

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

**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA SERUM  
ÜRİK ASİT DÜZEYLERİ İLE YAĞLANMA ŞİDDETİ,  
METABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ VE FRUKTOZ TÜKETİMİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Seda PIHTILI**

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

**ELAZIĞ**

**2016**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. Murad ATMACA

**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 Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

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

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlığına doğru giden yolda, eğitimim boyunca bana yol gösterip yardımcı olan başta tez danışmanım kıymetli hocam Prof.Dr. İbrahim Halil BAHÇECİOĞLU'na, saygıdeğer Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr. Emir DÖNDER'e ve ustalık tecrübelerini bize özveriyle aktaran birbirinden kıymetli tüm hocalarıma tek tek teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma sürecinde çok emeği geçen değerli hocam Yrd.Doç Dr. Abdurrahman ŞAHİN'e, bu süreçte desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA ve Radyoloji Anabilim Dalı değerli öğretim üyesi Doç. Dr. Hakan ARTAŞ'a ve Romatoloji B.D'dan Uzm Dr. Ahmet Karataş'a teşekkür ederim.

Radyolojik bulguların klinik verilerle beraber anlam kazanmasında yoğun çabalarıyla destek olan Radyoloji B.D'dan Uzm. Dr. İzzet Ökçesiz'e ve çalışmaya uygun hasta seçiminde yardımcı olan değerli arkadaşlarım İç Hastalıkları uzmanı Uzm. Dr. Deccane Düzeci ve Uzm. Dr. Zeynep Kılınç'a teşekkür ederim. Hastaların USG ve karaciğer elastografi işlemlerinin eksiksiz yapılmasını sağlayan Radyoloji Bilim Dalı'nın temel taşı Erdal Doğan abimize de ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimi tamamlarken; kendilerini tanıma ve beraber çalışma fırsatı bulduğum için mutlu olduğum, gecesi gündüzüyle bu süreci güzel hatıralarla süsleyen, başta değerli yan dal uzmanlarımız ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere Fırat Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları ailesini oluşturan bütün hemşire ve sağlık çalışanlarına teşekkür ederim.

Yıllardır manevi desteğiyle, beni azimle çalışmakta sebat etmem konusunda hep gayretlendiren değerli büyüğüm Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'a ayrıca teşekkür ederim.

Hayat yolculuğunda her zaman yanımda olup beni ileriye taşıyan, tezimi hazırlama sürecinin her aşamasında da destek olan, varlıklarıyla hayatıma anlam katan sevgili annem, babam ve kardeşim Semih Pıhtılı'ya sonsuz teşekkürler...

## ÖZET

Günümüzde hiperlipidemi, glukoz intoleransı, obezite ve hipertansiyonu içeren metabolik sendromun hepatik komponenti olarak tanımlanan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH); basit karaciğer yağlanmasından, nonalkolik steatohepatit (NASH), fibrozis ve siroza kadar karaciğer hasarının geniş bir spektrumunu kapsar.

Çalışmamızda son yıllarda NAYKH için önemli risk faktörü olarak tanımlanan serum ürik asit düzeyleriyle; ultrasonografik olarak saptanan karaciğer yağlanma derecesi, metabolik sendrom risk faktörleri ve fruktozlu içecek tüketimi arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm NAYKH olan hastaların ultrasonografik karaciğer elastografi değerlerine bakılarak, elde edilen verilerle hepatosteatoz derecelerinin artışında rol oynayan etkenler arasındaki ilişkiyi araştırıldı.

Ultrasonografik olarak NAYKH tespit edilen farklı derecelerde hepatosteatozu olan çalışmaya uygun rastgele seçilmiş 100 olgu incelendi. NAYKH olguları hafif derecede karaciğer yağlanması olan Grade I ve orta derecede karaciğer yağlanması olan Grade II olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Yetmiş (%70) olguda Grade I, 30 (%30) olguda Grade II Hepatosteatoz tespit edildi. Grade arttıkça metabolik sendrom komponentleri sayısının da arttığı gözlemlendi. Haftalık fruktozlu içecek tüketimi ile ortalama serum ürik asit (SÜA) düzeyleri arasında da anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur ( $p<0,001$ ,  $r^2=0,379$ ). Fruktozlu içecek tüketim grupları ile SÜA düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde F1 (n=40), F2 (n=49) , F3 (n=11) tüketim gruplarında ortalama SÜA düzeyi sırasıyla  $4,6\pm 0,86$  mg/dl,  $5,7\pm 1,2$  mg/dl ve  $6,63\pm 1,3$  mg/dl olarak bulundu. Hastaların haftalık fruktozlu içecek tüketimi arttıkça SÜA düzeyinin de normal sınırlarda olmakla birlikte arttığı gözlemlendi.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde görülen artmış SÜA düzeyinin, karaciğer doku sertliğinin (kPa) artışı hakkında fikir verdiği, böylece hastanın NASH ve siroza gidişini öngörebileceği tespit edilmiştir. Ultrasonografik karaciğer elastografi ölçümleriyle, çalışma popülasyonumuzda tespit ettiğimiz istatistiksel olarak anlamlı bulunan portal ven çapı (PVC) artışı elasto m/sn değerlerinin doğru orantılı korelasyonu ( $p=0,02$ ;  $r^2=0,22$ ); erken dönem portal

hipertansiyonu ve karaciğer sirozuna gidişte önem arz eden fibrozisi göstermesi açısından önemlidir. Çalışmamızda NAYKH'da grade arttıkça, PVÇ ve uzun aksın arttığı görülmüştür. Bu erken dönem portal hipertansiyon bulgusu olabilir. Ultrasonografik karaciğer elastografi kullanılarak, kronik karaciğer hastalığına sahip hastalarda oluşabilecek karaciğer fibrozisi progresyonunun ve hastaların sağkalım süresinin öngörülebileceği ortaya koyulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), serum ürik asit düzeyi, fruktoz tüketimi, metabolik sendrom risk faktörleri.



## ABSTRACT

### **THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM URIC ACID, THE DEGREE OF FATTY LIVER DISEASE, METABOLIC RISK FACTORS AND THE CONSUMPTION OF BEVERAGES WITH FRUCTOSE IN NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Nowadays, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) which is defined as hepatic component of the metabolic syndrome consisting of hyperlipidemia, glucose intolerance, obesity and hypertension covers a wide spectrum of liver damage from simple fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis and cirrhosis.

In our study, the relationship between serum uric acid levels which is identified as a significant risk factor for NAFLD in recent years, the degree of fatty liver assessed ultrasonographically, risk factors of metabolic syndrome and consumption of beverages with fructose was researched. By evaluating ultrasonographic liver elastography values of all patients with NAFLD that included in the study, we examined the relationship between influencing factors with the increase in the degree of hepatosteatosis.

Randomly selected 100 patients, eligible for study, with NAFLD detected ultrasonographically and with varying degrees of hepatosteatosis were examined. We divided the NAFLD patients into two subgroups as Grade I with mild hepatosteatosis and Grade II with moderate hepatosteatosis. Seventy patients (70%) were in Grade I group and 30 patients (30%) were graded as Grade II. It was observed that with increasing grade, the number of metabolic syndrome components also increase in a compatible manner. Moreover, in our study, a significant positive correlation was found between the weekly consumption of beverages containing fructose and the average levels of serum uric acid (SUA) ( $p < 0.001$ ,  $r^2 = 0.379$ ). When the relationship between consumption groups of beverages containing fructose and levels of SUA were examined, average levels of SUA in consumption groups which are F1 (n=40), F2 (n=49) and F3 (n=11) were found  $4.6 \pm 0.86$  mg/dL,  $5.7 \pm 1.2$  mg/dL and  $6.63 \pm 1.3$  mg/dl respectively. It was observed that when patients' weekly consumption of beverages with fructose increased, levels of SUA increased as well, though those were within normal limits.

Our work suggests that the increased levels of SUA observed in individuals with NAFLD can give an idea about the increase of liver stiffness (kPa). So, it can help to predict the prognosis of patients with NASH and cirrhosis. The directly proportional correlation between the elasto m/sn values and the increase in portal vein diameter (PVD) was found statistically significant ( $p = 0.02$ ,  $r^2 = 0.22$ ). This correlation is significant in terms of showing fibrosis which is important on the phase of early portal hypertension and liver cirrhosis. In our study, it was found that increase in the grade of NAFLD is correlated with both PVD and the linear measurement of liver long axis. However, it was thought to be the early signs of portal hypertension. In many studies, it was revealed that survival time of patients and liver fibrosis progression which may occur in patients with chronic liver disease can be predicted by using sonographic liver elastography.

**Key words:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), serum uric acid level, fructose consumption, metabolic syndrome risk factors.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAYI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı ve Önemi	3
1.1.1.1. Epidemiyoloji	5
1.1.1.2. Etiyoloji	6
1.1.1.3. Histopatoloji	9
1.1.1.4. Patogenez	12
1.1.1.5. Klinik Özellikler	14
1.1.1.6. Laboratuvar Verileri	15
1.1.1.7. Tanıda Görüntüleme ve Karaciğer Biyopsisinin Rolü	16
1.1.1.7.1 Noninvasiv Yöntemlerle Karaciğerde NAYKH'dan Fibroze Gidişin Değerlendirilmesi; Ultrasonografik Karaciğer Elastografisi	18
1.1.1.8. Tedavi	25
1.1.1.8.1. Antioksidanlar	27
1.1.1.8.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı Ajanlar	27
1.1.1.8.3. Demir Redüksiyonu	28
1.1.1.8.4. Lipid Düşürücü ve Sitoprotektif Ajanlar	29
1.1.1.8.5. Gelecek Tedaviler	29
1.1.1.8.6. Karaciğer Nakli	30
1.1.2. Metabolik Sendrom	31
1.1.3. Fruktoz İçeren Mısır Şurubu	31
1.1.4. Serum Ürik Asit Düzeyi İle NAYKH Arasındaki İlişki	36

<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>39</b>
2.1. Gereç	39
2.2. Yöntemler	40
2.2.1. Parametrelerin Ölçümü	40
2.2.2. İstatistiksel Analizler	42
<b>3. BULGULAR</b>	<b>43</b>
3.1. Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	43
3.2. Fruktoz Tüketimine Göre NAYKH Gradeleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	44
3.3. Fruktoz Tüketimi Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı	46
3.4. Fruktoz Tüketim Grupları ile HT ve DM Arasındaki İlişki	47
3.5. NAYKH Gradelerine Göre Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi	48
3.6. NAYKH'da, SÜA Seviyesiyle Fruktoz Tüketimi ve Diğer Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki	48
3.7. NAYKH'da Fruktoz Tüketimiyle Biyokimyasal ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişki	51
3.8. Grupların İnsülin Direnci (HOMA-IR) Açısından Karşılaştırılması	52
3.9. NAYKH'a Eşlik Eden HT veya DM Birlikteliğinde, Artan CRP Değeri	53
3.10. NAYKH Çalışma Grubunda Ultrasonografik Karaciğer Elastografi Bulgularının İncelenmesi	53
3.11. Çalışma Grubu Verilerinin Metabolik Sendrom Kriterleri ile İlişkisi	55
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>56</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>70</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>96</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Nedenleri	9
<b>Tablo 2.</b>	NASH Histolojik Bulgularının Özeti	9
<b>Tablo 3.</b>	NAYKH Çalışma Grubu Skorum Sistemi	11
<b>Tablo 4.</b>	NASH semikantitatif derecelendirme yöntemleri (Mandler MH)	12
<b>Tablo 5.</b>	Karaciğer Yağlanmasında İD'nin Rolü	13
<b>Tablo 6.</b>	NAYKH Tanısında Radyolojik Çalışmalar	16
<b>Tablo 7.</b>	NAYKH Çalışma Grubunun Cinsiyete Göre Ürik Asit Düzey Grupları (Üadg)	41
<b>Tablo 8.</b>	Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	44
<b>Tablo 9.</b>	Çalışma Grubunun Ortalama Fruktoz Tüketimleri	46
<b>Tablo 10.</b>	Ortalama Fruktoz Tüketimine Göre NAYKH Gradeleri Arasındaki İlişki	46
<b>Tablo 11.</b>	NAYKH Gradelerinin Serum Ürik Asit (SÜA) Düzeyi Açısından Karşılaştırılması	48
<b>Tablo 12.</b>	NAYKH Tespit Edilen Hastaların SÜA Düzeyiyle, Biyokimyasal Parametreleri ve Demografik Özellikleri Arasındaki İlişki	49
<b>Tablo 13.</b>	Fruktozlu İçecek Tüketim Grupları İle SÜA Düzeyi Arasındaki İlişki	49
<b>Tablo 14.</b>	NAYKH'da F1 ve F2 Tüketimiyle, Biyokimyasal ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişki	51
<b>Tablo 15.</b>	NAYKH'da F1 ve F3 Tüketimiyle, Biyokimyasal ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişki	52
<b>Tablo 16.</b>	NAYKH Gradelerinin Ultrasonografik Karaciğer Elastografi Değerleri Açısından Karşılaştırılması	54
<b>Tablo 17.</b>	Çalışma Grubunun Ultrasonografik Elastografi ile Belirlenen PVÇ'nin Diğer Parametrelerle İlişkisi	54
<b>Tablo 18.</b>	Çalışma Grubunun Ultrasonografik Elastografi ile Belirlenen Karaciğer Uzun Aksının Diğer Parametrelerle İlişkisi	54
<b>Tablo 19.</b>	Çalışma Grubunun Trigliserit Düzeyinin Diğer Parametrelerle İlişkisi	55
<b>Tablo 20.</b>	Çalışma Grubu ALT Değerinin Diğer Parametrelerle İlişkisi	55

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu	4
<b>Şekil 2.</b>	Transient Elastografiyle Ölçüm Tekniği	20
<b>Şekil 3.</b>	Fibroscan	21
<b>Şekil 4.</b>	Transient Elastografi Skor Kartı	23
<b>Şekil 5.</b>	ARFI'de karaciğerde lokalize bir bölge içindeki dokuda kısa süreli akustik darbelerinin iletimi ve yer değişim,	24
<b>Şekil 6.</b>	RTSWE ile sağlıklı bir kişide konvansiyonel B-mod görüntü üzerindeki renk kodlu görüntüler olarak temsil edilmiş doku esnekliği dağılım örneği	25
<b>Şekil 7.</b>	Fruktoz metabolizmasıyla NAYKH arasındaki ilişki	33
<b>Şekil 8.</b>	Fruktozla oluşan insülin rezistansını açıklayan olası mekanizmalar	34
<b>Şekil 9.</b>	Fruktoz Tüketimine Göre NAYKH Çalışma Grubu Dağılımı	45
<b>Şekil 10.</b>	Fruktoz Tüketimi-Grade İlişkisi	45
<b>Şekil 11.</b>	Grade II Hepatosteatozlu Grupta Fruktoz Tüketimine Göre Hasta Dağılımı	46
<b>Şekil 12.</b>	Fruktozlu İçecek Tüketim Grupları İle Üadg'leri Arasındaki İlişki	50

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AMP</b>	: Adenozin monofosfat
<b>ARFI</b>	: Acoustic Radiation Force İmpulse
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>AUROC</b>	: Area under receiver operative characteristic
<b>BÇ</b>	: Bel çevresi
<b>CI</b>	: Confidence interval
<b>Cr</b>	: Kreatinin
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>CYP2E1</b>	: Sitokrom P450 2E1
<b>DDT</b>	: Dikloro difenil trikloroethan
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>GGT</b>	: Gama glutamil transpeptidaz
<b>GLUT</b>	: Glukoz taşıyıcısı
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HDV</b>	: Hepatit D virüsü
<b>HMGC<sub>o</sub>A</b>	: 3-hidroksi-3-metil-koenzim A
<b>HOMA</b>	: Homeostasis Model Assesment
<b>HOMA- IR</b>	: Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İD</b>	: İnsülin Direnci
<b>IQR</b>	: Interquartile range
<b>JNK-1</b>	: c-Jun N-terminal Kinaz
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LOXL2</b>	: Lizil oksidaz like molekül 2

<b>MS</b>	: Metabolik sendrom
<b>NAFLD</b>	: Non alcoholic fatty liver disease
<b>NASH</b>	: Non-alkolik steatohepatit
<b>NAYKH</b>	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
<b>NF-κB</b>	: Nuclear Factor kappa B
<b>PPAR-α</b>	: Peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör-α
<b>PVÇ</b>	: Portal ven çapı
<b>PVH</b>	: Portal ven hızı
<b>ROI</b>	: Region of interest
<b>RTSWE</b>	: Real time shear wave elastografi
<b>SAM</b>	: S-adenozilmetionin
<b>SE</b>	: Strain elastografi
<b>SIRTs</b>	: Sirtuin
<b>SREBP-1c</b>	: Sterol reseptör elemanlarını bağlayıcı protein-1c
<b>SÜA</b>	: Serum ürik asit
<b>SWE</b>	: Shear Wave Elastografi
<b>TE</b>	: Transient elastografi
<b>TGF-β</b>	: Transforming growth factor beta
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü
<b>TZD</b>	: Tiazolidinedionlar
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>Üadg</b>	: Ürik asit düzey grubu
<b>VA</b>	: Vücut Ağırlığı
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi

## 1. GİRİŞ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD, NAYKH), alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar. Basit steatozdan, steatohepatit ve karaciğer sirozuna kadar değişen geniş bir spektrumu vardır. NAFLD tanımı, kendi içerisinde bazı alt grupları barındırır.

1. Steatoz: (Nonalkolik karaciğer yağlanması): Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.

2. Nonalkolik steatohepatit (NASH): Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon ve bazı olgularda Mallory cisimcikleri, megamitokondria, fibrozis gibi bulguların mevcut olduğu hastalıktır (1, 2)

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı batı ülkelerinde en sık görülen karaciğer hastalığıdır. NAYKH prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) yapılan birkaç çalışmada %31 olarak saptanmıştır (3) Obez, alkol kullanmayan kişilerde bu oran %76'lara kadar çıkmaktadır. NAYKH genellikle dört ile altıncı dekatlar arasında görülmesine rağmen obez çocuklarda, adolesanlarda ve ileri yaş erişkinlerde sıklığı giderek artmaktadır. İlk çalışmalarda hastaların çoğunluğu kadın olmasına karşın, sonraki çalışmalarda NASH gibi daha riskli formların erkeklerde daha sık olduğu saptanmıştır. NAYKH prevalansında etnik farklılıklar da vardır. NAYKH, İspanyol kökenlilerde %45 gibi yüksek prevalansta saptanmıştır. Beyaz ırkta %33 iken Afrikan Amerikalılarda %24 prevalansta NAYKH tespit edilmiştir. NAYKH'da etnik ve ırksal farklılığın nedeni bilinmemektedir. Ancak ırklar arası vücut yağ dağılımı farklılığı ve İspanyol kökenliler arasındaki metabolik sendromun sıklığı buna neden olabilir (4) NAYKH'daki ailesel kümelenmeler çevresel ve genetik faktörlerin de etkili olduğunun bir göstergesi olabilir (5).

Endüstrileşmiş toplumlarda diyetdeki fruktozun tüketiminin artması, diyabet ve obezitede artışa, buna paralel olarak da NAYKH artışına neden olduğu öne sürülmektedir. NAYKH olan hastalarda fruktoz tüketiminin fazla olduğu ve bunun hipertrigliseridemi, düşük HDL-kolesterol düzeyi, kalori artışı, hiperürisemi ve yüksek fruktoz düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (6). Fruktozun uzun süreli verilmesi, ratlarda hepatik makro ve mikroveziküler yağlanmaya ve hepatik trigliseridde %98 artışa, karaciğer kolesterol içeriğinde %89 artışa yol açmıştır (7).

Fruktoz barsaklardan aktif transportla emilir; hücrelere geçişi için insülin gerekir; glisemik yanıt oluşturur; metabolizmasının feedback kontrolü vardır; (F-6-P) dönüşüm gösterir. Fruktoz metabolizması glukozdan farklıdır. Fruktoz-1-fosfataz ile fruktozun fosforilasyonu olur (Fruktokinaz ile). Fruktoza spesifiktir ve hız kontrolü yoktur. Karaciğerde yüksek fruktokinaz aktivitesi vardır. Fruktozun fruktoz-1-fosfata fosforilasyonu ATP deplesyonuna neden olur. Karaciğerde fruktozun ATP deplesyonuna neden olduğu insanlarda gösterilmiştir (8-10) İntrasellüler fosfat deplesyonu ve AMP deaminaz aktivasyonu, hızlı ürik asit oluşumuna yol açar. Bu reaksiyonun sonucu oluşan ürik asit; endotelial disfonksiyon ve insülin direncine neden olur (11).

Japonya'da yapılan bir çalışmada da serum ürik asit (SÜA) düzeyleri, NAYKH için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (12). Kore'de ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması saptanmış 9019 birey üzerinde yapılmış bir çalışmada; her iki cinsiyet için serum ürik asit düzeyleri 4 gruba bölünmüş, NAYKH varlığında, normal sınırlarda olmakla birlikte, ürik asit düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur (13). Çinli erkeklerde, yüksek SÜA düzeyleri insülin direnci, santral obezite, hipetrigliseridemi gibi metabolik bozukluklardan bağımsız olarak NAYKH ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. NAYKH olan bireylerde yüksek ALT düzeyi ile SÜA düzeyleri de korele bulunmuştur (14). Prospektif bir çalışmada ise yüksek SÜA düzeyleri NAYKH insidansında bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (15).

Yüksek fruktozlu diyetle ilgili oluşan yüksek SÜA düzeyleri, şiddetli hepatik ATP deplesyonu ile ilişkilidir. Bunun NAYKH gelişiminde ve progresyonunda risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (16).

Bu çalışmada, NAYKH olan hastalardaki karaciğer yağlanma derecesi ve serum ürik asit düzeyleriyle; insülin direnci, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite gibi metabolik risk faktörleri ve fruktozlu içecek tüketimi arasındaki ilişkinin araştırılması ve hastaların yağlı karaciğer derecesindeki artışın ultrasonografik karaciğer elastografi bulguları ile korelasyonunun gösterilmesi amaçlanmıştır.

## 1.1. Genel Bilgiler

### 1.1.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı ve Önemi

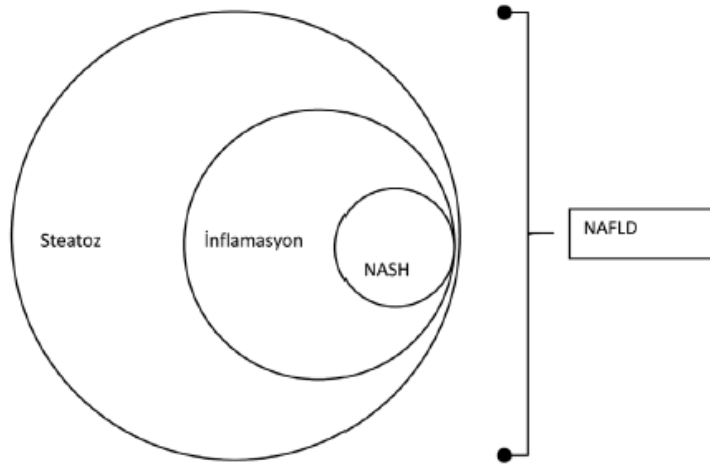
Karaciğer yağlanmaları uzun yıllardan beri biliniyor olmasına rağmen 1980 yılına kadar ayrı bir hastalık olarak görülmemiştir. Hastalığa bugünkü bakış açımız, Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun "Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)" olarak isimlendirilmesinden sonra şekillenmeye başlamıştır. (17). Yaygın olarak düşünüldüğünün aksine Ludwig hastalığı ilk tanımlayan değil, hastalığa bu ismi veren kişidir.

1968 yılında New England Journal of Medicine’da yayınlanan "Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers" isimli çalışma ve Ludwig’in yayınından bir yıl önce sunulmuş olan "Non-alcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis" başlıklı yayınlar bu konudaki öncü çalışmalar olarak kabul edilebilir (18, 19). Ancak başlangıçta da belirtildiği gibi karaciğer yağlanmaları çok daha eskiden beri bilinmektedir.

Ludwig ve ark. (17), alkol kullanmaksızın karaciğer biyopsilerinde yağlanmaya bağlı inflamasyon saptanan olguları, Non alkolik steatohepatit (NASH) olarak tanımlamıştır ve bu tabloyu sıklıkla orta yaşlı, obez, tip II diyabetli kadınlarda görülen; karaciğer biyopsisinde belirgin yağlanma, lobuler hepatit, fokal nekroz, mikst tipte iltihabi infiltrasyon bulguları, çoğu hastada Mallory cisimcikleri ve fibrozis bulunan bir durum olarak nitelendirmişlerdir.

Nonalkolik steatohepatit için literatürde ayrıca; psödoalkolik karaciğer hastalığı, alkol-benzeri hepatit, diyabetik hepatit, nonalkolik Laennec’s hastalığı ve steatonekroz gibi farklı terimler kullanılmıştır (20).

Nonalkolik steatohepatit (NASH) isminin kullanılmasını takip eden yıllar içerisinde NASH olguları ile benzer klinik özellikleri taşıdığı halde karakteristik histopatolojik bulgularının tümünü göstermeyen olguların varlığı dikkati çekmiş ve isimlendirmede bazı karışıklıklar ortaya çıkmıştır. Bu karışıklıkların aşılması yeni bir tanımlama olan "Nonalcoholic fatty liver disease" (NAFLD) / "Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)" kavramını getirmiştir (Şekil 1) (21).



**Şekil 1.** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu (18)

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı genel olarak ciddi düzeyde alkol tüketimi olmaksızın karaciğer ağırlığının %5-10'undan fazlasını yağ miktarının oluşturması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5'inden fazlasının yağ vakuolleriyle dolu olması olarak tanımlanır (22). Ciddi alkol tüketimi için kabul edilen değerler; günlük etil alkol kullanımının erkekler için 30 gr, kadınlar için 20 gr'ın üzerinde olmasıdır (23).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların çoğu tanı sırasında asemptomatiktir. Kriptojenik sirozlu hastalardaki klinik ve demografik özelliklerin çoğunun NAYKH olan hastalarla örtüşmesi, sebebi bilinmeyen siroz olarak teşhis edilmiş birçok hastada neden olarak daha önceden fark edilmemiş NAYKH olma olasılığını düşündürmektedir (24).

Dünya genelinde NAYKH, sıklığı giderek artan, patogenezinde genetik faktörlerin ve hayat tarzının önemli rol oynadığı karmaşık bir metabolik durumdur. NASH, NAYKH'nın en ciddi formudur. Kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler karsinoma dönüşebilir. Obezite, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemiye içeren metabolik sendrom ve bunun sonucunda gelişen kardiyovasküler hastalıklarla sıkı bir birliktelik söz konusudur (25). Dolayısıyla bu tür hastalarda karaciğer patolojisinin yanı sıra kardiyovasküler patolojilere bağlı mortalite de artmıştır (19).

### 1.1.1.1. Epidemiyoloji

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, tüm dünyada coğrafi farklar göstermesine rağmen sık görülmektedir. NAYKH prevalansına ilişkin yayınlanmış önemli çalışmalar, temel veriler olarak ele alındığında; tarama yöntemi olarak ultrasonografi (USG) kullanıldığında hastalık prevalansının %20'ler civarında olduğu, karaciğer biyopsisinin esas alındığı çalışmalarda ise bunun 2-3 kat üzerine çıkabildiği görülmektedir. Buna neden olan temel yanlıgı karaciğer biyopsisi gibi invaziv bir yöntemin ancak bunu yapmayı gerektirecek özel koşullarda kullanılmasıdır. Dolayısı ile bu popülasyonda hastalığın toplum genelinden daha fazla görülmesi kaçınılmaz olacaktır (21, 26, 27).

Hastalığın prevalansı için farklı yöntemlerle elde edilmiş verilerden de yararlanılabilir. Bariyatrik cerrahi yapılmak üzere opere edilen hastalardan alınan 146 karaciğer biyopsisi örneğinde NAYKH tanısı %76 olguda doğrulanırken, NASH sıklığının kullanılan tanı kriterlerine göre %25-56 arasında değiştiği bildirilmiştir. (28). Bu son çalışmanın verilerindeki önemli bir husus, cerrahi girişim gerektirecek ölçüde obez olan hastaların bile 1/4'ünde karaciğer yağlanması mevcut olmayışıdır. Hindistan'da yapılmış bir çalışmada karaciğer hastalığının diğer nedenleri dışlandıktan sonra US bulgularına göre erişkinlerdeki prevalansının %19 olduğu bildirilmiştir (29). Dikkatli bir ultrasonografik incelemenin tanısal doğruluğu %80'in üzerinde olduğu hesaba katılırsa ultrasonografik incelemeler neticesinde elde edilmiş olan %20 oranı bu gün için doğru bir tahmin olarak kabul edilebilir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı Amerika'da en yaygın karaciğer hastalığıdır. Amerika'da NAYKH prevalansı %20 (%5-39), NASH prevalansı %2-3 (%2-4.8) olarak hesaplanmıştır. (30). Amerika'da 12241 kişinin incelendiği "Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması"nda tüm popülasyonun %24'ünde NAYKH vardır (31). Geçtiğimiz yıllarda yayınlanmış bir çalışmada ABD'de 1.5 milyon insanın yaşadığı bir bölgede 1999-2001 yılları arasında 2553 yeni kronik karaciğer hastalığı belirlenmiş, bunların 95'inin (%9) NAYKH olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmanın diğer bir sonucu, yeni saptanan olguların %18'inin sirotik evrede olmasıdır (32).

Klinikte, bilinen bir karaciğer hastalığı olmayan erişkin popülasyonda, asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinin en sık nedeni %90 oranla NAYKH'dır (33). Elazığ ilimizde yapılmış bir çalışmada ise NAYKH sıklığı kadınlarda %16, 5

iken, erkeklerde %23, 7 olarak bulunmuştur ve santral obezitenin önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (34).

Yağlı karaciğer vakalarının çoğu orta ve ileri yaşlardadır. Prevalans yaşla birlikte artar; çocuklarda %2,6 iken, 40-59 yaş arası bireylerde %26 oranında görülür (35). En sık görüldüğü yaş grubu 40-60'lı yaşlardır. İlk yapılan klinik çalışmalarda vakaların çoğu kadındır. Son zamanlarda hemen hemen kadınlara yakın veya daha yüksek oranda erkeklerde de saptandığı bildirilmiştir (36).

Hastalığın prevalansı Tip II Diabetes Mellitus, obezite ve hiperlipidemisi bilinen risk gruplarında toplum genelinden daha yüksektir. Vücut kitle indeksi (VKİ)>30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olanlarda NAYKH sıklığı % 60- 95, tip 2 diyabetiklerde %28-55 ve hiperlipidemisi olanlarda %20-92 olarak bildirilmiştir. (37). Diyabet ile obezitenin birlikteliği, ek bir risk daha oluşturmakta ve diyabeti olan şiddetli obez hastaların %100'ünde en azından hafif steatoz, %50'sinde steatohepatit, %19'unda siroz tespit edilmektedir (38).

TURDEP çalışmasının sonuçlarına dayanarak erişkin Türk toplumunun %7.2'sinin Tip 2 Diyabetli ve %22.3'ünün obez olduğu gerçeği göz önüne alındığında, ülkemizde NAYKH sıklığının küçümsenmeyecek oranlarda olduğu gerçeği görülmektedir (39, 40). NAYKH saptanan olguların eşlik eden metabolik bozuklukları ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen doğrudan bu metabolik bozuklukları taşıyan hasta gruplarındaki NAYKH/NASH prevalansına ilişkin veriler son derece sınırlıdır.

### **1.1.1.2. Etiyoloji**

Multifaktöryel bir hastalık olan NAYKH birçok nedene bağlı olarak geliştiğinden net bir neden bulunamayabilir. Daha önceleri hastalığın edinsel olduğu düşünülürken, günümüzde genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerin de hastalığın oluşması ve gelişmesinde katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Karaciğerdeki yağ asidi birikiminin, sebepten çok hastalığın sonucu olduğu ileri sürülmektedir. İnsülin direnci ister NAYKH olsun, isterse NASH gelişmiş olsun, hemen hemen tüm olgularda dikkati çekmektedir (41).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı en sık obezite ile birlikte görülür. Normal kilolu kişilere göre obezlerde NAYKH sıklığı, 6 kat fazla bulunmuştur.

Obezite; diyabet ve yaştan bağımsız olarak tek başına fibrozis şiddeti ile ilişkili bir risk faktörüdür. Morbid obezlerin %75'inden fazlasında karaciğer steatozu, %24'ünde NASH, %3-11'inde siroz geliştiği tespit edilmiştir. NAYKH ile Diyabetes mellitus (DM) arasındaki ilişki de önemlidir. Tanı anında NAYKH hastalarının %30'undan fazlasında DM varlığı tespit edilmiştir. Steatohepatit riski diyabetiklerde 2,6 kat artmıştır. NAYKH olan hastalarda DM, karaciğer fibrozisi için güçlü bağımsız bir göstergedir. Şiddetli fibrozisi olan hastaların çoğu diyabetiktir (42-45).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların %8-20'sinde lipid metabolizması bozuktur. Hipertrigliserideminin özellikle NAYKH patogenezi ile birlikteliği bilinmektedir. Hipertrigliseridemi tedavisi ile karaciğer testlerinde düzelme saptanmıştır. Uzun süreli total parenteral nutrisyon (TPN) alan erişkinlerde karaciğer steatozu ve NASH gelişmektedir. Kolin, taurin eksikliği, barsakta aşırı bakteri çoğalmasının TPN verilen hastalarda NAYKH gelişimine neden olduğu ileri sürülmüşse de kesin sebebi anlaşılamamıştır. Obezite için uygulanan cerrahi girişimler, uzun süreli açlık sonrası hızlı kilo kaybı, geniş barsak rezeksiyonları, sekonder bir karaciğer hastalığı varlığında NAYKH gelişimine yatkınlık oluşturabilir. Açlık, lipolizi arttırarak ve karaciğerde mitokondriyal glutasyonu azaltarak steatoz oluşturabilir. Jejunioileal bypass sonrası hepatosteatoz, steatohepatit, siroza ilerleyen fibrozis oluşabilir. Karaciğer fibrozisi kilo kaybı döneminden sonra gelişirken, steatohepatit maksimum kilo kaybı döneminde gelişir. Jejunioileal bypass, kilo kaybı, beslenme eksikliği, ince barsakta aşırı bakteri çoğalması sonucu oluşan endotoksinler ile NAYKH'e neden olur (36, 43-49).

Bir yıldan fazla amiodaron kullanan hastaların yaklaşık %1'inde psödoalkolik karaciğer hastalığı oluşur. Mallory cisimcikleri bu olguların yaklaşık yarısında bulunur. İlaç kesilmesinden sonra da Amiodaronun sebep olduğu NAYKH devam edebilir. Metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılan stilbestrol NAYKH oluşturabilir. Meme kanseri tedavisinde kullanılan östrojen reseptör antagonisti tamoksifenin hepatosteatoz, NAYKH ve siroza neden olduğu bildirilmiştir. Yüksek doz kortikosteroid kullanımında da NAYKH oluşabilmektedir. Metotreksat kullanımı elli yaş üzeri, obez, tip 2 diyabetik ya da eşlik eden karaciğer hastalığı olan hastalarda NAYKH oluşumuna yatkınlık oluşturur. Metotreksat kullanımına bağlı gelişen NAYKH'nın karaciğer fibrozisi gelişiminde risk faktörü olduğu ileri

sürülmüştür. Kalsiyum kanal blokerleri olan nifedipin ve diltiazemin NAYKH'a neden olduğu bildirilmiştir. Perheksilin adlı Avrupa'da angina pektoris tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilacın, hastaların 1/3'de steatohepatitis ve mikronodüler siroza neden olduğu rapor edilmiştir. Dimetilformamide adlı endüstriyel hepatotoksinin hepatosteatoz ve fokal hepatosellüler nekroza neden olduğu bildirilmiştir. Akut yağlı karaciğer yetmezliğine neden olabilen karbon tetraklorür, DDT, sarı fosfor içeren maddeler de rapor edilmiştir (43, 44, 48).

İnsülin reseptör mutasyonları, şiddetli insülin direnci olan lipodistrofi gibi herediter sendromlarda NAYKH gelişebilmektedir. Çölyak hastalığında glutensiz diyet ile tedavi sonrası hızlı kilo alımı sonucunda NAYKH vakaları rapor edilmiştir. Karaciğerde steatoz ve mallory cisimcikleri gelişmesi, Wilson hastalığının karakteristik özelliğidir (43, 48).

Lipoprotein B'nin sekresyon bozukluğu nedeni ile karaciğer ve ince bağırsakta trigliserid birikmesine neden olan otozomal geçişli abetalipoproteinemili hastalarda NAYKH gelişebilir. Bu hastalarda orta zincirli trigliserid ile zenginleştirilmiş diyet tedavisi sonrası mikronodüler siroz geliştiği bildirilmiştir (48, 50). Son yıllarda yapılan sınıflamaya göre NAYKH etiyolojik açıdan 2 gruba ayrılmıştır. Hiperlipidemi, tip 2 DM ve obezite gibi metabolik sendrom ile ilişkili hastalıklar sonucu oluşan karaciğer yağlanması primer NAYKH olarak adlandırılırken; ilaçlar, cerrahi, metabolik, genetik, sistemik hastalıklar ve beslenme ile ilişkili hastalıklar gibi diğer nedenlere bağlı olarak gelişen karaciğer yağlanması sekonder NAYKH olarak tanımlanır. Tablo 1'de NAYKH ile ilişkili durumlar ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Nedenleri

Metabolik ve genetik	İlaç ve toksinler	Cerrahi işlemler	Diğerleri
Diabetes Mellitus	Glikokortikoidler	Biliyo pankreatik diversiyon	Total parenteral nütrisyon (TPN)
İnsülin rezistansı	Aspirin	Geniş ince barsak rezeksiyonu	Ciddi anemi
Obezite	Tetrasiklin	Gas trik by-pass	İnflamatu var barsak hastalıkları
Hiperlipidemi	Valproik asit	Jejunioileal by-pass	İnce barsak divertikülleri ve bakteriyel aşırı gelişim
Açlık ve malnütrisyon	Östrojenler		Lipo distrofi
Abetalipoproteini	Amiodaron		AIDS
Ailevi hepatosteatoz	Metotreksat		Kronik hepatit B ve C
Galaktozemi	Tamoksifen		Hızlı kilo kaybı
Tirozinemi	Retroviral ilaçlar		Gebeliğin akut karaciğer yağlanması
Homosistinüri	Kokain		
Wilson hastalığı	Fosfor bileşikleri		
Glikojen depo hastalıkları	Petrokimyasallar		
Weber-Christian sendromu	Mantar toksinleri (Amanita Falloides)		
Hipopitüitarizm			

### 1.1.1.3. Histopatoloji

Karaciğer yağlanması histopatolojik olarak tanımlanması mümkündür, buna karşılık NASH tanısında henüz tam bir standart oluşturulabilmiş değildir. NASH tanısı için gereken asgari histopatolojik bulgular Brunt tarafından steatoz, mikst tip lobul içi iltihabi infiltrasyon ve hepatositlerde balonlaşma olarak bildirilmiştir (51). Aynı araştırmacı, NASH tanısı için gerekli olan, zorunlu olmayan ancak sıklıkla görülen, daha nadir karşılaşılan ve NASH tanısı ile uyumsuz olan bulguları da kapsamlı bir şekilde tanımlamıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** NASH Histolojik Bulgularının Özeti

NASH tanısı için gerekli	Tanı için zorunlu değil, ancak sıklıkla mevcut	Tanı için zorunlu değil, bazen görülebilir	NASH ile uyumsuz, diğer tanıları düşündürür
Stetoz (makroveziküler)	Zon 3 perisinüzoidal fibrozis	Mallory cisimcikleri	Mikroveziküler yağlanmanın belirgin olması
Lobul içi iltihabi infiltrasyon (Mikst tip)	Glikojenlenmiş nukleus	Periportal hepatositlerde demir birikimi	Venokluziv lezyonlar
Hepatositlerde balonlaşma	Lipogranülomlar	Hepatositlerde megamitokondria	Portal inflamasyonun lobul içi inflamasyondan fazla olması
	Yağ kistleri		Safra yolu hasarı
			Epiteloid granülomlar

Farklı bir yaklaşım Matteoni ve arkadaşlarının yapmış olduğu sınıflandırmadır (22).

Bu araştırmacılar NAYKH'ı histopatolojik bulguları temelinde 4 tipe ayırmışlardır.

Tip I: Sadece yağlanma bulunup iltihabi infiltrasyon görülmeyenler

Tip II: Yağlanma + lobular iltihabi infiltrasyon

Tip III: Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma

Tip IV: Yağlanma+hepatositlerde balonlaşma + fibrozis veya Mallory cisimcikleri

Histopatolojik tanı standartları ile ilgili belirsizlikler bir ölçüde günümüzde de geçerliliğini korumaktadır ve bunun neticesi olarak son yıllarda NASH tanısının semikantitatif skorlara dayandırılmasını öneren görüşler ortaya çıkmış bulunmaktadır. Kleiner ve ark. (52) 14 histopatolojik kriteri dikkate alarak oluşturdukları bir tanı skorunu önermişlerdir.

Burada dikkate alınan histopatolojik kriterlerin 4'ü semikantitatif olarak, 9'u var/yok şeklinde, birisi de lokalizasyonuna göre puanlanmış ve toplam skor NAFLD aktivite skoru (NAS) olarak adlandırılmıştır.  $NAS \geq 5$  olan NAYKH olgularının NASH olduğu,  $NAS = 4$  borderline veya muhtemel steatohepatit,  $NAS < 3$  olanların ise NASH olmadığı kabul edilmiştir.

**Tablo 3.** 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
- 

Semikantitatif skorlama yöntemi tanıya yönelik kullanımından önce hastalığın ağırlığını belirlemek için kullanılmıştır. Burada başlangıçta viral hepatitlerde kullanılan yöntemlerden etkilenildiği düşünülebilir. Bu skorlama sistemlerinin ilki Brunt tarafından 1999 yılında önerilmiş olan sistemdir (53). Bu sınıflama sonradan aynı yazar tarafından kısmen modifiye edilmiş olup temelde

yağlanma ve iltihabi infiltrasyon ile ilişkili bulgular Grade I, Grade II ve Grade III olarak derecelendirilirken; fibrozis I, II, III ve IV (Siroz) şeklinde sınıflandırılmıştır (46).

Sonraki yıllarda başka bazı skorlama sistemleri de önerilmiştir. Mendler ve arkadaşları portal fibrozis (0-6) ve lobular inflamasyon ve nekroz, Mallory cisimleri, hepatosit balonlaşması (0-3); perisinuzoidal fibrozis (0-3); yağlanma (1-4) arasında puanlayarak oluşturdukları aktivite skorunu (AS) kullanmışlardır. Bu sistemde kullanılan kriterler Tablo 3'te görülmektedir (54).

**Tablo 4.** NASH semikantitatif derecelendirme yöntemleri (Mandler MH)

Grade I	Grade II	Grade III
AS: 0-4 ve Portal Fibrozis: 0-2	AS: 5-7 veya Portal Fibrozis: 3	AS: 8-12 veya Portal Fibrozis > 3

#### 1.1.1.4. Patogenez

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının başlangıcı hepatositlerde trigliserit birikimi şeklinde olmaktadır, yani hastalığın başlangıcının trigliserit sentezi ile yıkımı (veya karaciğerden uzaklaştırılması) arasındaki dengenin bozulması olduğu ifade edilebilir. Bununla birlikte çok farklı nedenlerle oluşabilen karaciğer yağlanmasının tek ve basit bir patogenetik süreç içerisinde açıklanması olanaklı değildir. İnsülin direnci, sitokin regülasyonundaki anormallikler, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon gibi faktörlerin hastalığın gelişiminden sorumlu olabildiği düşünülmektedir.

Hastalığın patogenezi uzun yıllardır "Two hits" hipotezi (insülin direnci, İD) olarak adlandırılan bir model içerisinde açıklanmaya çalışılmıştır. Bu kuramın bazı boşlukları yapılan tüm araştırmalara rağmen kapatılabilmemiş değildir. Two hits hipotezinde karaciğer hastalığını oluşturan birinci darbe İD olup, bu hepatositlerde trigliserit birikiminden sorumlu olan faktördür. Hastalığın diğer unsurları olan inflamasyon ve fibrozis, yağlanmış karaciğere etki eden 2. bir darbe ile gelişmektedir. NAYKH ile İD arasında belirgin bir ilişki bulunduğu bilinmekle birlikte, İD bulunmaksızın yağlanma ve steatohepatit gelişen hastaların mevcudiyeti de bir gerçektir (55). İnsülin direncinin yağ birikimi dışındaki diğer bir sonucu trigliserit ve kolesterol esterlerinin hepatositlerden perifere taşınmasında rol oynayan

Apolipoprotein B-100 sentezini baskılaması ve hepatositlerde de novo lipogenezisi artırmasıdır (55, 56).

İnsülin direnci, insüline duyarlı hücrelerin insüline normal yanıt vermesindeki yetersizlik olarak tanımlanabilir. Yüksek kan şekeri ve yüksek insülin düzeyleri ile karakterizedir. İnsülin direnci ve karaciğer yağlanması daha iyi anlaşılması için insülinin kas dokusu, periferik yağ dokusu ve karaciğerdeki etkilerinin ve İD'nin oluşturduğu diğer değişikliklerin birlikte düşünülmesi gereklidir (Tablo 5).

**Tablo 5.** Karaciğer Yağlanmasında İD'nin Rolü

	<b>İnsülin etkisi</b>	<b>İnsülin direncinin sonucu</b>
Kas dokusu	Glukoz uptake ↑	Glukoz uptake ↓
Yağ dokusu	Trigliserid sentezi ↑ Lipoliz ↓	Lipoliz ↑
Karaciğer	Glukoneogenesis ↓ Lipit sentezi ↑ Lipit katabolizması ↓	Lipit sentezi ↑

Son yıllarda karaciğer yağlanmasında ve steatohepatitlerde yağ dokusu ile ilişkili sitokinlerin rolünü gösteren bulgular ortaya konulmuştur. Bu sitokinlerden adiponektin ve leptin insülin duyarlılığını artırıcı yönde etkili iken; resistin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 insülin direnci veya bunun neticesinde ortaya çıkan metabolik düzensizlikleri artırıcı etkilere sahiptir.

Bariatrik cerrahi uygulanan hastalardan elde edilen doku örneklerinde karaciğerdeki adiponektin ve adiponektin reseptör II düzeylerinin düşük bulunduğu gösterilmiştir (57). Bilindiği gibi adiponektin düzeyi ve gen ekspresyonu obezlerde ve Tip II Diyabetlilerde de azalmış bulunmaktadır. Dolayısıyla gerek adiponektin, gerekse diğer sitokinlerle ilişkili verileri değerlendirirken bulguların karaciğer yağlanması için spesifik olduğu yanılığına düşülmemelidir. Adiponektin reseptör I kas ve periferik dokularda lokalize iken, adiponektin reseptör II öncelikli olarak karaciğerde bulunmaktadır. Adiponektin reseptör II ekspresyonundaki azalmanın önemi karaciğer yağlanmasında çok daha büyüktür.

Leptin, obezite geninin (ob) bir ürünüdür. Leptin eksikliği İD, glukoz intoleransı ve karaciğer yağlanması gibi klinik sorunlarla beraber görülmektedir. NASH'li olgularda ise serum leptin düzeylerinin yüksek bulunduğuna ilişkin

yayınlar bulunmaktadır (58-60). NAYKH'da sorun doğrudan leptin düzeyi değil, leptin rezistansı ile ilişkili görülmektedir.

Resistin, 108 amino asit ihtiva eden bir protein molekülü yapısındadır. Obez hayvan modellerinde serum resistin düzeyinin artmış olduğu bilinmektedir. Resistinin farelerde glukoz toleransını bozmakta olduğu ve resistin inhibisyonundan sonra İD'nde azalma meydana geldiği bilinmektedir (61). Bu bulgulardan hareketle, insandaki karaciğer yağlanmasındaki rolü de araştırılmaya başlanılmıştır. NAYKH'da resistin düzeylerinin artmış olduğu ve hastalığın ağırlığı ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (61, 62).

Non-alkolik steatohepatitli olgularda TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6 düzeylerinin normalden yüksek olduğu, ancak bu artışın alkolik steatohepatitlerden daha düşük seviyede olduğu bilinmektedir (63). TNF üretimini belirleyen TNF gen polimorfizmi ile NAYKH arasında güçlü bağlantılar bulunduğu gösterilmiştir. TNF- $\alpha$ 'nın karaciğer yağlanmasının ilerleyici hastalık formlarına dönüşmesinde belirleyici olan 2. darbeyi oluşturduğu düşünülmektedir.

Oksidatif stres, karaciğer yağlanmasında olduğu kadar viral metabolik veya toksik nedenlerle oluşan birçok karaciğer hastalığında rol oynamaktadır. NAYKH'da reaktif oksijen moleküllerinin kaynağının sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) ve hepatosit mitokondrisi olduğu düşünülmektedir (64, 65).

Mitokondrial disfonksiyon, oksidatif stresi oluşturan reaktif oksijen gruplarının temel kaynaklarından birisidir; ancak NAYKH'daki rolü bununla sınırlı değildir. Serbest yağ asidi metabolizmasındaki bozukluklar (beta oksidasyon), serbest yağ asidi sentezindeki artış, hepatositlerde serbest yağ asidi esterleşmesindeki artış da mitokondrial disfonksiyonla ilişkili olarak yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde rol oynamaktadır (66).

#### **1.1.1.5. Klinik Özellikler**

Tanı konduğu anda hastaların çoğu karaciğer hastalığı ile ilgili belirti ve bulgulara sahip değildir. Genellikle NAYKH vakaları karaciğer hastalığı veya diğer nedenlerden dolayı yapılan tetkikler sırasında tesadüfen tanı alır. Hastaların bazılarında ise yorgunluk, kırgınlık ve sağ üst kadranda hassasiyet veya dolgunluk gibi semptomlar vardır. Fizik muayenede hepatomegali hemen hemen tek bulgu

olup, hastaların yaklaşık olarak %25'inde saptanır. Kronik karaciğer hastalığına ait bulgular (jinekomasti, palmar eritem, telenjektazi gibi) son dönem karaciğer hastalığı oluşmadan görülmez (67).

#### 1.1.1.6. Laboratuvar Verileri

Karaciğer yağlanması bulunan birçok kişide rutin karaciğer fonksiyonları tamamen normal sınırlar içerisinde olabilir. Hastaların bir bölümünde ise değişik düzeyde karaciğer fonksiyon bozuklukları görülmektedir. Hastalığın en sık rastlanılan bulgusu, normalin 1-3 kat kadar üzerine çıkabilen ALT, AST yüksekliğidir. Nadir bazı olgularda transaminaz artışı daha yüksek seviyelerde olabilir ancak bu durum genelde kısa süreli ve geçicidir. AST/ALT oranı sirotik evredeki hastaların haricinde 1'den küçüktür (ALT >AST). Bu bulgu AST'nin daha fazla arttığı alkolik karaciğer hastalığından ayırıcı değer taşıyabilir. GGT birçok hastada normalin üstündedir. Olguların yarısından azında hafif alkalin fosfataz (ALP) artışı görülebilir. Bilirubin, albümin, globülin düzeyleri ve protrombin zamanı siroz gelişen olguların dışında normal sınırlardadır. Biyokimyasal bulguların diğer nedenlere bağlı karaciğer hastalıklarından belirgin bir farklılık göstermediği ve karaciğer yağlanmasının spesifik bir biyokimyasal profilinin bulunmadığı unutulmamalıdır. Anti nükleer antikor (ANA) ve düz kas antikorunu (SMA) pozitifliği görülebilir ve bazen klinik tanıda hatalara neden olabilir (66). Bazı hastalarda demir ve ferritin düzeylerinin yüksek bulunduğuna ilişkin yayınlar bulunmakla birlikte ülkemizde yapılmış olan bir araştırmada gösterilmiş olduğu gibi parankimal demir birikimi son derece sınırlı düzeydedir (68-70).

Hastalar karaciğer hastalığının biyokimyasal bulguları yönünden incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılmalıdır. Hastalarda açlık kan şekeri ile birlikte açlık insülin düzeyi de ölçülerek HOMA yöntemi ile insülin direncinin araştırılması yararlıdır. Bu yöntemde  $ID = \text{insülin} \times \text{açlık glukozu (mmol/L)} / 22.5$  formülüyle veya  $ID = \text{insülin} (\mu\text{u/L}) \times \text{açlık glukozu (mg/dl)} / 405$  formülüyle hesaplanır. İlk formülde sonucun > 3 olması, ikinci formülde sonucun >2,7 olması ID ve karaciğer yağlanması varlığını destekler (71).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında biyokimyasal incelemeler; karaciğer hastalığının araştırılması için gereken (ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin, albumin,

globulin, PTZ- INR ) ve metabolik bozuklukların araştırılması ve ayırıcı tanısı için gereken incelemelerin (glukoz, HDL ve LDL kolesterol, trigliserit, OGTT, açlık insülin düzeyi, tiroid hormonları (T3, T4, TSH), demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, serüloplazmin, hepatit serolojisi, otoantikolar) yapılması gerekmektedir. Ayırıcı tanıda yararlanılacak testlerden hepatit serolojisi tüm hastalarda bakılmalı, otoimmün hepatit, hemokromatozis gibi hastalıklar ise klinik ve biyokimyasal bulguların bu hastalıkları işaret ettiği olgularda araştırılmalıdır.

### 1.1.1.7. Tanıda Görüntüleme ve Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısında kullanılan konvansiyonel radyoloji çalışmaları ultrason (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeyi içerir. (Tablo 6) (72).

**Tablo 6. NAYKH Tanısında Radyolojik Çalışmalar**

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

Karaciğer yağlanmalarının tanısında radyolojik bulguların önemi büyüktür. Klinikte karşılaşılan yağlı karaciğer olgularının büyük kısmında tanı sürecini başlatan bulgu ultrasonografide karaciğer yağlanması saptanması olmaktadır. BT ve MR'ın karaciğer yağlanması tanısı için sensitivite ve spesifite daha yüksek olsa da US kadar yaygın olmayışları nedeniyle bu alandaki katkıları daha geri planda

kalmaktadır. Ultrasonografinin katkısı sadece yağlanmanın saptanması değil aynı zamanda derecelendirilmesine de olanak sağlamasıdır. Bilgisayarlı tomografide doğrudan karaciğer dansitesinin ölçümü veya kontrastlı çalışmalarda karaciğer dalak dansite farkı ölçüt olarak alınarak karaciğer yağlanmasının tanısı koyulabilir. Karaciğerde biriken yağ miktarı az olduğunda BT ve MR'ın tanı değeri daha fazla olabilir (73, 74).

Ultrason, hepatik steatozu doğru bir şekilde tespit edebilir. Ultrasonografik incelemede yağlanma bulgusu, karaciğer ekojenitesindeki artıştır. Hepatosteatozu değerlendirmede kullanılan posterior akustik zayıflama, vasküler yapıların duvar ekolarındaki silinme gibi ek bulgular da bu tanıya yardımcı olmaktadır. Hepatosteatoz grade I-III arasında derecelendirilerek ifade edilmektedir (75, 76).

Karaciğer yağlanmasında ultrasonografik bulgular:

**Grade I (Hafif yağlanma):** Hafif diffüz eko artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir.

**Grade II (Orta derecede yağlanma):** Orta derecede ekojenite artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.

**Grade III (Şiddetli yağlanma):** İleri derecede ekojenite artışı mevcuttur. Diyafram ve intrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme izlenir.

Radyolojik çalışmaların hepatik steatozu doğru olarak tespit edebildiği ve sıklıkla bir grup asemptomatik hastayı klinik ilgi alanına soktuğu gösterilmiştir. Son veriler, fibrozis ve inflamasyon için örneklemede çok değişkenlik olduğunu gösterse de, bu değişkenlik tam merkezinden biyopsi alınması ile azaltılabilir (77). Karaciğer hücrelerinde yağ varlığının tanısını koymanın ve hastalığın ciddiyetini değerlendirmenin tek yolu karaciğer biyopsisidir (78). 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 (79). Karaciğer biyopsisi, hastalığı evrelendirmek ve prognostik değerlendirme açısından önemlidir. Ayrıca histolojik değerlendirme özellikle olası ilaç hepatotoksitesisi,

artmış demir depoları veya pozitif oto-antikorların eşlik etmesi durumunda diğer karaciğer hastalığını dışlayabilmek için faydalıdır (80).

Hastalığın tedaviye cevabını ve progresyonunu izlemek için de karaciğer biyopsisi gereklidir (81). Fakat bütün hastalar için karaciğer biyopsisinin gerekliliği halen tartışılmaktadır ve muhtemelen gerekli değildir (79). Bir hastada VKİ'nin >30 kg/m<sup>2</sup> olması, tip 2 diabetes mellitus varlığı, yaşın >45 olması ve AST/ALT oranının >1 olması yüksek ilerlemiş fibrozis riski taşıyacağından, bu durumlarda biyopsi düşünülmelidir (82). Bu hastalarda yapılacak olan karaciğer biyopsisinin sonuçları daha agresif tedavi stratejilerinin hazırlanmasına veya NAYKH ilişkili fibrozis varlığında hepatoselüler kanser taraması yapılmasına neden olabilir (79).

#### **1.1.1.7.1 Noninvasiv Yöntemlerle Karaciğerde NAYKH'dan Fibroze Gidişin Değerlendirilmesi; Ultrasonografik Karaciğer Elastografisi**

Karaciğer fibrozisi ve sonlanım noktası olan siroz pek çok kronik karaciğer hastalığında ana morbidite ve mortalite nedenidir. Fibrozis evresini doğru olarak belirlemek pek çok kronik karaciğer hastalığının tedavi kararının verilmesinde ve takibinde büyük önem taşımaktadır. Karaciğer biyopsisi, fibrozisi değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak değerlendiren kişiler arasındaki yorum farklılıkları, örnekleme hatası ve yaşamı tehdit edici komplikasyonlarının olabilmesi karaciğer biyopsisinin kısıtlayıcı yönleridir (83-85).

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde doğruluğuna güvenilen, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir yöntem ihtiyacı duyulmuştur. Karaciğer fibrozisinin patofizyolojisinin moleküler düzeyde aydınlatılmaya başlanması, tanı için serum belirteçlerinin kullanılmasını mümkün kılmıştır (86, 87). Nonalkolik steatohepatitte noninvaziv belirteçler (72); oksidatif stresi belirten reaktif oksijen türleri (ROS) (bazı çalışmalarda yüksek düzeyler), insülin direncini belirten leptin (bazı çalışmalarda yüksek düzeyler), insülin duyarlılığını belirten adiponektin (NASH'de daha düşük), sistemik inflamasyonu belirten C-reaktif protein (CRP) (NAYKH ile NASH'te CRP'de artışlar) ve hepatik apoptozu belirten Sitokeratin 18 (NASH'da çok yüksek)'dir. Ancak serum belirteçleri ile histoloji arasındaki ilişkiyi destekleyecek ve/veya histolojiyi daha fazla yansıtacak bir araca daha ihtiyaç vardır. Bu ihtiyacı karşılamak amacıyla günümüzde invaziv olmayan radyolojik yöntemler

geliştirilmiştir. Bunlar arasında Hepatik Elastografi (FibroScan), ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), SuperSonic Imaging (ShearWave Elastografi), MR spektroskopisi, MR elastografi, Splenik Dopler İmpedans sayılabilir.

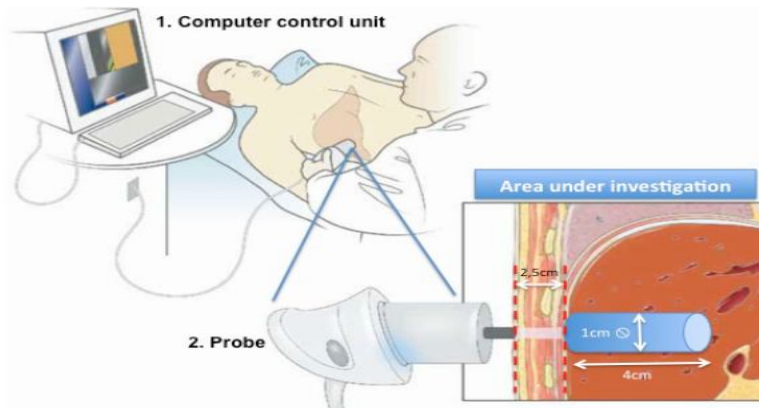
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı genel populasyonda en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır, klinik spektrumu basit yağlanmadan nonalkolik steatohepatite, fibrozise, siroza ve siroz komplikasyonlarına kadar değişebilir (88, 89). Herhangi bir anda hastalığın hangi aşamada olduğunu belirlemek için altın standart olarak kabul edilen yöntem karaciğer biyopsisidir. Ancak göreceli yüksek maliyeti, kanama riski, hastalığın alt gruplarını kesin olarak ayıracak histopatolojik bulgular üzerinde tam bir görüş birliği olmaması nedeniyle bütün hastalara karaciğer biyopsisi yapmak uygun olmayabilir. NAYKH'nın basit yağlanmadan daha ağır hastalık tablolarına progresyonunu öngören ana faktör karaciğer fibrozisidir. NAYKH sıklığının ve uygun bir tedavi bulmaya yönelik çalışmaların artması fibrozisin tespit ve takibi için basit ve tekrarlanabilir bir tanı yöntemine duyulan ihtiyacı da artırmıştır (90).

Transient elastografi NAYKH'da ilk defa Yoneda ve arkadaşları tarafından 2007 yılında kullanılmış, karaciğer sertliği ve karaciğer fibrozisi arasında belirgin pozitif bir ilişki gösterilmiştir (91). Aynı araştırmacıların daha geniş bir seri ile yaptıkları çalışmada orijinal bulgu doğrulanmıştır (92). Bu grubun dört yıllık izleme hastalık progresyonunu araştırdığı çalışma, transient elastografi sonuçlarının diğer non-invaziv yöntemlerle korele olduğunu göstermiş ve ilk defa transient elastografinin hastalık takibinde kullanılmasını gündeme getirmiştir (93). NAYKH'da karaciğerdeki yağlanma, elastik kesme dalgalarını (shear wave) zayıflatabilir, ancak dalgaların hızını değiştirmez. Transient elastografi ölçümlerinin karaciğerdeki yağlanmadan etkilenmediği ve sertlik ölçümünde kullanılabileceği Wong ve arkadaşlarının yaptığı geniş serili çalışmada gösterilmiştir (94).

Ultrason elastografi hızlı ve noninvazif bir görüntüleme yöntemi olup bu yöntemle dokuların viskoelastik özellikleri incelenmektedir. Ultrason elastografinin temel prensibi dokuların sertliğini farklı tekniklerle tespit etmektir. Kullanılan statik ve dinamik yöntemlerde dokuya uygulanan kuvvet, sırası ile manuel kompresyon ve probdan çıkan akustik dalgalar yolu ile elde edilir. Ultrason elastografi teknikleri dokulardan sinyal toplama metodlarına göre dokuların strain (gerilme) değerlerinin

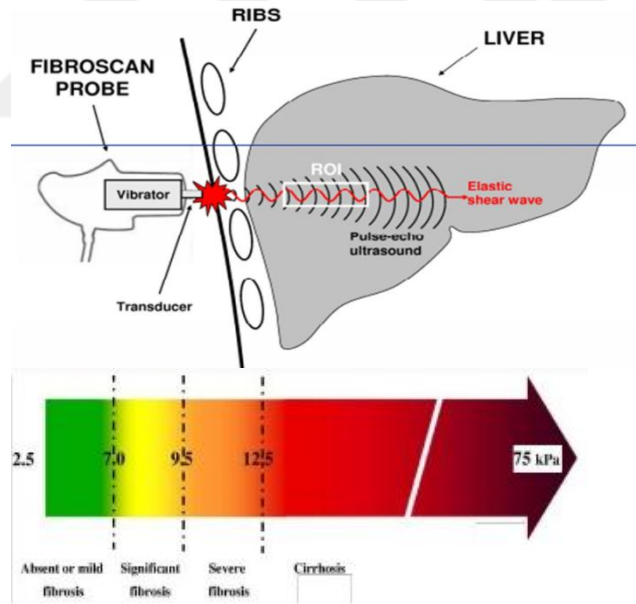
ve dokularda oluşan shear dalgalarının hızlarının ölçüldüğü strain elastografi (SE), akustik radyasyon kuvveti impulsu görüntülenmesi (ARFI, Acoustic Radiation Force Impulse), shear dalgası elastografisi (SWE, Shear Wave Elastografi, SuperSonic Imaging) ve transient elastografi (TE, FibroScan) olarak da sınıflandırılabilir. Ultrason elastografi karaciğer, safra kesesi, dalak, pankreas, böbrek, prostat ve uterusu kullanılabılır. Bu görüntüleme tekniği en sık karaciğerde fibrozis skorlarının belirlenmesinde kullanılmıştır (95).

Fibroscan, non invaziv yöntemle yumuşak dokuların elastisitesini sayısal olarak ölçen ileri teknoloji ürünü bir cihazdır (96). FibroScan binlerce hastada uygulanarak doğruluğu kanıtlanmış bir yöntemdir (97). Fibroscan bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşur. Probdaki ultrasonik dönüştürücü, karaciğer dokusuna düşük frekanslı (50 MHz) ve amplitüdü titreşimler gönderir. Bunun sonucunda oluşturulan elastik dalga (enine dalga; shear wave) doku içerisinde çoğalarak yayılır. Dalganın iletim hızı, içinden geçtiği dokunun esnekliği (elastisitesi) ile ilişkilidir. Sertlik (stiffness) arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopascal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır (98). Fibroscan ile sertliği ölçülen karaciğer hacmi 3 cm<sup>3</sup>'tür, bu da karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüktedir. Dolayısıyla bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir (99, 100). Ölçüm derinliği kullanılan proba göre 15-75 mm arasında değişir, ancak fibroscan (transient elastografi) genellikle karaciğerin sertliğini 2,5-6,5 cm arasında bir cilt yüzeyinin altındaki 1 cm genişlik ve 4cm uzunluğunda bir silindire yakın hacimde ölçer. (Şekil 2) (101).



**Şekil 2.** Transient Elastografiyle Ölçüm Tekniği (101)

Fibroscan uygulaması sadece birkaç dakika sürer, ağrısızdır, rahatsızlık vermez. Hasta sırtüstü yatarken sağ kolunu ensesinin arkasına yerleştirir, amaç kosta aralığını genişletmektir. Ölçüm interkostal aralıkta cilde yerleştirilen prob ile sağ lobdan yapılır. Ölçümün geçerliliği cihaz ekranında anında gözüktür. Proben uygun yerleştirilmemesi, açısının uygun olmaması gibi nedenlerle ölçüm iyi yapılamamışsa geçersiz ölçüm olarak tanımlanır. Başarı oranı (success rate) başarılı ölçüm sayısının tüm ölçümlere oranıdır, cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Doğru bir sonuç elde etmek için en az 10 tane geçerli ölçüm yapılması ve başarı oranının da %60'ın üzerinde olması tavsiye edilir. Geçerli ölçümlerin median değeri karaciğer elastisitesini yansıtan sonuç değer olarak 2,5 ila 75 kPa aralığında rapor edilir. (Şekil 3) Ölçümler arasındaki değişkenlik, çeyrekler arası aralık "Interquartile range" (IQR) ile hesaplanır (102). IQR'ın geçerli ölçümlerin medyan değerine (M) oranının (IQR/M), %30'dan daha az olması kronik hepatit C hastalarında transient elastografi sonucunun doğruluğunu arttıran bir faktör olarak bulunmuşken (103). Kronik hepatit B hastalarında IQR/M oranının ölçüm doğruluğu ile ilişkisi gösterilememiştir (104).



**Şekil 3.** Fibroscan (105 )

Transient Elastografi hızlı, ucuz, tekrarlanabilen ve ağrısız bir yöntem olmakla birlikte bazı kısıtlamalara sahiptir. Karında sıvı olması elastik dalgaların yayılımını değiştireceğinden asitli hastalarda kullanılamaz. Cihazın gebelerde ve implante edilen tıbbi cihaz taşıyanlarda kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Hastanın fiziksel özellikleri ile ilgili diğer kısıtlamalar prob değiştirilerek bertaraf

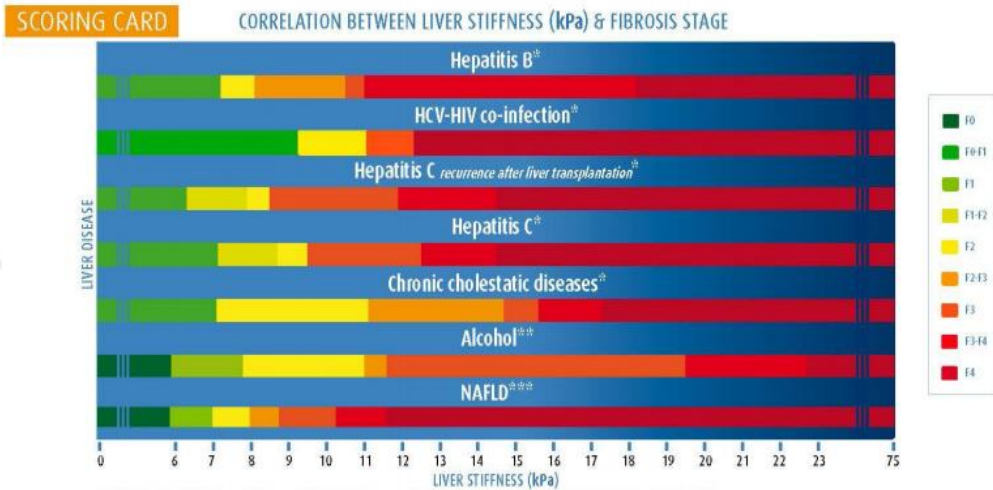
edilebilir. İnterkostal aralığı dar olanlarda küçük prob (S) kullanılarak ölçüm yapılabilir. Daha sık karşılaşılan diğer bir kısıtlayıcı faktör obezitedir. Bu kişilerdeki cilt altı yağ dokusu ses dalgalarını yavaşlattığından ölçüm kalitesi bozulur (101). (106). Cihazın kullanıldığı ilk yıllarda vücut kitle indeksi  $>28 \text{ kg/m}^2$ 'den fazla olanlarda istenilen başarılı ölçüm sayısına ulaşamamıştır (107). Sonraları teknolojik gelişmeler sayesinde obezlerde kullanılabilir nitelikte yeni bir prob üretilmiş (XL prob), geniş serilerde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda normal prob ile benzer kalitede ölçüm yapabildiği gösterilmiştir (108). Ancak XL proba rağmen, özellikle vücut kitle indeksi  $>40 \text{ kg/m}^2$  olanlarda, obezite hala önemli bir kısıtlayıcı faktör olarak karşımıza çıkabilmektedir (109). Viral hepatit hastalarında nekroinflamatuvar aktivitenin transient elastografi ölçümlerini etkilediği bildirilmiştir. Nekroinflamatuvar aktivitenin artması elastografi ölçüm sonuçlarının yanlış olarak yüksek bulunmasına yol açabilir (110, 111). Şimdilik akut hepatit evresinde transient elastografinin kullanılmaması tavsiye edilmektedir (112, 113). Ekstrahepatik kolestazi olanlarda da değerler yanlış olarak yüksek çıkabileceğinden kullanılmamalıdır (114).

Transient elastografinin en önemli iki kullanım alanı bilinen karaciğer hastalarında fibrozis derecesini belirlemek ve henüz tanı almamış kişilerde karaciğer hastalığının varlığını araştırmaktır. Avrupa'da sağlıklı kişilerde normal transient elastografi değeri erkeklerde  $5.81 \pm 1.54$  [aralık, 3.8-8.0] kPa; kadınlarda  $5.23 \pm 1.59$  [aralık, 3.3-7.8] kPa bulunmuştur (115). Asya'da iki farklı çalışmada sağlıklı kimselerde normal değerler 2.0-7.1 ve 3.9-5.3 kPa aralığında tespit edilmiştir (116, 117).

Fibroscan'ın fibrozis belirlemedeki performansı yakın zamanda yapılmış kanıt düzeyi yüksek metaanalizlerle de ortaya konmuştur. Elli ayrı çalışmayı kapsayan bir metaanalizde önemli derece fibrozis (f2) , ciddi derece fibrozis (f3) ve siroz (f4) tanısını koymada ortalama Area under receiver operative characteristic (AUROC) sırasıyla 0.84 (95% güven aralığı (confidence interval) [CI], 0.82-0.86), 0.89 (95% CI, 0.88-0.91) ve 0.94 (95% CI, 0.93-0.95) bulunmuştur. Sonuç olarak, altta yatan kronik karaciğer hastalığından bağımsız olarak transient elastografinin siroz tanısını koymada mükemmel bir performansa sahip olduğu, f3 fibrozis tanısı

koymada oldukça iyi olduğu, f2 fibrozis tanısında ise altta yatan hastalığa bağlı olarak AUROC'un varyasyon gösterdiği belirtilmiştir (118).

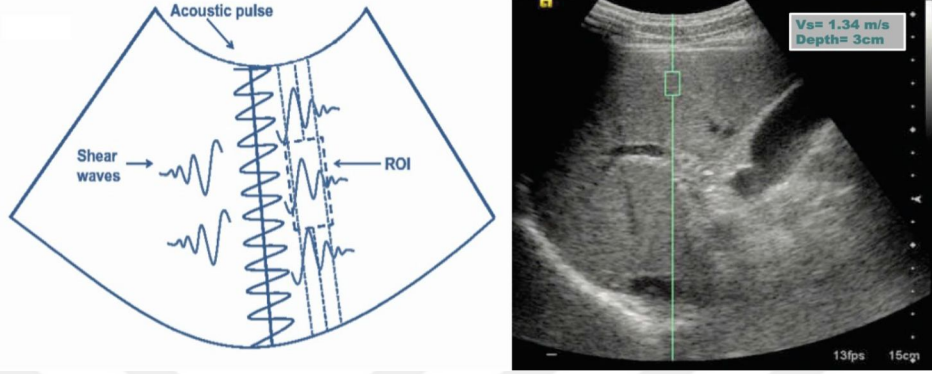
Bir başka metanalizde Tsochatsiz ve arkadaşları transient elastografinin siroz ve fibroz için tanı değerini araştırmışlar. Bu çalışmaya göre f2, f3 ve f4 fibrozis için ortalama sınır değerleri sırasıyla 7, 9.5 ve 12 kPa olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak transient elastografinin siroz için iyi bir sensitivite [0.83 (95% CI 0.79-0.86)] ve spesifiteye [0.89 (95% CI 0.87-0.91)] sahip olduğunu ancak farklı fibrozis dereceleri için kesin olarak kanıtlanmış sınır değerlerinin olmadığını ve pratik kullanımda dikkatle kullanılması gerektiğini öne sürmüşlerdir (119). Bu metaanalize dayandırılarak yapılan ve metanaliz sonuçlarını doğrulayan 246 hasta içeren tek merkezli kesitsel bir çalışmada derecelerine göre fibrozis için bulunan en iyi sınır değerler sırasıyla 6.9, 7.9 ve 9.6 kPa'dır (120).



Şekil 4. Transient Elastografi Skor Kartı (121)

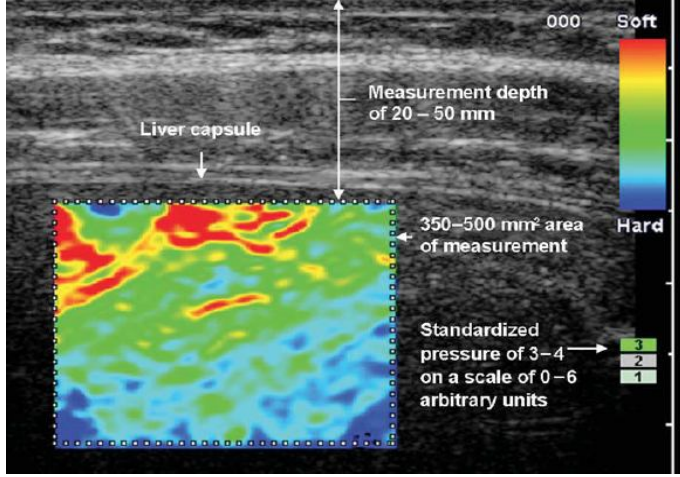
Acoustic Radiation Force İmpulse, karaciğer sertliğini ölçen farklı bir elastografi yöntemidir. Fibroscandaki gibi el ile kompresyon yapılarak ölçüm yapılmaz, özel bir uygulama ile doku akustik enerji kullanılarak komprese edilir (virtual touch). Eşzamanlı FibroTest ile yapılan karşılaştırmada ARFI karaciğer fibrozisini tespit etmede umut verici bir alternatif tanı yöntemi olarak tanımlanmıştır ve ARFI ile ilgili birçok yayın vardır (122). Karaciğer fibrozisini saptamada APRI indeksi ve FibroMax yöntemlerinden daha etkin bulunmuştur (122-124). ARFI'de hesaplama hataları FibroScan'den anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. ARFI ölçümünde hem sağ hem de sol lob beraber değerlendirilmelidir. En az FibroScan kadar doğru sonuçlar elde edilmektedir. Sonuçlar shear wave velocity-SWV (m/s) ile

ifade edilir. SWV dokuda içsel ve tekrarlanabilir bir özelliktir (125-127). ARFI'nın kısıtlılıklarıysa; elastisite ölçümünün real time olmaması, değerlendirilen parankim alanının küçük olması ve standart sapma ile ilgili veri olmadan sadece elastisite ortalamasının ölçülmesidir (128, 129).



**Şekil 5.** ARFI'de karaciğerde lokalize bir bölge içindeki dokuda kısa süreli akustik darbelerinin iletimi ve yer değişim, uyarı bölgesinden uzakta yayılan shear wave dalgalarını oluşturur. Tanımlanmış bir bölge içinde (ROI, region of interest) shear wave dalga hızı metre/saniye (m/sn) cinsinden ölçülür ve doku elastisitesi ile orantılıdır (101).

SuperSonic inceleme (RTSWE, Real Time Shearwave Elastografi ) ise, real time ölçüm yapan elastografi yöntemidir. Ultrason probu lokalize bir radyasyon kuvveti (5-9 MHz) ile shear wave (enine dalga) oluşturularak elastisite hakkında bilgi verir. Dalga oluşturulduktan sonra görüntüler 'UltraFast Görüntüleme' olarak adlandırılan yöntemle saniyede 20.000 görüntü olacak şekilde hızlıca yakalanır. Görüntü birkaç milisaniyede yakalandığı için uygulayıcı veya hasta hareketlerinden etkilenmez. Ölçüm derinliği 20-50 mm arasında (ortalama 35 mm) ve ölçüm alanı 350-500mm<sup>2</sup> aralığındadır. Sonuçlar; isteğe bağlı 0-6 ünite bir ölçekte sadece 3-4'lük bir basınç uygulamak suretiyle tutarlı kabul edilir (Şekil 6). Obezite veya asit varlığında da ölçüm yapılabilir. Transient elastografi ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Sağlıklı kişilerde skor, sirozlu hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Özetle SuperSonic inceleme, yapılan az sayıda çalışmada, iyi ve umut verici veriler elde edilen yeni bir yöntemdir (130).



**Şekil 6.** RTSWE ile sağlıklı bir kişide konvansiyonel B-mod görüntü üzerindeki renk kodlu görüntüler olarak temsil edilmiş doku esnekliği dağılım örneği.

Ülkemizde kronik karaciğer hastalıklarına yol açan hastalıkların epidemiyolojisine dair güçlü çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2010 yılında yapılan ‘Ulusal hepatit sıklığı çalışması’ verilerine göre hepatit B prevalansı %4, hepatit C prevalansı %0,95’tir (131). Elazığ bölgesinde yapılan ve yağlı karaciğer hastalığının prevalansını araştıran bir çalışmada bu prevalans ortalama %19,8 olarak bulunmuştur (132). Bu rakamlar ve nüfusumuz dikkate alındığında kronik karaciğer hastalıklarının ülkemiz için ne kadar büyük bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkabileceği aşikardır. Kronik karaciğer hastalıklarında fibrozisin değerlendirilmesi için pek çok noninvaziv yöntem geliştirilmiştir. Bu metotların tam olarak biyopsinin yerini alması da kronik karaciğer hastalıklarında tanı, takip ve tedavi stratejisini belirlemede önemli bir araç olduğu kesinleşmiştir. Ayrıca ultrason elastografi, biyopsiye uygun hastaların seçilmesini sağlayarak birtakım gereksiz biyopsileri de önleyebilecektir. Gerek sağladığı hasta konforu ve gerek hekime sunduğu yakın takip imkanı, önümüzdeki yıllarda ultrason elastografinin, klinik uygulamada ultrason kadar vazgeçilmez olacağını göstermektedir (90).

#### **1.1.1.8. Tedavi**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavisi için doğrudan ruhsatlandırılmış bir ilaç henüz mevcut değildir. NAYKH olan hastalarda steatoz, inflamasyon ve fibrozisin iyileştiğini gösteren randomize kontrollü büyük bir çalışma yoktur.

Bugüne kadar yapılan araştırmalar, daha çok hastalığın metabolik faktörlerine yönelik ilaçların karaciğer yağlanması üzerindeki etkileri ve hepatoprotektif olabileceği düşünölen ilaçlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Yayınlanmış çalışmaların hasta sayısı yetersiz, dahil edilme kriterleri, sonlanım noktaları ve klinik etkileri sınırlı kalmaktadır. Tarihsel süreçte, NAYKH tedavisi kilo kaybı, soruna neden olan ilaç ve toksinlerin uzaklaştırılması ve Diabetes Mellitus ve hiperlipidemi gibi metabolik bozuklukların kontrolünden oluşmuştur. Birkaç vaka takdiminde ve birkaç küçük çalışmada diyet ve egzersizin NASH'li çocuk ve erişkinlerde biyokimyasal, ultrasonografik ve bazen histolojik anormallikleri düzelttiği gösterilmiştir (133-136).

Yoğun beslenme danışmanlığı ve sürekli kilo kaybı bazı hastalarda belirgin histolojik iyileşmeye yol açabilir (137). Birkaç küçük kontrolsüz çalışmada, mide ve pankreas lipazının reversibl bir inhibitörü olan orlistat ile kilo kaybı elde edilen hastalarda karaciğer biyokimyasal test sonuçları, steatoz ve fibroziste iyileşmeler görölmüştür (138).

Obezite cerrahisi oldukça iyi kilo kaybına yol açar ve hastaların çoğunda insülin duyarlılığını artırır, NAYKH patogeneğinde rol alan metabolik anormalliklerin bazılarını normalleştirir, karaciğer inflamasyonu ve fibrozis belirteçlerinin hepatik salınımını azaltır ve NAYKH olan hastalarda karaciğer histolojisini iyileştirir (139-143).

Hiçbir bilimsel veride NAYKH olan tüm hastalar için geçerli uygun bir ticari veya tıbbi diyet planı ve doğru beslenme yaklaşımı mevcut değildir (144). Ne yazık ki diyet, tıbbi yardımlar, egzersiz veya cerrahi ile sağlanan kilo kaybı ile sonlanım noktası histolojik iyileşme olan randomize, prospektif çalışma yoktur. Bu tür çalışmalarda NAYKH'lı aşırı kilolu hastalarda orta derecede kilo kaybı sağlanır ancak kalıcı kilo kaybı nadir göröölür. Hızlı kilo kaybı sonrası, morbid obez hastalarda steatohepatit şiddetlenebilir (145). Bu nedenle kilo kaybı ve karaciğer biyokimyasal testleri, kilo verme rejimi uygulanan hastalarda dikkatle izlenmelidir.

Karaciğer yağlanmasının farmakolojik tedavisinde rol alan ilaçlar:

1. İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar:

- Glitazonlar (Pioglitazon)
- Metformin
- Kilo azaltıcı tedaviler (Orlistat)

2. Lipid düşürücüler:
- Fibratlar (Klofibrat, fenofibrat)
  - Statinler
3. Hepatoprotektif ilaçlar:
- Ursodeoksikolik asit
  - Vitamin E
  - Sartanlar
  - Betaine
  - Pentoksifilin
  - Omega-3 Poliansature yağ asitleri

#### **1.1.1.8.1. Antioksidanlar**

Oksidatif stresi azaltan ilaçlar yararlı olabilir. E vitamini, ucuz ama güçlü antioksidandır. Birkaç çalışmada NAYKH tedavisi için incelenmiş olup, sonuçlar değişkendir (146, 147). Tüm çalışmalarda, E vitamini iyi tolere edilmiş ve çoğu çalışmada serum aminotransferaz düzeylerinde, karaciğer ultrasonografik görünümünde ve seyrek olarak histolojik bulgularda iyileşmeler görülmüş. E vitamininin NAYKH'da histolojik iyileşmeyi sağlayıp sağlamadığını belirlemek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel negatif etkileri göz önüne alınarak, E vitaminini NAYKH tedavisinde kullanırken dikkatli olunmalıdır (148). Betaine, S-adenozilmetionin (SAM) düzeylerini yükselten ve hücrel oksidatif hasarını azaltan bir kolin metabolitidir. Nonalkolik steatohepatit için terapötik bir ajan olarak küçük bir çalışmada umut verici olarak görülmüştür. N-asetilsistein, süperoksit dismutaz ve ragaglitazar gibi PPAR- $\alpha$  agonistleri ümit verici ajanlar olarak görülmektedir, ancak klinik çalışmaları yetersizdir (149, 150).

#### **1.1.1.8.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı Ajanlar**

Hiperinsülinemik insülin direnci ve NAYKH arasındaki ilişki, tedavi için mantıklı bir hedef sağlamaktadır. Metformin, hiperinsülinemi azaltan ve hepatik insülin duyarlılığını artıran bir biguaniddir ve ob/ob farelerde karaciğer yağlanması ve hepatomegaliyi azaltmıştır (151). Ancak insan çalışmalarında daha az etkilidir (152, 153).

Tiazolidinedionlar (TZD), güçlü PPAR- $\alpha$  agonistleridir, ayrıca NAYKH tedavisi için araştırılmaktadır. PPAR- $\alpha$  yağ dokusu, kas ve karaciğerde eksprese olan bir nükleer reseptördür. Adipositte, PPAR- $\alpha$  hücre farklılaşmasını teşvik eder, lipolizi ve serbest yağ asitlerinin (FFA) serbest ekspresyonunu azaltır. Tiazolidinedionlar kas dokusunda glukoz yıkımını artırarak ve hepatik glukoz çıkışını azaltarak insülin duyarlılığı ve hiperinsülinemiği iyileştirir. Troglitazon, birinci nesil TZD'dur ve NASH'li hastalarda histolojik ve biyokimyasal iyileşmeler sağlamıştır, ancak troglitazon nadir görülen fakat ciddi hepatotoksisite yan etkisi nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır. Rosiglitazon ve pioglitazon, hepatotoksisite oranları düşük olan TZD'dir. Histolojik olarak kanıtlanmış NASH olan hastalarda 48 haftalık tek kollu çalışmada incelenmiştir (154,155) Hem iyi tolere edilerek insülin duyarlılığını artırdığı, karaciğer biyokimyasında normalleşme ve çoğu hastada histolojik düzelmeye sağladığı tespit edilmiştir. Ancak her iki TZD'nun dezavantajı önemli ölçüde kilo alınması (% 4.0-7.3) ve artmış total vücut yağı olarak saptanmıştır. Ayrıca tedavinin tamamlanmasından sonra, biyokimyasal ve histolojik iyileştirmelerin devamlılığı incelenmemiştir. Bir takip çalışmasında ilaç kesildikten sonra pioglitazonun yararlı etkileri de ortadan kalkmıştır (156). Plasebo kontrollü bir Avrupa çalışmasında NAYKH olan 63 hastada rosiglitazon tedavisiyle steatoz ve serum aminotransferaz seviyelerinde düzelmeye gösterilmiş ancak nekroinflamasyon veya fibroziste iyileşme görülmemiştir (157). Rosiglitazonla tedavi edilen hastalarda belirgin kilo artışı görülmüştür. Rosiglitazonun bazı meta-analizlerde myokard infarktüsünü (MI) artırdığı belirlenmiştir. Bu kuşku nedeniyle rosiglitazon, Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde 2010 yılında kullanımdan kaldırılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer bazı ülkelerde ise seçilmiş vakalarda rosiglitazon kullanımına devam edilmektedir. TZD'un NAYKH olan hastalarda rutin kullanımı için tavsiye edilebilmesi için büyük, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **1.1.1.8.3. Demir Redüksiyonu**

Yüksek serum demir ve ferritin düzeyleri genetik hemokromatoz veya karaciğer demir yükü olmayan NAYKH'lı bazı hastalarda tespit edilmiştir. Çoğu araştırmacılar artmış serum demirinin NAYKH patogenezinde rol oynadığından çok hepatik inflamasyonun bir yan ürünü olduğuna inanır ama birkaç küçük çalışma,

demir azalmasının plazma glukoz, insülin ve aminotransferaz düzeylerini azaltarak NAYKH'da tedavi edici bir role sahip olabileceğini ortaya koymuştur (158, 159). Demir ve insülin arasındaki ilişki karmaşıktır, ama demir deplesyonunun insülin koruyucu etkisi, iskelet kası glukoz transportu ve metabolizmasında artma, insülinin artmış hepatik ekstraksiyon ve metabolizması sonucu olabilir (160). Bu çalışmaların temel sınırlaması histolojik kriterlerin sonlanım noktaları olmamasıdır, ama sonuçlar ilginçtir ve daha fazla araştırma yapılmasına değerlidir.

#### **1.1.1.8.4. Lipid Düşürücü ve Sitoprotektif Ajanlar**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavisi için lipid düşürücü ve sitoprotektif ilaçların yararlılığıyla ilgili farklı sonuçlar, birkaç küçük çalışmada değerlendirilmiştir. Gemfibrozil tedavisi alan ile almayan kontrol grubu karşılaştırıldığında, tedavi grubunda hastaların %74, almayan kolda %30 biyokimyasal iyileşme olduğu saptanmış, ancak histolojik özellikleri değerlendirmeye alınmamıştır (161). Bir 3-hidroksi-3-metil-koenzim A (HMGCoA) redüktaz inhibitörü olan atorvastatin ile NASH tedavisi küçük bir pilot çalışmada ümit verici görülmüştür (162). Bir sitoprotektif ajan olan ursodeoksikolik asit, NASH'de bir pilot çalışmada ümit verici sonuçlar göstermiş ancak bir randomize plasebo-kontrollü çalışmada etkili bulunmamıştır (163). Ursodeoksikolik asit ve E vitamini kombinasyonunun bazı yararlı etkinlikleri görülmüştür.

#### **1.1.1.8.5. Gelecek Tedaviler**

Gelecekteki tedaviler Adiponektin düzeylerini arttırmak, TNF- $\alpha$ 'yı nötralize etmek, mitokondriyal ATP dengesini iyileştirmek veya leptin düzeylerini değiştirecek ajanları içerebilir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezi daha fazla anlaşıldığında yeni terapötik ajanlar geliştirilecektir. TNF- $\alpha$  antikorları olan infliksimab inflamatuvar bağırsak hastalığı ve romatoid artrit gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (164, 165). İnfliksimabın ratlarda NASH modelinde karaciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir (166, 167). Adalimumab, TNF- $\alpha$ 'ya karşı tamamiyle insan IgG1 monoklonal antikorudur. Romatoid artrit ve Crohn hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Romatoid artrit nedeniyle kullanılan NASH'li bir hastada biyokimyasal parametrelerde kalıcı yanıt görülmüştür (168). Pentoksifilin, non-selektif fosfodiesteraz inhibitörü olarak TNF- $\alpha$  gen

transkripsiyonunu azaltmasının yanı sıra sitokin/kemokin yolunu multipl basamaklardan etkileyerek TNF- $\alpha$ 'yı direkt veya indirekt olarak inhibe eder. Yapılan rat modelleri ve insan çalışmalarında pentoksifilin transaminaz ve karaciğer histopatolojisini iyileştirdiği gösterilmiştir (169).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda inkretin bazlı tedaviler (GLP-1 analogları olan exenatide, liraglutide ve DPP IV inhibitörü sitagliptin) hakkında yapılan çalışmalar bulunmaktadır (170-172). Diğer potensiyel ajanlar, regülatuar protein 'Sirtuin (SIRTs)' (173) ve lizil oksidaz like molekül 2'ye (LOXL2) karşı çalışan antifibrotik monoklonal antikor 'Simtuzumab' (174) hakkında yapılan çalışmalar henüz araştırma fazındadır.

#### **1.1.1.8.6. Karaciğer Nakli**

Son dönem karaciğer hastalığı gelişen NAYKH olan hastalar karaciğer nakli için değerlendirilmelidir. NAYKH karaciğer nakli sonrası tekrarlayabilir olmasına rağmen nakil sonuçları iyidir (175, 176). Rekürrens veya de novo NAYKH için risk faktörleri muhtemelen multifaktöryeldir ve bunlar arasında hipertrigliseridemi, obezite, diabetes mellitus ve glukokortikoid tedavisi sayılabilir.

Tedavi konusu düşünülürken selim seyirli olan karaciğer yağlanmaları (steatoz) ile NASH mutlaka birbirinden ayrılmalıdır. Bununla birlikte hangi hastalık formu olursa olsun, öncelik altta yatan metabolik sorunların giderilmesi olmalıdır. Önemli bir konu, metabolik risk faktörlerine yönelik tedavilerin (lipit düşürücüler, insülin duyarlılığını artırıcılar) süreklilik gerektiren uygulamalar olmasıdır. Bu nedenle primer metabolik bozukluk bakımından endikasyon olmayan durumlarda sadece karaciğer yağlanmasının varlığını dikkate alarak, bu ilaçları kullanmanın uzun süreli sakıncaları ayrıca dikkate alınmak zorundadır. Bu tür bir tedavi ile elde edilen sonucun hastalığın ilerlemesi ve karaciğer hastalığına bağlı ölümleri azaltabileceği kuşkuludur.

Klinik pratikte yapılması gereken, etkisi hakkında yeterli kanıt bulunmayan çeşitli ilaçları kullanmak değil, diyet ve egzersiz programları ile hastaları ideal kilolarına indirmek ve eşlik eden metabolik bozuklukların tedavisini sağlamaktır. Bunun dışındaki yöntemler günümüzde günlük klinik pratiğin değil, klinik araştırmaların konusudur.

### 1.1.2. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MS); günümüzde oldukça sık görülen, yaşam standartlarında yükselme ile birlikte önemi giderek artan ve daha da artması beklenen genel bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (177). Obezite, glukoz intoleransı, hipertansiyon, dislipidemi gibi temelinde insülin direncinin yer aldığı düşünülen ve değişik klinik tabloların birlikteliğini ifade eden MS, ilk kez 1988 yılında Gerald Reaven tarafından tanımlanmıştır (178). Bugün için en çok kabul edilen metabolik sendrom tanımında; bel çevresinin kadında 80 cm, erkekte 94 cm çapa sahip olması, trigliseritlerin 150 mg/dl'nin üzerinde, HDL kolesterolün erkekte 40 mg/dl'nin kadında 50 mg/dl'nin altında, kan basıncının da sistolik  $\geq 130$  ve/veya diastolik  $\geq 85$  mmHg olmasıyla beraber açlık kan şekerinin 100 mg/dl'nin üzerinde olması risk kriterlerini oluşturmaktadır. Bunlardan üç tanesinin olması metabolik sendrom tanısı için yeterlidir (179). Özellikle kardiyovasküler hastalıkların ve Tip 2 diyabet sıklığının artması ile önem kazanan MS, son yıllarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile ilişkilendirilmektedir (177).

### 1.1.3. Fruktoz İçeren Mısır Şurubu

Fruktoz içeren mısır şurubu; meyve suları, meşrubat, reçeller, konserve meyveler, kahvaltılık mısır gevreği ve pastane ürünleri içinde alınan kaloringen en büyük kaynağını oluşturmaktadır. Günümüzde meyve suyu yapımında genellikle yüksek fruktoz içeren mısır şurubu-55 (fruktoz %55, glukoz %42, diğer şekerler %3) kullanılmaktadır (180).

Mide bağırsak kanalından hızlı emilim gösteren şekerli içeceklerin, tokluk hissi oluşturmadığı ve yeniden besin tüketme isteği yaratmasından dolayı yüksek enerji alımına yol açtığı belirtilmiştir. İlaveten sıvı içecek içindeki şekerin katı besinlerdekine göre bağırsaklardan daha fazla emildiği belirtilmiştir. Aşırı kalori alımının en büyük sorumlusu olarak günümüzde şekerli içecekler gösterilmektedir (181).

Sağlıklı kişilerde fruktozun %80-90 oranında absorbe edilebildiği ve absorpsiyon derecesinin kişiler arasında değişebildiği bildirilmiştir (182). Sağlıklı kişilerde açlık kan fruktoz konsantrasyonunun 1 gr/dl'nin altında olduğu gösterilmiştir. Aşırı miktarda fruktoz alımı ile bu değerin 13 g/dl'ye kadar çıktığı

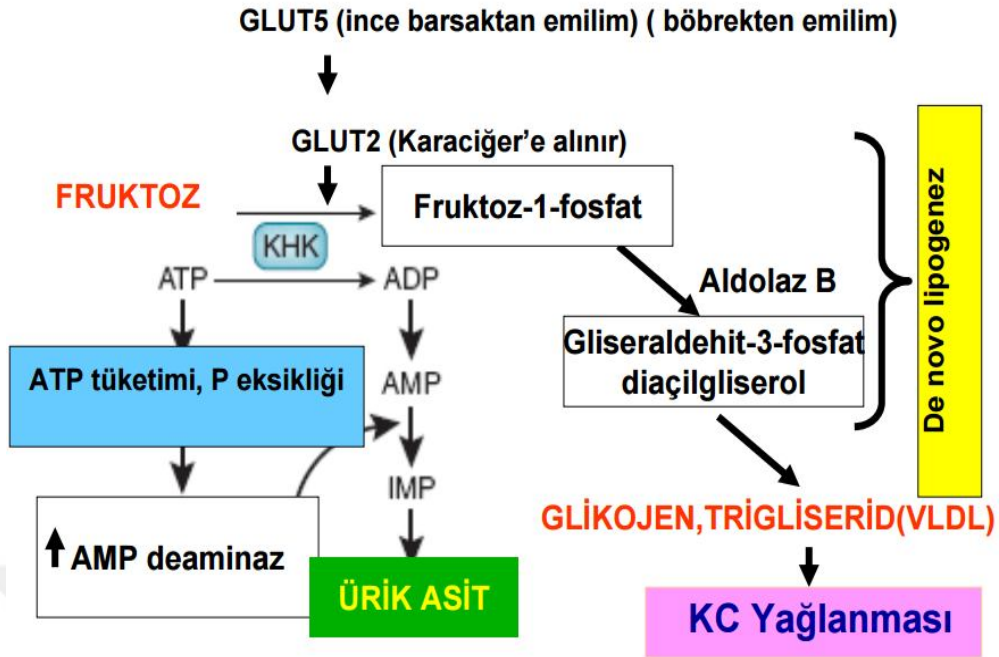
belirlenmiştir. Fruktöz alımından 1 saat sonra kan fruktoz düzeyinin en üst noktaya çıktığı görülmüştür (183). Sukroz içinde alınan fruktozun, serbest halde alınan fruktoza göre konsantrasyonunun %40 daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca meyve ve sebzelerin içindeki fruktozun neredeyse tamamının bağırsak ve karaciğer enzimleri tarafından metabolize edildiği bildirilmiştir (184).

Alınan fruktoz ATP oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca vücutta trigliseride ve kısmen de glukozu dönüşür. Fruktöz, glukozdan farklı olarak doğrudan yağ asitlerine dönüştürülür. Fruktöz metabolizması insüline bağımlı olmadığı için ilk zamanlarda diyabet hastalarına tavsiye edilmiştir fakat daha sonraları çok ciddi olumsuz etkileri ortaya çıkınca görüşler tersine dönmüştür (181).

Besinlerle alınan fruktoz tümüyle karaciğerde metabolize olur (185). GLUT-5 aracılığı ile bağırsaklardan absorbe edilen fruktoz, karaciğerde fruktozun spesifik enzimi olan fruktokinaz ile fosforile edilerek fruktoz-1-fosfata dönüşür. Sonra bu ürün üç karbonlu gliseraldehite veya dihidroksiasetonfosfata dönüşür. Oluşan ara ürünlerin bir kısmı glukozu ya da laktat ve trigliserite metabolize olur (Şekil 7) (186).

Fruktöz metabolizmasının sağlandığı ana organ olan karaciğerde, fruktozun glikoliz sürecine fosfofruktokinaz enzimini by-pass ederek fruktoz-1-fosfat halinde girmesiyle ölçsüz miktarda asetil koenzim-A, gliserol-3-fosfat ve diğer lipojenik maddelerin oluşması hepatik lipogeneze neden olur. Bununla beraber fruktozun insülinde bağımsız olarak sterol reseptör elemanlarını bağlayıcı protein-1c'yi (SREBP-1c) aktive ederek de, karaciğer içi yağ oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (187).

İnsülin rezistansı, adipoz dokuda trigliserit lipolizisini artırır ve serbest yağ asitlerinin esterifikasyonunu inhibe eder. Sonuçta serum ve karaciğerdeki serbest yağ asitlerinin miktarı artar. Karaciğer trigliserit sentezi serbest yağ asitlerinin karaciğere girişiyle kontrol edilir. İnsülin yağ asitlerinin oksidatif metabolizmasını inhibe eder (35).



Şekil 7. Fruktoz metabolizmasıyla NAYKH arasındaki ilişki (186).

Yüksek konsantrasyonda fruktoz verilmesi, insülin direnci oluşturmak için hayvan deneylerinde tercih edilen yollardan birisidir (188, 189). Fruktozun insülin direnci oluşturma mekanizmaları incelendiğinde, etkili mekanizmalar olarak karaciğerde VLDL üretimini arttırması ve kanda trigliserit seviyesini yükseltmesi ileri sürülmektedir (190). Fruktozdan zengin bir öğünle beslendikten sonra kan insülin ve leptin düzeyinde bir gün süreyle düşme görülürken, açlık trigliserit düzeyi yükselmektedir (191).

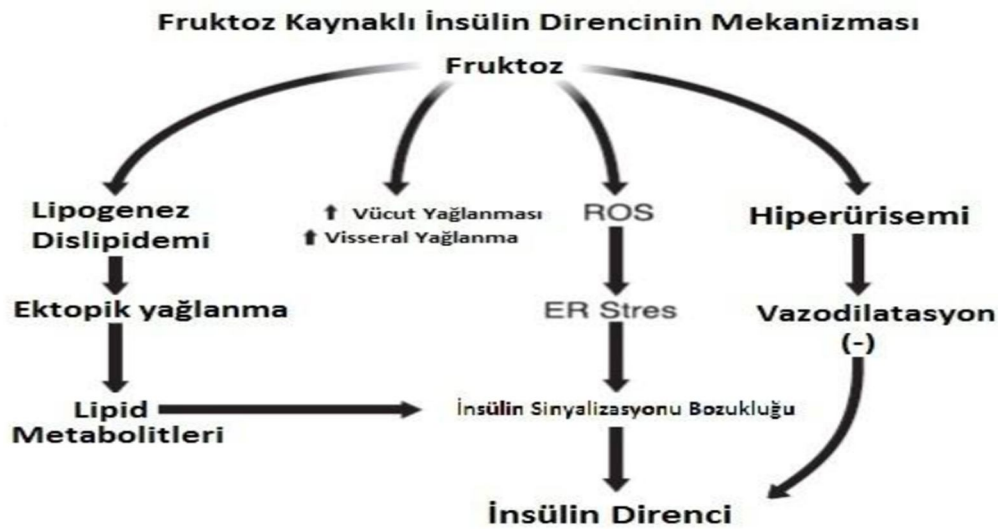
İnsülinin hepatik glukoz oluşumunu baskılamadaki yetersizliği, insülin rezistansı olarak tanımlanabilir. Sıçanlarda fruktozla beslenme sonucu glukoz salınımı insülin ile baskılanamamaktadır. Yapılan çalışmalarla fruktoz ile beslenen sıçanların çoğunda insülin duyarlılığında azalmanın, bütün vücut hücrelerinde gözlemlendiği saptanmıştır (192). Yapılan bazı çalışmalarda deney hayvanlarından fruktoz ile beslenen sıçanlarda plazma glukoz düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (193).

Farelerde, karbonhidrat ve yağdan zengin diyeti inceleyen bir çalışmada, diyet içeriğinin total kalorisinin %58'i doymuş yağdan oluşturulmuş ve içme suyu içinde yüksek fruktozlu mısır şurubundan %4,2 oranında verilmiş. Çalışmada 16 hafta sonunda vücut yağ kitlesinde, vücut ağırlığında ciddi artışlar kaydedilmiştir.

Aynı zamanda kan insülin ve glukoz düzeyinin de yükseldiği saptanmış, glukoz tolerans testinde insülin rezistansı geliştiği gösterilmiştir. Karaciğer histolojisi incelendiğinde ise hematoksilen-eozin (HE) boyaması, lobüler inflamasyon skorunda önemli artışlar olduğunu göstermiştir. Fibrozis alanının daha çok portal bölgede yoğunlaştığı ve 14. haftadan başlayarak portal ven alanında yoğunlaştığı saptanmıştır. Hayvanların %33'ünün 16. haftada 1. basamak, %16'sında 2.basamak portal ve periportal fibrozis geliştiği gösterilmiştir. Hepatik kollajen-1 mRNA ekspresyonunda bu beslenme grubundaki hayvanlarda yüksek olduğu gösterilmiştir. Plazma trigliseridinde bir farklılık olmadığı fakat serum kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (194).

Erkek fareler üzerinde yapılan bir çalışmada içme suyu içerisinde %20 fruktozun ve %72 lipit içeren yağlı diyetle beslenme sonucunda 8 hafta boyunca verildiğinde hayvanların vücut ağırlığı, karaciğer ağırlığı ve plazma insülin düzeyinin arttığı glukoz düzeyinin değişmediği görülmüştür. Karaciğer dokusunda yapılan HE histolojik araştırma da ise mikroveziküler ve makroveziküler lipit damlacıklarının belirgin olarak arttığı saptanmıştır (195).

Fruktozla yapılan yine bir çalışmada içme suyu içinde %30 fruktozun 4 hafta boyunca erkek Sprague–Dawley sıçanlara verilmesi sonucunda karaciğer zedelenmesi ve steatozis oluşturulmuştur. Karaciğer trigliserit ve kolesterol düzeyinin, karaciğer ağırlığının, plazma glukoz düzeyinin ve insülin düzeyinin arttığı saptanmıştır (196).



**Şekil 8.** Fruktozla oluşan insülin rezistansını açıklayan olası mekanizmalar (197)

Diyet suyu içinde %60 sukroz, %30 glukoz ve %30 fruktoz kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, 8 haftalık beslenme periyodu sonunda karaciğer trigliserit ve ürik asit düzeyi ile karaciğer yağlanması düzeyinin, fruktoz-glukoz kombinasyonu ile beslenen grupta sukroz grubundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın bulguları serbest fruktoz ve glukoz kombinasyonunun, sukroz içindeki bağlı fruktoz-glukoza göre karaciğer üzerinde daha zararlı olabileceği gösterilmiştir (198).

Oksidatif stresin bir nedeninin de fazla fruktozun olduğuna dair birkaç mekanizmadan söz edilmektedir. Bunlar içerisinde en çok üzerinde durulan mekanizma, artmış fruktoz metabolizmasının, oksidatif strese hücreleri daha duyarlı hale getiren hücre ATP yoksunluğuna neden olması olarak açıklanmaktadır. İn vitro çalışmalarda da, yüksek fruktozun süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali ürettiği kabul edilmektedir (199).

Fruktozla beslenen ratlarda inflamatuvar cevapla uyumlu olarak, yüksek aktivite etkisi gösteren protein-1 aktivitesine bağlı olarak c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ara yolunda değişiklikler yapılan çalışmalar da gözlenmiştir. TNF- $\alpha$  aracılığıyla diyabet gelişimine, obezite ve yağ asidi ile uyarılmış insülin rezistansının katkı sağladığı düşünülmektedir. TNF- $\alpha$ 'nın lipolize ve insülin rezistansına neden olduğu bilinmekte fakat bu duruma neden olan kesin mekanizma (lar) net olarak açıklanamamıştır. Son dönemlerde diyetle bağlı obezite ile c-Jun N-terminal kinaz aktivitesi arasındaki bir ilişkiden bahsedilmektedir (200).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı vakalarının %70'i metabolik sendrom ile ilişkilidir. Yanlış beslenme tarzı bu hastalığın gelişmesindeki en büyük etkidir. Özellikle tatlandırıcı olarak yüksek fruktozlu mısır şurubu kullanılan meşrubat tüketimi karaciğer yağlanmasına yol açmaktadır (201).

Metabolik sendrom ve NAYKH birbirlerini tetikleyen patolojik unsurlardır (202, 203). Nonalkolik karaciğer yağlanması olan hastaların bir bölümünde non-alkolik steatohepatit (NASH) gelişir. NASH gelişmesinde, NAYKH ile hasara uğramış karaciğerde ön planda oksijen radikallerinin hücresel bozulmalara yol açması düşünülmektedir. NASH'de apoptotik hücre ölümü öne çıkan en önemli unsurdur (201).

Two hits teorisine göre NAYKH, karaciğerin ilk darbeyi “modern beslenme” nedeniyle alınan aşırı fruktozun yağa dönüşüp bu yağların karaciğer içinde depolanmasıyla almasıyla oluşur. İkinci darbe ise ortaya çıkan inflamatuvar etkiye bağlı karaciğer iltihabı (non-alkolik steatohepatit) gelişmesidir (35).

Rodentler üzerinde yapılan bir araştırmada, fruktoz tüketiminin karaciğer dokusunda çeşitli histolojik değişikliklere neden olduğu ve bu değişikliklerin periportal bölgede lokal inflamasyon, periportal alanda makroveziküler steatozis, makroveziküler ve mikroveziküler steatozis olduğu bildirilmiştir (198, 204). Yüksek fruktoz içeren diyetle beslenen sıçanlarda, 5 hafta sonra portal inflamasyon ve lobüler inflamasyonun belirgin olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (205).

Nonalkolik karaciğer yağlanması obezite ile birlikte seyreden yetişkinlerin yaklaşık %20-30'unu etkileyen en sık görülen karaciğer bozukluğu olarak gözlenmiştir (206). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde sağlıklı bireylere göre 5 kat daha fazla oranda karbonhidratın, alkolsüz içeceklerden alındığı saptanmıştır (207). Günde birden fazla meşrubat tüketenlerde metabolik sendrom sıklığı, günde birden daha az tüketenlere göre daha fazladır (208). ABD’de tüketilen fruktozun, total kalorisinin 1977’de %3,9’una, 2001’de %9,12’sine, son yıllarda bazı subgruplarda ise %15’ine kadar ulaştığı tespit edilmiştir (209, 210).

Fruktoz metabolizması sonucu oluşan intrasellüler fosfat depleksiyonu ve AMP deaminaz aktivasyonu, hızlı ürik asit oluşumuna yol açar. Bu reaksiyonun sonucu olarak oluşan ürik asit; endotelial disfonksiyon ve insülin direncine neden olur (Şekil 7 ve Şekil 8) (211).

Endüstrileşmiş toplumlarda diyetdeki fruktozun tüketiminin artması, diyabet ve obezitede artışa, buna paralel olarak da NAYKH artışına neden olduğu öne sürülmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda fruktoz tüketiminin fazla olduğu ve bunun hipertrigliseridemi, düşük HDL-kolesterol, kalori artışı, hiperürisemi ve yüksek fruktoz düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (6).

#### **1.1.4. Serum Ürik Asit Düzeyi İle NAYKH Arasındaki İlişki**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının progresyonu hakkındaki güncel görüşler ışığında serum ürik asit (SÜA) ile NAYKH arasındaki ilişkinin en olası açıklaması; iki darbe teorisidir (212). Birinci darbe; hepatositleri ileri hasara karşı

daha savunmasız hale getiren insülin direnci, inflamasyon, aşırı alkol tüketimi ve obezite gibi belirli tetikleyiciler sebebiyle oluşan karaciğerde yağ depolanmasını ifade eder. Bu süreçte insülin direnci; periferal adipoz dokuda lipolizi destekleyen ve karaciğere serbest yağ asiti girişini arttıran kısır döngüde merkezi bir rol oynar. İnsülin direnci, ürik asit sentezini arttıran ve böbreklerden ürik asit atılımını azaltan hiperinsülinemiye yol açar ( 213, 214).

Nakagawa ve ark. (215) tarafından yapılan bir çalışmada, 5,5 mg/dl üzerindeki SÜA seviyelerinin, MI geçirmiş diyabetik olmayan hastalarda hiperinsülinemi gelişimini bağımsız olarak öngördüğü bildirilmiştir.

İkinci darbeyi içeren süreçlerin oksidatif stres, takip eden lipid peroksidasyonu ve inflamatuvar yanıt olduğu düşünülür. Serum ürik asitinin bir proinflamatuvar olduğu ve yüksek SÜA düzeylerinin inflamatuvar sürecin bir parçası olan hücre döngüsünü yansıttığı kanıtlanmıştır (216). Ürik asit; monosit kemoatraktant protein 1 sentezini tetikler, IL-6 ve TNF  $\alpha$ ' yı artırır (217).

Ruggiera ve ark. (218) yapmış oldukları çalışmada SÜA düzeyi normal aralıkta olan (erkeklerde 2-7,5 mg/dl ve kadınlarda 2-5,7 mg/dl) hastalardaki bazı inflamatuvar belirteçlerle SÜA arasındaki pozitif ilişkiyi ortaya koymuştur.

Her iki cinsiyet için serum ürik asit düzeyleri 4 gruba bölünerek incelenmiş bir çalışma populasyonunda, NAYKH ile normal aralıkta olmakla birlikte artmış SÜA düzeyleri arasında bulunan önemli bağlantı; hiperinsülinemi mekanizmalarıyla inflamatuvar sürecin arasındaki ortak unsurlar kavramını destekler niteliktedir (13).

III. Ulusal Sağlık Ve Beslenme Çalışması (1988-1994) (Third National Health and Nutrition Examination Survey, (NHANES III) çalışmasından elde edilen verilerin analiz edildiği ABD'de yapılan başka bir çalışmada 20-74 yaşları arasındaki 5370 erkek ve kadın hastanın, birçok faktör tarafından belirlenen NAYKH prevalansı ve tahmini risk oranı (OR) ve yüksek karaciğer enzimleri ile her iki cinsiyet için 5 gruba bölünerek incelenmiş SÜA düzeyleri hesaplanmıştır. Sonuç olarak NAYKH prevalansının, cinsiyete spesifik olarak bölünmüş SÜA düzeylerine göre 2. düzeyden 5. düzeye kadar olan oranlarına bakıldığında, daha ileri SÜA düzeyleriyle korele biçimde arttığı, sırasıyla %10.9 , %9.6 , %15.9 , %21.8 ve %33.1 oranlarıyla bulunmuştur. NAYKH ile SÜA düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (219).

Son zamanlarda çeşitli gözlemsel çalışmalarda hiperüriseminin (SÜA düzeyi erkekte >7,0 mg/dl, kadında >5,7 mg/dl) doğu Asya toplumunda metabolik sendrom komponentlerinden bağımsız olarak NAYKH için risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur (220-222).

Japonya'da yapılan bir çalışmada da SÜA düzeyleri, NAYKH için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (12).

Çinli erkeklerde, yüksek SÜA düzeyleri insülin direnci, santral obezite, hipetrigliseridemi gibi metabolik bozukluklardan bağımsız olarak NAYKH ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde yüksek ALT düzeyi ile SÜA düzeyleri de korele bulunmuştur (14). Prospektif bir çalışmada ise yüksek SÜA düzeyleri NAYKH insidansında bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (223).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde fruktoz alımının 2-3 kat arttığı bildirilmiştir (224). Yüksek fruktozlu diyeteye bağlı oluşan yüksek SÜA düzeyleri, şiddetli hepatik ATP depleasyonu ile ilişkilidir. Bunun NAYKH gelişiminde ve progresyonunda risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (16).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği ve Kliniği'ne 01.07.2014 tarihinden sonraki bir yıl içinde başvuran, ultrasonografik olarak karaciğerde yağlanma saptanan, 18 yaşından büyük kadın ve erkek hastalar alındı. 150 hastada yapılan çalışmada, hastaların 50'sinin çalışmaya dahil edildikten sonraki süreçte, aldıkları yeni tanılar nedeniyle çalışmaya uygun olmadığı anlaşıl原因 olarak çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların batin ultrasonografi, ultrasonografik karaciğer elastografi sonuçları ile laboratuvar bulguları prospektif olarak incelendi.

Ultrasonografi aynı Radyolog tarafından yapıldı. Ultrasonografik incelemede yağlanma bulgusu, karaciğer ekojenitesindeki artış olarak belirlendi. Posterior akustik zayıflama, vasküler yapıların duvar ekolarındaki silinme gibi ek bulgular da bu tanıya yardımcı olmaktaydı. Ultrasonografik olarak yağlanma 1-3 arası derecelendirildi. Hastalar ultrasonografik olarak hepatosteatoz tespitinden sonra, hangi derecede hepatosteatozu olduğuna bakılmaksızın rastgele seçildi.

Çalışma grubunu NAYKH olan hastaların oluşturması amaçlandığından, kronik alkolik olan ve 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. Ayrıca malignite tanısı veya ön tanısı olan, Kronik böbrek yetmezliği ve gut hastalığı olan, Hepatit B, C, D tanılarında herhangi biri olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma sürerken çalışmadan dışlanma kriterlerine sahip olduğu tespit edilen 50 hasta çalışmadan çıkarıldı. Bunlar içinde çalışma devam ederken karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olunca karaciğer biyopsisi yapıp sonucu hepatit, otoimmün hepatit ile uyumlu gelen hastalar ile malignite ve gut yeni tanısı alan hastalar bulunmaktaydı.

Çalışmaya ultrasonografik olarak karaciğerde yağlanma saptanan 70 Grade I, 30 Grade II, toplam 100 NAYKH olan hasta dahil edildi. Ultrasonografik olarak Grade II-III hepatosteatozu tespit edilen hastaların, mevcut ultrasonografik bulguları

GradeIII'ü tam karşılamadığı için bu hastalar da Grade II grubuna dahil edildi. Çalışma grubunda Grade III hepatosteatozu olan hasta yoktu.

Nonalkolik yağlı kaaciğer hastalığı olan ve çalışmaya uygun olduğu belirlenen gönüllü 100 hasta aynı Radyolog tarafından, Ultrasonografik Karaciğer Elastografi ile değerlendirildi. ARFI teknolojisinin de kullanıldığı, point shear wave elastografi prensibiyle çalışan Philips ElastoPQ Epiq 5G cihazıyla, hasta sırtüstü pozisyondayken, karaciğer sağ lobdan vasküler yapılardan uzakta ve 6 cm'yi geçmeyen derinlikten 3 kez yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak, sonuçlar elasto kPa ve elasto m/sn cinsinden kaydedildi. Portal vene ait bulgular da yine 3 ayrı ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi. Ölçüm sonuçları grade, elasto kPa, elasto m/sn, uzun aks (mm), portal ven çapı (mm), portal ven hızı (cm/sn) olarak ayrı ayrı kaydedildi. Karaciğer fibrozisini öngörmesi nedeniyle ultrasonografik elastografide tespit edilen ölçümlerin anlamı, aşağıdaki skalaya göre değerlendirildi.

Normal karaciğer : 4 kPa (2.5–4.7 kPa, 1–1.5 m/s)

Hafif fibrozis: 7 kPa (4.7–12.0 kPa, 1.5–2.0 m/s)

Orta şiddette fibrozis: 12 kPa (12.0–21.0 kPa, 2.0–2.5 m/s)

İleri derecede fibrozis: >21 kPa (>2.5 m/s)

## **2.2. Yöntemler**

### **2.2.1. Parametrelerin Ölçümü**

Hastalar yaş, cinsiyet, alkol alımı, diyabet ve hipertansiyon öyküsü, haftalık fruktoz içeren içecek tüketimi, serum ürik asit düzeyi ve karaciğer elastografi bulguları açısından incelendi.

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastaların, boy ve kiloları kaydedildi. Bel çevresi, alt kaburga hizası ile iliak kanadın orta noktasından ölçüldü. Vücut kitle indeksi, hastanın kilogram cinsinden kilosu, metrekare cinsinden boyunun karesine bölünerek hesaplandı. Vücut kitle indeksi 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.

Hastaların biyokimyasal parametreleri olarak; serum açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük

dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserit, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), üre, kreatinin, CRP düzeylerine bakıldı. Hastalarda bakılan biyokimyasal parametreler bu hastalık grubunda rutinde yapılmaktaydı ve hasta dosyasından elde edildi. Bu testler Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında Advia 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics JEOL Ltd, Japan) otoanalizöründe Siemens marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür.

Açlık kan şekeri 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. Hastalarda, 12 saatlik açlık sonrasında alınmış kandan çalışılan açlık kan şekeri, insülin düzeyleri kaydedildi. İnsülin direncini değerlendirmek için Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanıldı. İnsülin direnci, HOMA indeksinin  $>2,7$  olması olarak kabul edildi. İnsülin direnci hesaplanırken HOMA-IR: açlık glukozu (mg/dl) x açlık insülini ( $\mu\text{u/ml}$ )/405 şeklinde formülize edilen ve en çok kullanılan hesaplama yöntemi kullanıldı.

Hepatiti olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi gerektiği için HBsAg, AntiHBcIgG, AntiHBs, AntiDelta-total, antiHCV belirteçleri ELISA yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması saptanan bireylerde her iki cinsiyet için serum ürik asit düzeyleri 4 gruba bölündü (226):

**Tablo 7.** NAYKH Çalışma Grubunun Cinsiyete Göre Ürik Asit Düzey Grupları (Üadg)

	Üadg 1	Üadg 2	Üadg3	Üadg 4
Erkek	$\leq 5,2$	5,3-6	6,1-6,9	$>6,9$
Kadın	$\leq 3,7$	3,8-4,5	4,6-5,3	$>5,3$

Ürik asit düzey grubu (Üadg); erkek ve kadın için en düşük düzey 1 olmak üzere, en yüksek düzey 4 olacak şekilde, ürik asit düzeyiyle doğru orantılı şekilde gruplandırıldı. Erkekler için; SÜA 5,2 mg/dl'den küçük olanlar 1.grup, 5,3-6 mg/dl arasında olanlar 2.grup, 6,1-6,9 mg/dl arasında olanlar 3.grup ve 6,9 mg/dl'den büyük olanlar 4. Grup olarak nitelendirildi. Kadınlar için; SÜA 3,7 mg/dl'den küçük olanlar 1.grup, 3,8-4,5 mg/dl arasında olanlar 2.grup, 4,6-5,3 mg/dl arasında olanlar 3.grup ve 5,3 mg/dl'den büyük olanlar 4. Grup olarak nitelendirildi (Tablo 7).

Hastaların fruktozlu içecek tüketimleri aşağıdaki Şekilde sorgulandı:

- Haftada 7'den fazla 250 cc'den daha fazla fruktoz içeren içecek tüketimi 3.derece,
- Haftada 1-7 arası fruktoz içeren içecek tüketimi 2.derece,
- Haftada <1'den az fruktozlu içecek tüketimi 1.derece tüketim olarak gruplandırıldı.

### **2.2.2. İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS 21.0 (SPSS Inc, version 21.0, Chicago, IL, USA) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılım özelikleri normalizasyon testi kullanılarak parametrik veya non-parametrik olarak tespit edildi. İkili grupların sürekli deđiŐkenlerinin karşılaştırılması için dağılım özelliklerine göre Student-t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Kalitatif verilerin olası farklılığı Chi Square testi ile değerlendirildi. Veriler arasındaki pozitif ve negatif korelasyonlar tespit edildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi ve  $p < 0.05$  veya  $p < 0,001$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

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

Çalışma grubu, ultrasonografik olarak karaciğerde yağlanma saptanan 70 Grade I, 30 Grade II, toplam 100 NAYKH olan hastadan oluşmuştur. Çalışma grubunda Grade III hepatosteatozu olan hasta bulunmamaktadır. Ultrasonografik olarak Grade II-III hepatosteatozu tespit edilen hastaların, mevcut ultrasonografik bulguları Grade III'ü tam karşılamadığı için bu hastalar da Grade II grubuna dahil edilmiştir.

Çalışma grubundaki hastaların % 44'ü (n=44) erkek, % 56'sı (n=56) kadındı. Grade I grubunda %40'ı (n=28) erkek, %60'ı (n=42) kadındı. Grade II grubunda %53,3'ü (n=16) erkek, %46,7'si (n=14) kadındı. Çalışma grubundaki tüm hastaların ortalama yaşı  $48,4 \pm 12,1$ 'di. Yaş aralığı 22-78 arasındaydı. Grade I grubunda ortalama yaş  $49,4 \pm 12,3$  (n=70), Grade II grubunda ortalama yaş  $46,1 \pm 11,4$  (n=30)'tü. Gruplar arasında karaciğer yağlanma derecesine göre karşılaştırıldığında cinsiyet ve yaş dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

Çalışma grubundaki Diyabetes Mellitus (DM) ve/veya Hipertansiyon (HT) tanıları olan hastalar tespit edildi. Çalışma grubundaki 100 hastanın 61'inde (%61) HT ve DM öyküsü bulunmamaktaydı. 9'unda (%9) ise hem HT hem de DM öyküsü vardı. Toplam 24 (%24) HT'ü olan hastanın 15'inde (%15) DM öyküsü bulunmazken, toplam 24 (%24) DM öyküsü olan hastanın 15'inde (%15) eşlik eden HT yoktu. Gruplar arasında eşlik eden DM veya HT için ayrı ayrı bakıldığında; Grade I grubunda DM öyküsü 70 hastanın 18'inde (%25,7) mevcut iken, Grade II grubunda 30 hastanın 6'sında (%20) mevcuttu. Hipertansiyon (HT) da rastlantısal olarak benzer şekilde 70 hastanın 18'inde (%25,7) mevcut iken, Grade II grubunda 30 hastanın 6'sında (%20) mevcuttu. Grade I ve Grade II grupları arasında bakıldığında, hepatosteatoz derecesindeki artış ile eşlik eden DM ve/veya HT hastalıkları için istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

Çalışmaya alınan tüm NAYKH olan hastaların hepatosteatoz derecesine göre gruplandırılarak VKİ, vücut ağırlığı (VA), bel çevresi ölçümlerine bakıldığında; Grade I grubunda ortalama VKİ  $30,5 \pm 4,2$ ; Grade II grubunda  $32,2 \pm 4$  olarak bulundu. Bel çevresi ise Grade I grubunda  $104,5 \pm 8$  cm, Grade II grubunda  $104 \pm 8$  cm şeklinde

tespit edildi. Her iki grup VKİ ve bel çevresi açısından karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak VA açısından bakıldığında, Grade I grubunda  $82,6 \pm 11,5$  iken Grade II grubunda  $89,4 \pm 11,4$  olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı oranda, VA arttıkça grade artışının görüldüğü tespit edilmiştir. ( $p < 0,05$ )

Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 8’ de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

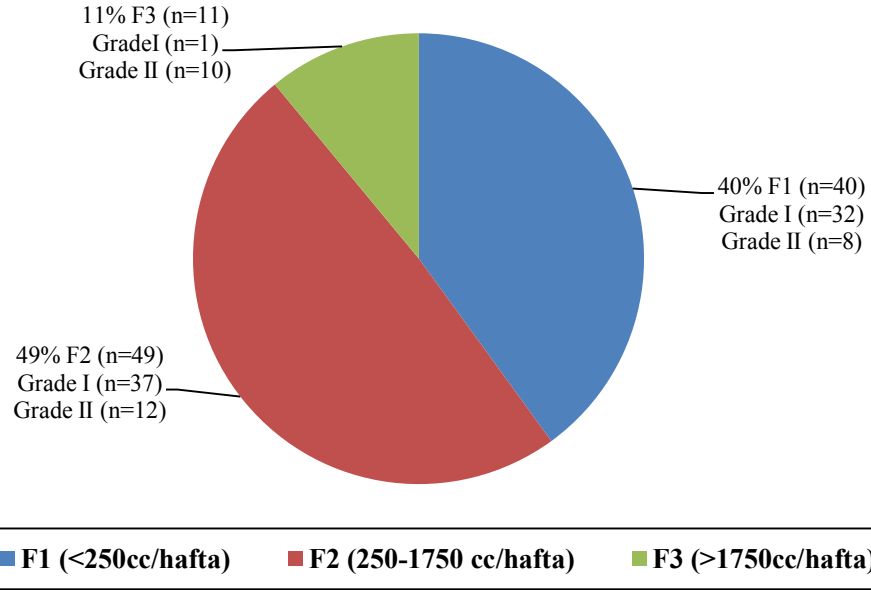
	Grade I NAFLD	Grade II NAFLD	p değeri
Hasta sayısı	70	30	
Erkek/Kadın	28/42 (%40/60)	16/14 (%53,3/46,7)	0,218
Yaş	$49,47 \pm 12,32$	$46,17 \pm 11,4$	0,212
Diyabet	%25,7 (n=18)	%20 (n=6)	0,54
HT	%25,7 (n=18)	%20 (n=6)	0,54
VKİ	$30,5 \pm 4,2$	$32,2 \pm 4$	<b>0,07</b>
VA	$82,6 \pm 11,5$	$89,4 \pm 11,4$	<b>0,008</b>
Bel çevresi	$104,5 \pm 8$	$104 \pm 8$	0,69

### 3.2. Fruktoz Tüketimine Göre NAYKH Gradeleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Ultrasonografik olarak NAYKH tespit edilen hastaların ortalama haftalık fruktozlu içecek tüketimleri sorgulanıp 250cc.lik ölçeklere göre gruplandırıldığında;

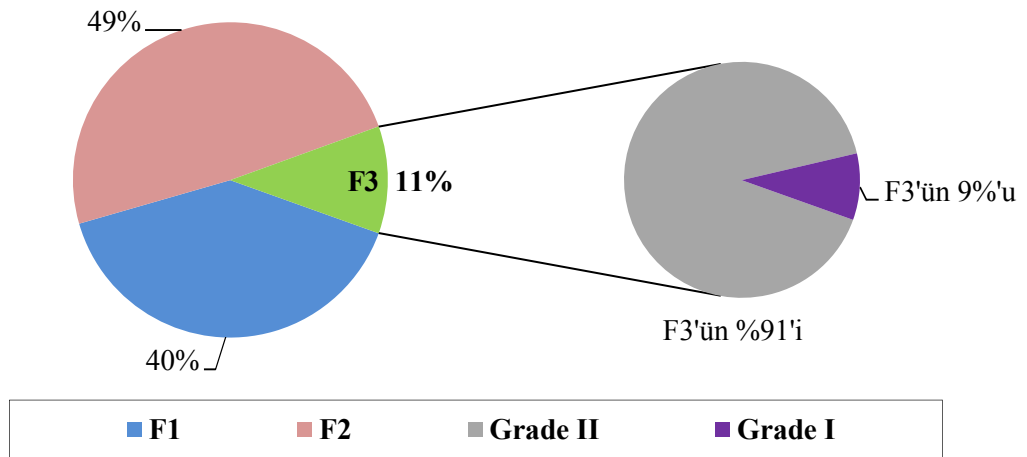
- Haftada 7’den fazla 250 cc.lik fruktoz içeren içecek tüketimi ( $>1750$ cc) F3,
- Haftada 1-7 arası fruktoz içeren içecek tüketimi (250-1750cc) F2,
- Haftada  $<1$ ’den az fruktozlu içecek tüketimi ( $<250$ cc) F1 olarak sembolize edilerek gruplandırıldı.

Çalışma grubundaki hastaların fruktoz tüketimine göre dağılımına bakıldığında %40’ı (n=40) F1, %49’u (n=49) F2, %11’i (n=11) F3 grubundaydı (Şekil 9). F1 grubundaki hastaların %80’inde (n=32) Grade I, %20’sinde (n=8) Grade II; F2 grubundaki hastaların %75,5’inde (n=37) Grade I, %24,5’inde (n=12) Grade II; F3 grubundaki hastaların %9’unda (n=1) Grade I, %91’inde (n=10) ise Grade II NAYKH tespit edildi (Şekil 9).



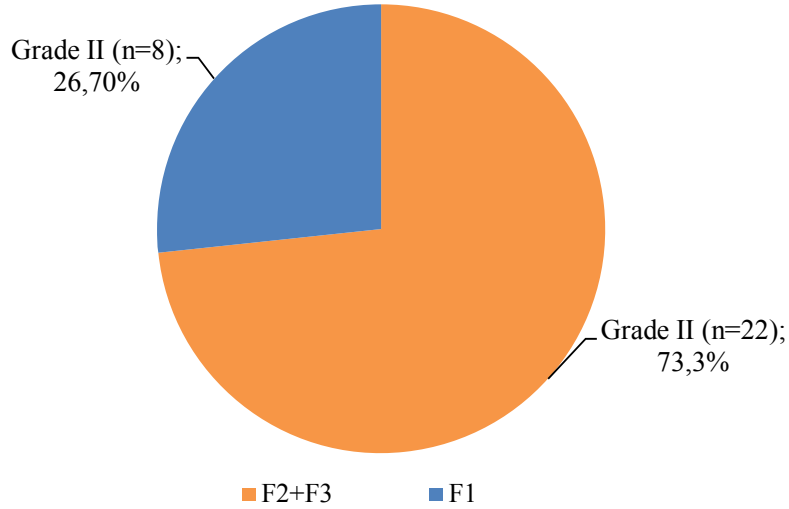
**Şekil 9.** Fruktoz Tüketimine Göre NAYKH Çalışma Grubu Dağılımı

Çalışma grubundaki 100 hasta arasında <250cc fruktoz içeren içecek tüketimi (F1) %40 (n=40), >250cc fruktoz içeren içecek tüketimi (F2+F3) %60 (n=60) oranında tespit edildi. 100 hasta içinde >1750cc fruktoz içeren içecek tüketimi (F3), %11 (n=11) ile daha az görülmekle beraber, F3 grubunun %91'inde (n=10) Grade II NAYKH tespit edildi (Şekil 10).



**Şekil 10.** Fruktoz Tüketimi-Grade İlişkisi

Çalışma grubundaki tüm Grade II NAYKH olan (n=30) hastalar arasında bakıldığında; %26,7'sinin (n=8) F1 grubunda olduğu, %73,3'ünün (n=22) ise F2+F3 grubunda olduğu görüldü (Şekil 11).



**Şekil 11.** Grade II Hepatosteatozlu Grupta Fruktöz Tüketimine Göre Hasta Dağılımı

Çalışma grubundaki hastaların ortalama fruktoz tüketimleri incelendi ve Tablo 9'te gösterildi.

**Tablo 9.** Çalışma Grubunun Ortalama Fruktöz Tüketimleri

Hasta Sayısı (n=100)	n=40 (F1)	n=49 (F2)	n=11 (F3)
870±1033,211	≤250	872,45±302,431	3113,64±1747,726

Fruktöz tüketimine göre NAYKH gradeleri arasındaki ilişki Tablo 10'de gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Ortalama Fruktöz Tüketimine Göre NAYKH Gradeleri Arasındaki İlişki

	Grade I NAFLD (n=70)	Grade II NAFLD (n=30)	p değeri
<b>Fruktöz Tüketimi</b>	578,57±393,661	1550±1610,04	<b>0,0001</b>

Fruktöz tüketimi arttıkça istatistiksel olarak anlamlı oranda karaciğerin yağlanma derecesinin de arttığı gözlemlendi (p<0,001).

### 3.3. Fruktöz Tüketimi Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Çalışma grubundaki tüm erkek hastaların (n=44); %25'i (n=11) F1 düzeyinde, %56,8'i (n=25) F2 düzeyinde, %18,2'si (n=8) ise F3 düzeyinde fruktoz

tüketmekteydi. F1 düzeyinde fruktoz tüketimi erkekler arasında %25 görülürken, F2+F3 düzeyinde fruktoz tüketimi %75 oranındaydı.

Çalışma grubundaki tüm kadın hastaların (n=56); %51,8'i (n=29) F1 düzeyinde, %42,9'u (n=24) F2 düzeyinde, %5,4'ü (n=3) F3 düzeyinde fruktoz tüketmekteydi. F1 düzeyinde fruktoz tüketimi kadınlar arasında %51,8 görülürken, F2+F3 düzeyinde fruktoz tüketimi %48,3 düzeyindeydi.

F1 düzeyinde fruktozlu içecek tüketen, çalışma grubundaki toplam 40 NAYKH mevcut hastanın %27,5'i (n=11) erkek, %72,5'i (n=29) kadinken; F2 düzeyinde tüketen toplam 49 NAYKH olan hastanın %51'i (n=25) erkek, %49'u (n=24) kadın, F3 düzeyinde tüketen toplam 11 NAYKH mevcut hastanın %72,7'si (n=8) erkek, %27,3'ü (n=3) kadındı.

Erkek ve kadınlar arasında haftalık fruktozlu içecek tüketimi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Erkeklerin, fruktozlu içecekleri kadınlardan daha fazla tükettiği tespit edildi. Çalışma grubuna dahil edilen 44 erkek hastanın 28'inde (%63,6) Grade I NAYKH, 16'sında (%36,4) Grade II NAYKH bulunduğu; 56 kadın hastanın ise 42'sinde (%75) Grade I NAYKH, 14'ünde (%25) Grade II NAYKH olduğu göz önünde bulundurulduğunda, erkekler arasında görülen Grade II NAYKH oranının kadınlarınkinden fazla olduğu (%36,4'ye karşı %25) tespit edildi.

### **3.4. Fruktoz Tüketim Grupları ile HT ve DM Arasındaki İlişki**

Çalışma grubundaki 100 hastanın 24'ü hipertansifken, 76 hastanın daha önceden bilinen veya yeni saptanan HT tanısı yoktu. 24 hipertansif hastanın 16'sının (n=%66,7) F1 düzeyinde haftalık fruktozlu içecek tüketiminin olduğu, 8'inin ise (%33,3) F2 düzeyinde tüketiminin olduğu tespit edildi. Hipertansif hastaların hiçbirinde haftalık fruktoz tüketiminin F3 düzeyine ulaşmadığı gözlemlendi.

F1 grubundaki 24, F2 grubundaki 41 ve F3 grubundaki 11 hastanın eşlik eden HT'u yoktu (n=76). Veriler incelendiğinde fruktoz tüketiminin, HT öyküsü olmayanlarda hipertansiflere göre daha fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaştığı gözlemlendi ( $p=0,005$ ).

Çalışma grubundaki 100 hastanın 24'ü diyabetikken, 76'sında daha önceden bilinen veya yeni saptanan DM tanısı yoktu. 24 diyabetik hastanın 18'inin (n=%75)

F1 düzeyinde haftalık fruktozlu içecek tüketiminin olduğu, 6'sının (%25) F2 düzeyinde tükettiği tespit edildi. Diyabetik hastaların hiçbirinin F3 düzeyinde fruktozlu içecek tüketmediği tespit edildi.

F1 grubundaki 22, F2 grubundaki 43 ve F3 grubundaki 11 hastanın eşlik eden DM'si yoktu (n=76). Veriler incelendiğinde fruktoz tüketiminin, DM öyküsü olmayanlarda diyabetiklere göre daha fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaştığı gözlemlendi ( $p<0,001$ ).

### **3.5. NAYKH Gradelerine Göre Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı varlığında, normal sınırlarda olmakla birlikte serum ürik asit düzeylerinin artmış olduğu istatistiksel olarak anlamlı bir farkla bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 11). Biyokimyasal olarak normal serum ürik asit düzeyi 3,4 – 7 mg/dl olarak alınmıştır.

**Tablo 11.** NAYKH Gradelerinin Serum Ürik Asit (SÜA) Düzeyi Açısından Karşılaştırılması

	<b>Grade I (n=70)</b>	<b>Grade II (n=30)</b>	<b>p değeri</b>
SÜA	5,18±1,19	5,91±1,44	<b>0,01</b>

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gradeleri arasında diğer biyokimyasal parametreler ve hepatit belirteçleri karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi (glukoz, insülin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, AST, ALT, GGT, ALP, üre, kreatinin, CRP, HBsAg, AntiHBcIgG, AntiHBs, AntiDelta-total, antiHCV) ( $p>0,05$ ).

### **3.6. NAYKH'da, SÜA Seviyesiyle Fruktoz Tüketimi ve Diğer Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki**

Ultrasonografik olarak NAYKH (Grade I+II) saptanan çalışma grubundaki tüm hastalar, her iki cinsiyet için serum ürik asit düzeyleri 4 gruba bölünerek incelendiğinde (Tablo 7); mevcut 100 hastanın 19'unun Üadg 1'de, 25'inin Üadg 2'de, 28'inin Üadg 3'te, geriye kalan 28'inin ise Üadg 4'te yer alan SÜA değerlerine sahip olduğu görüldü. NAYKH mevcut olan 100 hastanın ortalama serum ürik asit değerine bakıldığında; 5,4±1,3 ile normal sınırlarda olmakla beraber artmış olduğu ve bu değer için erkekler (n=44) için Üadg 2, kadınlar (n=56) için Üadg 4 grubuna

denk geldiği görülmektedir. Ancak Üadg'lerine göre NAYKH gradeleri arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı çalışma grubunda ALT, Trigliserit, kreatinin düzeyi ile SÜA düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. SÜA düzeyi ile artmış VA arasında da doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. SÜA düzeylerinin genç yaşlarda daha yüksek olduğu, yaş ilerledikçe azaldığı istatistiksel olarak anlamlı farkla gözlenmiştir (Tablo 12).

**Tablo 12.** NAYKH Tespit Edilen Hastaların SÜA Düzeyiyle, Biyokimyasal Parametreleri ve Demografik Özellikleri Arasındaki İlişki

	p değeri	r <sup>2</sup>
Yaş	0,005	-0,276
VA	0,007	0,267
ALT	0,015	0,242
Trigliserit	0,017	0,237
Kreatinin	0,0001	0,394

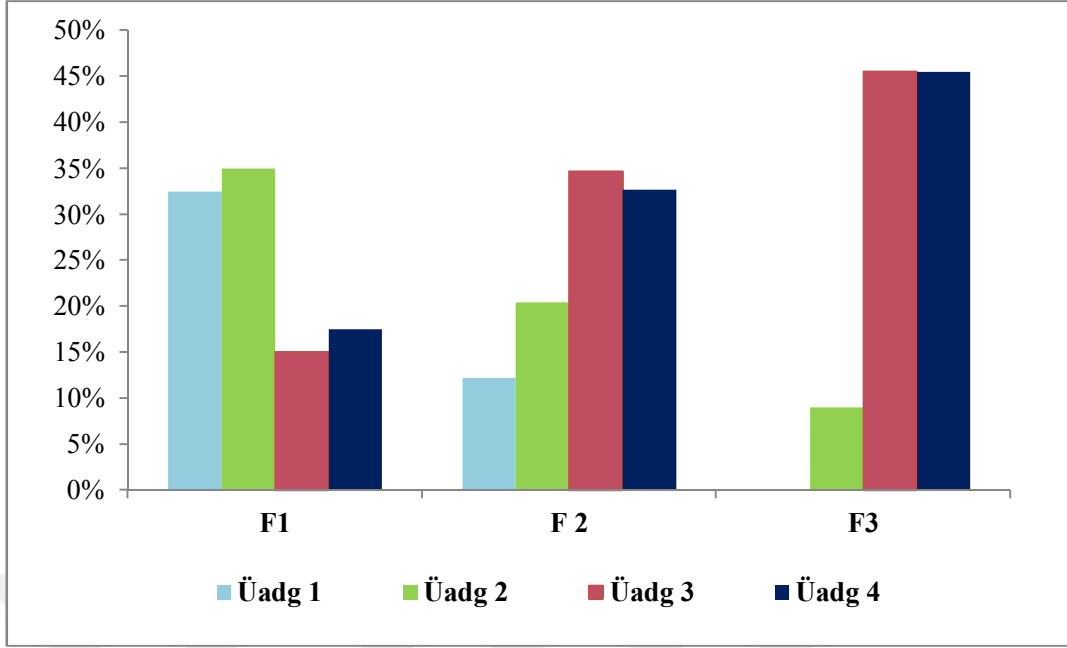
Serum ürik asit düzeyiyle karşılaştırılan diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Artan haftalık fruktozlu içecek tüketimi ile yüksek SÜA düzeyleri arasında ise anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur ( $p<0,001$ ,  $r^2=0,379$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Fruktozlu İçecek Tüketim Grupları İle SÜA Düzeyi Arasındaki İlişki

	F1 (n=40)	F2 (n=49)	F3 (n=11)	p değeri	r <sup>2</sup>
SÜA	4,6±0,86	5,7±1,2	6,63±1,3	0,0001	0,379

Hastaların haftalık fruktoz tüketim derecesine göre oluşturulan gruplarla Üadg'leri arasındaki ilişki incelendiğinde de istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 12).



**Şekil 12.** Fruktozlu İçecek Tüketim Grupları İle Üadg'leri Arasındaki İlişki

Haftalık fruktoz tüketimi <250cc olan (F1, n=40) çalışma grubunun SÜA düzeyleri incelenip Üadg'larına göre dağılımına bakıldığında %32,5'inin (n=13) Üadg 1'de, %35'inin (n=14) Üadg 2'de, %15'inin (n=6) Üadg 3'te , %17,5'inin (n=7) Üadg 4'te yer aldığı saptanmıştır (Şekil 12).

Haftalık fruktoz tüketimi >1750cc olan (F3,n=11) çalışma grubunun SÜA düzeyleri incelenip Üadg'larına göre dağılımına bakıldığında ise %9'unun (n=1) Üadg 2'de, %45,5'inin (n=5) Üadg 3'te, %45,5'inin (n=5) Üadg 4'te yer aldığı saptanmıştır (Şekil 12).

Ürik asit düzey grubu 4'te yer alan 28 hastanın %25'inin (n=7) <250 cc/hf fruktoz tükettiği (F1), %75'inin (n=21) ise >250 cc/hf fruktoz tükettiği (F2+F3); bu 28 hastanın haftalık fruktoz tüketiminin %57,1 (n=16) oranıyla F2 (250-1750cc/hf) grubunda yoğunlaştığı saptanmıştır. Çalışma grubundaki F2 düzeyinde fruktoz tüketen hastaların (n=49) ise %60,7 (n=17) oranıyla SÜA seviyelerinin Üadg 3'te yoğunlaştığı, bunu %57,1 (n=16) oranıyla Üadg 4'ün takip ettiği görüldü (Şekil 12).

Tüm bu veriler ışığında çalışma grubundaki NAYKH mevcut tüm hastaların, haftalık fruktoz tüketim derecesine göre oluşturulan gruplarla Üadg'leri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,007) .

Çalışma grubundaki 100 NAYKH tespit edilen hasta, SÜA seviyelerine göre incelendiğinde 19'unun Üadg 1'de, 25'inin Üadg 2'de yer aldığı; Üadg 3 ve 4'te eşit

sayıda (28-28) hasta olduğu saptandı. Üadg'ye göre bakıldığında NAYKH mevcut olan çalışma grubundaki tüm hastaların % 19'unun Üadg 1'de, %81'inin ise Üadg 2-3-4'te yer alan ürik asit değerleri olduğu, bu gruplar içinde de SÜA seviyelerinin normal sınırlarda olmakla birlikte gittikçe arttığı görülmektedir.

### 3.7. NAYKH'da Fruktoz Tüketimiyle Biyokimyasal ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişki

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların fruktoz tüketimi düzeyine göre oluşturulan gruplar arasında biyokimyasal ve demografik özellikler karşılaştırılarak farklı sonuçlar elde edildi. Tablo 14'te F1 ile F2, Tablo 15'te F1 ile F3 grupları bu açıdan karşılaştırıldı.

**Tablo 14.** NAYKH'da F1 ve F2 Tüketimiyle, Biyokimyasal ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişki

	F1	F2	p değeri
<b>Yaş</b>	53,38±11,26	46,24±12	<b>0,004</b>
<b>VA</b>	82,44±12	85±11,7	0,158
<b>Glukoz</b>	119,3±41	96,8±24,11	<b>0,004</b>
<b>AST</b>	26,55±17,8	37,47±31,56	<b>0,008</b>
<b>ALT</b>	29,13±21,35	51,96±48,13	<b>0,005</b>
<b>GGT</b>	50,33±110,33	63±81,80	<b>0,007</b>
<b>Üre</b>	28,25±8,72	31±6,85	0,101
<b>Cr</b>	0,61±0,17	0,71±0,15	<b>0,005</b>
<b>Ürik asit</b>	4,6±0,86	5,78±1,24	<b>0,001</b>

F1 ve F2 grupları karşılaştırıldığında; F1 grubundaki hastaların yaşı F2 grubundaki hastalardan büyüktü (53,38±11,26 yıla karşı 46,24±12; 7 yıl, p< 0,05). Fruktoz tüketimi yüksek olan grupta (F2) ortalama ALT (51,96±48,13 U/L'e karşı, 29,13±21,35 U/L; p:<0,05), AST (37,47±31,56 U/L'e karşı, 26,55±17,8 U/L; p:<0,05) ve GGT (63±81,80 U/L'e karşı, 50,33±110,33 U/L; p:<0,05) değerleri daha yüksekti. Fruktoz tüketimi yüksek olan grupta ortalama açlık kan şekeri değerinin düşük olduğu görüldü ( F1'de119,3±41 mg/dL'e karşı, F2'de 96,8±24,11 mg/dL; p:<0,05). Fruktoz tüketimi yüksek olan grubun (F2) ortalama kreatinin (0,71±0,15 mg/dL'e karşı, 0,61±0,17 mg/dL; p:<0,05) ve ürik asit (5,78±1,24 mg/dL'e karşı, 4,6±0,86 mg/dL; p:<0,001) değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Fruktoz düzeyi ile sadece ürik asit düzeyi arasında orta derecede pozitif ilişki mevcuttu (p:<0,001, r<sup>2</sup>:0,379).

**Tablo 15.** NAYKH’da F1 ve F3 Tüketimiyle, Biyokimyasal ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişki

	<b>F1</b>	<b>F3</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	53,38±11,26	40,64±9,01	<b>0,001</b>
<b>VA</b>	82,44±12	91,73±10,05	<b>0,011</b>
<b>Glukoz</b>	119,3±41	93,55±9,43	<b>0,046</b>
<b>AST</b>	26,55±17,8	36,55±16,05	<b>0,036</b>
<b>ALT</b>	29,13±21,35	60,55±36,23	<b>0,004</b>
<b>GGT</b>	50,33±110,33	53,82±41,14	<b>0,047</b>
<b>Üre</b>	28,25±8,72	25±5,1	0,324
<b>Cr</b>	0,61±0,17	0,76±0,18	<b>0,011</b>
<b>Ürik asit</b>	4,6±0,86	6,63±1,31	<b>0,0001</b>

Tablo 15’te, fruktoz tüketimiyle biyokimyasal ve demografik özellikler arasındaki ilişki F1 ve F3 grupları karşılaştırılarak gösterilmiştir. F1 grubundaki hastaların F3 grubundaki hastalardan daha ileri yaşta olduğu görüldü, istatistiksel olarak bu yaş farkı anlamlı düzeydeydi (53,38±11,26 yıla karşı 40,64±9,01; 13 yıl,  $p<0,05$ ). Fruktoz tüketimi yüksek olan grupta (F3) ortalama ALT (60,55±36,23 U/L’e karşı, 29,13±21,35 U/L;  $p<0,05$ ), AST (36,55±16,05U/L’e karşı, 26,55±17,8 U/L;  $p<0,05$ ) ve GGT (53,82±41,14U/L’e karşı, 50,33±110,33 U/L;  $p<0,05$ ) değerleri fruktoz tüketimi en az olan gruba (F1) göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkla daha yüksekti. Fruktoz tüketimi yüksek olan grupta (F3) ortalama açlık kan şekeri değerinin düşük olduğu görüldü (F1’de 119,3±41 mg/dL’e karşı, F3’de 93,55±9,43 mg/dL;  $p<0,05$ ). Fruktoz tüketimi yüksek olan grubun (F3) ortalama kreatinin (0,76±0,18 mg/dL’e karşı, 0,61±0,17mg/dL;  $p<0,05$ ) ve ürik asit (6,63±1,31 mg/dL’e karşı, 4,6±0,86 mg/dL;  $p<0,001$ ) değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Fruktoz tüketim düzeyi ile sadece ürik asit düzeyi arasında orta derecede pozitif ilişki mevcuttu ( $p<0,001$ ,  $r^2:0,379$ ).

F2 ile F3 grupları benzer şekilde kıyaslandığında, sadece üre değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı (F2’nin 31±6,85 mg/dl’ye karşı F3’ün 25±5,1,  $p=0,009$ ,  $p<0,05$ ), diğer parametreler arasında anlamlı bir fark yoktu.

### **3.8. Grupların İnsülin Direnci (HOMA-IR) Açısından Karşılaştırılması**

Hastaların kanda açlık insülin ve açlık glukoz değerleri belirlenerek, insülin direncini tespit etmek için HOMA-IR indeksi kullanıldı.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tespit edilen 100 hastanın ortalama HOMA-IR indeksi  $4,4\pm 6,18$ 'di. Gruplar ortalama HOMA-IR indeksleri açısından karşılaştırıldığında; Grade I NAYKH olan 70 hastanın ortalama HOMA-IR indeksi  $3,76\pm 2,72$ , Grade II NAYKH olan 30 hastanın ortalama HOMA-IR indeksi  $6\pm 10,4$ 'tü. NAYKH mevcut tüm hastaların insülin direncinin olduğu, ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ( $p=0,113$ ,  $p>0,05$ )

Fruktozlu içecek tüketimine göre oluşturulan gruplar, insülin direnci açısından ortalama HOMA-IR indeksleri kullanılarak karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Ortalama HOMA-IR indeksi F1 grubunda  $5,4\pm 9,2$ ; F2 grubunda  $3,6\pm 2,7$ ; F3 grubunda ise  $4,05\pm 1,7$ 'di.

HOMA-IR indeksi ile bel çevresi arasında ise pozitif bir korelasyon saptandı. İnsülin direncinin obeziteyle olan ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda, bel çevresi artmış olan hastaların insülin direnci varlığına yatkın olabileceği düşünüldü ( $p=0,042$ ,  $r^2=0,204$ ).

### **3.9. NAYKH'a Eşlik Eden HT veya DM Birlikteliğinde, Artan CRP Değeri**

Çalışma grubundaki NAYKH olan ve eşlik eden HT'ü bulunan hastalarda HT'ü bulunmayanlara kıyasla, CRP değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ( $5,56$ 'ya karşı  $3,88$ ,  $p:<0,05$ ). Yine NAYKH'a eşlik eden DM olanlarda, olmayanlara göre açlık kan şekeri ( $134$ 'e karşı  $107$ ,  $p:<0,05$ ), HOMA-IR indeksi ( $5,15$ 'e karşı  $2,96$ ,  $p:<0,05$ ) ve CRP ( $6,96$ 'ya karşı  $3,62$ ,  $p:<0,05$ ) değerleri daha yüksekti.

### **3.10. NAYKH Çalışma Grubunda Ultrasonografik Karaciğer Elastografi Bulgularının İncelenmesi**

Çalışmaya dahil edilen NAYKH mevcut hastaların, ultrasonografik elastografi ile kaydedilen grade, elasto kilopascal (kPa), elasto m/sn, uzun aks (mm), portal ven çapı (PVÇ) (mm), portal ven hızı (PVH) (cm/sn) değerleri incelenip 100 hastanın ortalamasına bakıldığında;  $3,4\pm 3,06$  elasto kPa;  $0,98\pm 0,46$  elasto m/sn; uzun aks  $154,24\pm 18,88$  mm; PVÇ  $10,4\pm 1,7$  mm; PVH  $16,3\pm 7,5$  cm/sn değerlerine ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama elasto m/sn değerinin normal popülasyonla aynı olduğu tespit edildi. Grade I ve II grupları arasında elastografi

değerleri karşılaştırıldığında uzun aks ve PVÇ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Tablo 16’da gradelere göre ultrasonografik karaciğer elastografi değerleri karşılaştırıldı.

**Tablo 16.** NAYKH Gradelerinin Ultrasonografik Karaciğer Elastografi Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Grade I	Grade II	p değeri
Uzun aks (mm)	150,26±17,36	163,53±19,3	<b>0,001</b>
Elasto kPa	3,5±3,2	3,16±2,73	0,62
Elasto (m/sn)	1±0,47	0,93±0,43	0,50
PVÇ (mm)	10,14±1,75	11±1,42	<b>0,02</b>
PVH (cm/sn)	16,64±8	15,5±6,43	0,48

**Tablo 17.** Çalışma Grubunun Ultrasonografik Elastografi ile Belirlenen PVÇ’nin Diğer Parametrelerle İlişkisi

	p değeri	r <sup>2</sup>
Uzun aks	<b>0,0001</b>	0,373
kPa	0,054	0,195
Elasto m/sn	<b>0,022</b>	0,229
PVH	<b>0,006</b>	0,274
Glukoz	<b>0,003</b>	0,290
İnsülin	<b>0,042</b>	0,203
HOMA-IR	<b>0,008</b>	0,264
Fruktoz	0,998	0,0001
Ürik asit	0,631	0,049

**Tablo 18.** Çalışma Grubunun Ultrasonografik Elastografi ile Belirlenen Karaciğer Uzun Aksının Diğer Parametrelerle İlişkisi

	p değeri	r <sup>2</sup>
PVÇ	<b>0,0001</b>	0,373
VA	<b>0,001</b>	0,342
VKİ	<b>0,0001</b>	0,405
BÇ	<b>0,001</b>	0,328
Glukoz	<b>0,0001</b>	0,439
Trigliserit	<b>0,018</b>	0,236
HDL	0,246	-0,117
HOMA-IR	0,067	0,184

Serum ürik asit düzeyi en yüksek olan grup ile en düşük olan grup karşılaştırıldığında elasto kPa değerleri 4. Grupta (4,08 kPa) , 1. Gruba (2,24 kPa) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer gruplar

arası karşılaştırmalarda ultrasonografik karaciğer elastografi değerleri yönünden farklılık saptanmadı.

### 3.11. Çalışma Grubu Verilerinin Metabolik Sendrom Kriterleri ile İlişkisi

Çalışma grubundaki hastaların metabolik sendrom kriterleri (glukoz, HOMA-IR indeksi, bel çevresi, VKİ, HDL, Trigliserit, DM ve/veya HT varlığı) ön planda tutularak, çalışma sonunda elde edilen veriler arası ilişkiler incelendiğinde ortaya çıkan pozitif ve negatif korelasyonlar Tablo 17 ve Tablo 18’de gösterildi.

**Tablo 19.** Çalışma Grubunun Trigliserit Düzeyinin Diğer Parametrelerle İlişkisi

	<b>p değeri</b>	<b>r<sup>2</sup></b>
Elastografi Uzun aks	<b>0,018</b>	0,236
Ürik asit	<b>0,017</b>	0,237
Glukoz	<b>0,023</b>	0,227
HDL	<b>0,001</b>	- 0,316
Fruktoz	0,70	0,039
HOMA-IR	0,239	0,119
VKİ	0,437	0,079
BÇ	0,154	0,144

**Tablo 20.** Çalışma Grubu ALT Değerinin Diğer Parametrelerle İlişkisi

	<b>p değeri</b>	<b>r<sup>2</sup></b>
Yaş	<b>0,004</b>	-0,287
VA	<b>0,02</b>	0,233
SÜA	<b>0,015</b>	0,242
AST	<b>0,0001</b>	0,854
ALP	<b>0,005</b>	0,278
GGT	<b>0,0001</b>	0,654
Cr	<b>0,009</b>	0,260

#### 4.TARTIŞMA

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, batı dünyasında en yaygın kronik karaciğer hastalığı olarak bilinmektedir (227). Hiperlipidemi, glukoz intoleransı, obezite ve hipertansiyonu içeren metabolik sendromun hepatik komponenti olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendrom komponentlerindeki artış NAYKH risk ve şiddetini artırmaktadır (71, 228). NAYKH; basit karaciğer yağlanmasından NASH, fibrozis ve siroza kadar karaciğer hasarının geniş bir spektrumunu kapsar.

Metabolik sendrom yaygın bir problemdir ve prevalansının yüksek olması nedeniyle büyük bir nüfus NAYKH gelişimi açısından risk altındadır. Hamaguchi ve arkadaşları erkek ve kadınlarda NAYKH gelişimi ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi belirlemek için yaptıkları bir çalışmada başlangıç incelemesinde karaciğer yağlanması olmayan metabolik sendromlu 1694 erkek ve 1453 kadın olguyu çalışmaya almışlar ve ortalama 2 yıl takip etmişlerdir. Takip süresi sonunda hastaların ikinci incelemelerinde 241 (%14,2) erkek hastada ve 67 (%4,6) kadın hastada NAYKH tespit edilmiştir (229).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişiminde risk faktörleri değerlendirildiğinde, başlangıçta metabolik sendrom varlığı ve izlem süresince kilo alımı, NAYKH ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Metabolik sendromun NAYKH için güçlü bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. NAYKH'nın prevalansı; Tip 2 Diyabet ve trigliserit yüksekliği olan hastalarda %50-55'e, obez bireylerde %75'e çıkmaktadır ve obez olan diyabetik bireylerin hemen tamamında mevcuttur (35, 230)

Lonardo ve ark. (231) yaptıkları çalışmada; obez, diyabetik ve trigliserit yüksekliği olan hastaları incelemişler ve serum ürik asit düzeyleri ile açlık insülin düzeylerinin, metabolik sendromun bir başka genel özelliği olan NAYKH'nın bağımsız belirleyicileri olduklarını ifade etmişlerdir.

Dallas Heart Study çalışmasında mikst hiperlipidemili hastaların %60'ında NAYKH tespit edilmiştir (232). Kore'de yapılan bir çalışmada potansiyel karaciğer vericilerinde steatoz riskinin, hiperlipidemisi olanlarda iki kat arttığı gösterilmiştir (233). NAYKH ile obeziteden bağımsız olarak Tip 2 Diabetes Mellitus ve glukoz intoleransı arasında kuvvetli bir ilişki vardır (234). NASH'li hastalarda Tip 2 DM ve glukoz intoleransı %20-70 arasında tanımlanmıştır ve diyabet olmayanlara göre

diyabetik hastalarda NASH oranı iki kat fazladır. Diyabetik hastalarda NAYKH varlığı kardiyovasküler hastalık riskini de artırabilir (23). Birçok hasta Tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve santral obezite gibi multipl risk faktörüne sahip olmasına rağmen bazı kişilerde bu tanımlanan risk faktörlerinden hiç birisi yoktur. NAYKH normal glukoz toleranslı zayıf kişilerde bile hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkili olabilir (71). Diabetes Mellitus, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi NAYKH' nın ileri formlarının belirleyicisi olabilir (82).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı anormal yağ metabolizması ve mitokondriyal hasar veya disfonksiyona neden olan ilaçlar, toksinler, metabolik, cerrahi ve genetik durumlarla ilişkilidir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda fruktoz tüketiminin fazla olduğu ve bunun hipertrigliseridemi, düşük HDL-kolesterol, kalori artışı, hiperürisemi ve yüksek fruktoz düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (6). Yüksek fruktozlu diyetle ilgili olarak oluşan yüksek SÜA düzeyleri hepatik ATP depleasyonu ile ilişkilidir. Bunun NAYKH gelişiminde ve progresyonunda risk faktörü olabileceği daha önceki yapılan çalışmalarda öne sürülmüştür (16).

Japonya'da yapılan çalışmada da SÜA düzeyleri NAYKH için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (12). Korede, her iki cinsiyet için serum ürik asit düzeyleri 4 gruba bölünerek incelenmiş bir çalışma popülasyonunda, NAYKH ile normal aralıkta olmakla birlikte artmış SÜA düzeyleri arasında bulunan önemli bağlantı; hiperinsülinemi mekanizmalarıyla inflamatuvar sürecin arasındaki ortak unsurlar kavramını destekler niteliktedir (13).

Çinli erkeklerde yüksek SÜA düzeyleri; insülin direnci, santral obezite, hipertrigliseridemi gibi metabolik bozukluklardan bağımsız olarak NAYKH ile anlamlı olarak ilişkilidir. NAYKH olan bireylerde yüksek ALT düzeyi ile SÜA düzeyleri de korele bulunmuştur (14). Prospektif bir çalışmada ise yüksek SÜA düzeyleri NAYKH insidansında bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (15). Prospektif olarak yapılan çalışmamızın sonuçları da bu teorileri destekleyici niteliktedir.

Herhangi bir anda NAYKH'nın hangi aşamada olduğunu belirlemek için altın standart olarak kabul edilen yöntem karaciğer biyopsisidir. Ancak göreceli yüksek maliyeti, kanama riski, hastalığın alt gruplarını kesin olarak ayıracak histopatolojik

bulgular üzerinde tam bir görüş birliği olmaması nedeniyle bütün hastalara karaciğer biyopsisi yapmak uygun değildir. NAYKH'nın basit yağlanmadan daha ağır hastalık tablolarına progresyonunu öngören ana faktör karaciğer fibrozisidir. NAYKH sıklığının ve uygun bir tedavi bulmaya yönelik çalışmaların artması fibrozisin tespit ve takibi için basit ve tekrarlanabilir bir tanı yöntemine duyulan ihtiyacı da artırmıştır (90). Günümüzde bu ihtiyacı karşılamak amacıyla invaziv olmayan radyolojik yöntemler geliştirilmiştir.

Ultrasonografik karaciğer elastografi; karaciğer fibrozisi değerlendirmesinde, kullanım kolaylığı ve hızlı sonuç alınabilmesi avantajları nedeniyle öncelikli olarak tercih edilen non invaziv radyolojik yöntemlerden biridir. Bu yöntemin temel prensibi dokuların sertliğini farklı tekniklerle tespit etmektir. Gerek sağladığı hasta konforu ve gerek hekime sunduğu yakın takip imkanı, önümüzdeki yıllarda ultrason elastografinin, klinik uygulamada ultrason kadar vazgeçilmez olacağını göstermektedir. Ayrıca biyopsiye uygun hastaların seçilmesini sağlayarak birtakım gereksiz biyopsileri de önleyebilecektir (60). NAYKH bilinen en sık kronik karaciğer hastalığı olduğundan, yapmış olduğumuz çalışmada elde edilen NAYKH risk faktörleriyle, bu hastalardaki hastalık progresyonu arasındaki ilişkinin kantitatif olarak gösterilebilmesi amacıyla, ultrason ile NAYKH varlığı tespit edilmiş çalışmaya uygun hastalar ultrasonografik karaciğer elastografi ile de değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada son yıllarda NAYKH için önemli risk faktörü olarak tanımlanan serum ürik asit düzeylerinin, ultrasonografik olarak saptanan karaciğer yağlanma derecesiyle ilişkisini araştırmayı amaçladık. Ayrıca serum ürik asit düzeylerinin NAYKH olan hastalarda insülin direnci, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, obezite gibi metabolik sendrom risk faktörleri ve fruktozlu içecek tüketimiyle ilişkisi araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm NAYKH mevcut hastaların ultrasonografik karaciğer elastografi değerlerine bakılarak, elde edilen verilerle hepatosteatoz derecelerinin artışında rol oynayan etkenler arasındaki ilişki araştırıldı.

Yapmış olduğumuz çalışmada 100 NAYKH olgusunu inceledik ve 70 (%70) olguda Grade II, 30 (%30) olguda Grade I Hepatosteatoz olacak şekilde farklı derecelerde karaciğer yağlanması tespit ettik. NAYKH olgularını karaciğer yağlanma derecesi yönünden, hafif derecede karaciğer yağlanması olan Grade I ve orta

derecede karaciğer yağlanması olan Grade II olmak üzere iki alt gruba ayırdığımızda; grade arttıkça metabolik sendrom komponentlerinin sayısının da arttığı gözlemlendi. Bu sonuçlar, metabolik sendrom ve komponentleri ile NAYKH ilişkisini ortaya koyan çalışmalarla uyum göstermektedir (35,71, 229, 230, 235, 236).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı mevcut 100 hasta arasında yapılan çalışmamızda, hepatosteatoz derecelerinin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde Grade I hepatosteatozlu hastaların %60'ının kadın, %40'ının ise erkek olduğu; kadınlar arasında Grade I'in daha yaygın olduğu görüldü. Grade II hepatosteatozlu hastaların ise %53,3'ünün erkek, %46,7'sinin kadın olduğu; erkekler arasında Grade II'nin daha yaygın olduğu görüldü. 100 NAYKH olan hastanın 70'inin Grade I hepatosteatozu olduğu göz önünde bulundurulursa, rastgele oluşturulmuş çalışma grubunda Grade I hepatosteatozla daha sık karşılaşıldığı tespit edildi.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile birlikteliği en fazla olan durum obezitedir. VKİ>30 olan birinci derecede obez bireylerin yaklaşık olarak %60-90'ında karaciğer yağlanması mevcuttur (237). Özellikle insülin direnci ile güçlü korelasyonu bulunan abdominal (santral) obezitenin NAYKH ile ilişkisi güçlüdür (238). NAYKH'da ise obezite görülme sıklığı %30-90 arasında bildirilmektedir (239). Morbid obez hastalarda (VKİ >35 kg/m<sup>2</sup>) NAYKH sıklığı %90'lara yükselmekte ve ilerlemiş hastalık (NASH gibi) %9-40 arasında görülmektedir. VKİ ile yağlanmanın derecesi ve karaciğer hasarı arasındaki ilişki birkaç çalışmada gösterilmiştir (240-242).

Ancak karaciğer yağlanmasının gelişmesi için vücut yağ dağılımı, total yağ kitlesinden daha önemlidir. Çalışmalar bel-kalça oranı ile metabolik sendrom ve karaciğer yağlanması arasındaki korelasyonu göstermiştir. Bu nedenle NAYKH göstergesi olarak intraabdominal ve visseral yağlanmanın önemi büyüktür (243).

Çalışmamızda NAYKH olan hastaların VKİ ortalamasına bakıldığında; Grade I hepatosteatozu olan grupta VKİ: 30,5±4,2 kg/m<sup>2</sup> , Grade II hepatosteatozu olan grupta VKİ: 32,2±4 kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. NAYKH olan 100 hastanın VKİ ortalamasına bakıldığında da 31,07±4,2 ile birinci derece obez oldukları görüldü. Bel çevresine bakılınca da Grade I hepatosteatozu olan grupta BÇ: 104,5±8, Grade II hepatosteatozu olan grupta BÇ: 104±8 olarak bulundu. Tüm hastaların artmış bel çevresi oranı, NAYKH varlığında görülen metabolik sendrom komponenti

abdominal obeziteyi işaret ediyordu. Her iki grubun VA açısından karşılaştırılmasında ise Grade I hepatosteatozu olan grupta VA: 82,6±11,5, Grade II hepatosteatozu olan grupta VA: 89,4±11,4 olup, vücut ağırlığı arttıkça istatistiksel olarak anlamlı oranda ( $p < 0,001$ ) karaciğer yağlanması derecesinin de arttığı görüldü.

Çalışma grubundaki 100 hasta arasında  $<250$ cc fruktoz içeren içecek tüketimi (F1) %40 (n=40),  $>250$ cc fruktoz içeren içecek tüketimi (F2+F3) %60 (n=60) oranında tespit edildi (Şekil 2). Çalışma grubundaki tüm Grade II NAYKH olan (n=30) hastalar arasında bakıldığında ise; %26,7'sinin (n=8) F1 grubunda olduğu, %73,3'ünün (n=22) ise F2+F3 grubunda olduğu görüldü (Şekil 3). 100 NAYKH hastası içinde  $>1750$ cc fruktoz içeren içecek tüketimi (F3) %11 (n=11) ile daha az görülmekle beraber, F3 grubunun %91'inde (n=10) Grade II NAYKH tespit edildi (Şekil 2). Tüm bu veriler ışığında hastaların fruktoz tüketimi arttıkça (F2, F3) NAYKH derecesinin de arttığı tespit edildi.

Çalışma grubunun ortalama fruktoz tüketimi incelendiğinde 100 hastanın ortalama fruktozlu içecek tüketimi  $870 \pm 1033,211$  cc.'di. Fruktozlu içecek tüketim derecelerine göre oluşturulan gruplar arasındaki dağılım incelendiğindeyse F1 (n=40) tüketim ortalaması  $\leq 250$  cc, F2 (n=49) tüketim ortalaması  $872,45 \pm 302,431$  cc, F3 (n=11) tüketim ortalaması  $3113,64 \pm 1747,726$  cc olarak tespit edildi (Tablo 9). Tüm hastaların ortalama fruktoz tüketim miktarına göre bakıldığında, F2 grubu tüketimin, NAYKH olan hastalar arasında daha yaygın olduğu görüldü.

Grade I hepatosteatozu olan hastalar, Grade II hepatosteatozu olan hastalarla ortalama fruktoz tüketimine göre kıyaslandığında (578cc'ye karşı 1550cc) istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ( $p < 0,001$ ). (Tablo 10) Fruktoz tüketimi arttıkça, anlamlı oranda karaciğerin yağlanma derecesinin de arttığı gözlemlendi ( $p < 0,001$ ).

Cinsiyete göre hastaların haftalık fruktozlu içecek tüketimi karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). F1 tüketim erkekler arasında %25 görülürken, F2+F3 tüketim %75 oranındaydı. Kadınlar arasındaki F1 tüketim ise %51,8 oranında görülürken, F2+F3 tüketim %48,3 düzeyindeydi. Erkeklerin, haftalık olarak fruktozlu içecekleri kadınlardan daha fazla tükettiği tespit edildi.

Fruktoz tüketimi arttıkça karaciğer yağlanma derecesindeki anlamlı artış göz önünde bulundurularak, Grade I ve Grade II grupları arasında fruktozlu içecek tüketim miktarına göre cinsiyetler arası dağılıma bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ). Ancak çalışma grubuna dahil edilen 44 erkek hastanın 28'inde (%63,6) Grade I NAYKH, 16'sında (%36,4) Grade II NAYKH bulunduğu; 56 kadın hastanın ise 42'sinde (%75'i) Grade I NAYKH, 14'ünde (%25) Grade II NAYKH olduğu göz önünde bulundurulursa, erkekler arasında görülen Grade II NAYKH oranının kadınlarınkinden fazla olduğu (%36,4'e karşı %25) tespit edildi.

Hipertansiyon ve/veya DM varlığına göre çalışma grubundaki 100 NAYKH olan hasta karşılaştırıldığında; 9'unda (%9) HT ve DM öyküsü birlikte bulunurken, 61'inde (%61) HT ve/veya DM öyküsü bulunmamaktaydı. Geriye kalan 30 (%30) hastanın 15'inde sadece HT, 15'inde ise sadece DM vardı. Grade I grubundaki 70 hastanın 18'inde (%25,7) DM öyküsü, 18'inde (%25,7) HT öyküsü mevcut iken; Grade II grubundaki 30 hastanın 6'sında (%20) DM, 6'sında (%20) HT öyküsü vardı. Grade I ve Grade II NAYKH grupları, eşlik eden DM ve/veya HT hastalıklarıyla hepatosteatoz derecesindeki artışın korelasyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Bu veriler, NAYKH'nın metabolik sendrom komponenti olan kronik hastalıklar olmadan da çeşitli faktörlerin etkisiyle oluşabileceğini desteklemektedir.

Çalışma grubundaki 24 hipertansif hastanın 16'sının ( $n=66,7$ ) F1 düzeyinde, 8'inin ise (%33,3) F2 düzeyinde haftalık fruktozlu içecek tüketiminin olduğu tespit edildi. F1 grubundaki 24, F2 grubundaki 41 ve F3 grubundaki 11 hastanın eşlik eden HT'ü yoktu ( $n=76$ ). Hipertansif hastaların hiçbirinde haftalık fruktoz tüketiminin F3 düzeyine ulaşmadığı gözlemlendi. Veriler incelendiğinde fruktoz tüketiminin, HT öyküsü olmayanlarda hipertansiflere göre daha fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaştığı gözlemlendi ( $p=0,005$ ).

Çalışma grubundaki 24 diyabetik hastanın 18'inin ( $n=75$ ) F1 düzeyinde haftalık fruktozlu içecek tükettiği, 6'sının (%25) F2 düzeyinde tüketiminin olduğu tespit edildi. F1 grubundaki 22, F2 grubundaki 43 ve F3 grubundaki 11 hastanın eşlik eden DM'i yoktu ( $n=76$ ). Diyabetik hastaların hiçbirinin F3 düzeyinde fruktozlu içecek tüketmediği tespit edildi. Veriler incelendiğinde fruktoz tüketiminin,

DM öyküsü olmayanlarda diyabetiklere göre daha fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaştığı gözlemlendi ( $p < 0,001$ ).

Diyabetik ve/veya hipertansif hastalar arasında fruktozlu içecek tüketiminin, bu hastalıkları olmayan hastalara göre istatistiksel olarak farklı olmasında; kronik hastalığı olan insanların hiçbir hastalığı olmayanlara göre varolan sağlıklarını korumak için daha sık doktora başvurularının ve tanı aldıktan sonra yapılan uyarıları dikkate almak zorunda kalarak sağlıklı yaşam için daha fazla çaba göstermelerinin büyük payı olduğu düşünülmektedir.

Metabolik sendromlu bireylerde serum ürik asit seviyeleri sıklıkla yüksektir. Ancak belirlenen tanısal kriterlerden hiçbiri metabolik sendrom tanımında serum ürik asit düzeylerini içermemektedir. Büyük epidemiyolojik çalışmalarda metabolik sendrom ile serum ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalarda araştırmacılar serum ürik asit konsantrasyonlarının; kan basıncı, bel çevresi, HOMA-IR, VKİ, açlık glukozu, insülin, trigliserit, CRP ile pozitif ilişkili ve HDL düzeyleri ile negatif ilişkili olduğunu saptamışlardır (244-246). Metabolik sendrom komponentleri ile hiperürisemi ilişkisini vurgulayan büyük epidemiyolojik çalışmalar, bu sendromun tanımında serum ürik asit düzeylerinin yer almasını önermişlerdir (247).

Rathmann ve ark. (248) Tayvanlı yetişkinlerde yapmış oldukları bir çalışmada; metabolik sendromlu olgularda trigliserit, açlık glukozu, kan basıncı ve obeziteden bağımsız olarak hiperürisemi ve hiperinsülinemi arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir. Bazı araştırmacılar ürik asit yüksekliğinin, metabolik sendromun insülin direncini yansıtan bir komponenti olduğunu düşünmektedir (249).

Ülkemizde Fenççi ve ark. (250) yapmış oldukları NAYKH olan obez kadınlarda visceral obezitenin ultrasonografik ve biyokimyasal değerlendirilmesi çalışmasında; şiddetli hepatosteatozu olan grupta serum açlık insülin düzeyinin, ürik asit düzeyinin ve HOMA-IR indeksinin diğer gruplardan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu verilerin ışığında visceral adipoz doku, HOMA-IR ve serum ürik asit düzeyinin obez hastalarda NAYKH'nın ana belirteçleri olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Metabolik sendromu oluşturan patolojilerin (hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, obezite) hepsinin temelinde insülin direncinin yer aldığı

düşünülmektedir (251). Bunnag ve ark. (252); 103 erkek, 118 kadından oluşan 221 metabolik sendromlu hastada HOMA-IR yöntemi ile insülin direncine bakmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada insülin direnci ile metabolik sendrom komponentleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Yapmış olduğumuz çalışmada NAYKH gradeleri serum ürik asit (SÜA) düzeyi açısından karşılaştırılırken, biyokimyasal olarak normal serum ürik asit düzeyi (SÜA) 3,4 – 7 mg/dl olarak alınmıştır. Grade I (n=70) hepatosteatozu olan hastaların ortalama SÜA düzeyinin 5,18±1,19 mg/dl, Grade II (n=30) hepatosteatozu olan hastalarının ise 5,91±1,44 mg/dl olduğu tespit edilmiştir. Her iki grupta SÜA düzeyinin normal sınırlarda olmakla birlikte artmış olduğu gözlemlendi (p=0,01). NAYKH mevcut olan 100 hastanın ortalama SÜA değerine bakıldığında 5,4±1,3 mg/dl olarak bulundu. Çalışmamızda NAYKH varlığında, normal sınırlarda olmakla birlikte SÜA düzeylerinin artmış olduğu istatistiksel olarak anlamlı bir farkla bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 11).

Çalışmamızda NAYKH olan hastaların SÜA düzeyiyle, biyokimyasal parametreleri ve demografik özellikleri arasındaki ilişki incelendiğinde, hastaların ALT (p=0,015, r<sup>2</sup>= 0,242) , trigliserit (p=0,017, r<sup>2</sup>= 0,237) , kreatinin (p=0,0001, r<sup>2</sup>= 0,394) düzeyi ile SÜA düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca SÜA düzeyi ile VA arasında da doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır (p=0,007, r<sup>2</sup>=0,267). SÜA düzeylerinin genç yaşlarda daha yüksek olduğu, yaş ilerledikçe azaldığı istatistiksel olarak anlamlı farkla gözlemlenmiştir (p=0,005, r<sup>2</sup>= -0,276) (Tablo 12).

Çalışma grubundaki 100 NAYKH tespit edilen hasta, SÜA seviyelerine göre incelendiğinde 19'unun Üadg 1'de, 25'inin Üadg 2'de yer aldığı; Üadg 3 ve 4'te eşit sayıda (28-28) hasta olduğu saptandı. Üadg'ye göre bakıldığında NAYKH mevcut olan çalışma grubundaki tüm hastaların % 19'unun Üadg 1'de, %81'inin ise Üadg 2-3-4'te yer alan ürik asit değerleri olduğu, bu gruplar içinde de SÜA seviyelerinin normal sınırlarda olmakla birlikte gittikçe arttığı prospektif olarak yapılan bu çalışmada görülmektedir. NAYKH tespit edilen hastaların cinsiyete göre ürik asit düzeylerinin gruplandırıldığı çalışmamızda elde edilen bu veriler; SÜA düzeyinin NAYKH varlığında normal popülasyona kıyasla daha yüksek olduğunu

göstermektedir. Ayrıca bu verinin karaciğer yağlanması şüphesi olan hastalarda göz önünde bulundurulması ve hepatosteatozlu olguların takibinde kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda haftalık fruktozlu içecek tüketimi ile ortalama SÜA düzeyleri arasında da anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur ( $p<0,001$ ,  $r^2=0,379$ ) (Tablo 13). Fruktozlu içecek tüketim grupları ile SÜA düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde F1 (n=40), F2 (n=49), F3 (n=11) tüketim gruplarında ortalama SÜA düzeyi sırasıyla  $4,6\pm0,86$  mg/dl,  $5,7\pm1,2$  mg/dl ve  $6,63\pm1,3$  mg/dl olarak bulundu. Hastaların haftalık fruktozlu içecek tüketimi arttıkça SÜA düzeyinin de normal sınırlarda olmakla birlikte arttığı gözlemlendi. Hastaların haftalık fruktoz tüketim derecesine göre oluşturulan gruplarla Üadg'leri arasındaki ilişki incelendiğinde de istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Şekil 12). Fruktoz tüketimi ile ürik asit düzeyleri arasında birçok ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Serum ürik asit düzeyleri, hastanın fruktoz tüketimini göstermesi açısından ipucu verebilir.

Hastaların fruktoz tüketiminin derecesine göre oluşturulan grupların, F1 ile F2 kendi arasında, F1 ile F3 de kendi arasında olacak şekilde kıyaslanması neticesinde; F1 grubundaki hastaların yaş ortalamasının F2 grubundaki hastalara ( $53,38\pm11,26$  yıla karşı  $46,24\pm12$ ; 7 yıl,  $p<0,05$ ) ve F3 grubundaki hastalara ( $53,38\pm11,26$  yıla karşı  $40,64\pm9,01$ ; 13 yıl,  $p<0,05$ ) oranla anlamlı bir farkla artmış olduğu görüldü. Bu veriler bize yaş ilerledikçe fruktoz tüketiminin azaldığını göstermekle beraber, NAYKH oluşmasını önlemek amacıyla özellikle risk grubundaki hastaların 3. dekattan itibaren fruktoz tüketimini azaltması için uyarılması gerektiğini düşündürmektedir.

Fruktoz tüketimi yüksek olan grupta (F2) ortalama ALT değeri ( $51,96\pm48,13$  U/L'e karşı,  $29,13\pm21,35$  U/L;  $p<0,05$ ), AST ( $37,47\pm31,56$  U/L'e karşı,  $26,55\pm17,8$  U/L;  $p<0,05$ ) ve GGT ( $63\pm81,80$  U/L'e karşı,  $50,33\pm110,33$  U/L;  $p<0,05$ ) değeri daha yüksekti. Benzer şekilde F3 grubunun ortalama ALT değeri ( $60,55\pm36,23$  U/L'e karşı,  $29,13\pm21,35$  U/L;  $p<0,05$ ), AST ( $36,55\pm16,05$  U/L'e karşı,  $26,55\pm17,8$  U/L;  $p<0,05$ ) ve GGT ( $53,82\pm41,14$  U/L'e karşı,  $50,33\pm110,33$  U/L;  $p<0,05$ ) değeri; F1'e göre fruktoz tüketimi arttığı için istatistiksel olarak anlamlı bir farkla daha yüksekti. Bu veriler karaciğer yağlanması çoğunlukla asemptomatik olduğundan, insidental olarak karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik tespit edilen

özellikle risk grubundaki hastalara, NAYKH varlığının araştırılması için Ultrasonografinin de yapılması gerektiğini ve bu hastaların fruktozlu içecek tüketimlerini kısıtlamaları için daha yoğun çaba göstermeleri konusunda uyarılması gerektiğini düşündürmektedir.

F1 ile fruktoz tüketimi yüksek olan grupların (F2 ve F3), ortalama açlık kan şekeri değeri açısından ayrı ayrı kıyaslanması sonucunda; açlık kan şekeri nispeten daha düşük olan hastaların fruktoz tüketiminin de artmış olduğu anlamlı bir farkla tespit edildi ( F1’de  $119,3 \pm 41$  mg/dL’e karşı, F2’de  $96,8 \pm 24,11$  mg/dL;  $p < 0,05$  ve F3’de  $93,55 \pm 9,43$  mg/dL;  $p < 0,05$ ). Fruktozlu içecek tüketimlerine göre oluşturulmuş grupların kıyaslanması sırasında ortaya çıkan bu tablo, hastaların açlık anında kan şekerini hızlı yükseltecek fruktozlu içecekleri daha fazla tüketme eğiliminde olduğunu göstermektedir.

F2 ile F1 grupları kıyaslandığında ortalama kreatinin ( $0,71 \pm 0,15$  mg/dL’e karşı,  $0,61 \pm 0,17$  mg/dL;  $p < 0,05$ ) ve ürik asit ( $5,78 \pm 1,24$  mg/dL’e karşı,  $4,6 \pm 0,86$  mg/dL;  $p < 0,001$ ) değerlerinin F2 grubunda daha yüksek olduğu görüldü. F3 grubunun F1 ile karşılaştırılmasında da ortalama kreatinin ( $0,76 \pm 0,18$  mg/dL’e karşı,  $0,61 \pm 0,17$  mg/dL;  $p < 0,05$ ) ve ürik asit ( $6,63 \pm 1,31$  mg/dL’e karşı,  $4,6 \pm 0,86$  mg/dL;  $p < 0,001$ ) değerlerinin benzer şekilde F3’te F1’e oranla daha yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızda F1 ile F2 ve F1 ile F3 grupları kıyaslandığında, fruktoz düzeyi ile sadece ürik asit düzeyi arasında orta derecede pozitif ilişki mevcuttu ( $p < 0,001$ ,  $r^2: 0,379$ ). Bu veriler ışığında, serum ürik asit düzeylerinin, hastanın fruktoz tüketimini göstermesi açısından klinik takipte iyi bir belirteç olduğu düşünülmektedir. SÜA düzeyi, özellikle klinik pratikte hangi hastaların anamnezinde artmış fruktozlu içecek tüketiminin sorgulanması gerektiğini, klinisyenlere göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca çalışmamızın sonunda elde edilen kreatinin düzeyleri ile fruktoz tüketim derecesi ve SÜA düzeyi arasındaki anlamlı ilişki fruktozlu içecek tüketimi, SÜA düzeyleri ve insülin direnci arasındaki pozitif ilişki göz önünde bulundurularak, artmış fruktoz tüketimi sonrası artan SÜA düzeyleri tespit edilen özellikle diyabetik hastalarda, yükselme eğilimindeki kreatinin değerlerinin ve azalmış glomerüler filtrasyon hızının, fruktoz tüketimine bağlı oluşabilecek diyabetik nefropati gelişimi açısından uyarıcı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda yağlanma derecesi yüksek olan grupta fruktoz tüketiminin artmış olduğu bulunmuştur. Bu durum fruktozun, hepatik lipid birikimi üzerine olan etkisini dolaylı yoldan göstermektedir.

Fruktozlu içecek tüketimine göre oluşturulan gruplar, insülin direncinin düzeyi açısından ortalama HOMA-IR indeksleri kullanılarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı, ancak hepsinde de insülin direnci bulunmaktaydı.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı mevcut tüm hastaların insülin direncinin olduğu, ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ( $p=0,113$ ,  $p>0,05$ ) NAYKH tespit edilen 100 hastanın ortalama HOMA-IR indeksi  $4,4\pm 6,18$ 'di. Gruplar ortalama HOMA-IR indeksleri açısından karşılaştırıldığında; Grade I NAYKH olan 70 hastanın ortalama HOMA-IR indeksi  $3,76\pm 2,72$ , Grade II NAYKH olan 30 hastanın ortalama HOMA-IR indeksi  $6\pm 10,4$ 'tü.

Homeostasis model assesment insulin resistance indeksi ile bel çevresi arasında ise pozitif bir korelasyon saptandı. İnsülin direncinin obeziteyle olan ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda, bel çevresi artmış olan hastaların insülin direnci varlığına yatkın olabileceği düşünüldü ( $p=0,042$ ,  $r^2=0,204$ ).

Çalışma grubundaki NAYKH olan ve eşlik eden HT'ü bulunan hastalarda HT'ü bulunmayanlara kıyasla, CRP değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ( $5,56$ 'ya karşı  $3,88$ ,  $p:<0,05$ ). Yine NAYKH'a eşlik eden DM olanlarda, olmayanlara göre açlık kan şekeri ( $134$ 'e karşı  $107$ ,  $p:<0,05$ ), HOMA-IR indeksi ( $5,15$ 'e karşı  $2,96$ ,  $p:<0,05$ ) ve CRP ( $6,96$ 'ya karşı  $3,62$ ,  $p:<0,05$ ) değerleri daha yüksekti. İstatistiksel olarak tespit edilen anlamlı orandaki bu farklar, DM ve/veya HT gibi ek hastalığı olan NAYKH mevcut hastalarda görülen CRP yüksekliğinin, kardiyovasküler hastalık gelişimi yönünden dikkatli olmayı gerektirdiğini düşündürmektedir. NAYKH'nın basit formları hepatositlerde sadece trigliserid birikimi ile karakterize iken, bu sıklıkla inflamasyonla komplike hale gelir (253).

Çalışmamızda CRP değerlerinin karaciğer yağlanması arttıkça yükseldiği gözlemlendi. Her ne kadar NAYKH'nın etyopatogenezinde CRP'nin ilişkisi hakkında kesinleşmiş veri bulunmasa da NAYKH'nda görülen inflamasyonun göstergesi olabileceği gibi, CRP üzerine olan etkileri sonucu da olabileceği düşünüldü.

Hastalıkların tanı ve takibinde, hasta ve doktor için sağladığı pek çok avantaj nedeniyle kolaylık sağlayan noninvaziv yöntemlerin, invaziv yöntemlere oranla zamanla daha yaygın olarak kullanılması beklendiğinden; non invaziv bir görüntüleme aracı olan ultrasonografik karaciğer elastografiyle, çalışmamızda yer alan NAYKH olgularının karaciğer ve portal vene ait ölçümlerinin kayıt altına alınması uygun görüldü. Çalışmamızda, ultrasonografik karaciğer elastografi yöntemlerinden biri olan, ARFI teknolojisini kullanarak eş zamanlı point shear wave prensibiyle çalışan ve ölçüm sonuçlarını çok kısa sürede hem elasto kPa hem de elasto m/sn olarak varılan sonuçlar, hepatosteatoz derecelerinin artışında rol oynayan etkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koyması ve karaciğerin NAYKH'dan NASH'e gidiş serüveninde söz sahibi olan etkenlerin belirlenmesi açısından önemlidir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan çalışma grubundaki 100 hastaya yapılan ultrasonografik karaciğer elastografi bulgularının ortalamasına bakıldığında;  $3,4 \pm 3,06$  kPa; elasto  $0,98 \pm 0,46$  m/sn; uzun aks  $154,24 \pm 18,88$  mm; PVÇ  $10,4 \pm 1,7$  mm; PVH  $16,3 \pm 7,5$  cm/sn değerlerine ulaşıldı. Çalışma sonunda elde edilen veriler istatistiksel olarak incelendiğinde ortalama elasto m/sn değerinin normal popülasyonla aynı olduğu tespit edildi. Grade I ve II grupları arasında ultrasonografik değerleri karşılaştırıldığında uzun aks ve PVÇ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 11).

Serum ürik asit düzeyi en yüksek olan grup ile en düşük olan grup ortalama elasto kPa değerleri açısından kıyaslandığında; Üadg 4' te tespit edilen ortalama  $4,08$  elasto kPa değerinin, Üadg 1'de görülen ortalama  $2,24$  elasto kPa değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı oranda daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p < 0,05$ ). SÜA düzeyi arttıkça elasto kPa değerlerinin de arttığı görüldü. Gerek hepatosteatozun derecesindeki artış oranı gerek diğer metabolik risk faktörleri, elasto kPa değerleri açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışma grubumuzda karaciğer yağlanması derecesi arttıkça, hastaların SÜA düzeylerinin normal referans aralığında olmakla beraber gittikçe yükseldiği görülmüştür. SÜA düzeyleri, yağlanma derecesini göstermesi açısından dolaylı olarak fikir verebilir. Bu bulgu, her ne kadar NAYKH'nın etyopatogenezinde ürik asite ilişkin kesinleşmiş veri bulunmasa da; SÜA düzeylerindeki artışın, NAYKH'da görülen inflamasyonun göstergesi olabileceğini düşündürmüştür. Yaptığımız bu

çalışma; artmış SÜA düzeyinin, karaciğer doku sertliğinin (kPa) artışı hakkında ön fikir verebileceğini, böylece hastanın NASH ve siroza gidişini öngörebileceğini, daha önce yapılan benzer çalışmalar gibi ortaya koymuştur.

Çalışmamız, NAYKH olan hastalardan rastgele seçilerek oluşturulmuş belirli sayıda hastayı içermektedir ve popülasyonumuz hakkında ön fikir verebilen temsili bir gruptan oluşmuştur. İstatistiksel olarak incelendiğinde çalışma popülasyonumuzda Grade I hepatosteatozlu olguların çoğunluğu oluşturduğu ve bunlar arasında F2 düzeyinde fruktozlu içecek tüketiminin yaygın olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler göz önünde bulundurularak, özellikle eşlik eden metabolik risk faktörlerine sahip olan NAYKH tespit edilmiş hastaların; hepatosteatoz derecesi ne olursa olsun, fruktoz tüketiminin sorgulanıp kısıtlanması ve NASH'e gidişte önemli bir belirteç olan fruktoz metabolizması ürünü serum ürik asit düzeyinin yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmüştür. Yapmış olduğumuz çalışma NAYKH olan vakaların SÜA düzeyi, metabolik risk faktörleri varlığı ve fruktoz tüketimi açısından takibinin gerekliliğini ortaya koymasından önemlidir. Çalışmamız, toplumda fruktoz tüketiminin azaltılmasının ve NAYKH'a zemin hazırlayan metabolik risk faktörlerinin tespit edilip tedavisi için zaman ayrılmasının; daha ileri derecede karaciğer yağlanmasına ve fibroze gidişi önlemesi açısından ne kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Ultrasonografik karaciğer elastografi ölçümleriyle, çalışma popülasyonumuzda tespit ettiğimiz istatistiksel olarak anlamlı bulunan PVÇ artışı ile elasto m/sn değerlerinin doğru orantılı korelasyonu ( $p=0,02$ ;  $r^2=0,22$ ) (Tablo 12) ; erken dönem portal hipertansiyonu ve karaciğer sirozuna gidişte önem arz eden fibrozisi göstermesi açısından önemlidir. Çalışmamızda NAYKH'da grade arttıkça, PVÇ ve uzun aksın arttığı görülmüş ve bunun erken dönem portal hipertansiyon bulgusu olabileceği düşünülmüştür. Ultrasonografik karaciğer elastografi kullanılarak, kronik karaciğer hastalığına sahip hastalarda oluşabilecek karaciğer fibrozisi progresyonunun ve hastaların sağkalımı süresinin öngörülebileceği birçok çalışma ile ortaya koyulmuştur (254). Ayrıca fibrozisi takiben gelişebilecek siroz komplikasyonları olan portal hipertansiyon, özefagus varisleri varislerin rüptür riski, assit ve HCC varlığının, ultrasonografik karaciğer elastografiyle ölçülen karaciğer

sertliği (kPa, m/sn) ölçümüyle korelasyon gösterdiği hakkında yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır (255-264).

İleride tanısal karaciğer biyopsisinin yerini alması beklenen noninvaziv görüntüleme yöntemleri arasında ultrasonografik karaciğer elastografinin, yapılacak benzer çalışmalarla, adını daha sık duyurması beklenmektedir.

Çalışmamızda Grade III hepatosteatozlu NAYKH olgularının olmaması, Grade II hepatosteatozlu olgu sayısının Grade I hepatosteatozlu olgulara oranla daha az sayıda olması, kontrol grubu alınmadığı için çalışma grubunun kendi içinde kıyaslanması, fruktoz tüketiminin hasta anamnezine dayalı olması ve NAYKH varlığının histopatolojik olarak tespit edilmeden sadece ultrasonografik görüntülemeye dayalı olarak tek radyoloğun subjektif değerlendirmesiyle ortaya konması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak elde ettiğimiz verilerin de gösterdiği üzere; metabolik risk faktörleri, fruktoz tüketimi, serum ürik asit değer ve NAYKH arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Metabolik sendromlu fruktozlu içecek tüketimi artmış hastalarda serum ürik asit seviyesinin ve NAYKH sıklığının arttığını; serum ürik asit artışının NAYKH'nın patogenezinde ve progresyonunda rol oynayabileceğini söyleyebiliriz. Ayrıca bu bulgular metabolik sendromlu her hastada non-alkolik karaciğer yağlanması araştırılması gerektiğini, erken tanı ve tedavi yaklaşımları ile siroz ve hepatosellüler karsinom gibi olası komplikasyonların önüne geçilebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda kesin bir şey söyleyebilmek için geniş kapsamlı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Erickson SK, Nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipid Res* 2008; 50: 412-416.
2. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management 2009; 49: 306-307.
3. Szczepaniak L, Nurenberg P, Leonard D. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 462-468.
4. Perry A, Applegate E, Jackson M. Racial differences in visceral adipose tissue but not anthropometric markers of health-related variables. *J Appl Physiol* 2000; 89: 636-643.
5. Abdelmalek M, Liu C, Shuster J. Familial aggregation of insulin resistance in first-degree relatives of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1162-1169.
6. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, Diehl AM. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1961-1971.
7. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 2005; 63: 133-157.
8. Bode JC, Zelder O, Rumpelt HJ, Wittkamp U. Depletion of liver adenosine phosphates and metabolic effects of intravenous infusion of fructose or sorbitol in man and in the rat. *Eur J Clin Invest*. 1973; 3: 436-441.
9. Hultman E, Nilsson LH, Sahlin K Adenine nucleotide content of human liver. Normal values and fructose-induced depletion. *Scand J Clin Lab Invest* 1975; 35: 245-251.
10. Oberhaensli RD, Rajagopalan B, Taylor DJ, Radda GK, Collins JE, Leonard JV. Study of liver metabolism in glucose-6-phosphatase deficiency (glycogen storage disease type 1A) by P-31 magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1988; 23: 375-380.

11. Lanaspá MA, Sánchez-Lozada LG, Cicerchi C, Li N, Roncal-Jiménez CA, Ishimoto T, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS One* 2012; 7: 948-950.
12. Yamada T, Suzuki S, Fukatsu M, Wada T, Yoshida T, Joh T. Elevated serum uric acid is an independent risk factor for nonalcoholic fatty liver disease in Japanese undergoing a health checkup. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 12-17.
13. Hwang IC, Suh SY, Suh AR, Ahn HY. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 386-391.
14. Xie Y, Wang M, Zhang Y, Zhang S, Tan A, Gao Y, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic Chinese men. X, Mo Z. *PLoS One* 2013; 8: 67152.
15. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One* 2010 14; 5: 11578.
16. Abdelmalek MF, Lazo M, Horska A, Bonekamp S, Lipkin EW, Balasubramanyam A, et al. Fatty Liver Subgroup of Look AHEAD Research Group. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology* 2012; 56: 952-960.
17. 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.
18. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 255-262.
19. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.
20. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Non alcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-145.

21. Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Zampino R, Ruggiero G. Review article: hepatitis C virus-associated steatosis--pathogenic mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 52-55.
22. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1439.
23. Becker U, Deis A, Sorenson TL. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; 23: 1025-1029.
24. Caldwell SH, Oelsner DH, Jezzani JC, Hespender EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis. Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-669.
25. Anne B, Non alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplan* 2004; 4: 686-693.
26. Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH. *J Gastroenterol* 2005; 40: 329-336.
27. Tannapfel A, Reinacher-Schick A. Chemotherapy associated hepatotoxicity in the treatment of advanced colorectal cancer (CRC). *Z Gastroenterol* 2008; 46: 435-440.
28. de Oliveira CP, de Mello ES, Alves VA. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. *Ann Hepatol* 2007; 6: 255-261.
29. Amarapurkar D, Prafull K, Patel N. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol* 2007; 6: 161-163.
30. Malnick SD, Beergabel JP, Knobler H. Non-alcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *QJM* 2003; 96: 699-709.
31. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002; 122: 1649-1657.
32. Bell BP, Manos MM, Zaman A. The Epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: results from population-based surveillance. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2727-2736.

33. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-3014.
34. Çelebi S, Atasever H, Mengüçük D, Açık Y, Bahçecioğlu H. Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri. *Akademi Gastroenteroloji Dergisi* 2006; 5: 41-46.
35. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172: 899-905.
36. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 221-229.
37. Lee RG. Non alcoholic steatohepatitis. A study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20: 594-598.
38. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989; 24: 275-302.
39. Satman I, Yilmaz T, Sengul A. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.
40. Hatemi I, Barut G, Balci H, Canbakan B, Yenice N, Senturk H. A population survey for screening chronic liver diseases in 4261 individuals from Turkey. *Hepatology* 2003; 38: 751-752.
41. Duman DG, Tözün N, Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı: karaciğerin en sık görülen hastalığı, *Türk Aile Hek Derg* 2004; 8: 9-13.
42. Arthur J, McCullough. Update on nonalcoholic fatty liver diseases. *J ClinGastroenterol* 2002; 34: 255-262.
43. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease* 2001; 21: 27-41.
44. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.

45. Ruhl CE, Everhart JE. The determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-79.
46. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease* 2004; 24: 3-20.
47. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Digestive Diseases and Sciences* 2000; 45: 1929-1934.
48. Gören B, Fen T. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 841-850.
49. 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.
50. Shaffer EA. Nonalcoholic steatohepatitis: More than just being fat. *The Can J Gastroenterol* 2002; 16: 303-307.
51. Brunt EM. Pathology of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 691-707.
52. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321.
53. 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.
54. Mendler MH, Kanel G, Govindarajan S. Proposal for a histological scoring and grading system for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 294-304.
55. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AMI. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-455.
56. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes* 2003; 52: 2453-2460.
57. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117-121.

58. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3584-3589.
59. Canbakan B, Tahan V, Balci H. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2008; 7: 249-254.
60. Chitturi S, Farrell G, Frost L. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002; 36: 403-409.
61. Stepan CM, Balley ST, Bhat S. The hormone resistin links to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
62. Pagano C, Soardo S, Pilon C. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1081-1086.
63. Choi S, Diehl AM. Role of inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 702-707.
64. Morrow JD. Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 368-370.
65. Emery MG, Fisher JM, Chien JY. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 38: 428-435.
66. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-1192.
67. 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.
68. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311-318.

69. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999; 30: 847-850.
70. Uraz S, Aygun C, Sonsuz A, Ozbay G. Serum iron levels and hepatic iron overload in nonalcoholic steatohepatitis and chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 964-969.
71. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-923.
72. Torres Dawn M, Harrison, Stephen A. Non alkolik steato hepatit tanı ve tedavisi, Türkiye Klinikleri Gastroenterology Türkçe Baskı 2008; 3: 152-170.
73. Oliva MR, Morteale KJ, Segatto E, Glickman JN, Erturk SM, Ros PR, Silverman SG. Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 37-43.
74. Levenson H, Greensite F, Hoefs J, Friloux L, Applegate G, Silva E, et al. Fatty infiltration of the liver: quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5 T vs biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 307-312.
75. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-750.
76. Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 206-210.
77. 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.
78. Agarwal N, Sharma BC. Insulin resistance and clinical aspects of nonalcoholic steatohepatitis ( NASH ). *Hepatology Research* 2005; 33: 92-96.
79. Cortez-Pinto H, Moura MC, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *Journal of Hepatology* 2006; 44: 197-208.

80. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1316-1320.
81. 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.
82. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
83. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986; 1: 523-525.
84. Regev A, Berho M, Jeffers LJ. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-2618.
85. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-1457.
86. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-1075.
87. Poynard T, McHutchison J, Manns M. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003; 38: 481-492.
88. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.
89. Younossi ZM, Stepanova M, Raiq N. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011; 53: 1874-1882.
90. Alahdab YÖ, Yılmaz Y, Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Yeni Ufuk, *Güncel Gastroenteroloji* 2013; 17: 61.

91. Yoneda M, Fujita K, Inamori M. Transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007; 56: 1330-1331.
92. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40: 371-378.
93. Suzuki K, Yoneda M, Imajo K. Transient elastography for monitoring the fibrosis of non-alcoholic fatty liver disease for 4 years. *Hepatol Res* 2013; 43: 979-983.
94. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 454-462.
95. Onur MR, Göya C, Ultrason Elastografi: Abdominal Uygulamalar, Türkiye Klinikleri *J Radiol-Special Topics* 2013; 6: 59-69.
96. Sandrin L, Tanter M, Catheline S, Fink M. Shear modulus imaging with 2D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Control* 2002; 49: 426-435.
97. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-835.
98. Yeh WC, Li PC, Jeng YM. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 467-474.
99. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713.
100. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004; 41: 48-54.
101. Macarini L, Stoppino LP. Radiologic Assessment of Liver Fibrosis – Present and Future. Additional information is available at the end of the chapter, (2013), . Practical Management of Chronic Viral Hepatitis. INTECH Chapter 5. Figure 2, 2013: 111-144.

102. Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18:163-173.
103. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibrosan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49: 1083-1089
104. Kim SU, Seo YS, Cheong JY. Factors that affect the diagnostic accuracy of liver fibrosis measurement by Fibrosan in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 498-505.
105. Czirr J, Peter G, Traber MD, Pharmaceutical Development J. Rex Horton Executive Director, Regulatory Affairs and Quality Assurance Experienced Leadership Team © 2015 Galectin Therapeutics NASDAQ: GALT Red Chip Presentation, [www.galectintherapeutics.com](http://www.galectintherapeutics.com), 23.04.2015
106. Kelleher TB, Afdhal N. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 667-683
107. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 411-412.
108. de Ledinghen V, Wong VW, Vergniol J. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScanR. *J Hepatol* 2012; 56: 833-839
109. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Beaton M, Levstik M, et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using fibrosan XL probe. *J Hepatol* 2012; 56-564-570.
110. Corradi F, Piscaglia F, Flori S, D'Errico-Grigioni A, Vasuri F, Tamé MR, et al. Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 217-225.

111. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47: 380-384.
112. Fung J, Lai CL, But D, Hsu A, Seto WK, Cheng C et al. Reduction of liver stiffness following resolution of acute flares of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2010; 4: 716-722.
113. Park H, Kim SU, Kim D, Kim do Y, Ahn SH, Han KH, et al. Optimal time for restoring the reliability of liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B experiencing acute exacerbation. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 602-607.
114. Duarte-Rojo A, Altamirano JT, Feld JJ. Noninvasive markers of fibrosis: key concepts for improving accuracy in daily clinical practice. *Ann Hepatol* 2012; 4: 426-439.
115. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008; 48: 606-613.
116. Fung J, Lai CL, Chan SC, But D, Seto WK, Cheng C, et al. Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1116-1122.
117. Kim SU, Choi GH, Han WK. What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver Int* 2010; 30: 268-274.
118. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960-974.
119. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650-659.

120. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Lissandrin R, Filice G, et al. Performance of liver stiffness measurements by transient elastography in chronic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 49-56.
121. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan) V. *Gastroenterologie Clin Bio* 2008; 32: 58-67.
122. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, et al. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol* 2012; 81: 4112-4118.
123. Fierbinteanu-Braticevici C, Andronescu D, Usvat R, Cretoiu D, Baicus C, Marinoschi G. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5525-5532.
124. Chen SH, Li YF, Lai HC, Kao JT, Peng CY, Chuang PH, Su WP, Chiang IP. Effects of patient factors on noninvasive liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in patients with chronic hepatitis C. *BMC Gastroenterology* 2012; 12: 105-106.
125. Zhai L, Palmeri ML, Bouchard RR, Nightingale RW, Nightingale KR. An integrated indenter-ARFI imaging system for tissue stiffness quantification. *Ultrason Imaging* 2008; 30: 95-111.
126. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 227-235.
127. Mauldin FW Jr, Zhu HT, Behler RH. Robust principal component analysis and clustering methods for automated classification of tissue response to ARFI excitation. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 309-325.
128. Boursier J. Acoustic radiation force impulse; a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastro Enterol* 2010; 22: 1074-1084.
129. Bardou D. Oral Presentation. *EASL* 2013; 12: 24-36.

130. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C; *Hepatology* 2012; 56: 2125-2133.
131. Tozun N, Ozdoğan O, Cakaloğlu Y. A Nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting R October 29-November 2 2010, Boston USA, Poster No: 789 *Hepatology* 2010; 52: S1: 697
132. Celebi S, Ataseven H, Mengucuk E. Epidemiologic features of nonalcoholic fatty liver in urban community of Elazığ. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006; 5: 41-46.
133. Kugelmas M, Hill D, Vivian B. Cytokines and NASH. A pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38: 413- 419.
134. Hickman I, Jonsson J, Prins J. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53: 413-419.
135. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999; 92: 87-96.
136. Nobili V, Manco M, Devito R. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 48: 119-128.
137. Huang MA, Greenson JK, Chao C. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1072-1081.
138. Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM. Orlistat in the treatment of NASH: A case series. *Am J. Gastroenterology* 2003; 98: 926-930.
139. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1564-1572.
140. Liu X, Lazenby AJ, Clements RH. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2007; 17: 486-492.

141. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: Falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* 2006; 16: 1278-1286.
142. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647-1654.
143. Clark JM. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 39-43.
144. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: Implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 285-300.
145. Luyckx F, Lefebvre P, Scheen A. Nonalcoholic steatohepatitis. Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000; 26: 98-106.
146. Harrison S, Torgerson S, Hayashi P. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485-2490.
147. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K. Plasma transforming growth factor- $\beta$ 1 and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1667-1672.
148. Clarke MW, Burnett JR, Croft KD. Vitamin E in human health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45: 417-450.
149. Gulbahar O, Karasu Z, Ersoz G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine [abstract]. *Gastroenterology* 2000; 118: 1444.
150. Ip E, Farrell G, Hall P, Robertson G, Leclercq I. Administration of the potent PPARalpha agonist, Wy-14,643, reverses nutritional fibrosis and steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2004; 39: 1286-1296.

151. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nature Med* 2000; 6: 998-1003.
152. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-894.
153. Nair S<sup>1</sup>, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-28.
154. Neuschwander-Tetri B, Brunt E, Wehmeier K. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- $\alpha$  ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-1017.
155. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo G. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-196.
156. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 46: 424-429.
157. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: One-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 100-110.
158. Facchini F, Hua N, Stoohs R. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 931-939.
159. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: Evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1251-1258.
160. Fernandez-Real J, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2348-2354.

161. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis [correspondence]. *J Hepatol* 1999; 31: 384-385.
162. Kiyici M, Gulten M, Gurel S. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713-718
163. Lindor K, Kowdley K, Heathcote E. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.
164. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Iaccarino ADL, Capsoni F. Potential off-label use of infliximab in autoimmune and nonautoimmune diseases: a review. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 144-152.
165. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000; 59: 1341-1359.
166. Jimuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Kono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *J Hepatol* 1997; 26: 1530-1537.
167. Tilg H, Jalan R, Kaser A. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 419-425.
168. Schramm C, Schneider A, Marx A, Lohse AW. Adalimumab Could Suppress the Activity of Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1369-1371.
169. Zabel P, Schade FU, Schlaak M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. *Immunobiology* 1993; 187: 447-463.
170. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006; 43: 173-181.

171. Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, Shirakawa J, Higurashi T, Maeda S, et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic Fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 2011.
172. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Oriishi T, Sata M. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor Improves Insulin Resistance and Steatosis in a Refractory Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patient: A Case Report. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6: 538-544.
173. Morris BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radic Biol Med* 2013; 56: 133-171.
174. Talal AH, Feron-Rigodon M, Madere J, Subramanian GM, Bornstein JD. 1319 Simutuzumab, an antifibrotic monoclonal antibody against Lysyl Oxidase-Like 2(LOXL2) enzyme, appears safe and well tolerated in patients with liver disease of diverse etiology (Abstract). *J Hepatol* 2013; 58: 532-533.
175. Contos MJ, Cales W, Sterling RK. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2001; 7: 363-373.
176. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 686-693.
177. Satman İ, Kocabay G. Diabet ve Karaciğer Yağlanması. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2006; 26: 1-12.
178. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of İnsulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
179. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, F, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640–1645.
180. White JS. Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1716–1721.

- 181.** Akar F. Şeker ve hazır gıdalara eklenen früktozun toplum sağlığı üzerine etkileri. Türk Farmakoloji Derneği Bülteni 2011; 108: 16-18.
- 182.** Cook GC. Absorption products of D (-) fructose in man. Clin Sci 1969; 37: 675-687
- 183.** Macdonald IA, Keyser Pacy D. Some effects, in man, of varying the load of glucose, sucrose, fructose, or sorbitol on various metabolites in blood. Am J Clin Nutr 1978; 31: 1305-1311.
- 184.** Alan R. Adverse Effects of Dietary Fructose. Alternative Med Rev 2005; 10: 294-306.
- 185.** Bray GA. How bad is fructose? Am J Clin Nutr 2007; 86: 895-896.
- 186.** Tran LT, YuenVG, McNeillJH. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. Mol Cell Biochem 2009; 332: 145-159.
- 187.** Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Okazaki H, Tamura Y, et al. Insulin-independent induction of sterol regulatory element-binding protein-1c expression in the livers of streptozotocin-treated mice. Diabetes 2004; 53: 560-569.
- 188.** Xing SS, Bi XP, Tan HW, Zhang Y, Xing QC, Zhang W. Overexpression of interleukin-18 aggravates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in fructose-fed rats. Mol Med 2010; 16: 465-470.
- 189.** Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G, Sela BA. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. Hypertension 2005; 45: 1012-1018.
- 190.** Cordain L, EadesMR, EadesMD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2003; 136: 95-112.
- 191.** Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. Nutr Rev 2005; 63: 133-157.
- 192.** Navarro-Cid J, Maeso R, Perez-Vizcaino F, Cachofeiro V, Ruilope LM, Tamargo J, Lahera V. Effects of losartan on blood pressure, metabolic alterations, and vascular reactivity in the fructose-induced hypertensive rat. Hypertension 1995; 26: 1074-1078.

- 193.** Chen S, Noguchi Y, Izumida T, Tatebe J, Katayama S. A comparison of the hypotensive and hypoglycaemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1a antagonist and troglitazone. *J Hypertens* 1996; 14: 1325-1330.
- 194.** Kohli R. High-fructose, medium chain trans fat diet induces liver fibrosis and elevates plasma coenzyme Q9 in a novel murine model of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 52: 934-944.
- 195.** Sohet FM, Neyrinck AM, Pachikian BD, de Backer FC, Bindels LB, Niklowitz P, et al. Coenzyme Q10 supplementation lowers hepatic oxidative stress and inflammation associated with diet-induced obesity in mice. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 1391-400.
- 196.** Song M, Schuschke DA, Zhou Z, Chen T, Pierce WM, Wang R, et al. High fructose feeding induces copper deficiency in Sprague-Dawley rats: a novel mechanism for obesity related fatty liver. *J Hepatol* 2012; 56: 433-440.
- 197.** Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010; 90: 23-46.
- 198.** Sánchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, Sautin YY, Abdelmalek M, Reungjui S, et al. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur J Nutr* 2010; 49: 1-9.
- 199.** Rajasekar P, Palanisamy N, Anuradha CV. Increase in nitric oxide and reductions in blood pressure, protein kinase C beta II and oxidative stress by L-carnitine: a study in the fructose-fed hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens* 2007; 29: 517-530.
- 200.** Kelley, GL, AllanG, Azhar S. High dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. *Endocrinology* 2004; 145: 548-555.
- 201.** Wree A, Kahraman A, Gerken G, Canbay A. Obesity affects the liver-the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion* 2011; 83: 124-133.
- 202.** Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-1395.

203. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol* 2002; 123: 134-140.
204. Armutcu F, Coskun O, Gürel A, Kanter M, Can M, Ucar F, Unalacak M. Thymosin alpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats. *Clin Biochem* 2005; 38: 540-547.
205. Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, Sugimoto K, Nakagawa K, Hayashi S, et al. Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *J Nutr* 2009; 139: 2067-2071.
206. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330: 326-335.
207. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009; 51: 918-924.
208. Popkin BM. The sweetening of the world's diet. *Obes Res* 2003; 11: 1325-1332
209. Nielsen SJ, Popkin BM. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *Am J PrevPed* 2004; 27: 205-209.
210. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 2005; 63: 133-157.
211. Lanaspá MA, Sánchez-Lozada LG, Cicerchi C, Li N, Roncal-Jiménez CA, Ishimoto T, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS One* 2012; 7: 47948.
212. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.
213. Quiñones Galván A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, Ferrannini E. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: 1-5.
214. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid--a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1987; 30: 713-718.

215. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 80–86.
216. Dawson J, Walters M. Uric acid and xanthine oxidase: future therapeutic targets in the prevention of cardiovascular disease? *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 633–644.
217. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003; 41: 1183–1190.
218. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, Lauretani F, Bandinelli S, Senin U, Ferrucci L. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1174–1181.
219. Shih MH, Lazo M, Liu SH, Bonekamp S, Hernaez R, Clark JM., Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population, *J Formos Med Assoc* 2015; 114: 314-320.
220. Li Y, Xu C, Yu C, Xu L, Miao M. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol* 2009; 50: 1029–1034.
221. Kuo CF, Yu KH, Luo SF, Chiu CT, Ko YS, Hwang JS, et al. Gout and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 466–471.
222. Lee YJ, Lee HR, Lee JH, Shin YH, d Shim JY. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 175–180.
223. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y High serum uric acid increases the risk for nonalcoholicFatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One* 2010; 5: 11578-11579.
224. Ouang X. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 993-999.
225. Abdelmalek MF, Lazo M, Horska A, Bonekamp S, Lipkin EW, Balasubramanyam A, et al. Fatty Liver Subgroup of Look AHEAD Research Group. Higher dietary fructose

is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology*. 2012; 56: 952-960.

226. Jeffrey CS, Kim M, Giovanni T, Richard JJ, Chonchola M, Jalala DI. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism Clinical and Experimental* 2013; 62: 392–399.
227. Sonsuz A. Yağlı Karaciğer Hastalığı. Yurdakul İ, Şentürk H, Tuncer MM, Göksoy E. (editörler): *Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım*. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2004: 171-180.
228. Oh SY, Cho YK, Kang MS. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2006; 55: 1604-1609.
229. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722-728.
230. Akbar DH, Kawther AH. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: what we know and what we don't know. *Med Sci Monit* 2006; 12: 23-26.
231. Lonardo A, Loria P, Leonardi F, Borsatti A, Neri P, Pulvirenti M, Verrone AM, Bagni A, Bertolotti M, Ganazzi D, Carulli N; POLI. ST. E.N.A. Study Group. Policentrica Steatosi Epatica Non Alcolica. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 204-211.
232. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: Perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44: 466-471.
233. Lee JY, Kim KM, Lee SG. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: A review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007; 47: 239-244.

- 234.** Targher G, Bertolini L, Padovani R. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1212-1218.
- 235.** Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-379.
- 236.** Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 293-303.
- 237.** Pong DC, Nehra V, Lindor KD. Metabolic and nutritional considerations in non-alcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000; 32: 3-5.
- 238.** 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.
- 239.** James O, Day C. Nonalcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet* 1999; 353: 1634-1636.
- 240.** Park J-W, Jeong G, Kim S. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: Comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 491-497.
- 241.** Moretto M, Kupski C, Mottin. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and co-morbidities. *Obes Surg* 2003; 13: 622-624.
- 242.** Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2118-2123.
- 243.** Stranges S, Dorn J, Muti P. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: A population-based study. *Hepatology* 2004; 39: 754-763.

- 244.** Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25: 1790-1794.
- 245.** Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1038-1044.
- 246.** Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 523-530.
- 247.** Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006; 55: 1293-301.
- 248.** Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 1998; 8: 250-261.
- 249.** Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69: 928-933.
- 250.** Fenkçi S, Rota S, Sabir N, Akdağ B. Ultrasonographic and biochemical evaluation of visceral obesity in obese women with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Med Res* 2007; 12: 68-73.
- 251.** Florkowski CM. Management of co-existing diabetes mellitus and dyslipidemia: defining the role of thiazolidinediones. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2: 15-21.
- 252.** Bunnag P, Chanprasertyothin S, Kongsuksai A, Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Puavilai G. Correlation between serum insulin and features of metabolic syndrome in Thais. *J Med Assoc Thai* 2000; 83: 783-789.
- 253.** Bogdanova K, Poczatkova H, Uherkova L, Riegrova D, Rypka M, Feher J, Marchesini G, Vesely J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-a novel common aspect of the

metabolic syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006; 150: 101-104.

254. Gherlan GS. Liver ultrasound elastography: More than staging the disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 1595-1600.
255. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-1297.
256. Elkrief L, Rautou PE, Ronot M, Lambert S, Dioguardi Burgio M, Francoz C, et al. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology* 2015; 275: 589-598.
257. Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG, Turon F, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Real-time shear-wave elastography: Applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 62: 1068-1075
258. Zhang W, Wang L, Wang L, Li G, Huang A, Yin P, et al. Liver stiffness measurement, better than APRI, Fibroindex, Fib-4, and NBI gastroscopy, predicts portal hypertension in patients with cirrhosis. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 865-873.
259. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, Beaugrand M. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45: 230-235
260. Pár G, Trosits A, Pakodi F, Szabó I, Czimmer J, Illés A, et al. Transient elastography as a predictor of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Orv Hetil* 2014; 155: 270-276.
261. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1261-1268.

- 262.** Wong GL, Chan HL, Wong CK, Leung C, Chan CY, Ho PP, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2014; 60: 339-345.
- 263.** Feier D, Lupsor Platon M, Stefanescu H, Badea R. Transient elastography for the detection of hepatocellular carcinoma in viral C liver cirrhosis. Is there something else than increased liver stiffness? *J Gastrointestin Liver Dis* 2013; 22: 283-289.
- 264.** Wong GL. Transient elastography: kill two birds with one stone? *World J Hepatol* 2013; 5: 264-274.



## 6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılı Elazığ doğumluyum. İlkokulu Elazığ Evren Paşa İlkokulu, ortaokulu Elazığ Merkez Anadolu Lisesi, liseyi Elazığ Kaya Karakaya Fen Lisesi'nde okudum. 2002 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden 2008 yılında mezun oldum. 2008 yılında Elazığ Harput Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde çalıştım. 2011 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ABD'da araştırma görevlisi olarak görev yaptım. 2011 yılı sonunda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.

