 11 yıl süreyle takip edilen 257 hastanın 54'üne karaciğer biyopsisi yapılmış. Bu hastaların % 28'i progresyon göstermiş, % 59'unda herhangi bir değişiklik olmamışken, % 13'ünde düzelme izlenmiştir (119).

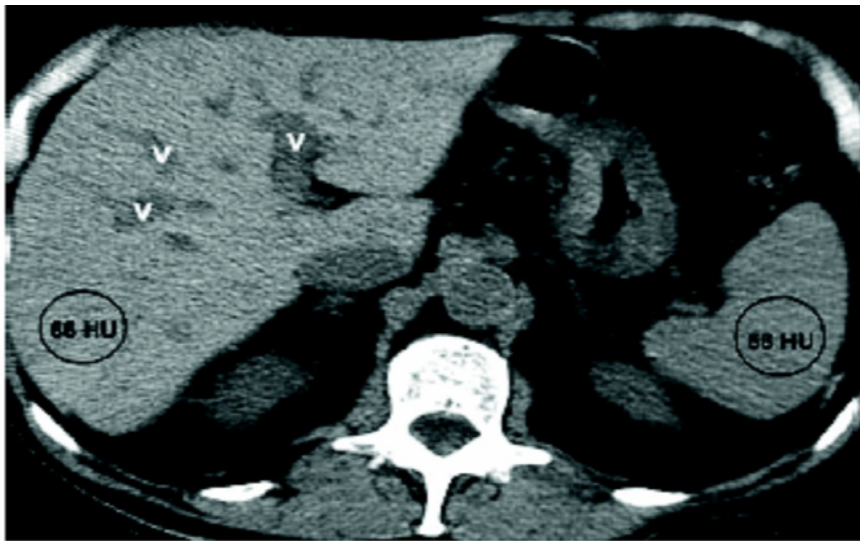
Ultrasonografi incelemesinde; yağlı karaciğerde diffüz bir ekojenite artışı görülür. Normal karaciğerin ekojenitesini renal korteksin veya dalağinkine eşittir veya onların ekojenitesini biraz geçmektedir. İntrahepatik damarlar keskin sınırlıdır ve karaciğerin posterior tarafları iyi bir şekilde görülmektedir. Steatozda USG'nin duyarlılığı %89-95, özgüllüğü %84-93 iken, fibroziste bu oran sırası ile %57-77 ve %84-93 arasında değişmektedir. USG ile yağlı karaciğer, ancak yağ oranı %25-30 ise saptanır (125, 126). USG makul doğrulukta hepatik steatozu tespit edebilir. Steatozu değerlendirmede kullanılan tipik kriterler şunlardır; hepatorenal eko kontrastı, karaciğer parlaklığı, derin zayıflama (posterior ışın) 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 (127).

Bilgisayarlı tomografinin USG' ye benzer tanısal faydası vardır. Kontrastsız BT %30'dan fazla steatozun saptanmasında güvenilirken, daha düşük dereceli steatozun saptanmasında çok daha az güvenilirdir (128). Hepatik steatozu %30'dan fazla olanlarda karaciğer, dalak atenüasyon oranları kullanılarak kontrastsız BT'nin tanısal doğruluğu, spesifite %100 ile sensitivite %82'ye kadar yükseltilebilir (128, 129). Kontrastsız BT'de; normal karaciğerin, dalaktan ve kandan biraz daha fazla atenüasyonu söz konusudur ve intrahepatik damarlar nisbeten hipoatenüe yapılar kadar görülebilir olmaktadır (Şekil 2). Karaciğerin atenüasyonu dalağınkinden en az 10 Haunsfield Unite (HU) daha azsa veya karaciğerin atenüasyonu 40 HU'dan daha azsa yağlı karaciğer tanısı konabilir. Şiddetli karaciğer yağlanması durumlarında intrahepatik damarlar, yağ içeren karaciğer dokusuna göre hiperatenüe olarak görülebilirler. Bu konuda diğer BT kriterleri de savunulmuştur. Örneğin Ricci ve arkadaşları karaciğer-dalak atenüasyon oranını ölçmüşler ve bu oranın 1'den az olmasını yağlı karaciğerin bir göstergesi olarak yorumlamışlardır. Bu grup ayrıca, bu iş için ayrılmış yağ kalibrasyon fantomlarıyla konjuge bir şekilde kontrastsız BT uygulayarak karaciğerdeki yağı da ölçmüşlerdir (130, 131). Kontrast maddeyle zenginleştirilmiş BT'de karaciğer ve dalağın atenüasyon değerlerinin karşılaştırılması yağlı karaciğer tanısı için güvenilir değildir.



Şekil 2. Kontrastsız BT'de karaciğerin normal görünümü

Karaciğer atenüasyonu (66 HU) dalağinkinden (56 HU) hafifçe daha yüksektir ve intrahepatik damarlar (v) karaciğerle karşılaştırıldığında hipoatenüe görünmektedir. Şekil 2’de karaciğerin kontrastsız BT’deki görünümü verilmiştir.

Yağ ve su arasındaki sinyal farklılığı temelinde MR ile nicesel olarak hepatik steatoz hesaplanabilir ve mikroskopik yağ içeriği ile iyi korelasyon gösterir (132). Pahalı olması, implante cihaz taşıyan veya klostrrofobisi olan hastalar da uygulama zorluğu ve demir aşırı yükü olan hastalar da değişen değerleri içermesi bu yöntemi kısıtlayan sebeplerdir (133). MR inceleme sonuçları BT tetkiki görüntüleri ile koreledir. Faz kontrast MR incelemesi ile fibrozis derecesi saptanabilmektedir. Fakat hiçbir noninvazif yöntem inflamasyon hakkında bilgi vermemektedir. Bu tetkiklerin hiçbiri ile steatozis steatohepatit ayrımı yapılamamaktadır (118, 125, 134).

Maalesef uygun ve yeterli biyopsi örnekleri alınabilmesi her zaman bir problem olarak karşımıza çıkmıştır. NAYKH‘ nin 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 (135)

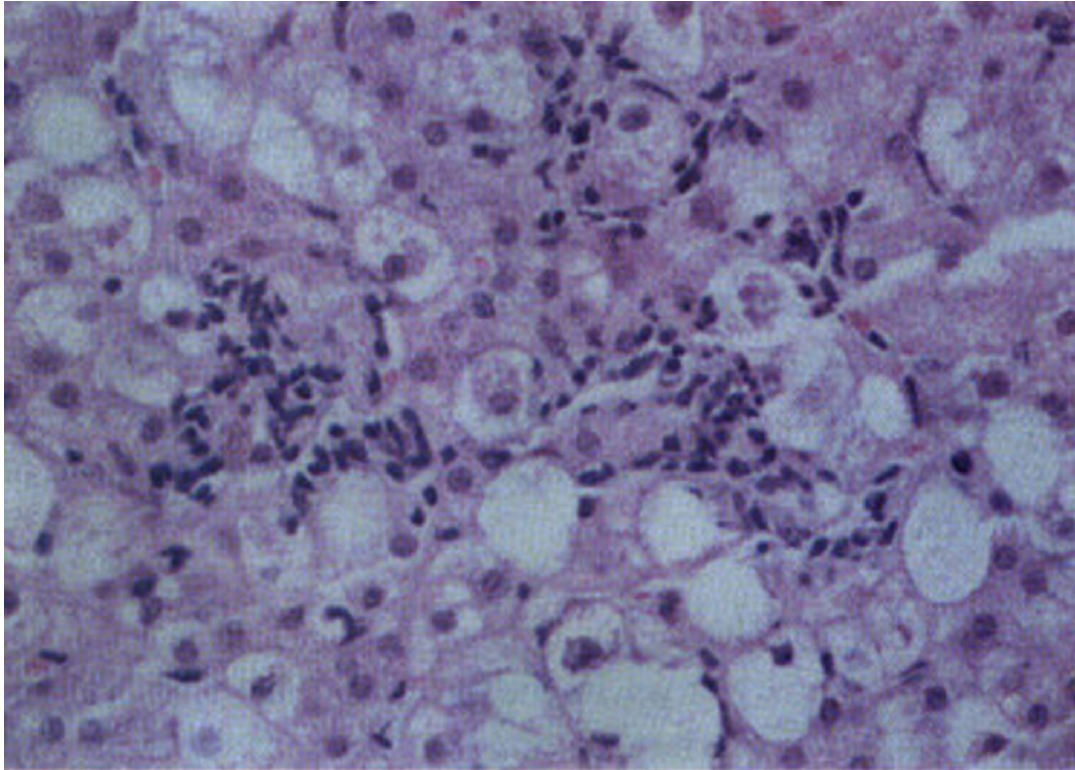
Serum Belirteci	Belirtilen	Bulgular
ROS	Oksidatif stress	Çelişkili sonuçlar: NASH ve artmış ROS düzeyleri arasında çelişki
Leptin	İnsülin direnci	Çelişkili sonuçlar: Bazı çalışmalarda yüksek düzeyler
Adiponektin	İnsülin duyarlılığı	NASH hastalarında daha düşüktür.
Hs-CRP	Sistemik inflamasyon	Çelişkili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

1.1.1.9. Tanıda Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Karaciğer biyopsisi steatohepatiti ve fibrozisi tesbit etmede önemli rolü olduğu için tanıda altın standarttır. 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 (136). Karaciğer biyopsisi, hastalığı evrelendirmek ve prognostik değerlendirme açısından önemlidir. Ayrıca histolojik değerlendirme özellikle olası ilaç hepatotoksitesi, artmış demir depoları veya pozitif oto-antikörlerin eşlik etmesi durumunda diğer karaciğer hastalığını dışlayabilmek için faydalıdır (137). Çalışmamızda NAYKH hastalarının karaciğer biyopsileri Brunt'a göre (69) yapılan grade ve evreleme kullanılarak değerlendirilmiştir. Karaciğerde yağlanma bulgularının histolojik görüntüsü Şekil 3'de verilmiştir.

Hastalığın tedaviye cevabını ve progresyonunu izlemek içinde karaciğer biyopsisi gereklidir (138). Hangi hastalara karaciğer biyopsisi yapılması gerektiği konusu tartışmalıdır ve her hasta için ayrı değerlendirme yapılmalıdır. Ratzui ve arkadaşları biyopsi yapılması gereken hastaları belirleyen BKİ(>28 kg/m²), yaş (>50 yaş), ALT(>2x normal) ve trigliserid (1.7 mmol/4) düzeyi olmak üzere 4 değişkenli bir skor (BAAT skoru) belirlemişler, 0 ve 1 skoru olan hastalarda septal fibrozis gelişmediği, 2 ve üzeri skorların fibrozis riski ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir (45).



Şekil 3. Karaciğerde Yağlanma Bulgularının Histolojik Görüntüsü

Başka araştırmacılar risk faktörlerini morbid obezite (BKİ>35 kg/m²), hipertansiyon, DM, AST/ALT oranını 1'den büyük olması olarak belirleyip 2 veya daha fazla risk faktörünün bulunmasının yüksek riskli olduğunu belirtmişlerdir (139). NASH ve fibrozis gelişimi için riskli hastaların özellikleri Tablo 7'de belirtilmiştir (140).

Tablo 7. NASH ve fibrozis için yüksek riskli hastalar

-
1. Şiddetli obezite (BKİ>35 kg/m²)
 2. İleri yaş (>45 yaş)+ DM/obezite veya AST/ALT oranı >1
 3. Genç yaş(<45 yaş)+DM/obezite veAST/ALT oranı >1
-

1.1.1.10 Tedavi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı için etkili tek bir tedavi yöntemi henüz yoktur. NAYKH'nın tedavisi, hastalıkla ilişkili risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya modifiye edilmesidir. Kilo verme, Hiperlipidemi, hipergliseminin tedavisi ve toksik olan ilaçların bırakılması NAYKH'nın en önemli tedavi yaklaşımıdır (141). Metabolik sendrom varsa, komponentlerine yönelik tedavi yapılmalıdır (142).

1.1.1.10.1 Vücut Kilosunda Azalma

Kilolu hastaların tedavisi düşük yağ, düşük karbonhidrat, yüksek protein içeren dietle kademeli kilo kaybına bağlıdır. Dietle, egzersizle ve gastrik küçültme operasyonlarıyla insülin direncinde belirgin düzelme sağlanır. Biyokimyasal verilerde ve steatozda düzelme kaydedilir. Fakat diğer histolojik bulgular değişkendir. Ayrıca hızlı kilo kaybı periferik yağ dokusundan karaciğere gelen yağ asitlerini arttırarak karaciğer steatozuna ve NASH'na neden olabilir (143-145).

1.1.1.10.2 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'da metabolik, biyokimyasal ve histolojik bozuklukları düzeltilmesinde kullanılabilir (146). Metformin, hepatositlerdeki insülin etkisini güçlendirerek hepatik glukoneogenezi baskılamaktadır. Metforminle farelerde steatozda düzelme gösterilmiştir. Bu etkinin TNF-alfa düzeylerindeki azalma ve dolayısıyla insülin ihtiyacındaki azalma, UCP-2 m-RNA'sın da azalma ile olduğu düşünülmektedir. Coyle ve ark. 3 NASH olan hastada karaciğer enzimlerinde ve histolojide düzelme saptamışlardır. Marchesini ve

ark. 20 steatozlu hastada metforminle karaciğer enzimlerinde ve karaciğer volümünde azalma sağlamışlardır. 14 hasta 4 ay metforminle tedavi edilmiş ve tedavi sonrasında ALT düzeyleri azalmış, insülin duyarlılığı artmış ve karaciğer volümü azalmıştır. Ancak bu ilaç laktik asidoz riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (143-146).

Thiazolidinedione'lar PPAR-gama aktivasyonu üzerinden adipositlerde diferansiyasyon ve insülin duyarlılığını arttırıcı etki gösterirler, TNF-alfa ve serbest yağ asitlerinin serbestleşmesini azaltırlar. 10 hasta 400mg/gün troglitazonla 6ay takip edilmiş; 7 hastada ALT seviyelerinde normalleşme saptanmıştır. Ancak histolojik düzelme görülmemiştir. 30 hasta 2x4mg rosiglutazonla 48 hafta takip edilmiş ve histolojik bulgular, insülin direnci, ALT seviyesinde belirgin düzelme kaydedilmiştir (147). Bir başka çalışmada 64 hasta 4mg rosiglutazon alan, 1000mg metformin alan ve sadece diet uygulanan üç gruba ayrılmıştır. Rosiglutazonla ALT ve insülin direncinde düzelme, metforminle AST seviyesinde düzelme gösterilmiştir (148).

Son günlerde yapılan bir çalışmada 18 nondiyabetik hasta 30mg/gün pioglitazonla 48 hafta takip edilmiş ve ALT seviyelerinde, yağ miktarında, histolojide belirgin düzelme tespit edilmiştir (149). Fakat bu ilaçların uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Ayrıca tiazolidinlerin potansiyel hepatotoksik yan etkileri olması bu ilaçların uzun dönemde NAYKH tedavisinde kullanımlarını sınırlamaktadır (150).

1.1.1.10.3 Lipid Düşürücü Ajanlar

Hiperlipidemi tedavisiyle ilgili araştırmalar da mevcuttur. 46 hasta 600mg/gün gemfibrozil tedavisi verilerek 4 hafta takip edilmiştir. Gemfibrozil trigliserid üretimini azaltırken, VLDL klirensini arttırır. ALT'da anlamlı düşüşler sağlar. Bunun aksine hiperlipidemisi olan 14 hastada 2gr/gün klofibratla 1 yıllık tedavi sonucunda herhangi bir yarar görülmemiştir. Bunlardan başka, 7 hasta atorvastatin tedavisiyle 1 yıl takip edilmiş ve steatozda, nekroinflamatuvar aktivitede, fibroziste gerileme, ALT düzeylerinde minimal iyileşme saptanmıştır (143). Son günlerde yapılan bir çalışmada 44 hasta iki gruba ayrılmış ve normolipidemik olan 17 hastaya ursodeoksikolikasit, hiperlipidemisi olan 27 hastaya 10 mg/gün atorvastatin verilmiştir. Her iki grupta da olmak üzere ancak atorvastatin grubunda daha belirgin transaminazlarda düzelme görülmüştür. Ancak takip biyopsisi alınmamıştır (151).

1.1.1.10.4 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 (152).

E Vitamini: Antioksidan olup, oksidatif stresi ve karaciğer hasarını potansiyel olarak azaltabilir. ALT seviyeleri yüksek obez hastalarla, ALT seviyeleri normal olanlar karşılaştırıldığında serum alfa tokoferol(Vitamin E), askorbik asit ve beta karoten (vitamin A) seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (153).

Biyolojik membranlarda alfa tokoferol güçlü serbest oksijen radikali yakalayıcısıdır. Kardiyovasküler sistemde protektif etkileriyle geniş güvenlik profili vardır. Alfa tokoferolün serum TGF- β 1 düzeylerinde azalmalar sağladığı ortaya koyulmuştur. 11 obez çocukta 400-1200 Ü E vitamini tedavisiyle transaminazlarda düzelme ve karaciğer ekojenitesinde azalma gösterilmiştir. Ancak takipte biyopsiler alınmamıştır (144). Diğer bir çalışmada 16 hastaya 400mg/gün E vitamini verilerek 6 ay takip edilmiş ve biyokimyasal, USG'de düzelme kaydedilmiştir. Histolojik olarak steatozda düzelme olmuş ancak fibroziste düzelme olmamıştır (149). 45 hasta ise 1000mg C vitamini ve 1000 mg E vitamini ile tedavi edilmiş ve 6 ay takip edilmiştir. Fibroziste düzelme saptanmış, inflamasyon ve ALT seviyesinde ise değişiklik olmamıştır (154).

N-Asetil Sistein: Glutatyon öncül ilacı olan N-asetilsistein glutatyon düzeylerini arttırarak oksidatif stresi azaltabilir. 11 hasta N-asetilsisteinle 3 ay takip edilmiş ve aminotransferazlarda düzelme gösterilmiştir (145).

Sitokinler: IL-8, TNF- α ve TGF- β karaciğer hücrelerinde inflamasyon, kolestazis, nekroz ve fibrozise aracılık eder. TNF- α üretiminin veya aktivitesinin engellenmesi ile NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi gelişiminin önlenebileceği düşünülmektedir (155). IL-10, gama interferon gibi anti-inflamatuar ve/veya

antifibrotik diğer sitokinlerin gelecekte NASH tedavisinde kullanım alanı bulabileceği düşünülmektedir (156).

Betain ve trimetil aminoasitler: Metil donörü olarak karaciğerde lipid birikimini engellemektedirler. Betainler VLDL'nin anahtar molekülü olan fosfatidilkolinin oluşumunda da etkilidir. Betainle güçlendirilmiş diet ile karaciğerden lipid uzaklaştırılması sağlanabilmektedir. 10 NASH hastası günlük 20 gr betainle 1 yıl takip edilmiş ve serum transaminazlarda belirgin iyileşmeler sağlanmıştır. Takip sonunda alınan 6 biyopside steatozda, nekroinflamatuvar aktivitede ve fibroziste düzelmeler kaydedilmiştir (143, 144). Ayrıca kolin desteğinde alınan biyopsilerde steatozda gerileme gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada 17 hasta 500 mg/gün probukolla 1 yıl takip edilmiş ve aminotransferazlarda düzelme saptanmıştır (157).

1.1.1.10.5 Hipertansiyon Kontrolü

Anjiyotensin converting enzim, RAS'de merkezi bir rol oynar ve AT-I'i AT-II'ye çevirir. AT-II apoptozis, fibrozis ve inflamasyonda etkili molekülleri regüle eden ve güçlü vazokonstriktör olan kısa yarı ömürlü bir peptiddir (77).

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve ACE inhibitörleri gibi ilaçlar hipertansiyon kontrolünde kullanılabilir. Subkutan ve iç organlardaki yağı anlamlı olarak azaltan AT-II Tip 1 reseptör antagonisti telmisartan, NAYKH tedavisinde kullanılabilen ilaçlardandır (158).

1.1.1.10.6 Hepatoprotektif Ajanlar

Ursodeoksikolik Asit'in (UDCA) immunomodülatör, direkt sitoprotektif (karaciğer hücre membran stabilizasyonu) ve toksik hidrofobik safra tuzlarını safra asidi havuzundan uzaklaştırma özelliği olan bir safra asididir. NASH olan hastalarda UDCA tedavisi ile serum AST, ALT, alkalen fosfataz, GGT seviyelerinin düzeldiği, hepatik steatozun gerilediği gösterilmiş fakat inflamasyon ve fibroziste düzelme olmamıştır (159). Yeni bir çalışmada UDCA ile 2 yıllık tedavinin plesebodan daha iyi olmadığı gösterilmiştir (160). Demir NASH patogenezinde oksidatif stres ve hepatik fibrozis üzerine rol oynar. Diğer taraftan bu hastalarda hiperferritinemi ve hafif demir yüklenmesi sıklıkla bulunur. Bu açıdan demirin azaltılması teorik olarak işe yarayabilir. Yapılan çalışmalarda flebotomi ile demirin azaltılması, NAYKH'da da olumlu sonuçlara yol açtığı bulunmuştur (161).

Tablo 8. NAYKH'da tedavi seçenekleri

İnsülin direnç sendromunun tedavisi

- Kilo kaybı

-İnsülin sensitivitesinin artırılması: Metformin, Thiazolidinedione

- Hiperlipideminin azaltılması

Oksidatif stresin tedavisi

UDCA ile tedavi

Demirin azaltılması

Karaciğer transplantasyonu

1.1.1.11. Doğal Seyir ve Prognoz

Hepatositlerde balonlaşma, mallory cisimcikleri veya fibrozis olmadıkça NAYKH kendini sınırlayabilir ve genellikle benign seyirlidir. Steatoz veya steatozla birlikte non-spesifik inflamasyonu olan hastaların siroza ilerlemesi olası değildir. NASH tanısı için hepatositlerde steatoz, inflamasyon ve balonlaşmanın bulunmasının gerekli olduğu genellikle kabul edilen görüştür. NASH olgularının yaklaşık %20'sinde siroz gelişmektedir. NASH karaciğer hastalığı ile ilgili ölümlerin %5-13'ünden sorumludur. Amiodarone gibi ilaçlar, JMB ve TPN sonucu olan NASH olgularının, daha büyük oksidatif stres ve fibrozise neden olan sitokin salınımının sonucu olarak ilerleyici olmaları daha olasıdır. Amiodaronun sebep olduğu NASH ilaç kesilmesinden sonra devam edebilir (162).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilimdalı polikliniğine 2005–2011 tarihleri arasında başvuran NAYKH tanısı konulan 18 yaşından büyük kadın ve erkek hastalar alındı. Hastalar karaciğer biyopsisi yapılmış NAYKH olguları arasından seçildi.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı için öykü özellikleri, klinik, laboratuvar, radyolojik tanısı için yeterli hastalardan ve histopatolojik inceleme Brunt C2 sınıflamasına göre yapıldı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri şöyleydi:

- 18-65 yaş arası hastalar
- Batın USG’de yağlanma saptanıp sonrasında karaciğer biyopsisi ile yağlanma tanısı alan hastalar
- Diğer karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi (Viral hepatit, otoimmün hepatit, glukoz metabolizma bozuklukları, hemokromatozis, Alfa1 antitripsin eksikliği vs...)
- Etik kurul tarafından onaylanan onam formunu okuyup çalışmaya girmeyi kabul edenler

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.

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Alkol kullanımı,
- Gebelik,
- Belirgin sistemik hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, şiddetli koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon),
- Onkoloji hastası olanlar ve onkolojik tedavi görenler,
- Son 2 ay içinde major operasyon geçirenler,
- Parenteral (PE) nütrisyon alan hastalar,
- Hepatotoksik olabilecek ilaç kullananlar,

Hastalar NAYKH (Grup 1) ve sağlıklı kontrol grubu (Grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 31 hasta NAYKH, 40 sağlıklı kontrol grubu için uygun özellikler yaş ve cinsiyet uyumlu özellikler taşıymaktaydı.

2.2. Yöntemler

2.2.1. Parametrelerin Ölçümü

Her iki grup hastada yaş, cinsiyet, alkol alımı, DM ve hipertansiyon öyküsü açısından irdelendi. Alınma 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 düzeyleri çalışıldı. 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.

Serolojik olarak HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HbcAg, Anti-HCV markerlarına Makro Eliza yöntemi ile anti-delta IgG çalışıldı.

Hastalarda, 12 saatlik açlık sonrasında alınmış kandan çalışılan açlık kan şekeri, insülin düzeyleri kaydedildi. 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. Açlık kan şekeri 110 mg/dl ve üstü olan olgulara en az 10 saatlik açlık sonrası 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. 2. saat kan şekeri 200 mg/dl ve üstü olan hastalar DM, 140-199 mg/dl arası olan hastalar bozulmuş glukoz toleransı (BGT), 140 mg/dl altı olanlar normal olarak kabul edildi.

Açlık kan şekeri 110-126 mg/dl saptananlar bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı aldı.

İnsülin direncini değerlendirmek için Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR) yöntemi kullanıldı. Homeostasis model assessment-IR (HOMA-IR) ile $((\text{açlık insülin(MÜ)} \times \text{açlık kan şekeri-mmol/dl})/22.5))$ ile hesaplandı. Açlık glukozu mg/dl'den mmol/l'ye çevrilmek için 0.0555 ile çarpıldı. İnsülin direnci, HOMA-IR indeksinin $>2,5$ olması olarak kabul edildi.

2.2.2. ACE düzeyi ve ACE gen I/D genotiplemesi

Anjiotensin converting enzim düzeyleri, Enzim immunassay yöntemi ile çalışan, BOSTER Immunoleader (kod No: EK 0557, Wuhan Boster Biological Technology Co. Ltd, CHINA) marka ACE kiti kullanılarak çalışıldı. DNA izolasyonu için alınan K_3 -EDTA'lı kan örneklerinden ticari bir kit (Gen Elute Blood Genomic DNA Kit, Miniprep, 037K6802, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany) kullanılarak kit içeriğine uygun olarak elde edilen genomik DNA'lar ileride PCR'da kullanılmak üzere -80°C 'de saklandı.

Anjiotensin converting enzim I/D gen bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılması için kullanılan primer dizileri: Primer-1 5'CTGGAGACCAC TCCCATCCTTTCT3' ve Primer-2 5'GATGTGGCCATC ACATTCGTCAGAT3'. PZR için 25 μl lik karışım (miks) hazırlandı. Bu PZR karışımı oluşturularak thermocyclerda amplifikasyona bırakıldı. Amplifikasyonda 94°C 'de 2 dakikalık ön denatürasyondan sonra denatürasyon için 94°C 'de 1 dakika, bağlanma için 56°C 'de 1 dakika, sentez için 72°C 'de 2 dakika olacak şekilde 30 döngü ve son uzama aşamasında 72°C 'de 5 dakika olacak şekilde literatürde belirtildiği biçimde yapıldı (163).

Anjiotensin converting enzim I/D polimorfizmini saptamak için, 1X TBE ile hazırlanmış içine etidyum-bromür katılmış %3'lük agaroz jelle 100 bç'lik DNA ladder ile PZR ürünleri boyanarak ekimi yapıldı. 100 Volt 75 mA akımda elektroforez sonrası Ultraviyole (UV) transilluminatörde DNA'ların görüntülenmesi yapıldı. ACE I/D polimorfizmi için heterozigot (I/D) olanlar 190 bç ve 490 bç bölgesinde 2 ayrı bant olarak görülürken, homozigot (I/I) 490, homozigot (D/D) olanlar ise 190 bandında gözlemlendi (163).

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. İki grupların sürekli değişkenlerinin karşılaştırılması için dağılım özelliklerine göre Student-t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. İki den çok bağımsız grup verilerinin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi One Way Anova testi kullanılmış olup, subgrup analizleri Post Hoc testleri, çapraz tablolar için crosstabs, iki değişken arasındaki ilişkinin düzeyini (derecesini-şiddetini-gücünü) ve yönünü belirlemek amacı ile Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. 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. Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı grubu 31, kontrol grubunda 40 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Çalışma grubunun %57.7'si (n=41) erkek, % 42.2'si (n=30) kadındı. NAYKH grubunun % 67.8'i (n=21) erkek, % 32.2'si (n=10) kadın olup kontrol grubunun % 50'si (n=20) erkek, % 50'si (n=20) kadındı. Her iki grubun cinsiyet açısından karşılaştırıldığında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.13).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı grubundaki tüm hastaların yaş aralığı 20-51 arasındaydı ve ortalama yaşları 33.1±7 idi. NAYKH grubunda ortalama yaş 34.3±6.5 (n=31), kontrol grubunda 33.2±6.80 (n=40)'di. NAYKH grubu erkek (n=21) yaş ortalaması 33.4±6.9, kadın (n=10) 36.3 ±5.5 olup kontrol grubu erkek (n=20) yaş ortalaması 34.1±7.2, kadın (n=20) 32.4±6.4 olup her iki grubun erkek ve kadınları yaş ortalaması açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.26, p=0.45). NAYKH grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. NAYKH hastaları ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	NAYKH	KONTROL		
	n=31	n=40		
Cinsiyet (E/K)	21/10	20/20	>0.05	
Ortalama Yaş (Yıl)*	34.3±6.5	33.27±6.8	>0.05	
Vücut Ağırlığı (Kg)*	84.2±13.3	64.6±10.4	<0.001*	
Bel Çevresi (cm)*	99.3±12.2	83.2±9.8	<0.001*	
Boy (cm)*	170.9±9.6	169.2±8.2	>0.05	
VKİ*	28.8±4.4	22.4±2.8	<0.001*	
DM	Var	4	0	<0.019*
	Yok	27	40	
HT	Var	4	0	<0.019*
	Yok	27	40	

*(Ortalama±SD)

3.2.NAYKH hastaları ve Kontrol Grubunun 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, CRP ve AKŞ açısından irdelendi. NAYKH grubunda 23 hastada, sağlıklı kontrol grubunda 35 hastanın HbA1c düzeyleri kaydedildi.

Her iki gruptaki biyokimyasal parametreler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında NAYKH grubunda, kontrol grubuna göre AST, ALT, ALP, GGT, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserit, ferritin, AKŞ, HbA1c, İnsülin ve HOMA-İR düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptandı (AST, ALT, GGT, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserit, AKŞ için $p<0.001$, ALP için $p=0.002$, ferritin için $p=0.04$, HbA1c için $p=0.001$, İnsülin için $p=0.03$, HOMA-İR için $p=0.002$). Diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve sağlıklı kontrol grubu biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

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

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı grubunda ortalama HOMA-İR indeksi 2.7 ± 3.4 ($n=26$) olarak saptandı. Kontrol grubunda ise bu değer 0.8 ± 0.7 ($n=36$)'ydi. Her iki grup ortalama HOMA-İR indeksleri açısından karşılaştırıldığında NAYKH grubunda saptanan ortalama HOMA-İR indeksi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ($p=0.002$) (Tablo 10).

Tablo 10. NAYKH ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

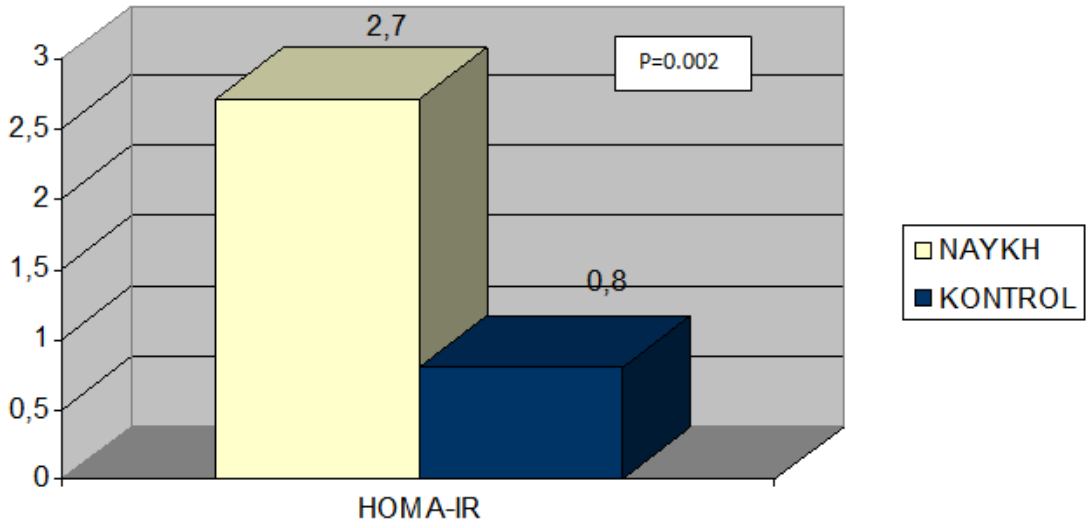
	NAYKH	Kontrol Grubu	P değeri
AST (U/L)	49.35 ± 23.37	24.50± 23.58	<0.001*
ALT (U/L)	73.45 ± 40.41	18.27± 8.31	<0.001*
ALP (U/L)	88.77± 41.89	64.55 ± 18.44	0.002*
GGT (U/L)	97.58 ± 119.88	18.53 ± 8.78	<0.001*
T.Bilirubin(mg/dl)	0.79±0.54	0.58±0.35	0.53
D.Bilirubin(mg/dl)	0.11±0.07	0.43±2.02	0.39
PTZ(sn)	11.91 ± 0.79	11.38± 1.98	0.16
T.protein (g/dl)	7.47± 1.39	7.43 ± 0.42	0.85
Albumin (g/dl)	4.51 ± 0.34	4.52 ± 0.26	0.89
Ferritin (ng/ml)	159.92±124.3(n=25)	86.80±94.58 (n=18)	0.043
Total kol. (mg/dl)	217.00 ± 33.66 (n=30)	164.8 ± 24.47	<0.001*
LDL kol. (mg/dl)	138.36 ± 25.94 (n=30)	101.87± 16.01	<0.001*
HDL kol. (mg/dl)	50.56± 11.11 (n=30)	55.15 ± 11.96	0, 10
VLDLkol. (mg/dl)	34.31 ± 23.69 (n=30)	17.55 ± 7.78	<0.001*
Trigliserit(mg/dl)	171.90± 118.22 (30)	88.32 ± 38.99	<0.001*
HbA1c (%)	5.62± 1.67 (n=23)	4.61 ± 0.34 (n=35)	0.001*
AKŞ (mg/dl)	94.16 ± 30.87 (n=30)	71.82± 11.74 (n=39)	<0.001*
CRP (mg/L)	3.81±1.52 (n=24)	3.71±2.09	>0.05
İnsülin (µIU/ml)	10.60±9.03 (n=26)	5.26±4.63 (n=37)	0.03
ACE (ng/ml)	11.69±1.99	11.52±1.72	0.70

*p≤0.05

Tablo 11. Grupların İnsülin Direnci (HOMA-İR indeksi) Açısından Karşılaştırılması

	NAYKH	Sağlıklı Kontrol	P değeri
HOMA-İR	2.7±3.4 (n=26)	0.8 ± 0.7 (n=36)	P=0.002

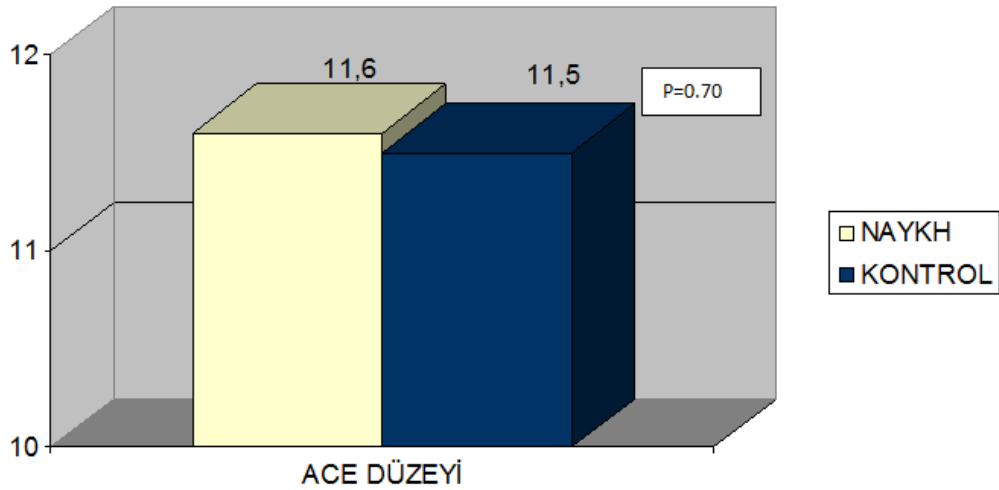
P ≤ 0.05



Şekil 4. Grupların HOMA-IR indeksine göre karşılaştırılması

3.4. Grupların ACE Açısından Karşılaştırılması

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı grubunda ACE düzeyi 11.69 ± 1.99 olup, kontrol grubunda 11.52 ± 1.72 'dir. Her iki grupta ACE düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.70$). Erkeklerde ACE 11.56 ± 1.79 , kadınlarda 11.64 ± 1.95 olup yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.87$) (Şekil 5).



Şekil 5. Grupların ACE açısından karşılaştırılması

3.5. NAYKH grubunda ACE düzeylerinin karşılaştırılması

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı grubunda ACE düzeyi ile AST/ALT, ALT, CRP, VKİ, HOMA-IR düzeylerini karşılaştırdığımızda AST/ALT, ALT, CRP, VKİ açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Fakat HOMA-IR açısından anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 12. NAYKH grubunda ACE düzeyleri ile bazı biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Korelasyon	r değeri	P değeri
ACE-ALT	-0.128	0.49
ACE-CRP	-0.106	0.62
ACE-VKİ	-0.202	0.27
ACE-HOMA-IR	-0.512	0.008*
ACE-AST/ALT-	0.117	0.52

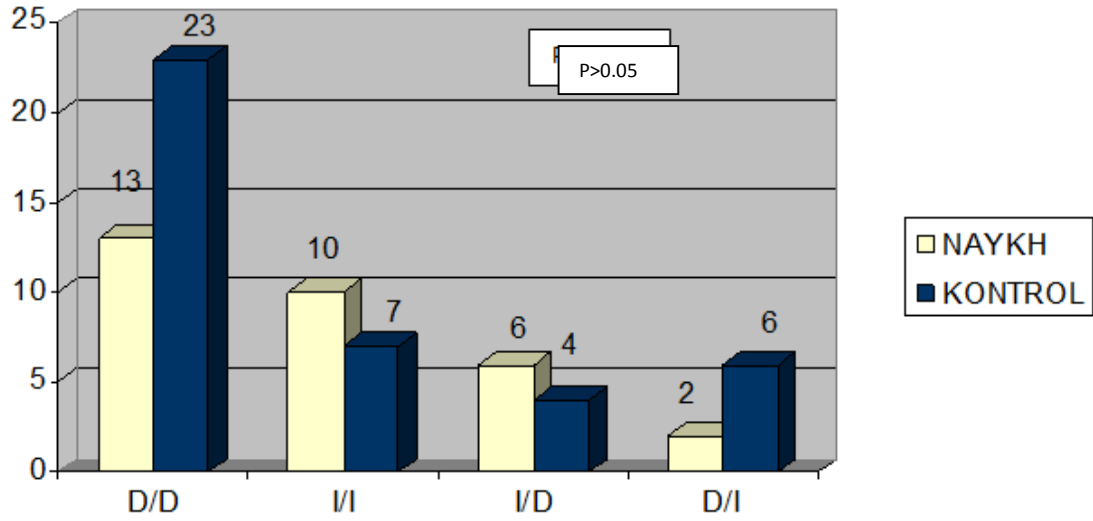
*p<0.05

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı grubunda hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda ACE düzeyleri karşılaştırıldığında hipertansiyonu olmayan hastalarda 11.94 ± 1.90 (n=27), hipertansiyonu olanlarda 12.01 ± 1.96 (n=4) olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.71). NAYKH grubunda DM’u olan ve olmayanlarda ACE düzeyleri kıyaslandığında DM olanlarda 10.18 ± 2.21 (n=4), DM olmayanlarda 11.91 ± 1.90 (n=27) yine anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.10).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı grubunda hiperlipidemisi ve hipertrigliseridemisi olan ve olmayan hastalar ACE düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.21, p=0.88).

3.6. Grupların ACE Gen Polimorfizmi Açısından Karşılaştırılması

Anjiotensin converting enzim gen polimorfizmine bakıldığında NAYKH grubunda D/D homozigot genotipi taşıyan %41.9(n=13), I/I homozigot genotipi taşıyan %32.2 (n=10), D/I heterozigot genotipi taşıyan %6.4 (n=2), I/D heterozigot genotipi taşıyan %19.3 (n=6) tesbit edildi. Kontrol grubunda ise D/D homozigot genotipi taşıyan %57.5 (n=23), I/I homozigot genotipi taşıyan %7.5 (n=7), D/I heterozigot genotipi taşıyan %15 (n=6), I/D heterozigot genotipi taşıyan %10 (n=4) bulundu. Her iki grub için istatistiksel olarak bakıldığında anlamlı bir fark izlenmedi (Şekil 5).



Şekil 5. Grupların ACE gen polimorfizmi açısından karşılaştırılması

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı grubunda D/D homozigot genotipi taşıyan erkek %47.6 (n=10), I/I homozigot genotipi taşıyan erkek %33.3 (n=7), D/I heterozigot genotipi taşıyan erkek %4.8 (n=1), I/D heterozigot genotipi taşıyan erkek %14.3 (n=3) bulundu. Kontrol grubunda ise grubunda D/D homozigot genotipi taşıyan erkek %65 (n=13), I/I homozigot genotipi taşıyan erkek %10 (n=2), D/I heterozigot genotipi taşıyan erkek %10 (n=2), I/D heterozigot genotipi taşıyan erkek %15 (n=3) bulundu.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı grubu D/D homozigot genotipi taşıyan kadın %30 (n=3), I/I homozigot genotipi taşıyan kadın %30 (n=3), D/I heterozigot genotipi taşıyan kadın %10 (n=1), I/D heterozigot genotipi taşıyan kadın %30 (n=3) bulundu. Kontrol grubunda ise D/D homozigot genotipi taşıyan kadın %50 (n=10), I/I homozigot genotipi taşıyan kadın %25 (n=5), D/I heterozigot genotipi taşıyan kadın %20 (n=4), I/D heterozigot genotipi taşıyan kadın %5 (n=1) bulundu. Çalışma grubu ACE gen polimorfizmi olarak 4 gruba ayrılıp ele alındığında cinsiyet açısından farklılık göstermemekteydi (NAYKH için p=0.64, kontrol grubu için p=0.34).

Her iki grup ele alınıp subgrupların yaş ortamlarına bakıldığında D/D homozigot genotipi taşıyan subgrupun ki 33.11 ± 5.92 , I/I homozigot genotipi taşıyan subgrup 35.05 ± 7.95 , D/I heterozigot genotipi taşıyan subgrup 30.12 ± 5.64 , I/D heterozigot genotipi taşıyan subgrup 36.7 ± 6.04 olup yaş ortalamaları açısından fark saptanmadı (p=0.15). Ayrıca biyokimyasal parametreler ACE gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Subgruplar kendi

aralarında ayrı ayrı karşılaştırıldığında D/I heterozigot genotipi taşıyan subgrub ile I/D heterozigot genotipi taşıyan subgrub arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.39). Yine AKŞ açısından subgruplar arasında D/D homozigot sub grubunda 78.1±19.74, I/D heterozigot sub grubun AKŞ'si 97.55±47.46 olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.02). Yine D/I heterozigot sub grubun AKŞ'si 97.55±47.46, I/Dheterozigot sub grub AKŞ'si 72.25±15.86 olup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0.02). Diğer biyokimyasal parametrelerde subgruplar birbirleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır.

3.7. NAYKH grubunun histolojik özelliklerinin ACE düzeyi ve ACE gen polimorfizmine göre karşılaştırılması

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı grubundaki 31 hastanın histopatolojik bulgularının Brunt'a göre grade ve evreleme yapıldığında bu hastaların dağılımı Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. NAYKH grubundaki hastaların brunt'a göre histopatolojik özellikleri

	1	2-3
Grade	15 (%48.38)	16 (%51.6)
Evre	14 (%45.16)	17 (%54.8)

Anjiotensin converting enzim düzeyleri evre açısından karşılaştırıldığında Evre 1; 11.74±1.71, Evre 2-3; 11.5±2.53 olup aralarında evre açısından istatistiksel olarak fark tesbit etmedik (p=0.68). Yine ACE düzeylerine grade açısından baktığımızda grade 1; 11.84±1.26, grade 2-3; 11.55±2.53 tesbit ettik. Grade açısından bakıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.68).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı grubundaki hastalar grade 1 (hafif yağlanma) ve grade 2-3 (orta-ciddi) şeklinde ayrıldı. Bu hastalar evre açısından da evre-1 (başlangıç evre) ve evre 2-3 (orta-ileri evre) şeklinde gruplandırıldı. Grade ve evre 4 hastamız olmadığı için çalışma 2 grade ve evre şeklinde yapıldı.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı grubunun ACE gen polimorfizmine göre grade ve evresine bakıldığında bu hastaların dağılımı Tablo 14 ve Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 14. NAYKH'da ACE Gen Polimorfizminin Grade'e Göre Karşılaştırılması

	GRADE		Toplam
	G1	G2-G3	
D/D	6 (%40)	7 (%43.8)	13
I/I	5 (%33.3)	5 (%31.3)	10
D/I	2 (%13.3)	0 (%0)	2
I/D	2 (%13.3)	4 (%25)	6

Tablo 15. NAYKH'da ACE Gen Polimorfizminin Evre'ye Göre Karşılaştırılması

	EVRE		Toplam
	G1	G2-G3	
D/D	6 (%42)	7 (%41.2)	13
I/I	5 (%35.7)	5 (%29.4)	10
D/I	2 (%7.1)	0 (%5.9)	2
I/D	2 (%14.3)	4 (%23.5)	6

Grade ve Evreye göre NAYKH gubunu ACE gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (grade için $p=0.42$, evre için $p=0.92$).

4. TARTIŞMA

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik önemi genel popülasyonda sık oluşundan ve siroza ilerleme potansiyelinden kaynaklanmaktadır (1, 2).

Visseral obezite, dismetabolik sendrom ve NAYKH/ NASH arasında kuvvetli bir ilişki vardır. NAYKH ve NASH olan hastalarda metabolik sendromun bileşenleri, toplum genelindeki yaygınlığından çok daha fazla bir sıklıkta bulunur. Angulo ve ark. (164) 144 NAYKH'li olguyu kapsayan araştırmalarında DM %28, obezite %60 ve hiperlipidemi %27 sıklıkla bildirilmiştir. Matteoni ve ark. (165) çalışmalarında ise 132 NAYKH'li olgularının %33'ünün DM, %70'inin obez ve %92'sinin hiperlipidemisi olduğu bildirilmiştir. NASH'li ve basit steatozlu hastalardan oluşan 30 NAYKH olan olgudan oluşan başka bir araştırmada ise; obezite sıklığı %80, DM sıklığı %33, hiperlipidemi sıklığı %80 ve hipertansiyon görülme sıklığı %50 olarak saptanmıştır (166). Obezite ve beraberinde insülin direnci, hiperlipidemi ve artmış TNF-alfa düzeyi, steatoz ve daha fazla hepatosit zedelenmesine sebep olmaktadır. Fibrozis NAYKH'nda inflamasyon zedelenmeye karşı normal iyileşme mekanizmasıdır. NASH hastalarında obezite tek başına fibrozisin ilerlemesine sebep olur (167). Obeziteyi etkileyen faktörler ve insülin direncide fibrojeniktir (8, 9). NAYKH patogenezinde insülin direnci ve inflamatuvar faktörlerin rolü birçok çalışmada gösterilmiştir (3). Serbest oksijen radikalleri sonucu oluşan oksidatif stres stellat hücre aktivasyonu için major ve kritik bir risk faktörüdür. Stellat hücre aktivasyonu karaciğer fibrozisini indükler (168).

Yağ dokusundan çeşitli hormonlar (leptin, resistin, adiponektin), nörotransmitterler (nöradrenalin, AT-II, PAI-1) ve proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa ve IL-6) salgılanır (5, 6). AT, norepinefrin ve leptin'de insülin ve glukoz gibi fibrojenik etkilidir (6). RAAS adipoz dokuda vardır ve özellikle visseral-omental yağ dokusunda daha zengin bir yerleşimi vardır. RAAS aktivitesi obezite derecesi ile korelasyon gösterir. RAAS'nin aktif oluşu IL-6 salgılanmasını ve oksidatif stresi artırır. Adiponektin salınmasını azaltır. IL-6, CRP yapımının da en güçlü uyarandır (16).

Kan basıncı ile vücut su dengesinin düzenlenmesinde bir endokrin sistem olarak bilinen RAS, çeşitli dokularda normal fizyolojik süreçlerde mediatördür (169). RAS'nin hücre büyümesi, inflamasyon, oksidatif stres ve fibrozisin düzenlenmesi

yoluyla kronik inflamasyon sırasında karaciğer, böbrek, kalp, akciğer fibroziside içeren birçok hastalığın patogenezinde rol aldığı söylenir (170). RAS'deki anahtar enzim ACE'dir ve ACE geni ile kodlanır. ACE geni kromozom 17q23'de kodlanmış tek bir gendir. Farklı fenotipik ve fonksiyonel özelliklere sahip ACE genlerini kodlayan bir seri lokus tanımlanmıştır (19, 20). ACE AT-I'in güçlü vazokonstriktör AT-II'ye dönüşümünde santral rol oynar. AT-II stellat hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eder ve extraselüler matrix proteinlerinin sentezini artırır (171, 172). ACE geninin DD allelinin AT-II, insülin direnci, sistemik hipertansiyon, aterosklerozis, koroner arter hastalığı, diyabetik nefropatinin progresyonunda serum düzeylerinin artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (168). ACE D/D genotipinin 16. exonundaki delesyon tipi polimorfizm artmış hücresel ve serum ACE düzeyleri ile ilişkilidir (173). Artmış ACE aktivitesi farklı hastalıklarda karaciğer fibrozisine neden olan, artmış AT-II düzeyine neden olabilir. Çalışmamızda NAYKH'da ACE düzeyi ve ACE gen polimorfizminin histolojik, klinik etkisi ve hastalığın progresyonunda etkisi olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda hasta ve kontrol sayısının az olması karşılaştırmalarda bizi kısıtladı.

Çalışmamızda NAYKH grubunda ACE düzeyi 11.69 ± 1.99 olup, kontrol grubunda 11.52 ± 1.72 'dir. Her iki grupta ACE düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.70$). Histopatolojik olarak NAYKH grubunda evre 1 ile evre 2-3 ACE düzeyi açısından karşılaştırıldığında evre 1; 11.72 ± 1.71 , evre 2-3; 11.67 ± 2.24 bulunup grade açısından bakıldığında grade 1; 11.84 ± 1.26 , grade 2-3; 11.55 ± 2.53 tesbit edilip aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (evre için $p=0.94$, grade için $p=0.68$). Böylece ACE düzeyi ile klinik arasında bir korelasyon saptayamadık. Son zamanlarda Nagashio ve ark. (174) deneysel hayvanlarda ACE'nin direkt pankreatik fibrozisi etkilediğini bildirilmişlerdir. Ayrıca ACE inhibitörlerinin hayvan modellerinde pankreatik fibrozisi azalttığını ileri sürmüşlerdir.

Anjiyotensin converting enzim gen polimorfizmi açısından bakıldığında NAYKH grubunda D/D homozigot genotipi taşıyan %41.9 ($n=13$), I/I homozigot genotipi taşıyan %32.2 ($n=10$), D/I heterozigot genotipi taşıyan %6.4 ($n=2$), I/D heterozigot genotipi taşıyan %19.3 ($n=6$) tesbit edildi. Kontrol grubunda ise D/D homozigot genotipi taşıyan %57.5 ($n=23$), I/I homozigot genotipi taşıyan %7.5 ($n=7$), D/I heterozigot genotipi taşıyan %15 ($n=6$), I/D heterozigot genotipi taşıyan

%10 (n=4) bulundu. Her iki gruba istatistiksel olarak bakıldığında anlamlı bir fark izlenmedi.

Coto ve ark. (175) özefageal varis riski olan alkolik sirozlu hastalarda ACE varyasyonu ile ilgili yaptıkları bir çalışmada 95 özefageal varisi olan, 50 varisi olmayan hasta grubunu ACE gen polimorfizmi açısından karşılaştırdığında I/I ve D/I taşıyıcılığının daha yüksek olduğunu saptamışlardır (p=0.013).

Oruç ve ark. (176) 52 Primer Biliyer Siroz (PBS) hastası, 98 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında D allel sıklığı PBS olgularında % 54, kontrollerde %55 olarak saptanmışlar. ACE genotipiyle klinik bulgular arasında korelasyon bulamamışlar ve ACE genotipleri ve allel sıklığını arasında fark izlememişlerdir. ACE gen insersiyon/delesyon polimorfizmi varlığının PBS gelişimine ve ilerlemesine katkısı olmadığı sonucuna varmışlar. Bu sonuçlar sistemik RAS'ne rağmen kronik karaciğer hastalıklarında lokal RAS'in önemli faktör olduğunu göstermiştir. Yine Oruç ve ark. (177) 51 familial pankreatitli, 104 sporadik kronik pankreatit ve 163 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında, farklı genotipli hastalar karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun sonucunda kronik pankreatit patogenezi ve progresyonuna ACE gen polimorfizminin önemli bir katkıda bulunmadığı sonucuna varmışlardır. RAS sisteminin pankreatik ekzokrin ve endokrin fonksiyonların regülasyonunda önemli rol oynadığı görülmüştür. Her ne kadar RAS sistemi pankreatik inflamasyon ve fibrozis gelişiminde rol oynuyor görülsede, ACE I/D polimorfizmi kronik pankreatit progresyon ve patogenezinde dominant rol oynamadığı sonucuna varmışlardır.

Saibeni ve ark. (178) 232 İnflamatuar Barsak Hastalığı (İBH) (124 Ülseratif Kolit, 108 Crohn hastalığı) ve 99 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada ACE I/D gen polimorfizmini İBH'nda araştırmışlar ve ACE I/D polimorfizminin İBH ile ilişkili olmadığı fakat Ülseratif Kolitli D alleli taşıyanlarda ekstraintestinal tutulumu sıklığının arttığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak fibrozis ile ilişkili olduğu düşünülmüş olan ACE I/D gen polimorfizmi temelinde fibrozis olan farklı hastalık gruplarında çelişkili sonuçlar göstermiştir.

Güçlü ve ark. (179) 59 NAYKH ve 143 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada NAYKH grubunda DD genotip frekansı % 86,4; ID genotip frekansı %5,1 ve II frekansı ise %8,5 bulundu. D/D her ne kadar yüksek bulunsada NAYKH'da fibrozis

ile ilişkisi bulunamamıştır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda hastalığın kadınlarda daha baskın olduğu düşünülse de son veriler erkeklerde daha sık görüldüğünü göstermektedir (180). Çalışmamızda %57.7'si (n=41) erkek, %42.2'si (n=30) kadındı. NAYKH grubunda %67.8'i (n=21) erkek, %32.2'si (n=11) kadın olup kontrol grubunda ise %50'si (n=20) erkek, %50'si (n=20) kadındı. Her iki grubun cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.13). ACE düzeyi açısından bakıldığında erkeklerde ACE 11.56 ± 1.79 , kadınlarda 11.64 ± 1.95 olup yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.87). NAYKH grubunda D/D homozigot genotipi taşıyan erkek %47.6 (n=10), I/I homozigot genotipi taşıyan erkek %33.3 (n=7), D/I heterozigot genotipi taşıyan erkek %4.8 (n=1), I/D heterozigot genotipi taşıyan erkek %14.3 (n=3) saptandı. Kontrol grubunda ise D/D homozigot genotipi taşıyan erkek %65 (n=13), I/I homozigot genotipi taşıyan erkek %10 (n=2), D/I heterozigot genotipi taşıyan erkek %10 (n=2), I/D heterozigot genotipi taşıyan erkek %15 (n=3) olarak tesbit ettik. NAYKH grubu D/D homozigot genotipi taşıyan kadın %30 (n=3), I/I homozigot genotipi taşıyan kadın %30 (n=3), D/I heterozigot genotipi taşıyan kadın %10 (n=1), I/D heterozigot genotipi taşıyan kadın %30 (n=3) saptandı. Kontrol grubunda ise D/D homozigot genotipi taşıyan kadın %50 (n=10), I/I homozigot genotipi taşıyan kadın %25 (n=5), D/I heterozigot genotipi taşıyan kadın %20 (n=4), I/D heterozigot genotipi taşıyan kadın %5 (n=1) saptandı. Çalışma grubu ACE gen polimorfizmi olarak 4 gruba ayrılıp ele alındığında cinsiyet açısından farklılık göstermemekteydi (NAYKH için p=0.64, kontrol grubu için p=0.34).

Fabris ve ark. (181) kronik hepatit C'li hastalarda ACE genotip sıklığını kadınlarda eşit oranda, erkeklerde kadınlara oranla yüksek D/D genotipi, düşük I/D genotipi gözlemlemişlerdir. Çalışmalarında ACE I/D polimorfizminin etkilerinin hipertansiyon ve Miyokard İnfarktüsü hastalarda cinsiyet ilgili olduğunu belirtmişlerdir ve bundan dolayı kronik karaciğer hastalığında cinsiyetin güçlü etkisi olmasının şaşırtıcı olmadığı kanaatine varmışlardır. Sonuç olarak RAS stimülasyon ve inhibisyon cevabında cinsiyet ilişkisi arasındaki tutarsızlık açıkça tanımlanmıştır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı çocukluk çağında dahi görülebilse de, hastalık tipik olarak hayatın 4. ve 5. dekadında ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda

tüm hastaların yaş aralığı 20-51 arasında ve ortalama yaşları 33.1 ± 7 ' idi. NAYKH grubunda ortalama yaş 34.3 ± 6.5 (n=31), kontrol grubunda 33.2 ± 6.80 (n=40)' di. NAYKH grubu erkek (n=21) yaş ortalaması 33.4 ± 6.9 , kadın (n=10) 36.3 ± 5.5 olup kontrol grubu erkek (n=20) yaş ortalaması 34.1 ± 7.2 , kadın (n=20) 32.4 ± 6.4 olup her iki grup erkek ve kadınları yaş ortalaması açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.26, p=0.45). Ayrıca her iki grubun ACE genotipleri subgrup yaş ortalamalarına bakıldığında D/D homozigot genotipi taşıyan subgrupun ki 33.11 ± 5.92 , I/I homozigot genotipi taşıyan subgrup 35.05 ± 7.95 , D/I heterozigot genotipi taşıyan subgrup 30.12 ± 5.64 , I/D heterozigot genotipi taşıyan subgrup 36.7 ± 6.04 olup yaş ortalamaları açısından fark saptanmadı (p=0.15). Oruç ve ark. (176) 52 biyopsi ile doğrulanmış PBS hastası ve 98 kontrol grubunda ACE I/D polimorfizmini inceledikleri çalışmada yaş ortalaması 58.2 ± 7.6 , kontrol grubunda 67.06 ± 9.96 bulunmuş. Kontrol grubunun yaş ortalaması önemli derecede yüksek tesbit edilmiştir (p<0.01). Her ne kadar kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı PBS' lu hastalardan farklı olsada ACE I/D polimorfizminin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği tesbit edilmiştir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile birlikteliği en fazla olan durum obezitedir. Fazla kilolu (VKİ>30) kişilerin yaklaşık olarak %60-90' nda karaciğer yağlanması mevcuttur. Özellikle abdominal obezitenin NAYKH ile ilişkisi güçlüdür (44). NAYKH' da ise obezite görülme sıklığı %30-90 arasında bildirilmektedir (86). İlimizde yapılmış bir çalışmada, NAYKH vakalarının ortalama VKİ 28.8 ± 3.2 olarak bulunmuştur (182). Çalışmamızda NAYKH grubunun VKİ' si 28.8 ± 4.4 , kontrol grubunun VKİ' si 22.4 ± 2.8 tesbit edildi. Gruplar arası anlamlı farklılık saptandı (p<0.01). Buradan yola çıkarak obez kişilerde NAYKH daha sık görülür diyebiliriz. Ancak asıl önemli olan soru ACE gen polimorfizminin obezite ile ilişkisi ve fibrozise ilerlemede önemli bir belirteç olup olmadığıdır. Bu amaçla NAYKH grubunda ACE düzeyi ile VKİ düzeylerini karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.27) ve NAYKH olgularının fibrozis evreleri ve yağlanma dereceleri gruplara ayrılarak ACE gen polimorfizmi, VKİ ve bel çevreleri açısından da karşılaştırıldı. VKİ açısından D/D 99.28 ± 9.71 , I/I 98.07 ± 13.26 , D/I 99.00 ± 1.41 , I/D 101.14 ± 15.41 , BÇ açısından D/D 28.12 ± 3.55 , I/I 28.29 ± 2.79 , D/I 31.11 ± 8.92 , I/D 30.31 ± 6.44 tesbit edilip sonuçta subgruplar arasında VKİ ve bel çevreleri açısından

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (bel çevresi $p=0.96$, VKİ $p=0.58$).

Fabris ve ark. (181) yaptığı çalışmada ACE polimorfizminin VKİ ile ilişkisi araştırıldı ve D alleli taşıyıcılarında yüksek VKİ ilişkisi, erkeklerde abdominal obezite bulunmuştur. Transplant sonrası ilk yıl kilo alımı D/D genotipi taşıyanlarda, I/I genotipi taşıyıcılarına göre daha yüksek ilişkili bulunmuştur. Fabris ve ark. çalışmalarında I/I genotipi taşıyan kadınlarda düşük VKİ düzeyi bulmuşlardır. Literatürdeki birçok çalışma obezitenin fibrotik progresyonda bir risk faktörü olduğunu savunmaktadır (49, 130, 138, 183).

Histopatolojik olarak NAYKH grubu; evre 1 ile evre 2-3 VKİ yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu ($p=0.020$). Yine grade açısından karşılaştırıldığında da fark bulunmadı. NAYKH aslında genel obeziteden ziyade insülin direnci ile güçlü korelasyonu bulunan abdominal (santral) obezite ile birliktelik gösterir. DM ve santral obezite birlikteliği fibrosize gidiş için ciddi bir risk oluşturur (130). Çalışmadan çıkan bulgular ışığında obezitenin hepatik steatoz için bir risk faktörü olabileceği ancak ACE gen polimorfizmine göre ele alındığında fibrozise gidişte tek başına ciddi bir risk faktörü olarak değerlendirilmemesi sonucuna varılmıştır.

Diyabet tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Türkiye’de erişkinlerdeki DM sıklığının yaklaşık olarak %7.2 olduğu düşünülmektedir (42). 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 (38, 184). Ayrıca DM’nin NAYKH’de fibrozis için güçlü bağımsız bir gösterge olduğu ve çoğu ileri fibrozisi olan hastanın diyabetik olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (49). Örneğin Haukland ve ark. (131) 88 hastalık bir çalışmada anormal glukoz toleransının fibrozisi bağımsız bir şekilde öngörebildiği sonucuna varmışlardır. Burdan yola çıkarak bizim çalışmamızda NAYKH’da DM %12.9 (n=4) olup, kontrol grubunda %0’dır. Çalışmamızda NAYKH grubunda bozulmuş açlık glukozu (BAG) %19.3, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) %16.4 saptadık. Öncelikle NAYKH ve kontrol grubundaki hastaların ACE gen polimorfizmlerine göre DM sıklığı ve ortalama AKŞ düzeyleri karşılaştırıldığında D/Dsubgrununun AKŞ 78.1 ± 19.74 , I/D subgrubu AKŞ

97.55±47.46 olup aralarında anlamlı bir fark bulunurken (p=0.26), D/I subgrubu ile I/D arasında da fark saptanmış olup (p=0.28) tüm subgruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında DM ve AKŞ açısından subgruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı (DM için p=0.91, AKŞ için p=0.97)). Bu sonuç DM ve AKŞ'nin ACE gen polimorfizmine göre fibrozis ve yağlanma derecesini etkilemediği şeklinde yorumlanabilir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı patogenezinde üzerinde en fazla durulan insülin direncini değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemlerden çalışmalarda genellikle HOMA-İR indeksi kullanılır (185). Çalışmalarda NAYKH'de insülin direncinin normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir. Örneğin bu çalışmaya VKİ değerleri açısından benzerlik gösteren Siqueira ve ark. (186) klinik ve histolojik olarak NAYKH olup, ortalama VKİ 28±3,5 olan 64 hasta ile yaptığı çalışmada, hastaların ortalama HOMA-İR değerini 2,7±1,7 bulmuşlardır. Marchesini ve ark. (97) 46 hastalık kontrollü çalışmasında ise, NAYKH'de ortalama HOMA-İR değerini, kontrol grubunda 1,8±0,6 (0,9-2,4), hasta grubunda ise 3,3±1,0 (2,2-5,6) bulmuşlardır. Bu çalışma sonucunda çıkan ortalama HOMA-İR değerleri diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Willner ve ark. (187) ise NASH'lı 90 hastanın %85'inde insülin direnci saptamışlardır. Bu çalışmada HOMA-İR>2.5 olması insülin direnci olarak kabul edildi.

Çalışmamızda NAYKH grubunda HOMA-İR 2.7±3.4, kontrol grubunda 0.8±0.7 tesbit edilmiş olup, NAYKH ve kontrol grubu HOMA-İR açısından karşılaştırıldığında 2 grub arasında anlamlı bir fark tesbit edildi (p=0.002). ACE düzeyi ile VKİ, HOMA-İR karşılaştırdığımızda VKİ ile anlamlı fark saptanmazken (p=0.27), HOMA-İR için anlamlı bir farklılık saptandı (p=0.008). Ayrıca tüm gruplar ACE gen polimorfizmlerine göre ayrılıp HOMA-İR açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (NAYKH için p=0.43, kontrol için p=0.98). Buradan da HOMA-İR'in NAYKH grubunda yüksek olduğu ve insülin direnci arttıkça ACE düzeylerinin arttığı ve yağlanma, fibrozise gidişte önemli bir faktör olduğu fakat ACE gen polimorfizmleri açısından bakıldığında subgruplar arası önemli bir faktör olmadığı görüşüne vardık.

Hiperlipidemili hastalarda NAYKH normal popülasyona göre 5-6 kat artmıştır (188). Literatürde NAYKH'de hiperlipidemi sıklığı değişik çalışmalarda %20–92

olarak bildirilmektedir (39). Hipertrigliserideminin özellikle NAYKH'in patogenezi ile ilgili olduğu, hipertrigliseridemi tedavisi ile karaciğer testlerinin düzeldiği bildirilmiştir (2, 69, 179, 189). Son bulguların ışığında, NAYKH primer bir karaciğer patolojisinden çok metabolik sendromun bir parçası olma konumundadır (190).

Çalışmamızda her iki grubun total kolesterol, LDL, VLDL, HDL, TG açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Yine her iki grubun ACE gen polimorfizmlerine göre total kolesterol, LDL, VLDL, HDL, TG açısından karşılaştırdığımızda subgruplar arası anlamlı bir farklılık saptanmadı. NAYKH grubu ACE gen polimorfizmlerine ayrılarak HL ve hipertrigliseridemi açısından karşılaştırıldığında subgruplar arası anlamlı bir farklılık bulunmadı (hiperlipidemi için $p = 0.44$, hipertrigliseridemi için $p = 0.76$). Fabris ve ark. (180) yaptığı çalışmada ACE polimorfizmi ve VKİ artışının kan lipid konsantrasyonunu modüle ettiği söylenir. Farklı medikal şartlarda D/D genotipi, artmış LDL ve TG düzeyi ile ilişkili iken tersine bu polimorfizm erkeklerde düşük HDL konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bundan dolayı daha önceden bilindiği gibi artmış VKİ'inin hiperlipidemiye yol açabileceği bilinmektedir ve bu ilişkinin cinsiyet ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Burdan yola çıkarak çalışmamızda NAYKH grubundaki hastalar fibrozis evresi ve yağlanma derecesi (grade) açısından da gruplara ayrıldı ve ortalama lipid parametreleri açısından karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel olarak lipid parametrelerinin hastaların grade ve evrelerine göre karşılaştırılmasında anlamlılık saptanmadı.

Jaskiewicz ve ark. (191) 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. (44) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise steatoz ciddiyetinin serum ALT, AST ve GGT seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Seppala-Lindroos ve ark. (192) hepatik yağ miktarının açlık hiperinsülinemisi, hipertrigliseridemi, düşük HDL, sistolik HT ve ALT yüksekliği ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda ACE düzeyi ile AST/ALT, ALT, CRP düzeyleri karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık saptanmadı (AST/ALT için $p = 0.52$, ALT için $p = 0.49$, CRP için $p = 0.62$). NAYKH grubundaki hastalar ACE gen polimorfizmine göre gruplara ayrılarak

fibrozis evresi ve yağlanma derecesi (grade), ortalama karaciğer fonksiyon testleri açısından karşılaştırıldığında subgruplar arasında fark saptanmadı.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı hipertansiyonu da kapsayan metabolik sendrom ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklarla çok sıkı bir birliktelik gösterir (193). Çalışmamızda hipertansiyon olan NAYKH %12.9, olmayan %87.09 olup kontrol grubunda hipertansiyon bulunmamaktadır. Hipertansiyonu olanlar ACE düzeyi açısından karşılaştırıldığında hipertansiyonu olanlar için ACE 12.01 ± 6.96 , olmayanlar için 11.94 ± 1.9 olup aralarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0.71$). Yine NAYKH'na ACE gen polimorfizmleri açısından bakıldığında hipertansiyon olan D/D subgrubu %6.45 (n=2), I/I subgrubu %3.22 (n=1), D/I subgrubu %0 (n=0), I/D subgrubu %3.22 (n=1) saptanmış olup kendi aralarında karşılaştırıldığında fark saptanmadı ($p=0.91$). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ACE inhibitörleri ve ARB'ler AT-II düzeyini azaltarak ve AT-II'nin spesifik reseptörü olan AT-I'e bağlanmasını engelleyerek başlama oranlarını düşürerek, AT-II'nin vazokonstriktör etkisini azaltarak, damar direncinde azalmaya neden olur. Hepatik stellat hücreleri aktive eden çok güçlü fibrojenik moleküllerden biri olarak kabul edilen AT-II, kronik karaciğer hastalıklarında ekstraselüler matriks depolanması, miyofibroblast proliferasyonu ve kontraksiyonu, inflamatuvar sitokin salınımını teşvik eder (194).

Fabris ve ark. (181) kronik hepatit C' li hastalarda klinik ve histolojik korelasyona ACE I/D gen polimorfizminin etkisini araştırmışlar. Seçilmiş sirotik hastalarda AT-II tip 1 reseptörünün farmakolojik inhibisyonu ile portal basınç düşüşünün karaciğerdeki fibrojenetik aktivite ile ilişkisi mümkün olabileceği belirtilmişler. Her ne kadar histolojik düzelmenin herhangi bir kanıtı olmasada, Kr. HCV ile ilişkili 2 küçük çalışmada losartan ve perindopril tedavisinin bazı faydalı etkileri bildirilmiştir. Ayrıca karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit C tekrarlayan hastalarda, retrospektif bir çalışmada greft fibrozisinin progresyonuna AT-II bloke edici ajanların faydalı etkisi gösterilmiştir. Böylece kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda antifibrotik rol oynayabilen RAS inhibitörleri özellikle immün kompetan kişilerde bundan uzak olduğu kanıtlanmıştır. Deneysel datalar arası farklılık cinsiyete bağımlı değişmektedir.

Bu çalışmada her iki grubta ACE düzeyleri açısından fark saptanmadı. Yine NAYKH'lığı etyolojisi ve progresyonu ile ilişkili faktörlerde (yaş, cinsiyet, DM, VKİ, hiperlipidemi) ACE açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmazken sadece HOMA-IR ile ACE açısından anlamlı bir farklılık saptandı. Bu alışmada NAYKH'da ACE düzeyi ve ACE gen polimorfizminin fibrozis üzerine etkisi araştırıldı ve gen polimorfizleri arasında klinik, biyokimyasal ve histopatolojik bir fark tesbit edilmedi.

5. KAYNAKLAR

1. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, Brien, PE. Nonalcoholic fatty liver disease Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647-54.
2. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27-41.
3. Cortez-Pinto H, Camilo ME. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 1089-104.
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
5. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 303-6.
6. Chalidakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev PI. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1023-1031.
7. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Gardner DG, Shoback D, (ed) *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 677-680.
8. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
9. Day CP, Genes or environment to determine alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1021-1028.
10. Stephan CM, Bailey ST, Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.

11. Ikejima KY, Takei Y, Honda H. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 1399-1410.
12. Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology* 2002; 35: 762-771.
13. Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, Yoshida S. Bezafibrate for tamoxifen induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999; 353: 1802.
14. Powell E, 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; 11: 74-80.
15. Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli T, Torbenson M, et al. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters *Gut* 2004; 53: 438-445.
16. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4-12.
17. Stroth U, Unger T. The renin-angiotensin system and its receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 21-43.
18. Liu J, Gong H, Zhang Z. Effect of angiotensin II and angiotensin II type 1 receptor antagonist on the proliferation, contraction and collagen synthesis in rat hepatic stellate cells. *Chin Med J* 2008; 121: 161-165.
19. Warner FJ, Lubel JS, McCaughan GW. Liver fibrosis: a balance of ACEs? *Clin Sci* 2007; 113: 109-118.
20. Van den Eijnden-Schrauwen Y, Kooistra T, de Vries RE, Emeis JJ. Studies on the acute release of tissue-type plasminogen activator from human endothelial cells in vitro and in rats in vivo: evidence for a dynamic storage pool. *Blood* 1995; 85: 3510-3517.
21. Zhu X, Bouzekri N, Southam L, Cooper R, Adeyemo A, McKenzie CA, et al. Linkage and association analysis of angiotensin I-converting enzyme (ACE)-gene

- polymorphisms with ACE concentration and blood pressure. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1139-1148.
22. Miller JA, Scholey JW. The impact of renin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 101-106.
 23. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387-1388.
 24. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-1346.
 25. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.
 26. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; 23: 1025-1029.
 27. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.
 28. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467-1476.
 29. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 184-195.
 30. Peters RL, Gay T, Reynolds TB. Post-jejunoileal-bypass hepatic disease. Its similarity to alcoholic hepatic disease. *Am J Clin Pathol* 1975; 63: 318-331.

31. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979; 67: 811-816.
32. Malnick SD, Beergabel M, Knobler H. Non-alcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *QJM* 2003; 96: 699-709.
33. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 17-26.
34. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 733-739.
35. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 99-112.
36. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 186-190.
37. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-45.
38. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
39. Lee RG. Non alcoholic steatohepatitis. *Hum Pathol* 1989; 20: 594-598.
40. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.
41. Hatemi I, Barut G, Balci H, Canbakan B, Yenice N, Senturk H, et al. A population survey for screening chronic liver diseases in 4261 individuals from Turkey. *Journal of Hepatology* 2003; 38: 751-752.
42. Duman DG, Tözün N. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı: karaciğerin en sık görülen hastalığı. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2004; 8: 9-13.
43. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1110.

44. 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.
45. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-1123.
46. Bogoch A, Casselman WG, Kaplan A, Bockus HL. Studies of hepatic function in diabetes mellitus, portal cirrhosis and other liver diseases; a correlation of clinical, biochemical and liver needle biopsy findings. *Am J Med* 1955; 18: 354-384.
47. Creutzfeldt WH, Frerichs K, Sickinger K. Liver diseases and diabetes mellitus. *Prog Liver Dis* 1970; 3: 371-407.
48. Comert B, Mas MR, Erdem H, Dinc A, Saglamkaya U, Cigerim M, et al. Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 353-358.
49. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
50. Fiatarone JR, Coverdale SA, Batey RG, Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: impaired antipyrine metabolism and hypertriglyceridaemia may be clues to its pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 585-590.
51. Fong, DG, Nehra V, Lindor K, Buchman D. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000; 32: 3-10.
52. Hocking MP, Davis G, Franzini L, Woodward ER. Long-term consequences after jejunoileal bypass for morbid obesity. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2493-2499.
53. Ferrel GC, Histopathologic analysis of suspected amiodorone hepatotoxicity. Erwin K, Hans-Dieter K (eds). 3rd edition Germany: *Hepatology: textbook and atlas*. 1994: 59-67.
54. Seki K, Minami Y, Nishikawa M, Kawata S, Miyoshi S, Imai Y, et al. "Nonalcoholic steatohepatitis" induced by massive doses of synthetic estrogen. *Gastroenterol JPN* 1983; 18: 197-203.

55. Pratt DS, Knox TA, Erban J. Tamoxifen-induced steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 236-237.
56. Babany G, Uzzan F, Larrey D, Degott C, Bourgeois P, Rene E, et al. Alcoholic-like liver lesions induced by nifedipine. *J Hepatol* 1989; 9: 252-255.
57. Pessayre D, Bichara M, Degott C, Potet F, Benhamou JP, Feldmann G, et al. Perhexiline maleate-induced cirrhosis. *Gastroenterology* 1979; 76: 170-177.
58. Redlich CA, West AB, Fleming L, True L, Cullen D, Riely MR, et al. Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. *Gastroenterology* 1990; 99: 748-757.
59. Naschitz JE, Yeshurun D, Zuckerman E, Arad E, Boss JH. Massive hepatic steatosis complicating adult celiac disease: report of a case and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1186-1189.
60. Stromeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 12-24.
61. Partin JS, Partin JC, Schubert WK, McAdams AJ. Liver ultrastructure in abetalipoproteinemia: evolution of micronodular cirrhosis. *Gastroenterology* 1974; 67: 107-118.
62. Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 246-258.
63. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference 2003; 37: 1202-1219.
64. Pessayre DA, Berson B, Fromenty B. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 57-69.
65. Bayrakçı B, Gunsar F. Nonalkolik steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji* 2005; 9: 167-176.
66. Gümüşdiş G, Kokuludağ A. Yağlı Karaciğer. *Ege Dahili Tıp Günleri Özet Kitabı*, 2002; 47: 72-74.

67. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474.
68. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Sponseller CA, Hampton K, Bacon BR, et al. Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 434-440.
69. Brunt EM, Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3-20.
70. 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.
71. Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signalling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression. *Hepatology* 2002; 35: 263-273.
72. Rao MS, Reddy JK. Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 43-55.
73. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.
74. 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.
75. Uygun A, Kadayıfçı A, Isik A. Metformin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537-544.
76. Diehl AM, Li Z, Lin P, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Pathol* 2005; 116: 303-306.
77. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Ruperez M, Egido J. Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 321-329.

78. Hitoshi Y, Junichi Y, Yasuhide I. Inhibition of renin-angiotensin system attenuates liver enzyme-altered preneoplastic lesions and fibrosis development in rats. *J Hepatol* 2002; 37: 22-30.
79. Zhu X, Bouzekri N, Southam L, Cooper RS, Adeyemo A, McKenzie C, et al. Linkage and association analysis of angiotensin I-converting enzyme (ACE)-gene polymorphisms with ACE concentration and blood pressure. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1139-1148.
80. Miller JA, Scholey JW. The impact of renin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 101-106.
81. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-1346.
82. Danser HJ, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism. *Am J Clin Pathol* 1995; 92: 1387-1388.
83. Kim DK, Kim JW, Kim S, Gwon HC, Ryu JC, Huh JE, et al. Polymorphism of angiotensin converting enzyme gene is associated with circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3242-3247.
84. Ohira N, Matsumoto T, Tamaki S, Takashima H, Tarutani Y, Yamane T, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates coronary release of tissue plasminogen activator in response to bradykinin. *Hypertens Res* 2004; 27: 39-45.
85. 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. *Clinic Med* 1998; 12: 3182-3194.

86. Wu J, Meng Z, Jiang M, Pei R, Trippler M, Boering R, et al. Hepatitis B virus suppresses toll-like receptor-mediated innate immune responses in murine parenchymal and nonparenchymal liver cells. *Hepatology* 2009; 49: 1132-1140.
87. Washington K, Wright K, Shyr Y, Hunter EB, Olson S, Raiford DS, et al. Hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver. *Hum Pathol* 2000; 31: 822-828.
88. Franklin TJ. Therapeutic approaches to organ fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 79-89.
89. 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.
90. Malaguarnera L, Di Rosa M, Zambito AM, dell'Ombra N, Nicoletti F, Malaguarnera M, et al. Chitotriosidase gene expression in Kupffer cells from patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006; 55: 1313-1320.
91. Malaguarnera L, Rosa MD, Zambito AM, dell'Ombra N, Marco RD, Malaguarnera M, et al, Potential role of chitotriosidase gene in nonalcoholic fatty liver disease evolution. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2060-2069.
92. 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.
93. Kocaman O, Şentürk Ö. Alkol dışı karaciğer yağlanması hastalığı. *Clinic Med* 2008; 5: 54-55.
94. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960-967.
95. Angulo P, Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221- 1231.
96. Powell E, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 5: 1174-1180.

97. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1109.
98. 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.
99. Tuncel E. *Klinik Radyoloji*, 2. Baskı. İstanbul: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 287-289.
100. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-750.
101. 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.
102. 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.
103. Fishbein MK, Gardner KG, Potter CJ. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 287-293.
104. Charatchoenwittaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 37-54.
105. Torres Dawn, Harrison M, Stephen A. Non Alkolik Steatohepatit Tanı ve Tedavisi Türkiye Klinikleri *Gastroenterology Türkçe Baskı*, 3: 152-170; 2008 (http://www.turkiyeklinikleri.com/abstract_tr.php?id=57023)
106. 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.
107. Agarwal N, Sharma BC. Insulin resistance and clinical aspects of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatology Research* 2005; 33: 92-96.

108. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1316-1320.
109. 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.
110. Mishra P, Younossi ZM. Current treatment strategies for Non-alcoholic fatty liver disease. *Current Drug Discovery Technologies* 2007; 4: 133-140.
111. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1999; 99: 1408-1413.
112. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko V. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis-a pilot study. *JAMA* 1999; 282: 1659-1664.
113. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-229.
114. Idilman R, Mızrak D, Corapcıoğlu D, Bektas M, Doganay B, Saykı M, et al. Clinical trial: Insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin rezistance in individuals with nonalcoholic steatohepatitis *Alimentary Pharmacology-Therapeutics* 2008; 28: 200- 208.
115. Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002; 37: 206-213.
116. Chaldakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev P. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1023-1031.
117. Yalniz M, Bahcecioğlu I, Kuzu H, Poyrazoğlu OK, Bulmus O, Celebi S, et al. Preventive role of Genistein in an experimental nonalcoholic steatohepatitis. *J GastroAm J Clin Pathol Hepatology* 2007; 22: 2009-2014.
118. Harrison SA, Kadakia S, Long KA. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. *Am J of Gast* 2002; 97: 2714-24.

119. Angulo P, Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
120. 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.
121. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 398-403.
122. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 195-199.
123. Teli MR, James, FW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of non alcoholic fatty liver: a follow up study. 1995; 22: 1714-1719.
124. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-1123.
125. Siegelman ES, Rosen MA. Imaging of hepatic steatosis *Semin Liver Dis* 200; 21: 71-80.
126. Hamer OW, Aguirre DA, Casola GEA. Fatty Liver: imaging patterns and pitfalls. *RadioGraphics* 2006; 26: 1637-1653.
127. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. *Disease of the Liver Disease and Biliary System*. 2th ed. Blackwell scientific pub, 365-377; 2002 (<http://www.belgeler.com/blg/1fle/>)
128. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis in: *Disease of the liver disease and biliary system*. 10th ed. London: Blackwell Science 2002. 303-335. http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_m.sinan_soyer.pdf
129. Çakaloğlu Y, Ökten A. *Kronik Hepatit Gastroenterohepatoloji*. 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı Yay, 2001: 387-400.
130. 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.

131. Haukcland 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.
132. Jeffers LJ, Hasan F, De Medina M, Reddy R, Parker T, Silva M, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among patients with cryptogenic chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 1992; 15: 187-190.
133. Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non-A, non-B posttransfusion hepatitis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 110-115.
134. Joya DT, Havab VR, Scotta BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastro& Hepat* 2003; 15: 539–543.
135. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB, Homburger HA, et al. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 104; 1755-1762.
136. Targan SR, Landers C, Vidrich A. Czaja A J. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1159 -1166.
137. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1110.
138. 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.
139. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease predictors of nonalcoholic steathepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
140. Nieto N, Friedman SL, Cederbaum AL. Stimulation and proliferation of primary rat hepatic stellate cells by cytochrome P450 2E1-derived reactive oxygen species. *Hepatology* 2002; 35: 62-73.
141. Diehl AM, Poordad F, Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastro Liver Dis* 2002; 2: 1393-1401.

142. Schaffner F, Popper H. Capillarization of hepatic sinusoids. *Gastroenterology* 1963; 44: 239-242.
143. Harrison SA, Kadakia S, Long KA, Schenkers. Nonalcoholic steatohepatitis: What we know in the new millennium. *The American journal of gastroenterology*, 2002; 97: 2714-2724.
144. Carl MO, Jean-François D. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenetic considerations. *Swiss med WKLY* 2002; 132: 493-505.
145. Brent A, Neuschwander-Tetri H, Stephen C. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference 2003; 37: 1202-1219.
146. 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.
147. Neuschwander-Tetri, Wehmelr KR, Oliver D, Bacon BR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-1017.
148. Nevin O, Dereli D, Batur Y. Beneficial effects of insulin sensitizing agents on fatty liver disease; Preliminary Results. *J Hepatology* 2003; 38: 198-199.
149. Heiner Wedemeyer MD, Michael P, Manns MD, Fatty liver disease-It's more alcohol and obesity in Annual Meeting of the European Association for the study of the liver. Geneva: Medscape Gastroenterology Posted, 5: 1-5; 2003 (<http://www.mombu.com/medicine> Erişim tarihi: 18.03.2011)
150. Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 103-111.
151. Kiyici M, Gulden M, Gurel S. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713-718.
152. Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer Sirozu Gastroenterohepatoloji. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 449-450.

153. Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 931-939.
154. Harrison SA, Torgerson RA, Hayashi P. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *AM J Gastroenterol* 2003; 98: 2485-2490.
155. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-1648.
156. Nelson D, Lauwers R, Lau GY, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 2000; 118: 655-660.
157. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR. Probuocol in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open-labeled study. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 266-268.
158. Sherlock S, Dooley J. *Ascites Diseases of the Liver and Biliary System*. 10th ed, London: Blackwell Science, 1997: 119-134.
159. Gung G, Viola L, Thome M. Ursodeoxycholic acid in the threatment on nonalcoholic steatohepatitis results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997; 12: 326- 387.
160. Lindor JF, Knowdly KV, Heathcate EJ. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: result of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 602-603.
161. Nitecki J, Jackson FW, Allen ML. Effect of phlebotomy on nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000; 118: 1474-1475.
162. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease predictors of nonalcoholic steathepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 92-100.

163. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human Angiotensin 1 converting enzyme gene (DCPI). *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 1433-1434.
164. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
165. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.
166. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, de Moura MC, et al. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the methobolic syndrome? *Clin Nutr* 1999; 18: 353-358.
167. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40: 820-826.
168. Zingone A, Dominijanni A, Mele E. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with elevated fasting blood glucose levels. *Hum Genet* 1994. 94: 207-209.
169. Matsuaka T, Hymes J, Ichikawa I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2025-2043.
170. Ruiz M, Ortega M. Molecular mechanisms of angiotensin II-induced vascular injury *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 73-79.
171. Bataller R, Gines P, Nicolos JM, Gorbis MN, Garcia-Ramallo E, Gasul X, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cels. *Gastroenterolgy* 2000; 118: 1149-1152.
172. Bataller R, Gines P, Nicolas JM. Angiotensin II induces cantraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 118: 1153-1156.
173. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-644.

174. Nagashio Y, Asaumi H, Watanabe S, Nomiyama Y, Taguchi M. Angiotensin II type 1 receptor interaction is an important regulator for the development of pancreatic fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: 170-177.
175. Coto E, Rodrigo L, Alvarez R, Fuentes D, Rodriguez M, Menendez L, et al. Variation at the Angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase genes is associated with the risk of esophageal varices among patients with alcoholic cirrhosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 833-839.
176. Oruc N, Lamb J, Whitcomb DJ, Sass DA. The ACE gene I/D polymorphism does not affect the susceptibility to or prognosis of PBC. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 250-253.
177. Oruc N, Lamb J, Kutlu OC, Barmada MM, Money ME, Slivka A, et al. The functional angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism does not alter susceptibility to chronic pancreatitis. *Jop* 2004; 5: 457-463.
178. Saibeni S, Spina L, Virgilio T, Folcioni A, Borsi G, de Franchis R, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 976-981.
179. Güçlü M, Yakar T, Serin E. Angiotensin Converting Enzyme Gene (I/D) Polymorphism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Eur J Gen Med* 2010; 7: 136-142.
180. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 221-229.
181. Fabris C, Smirne C, Fangazio S, Toniutto P, Burlone M, Minisini R, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphism on clinical and histological correlates of chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2009; 39: 795-804.
182. Yalnız M, Ataseven H, Bahcecioglu İH. Relationship between abdominal obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006; 20: 397-402.
183. Adams LA, Lymp JF, Sauver JS. The natural history of non-alcoholic fatty liver. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.

184. Arthur J, McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 255-262.
185. Wallace JM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
186. 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.
187. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Gastroenterology* 2001; 96: 2813-2814.
188. Knobler HA, Schattner, Zhornicki T. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999; 92: 73-79.
189. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Digestive Dis Sci* 2000; 45: 1929-1934.
190. Marceau P, Biron S, Hould FS. Liver pathology and metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-1517.
191. Jaskiewicz K, Raczynska S, Rzepko R. Nonalcoholic fatty liver disease treated by gastroplasty. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 21-26.
192. Seppala LA, Vehkavaara S, Hakinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, et al. Fat accumulation 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.
193. Anne B, Michael RL. Non alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplantation* 2004; 4: 686-693.
194. Warner FJ, Lubel JS, McCaughan GW. Liver fibrosis: a balance of ACEs? *Clin Sci* 2007; 113: 109-118.

6. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Adana'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Adana'da tamamladım. 1998 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2004 yılında mezun olduktan sonra 2004 yılında Palu Verem Savaş Dispanseri ve İçme Sağlık Ocağında çalıştım. 2006 yılında F.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bölümünü Kazandım. 2007 bu görevden ayrılıp, F.Ü. Hastahanesinde Dahiliye Bölümünü kazandım. Halen bu görevime devam etmekteyim. Evli bir erkek çocuk annesiyim.