



T. C.

SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOPSİ SERİLERİNDE KARACİĞER VE PANKREAS
YAĞLANMASI VE FİBROZİSİ PREVALANSININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mahmut UZUN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

SIVAS

2019



T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOPSİ SERİLERİNDE KARACİĞER VE PANKREAS
YAĞLANMASI VE FİBROZİSİ PREVALANSININ
ARAŞTIRILMASI

Dr. Mahmut UZUN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Prof. Dr. Naciye Özlem SAYGILI YÖNEM

SIVAS
2019



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır

ONAY

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Ferhan CANDAN :

Üye: Doç. Dr. Şafak ŞAHİN :

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Barış SARIAKÇALI :

Bu tez, 26.08.2019 tarih ve 2019/9 Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

13.09.2019

Prof. Dr. İlhan ÇETİN

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Naciye Özlem Saygılı YÖNEM'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca, asistanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşıp eğitimimde büyük katkıları olan Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarımın teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında, yardımlarını esirgemeyen hocalarım Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hatice ÖZER'e, Adli Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Fatma Yücel BEYAZTAŞ'a, İstatistiksel değerlendirme ve tezimin yapımı konusunda yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı Dr. Öğretim üyesi Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim. Ayrıca tezimin tüm aşamasında yardımları olan Adli Tıp ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı personeline teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum Dr. Erdi ŞEKER, Dr. Kasım OKAN ve Dr. Cemil İNCİ'ye ve tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları tüm personeline teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme, asistanlık eğitimim boyunca sabırla beni hep destekleyen, motive eden, devamlı yanımda olan çok kıymetli sevgili eşim Fatma Tuğçe US UZUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mahmut UZUN

Sivas, 2019

ÖZET

OTOPSİ SERİLERİNDE KARACİĞER VE PANKREAS YAĞLANMASI VE FİBROZİSİ PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Mahmut UZUN, İç Hastalıkları A.B.D. Sivas, 2019

AMAÇ: Dünya genelinde obezitenin yaygınlaşması nedeniyle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedeni olmaktadır. Yapılan çalışmalarda obezite ile pankreas yağlanması arasında da anlamlı ilişkiler gösterilmiştir. Çalışmamızda otopsi yapılan hastalarda karaciğer ve pankreas yağlanması ve fibrozisi prevalansını ve ilişkili risk faktörlerini incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Ağustos 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda herhangi bir nedenle otopsi yapılan ve yakınlarından onam alınan 21 hasta değerlendirildi. Bir hastada kronik hepatit C tanısı tespit edilmesi üzerine çalışma dışı bırakıldı. Hastaların alkol kullanım öyküsü, kronik hastalık öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) bilgileri elde edildi. Hastalardan karaciğer dokusu ve pankreas dokusu baş, gövde ve kuyruk olmak üzere alındı. Karaciğer ve pankreas dokuları belirli aşamalardan geçerek patolojik tarafından histopatolojik incelemeye alındı. Karaciğer ve pankreas dokularındaki steatoz ve fibrozis dereceleri ayrı ayrı değerlendirildi. Karaciğer ve pankreas baş, gövde, kuyruk bölgesi steatoz ve fibrozis evreleri ile cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, diyabetes mellitus arasındaki ilişki incelendi. Pankreas steatozu ile karaciğer yağlanma dereceleri incelendi. Hastaların karaciğer fibrozis evreleri ile pankreas steatoz dereceleri, pankreas fibrozis evreleri ile karaciğer steatoz dereceleri arasındaki ilişki incelendi. Pankreas steatozu baş, gövde, kuyruk bölgesi için interlobüler, intralobüler ve total steatoz olarak gruplandırıldı. Pankreas steatoz dereceleri %0-7 arasında olanlar, %8-14 arasında olanlar, %15-25 arasında olanlar, %26-50 arasında olanlar, %51 ve üzeri olanlar şeklinde derecelendirildi. Pankreas fibrozisi interlobüler ve intralobüler fibrozis şeklinde gruplandırıldı. Pankreas fibrozisi fibrozis yok, hafif, orta, şiddetli olarak derecelendirildi.

BULGULAR: Çalışmamızdaki 20 hastanın (17 erkek, 3 kadın) %45'inde (n=9) %5 ve üzeri karaciğer yağlanması, %55'inde (n=11) %5'in altında karaciğer yağlanması tespit edildi. Histopatolojik olarak değerlendirme yapıldığında NASH hastası tespit edilemedi. Hastaların %25'inin (n=5) vücut kitle indeksi 25'in altında, %40'ının (n=8) vücut kitle indeksi 25-29 arasında, %35'inin (n=7) vücut kitle indeksi 30 ve üzerinde bulundu. Hastaların %80'inde (n=16) diyabetes mellitus yokken, %20'sinde (n=4) diyabetes mellitus mevcuttu. %51 ve üzeri pankreas yağlanması hastalarımızda tespit edilmedi. Hastalarımızda karaciğer fibrozisi %80 (n=16) evre 0, %20 (n=4) evre 1a hafif zon 3 perisinüzoidal fibrozis olarak bulundu.

SONUÇ: Çalışmamızda karaciğer steatoz dereceleri ile yaş, cinsiyet, VKİ, diyabetes mellitus ve pankreas steatoz dereceleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Pankreas baş ve gövde bölgesinde steatoz dereceleri ile cinsiyet, yaş, VKİ, diyabetes mellitus ve NAFLD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Pankreas kuyruk bölgesi steatoz dereceleri ile yaş, cinsiyet, VKİ ve NAFLD (non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı) arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda pankreas kuyruk bölgesi steatoz dereceleri ile diyabetes mellitus arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Karaciğer fibrozis evreleri ile VKİ arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus ve pankreas steatoz dereceleri ile karaciğer fibrozisi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Pankreas baş ve kuyruk bölgesi fibrozis dereceleri ile cinsiyet, yaş, VKİ, diyabetes mellitus ve NAFLD arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$). Çalışmamızda pankreas gövde bölgesi interlobüler fibrozis derecesi ile diyabetes mellitus arasında, intralobüler fibrozis derecesi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Neticede pankreas yağlanmasının karaciğer yağlanması ile paralel seyretmediğini, karaciğer fibrozisinin vücut kitle indeksi ile ilişkisi varken böyle bir ilişkinin pankreas fibrozisi için geçerli olmadığını tespit ettik. Yalnızca diyabet ile pankreatik gövde bölgesi interlobüler fibrozis derecesi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Ancak çalışma için onam veren hastalarımızın düşük olması nedeniyle vaka sayısı daha yüksek çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: NAFLD, NASH, Pankreas steatoz, Karaciğer fibrozis

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE PREVALENCE OF LIVER AND PANCREAS STEATOSIS AND FIBROSIS IN AUTOPSY SERIES

Mahmut UZUN Department Of Internal Medicine, Sivas, 2019

OBJECTIVE: Non-alcoholic fatty liver disease is the leading cause of chronic liver disease due to widespread obesity worldwide. Significant relationships between obesity and pancreatic fat have been shown in the studies. In this study, we aimed to investigate the prevalence of liver and pancreas steatosis and fibrosis and to find out the associated risk factors in patients undergoing autopsy.

METHODS: Between August 2018 and April 2019, 21 patients who underwent autopsy for any reason at the Department of Forensic Medicine of Sivas Cumhuriyet University with a taken consent form were evaluated. One patient was diagnosed as chronic hepatitis C and was excluded from the study. The patients past medical history of chronic illness, alcohol use and drug use were noted. The age, sex, body mass index of the patients were recorded. Liver and pancreatics head, trunk and tail tissues were taken from the patients. Liver and pancreas tissues underwent certain stages and underwent histopathological examination by the pathologist. The degrees of steatosis and fibrosis in liver and pancreas tissues were evaluated separately. The relationship between the stages of liver and pancreas head, trunk, tail steatosis and fibrosis and gender, age, body mass index and diabetes mellitus were examined. Pancreatic steatosis and liver steatosis were evaluated. The relationship between liver fibrosis stages and pancreatic steatosis, and pancreatic fibrosis stages and liver steatosis were investigated. Pancreatic steatosis was classified as interlobular, intralobular and total steatosis for head, trunk and tail region. Pancreatic steatosis was graded as 0-7%, 8-14%, 15-25%, 26-50%, 51% and above. Pancreatic fibrosis was grouped as interlobular and intralobular fibrosis. Pancreatic fibrosis was graded as mild, moderate, severe, with no fibrosis.

RESULTS: Of the 20 patients (17 males, 3 females) in our study, 45% (n = 9) had a 5% or more fatty liver and 55% (n = 11) had less than 5% fatty liver. Histopathological evaluation revealed no NASH patient. 25% of the patients (n = 5) had a body mass index below 25, 40% of the patients (n = 8) had a body mass index between 25-29, 35% of the patients (n = 7) had a body mass index of 30 or higher. While 80% (n = 16) of the patients had no diabetes mellitus, 20% (n = 4) had diabetes mellitus. 51% or more pancreatic steatosis could not be detected in our patients. Liver fibrosis was found to be stage 0 in 80% (n = 16) and stage 1a mild zone 3 perisinusoidal fibrosis (n = 4) in 20% of our patients.

CONCLUSION: In our study, no significant relationship was found between liver steatosis and age, sex, BMI, diabetes mellitus and pancreatic steatosis ($p > 0.05$). There was no statistically significant relationship between steatosis in the head and trunk region of the pancreas and gender, age, BMI, diabetes mellitus and NAFLD ($p > 0.05$). No significant correlation was found between pancreatic tail region steatosis grade and age, sex, BMI and NAFLD ($p > 0.05$). In our study, a statistically significant correlation was found between pancreatic tail region steatosis and diabetes mellitus ($p < 0.05$). There was a statistically significant relationship between liver fibrosis stages and BMI ($p < 0.05$). There was no significant relationship between age, sex, diabetes mellitus and pancreatic steatosis with liver fibrosis ($p > 0.05$). No significant correlation was observed between pancreatic head and tail fibrosis grades and gender, age, BMI, diabetes mellitus and NAFLD ($p > 0.05$). In our study, a statistically significant relationship was found between diabetes mellitus and the degree of interlobular fibrosis in the pancreatic trunk region ($p < 0.05$). A statistically significant relationship was found between the degree of intralobular fibrosis of the pancreatic trunk region and gender ($p < 0.05$). In conclusion we have found that the pancreatic steatosis did not progress parallelly with liver steatosis in our patients. As for fibrosis; we detected a correlation between body mass index and liver fibrosis not with pancreatic fibrosis and pancreatic trunk region interlobular fibrosis was found to be associated with only diabetes mellitus. As the number of our patients who gave consent to the study is low; we think that further studies with larger number of patients should be conducted.

Key Words: NAFLD, NASH, Pancreatic steatosis, Liver fibrosis

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatosteatoz	3
2.1.1. Hepatosteatoz Tanımı	3
2.1.2. Hepatosteatoz Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Etyoloji Ve Risk Faktörleri	5
2.1.4. Hepatosteatoz Patogenezi	7
2.1.5. Klinik Özellikler Ve Tanı	12
2.1.6. Hepatosteatoz Tedavi	23
2.2. Karaciğer Fibrozisi	33
2.2.1. Tanım Ve Etyoloji	33
2.2.2. Karaciğer Fibrozisi Patogenezi	34
2.2.3. Tanısal Yöntemler.....	37
2.2.4. Tedavi	40
2.3. Pankreas Yağlanması.....	41
2.3.1. Pankreas Yağlanması Tanımı	41
2.3.2. Prevalans Ve Etyoloji.....	43
2.3.3. Pankreas Yağlanması Patogenezi	45
2.3.4. Klinik Özellikler Ve Tanı	46
2.3.5. Pankreas Yağlanması Tedavisi.....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Hasta Seçimi.....	49
3.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri	49
3.3. Histopatolojik İnceleme	49

3.4. İstatiksel Yöntem.....	51
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA	92
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	100
7. KAYNAKLAR	102
8. ÖZGEÇMİŞ	113



SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği
AKT/PKB	: Protein kinaz B
ALT	: Alanin aminotransferaz
APRI	: Aspartat aminotransferaz platelet oran indeksi
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAP	: Kontrollü atenüasyon parametresi
ChREBP	: Karbonhidrat tepki elementi bağlayıcı protein
CK-18	: Sitokeratin-18
CRN	: Klinik araştırmalar ağı
CRP	: C-reaktif protein
CYP	: Sitokrom P450
DM	: Diyabetes mellitus
DPP-4	: Dipeptidil peptidaz-4
EASL	: Avrupa karaciğer çalışma birliği
FIB-4	: Fibrozis-4 indeks
FXR	: Farnesoid X reseptörü
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
GIP	: Gastrik inhibitör peptid
GLP	: Glukagon benzeri peptid-1
GLUT	: Glukoz taşıyıcı
HCC	: Hepatosellüler kanser

HNE	: Hidroksinonenal
HU	: Hounsfield üniteleri
IL	: İnterlökin
IRS	: İnsülin reseptör substratları
L-PK	: Karaciğer tipi pirüvat kinaz
MDA	: Malondialdehit
MR	: Manyetik rezonans
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopisi
NAFLD	: Alkole bağlı olmayan (alkolsüz) yağlı karaciğer hastalığı
NAFPD	: Alkole bağlı olmayan (alkolsüz) yağlı pankreas hastalığı
NAS	: NAFLD aktivite skoru
NASH	: Alkole bağlı olmayan steatohepatit
PI3K	: Fosfoinositid 3 kinaz
PKOS	: Polikistik over sendromu
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktive reseptör
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SREBP-1c	: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c
TPN	: Total parenteral nutrisyon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu.....	4
Şekil 2. Hepatositlerde yağ birikiminin mekanizması	8
Şekil 3. Hepatosteatozun USG ile değerlendirilmesi.....	15
Şekil 4. Hepatosteatozun BT ile değerlendirilmesi.....	17
Şekil 5. MR'da kimyasal şift görüntülemeye hepatosteatozun değerlendirilmesi.....	18
Şekil 6. Kronik karaciğer hasarı sonrası normal ve fibrozisli karaciğer dokusundaki yapısal değişiklikler	36



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. NASH’da görülen histopatolojik anormallikler	22
Tablo 2. NASH Klinik Araştırma Ağı (CRN) histolojik skorlama sistemi.....	23
Tablo 3. Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde non-invazif yöntemler	38
Tablo 4. Pankreas steatozu için önerilen tanımlar.....	43
Tablo 5. Pankreas steatozu nedenleri	44
Tablo 6. Yağlı pankreasın histolojik subtipleri	46
Tablo 7. Hastalara ait demografik veriler.....	52
Tablo 8. Hastaların karaciğerinin histopatolojik incelenmesi ve NAFLD aktivite skoru	53
Tablo 9. Hastaların karaciğerinin histopatolojik incelenmesi ve fibroz evrelemesi .	54
Tablo 10. Hastaların pankreas dokusunun histopatolojik incelenmesi ve steatoz oranları	55
Tablo 11. Hastaların pankreas dokusunun histopatolojik incelenmesi ve fibrozis oranları.....	57
Tablo 12. Karaciğer steatozunun cinsiyet, yaş, VKİ ve diyabet ile karşılaştırılması.....	59
Tablo 13. Karaciğer steatozunun pankreas baş bölgesi steatozu ile karşılaştırılması.	60
Tablo 14. Karaciğer steatozunun pankreas gövde bölgesi steatozu ile karşılaştırılması	62

Tablo 15. Karaciğer steatozunun pankreas kuyruk bölgesi steatozu ile karşılaştırılması	64
Tablo 16. Pankreas baş bölgesi steatozunun cinsiyet, yaş, VKİ ve DM ile karşılaştırılması	66
Tablo 17. Pankreas gövde bölgesi steatozunun cinsiyet, yaş, VKİ ve DM ile karşılaştırılması	70
Tablo 18. Pankreas kuyruk bölgesi steatozunun cinsiyet, yaş, VKİ ve DM ile karşılaştırılması	74
Tablo 19. Pankreas baş bölgesi fibrozisinin cinsiyet, yaş, VKİ, DM ve NAFLD ile karşılaştırılması	77
Tablo 20. Pankreas gövde bölgesi fibrozisinin cinsiyet, yaş, VKİ, DM ve NAFLD ile karşılaştırılması	80
Tablo 21. Pankreas kuyruk bölgesi fibrozisinin cinsiyet, yaş, VKİ, DM ve NAFLD ile karşılaştırılması	83
Tablo 22. Karaciğer fibrozisinin cinsiyet, yaş, VKİ ve diyabet ile karşılaştırılması	86
Tablo 23. Karaciğer fibrozisinin pankreas baş bölgesi steatozu ile karşılaştırılması..	87
Tablo 24. Karaciğer fibrozisinin pankreas gövde bölgesi steatozu ile karşılaştırılması	88
Tablo 25. Karaciğer fibrozisinin pankreas kuyruk bölgesi steatozu ile karşılaştırılması	90

1. GİRİŞ

Karaciğer yağlanması uzun yıllardır değişik nedenlerle yapılan karaciğer biyopsilerinin sık karşılaşılan bir bulgusu olmuştur. 1980 yılında Ludwig ve arkadaşlarının histopatolojik bulguları alkolik hepatit bulgularına benzemesine rağmen alkol kullanmayan kişilerde görülen karaciğer hastalığını tanımlayıp buna “Non-alkolik steatohepatit” ismini vermesi karaciğer yağlanması konusuna yeni bir yaklaşımın başlangıcını oluşturmuştur (1).

Hepatosteatoz hangi nedene bağlı olursa olsun karaciğerde yağlanmanın olduğu tüm durumları kapsamaktadır. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) anlamlı derecede alkol kullanımının olmadığı (erkeklerde <30gr/gün, kadınlarda 20gr/gün) ve bilinen kronik karaciğer hastalığının diğer sebeplerinin bulunmadığı kişilerde hepatositlerde %5 veya daha fazla makroveziküler steatoz ile ilişkili histolojik bulgu olarak tanımlanmaktadır (2). Alkolik olmayan steatohepatit (NASH), karaciğerde makroveziküler yağlanma ile birlikte histolojik olarak nekroinflamasyonun olduğu yağlanmayı tanımlar (3).

NAFLD dünya çapında oldukça yaygındır. Küçük ölçekli araştırmalar NAFLD' in küresel prevalansının %25 olduğunu tahmin etmektedir. NAFLD prevalansı tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendrom ile paraleldir (4). NASH' in tanısı için altın standart karaciğer biyopsisi olduğundan gerçek prevalansı bilinmemektedir. NASH karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda %1-%9 oranında rapor edilmiştir (5).

Pankreatik steatoz pankreas dokusuna yağ infiltrasyonu olması sonucunda gelişmektedir. NAFLD 'ın aksine pankreatik steatozun patofizyolojik mekanizmaları ve klinik önemi net olarak bilinmemektedir (6). Pankreas steatozu ilk kez 1933 yılında Oligvie tarafından tanımlanmıştır. Oligvie'nin yapmış olduğu otopsi çalışmasında, obez kişilerde (%17) normal kiloya sahip kişilere (%9) göre daha fazla pankreatik steatoz saptanmıştır (7).

Pankreas steatozunun prevalansını değerlendirmek için çok az epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Asya popülasyonunda yapılan çalışmalarda pankreas steatozunun tahmin edilen prevalansının %16 ile %35 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Pankreas steatozu yaş ve obezite ile ilişkili olarak bulunmuştur (8). Bu çalışma ile

otopsi serilerinde karaciğer ve pankreas yağlanması ve fibrozisi prevalansının araştırılmasını amaçladık Aynı zamanda karaciğer yağlanması ile pankreas yağlanması arasındaki ilişkiyi ve bunların yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus ve obezite gibi risk faktörleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Ayrıca karaciğer ve pankreas fibrozisi ile ilişkili risk faktörlerini de araştırmayı amaçladık



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatosteatoz

2.1.1. Hepatosteatoz Tanımı

Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), önemli alkol kullanımı veya kronik karaciğer hastalığının bilinen diğer sebeplerinin olmadığı bir bireyde hepatositlerin %5 veya daha fazlasında makroveziküler yağlanmanın histolojik bulgusu ile karakterize klinik bir hastalıktır. Mevcut kılavuzlar NAFLD tanısı için erkeklerde 30 gr/günden az, kadınlarda 20 gr/günden daha az alkol kullanımını sınır kabul etmektedir (2).

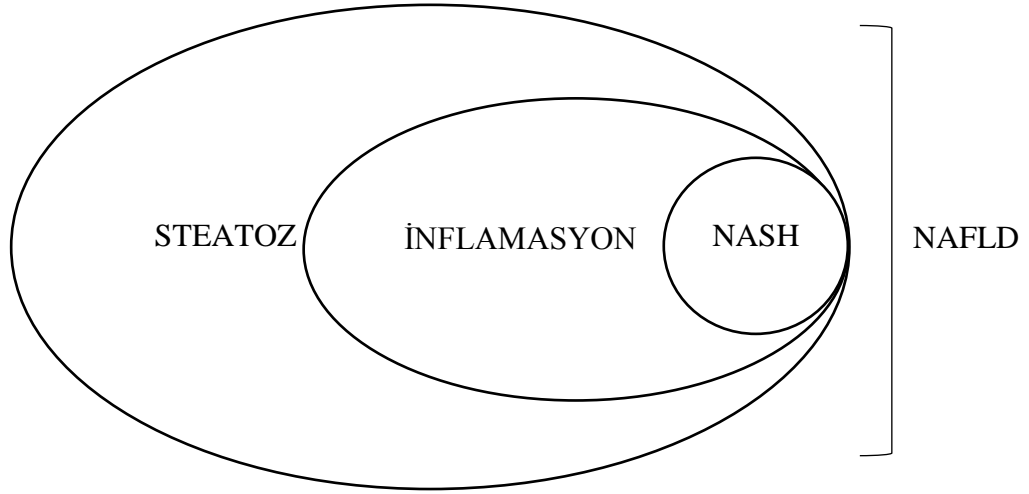
Karaciğer yağlanmalarının büyük kısmı hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalardır. İsimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için yeni bir tanımlama olan "Nonalcoholic fatty liver disease" (NAFLD) "Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı" kavramı ön plana çıkarılarak NASH bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanmıştır.

Karaciğer yağlanması (Hepatosteatoz): Hangi nedene bağı olursa olsun (alkol veya alkol dışı nedenler) karaciğerde yağlanmanın saptandığı bütün klinik durumları tanımlar.

Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD-NAYKH): Alkol dışı birçok nedene bağı gelişen karaciğer yağlanmasını tanımlar.

Alkolik olmayan steatohepatit (NASH): Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde nekroinflamasyonun histolojik olarak saptandığı karaciğer yağlanmasını tanımlar (3).

Bu tanımlamaların dışında kalan NASH ve basit yağlanma arasında değişen histopatolojik bulguları gösteren karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalı ve karaciğer yağlanmasının klinik spektrumu aşağıdaki şekilde düşünülmelidir (Şekil 1).



Şekil 1. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu (9).

2.1.2. Hepatosteatoz Epidemiyolojisi

Dünya çapında obezitenin yaygınlaşması nedeniyle alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) asemptomatik transaminaz yüksekliğinin en sık nedenidir. NAFLD, basit steatozdan alkolsüz steatohepatite (NASH) ve siroza kadar ilerleyebilen bir karaciğer hasarına neden olmaktadır. NAFLD'lı bireylerde, özellikle metabolik sendromlularda genel popülasyona kıyasla genel mortalite, kardiyovasküler mortalite ve karaciğer ile ilişkili mortalite daha yüksektir. Nüfusa dayalı çalışmalara göre NAFLD ve NASH erkeklerde daha yaygındır (10).

Batı yaşam tarzının ve pandemik obezitenin küreselleşmesi metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitusun prevalansını artırmakta ve kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedeni olan NAFLD'nın prevalansının artmasına yol açmaktadır (11).

NAFLD dünya çapında oldukça yaygındır. Küçük ölçekli araştırmalarda NAFLD'nın küresel prevalansının %25 olduğu tahmin edilmektedir. NAFLD'ın prevalansı bölgeye, etnik kökene, yaşa ve sosyoekonomik duruma göre değişmektedir. NAFLD prevalansı tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendrom ile paraleldir. VKİ ≥ 30 kg/m² olan kişilerde NAFLD prevalansı %91, VKİ 25-30 kg/m² olan hastalarda %67 ve normal VKİ ne sahip kişilerde %25 NAFLD prevalansı bildirilmiştir (4).

NAFLD tüm kıtalarda yaygın olmakla birlikte en yüksek oranlar Orta Doğu'da %32, Güney Amerika'da %31, Asya'da %27, ABD'de %24, Avrupa'da %23 oranında

rapor edilmiştir. NAFLD'ın Afrika'da daha az görüldüğü tespit edilmiş ve görülme oranı %14 olarak rapor edilmiştir (12).

NAFLD ile ilişkili metabolik komorbiditelerde obezite %51.34, tip 2 diyabet %22.51, hiperlipidemi %69.16, hipertansiyon %39.34 ve metabolik sendrom %42.54 oranında bulunmuştur. NASH'da yıllık ortalama progresyon oranı %0,09 ve NAFLD hastalarında HCC gelişme insidansı 1000 kişi başına 0,04 oranında bulunmuştur (13).

NASH'ın tanısı için altın standart karaciğer biyopsisi olduğundan gerçek prevalansı bilinmemektedir. NASH karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda %1-%9 oranında rapor edilmiştir. Wanless ve Lentz yapmış oldukları bir çalışmada alkol kullanımı olmayan 351 hastanın 22'sinde (%6) NASH'in otopsi prevalansını rapor etmişlerdir. NASH prevalansı kilolu olmayanlarda %2.7, kilosu ideal vücut ağırlığının % 40 dan fazla olanlarda %18,5 arasında değişmekte idi. NASH en sık diyabetik veya hiperlipidemik olan obez kadınlarda tanımlanmıştır (5).

2.1.3. Etyoloji Ve Risk Faktörleri

NAFLD basit steatozdan NASH'e, fibroze ve siroza kadar ilerleyebilen bir hastalıktır. Sebepleri 2 ana kategoriye ayrılabilir;

- 1-) edinilmiş veya konjenital metabolik anormallikler
- 2-) toksinler ve ilaçlar (14).

Yaş arttıkça NAFLD ve NAFLD ile ilişkili fibrozis prevalansı artmaktadır. Frith ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada biyopsi ile NAFLD tanısı konulmuş 351 hasta incelenmiş olup yaş ile NAFLD ve fibrozis prevalansının arttığını göstermişlerdir (15). Yaşlı hastaların hipertansiyon, obezite, diyabet ve hiperlipidemi gibi NAFLD risk faktörlerine daha fazla sahip olduğu atlanmamalıdır. Yaş ve NAFLD prevalansı arasındaki ilişkiye ek olarak, NAFLD'lı yaşlı hastalarda hastalık progresyonu ve mortalite olasılığı daha yüksektir (15). NAFLD saptanmış 26527 Asyalı hastada yapılan bir çalışmada NAFLD prevalansı erkeklerde %31, kadınlarda %16 olarak saptanmıştır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada da NAFLD hastalarının çoğunun erkekler olduğu gözlemlenmiştir (15).

Obezite NAFLD ile sıklıkla birlikte görülen bir durumdur. Bu arada bazı morbid obez bireylerde yağlı karaciğer hastalığının olmadığı bilinmektedir. NAFLD'nin yaygınlığını araştıran obez hastalardaki bazı kohort çalışmaları obez bireylerde NAFLD'nin prevalansını %50 ile %90 arasında raporlamışlardır. NHANES III popülasyonunda obez erkeklerin sadece %30'u, obez kadınlarında %40'ı NAFLD'a sahipti (16). Obezite düşük dereceli bir kronik inflamatuvar durum olarak kabul edilebilir. IL-6, adiponektin, leptin, tümör nekrozis faktör gibi obezite ile ilişkili sitokinler NAFLD'nin gelişiminde önemli rol oynar (17). Andersen ve Gluud tarafından yapılan bir çalışmada 1984'ten önce yayınlanan 41 makalenin kapsamlı analizinde 1515 morbid obez hastanın %80'inde hepatosteatoz, %5-63'ünde parankimal nekroz, %29'unda fibrozis ve %3'ünde siroz saptandığı raporlanmıştır (18). Kanada'da yapılan postmortem çalışmada diyabetik olmayan bireylerde NASH %2,7 olarak bulunmuşken, belirgin derecede obez hastalarda NASH sıklığı %19,5 olarak raporlanmıştır (18). Obezitenin hepatosteatoza sebep olan diğer predispozan faktörlere katkısı çok açıktır. Örneğin obezite ağır alkol kullanımı olan kişilerde steatoz riskini 2 kat kadar artırır. Obezitenin dünya genelinde yaygınlaşması bariatrik cerrahi operasyonlarının artmasına yol açmıştır. Son yıllarda bariatrik cerrahi operasyonlarında intraoperatif karaciğer biyopsileri rutin hale gelmiştir ve elde edilen birkaç çalışmada morbid obez bireylerde NAFLD ve NASH sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır. Boza ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada gastrik bypass yapılan obez hastalarda NAFLD prevalansı %63, siroz prevalansı %2 olarak bulunmuştur (15).

NAFLD gelişimi insülin direnci, obezite, dislipidemi, diyabet ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. İnsülin direnci bu hastalıkların patogenezinde temel rol oynamaktadır (16). Tip 2 diyabeti olan hastaların incelendiği bir çalışmada ultrasonografik olarak NAFLD prevalansı %69 olarak saptanmıştır (15). Diyabetli hastaların çoğunda serum aminotransferaz düzeyleri normal olup klinisyenler NAFLD'nin potansiyel varlığından şüphelenmemektedir. NASH'lı hastalar OGTT ile tarandığında yaklaşık %70'inde bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabet gözlenmektedir. Bu nedenle NAFLD'li hastaların erken diyabet yönünden taranması diyabetin komplikasyonlarının önlenmesine yardımcı

olabilmektedir. Aynı zamanda diyabet ve NAFLD varlığının birlikte olması kan şekeri kontrolünü zorlaştırmakta ve hastada insülin ihtiyacını artırmaktadır (19).

Karaciğer lipid homeostazı NAFLD'lı hastalarda bozulmuştur. Dislipideminin NAFLD'nin bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu net değildir. Bir çalışmada NHANES III popülasyonunda trigliserit düzeyi 200 mg/dl den fazla olan katılımcıların, normal trigliserit düzeyine sahip katılımcılara göre 3 kat daha fazla NAFLD riski taşıdığı saptanmıştır. Bu çalışmada HDL kolesterol seviyesinin 35mg/dl altında olmasında NAFLD riskini 2 kat arttırmıştır (16).

Ciddi ülseratif kolit, kronik pankreatit, kalp yetmezliği olan ve uzun süre TPN (Total parenteral nütrisyon) alan hastalarda da hepatosteatoz gelişebilmektedir. İntestinal by-pass cerrahisi uygulanan morbid obez hastalarda erken dönemde komplikasyon olarak steatohepatit gelişmektedir. Cushing sendromu ve yüksek doz steroid kullanan hastalarda da hepatosteatoz görülebilmektedir (20). Bir çalışmada PKOS'lu kadınların %55'inin hepatosteatoz ve yüksek insülin direncine sahip olduğu saptanmıştır (15). Bazı ilaçlar NASH gelişimi ile ilişkili olarak suçlanmıştır. Bunlar arasında amiodaron ve perheksilin melet bulunur. Bu ilaçlar mitokondriyal oksidasyon inhibisyonu yaparak mikroveziküler yağlanma ile ilişkilidirler (18). Uyku apne sendromu ve bazı endokrin hastalıklarda (hipotiroidizm, hipogonadizm, hipopitüitarizm) NAFLD için artmış risk ile ilişkilidir (11).

2.1.4 Hepatosteatoz Patogenezi

NAFLD'nin patogenezi ve steatohepatite ilerlemesi halen net olarak bilinmemektedir. 1998 yılında Day ve James tarafından NAFLD patogenezi için 'two-hit' denen çift vuruşlu hipotez ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre steatoz oluşumu için ilk vuru insülin direnci gibi metabolik bozukluk olarak düşünülmektedir. İnflamasyon ve fibrozisi getiren ikinci vuru dan da oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, TNF- α gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonlar sorumludur (3,21). Bu hipotez NAFLD'nin gelişmesine yol açan moleküler ve metabolik değişiklikleri açıklamak için yetersiz bulunduğundan eskimiş olarak kabul edilmektedir (22). Sayısız faktörü içeren 'çoklu vuruş hipotezi' NAFLD patogenezinde daha kabul edilebilir tasvir sunmaktadır (4).

I. İlk Vuruş (Hepatosteatoz Gelişimi)

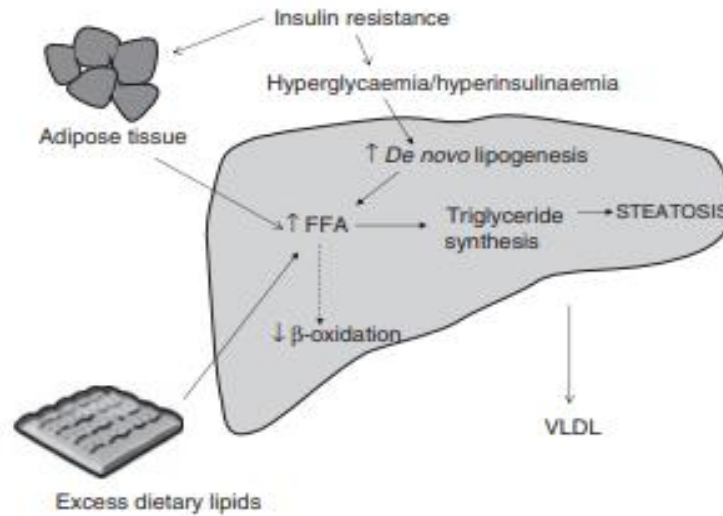
NAFLD'nin ana karakteristik bulgusu trigliseritlerin hepatosit sitoplazması içinde yağ damlacıkları olarak birikmesidir (17). Serbest yağ asitleri karaciğere 3 ayrı kaynaktan gelir;

1. Yağ dokusunda lipoliz sonucu trigliseridin gliserol ve serbest yağ asitlerine hidrolizi

2. Diyet kaynaklarından

3. Karaciğerde de novo lipogenezin artması sonucu

Karaciğere gelen serbest yağ asit miktarının artışı, de novo lipogenezin artması, serbest yağ asitlerinin oksidasyonunun azalması, VLDL olarak yağ asitlerinin periferdeki dokulara transportundaki defektler nedeni ile yağ metabolizmasındaki dengenin bozulması sonucu hepatositlerde yağ birikimi meydana gelmektedir (Şekil 2) (21).



Şekil 2. Hepatositlerde yağ birikiminin mekanizması (21).

Donnelly ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada karaciğerdeki trigliserid içeriğinin %60'nı yağ dokusunda lipoliz sonucu oluşan serbest yağ

asitlerinden, %26'sını de novo lipogenezden ve %15'inin diyetle alınan yağ asitlerinden oluştuğunu göstermişlerdir (21).

II. İnsülin Direnci

Yemek sonrası kan glukoz düzeyinde hafif bir artış pankreas beta hücreleri tarafından insülin salınımında artışa yol açar. İnsülin yağ dokusunda ve kas dokusunda yüzey reseptörüne bağlanır (23). İnsülinin reseptöre bağlanması insülin sinyalini yayan IRS'nin (insülin reseptör substratları 1-2-3-4) fosforilasyonuna neden olur. IRS-1 ve IRS-2'nin insülinle uyarımı insülinin metabolik etkilerine yardımcı olan PI3K (fosfoinositid 3 kinaz) ve AKT/PKB'nin (protein kinaz B) aktivasyonuna yol açar. AKT/PKB aktivasyonu GLUT-4'ü aktifleştirir ve hücre içine glukoz alımı ile sonuçlanır (21). Bu olay glukozdaki ve insülindeki artışı sınırlar. Obez kişilerde yağ dokusu daha az GLUT-4 taşıyıcı bulundurur ve hücre içine glukoz alımı azalır. Hücre içine glukoz alımının azalması sonucunda hiperglisemi meydana gelmekte ve pankreas beta hücrelerinde insülin salınımında artışa yol açmaktadır. Bu nedenle yağ ve kas dokusundaki insülin direnci hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile sonuçlanmakta ve hepatosteatoza neden olmaktadır (23). İnsülin direnci NAFLD patogeneğinde anahtar rol oynamaktadır. İnsülin direnci sonucu yağ dokusunda lipolizin artışı sonucu karaciğere gelen serbest yağ asidi miktarı artar. Karaciğerde lipojenik enzimleri uyarak lipogenez artırır ve yağ asitlerin oksidasyonunu inhibe ederek karaciğerde yağ birikimine neden olur. İnsülin direnci aynı zamanda VLDL'nin ana taşıyıcı proteini apolipoprotein B'nin sentezini azaltarak VLDL'nin periferik transportunda azalma yaparak hepatosteatoza katkıda bulunur (24).

Sağlıklı bireylerde insülin karaciğerde glukoz üretimini inhibe eder, hepatik glukoz alımını uyarır ve postprandiyal durumda de novo lipogenez uyarır. İnsülin direnci durumunda karaciğerde insülinin de novo lipogenez üzerine etkisi devam ederken glukoz üretimi üzerindeki inhibitör etkisi azalır ve hiperglisemi gelişir. Glukoz ChREBP aracılığı ile de novo lipogenez uyarır ve hepatosteatoza katkı sağlar (25). Glukoz ChREBP'i glikolizde düzenleyici bir enzim olan karaciğer tipi pirüvat kinazı (L-PK) aktifleştirmek için uyarır. L-PK yağ asidi sentezinde kullanılan asetil-KoA'nın ana kaynağı olan sitratı oluşturmak için krebs döngüsünde fosfoenolpirüvatın pirüvata dönüşümünü katalize eder. Son zamanlarda farelerde yapılan çalışmalarda

ChREBP'in inhibe edilmesi ile L-PK ekspresyonu %90 oranında azaltmıştır. Bu çalışmada dikkat çeken bir bulgu da ChREBP'nin inhibe edilmesi ile tüm yağ asidi sentez enzimlerin mRNA seviyelerinde %50 oranında azalma olmasıydı (26).

Normalde insülin yağ dokusunda hormona duyarlı lipazı inhibe ederek lipolizi inhibe eder (23). Bununla birlikte NAFLD gibi insülin direncinin olduğu durumlar yağ dokusunda lipoliz sonucu serbest yağ asitlerinin dolaşımında artması ile sonuçlanır (21). Hiperinsülinemi, serbest yağ asitleri ve glikoz karaciğerde hepatik trigliserid sentezinin ana düzenleyicisi olan SREBP-1c'yi uyarır. SREBP-1c asetil-KoA karboksilaz, yağ asit sentaz, asetil-KoA sentetaz, gliserol-3-fosfat açiltransferaz, steroil-KoA desaturaz 1 (SCD-1) gibi lipojenik enzimleri uyarır. Aynı zamanda SREBP-1 lipogenezde önemli kofaktör olan NADPH'nin üretilmesi için gerekli olan enzimleri uyarır. Ayrıca SREBP-1 stimülasyonu insülin direncinde rol oynar (27). SREBP-1c asetil-KoA sentetazın izoformu olan asetil-KoA sentetaz 2'yi aktive eder ve mitokondriyal zarda malonil-KoA üretilmesi ile sonuçlanır. Malonil-KoA'nın artışı yağ asitlerini mitokondriye taşıyan karnitin palmitoil transferaz-1'in inhibisyonuna neden olur ve yağ asitlerinin oksidasyonunda azalma ile sonuçlanır. Yağ asitlerinin oksidasyonunda azalma olması hepatositte yağ birikimine neden olur (26).

III. İkinci Vuruş (Steatohepatit Gelişimi)

NAFLD hastalarının sadece %10-25'inin NASH'e ilerlediğini biliyoruz. Bundan sorumlu olan faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır (28). NASH hastalarının %25'inde son dönem karaciğer hastalığı (siroz) gelişmekte ve 10 yıllık dönemde %10-12'si karaciğer hastalığına bağlı ölümlerle karşılaşabilmektedir (9). Aşırı yağlı bir karaciğerin reaktif oksijen türleri (ROS), adipokinler ve sitokinler gibi ikinci bir hasara normal karaciğerden daha fazla yatkın olduğu düşünülmektedir (9,17). Yağlı karaciğerin rejenerasyon kapasitesi de bozulmuştur. Yong ve arkadaşları hepatosteatoza sahip obez farelerin, obez olmayan farelere göre endotoksinleri daha az temizlediğini göstermişlerdir (17). NASH'daki hepatosit hasar mekanizmaları yakın zamanda gözden geçirilmiştir. Çok sayıdaki veriye dayanarak NASH'in oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır (9).

IV. Oksidatif Stres

Oksidatif stres hücrel makromoleküllerin oksidatif hasarına yol açan prooksidan ve antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Yağlı karaciğerdeki baskın prooksidanlar tekli oksijen molekülleri, süperoksit anyonları hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleridir. Bunlar reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılırlar. Yağ asitlerinin oksidasyonu önemli bir ROS kaynağıdır (26). Prooksidan ve antioksidan arasında dengesizlik olduğunda ROS, lipid peroksidasyonu sitokin indüksiyonu ve FAS ligand indüksiyonu ile steatohepatiti tetikler (29). Oksidatif stres sitokrom P450 CYP2E1 VE CYP4A sistemi tarafından çok uzun zincirli yağ asitlerinin ω -oksidasyonu, peroksizomlar tarafından oksidasyonu ve kısa orta, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri tarafından beta oksidasyonun artması sonucu ortaya çıkar. Bu oksidatif işlemler antioksidan glutatyon ve E vitamin azalması ile hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin artması ile sonuçlanır. Oksidatif stres nükleer faktör κ B (NF- κ B)'nin nükleer translokasyonu ve malondialdehit ve 4-hidroksinonenal lipid peroksidasyon ürünleri ile sitokin sentezini uyarır. Lipid peroksidasyonu ve sitokin üretimi hepatosit zedelenmesine neden olur (9). Serbest yağ asitleri trigliserid sentezinin yapı taşıdır ve artışı hepatosteatoza katkı sağlar. Serbest yağ asitleri aynı zamanda PPAR- α 'nın aktivatörüdürler. PPAR- α yağ asitlerinin mitokondriyal ve peroksizomal beta oksidasyonunu uyarır. PPAR- α aynı zamanda CYP2E1 ve CYP4A'nın ekspresyonunu indükler. Bu enzimler NASH hastalarında yüksek bulunmuştur. PPAR- α 'nın NASH patogenezindeki rolü karmaşıktır. PPAR- α eksik olan farelerde yağlı diyet hepatosteatoz geliştirmiştir. Serbest yağ asidi oksidasyonunda aşırı ROS üretimi olması oksidatif strese neden olur ve NASH'ın gelişimine zemin hazırlar (27).

V. Mitokondriyal Disfonksiyon

Mitokondriyal beta oksidasyon yağ asitlerinin oksidasyonundaki baskın yoldur ve SOR'lerinin ana kaynağıdır. Bazı kaynaklar NASH'lı hastalarda mitokondriyal fonksiyonun bozulduğunu göstermektedir. Mitokondrinin oksidatif kapasitesi bozulduğunda sitozolik yağ asitleri birikir. Peroksizom ve mikrozomlarda alternatif oksidasyon yolları aktifleşir ve daha fazla ROS oluşumuna yol açar (26).

VI. Lipid Peroksidasyonu

Bazal durumda dahi hepatositler yüksek miktarda reaktif oksijen türü (ROS) üretir. Bu bazal ROS oluşumu yağlı karaciğer hastalığında daha fazla üretilmektedir (23). ROS'lar lokal etkileri olan kısa ömürlü moleküllerdir. Çoklu doymamış yağ asitlerine saldırıp lipid peroksidasyonunu başlatarak 4-hidroksinonenal ve malondialdehit gibi yan ürünlerin oluşmasına neden olur. Bu yan ürünlerin yarı ömrü daha uzun olup oksidatif stresin etkilerini artırır (26). 4-hidroksinonenal (HNE) ve malondialdehit (MDA) hücre ölümüne neden olur. HNE ve MDA karaciğer stellat hücrelerini aktive ederek mallory cisimciği oluşumu, kollojen üretimi ve fibrozise neden olur. HNE nötrofil için kemotaktik aktiviteye sahip olup inflamasyonu artırır (28). Artan reaktif oksijen türleri TNF-alfa, TGF-beta ve İL-8 gibi sitokinlerin oluşumunu indükler. TNF-alfa ve TGF-beta kaspaz aktivasyonu yaparak hepatosit hücre ölümüne neden olur. TGF-beta steallat hücrelerinde kollajen sentezini uyarıp fibrozis ve Mallory cisimciği oluşumuna yardımcı olurlar. ROS tarafından tetiklenen TNF-alfa mitokondride solunum zinciri boyunca elektron akışını bozar (28). Endotoksin-sitokin aracılı hücre hasarında esas role sahip olan sitokin TNF-alfa'dır. TNF-alfa'nın NASH 'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. TNF-alfa inhibitör olan kappaz kinaz β (IKK- β)'yi artırarak adiposit ve hepatositlerde IRS-1 ve IRS-2'nin fosforilasyonunu azaltarak insülin direncine katkıda bulunur (30). İnsülin direnci NASH 'in hem nedeni hem de sonucudur (27). Adipoz doku metabolik ve inflamatuvar mediatörlerin kaynağı olarak kabul edilmektedir. Bu adipokinler hem proinflamatuvar (leptin, TNF-alfa, IL-6) hem antiinflamatuvar (adiponektin) etkilere sahiptir (17). Adiponektin periferik yağ dokusunda üretilen hormondur. Karaciğer ve kas hücreleri adiponektin reseptörlerine sahiptir. Adiponektin reseptörlerinin aktivasyonu PPAR-alfa aktivasyonuna yol açarak yağ asidi oksidasyonunu artırır. Hepatosit trigliserit içeriğini azaltıp insülin direncini iyileştirir. NASH, obezite ve Tip 2 diyabette adiponektin seviyesi azalmıştır (27).

2.1.5. Klinik Özellikler Ve Tanı

I. Belirtiler, Bulgular ve Laboratuvar Anormallikleri

NAFLD'lı hastaların çoğu asemptomatiktir. Bazı hastalarda sağ üst kadranda dolgunluk hissi, halsizlik ve yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar olabilmektedir. En yaygın fizik muayene bulgusu hepatomegalidir. Hepatomegali NAFLD'lı

hastaların %75'inde mevcuttur. Hastaların %25'inde de splenomegali görülebilmektedir (29). NASH ile ilişkili siroz gelişen hastalarda fizik muayenede portal hipertansiyonun bulguları asit, splenomegali ve spider nevüs gibi kronik karaciğer hastalığı bulguları görülebilmektedir (24,31). NAFLD'lı hastalarda biyokimyasal olarak hiperlipidemi, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve insülin direnci bulunabilir (17).

NAFLD'lı hastalarda hafif derecede serum transaminaz değerlerinde artış olabilmektedir. Karaciğer enzimleri özellikle ALT ve AST'nin serum düzeyleri hafif derecede yükselmekte ve genelde 250 IU/L 'yi geçmemektedir. Biyopsi ile kanıtlanmış NASH hastalarından oluşan büyük bir kohort çalışmasında ortalama ALT serum düzeyi 69 IU/L, ortalama AST serum düzeyi 51 IU/L olarak bulunmuştur (32). Bazı hastalarda normal aminotransferaz düzeyleri olabilir. Bazı kanıtlar normal karaciğer enzimlerinin bile NASH veya ileri karaciğer hastalığını dışlamadığını öne sürmektedir (32). İtalya'da yapılan kohort çalışmasında serum ferritin düzeyi yükselmiş veya ultrasonografik karaciğer yağlanması olan normal serum ALT düzeyine sahip olan hastaların %59'unda karaciğer biyopsilerinde NASH saptanmıştır (24). NAFLD'lı hastalarda AST/ALT oranı genellikle 1 den düşüktür. AST/ALT oranı siroz gelişimi ile tersine dönebilmektedir. Alkalen fosfataz ve GGT düzeyleride hafif artmış olabilmektedir (31). Antinükleer antikolar (ANA) gibi otoantikolar hastaların 1/3'ünde bulunabilir. NAFLD'lı hastalarda serum demir seviyeleri genelde anormaldir ve hastaların %40-58'inde yüksek ferritin seviyeleri görülür. Son kanıtlar serum ferritin seviyelerinin insülin direncinin bir göstergesi olabileceğini göstermektedir (32).

II. Hepatosteatoz Tanı

NAFLD tanısı 3 kriterin varlığına dayanır;

- 1) Alkol kullanımının olmaması (kadınlarda < 20gr/gün, erkeklerde <30gr/gün)
- 2) Görüntüleme veya histolojik olarak steatozun tespit edilmesi
- 3) Diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması.

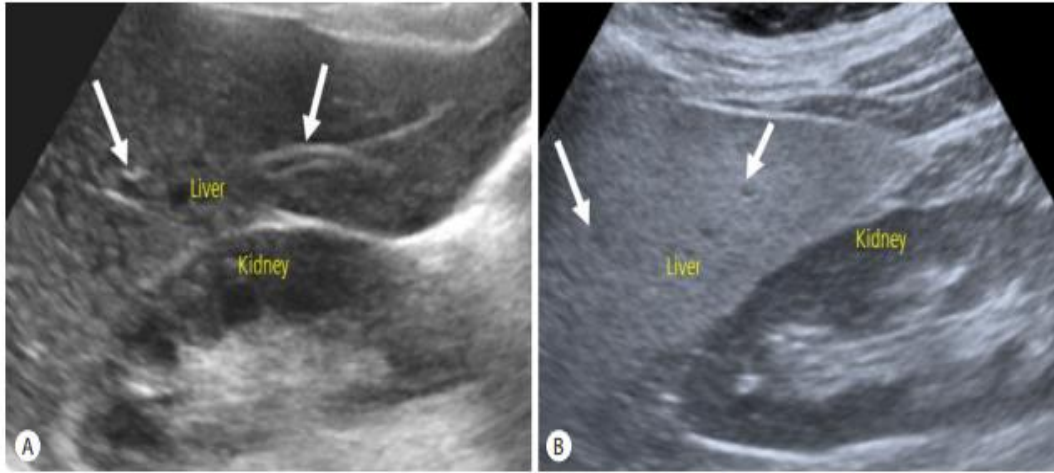
NASH tanısı karaciğer biyopsisinde steatohepatit varlığına dayanarak konulur. NAFLD tanısı için henüz uygun belirteçlerin bulunmaması nedeni ile alkolik karaciğer hastalığı, viral hepatitler, otoimmün karaciğer hastalıkları ve metabolik veya kalıtsal karaciğer hastalıkları gibi diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması gerekmektedir (33).

NAFLD tanısı radyolojik görüntüleme ile hepatosteatozu olan olguların %95 ve üzerine konulabilmektedir. Radyolojik görüntülemeler hepatosteatoz teşhisinde genel olarak iyi bir doğruluk sergilerler. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ile görüntüleme hepatosteatoz tanısında %90'dan fazla duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Yeni yapılan bir metaanalizde USG, BT ve MR arasında benzer duyarlılık ve özgüllük bulunmuştur. Ultrasonografi maliyetinin düşük olması, güvenilirliği ve kolay erişilebilirliği nedeni ile tarama amaçlı kullanılabilir (34). NASH tanısı için altın standart karaciğer biyopsisidir. Bu işlemin maliyeti, zaman alması, invaziv olması ve potansiyel morbiditesi nedeni ile kullanımını kısıtlıdır (35).

III. Tanısal Yöntemler

a) Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi ile hepatosteatozun değerlendirilmesi karaciğer parankimindeki eko değişimine dayanır. Hepatositlerde intrasellüler yağ birikimi ultrasonografi ışını yansıttığından dolayı yaygın artmış parankimal ekojenite ya da parlak karaciğer olarak görünür. USG'de karaciğer parankimal ekojenitesi renal korteks ekojenitesinden daha yüksek olduğunda hepatosteatoz şüphesi uyandırır. Hepatosteatozun derecesi genellikle renal korteks ekojenitesi ile karaciğer parankim ekojenitesinin görsel olarak değerlendirilmesi, karaciğerin derin kısmına ultrason ışını penetrasyonunun derecesinin ve damar yapılarının netliğinin değerlendirilmesi sonucu belirlenir (Şekil 3). Hepatosteatoz derecesi normal (derece 0), hafif (derece 1), orta (derece 2) ve ağır (derece 3) olmak üzere dört noktalı skala kullanılarak derecelendirilir (36).



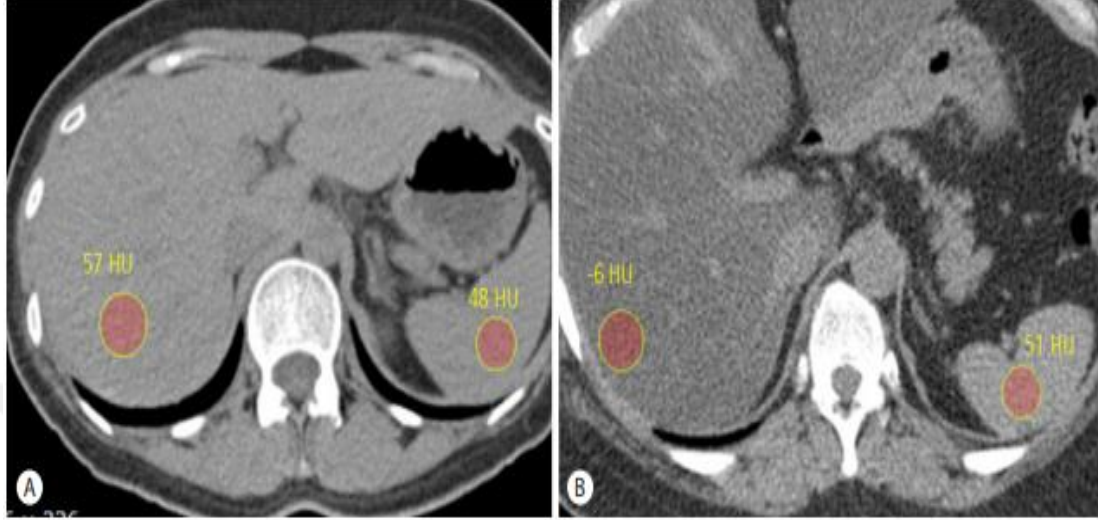
Şekil 3. Hepatosteatozun USG ile değerlendirilmesi (A) Normal karaciğer - portal ven duvarı belirgin ve düzenli (ok işaretleri) (B) Hepatosteatoz - parankim ekojenite artışı nedeniyle portal ven duvarı seçilememektedir (ok işaretleri) (36).

USG invaziv olmaması, ucuz olması ve yaygın kullanımı nedeni ile hepatosteatoz için ilk tarama testi olarak kabul edilir. USG başka karaciğer hastalığı olmayan hepatosteatozlu kişilerde orta ve şiddetli hepatosteatozu %81.8 ile %100 arasında duyarlılık ve %98 özgüllük ile doğru şekilde tespit eder. Buna karşın tüm steatoz dereceleri dikkate alındığında duyarlılık %53,3 ile %66,6 arasında ve özgüllük %77 ile %93,1 arasında değişmektedir. Karaciğer fibrozu parankim ekojenitesini artırabileceğinden altta yatan kronik karaciğer hastalığında hepatosteatoz doğruluğu azalabilir. Örneğin hepatit C hastalarını içeren bir çalışmada USG nin histolojik olarak kanıtlanmış orta ve şiddetli hepatosteatozu saptamada %60 duyarlılığa ve %73 özgüllüğe sahip olduğu bulundu. USG'nin en büyük kısıtlılığı operatörler arası farklı yorumlanabilmesi ve hafif steatozu tespit etmedeki düşük doğruluğudur (37). Son zamanlarda klinik pratikte ultrasonografi tekniklerini daha kantitatif ve daha az operatöre bağımlı hale getirmek için yeni yöntemler geliştirilmiştir. En umut verici olan bir yazılım programı kullanarak karaciğerin böbreğe karşı parlaklığını karşılaştıran hepatorenal indeksin geliştirilmesidir. Webb ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada en az 1.49 hepatik indeksinin hafif steatoz tanısı için %100 duyarlı ve %91 spesifik olduğunu göstermişlerdir (38).

Kontrollü atenüasyon parametresi (CAP) ultrason tabanlı bir cihaz olan Fibroscan tarafından elde edilen sinyalleri kullanarak karaciğerdeki atenüasyonu ölçmek için geliştirilmiş yeni bir yöntemdir. Atenüasyon ultrason dalgalarının maddenin içinden ilerlemesiyle enerjisini kaybetmesine dayanan bir özelliktir. Hepatosteatozda ultrason dalgalarının ilerlemesi yavaşlamaktadır. CAP 3,5 MHz frekansında hücre içi yağ birikimi tarafından ultrason dalgalarının atenüasyon derecesini değerlendirir ve sonuçlar 100-400 dB/m arasında değişen metre başına desibel olarak verilir. CAP'ın düşük dereceli steatozu bile saptamada çok etkili olduğu öne sürülmüştür. NAFLD'ın genellikle obezite ile ilişkili olduğunu düşününce, obez hastalarda CAP değerlerinin elde edilememesi bu tekniğin önemli bir sınırlaması olabilmektedir (36,39).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile hepatosteatozun değerlendirilmesi Hounsfield Üniteleri (HU) olarak ifade edilen karaciğer parankiminin atenüasyon değerinin ölçülmesine dayanır. Yağın atenüasyon değeri genellikle -100 HU olup yumuşak dokunun atenüasyon değerinden çok daha düşüktür. Hepatosteatoz karaciğer parankiminin atenüasyonunu azaltmaktadır (36). Normal karaciğer parankiminin atenüasyon değeri dalağın atenüasyon değerinden 8-10 HU yüksek olup 50-57 HU'dir. 40 HU'den daha az veya dalağın atenüasyon değerinden 10 HU daha küçük olan karaciğer atenüasyon değerleri hepatosteatozun göstergesidir. Hepatosteatozda karaciğer dalağa göre hipodens olarak gözükmemektedir (Şekil 4). Orta derecede hepatosteatozu düşündüren durumlarda karaciğer/dalak atenüasyon oranı 1.1 'in üzerindedir (40). Çeşitli çalışmalar kontrastlı venöz faz BT'nin hepatosteatoz değerlendirilmesinde kullanılabileceğini bildirmesine rağmen, kontrastsız BT hepatosteatozun değerlendirilmesinde daha değerlidir. Kontrastsız BT taramasında normal karaciğer parankiminin atenüasyon değeri dalağınkinden biraz daha yüksektir. Hepatosteatoz ilerledikçe karaciğerin atenüasyon değeri azalır ve dolayısıyla karaciğer-dalak atenüasyon farkı da azalır. BT'de karaciğer-dalak atenüasyon farkı orta ile şiddetli hepatosteatozu saptamak için oldukça kesin tanısal performans sağladığı bilinmektedir ve özgüllüğü %100 duyarlılığı %82 olarak saptanmıştır (36,37). Hemakromatozis veya hemosideroz gibi karaciğer parankiminde aşırı demir birikimi olması durumunda kontrastsız BT'de karaciğer atenüasyon değeri artmış bulunmaktadır. Amiodaron gibi iyot içeren ve karaciğerde biriken bazı ilaçlarda

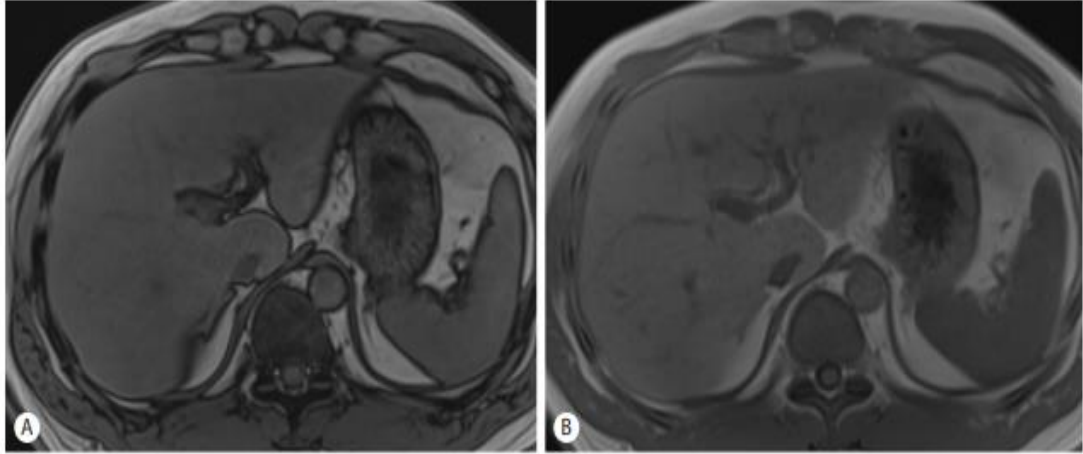
kontrastsız BT’de karaciğer atenüasyon değerini artırır (36). Hafif hepatosteatoz tanısında BT’nin düşük duyarlılığının olması, hastaların radyasyona maruz kalması ve hemosideroz hastalarında kullanılamaması sınırlayıcı özellikleridir (33).



Şekil 4. Hepatosteatozun BT ile değerlendirilmesi (A) Kontrastsız BT’de normal karaciğer dokusunun görüntülenmesi (B) Kontrastsız BT’de hepatosteatozun görüntülenmesi, dalağa göre karaciğer hipodens ve -6 HU atenüasyon değeri mevcut (37).

MR ve MR spektroskopisi (MRS), BT ve USG’nin indirekt belirteçler (ekojenite ve atenüasyon) ile hepatosteatozu değerlendirmesinin aksine karaciğer yağ miktarını doğrudan ölçebilir. MR ve MRS’i karaciğerdeki su ve yağ dahil bütün protonların yağla bağlı protonların miktarına bölünmesiyle tanımlanan proton yoğunluğu yağ oranını ölçer. Her iki teknikte temel MR fiziği yağ protonlarını su protonlarından ayırmada kimyasal shift fenomenini (yağ ve su protonları arasındaki MR frekans farkı) kullanır (37). MR hepatosteatozu kalitatif ve kantitatif olarak değerlendiren en kesin görüntüleme aracıdır. MR’ın histolojik olarak belirlenmiş steatozu saptamada duyarlılığı %76-%90, özgüllüğü %87-%91 olarak bulunmuştur (41). MR görüntüleme %3’ün altında olan hepatosteatoz dahil minör yağ infiltrasyonlarını tespit etmede USG’ye göre üstündür (42). MRS’nin yüksek maliyeti, uzun zaman alması, örnekleme hatasına neden olabilecek küçük hacimli ölçümleri nedeni ile kullanımı kısıtlanmaktadır (43). Kimyasal shift görüntüleme T1 ağırlıklı in-faz ve out-faz

görüntülerinin elde edilmesini gerektirir. Kimyasal çift görüntüleme yönteminin duyarlılığı %90 ve özgüllüğü %91 olarak bulunmuştur. In-fazda yağ protonlarından gelen sinyaller su protonlarından gelen sinyallere eklenir. Out-fazda yağ protonlarından gelen sinyaller su protonlarından gelen sinyallerden çıkarılır (Şekil 5) (36).



Şekil 5. MR’da kimyasal çift görüntülemede hepatosteatozun değerlendirilmesi

(A) Out-fazda su protonları ve yağ protonları ters yönde yerleştirilir. Out-fazda ölçülen sinyal yoğunluğu su protonlarından ve yağ protonlarından gelen sinyal yoğunluğu arasındaki farkın mutlak değeridir.

(B) In-fazda su ve yağ protonları aynı yönde yerleştirilir. In-fazda ölçülen sinyal yoğunluğu su ve yağ protonlarından gelen sinyal yoğunluğunun toplamıdır.

Out-faz ve in-faz arasındaki sinyal yoğunluğu farkı kullanılarak yağ protonlarından gelen sinyal yoğunluğu hesaplanır ve böylece proton yoğunluğu yağ oranı tahmin edilebilir (36).

Hepatosteatoz NASH gelişimi ile fibrozis ve siroza ilerleyebilir. Bu nedenle NAFLD’lı hastalarda steatohepatit gelişimini teşhis etmek klinik olarak önemlidir. NASH’ı doğru şekilde tespit eden görüntüleme yöntemleri bulunamamıştır. Karaciğer biyopsisi NASH’ı basit steatozdan ayırmanın tek güvenilir yöntemidir. USG elastografisi ve MR elastografisi NASH’ı tespit etmek için umut vaat etmektedir. NAFLD’lı 58 hastanın MR elastografi çalışmasında steatoz ve lobüler inflamasyonu

olan hastalarda karaciğer sertliği, basit steatoz hastalarına göre anlamlı derecede yüksek, steatoz ve fibrozisi olan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (37).

b) Non-invaziv Biyobelirteçler

Görüntüleme yöntemlerine ek olarak serum biyobelirteçleri NAFLD tanısı için uygun ve etkili olan non-invaziv yöntemlerdir. NAFLD'nin basit steatoz, inflamasyon, fibrozis evrelerini ve hastalık progresyonunu tahmin ve teşhis etmede çok sayıda biyobelirteçler serumda belirlenebilir. ALT karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için en sık kullanılan biyobelirteçtir. NAFLD tanısında ALT seviyesi tek başına yeterli olmamaktadır. NASH'de karaciğer hasarının patogeneze göre NASH'ı tespit etmek için spesifik serum biyobelirteçleri kullanılabilir. NASH'da artan apoptoz nedeni ile gerçekleşen hücre ölümü filament proteini olan sitokeratin 18 (CK18)'in salınımına ve serumda artmasına neden olur. İnflamasyon NASH'ın histolojik bulgusudur. TNF, IL-6, IL-8 ve CRP dahil birçok inflamatuvar belirteç NASH'ın biyobelirteçi olarak kullanılabilir (4). Karaciğer biyopsisinin sınırlayıcı olması, NASH'ın klinik belirleyicileri üzerinde anlaşma olmaması nedeniyle NAFLD'ı NASH'dan ayırt edilmesine yardımcı olmak için non-invaziv biyobelirteçler oluşturulmuştur. Bu belirteçler dolaylı ve doğrudan fibrozis markerları olarak sınıflandırılır. Dolaylı belirteçler aminotransferazlar, sitokeratin 18 ve AST/trombosit oran indeksi (APRI), NAFLD fibrozis skoru, FIB-4 indeksi ve fibrotest gibi bazı laboratuvar belirteçlerini birleştiren multiple skorlama sistemleridir. Direk fibrozis belirteçleri hyaluronik asit, fibronektin, elastin ve laminin gibi belirteçleri içerir (44). Yağlı karaciğer indeksi (Fatty Liver Index) ve Steatotest basit steatozu saptamak için geliştirilmiş olmasına rağmen USG ve MR gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin mevcut olması nedeni ile yaygın kullanılmamaktadır. NASH'ın radyolojik değerlendirilmesi gelişmiş olsa da hiçbir radyolojik yöntem NAFLD ve NASH'ı ayırt edememektedir. NASH tanısı ile ilgili şuna kadar en çok çalışılan test sitokeratin-18 (CK-18)'dir (45). NASH hastalarında basit steatoz ile karşılaştırıldığında CK-18 serum seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte CK-18 ile yapılan çalışmalarda cut-off değerlerinin büyük değişkenlik gösterdiği ve steatohepatiti öngörmede duyarlılığı ve özgüllüğü tatmin edici bulunmamaktadır. 11 çalışmayı içeren bir metaanalizde CK-18'in NASH için duyarlılığı %66 özgüllüğü %82 olarak bulunmuştur. Optimal cut-off değerleri

duyarlılığı %82 ve özgüllüğü %98'e yükseltebilmesine rağmen her çalışmada cut-off değerlerinde büyük bir değişkenlik mevcuttur (45). Serum FGF-21 (Fibroblast Growth Faktör) seviyesinin artmasında NAFLD hastalarında progresyonu göstermede biyobelirteç olarak kullanılacabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (46). Plazma pentraksin seviyesinin steatohepatitli hastalarda daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Adiponektin antiinflamatuvar ve antilipogenik etkileri olan bir proteindir. Obez kişilerde serum adiponektin düzeyi azalmış bulunurken, steatozu ve steatohepatiti olan hastalarda daha fazla azalma gösterdiği bulunmuştur. TNF alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerinin NASH hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir. Hyaluronik asit mezenkimal hücreler tarafından üretilen ekstrasellüler matriks elemanıdır. Steatohepatiti olan hastalarda hyaluronik asit düzeyinin sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (47).

c) Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi NAFLD tanısında altın standart olmaya devam etmektedir. Karaciğer biyopsisi NAFLD klinik şüphesinin yüksek olduğu, non-invaziv tanısal yöntemlerin tanı koymada yetersiz olması durumunda yapılabilmektedir (44). Karaciğer biyopsisi tanıyı doğrulamakla kalmaz aynı zamanda fibroz, steatoz, nekroinflamasyon ve karaciğerin yapısal bozulma derecesi hakkında fikir vermektedir (48). Karaciğer biyopsisi ile histolojik değerlendirme yapılarak NASH gibi ilerleyici potansiyeli olan lezyon ve ilerleme potansiyeli olmayan lezyonlar ayırt edilebilmektedir. NAFLD şüphesi olan her hastaya biyopsi yapılması tartışmalı konudur ve tarama amaçlı kullanılması uygun görülmemektedir. Skelly ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada açıklanamayan anormal karaciğer testi olan 354 biyopsi hastası incelenmiş ve %66'sında hepatosteatoz olduğu, %50'sinin steatohepatite sahip olduğu, %19'unda ise otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, hemakromatozis gibi diğer karaciğer hastalıkları bulunduğu gösterilmiştir (49). NAFLD tanısı için %5 veya daha fazla makroveziküler yağlanma gereklidir. Steatoz başlangıçta hepatik venüllerin etrafındaki hepatositlerde (zon 3) ağırlıklı olarak bulunur. NAFLD'da gözlenen trigliserit birikimi genelde makrovezikülerdir. Mikroveziküler steatoz NASH vakalarının %10'unda bulunur ve hepatositlerde balonlaşma ve ilerlemiş fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49). Üçte bir kuralı, üç kademeli sınıflandırma sistemine izin vermiştir. Steatoz %5 ile %33 arasında ise hafif

steatoz, %34 ile %66 arasında ise orta steatoza ve %66 dan fazla ise şiddetli steatoza denk gelir. NASH'ın temel histolojik özellikleri hücre çekirdeğinin periferine itilmesine neden olan makroveziküler yağ birikimlerinin varlığı, hepatositlerde balon dejenerasyonu ve lobüler inflamasyonu içermektedir. Perisinüzoidal fibrozis perisellüler fibrozis, mallory cisimcikleri, megamitokondriya, asidofil cisimcikler glikojenlenmiş çekirdek gibi diğer histolojik özellikler mevcut olabilir ancak NASH tanısı koymak için her zaman gerekli değildir (Tablo 1). NASH'ın histolojik tanı kriterlerini standartlaştırmak için NASH klinik araştırmalar ağı (CRN) NAFLD aktivite skorunu (NAS) geliştirmiştir. Bu skorlama sistemi daha önce Brunt ve arkadaşları tarafından önerilen sınıflandırmaya dayanmaktaydı ve steatoz, lobüler inflamasyon ve hepatosellüler balonlaşmanın herbiri için puan toplamından oluşmaktadır. NAS skoru 5 veya üzerinde ise NASH olarak değerlendirilmekte, skor <3 ise NASH olmadığı kabul edilmektedir (50). Son zamanlarda bazı araştırmacılar histolojik değerlendirme için SAF skorunu önermişlerdir. Steatoz, inflamatuvar aktivite ve fibrozisi içeren SAF skorlama sistemi NAS skorundan farklı olarak NASH'ı teşhis etmek için hepatik fibrozis ve hepatik balonlaşmaya ağırlık vermektedir (45). Karaciğer fibrozu NAFLD'lı hastalarda en önemli prognostik faktördür. Çünkü fibrozis varlığı daha ileri ve şiddetli karaciğer hasarını göstermektedir. NAFLD'lı hastalarda fibrozis için çeşitli skorlama sistemleri kullanılmıştır. 1999 yılında Brunt ve arkadaşları karakteristik olarak zon-3 perisinüzoidal/perisellüler fibrozisi evre 1, portal fibrozisi evre 2, köprüleşme fibrozisi evre 3 ve sirozu evre 4 olacak şekilde sınıflandırarak bir evreleme sistemi geliştirmişlerdir. NASH klinik araştırma ağı (CRN) fibrozis derecesinin değerlendirilmesi için fibrozis aşamalarını alt bölümlere ayırarak bu skorlama sistemini daha da geliştirmiştir (Tablo 2) (50).

Tablo 1. NASH’da görülen histopatolojik anormallikler (51).

NASH tanısı için zorunlu özellikler	Tanı için gerekli olmayan ancak sıklıkla bulunan özellikler	Tanı için gerekli olmayan daha az görülebilen özellikler	NASH tanısından uzaklaştıran özellikler
Zon 3 de makroveziküler yağlanmanın mikroveziküler yağlanmadan fazla olması	Zon 3 de perisinüzoidal fibrozis, Zon 1 de glikojenlenmiş nükleus	Balonlaşmış hepatositlerde mallory cisimcikleri özellikle zon 3’de	Mikroveziküler yağlanmanın ön planda olması, Sklerozan hyalen nekroz olması, Perivenüler fibrozis
Mikst tip hafif lobüler inflamasyon olması (daha çok PMNL ağırlıklı)	Lobüllerde küçük Lipogranülom	Zon 1’de periportal demir birikimi	Venookluzif lezyon, Yağlanma olmaksızın Mallory cisimciği, Kolestaz bulguları olması
Tipik olarak zon 3’de hepatosellüler balonlaşma	Asidofil cisimcikler veya PAS(+) kuppfer hücreleri	Hepatositlerde megamitokondriya varlığı	Zon 1’den zon 3’e kadar yaygın hepatosit demir birikimi

Karaciğer biyopsisinin invaziv bir prosedür olması, minör yada majör kanama yapma olasılığı (%0,3), nadir mortalite riski olması, örneklem hataları ve patologlar arası yorumlamada farklılık olması nedeni ile kullanımı sınırlıdır (49). NASH’a bağlı gelişen karaciğer sirozunda karaciğerde yağ görünmeyebilir ve ‘‘yanmış siroz’’ olarak adlandırılır. Bu durum kriptojenik karaciğer sirozundan ayırt edilemez. NASH’a bağlı gelişen siroz için ipucu olabilecek bulgular perisinüzoidal fibrozis, hepatositlerde

balonlaşma, Mallory cisimciği gibi NAFLD'lı hastalarda bulunan histolojik özelliklerdir (45).

Tablo 2. NASH Klinik Araştırma Ağı (CRN) histolojik skorlama sistemi (48).

NAFLD aktivite skoru	NASH fibrozis evrelemesi
Steatoz	Evre 0
<5% :0	Fibrozis yok
5-33% :1	Evre 1 (Zon 3 perisinüzoidal fibrozis)
34-66%:2	Hafif – 1a
>66% :3	Orta – 1b
Lobüler İnflamasyon	Portal/Periportal – 1c
Yok:0	Evre 2
<2 :1	Perisinüzoidal ve portal/perportal fibrozis
2-4 :2	Evre 3
>4 :3	Köprüleşme fibrozisi
Hepatosit Balonlaşması	Evre 4
Yok :0	Siroz
Az balonlaşma :1	
Çok balonlaşma :2	
NAS Skoru (0 - 8)	
<3 : NASH değil	
≥5 : NASH	

2.1.6. Hepatosteatoz Tedavi

I. Yaşam Tarzı Değişikliği

Günümüzde NAFLD tedavisi için onay almış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavinin ana amacı steatozu iyileştirmek ve hastalığın progresyonunu önlemektir. Diyet ve fiziksel egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri NAFLD tedavisinin temel yapı taşını oluşturmaktadır. NAFLD hastalarında kardiyovasküler komplikasyonları önlemek için dislipidemi, arteryal hipertansiyon ve diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavi edilmesi gerekmektedir (52).

Avrupa Karaciğer Çalışma Birliği (EASL) %7 kilo kaybının karaciğerde steatoz ve inflamasyonun giderilmesinde yeterli olabileceğini belirtmektedir. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği (AASLD) kiloda en az %10'luk azalmanın karaciğerde hafif ile orta derecede fibrozisi azaltabileceğini ve nekroinflamasyonu iyileştirebileceğini belirtmektedir (53). Biyopsi yapılan 261 hastanın prospektif çalışmasında 52 haftalık yaşam tarzı değişikliğinin ardından kilo kaybı ile histopatolojik iyileşme arasında bir ilişki gözlenmiştir. Bu çalışma ile NAFLD aktivite skorunda anlamlı bir iyileşme için en az %7 kilo kaybının gerekli olduğu desteklenmiştir. Aynı çalışmada karaciğer fibrozisi ile ilgili olarak %7 kilo kaybı ile hastaların %50'sinde fibrozis evresi stabil kalmışken, %50 hastada fibrozis evresinde iyileşme olduğu gözlenmiştir. Vücut ağırlığının %10 veya daha fazla azalması durumunda %80 oranında fibrozis evresinde iyileşme olduğu görülmüştür. Pratik olarak karaciğerde steatozu azaltmak için en az %3 kilo kaybı gerekirken, steatoz ve inflamasyonu azaltmak için en az %7'lik kilo kaybı ve fibrozisi iyileştirmek için de en az %10'luk kilo kaybı gerekmektedir (54). Egzersiz hem visseral yağı hemde karaciğerde steatozu azaltmaktadır. Johnson ve arkadaşları sedanter yaşayan fazla kilolu ve obez NAFLD hastalarında egzersizin süresine ve yoğunluğuna bakılmaksızın karaciğer yağını ve visseral yağı azaltabileceğini göstermiştir (53). Haftada en az 150-200 dakika orta şiddette aerobik fiziksel egzersiz önerilmektedir. Kilo kaybından bağımsız olarak sağlıklı diyet yapmanında hepatosteatoz riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. 12 hastayı içeren bir çalışmada Akdeniz diyeti düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı diyetle göre daha fazla karaciğer steatozunda azalma ve insülin duyarlılığında daha fazla artışla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Akdeniz diyetinin kardiyovasküler olay riskini azalttığı da bilinmektedir (54).

II. Farmakolojik Tedaviler

NAFLD tedavisi esnasında eşlik eden obezite, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, insülin direnci gibi metabolik bozukluklar da tedavi edilmelidir. Farmakolojik tedaviler biyopsi ile kanıtlanmış NASH ve fibrozisi olanlarda kullanılmalıdır (55).

a) İnsülin Duyarlılığını Artıran İlaçlar

Metformin tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan biguanid grubu insülin duyarlılığını artıran ilaçtır. Metformin karaciğer glukoz üretimini azaltarak ve iskelet kası glukoz alımını artırarak insülin duyarlılığını artırır. Metformin aynı zamanda yağ asidi oksidasyonunu artırır ve lipogenezi baskılar (56). Metformin NAFLD hastalarında yaygın olarak çalışılmıştır. Metformin ile yapılan bazı çalışmalar serum aminotransferaz seviyelerinde ve insülin direncinde iyileşme olduğunu göstermiş olsa da karaciğer histolojisini anlamlı şekilde iyileştiremediği ortaya çıkmıştır. Yayınlanmış iki metaanalizde NAFLD ve NASH hastalarında metformin tedavisinin karaciğer histolojisini iyileştirmediği sonucuna varılmıştır (55,57). Metformin mitokondriyal solunum zincirinde serbest oksijen radikal üretimini azaltarak HCC (hepatosellüler kanser) riskini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (52).

Tiazolidinedionlar karaciğer ve omental yağ karşı subkutan adipositlerde insülin duyarlılığını artırarak serbest yağ asitlerinin depolanmasını uyaran PPAR-gama (peroksizom proliferatör-aktive reseptör gamma) agonistidirler. Bu grup aynı zamanda nükleer faktör kappa-B seviyesinde azalma yaparak ve adiponektin seviyelerinde artışa yol açarak anti-inflamatuar etkiye sahiptir (56). Çalışmalarda pioglitazonun tip 2 diyabeti olan hastalarda NASH tedavisi için kullanılması karaciğer histolojisini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bir randomize kontrollü çalışmada bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabeti olan (ortalama HbA1c % 6,2) ve karaciğer biyopsisi ile NASH olduğu kanıtlanan 55 hasta 6 aylık çalışmaya alındı. Rastgele olarak bir gruba hipokalorik diyet ve günde 45mg pioglitazon tedavisi verilirken diğer gruba hipokalorik diyet ve plasebo tedavisi verildi. Pioglitazon alan grupta insülin duyarlılığında artma, aminotransferaz seviyelerinde azalma, histolojik olarak steatoz, balonlaşma ve inflamasyonda iyileşme gözlenmiştir. İleri fibrozis durumlarında (fibrozis evre 3-4) pioglitazonun tip 2 diyabeti olmayan hastalarda ve tip 2 diyabeti olan NASH'lı hastalarda fibrozisi iyileştirdiği gösterilmiştir (57). PIVENS çalışmasında NASH tanısı alan sirozu ve diyabeti olmayan 247 hasta 2 yıl boyunca 30 mg/gün pioglitazon, 800IU/gün E vitamini ve plasebo olmak üzere üç ayrı kola randomize edildi. Bu çalışmada E vitamini tedavisi hepatosteatoz, balon dejenerasyonu, insülin direnci, aminotransferaz düzeyleri ve inflamasyonda önemli iyileşmelerle ilişkili bulundu. Pioglitazon kolundaki sonuçlar insülin direncini, steatozu, inflamasyonu ve NASH rezolüsyonunu iyileştirdi ancak fibroz, balonlaşma

ve çalışmanın primer sonlanımında iyileşme göstermedi. Bu çalışmayı takip eden iki meta-analiz çalışmasında pioglitazon tedavisi karaciğer fibrozisini iyileştirmiştir (58). Tiazolidinedionların kilo alımı, sıvı tutulumu, osteoporoz yapmaları nedeni ile tedaviye başlamadan önce riskleri ve faydaları değerlendirilmelidir. Pioglitazon biyopsi ile kanıtlanmış NASH'ı olan tip 2 diyabeti olan ya da olmayan hastalarda tedavide kullanılabilir. Daha fazla çalışmada güvenilirliği ve etkinliği desteklenene kadar biyopsi ile kanıtlanmamış NASH'ı olmayan NAFLD'lı hastalarda kullanılmamalıdır (55). Rosiglitazon ile yapılan çalışmalarda hepatosteatozda iyileşme bildirilmiş olmasına rağmen nekroinflamasyon ve fibroziste iyileşme olmamıştır. Rosiglitazonun kardiyovasküler riski artırdığına dair ortaya çıkan çalışmalar sonucu pekçok ülkede artık kullanılmamaktadır (55). Lobeglitazon yeni bir tiazolidinediondur ve Kore'de tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Hayvan çalışmalarında lobeglitazonun hepatosteatozu iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Çok merkezli prospektif bir klinik çalışmada NAFLD'ı olan tip 2 diyabetli 43 hastada 24 hafta boyunca 0,5mg/gün lobeglitazon tedavisi kontrollü atenüasyon parametresi (CAP) ile karaciğer elastografisi tarafından değerlendirilmiş ve karaciğer yağ içeriğini iyileştirdiği bulunmuştur (57).

b) Anti-diyabetik Ajanlar

Gastrik inhibitör peptid (GİP) ve Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gıda alındığında bağırsaklarda salgılanan ve pankreas beta hücrelerinden insülin üretimini uyaran inkretin proteinlerdir. GLP-1 karaciğer glukoz alımını ve karaciğerde glikojen üretimini artırır. Eksenatid ve liraglutid dahil GLP-1 reseptör agonistleri tip 2 diyabet tedavisinde onaylanmıştır (59). GLP-1 agonistleri NASH tedavisi için gelecekte potansiyel ajanlar olarak görülmektedir. Tip 2 diyabetli bireylerin retrospektif analizlerinde GLP-1 agonistleri karaciğer aminotransferaz değerleri ve karaciğer yağ içeriği üzerinde olumlu etkiler göstermiştir. Randomize plasebo kontrollü LEAN çalışmasında, biyopsi ile NASH tanısı alan 52 hasta 48 hafta boyunca 1,8mg/gün liraglutid ile tedavi edildi. Bu çalışmada liraglutid tedavisi verilen grup plasebo grubuna göre steatohepatitte daha yüksek düzelme oranı gösterdi ve fibrozis progresyonunu da anlamlı şekilde yavaşlattığı görüldü. LEAN çalışmasında hastaların %32.7 si tip 2 diyabetli hastalardan oluşmaktaydı (57). Bazı çalışmalar GLP-1 agonistlerin karaciğer üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

GLP-1 reseptörünün varlığını göstermiştir. Gupta ve arkadaşları GLP-1 reseptörlerinin hepatosteatozun azaltılmasında invitro insülin sinyal yollarını düzenleyerek anahtar rol oynadıklarını bulmuşlardır. Çalışmalar GLP-1 salgılanmasının NAFLD ve NASH hastalarında bozulmuş olduğunu, GLP-1 agonistlerin NAFLD tedavisi için potansiyel aday olduklarını göstermektedir (60). Bir diğer GLP-1 agonisti olan eksenatid serbest yağ asidinin neden olduğu endoplazmik retikulum stresini ve apoptozu azaltarak ve FGF-21'e karşı duyarlılığı artırarak tip 2 diyabetli hastalarda hepatosteatozu iyileştirir (61). Eksenatidin etkinliği NASH'lı hastalarda henüz değerlendirilmemiştir. Ancak NAFLD ve tip 2 diyabetli hastalarda kullanımı incelenmiştir. Shao ve arkadaşları NAFLD ve tip 2 diyabeti olan 60 hastada 12 hafta boyunca eksenatid ve glarjin insülin kullanımına kıyasla aspart insülin ve glarjin insülin kullanımını randomize kontrollü olarak test etmişlerdir. Eksenatid ve glarjin insülin kullanımı olan grupta aminotransferaz düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Fan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada eksenatid ve metformin etkinliği araştırılmıştır. Eksenatidin kilo kaybını sağlamada ve karaciğer enzimlerini iyileştirmede metforminden daha etkili olduğu bulunmuştur. Çalışmaların daha fazla yapılması gerektiğinden GLP-1 agonistleri şimdilik AASLD ve EASL tarafından önerilmemektedir (60). GLP-1'in endojen inkretin etkinliğini artırmak için kullanılan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri tip 2 diyabet tedavisinde yaygın kullanılmaktadır. Sitagliptin ve vildagliptin 24 haftalık tedaviden sonra MR spektroskopisi ile ölçülen karaciğer yağ miktarında hafif azalma sağlayan DPP-4 inhibitörleridir. Cui ve arkadaşlarının yaptığı prediyabetli ve erken dönem diyabete sahip olan 50 NAFLD hastasında 100mg/gün sitagliptin tedavisi plaseboya karşı karaciğer enzimlerinde, hepatosteatozda ve fibroziste iyileşme göstermedi. Bu nedenle DPP-4 inhibitörleri NASH tedavisinde etkili görünmemektedir (62). İdrar ultrafiltratından glukoz reabsorpsiyonunu inhibe eden ve kilo kaybına neden olan sodyum/glukoz ko-transport 2 (SGLT-2) inhibitörleri glisemik kontrolü etkin bir şekilde düzeltmektedir ve tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Retrospektif bir çalışmada NAFLD'ı olan 50 diyabetli hastada ipragliflozinin 50mg/gün kullanımı sonrası karaciğer enzim düzeyleri ve fibrozis index (FIB-4) üzerindeki etkinliği değerlendirildi. Ortalama 451 günlük takipte bazal değerlerle karşılaştırıldığında vücut ağırlığında, ALT ve fibrozis indekste anlamlı bir azalma meydana geldi. SGLT-2

inhibitörlerinin NAFLD tedavisinde önerilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (59).

c) Antioksidanlar

Oksidatif stres, NASH'de hepatosellüler hasar ve hastalık progresyonunun önemli mekanizması olarak kabul edilmektedir. E vitamini intrinsik apoptoz yolaklarını bloke ederek ve oksidatif strese karşı koruyarak karaciğer hasarını önleyen bir antioksidandır. E vitamini NAFLD tedavisi için potansiyel ajan olarak değerlendirilmiştir. Vitamin E NASH hastalarında malondialdehid ve TGF- β 1 seviyesini azaltır. PIVENS çalışmasında E vitaminin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada E vitamini (800IU/gün) ve pioglitazon karaciğer enzim düzeylerini hepatosteatozu ve lobüler inflamasyonu anlamlı şekilde iyileştirdiği bulunmuştur. Bu çalışmada pioglitazon ve E vitaminin karaciğer fibrozu üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görüldü. Bir diğer çalışma olan TONIC çalışmasında biyopsi ile tanı konmuş NAFLD'ı olan çocuklarda 800 IU/gün E vitamini kullanımı plaseboya karşı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada E vitamini histolojik anlamda NASH'ı iyileştirmiştir (61). E vitaminin uzun süreli kullanımının mortalitede, hemorajik inme sıklığında ve prostat kanserinde artmış riskle ilişkili olabileceğine dair endişeler mevcuttur. Bununla birlikte AASLD kılavuzu diyabetik olmayan biyopsi ile kanıtlanmış NASH'ı olan erişkinlerde günlük 800 IU E vitamini kullanılabileceğini önermektedir. Diyabetik hastalarda, biyopsi tanısı olmayan NAFLD hastalarında, NASH sirozu ya da kriptojenik siroz mevcutsa NASH tedavisi için E vitamini kullanımı önerilmemektedir (63). Sisteamin, biyopsi ile NAFLD olduğu kanıtlanan ve yüksek ALT seviyelerine sahip 13 çocuğa 24 hafta boyunca oral olarak verilmiştir. Bu çalışma sonucunda serum adiponektin seviyelerinde artış, sitokeratin-18 seviyesinde düşüş ve karaciğer enzim düzeylerinde iyileşme saptanmıştır (61).

d) Lipid Düşürücü Tedaviler

NAFLD obezite, diyabetes mellitus ve dislipidemi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. NAFLD hastalarında kardiyovasküler risk artmış olup bu hastalarda esas ölüm nedeni iskemik kalp hastalığıdır. Bu nedenle NAFLD hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerini yönetmek ve tedavi etmek gerekmektedir. Statinler dahil lipid düşürücü tedaviler ve bazı omega-3 çoklu doymamış yağ asidi takviyeleri

kardiyovasküler riski, hepatik inflamasyonu ve LDL seviyesini azaltmak için sıklıkla kullanılır (53). GREACE ve IDEAL çalışmasında NAFLD hastalarında statin kullanımının güvenli olduğu ve artmış serum aminotransferaz seviyelerini düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca statinler karaciğer histolojisini iyileştirir ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltır. Statinlerin lipit sentezi inhibisyonu yapmasının yanı sıra bir anti-inflamatuar ve muhtemelen anti-fibrotik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Statinlerin hepatosellüler kanser riskini azalttığı gösterilmiştir (52). Fibratlar PPAR- α aktivasyonu yaparak karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu artırır karaciğer trigliserit sentezini, VLDL üretimini ve transportunu azaltır. 8 haftalık kısa bir çalışmada fenofibrat plazma trigliserit ve VLDL seviyesini azaltmasına rağmen karaciğer yağ içeriği üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir (61).

Ezetimib kolesterol taşıyıcısı olan Niemann Pick C1 benzeri 1 (NPC1L1) molekülüne bağlanarak kolesterolün barsaklardan emilimini engelleyen bir lipid düşürücü ilaçtır. Ezetimib hayvan çalışmalarında hepatosteatozu ve dislipidemiği iyileştirmiştir. Bu nedenle ezetimib tedavisinin NAFLD hastalarında olumlu etkileri olacağı belirtilmektedir. NAFLD'lı hastalarda yapılan ilk randomize kontrollü ezetimib çalışmasında Takeshita ve arkadaşları ezetimibin karaciğer patolojisini iyileştirdiğini raporlamışlardır ancak bu çalışma 32 hasta üzerinde yapıldığı için küçük örnekleme sınırlı kalmıştır. Başka bir metaanalizde Nakade ve arkadaşları ezetimibin karaciğer enzim düzeylerini ve hepatosteatozu iyileştirdiğini göstermiştir. Ezetimib ile yapılan çalışmaların hepsi olumlu sonuç vermemiştir. MR görüntüleme ve elastografi kullanılarak karaciğer yağlanmasındaki değişiklikleri değerlendiren randomize çalışmada NASH ve hepatosteatozu iyileştirmediği gösterilmiştir. Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle NAFLD tedavisinde ezetimib kullanılması tartışmalıdır (64). NAFLD ve NASH hastaları statin kullanımı ile ciddi karaciğer hasarı açısından yüksek risk altında değildir. Bu nedenle NAFLD ve NASH hastalarında dislipidemiği tedavi etmek için statinler kullanılabilir. Statinler NASH'e bağlı karaciğer sirozu olan hastalarda kullanılabilirken, dekompanse sirozu olan hastalarda kullanılmamalıdır (55).

e) Kilo Kaybına Yardımcı İlaçlar Ve Bariatrik Cerrahi

Kilo kaybı NAFLD tedavisinin temelini oluşturduğundan anti-obezite ilaçları NAFLD tedavisi için potansiyel ajan olarak görülmektedir. Orlistat gastrik ve

pankreatik lipazı inhibe ederek yağ emilimini engelleyen ve obezite tedavisi için onaylanmış bir ilaçtır. USG tarafından teşhis edilen ve karaciğer biyopsisi ile doğrulanan NAFLD'lı 52 hastanın randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında 6 ay boyunca orlistat tedavisi serum ALT seviyesini ve ultrasonografide steatozu azaltmıştır. Başka bir çalışmada 9 aylık orlistat, E vitamini ve diyet tedavisi Evitamini ve diyet tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada her iki gruptaki kilo kaybı karaciğer enzimlerinde azalmanın yanı sıra karaciğer histolojisinde iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu nedenle orlistat tedavisi NAFLD'lı hastalarda kilo kaybına yardımcı olmak için kullanılabilir (57,62). Lorkaserin kilo kaybına neden olan bir seratonin 2c reseptör agonistidir. 6 ay süren randomize, plasebo kontrollü çalışmada lorkaserin tip 2 diyabeti olmayan 48 obez kişide yağlı karaciğer indeksini (FLI) azaltmıştır (57). Kilo kaybı fibrozis dahil NAFLD 'ın tüm histolojik özelliklerini düzeltmede etkilidir. Bununla birlikte sürekli kilo kaybını sağlamak zordur. Bu nedenle bariatrik cerrahi uzun süreli kilo kaybına neden olabilir ve NAFLD hastalarında en yaygın iki ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalık ve maligniteye bağlı mortalite insidansını azaltır. Mathurin ve arkadaşları ciddi obeziteye sahip 381 hastada bariatrik cerrahi sırasında ve operasyondan 1 ve 5 yıl sonra karaciğer histolojisini klinik ve metabolik verileri ile ilişkilendirdi. Bariatrik cerrahi izleyen 1. ve 5. yılda steatozda, hepatosit balonlaşmasında belirgin iyileşme saptandı. Bir diğer çalışmada Lassailly ve arkadaşları NASH'e sahip olan 109 hastayı inceledi ve bariatrik cerrahiden 1 yıl sonra takip biyopsilerinde hastaların %85'inde NASH'de iyileşme saptadı. Hastaların %33'ünde de fibrozis iyileşmiş olarak bulunmuştur (55)(63).

f) Hepatoprotektif İlaçlar Ve Probiyotikler

Ursodeoksikolik asit, oksidatif stresi azaltır ve antiapoptotik etkiye sahiptir. Bazı çalışmalarda NAFLD'lı hastalarda karaciğer enzimlerini, insülin direncini ve hepatosteatozu iyileştirdiği bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda ursodeoksikolik asit, düşük ve yüksek dozlarında NASH histolojisinde iyileştirme yapamamıştır (57). Çoklu doymamış yağ asitleri NAFLD'lı hastaların tedavisi için araştırılmıştır. Çoklu doymamış yağ asitleri trigliserit seviyelerini azaltır, adiponektin seviyelerini artırır, endotel disfonksiyonunu iyileştirir, antiinflamatuvar etki gösterir ve insülin duyarlılığını artırır. Kardiyovasküler hastalık, dislipidemi ve metabolik sendromun

önlenmesinde ve tedavisinde etkinlikleri çok iyi bilinmektedir. Araştırmalar çoklu doymamış yağ asitlerinin NAFLD'lı çocuklarda hepatosteatozu iyileştirebileceğini göstermiştir (65). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda omega-3 yağ asitleri NAFLD ve NASH hastalarının tedavisinde fayda göstermemiştir. AASLD kılavuzları NAFLD ve NASH hastalarının spesifik tedavisi için omega-3 yağ asitlerinin kullanılmayacağını ancak hipertrigliserideminin tedavisinde kullanılabileceğini belirtmektedir (55). Pentoksifilin hayvan deneylerinde NASH üzerinde olumlu etkiler göstermiştir. Yapılan bir çalışmada pentoksifilin, biyopsi ile tanı almış NASH'e sahip 55 hastanın karaciğer histolojisinde iyileştirme göstermiştir. Başka çalışmada da pentoksifilin ile plasebo arasında fark olmadığı saptanmıştır. Pentoksifilinin NASH hastalarının tedavisindeki faydasını belirlemek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (61). Son zamanlarda artan kanıtlar bağırsak mikrobiyotasının NAFLD patogeneğinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu yüzden probiyotikler NAFLD tedavisinde uygun bir seçenek olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin vücut kitle indeksi ve karaciğer enzimlerini azalttığı, lipid profilini düzelttiği ancak inflamasyon üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da karaciğer yağ içeriğini azalttığı, serum aminotransferaz, TNF- α ve IL-6 seviyelerini azalttığı bulunmuştur (52).

g) Klinik Çalışma Aşamasında Olan Diğer Tedaviler

Obetikolik asit, Farnesoid X Reseptörü (FXR) agonisti ve kenodeoksikolik asitin analogu olan yarı sentetik safra asitidir. Yakın zamanda ursodeoksikolik asite cevap vermeyen primer biliyer kolanjit tedavisi için onaylanmıştır. Obetikolik asit antikolestatik ve hepatoprotektif etkilere sahip FXR agonistidir. Farnesoid X Reseptörleri safra asiti sentez ve transportunu düzenleyen, lipogenezi azaltan, yağ asitlerinin beta oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artıran nükleer reseptördür. NAFLD hastalarında anormal FXR aktivitesi olduğu gösterilmiştir (66). FLINT çalışmasında sirotik olmayan 282 NASH'lı hasta 72 hafta boyunca obetikolik asit tedavisi ve plasebo ile çalışmaya alındı. Bu çalışmanın sonucunda obetikolik asit plaseboya göre nekroinflamasyonu ve fibrozisi iyileştirmede daha üstün bulunmuştur. Obetikolik asitin yan etkisi dislipidemi ve kaşıntıdır (67). PPAR'lar lipid ve glukoz homeostazı gibi metabolik süreçleri düzenleyen transkripsiyon faktörlerindedir. PPAR- α karaciğerde ve metabolik olarak aktif dokularda eksprese edilir ve

aktifleşince lipid seviyesini düşürür, yağ asitlerinin beta oksidasyonu, lipid transportu ve FGF-21'i düzenleyen genlerin regülasyonunu sağlar. PPAR- δ hepatositlerde yüksek oranda eksprese edilir ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır karaciğer glukoz üretimini azaltır ve insülin duyarlılığını artırır. Elafibranor karaciğer ve kas beta oksidasyonunu uyaran, karaciğerde glukoneogenezi ve trigliserid üretimini azaltan PPAR alfa ve delta agonistidir. GOLDEN-505 çalışmasında, sirotik olmayan NASH hastalarında 1 yıl boyunca elafibranor 80mg, 120mg ve plasebo etkisi değerlendirildi. Düşük doz (80mg) elafibranor karaciğer histolojisini iyileştiremezken, yüksek doz (120mg) elafibranor plaseboya göre NASH çözünürlüğünü indüklemeye daha etkili bulundu. Yüksek doz elafibranorun (120mg) sirotik olmayan NASH'lı hastalarda etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için çok merkezli faz 3 çalışması (RESOLVE-IT çalışması) devam etmektedir (68). Hepatosit hasarı meydana geldiğinde inflamatuvar kaskad aktive olmaktadır. Kupffer hücrelerine ek olarak makrofaj ve monositlerde hepatosit hasarı olan bölgeye gelmekte bunun sonucunda da kemokinler ve proinflamatuvar sitokinler üretilmektedir. Bunun sonucunda daha fazla inflamatuvar hücre hasar bölgesine göç etmekte ve karaciğerde stellat hücreleri (İto hücreleri) aktive olmaktadır. Monositler, kupffer hücreleri ve ito hücreleri C-C kemokin reseptör tip 2 ve 5'i (CCR 2 - CCR5) eksprese eder. Bu kemokin reseptörleri inflamatuvar cevabı şiddetlendirir ve fibrozis oluşmasına neden olur. Cenicriviroc CCR-2 ve CCR-5'in antogonisti olarak işlev görmekte olan bir ilaçtır. Cenicriviroc hayvan modellerinde anti-inflamatuvar ve anti-fibrotik etkiye sahip olduğu saptanmıştır. CENTAUR çalışmasında cenicriviroc tedavisi ile plaseboya kıyasla karaciğer fibrozisinde iyileşme saptandı. Cenicrivirocun NASH'lı hastalarda karaciğer fibrozisi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yapılan faz 3 çalışması devam etmektedir (69). Apoptoz sinyal düzenleyici kinaz-1 (ASK-1)'in oksidatif stres ile aktivasyonu karaciğerde inflamasyon, apoptozis ve fibrozise neden olmaktadır. Selonsertib ASK-1'in inhibitörü olarak işlev görmektedir. Selonsertib NASH hastalarında ve evre 2-3 fibrozlu hastalarda fibrozisi azaltmakta potansiyel rol oynamıştır. Selonsertib, evre 3 fibrozis ve kompanse sirozlu NASH hastalarında test edilmektedir (52,69). Aramchol, stearoil koenzim A desatüraz-1'i inhibe eden araşidonik asit ve kolik asitin konjugasyonundan oluşan sentetik lipid molekülüdür. Hayvan deneylerinde aramchol ile karaciğer yağ birikiminde azalmanın olduğu

gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda karaciğer yağ içeriği 300 mg/gün dozunda tedavi alanlarda önemli ölçüde azalmıştır. Emricasan irreversibl kaspaz inhibitörüdür. Hayvan modellerinde emricasan NAFLD aktivite skoru ve fibrozisi iyileştirmiştir. Emricasan ile insanlar üzerinde yapılan çalışmalar devam etmektedir (70). Simtuzumab, karaciğerde fibrotik bölgelerde ekspre edilen ve kollajen zincirlerinin çapraz bağlanmasından sorumlu bir enzim olan lizil oksidaz benzeri-2'ye karşı oluşturulmuş monoklonal antikordur. Simtuzumabın ilerlemiş fibrozisi olan NASH hastalarında faz 2 çalışmasında fibrozisi azaltmada başarısız olduğu görülmektedir (52,62). L-ornitin L-aspartat ile yapılan az sayıdaki çalışmalardan elde edilen veriler NAFLD ve NASH hastalarında karaciğer enzimlerini ve trigliserid düzeyini azalttığını göstermektedir. L-ornitin L-aspartat tedavisinin NAFLD ve NASH hastalarında uygun tedavi olup olmadığı geniş çaplı araştırmalarla desteklenmelidir (71).

III. Karaciğer Nakli

Karaciğer nakli NASH ve ileri evre karaciğer hastalığı için standart tedavidir. NASH'a bağlı siroz ABD'de karaciğer nakli için en yaygın ikinci endikasyondur. NASH için nakil yapılan hastalarda diğer sebeplere bağlı nakil yapılanlarla aynı oranda sağkalım oranına sahiptir. Bununla birlikte karaciğer transplantasyonu sonrası NASH nüks edebilir. NASH hastalarında nakilden sonraki 5 yıllık dönemde steatoz riski %100 olmasına rağmen, histolojik olarak NASH geliştirme riski yaklaşık %10-30'dur. Karaciğer transplantasyonu sonrası NAFLD'ın gelişimi hipertrigliseridemi ve yüksek vücut kitle indeksi ile ilişkili bulunmuştur. NASH öyküsü olan hastaların karaciğer nakli sonrası immünsüpresif tedavisinde en düşük dozda immünsüpresif tedavi verilmesi önerilmektedir. Kortikosteroidler metabolik sendromun özelliklerine neden olabileğinden nakil sonrası ilk 6 ay tedavide kullanılmamalıdır (63).

2.2. Karaciğer Fibrozisi

2.2.1. Tanım Ve Etyoloji

Karaciğer fibrozisi tekrarlayan inflamasyonun oluşturduğu hasara karşı verilen yara iyileşme yanıtının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Akut bir karaciğer hasarından sonra parankimal hücreler yeniden üretilir. Bu süreçte sınırlı inflamatuvar

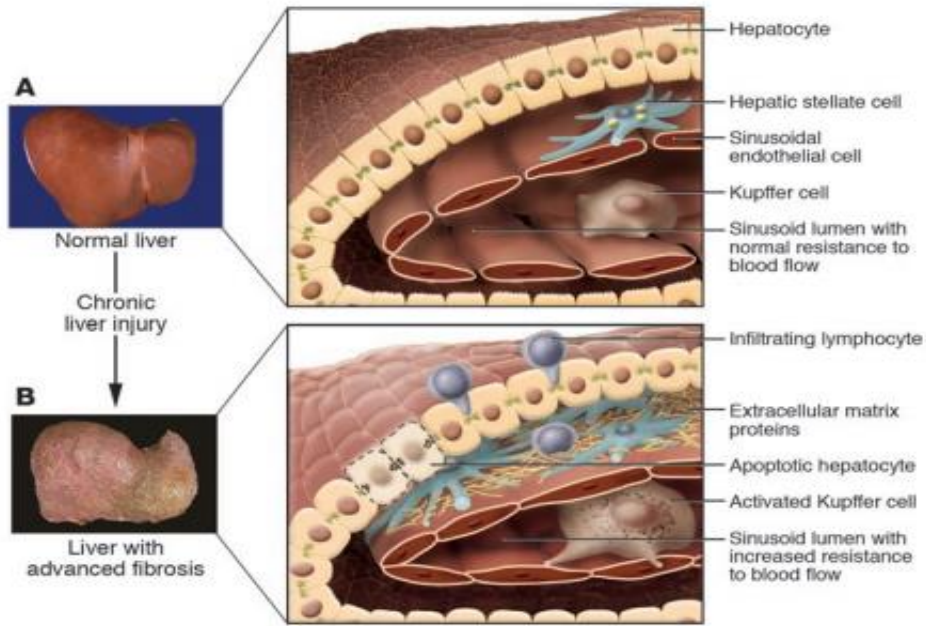
yanıt ve ekstrasellüler matriks proteini birikimi gözlenir. Karaciğer hasarı devam ederse rejenerasyon etkili yapılamaz ve bol miktarda kollajen fibrilleri dahil olmak üzere ekstrasellüler matriks üretimi gerçekleşerek fibrozis meydana gelir (72). Karaciğer fibrozu kronik karaciğer hasarından kaynaklanan ve sirozun ön aşaması olan kompleks fibrinojenik ve inflamatuvar bir süreç olarak kabul edilmektedir. Karaciğerde fibrozis sırasında tip 1 kollajen ve tip 3 kollajen den zengin ekstrasellüler matriks birikimi skar oluşumu ve fibrozisle sonuçlanır. Karaciğer fibrozunun etyolojisinde viral hepatit enfeksiyonları, alkolik karaciğer hastalığı, NASH, otoimmün karaciğer hastalığı, kolestatik karaciğer hastalıkları (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit), wilson hastalığı, hemakromatozis gibi kronik inflamasyona yol açan hastalıklar bulunmaktadır. Kronik viral hepatitler karaciğerde inflamasyona neden olmakta ve bu inflamatuvar çevrede immün hücreler ve inflamatuvar sitokinler karaciğer hasarına yol açmakta ve karaciğer fibrozisini tetiklemektedir. Alkolik karaciğer hastalığı progrese olabilen steatohepatite neden olur. Asetaldehit alkole bağlı karaciğer fibrozisinde önemli rol oynamaktadır. NASH alkolik karaciğer hastalığına benzer histolojik özelliklere sahip dünyada yaygınlaşan kronik karaciğer hastalığıdır. NASH'de hücrel nekrozun inflamatuvar tepkisi inflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olmaktadır. Bu inflamatuvar mediatörler (PDGF, TGF-beta, TNF-alfa, IL-1) karaciğerde stellat hücrelerin aktivasyonuna ve farklılaşmasına neden olarak fibroze yol açmaktadır (73).

2.2.2. Karaciğer Fibrozisi Patogenezi

Karaciğer fibrozisinin patogenezinde yer alan hücrel ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Fibrojenik işlemlerin sona ermesi ile ileri evre fibrozisin hatta sirozun geri dönüşümlü olabileceği düşünülmektedir. Karaciğer stellat hücrelerin aktivasyonu fibroze merkezi bir olay olarak kabul edilir (74). Karaciğer fibrozu ekstrasellüler matriks elemanlarının miktarında ve yapısında majör değişiklik ile ilgilidir. Karaciğer fibrozunda karaciğer tip 1, tip 3 ve tip 4 kollajen, fibronektin, elastin, laminin, hyalüronan ve proteoglikanlar dahil normalden 6 kat daha fazla ekstrasellüler matriks elemanı içerir. Karaciğerde stellat hücreler ekstrasellüler matriks proteinlerini üreten ana hücrelerdir. Stellat hücreler karaciğerde disse aralığında bulunur ve A vitamini depolar. Kronik karaciğer hasarını takiben stellat hücreler proinflamatuvar ve fibrojenik özellik kazanarak

myofibroblastlara farklılaşır. Aktive olmuş stellat hücreler hasarlı bölgelere göç ederek büyük miktarda ekstrasellüler matriks proteinlerini üretir (Şekil 6). Kupffer hücrelerinden üretilen PDGF (platalet kaynaklı büyüme faktörü) aktif stellat hücrelerin proliferasyonu için gerekli en önemli sitokin olarak rol aynar (72). Karaciğerde hasarlı bölgede biriken ekstrasellüler matriks elemanları stellat hücreleri aktifleştirme özelliğine sahip olmakla birlikte hepatosit mikrovillusların kaybına ve sinüzoidal endotelin fenestrasyonlarının kaybolmasına neden olur. Endotel hücrelerin yapısal değişimi çözünen maddelerin endotelden hepatositlere transportunu engelleyerek hepatosit disfonksiyonuna katkıda bulunur. Hasarlı bölgede aşırı miktarda biriken ekstrasellüler matriks proteinleri karaciğer fibrozisinin progresyonunu pozitif feedback ile uyarır (74). Karaciğerde stellat hücreleri dışında portal fibroblastlar ve kemik iliği kaynaklı mezenkimal hücrelerde myofibroblast kaynağı olabilmektedir. Aktif olan stellat hücreleri sitokin, kemokin, metalloproteinaz ve metalloproteinazların doku inhibitörünü üretmekte olup hem fibrogenez hemde fibrolizde rol oynar. Karaciğer hasarı sırasında ekstrasellüler matriks remodelingi homeostazinin korunmasında kritik öneme sahiptir. Karaciğerdeki homeostaz matriks metalloproteinazlar ile bunların inhibitörü olan matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri arasındaki dengeye bağlıdır. Ekstrasellüler matriks proteinlerindeki artış matriks metalloproteinazlarla kontrol edilirken, fibrozun progresyonu matriks metalloproteinaz doku inhibitörlerinin belirgin artışı ile ilişkilidir (74,75). Kupffer hücreleri endotele bağlı oldukça mobil makrofajlardır. Fizyolojik olarak normal şartlarda kupffer hücreleri stellat hücrelerin proliferasyonu ve kollojen sentezini önleyen IL-10'u üretir. Karaciğerde hasar meydana geldiğinde aktifleşen kupffer hücreleri, stellat hücrelerin ve inflamatuvar hücrelerin kemotaksisini yönlendiren TGF-beta ekspresyonunu uyarır (75). Hepatosit apoptozu karaciğer hasarında yaygın görülen bir özelliktir. Hepatosit apoptotik cisimleri stellat hücrelerin aktifleşmesine neden olarak profibrojenik etki gösterir. Lenfositler özellikle CD 4 T helper lenfositler sitokin üretimi ile stellat hücrelerin aktifleşmesine katkıda bulunur ve yapılan çalışmalarda Th 2 lenfositlerin daha fazla fibrojenik olduğu gösterilmiştir. Doğal öldürücü hücreler (NK hücreler) stellat hücrelerin apoptozunu uyararak anti-fibrojenik etki gösterir. Epidermal büyüme faktörü (EGF), PDGF, TGF-β1 üreten trombositlerde stellat hücrelerin aktivasyonunda ve fibrogenezde önemli parakrin uyarıcı olarak rol

oyunlar. Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan radikal oksijen ürünleri (ROS) stellat hücreleri aktifleştirerek fibrozis progresyonunu uyarmaktadır. Kronik karaciğer hastalıklarında barsak permeabilitesinin artması sonucu lipopolisakkarit gibi mikrobiyal ürünler portal sisteme geçmektedir. Bakteri ürünleri ve lipopolisakkaritler stellat hücreleri uyarak proinflamatuar yanıtı indükleyip fibrojenize katkıda bulunur (74). Vazoaktif özelliklere sahip sitokinler karaciğer fibrojenizinde rol oynar. Vazodilatör maddeler (nitrik oksit, relaksin) antifibrotik etki gösterirken, vazokonstriktör maddeler (norepinefrin, anjiyotensin 2) fibrojenik etkiye sahiptir. Endotelin tip A reseptörü aracılığı ile fibrojenize uyarır. Adipoz dokudan üretilen sitokinlerde karaciğer fibrozisini düzenlemektedir. Leptin stellat hücre aktivasyonuna neden olarak fibrozis gelişimini uyarırken, adiponektin fibrojenize inhibe etmektedir (72). Karaciğerdeki en profibrojenik sitokin TGF- β 'dir. Kupffer hücreleri, sinüzoidal endotel hücreleri, hepatosit ve stellat hücreler tarafından üretilirler. TGF- β stellat hücreler üzerinde otokrin ve parakrin etkiye sahiptir ve TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olmak üzere 3 izoformu mevcuttur. TGF- β ekstrasellüler matriks proteinlerinin ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörlerinin sentezini artırarak fibrojenize katkıda bulunur. Fibrojenize esnasında TGF- β 1 seviyesi artarken, TGF- β 2 ve TGF- β 3 seviyesi azalmaktadır (75,76).



Şekil 6. Kronik karaciğer hasarı sonrası normal ve fibrozisli karaciğer dokusundaki yapısal değişiklikler (72).

2.2.3. Tanısal Yöntemler

Karaciğer fibrozunun tanısının doğru bir şekilde değerlendirilmesi tedavi kararlarını verebilmek, hastalığın prognozunu öngörmek ve fibrozisin progresyonunu belirlemek için giderek önemli hale gelmiştir. Karaciğer fibrozisinin geri dönüşümlü olabileceğini gösteren son çalışmalar karaciğer fibrozunun tanısal önemini vurgulamaktadır. Fibrozisin değerlendirilmesi için doğru, tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilir yöntemler gerekmektedir (77).

Karaciğer biyopsisinin karaciğer fibrozisini değerlendirmede altın standart olduğu düşünülmektedir. Karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi fibrozisin dışında inflamasyon, nekroz, steatoz, demir ve bakır birikimi hakkında da tanısal bilgi vermektedir. Karaciğer biyopsisinin bazı sınırlamaları hakkında artan farkındalık, uygulamadaki doğruluğunu ve değerini tekrar sorgulamamıza neden olmuştur. Karaciğer biyopsi örnekleri, karaciğerin 1/50000'ini temsil etmesinden dolayı örneklem hataları meydana gelebilmektedir. Biyopsi örneklerinin gözlemciler arası farklı yorumlanabilmesi, kanama gibi mortalite ve morbidite risklerinin olması ve invaziv prosedür olması başlıca sınırlamalarıdır. Son zamanlarda bu sınırlamalar nedeni ile karaciğer fibrozunu değerlendirmek için non-invaziv yöntemler geliştirilmiştir (77).

Transient elastografi ve MR elastografi gibi görüntüleme testleri fibrozis tanısı için daha fazla kullanılmaya başlanılmış olup özellikle viral hepatit olmak üzere hastaların %70'inde karaciğer biyopsisine duyulan ihtiyacı ortadan kaldırmıştır. Bu görüntüleme yöntemlerinin maliyeti ve her klinikte bulunmaması sınırlayıcı özellikleridir (78). Transient elastografinin siroz için tanısal kesinliği %90'a ulaşan sensitivite ve spesifite ile ilgili bulunmasına karşın anlamlı fibrozun tanısı için %70-80 oranında değişen sensitivite ve spesifitesi mevcuttur. Akustik radyasyon kuvveti impulsu görüntülemesi (ARFI) yönteminin kullanımı son zamanlarda karaciğer fibrozunu değerlendirmek için geçerli bir yöntem olduğu düşünülmüştür. 139 hastayı içeren bir çalışmada ARFI kullanımı hem anlamlı, hem de ciddi fibrozisin evrelemesinde transient elastografiye göre daha anlamlı bulunmuştur (77).

Non-invaziv yöntem olarak karaciğer fibrozunun tanısında kullanılan serum belirteçleri geliştirilmiştir. Direk serum belirteçleri, fibroz oluşumunda ekstrasellüler

matriks döngüsü sırasında steallat hücreler tarafından üretilen matriks elemanlarını temsil etmektedir. İndirek serum belirteçleri karaciğer fonksiyonundaki değişikliği ve karaciğer inflamasyonu sırasında plazmaya salınan molekülleri içerir. İndirek serum belirteçleri ekstrasellüler matriks elemanlarını içermemektedir. Direk ve indirek serum belirteçleri tek başlarına veya belirli skorlar için kombinasyon halinde kullanılabilir (tablo 4) (77). Direk serum belirteçlerinden en fazla çalışma yapılan hyaluronat olmuştur. Hyaluronat aktifleşmiş stellat hücreleri tarafından üretilmekte ve sinüzoidlere salgılanmakta olup serum seviyeleri stellat hücrelerin aktivite durumunu yansıtmaktadır. Hyaluronat fibrozis tanısında %86-%100 sensitivite ve %88 spesifiteye sahiptir. Serum direk belirteçlerinin otoimmün hastalıklar, renal hastalıklar, pankreatit ve akciğer fibrozunda artan serum seviyeleri bildirildiğinden yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (79). Genel klinik skorlama sistemlerinden yaygın olarak kullanılanları NAFLD fibrozis skoru, FIB-4 ve APRI olmuştur. Bu skorlama sistemleri hastada önemli fibroz (Metavir F0-2), ilerlemiş fibroz (F3-4) veya siroz (F4) için düşük riskli olduğu düşünülen cutoff değerine sahiptir. Ayrıca hastanın yüksek riskli olduğunu belirten başka bir cutoff değeri mevcuttur. Bu iki cutoff değeri arasında ise sonuç belirsiz olarak yorumlanır (78).

Tablo 3. Karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde non-invaziv yöntemler (77).

Direk Serum Belirteçleri	İndirek Serum Belirteçleri	Patentli Serum Panelleri
Hyaluronat	AST/ALT oranı	Fibrotest
Laminin	PGA (protombin zamanı, GGT,	Hepascore
Fibronektin	apolipoprotein A1)	Fibroindeks
YKL-40	APRI	Fibrometre
Metalloproteinaz 1 ve 2	(AST/platelet oran indeksi)	ELF skor
TIMP	Forns indeks	(geliştirilmiş
TGF-beta1, TNF-alfa	FIB-4	karaciğer
Anjiotensin-II	NAFLD fibrozis skor	fibroz skoru)

NAFLD fibrozis skoru Angulo ve arkadaşları tarafından çok merkezli bir çalışmada yaş, vücut kitle indeksi, hiperglisemi, trombosit sayımı, albümin ve

AST/ALT oranına dayanarak geliştirilmiştir. NAFLD fibrozis skoru hastaların karaciğer biyopsisinde ileri evre fibrozu ihtimalinin düşük olduğunu %90 doğrulukla güvenilir bir şekilde tahmin etmektedir. NAFLD tanısı alan hastaların NAFLD fibrozis skoruna göre fibrozis açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (80).

Fibrozis-4 indeksi (FIB-4), trombosit sayısı, yaş, AST ve ALT olmak üzere dört değişkene dayanarak geliştirilmiş skorlama sistemidir. Sterling ve arkadaşları HIV ve HCV ile koenfeksiyonu olan hastalarda fibrozu değerlendirmede 3.25 cutoff değerinde hastaların %87'sini doğru bir şekilde sınıflandırmıştır. FIB-4 skorunun NAFLD'lı hastalarda fibrozisi öngörmeye NAFLD fibrozis skor ve APRI'ye göre daha anlamlı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (81).

APRI skoru AST seviyesi ve trombosit sayısını kullanarak hesaplanabilen bir skorlama sistemidir. 2007'de yapılan bir metaanalizde 0.5 cutoff değerinde anlamlı fibrozisin (Metavir F \geq 2) öngörülmesinde %81 sensitivite, %50 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür (77).

NAFLD fibrozis skor, FIB-4 indeksi, APRI skorlarının hesaplanması sonrası hastada fibroz için düşük risk mevcutsa hasta 6 aylık takibe alınmalı veya kombinasyon belirteçleri ve görüntüleme yöntemleri ile doğruluğu onaylanmalıdır. Cutoff değerleri arasında bir değer ile karşılaşıldığında kombinasyon belirteçleri veya elastografi önerilmeli ve sonuç yine de şüpheli gelirse biyopsi düşünülmelidir. Hastada fibrozis için yüksek risk mevcutsa elastografi ile onaylanmalıdır. Elastrografide fibrozis tanısı doğrulanırsa karaciğer biyopsisi yapılabilir ya da tedavi düşünülebilir. Karaciğer fibrozunu tahmin etmek için ELF skoru (geliştirilmiş karaciğer fibroz skoru), fibrotest ve hepacore yaygın kullanılan kombinasyon belirteçleridir (78). Fibrotest hasta yaşı, cinsiyet, haptoglobulin, GGT, total bilirubin, alfa2 makroglobulin, apolipoprotein A1 değişkenlerine dayanarak hesaplanmaktadır. Fibrotest kronik hepatit C, kronik hepatit B, HCV ve HIV koenfeksiyonunda ve NAFLD hastalarında fibrozisi saptamak için en yaygın olarak doğrulanmış kombinasyon belirteçleridir. Hepascore yaş, cinsiyet, total bilirubin, GGT, hyaluronik asit ve alfa 2 makroglobulin gibi değişkenleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Geliştirilmiş karaciğer fibroz skoru (ELF skoru) hyaluronik asit, TIMP-1, prokollojen-III peptid N-terminal gibi değişkenlerin plazma düzeylerinden geliştirilmiştir. ELF

skoru evre 3 ve evre 4 fibrozisi tespit etmedeki sensitivitesi %90 olarak bulunmuştur. Bu testlerin ortaya çıkmasıyla birlikte karaciğer biyopsisine duyulan ihtiyaç azalmıştır (78 ,81).

2.2.4. Tedavi

Karaciğer fibrozunun geri dönüşümlü ve dinamik bir süreç olduğunu gösteren çalışmaların olması ve fibrozisin moleküler yapısındaki gelişmelerin olması fibrozis için etkili olabilecek tedaviler açısından umut verici olmaktadır. Şuan deneme aşamasında olan ilaçların hiçbiri fibrozis tedavisi için onaylanmamıştır. Fibrozis tedavisinde altta yatan etyolojinin tedavi edilmesi en etkili antifibrotik tedavidir (82). Kronik hepatit B hastalarının çoğunda antiviral tedavi ile karaciğer fibrozisinde iyileşmeyi ve fibrozis evresinde gerilemeyi gösteren çalışmalar mevcuttur. Kronik hepatit B olan 348 hastanın tenofovir disoproksil fumarat ile tedavisinde, hastaların %51'inde fibrozis regresyonu saptanmıştır. NAFLD hastalarında altta yatan metabolik risk faktörlerini tedavi etmek karaciğer fibrozunun iyileşmesinde ana etkidir. Yaşam tarzı değişikliği ile %10 veya daha fazla kilo kaybı hafif ile orta derecede ki karaciğer fibrozisini azaltmaktadır. Tiazolidinadionlar (pioglitazon, rosiglitazon) PPAR-gama üzerinden insülin duyarlaştırıcı olarak görev almaktadır. PPAR-gama agonistleri iki metaanalizde fibrozis üzerine etkili bulunmuşken daha büyük çalışmalarla bu desteklenmemiştir. NAFLD hastalarında antifibrotik tedaviye büyük ilgi gösterilmektedir. Karaciğer fibrozisi NAFLD için en güçlü prognostik göstergedir. Lizil-oksidad benzeri 2 (LOXL2) enzimi kollajen ve elastin gibi ekstrasellüler matriks elemanlarının çapraz bağlanmasını uyarmaktadır. Bu enzimi inhibe eden monoklonal antikor olan Simtuzumab, fibrozis ve sirozu olan NASH hastalarında faz 2 çalışmasında etkinlik göstermedi. NAFLD'lı hastalarda apoptoz sinyal düzenleyici kinaz-1 (ASK-1) fibrozis evresi ile koreledir. ASK-1'i inhibe eden selonsertibin simtuzumab ile birlikte evre 2 ve evre 3 fibrozisli NASH hastalarında kullanımı fibrozisi iyileştirmiştir. Cenicriviroc hayvan çalışmalarında antiinflamatuvar ve antifibrotik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Cenicriviroc ile yapılan çalışmada plaseboya göre karaciğer fibrozunu önemli derecede iyileştirdiği gösterilmiştir (83).

Steroidler stellat hücre proliferasyonunu azaltarak, TGF-beta 1 aktivitesini azaltarak, antiinflamatuvar etki göstererek geniş bir antifibrotik etkiye sahiptir. Czaja

ve Carpenter otoimmün hepatitli hastaların steroid ile tedavi edilmesiyle fibroz skorların %53'ünde azalma olduğunu ve histolojik aktivite skorlarında da iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Kafein, adenosin A1 ve A2A reseptörlerine karşı antagonist özelliğindedir. Modi'nin yaptığı bir çalışmada 177 karaciğer fibrozisine sahip hastalarda kafein tüketimi azalmış karaciğer fibrozisi ile ilişkili bulunmuştur (84). Ursodeoksikolik asit sitoprotektif, safra uyarıcı, antiapoptotik, antiinflamatuvar ve antifibrotik etkileri olan bir ilaçtır. Primer biliyer kolanjitte ursodeoksikolik asit tedavisi kullanılan hastalarda, kullanmayanlara göre karaciğer fibrozisinde 5 kat daha yavaş progresyon ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (85).

İnflamasyon ve fibrozisi tetikleyen hasarlı epitel hücrelerin hasar sinyallerinin salınımını azaltmak için hepatoprotektif olarak adlandırılan ilaçlar geliştirilmiştir. Hepatosit apoptozunu inhibe eden emricasan bunlardan biridir ve karaciğer ile ilgili birçok hastalık için klinik deneylerde kullanılmıştır. FXR agonisti olan obetikolik asit NASH hastalarında NAFLD aktivite skorunda ve fibrozis evresinde iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Kanabinoid 1 reseptör antagonizmi fibrozis tedavisinde ümit vericidir. Kan beyin bariyerlerini geçmeyen Kanabinoid 1 reseptör antagonistleri geliştirilmektedir (82). Anjiyotensin II, karaciğer stellat hücreleri tarafından üretilmekte ve fibrojenik sitokinlerin salınımını uyarmaktadır. Renin-anjiyotensin sistemini bloke etmek fibrozis tedavisinde etkili olabilir. Anjiyotensin reseptör antagonisti olan losartan küçük bir çalışmada antifibrotik ajan olarak değerlendirilmiştir. Bir çalışmada kronik hepatit C'li 14 hasta 18 ay boyunca günde 50mg losartan ile tedavi edildiğinde 7 hastada inflamatuvar aktivite ve fibrozis evresinin azaldığı gösterilmiştir (85).

2.3. Pankreas Yağlanması

2.3.1. Pankreas Yağlanması Tanımı

Obezite dünya genelinde önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Obezite, kanser, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, NAFLD ve kardiyovasküler hastalıklar için bilinen bir risk faktörüdür. İnsanlarda obezite ve insülin direnci, çizgili kas, kalp, karaciğer ve pankreas gibi organlarda ektopik yağ infiltrasyonuna neden olur. Pankreatik steatoz pankreas dokusuna yağ infiltrasyonu olması sonucunda gelişmektedir. NAFLD 'ın aksine pankreatik steatozun patofizyolojik mekanizmaları ve klinik önemi net olarak bilinmemektedir (6)(86). Pankreas steatozu ilk kez 1933

yılında Oligvie tarafından tanımlanmıştır. Oligvie'nin yapmış olduğu otopsi çalışmasında, obez kişilerde (%17) normal kiloya sahip kişilere (%9) göre daha fazla pankreatik steatoz saptanmıştır. Oligvie pankreas dokusunda aşırı yağ birikimini tanımlamak için pankreatik lipomatozis terimini kullanmıştır. 1978 yılında Olsen 394 otopsi ile yapmış olduğu çalışmada, pankreatik yağlanmanın yaş ile doğru orantılı şekilde arttığını ve yağlanma ile obezite arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda Stamm, pankreatik yağ içeriğinin yaş ile arttığını ve pankreasta %25'den fazla yağ varlığında, tip 2 diyabet ve ateroskleroz riskinde önemli derecede artış olduğunu göstermiştir (7).

Pankreastaki yağ birikimini tanımlamak için pankreas steatozu, yağlı pankreas pankreatik lipomatozis, yağ replasmanı, yağ infiltrasyonu, alkole bağlı olmayan yağlı pankreas hastalığı (NAFPD) ve lipomatoz psödohipertrofi gibi birçok terim kullanılmıştır. Smits ve van Geenen pankreas steatozu, pankreatik lipomatozisi ve yağlı pankreas terimlerini pankreatik yağ birikiminin tüm formları için kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Steatoz parankimal intrasellüler yağ birikimi için kullanılan genel bir terimdir. Pankreas steatozu adacık hücrelerinde veya asiner hücrelerde yağ birikimini temsil etmektedir. Smits ve van Geenen pankreas steatozunu her türlü pankreas yağ birikiminin tanımlanması için kullanılabileceğini ve diğer terimler içinde kendileri tarafından önerilen adlandırmanın kullanılmasını önermişlerdir (tablo 4) (87).

Tablo 4. Pankreas steatozu için önerilen tanımlar (87).

Terminoloji	Önerilen Tanım
Pankreatik lipomatozis	Pankreatik yağ birikimi için genel terim
Pankreatik steatoz	Pankreatik yağ birikimi için genel terim
Yağlı pankreas	Pankreatik yağ birikimi için genel terim
Yağ replasmanı	Pankreatik parankiminin adipositlerle yer değiştirmesi sonucu asiner hücrelerin ölümü
Yağ infiltrasyonu	Obezite nedeni ile adiposit infiltrasyonu
Alkolik olmayan yağlı pankreas hastalığı (NAFPD)	Obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili pankreatik yağ birikimi
Alkolik olmayan yağlı steatopankreatit	Pankreatik yağ birikimine bağlı pankreatit

2.3.2. Prevalans Ve Etyoloji

Pankreas steatozunun prevalansını değerlendirmek için çok az epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Asya popülasyonunda yapılan çalışmalarda pankreas steatozunun tahmin edilen prevalansının %16 ile %35 arasında olduğu tahmin edilmektedir. 2016 yılında Pham ve arkadaşları pediatrik bir popülasyonda yaptıkları çalışmada pankreas steatozunun prevalansını %10 olarak bulmuşlardır. Genel popülasyonda pankreas steatozunun prevalansını belirlemek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (8).

Yapılan çalışmalar sonucunda obezite ile pankreas steatozu arasında güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Obezite pankreas steatozu için en önemli risk faktörü olarak göze çarpmaktadır. Yaş ve pankreas steatozu arasında ilişki olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Pankreas yağ içeriği yaşla doğru orantılı şekilde artmaktadır. Erkek cinsiyet pankreas steatozu açısından kadın cinsiyete göre daha fazla

risk altındadır. NAFLD pankreas steatozu için bilinen risk faktörlerinden biridir. Yapılan bir çalışmada NASH'lı hastaların yaklaşık %50'sinde pankreas steatozu saptanmıştır. Bazı konjenital hastalıklar, ilaçlar ve enfeksiyonlar da pankreas steatozu ile ilişkili bulunmuştur (tablo 5) (7,87).

Tablo 5. Pankreas steatozu nedenleri (7).

Obezite
İleri yaş
Diyabetes mellitus
Malnütrisyon durumu (Kwashiorkor)
Konjenital anomaliler (Kistik fibrozis, Shwachman-Diamond sendromu, Johanson-Blizzard sendromu, Heterozigot karboksil ester lipaz mutasyonu)
İlaçlar (Gemsitabin, Rosiglitazon, Steroid)
Aşırı demir yükü (Hemakromatozis)
Virüsler (Reovirüsler, Hepatit B ve HIV virüsü)

Obezite karaciğer, çizgili kas, kalp, pankreas gibi organlarda yağ infiltrasyonuna neden olmaktadır. NAFLD metabolik sendromla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu nedenle obezite ile ilişkili pankreas steatozunun, metabolik sendrom ve NAFLD ile ilişkili olduğu yönünde ortaya atılan hipotezler mevcuttur. Obezitenin akut pankreatit şiddetini artırdığı ve endometriyum, meme, kolon, özefagus kanserleri gibi bazı kanserlerin gelişimiyle ilişkili olacağı belirtilmektedir. Bu nedenle obezite ile oluşan pankreas steatozunun akut pankreatit şiddeti, kronik pankreatit ve pankreas kanseri gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Mathur ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada pankreas steatozu varlığında pankreas cerrahisi sonrası fistül gelişme riski anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur (87). Mathur ve arkadaşları 2009 yılında yapmış oldukları vaka-kontrol çalışmasında 40 pankreas kanseri olan hastaları lenf nodu pozitif ve lenf nodu negatif olarak iki gruba ayırarak incelemişlerdir. Bu çalışmada lenf nodu pozitif grupta diğer gruba göre daha fazla pankreatik yağ, daha az fibrozis saptanmıştır. Bu çalışma ile pankreas steatozunun tümör mikroçevresini değiştirdiği, yayılımını arttırdığı ve erken ölüme katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır (88).

Tip 2 diyabetin dünya çapında yaygınlaşmasından ve pankreas adacık hücrelerinin glukoz metabolizmasında kritik role sahip almasından dolayı pankreas steatozunun tip 2 diyabet ile ilişkisi araştırılmaktadır. İn vitro ve hayvansal çalışmalar pankreas lipomatozisinin, pankreas beta hücrelerinin lipotoksisite ve lipoapoptozisine katkıda bulunacağını ve beta hücrelerinin fonkiyon kaybıyla sonuçlanacağını göstermektedir. Wang ve arkadaşları 8097 kişi ile yaptıkları çalışmada pankreas steatozu olan grupta, pankreas steatozu olmayan gruba göre diyabet riskinin yüksek olduğunu bulmuşlardır (8).

2.3.3. Pankreas Yağlanması Patogenezi

Pankreas steatozunun patogenezi hakkında çok az veri mevcuttur. Patolojik açıdan pankreas steatozunu oluşturan iki fenomen arasında ayırım yapılmalıdır. Birincisi metabolik sendrom ve obezite ile ilişkili yağ infiltrasyonu olan NAFPD ikincisi asiner hücre ölümü sonucu adipositlerin yer değiştirmesi ile ilişkili olan yağ replasmanıdır. Yağ replasmanı, kistik fibrozis gibi konjenital hastalıkların, ilaçların, hemokromatozis ve viral enfeksiyonların neden olduğu pankreatik hücre apoptozisi sonucu parankim içine adiposit replasmanı sonucu ortaya çıkmaktadır. Obezite pankreasta adiposit infiltrasyonuna neden olarak NAFPD'ya neden olmaktadır. NAFPD'ı değerlendirirken yağ replasmanına neden olan faktörler dışlanmalıdır (89).

Pankreas steatozunun patofizyolojisi obezite ile başlar. Adipoz doku metabolik olarak aktif bir endokrin organdır. Aşırı kalori alımı, adiposit hipertrofi ve hiperplazisi ile sonuçlanmaktadır. Kilo alma durumlarında adipoz dokunun büyüme sınırı aşıldığı zaman fazla lipid kas, karaciğer, kalp ve pankreas gibi organlarda birikerek visseral yağa neden olur. Adipoz olmayan dokularda biriken yağ mikroçevrede değişikliklere neden olarak yayılır. Bu durumda makrofajlar yoğunlaşarak proinflamatuvar sitokinlerin artması sonucu düşük dereceli inflamatuvar durum ortaya çıkar. Pankreasın yağ infiltrasyonu, pankreatik dokuya infiltrasyon olan ektopik adipositler olarak gözlenmektedir. Pankreas hipertrofisi ve hiperplazisi, pankreatik beta hücrelerinin disfonksiyonu ve insülin direncine neden olarak tip 2 diyabet gelişme riski ile sonuçlanır. Hepatosteatozda trigliserid hücre içinde birikirken, pankreasın yağ infiltrasyonunda trigliseritler pankreas dokusunda adipositlerde birikir. Histolojik olarak iki tip pankreatik adiposit infiltrasyonu tarif edilmiştir. Birincisi intralobüler

yağ (dağınık paternde birikme), ikincisi interlobüler yağ (çoğunlukla perivasküler olan pankreatik lübüller arasındaki alanda birikme) olup ikincisi insanlarda ki yağ infiltrasyonuna spesifiktir (89) (90). Pankreasta artan proinflamatuvar sitokinler sonucu oluşan inflamasyon oksidatif strese katkıda bulunur. Oksidatif stres, beta hücrelerinde ve asiner hücrelerde disfonksiyona, apoptozise neden olarak endokrin ve ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olur (90). Yapılan çalışmalarda pankreas steatozunun obezitenin bir sonucu olduğunu ve gelişimine obezite ile ilişkili kronik inflamatuvar durumun yol açtığı sonucuna varılmaktadır (91).

2.3.4. Klinik Özellikleri ve Tanı

Pankreas steatozu veya yağlı pankreası bulunan kişilerin çoğu asemptomatiktir. Genellikle görüntüleme yöntemleri ile insidental olarak veya otopsi incelemelerinde tespit edilirler. Sınırlı doku elde edilmesi ve canlı hastalarda yapılan çok az çalışma olduğundan yağlı pankreasın histopatolojik tanısında altın standart yoktur. Bu nedenle pankreas steatozunun teşhisi ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi manyetik rezonans ve endoskopik ultrasonografi gibi invazif olmayan görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır (88).

Pankreas dokusunda yağın dağılımı homojen veya heterojen olabilir. Yağlı pankreası sınıflandırmak için dört kategori tanımlanmıştır (tablo 6). Histolojik değerlendirmede biyopsinin invaziv olması ve rutin olarak yapılmaması sınırlayıcı özelliğidir (91).

Tablo 6. Yağlı pankreasın histolojik subtipleri (91).

	Etkilenen bölge	Korunmuş bölge
Tip 1a (%35)	Baş	Uncinate ve peribiliyer alan
Tip 1b (%35)	Baş, boyun ve gövde	Uncinate ve peribiliyer alan
Tip 2a (%12)	Baş ve uncinata process	Peribiliyer alan
Tip 2b (%18)	Pankreasın total replasmanı	Peribiliyer alan

Ultrasonografi (USG) pankreatik steatoz tanısında en sık başvuru olan yöntemdir. Pankreas steatozu ultrasonografik olarak karaciğer ve böbrekle karşılaştırıldığında hiperekoik olarak görülmektedir. Pankreastaki parankimal ekojenite retroperitoneal yağa benzer olduğu zaman ciddi pankreas steatozundan bahsedilir. Obez hastalarda pankreas değerlendirmesinin kısıtlı olması ve operatöre bağlı yorumlanması ultrasonografinin sınırlayıcı özelliğidir. Ayrıca pankreatik fibrozis de ultrasonografik olarak hiperekojen görünüme neden olmaktadır (92).

Bilgisayarlı tomografi abdominal organların görüntülenmesi için sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Kontrastsız bilgisayarlı tomografi pankreas yağ içeriğinin değerlendirilmesi için yeterli olabilir. Kontrastlı çekimlerde normal pankreas dokusu kontrast tutacağı için kitle görünümüne neden olmakta ve yanlış tanıya neden olabilmektedir (91). Bilgisayarlı tomografide pankreas steatozu karaciğer ve dalağa göre hipodens olarak görülmektedir. Pankreas steatozu bilgisayarlı tomografide yağ dokusu ile aynı yoğunluğa sahiptir. Pankreatik steatoz kontrastsız bilgisayarlı tomografide dalağa kıyasla negatif atenuasyon (-150 ile -30 HU) gösterir (93).

Pankreatik steatozu saptamada en iyi görüntüleme yöntemi manyetik rezonans (MR)'dir. In faz-out faz, Dixon yöntemi ve spektral-uzaysal uyarma teknikleri gibi MR yöntemleri ile pankreas lipitleri ölçülebilmektedir (7). T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda pankreatik steatoz karaciğere kıyasla hiperintens olarak izlenirken, out faz sekanslarında ise sinyal yoğunluğunda azalma gözlenir (87). Bazı çalışmalar MR görüntülemesinin pankreatik steatoz teşhisinde histolojik değerlendirmeyle aynı sonuçlar verdiğini göstermiştir (91). Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) karaciğer, iskelet ve kalp kasının trigliserid içeriğini yüksek hassasiyetle doğru bir şekilde ölçebilen bir tekniktir. Yapılan çalışmalarda Manyetik Rezonans (MR) Iterative Decomposition of Water and Fat with Echo Asymmetry and Least Squares Estimation (IDEAL) sekansı pankreas yağının tespitinde MRS'ne göre daha üstün olarak bulunmuştur (93).

2.3.5. Pankreas Yağlanması Tedavisi

Pankreas steatozunun tedavisi ile ilgili henüz etkinliği gösterilmiş spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Pankreas steatozunun klinik önemi ve tedavi seçeneklerini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Araştırmacılar NAFLD'da olduğu gibi pankreas steatozunun patolojik değişikliklerinin de reversible olduğunu düşünmektedir. Bir çalışmada 10 hastanın 7'sinde bariatrik cerrahi sonrası yağlı pankreas ile ilişkili insülin direncinde iyileşme olduğu ve pankreas yağ hacminin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (91). Pankreas steatozunun tedavisi etyolojik nedene yöneliktir. Kilo verme, egzersiz ve diyet gibi genel yaşam tarzı değişiklikleri metabolik sendromlu hastalarda pankreas steatozunu iyileştirebilir (88).

Metformin lipid metabolizması üzerinde olumlu etkisi olan antidiyabetik bir ilaçtır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda metformin pankreas adacık hücrelerindeki oksidatif stresi azaltarak insülin sekresyonunu iyileştirdiği bulunmuştur. İnsülin direncini iyileştirerek ve yüksek yağlı diyetin indüklediği beta hücre hiperplazisini baskılayarak visseral yađ dokusunu azaltabilir. DPP-4 inhibitörlerinden sitagliptin monoterapide ve metformin ile kombinasyonunda pankreas yağını azaltmıştır. Akut karaciğer yetmezliği gibi reaksiyonlara yol ačan ve piyasadan kaldırılan ilk tiazolidinedion troglitazon, pankreastaki inflamasyonu baskılayarak fibroz, yađ replasmanı gibi histolojik değişiklikleri iyileştirdiği çalışmalarda gösterilmiştir. Bařka bir çalışmada telmisartan ve sitagliptin kombinasyonu pankreas steatozunda azalma ile ilişkili bulunmuştur. Japon ilacı olan berberin ve sinnamik asit ile yapılan çalışmalarda da pankreas steatozunda azalma olduğu gösterilmiştir (89)(90).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adli Tıp Anabilim Dalı ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nın koordinatörlüğünde yapılmıştır. Çalışmamız için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 11.07.2019 tarih ve 2017-07/27 sayılı karar ile izin alınmıştır. Onam alınan hasta sayısının az olmasından dolayı aynı hastalarda ayrı bir çalışma olarak yaptığımız pankreas yağlanması ve fibrozisi prevalansı çalışmasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığına verilen dilekçe ile çalışmamıza dahil edilmiş olup 17.07.2019 tarih ve 2019-07/11 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'na herhangi bir nedenle otopsi amacıyla getirilen 18 yaş üstü olgular dahil edildi. Olguların yakınlarından onam alındıktan sonra karaciğer ve pankreas dokularından parçalar alınıp formaldehitte bekletilerek patoloji bölümüne histopatolojik inceleme için getirildi. Hasta yakınlarından olguların alkol kullanım öyküsü, sigara kullanım öyküsü, kronik hastalık ve devamlı kullandığı ilaç bilgileri elde edildi. Adli Tıp raporlarından otopsi yapılan olguların boy, kilo, yaş ve cinsiyet gibi demografik bilgileri elde edildi. Olguların boy ve kilo bilgilerinden vücut ağırlığı / metrekare formülü kullanılarak vücut kitle indexleri belirlendi.

3.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri

18 yaş altı bireyler, bilinen kronik karaciğer hastalığı olan hastalar, hepatit B ve hepatit C'li hastalar, anlamlı alkol kullanımı (erkeklerde günlük >30 gr/gün, kadınlarda >20 gr/gün) olan hastalar, pankreas hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Histopatolojik İnceleme

Karaciğer ve pankreasın baş, gövde, kuyruk bölgesinden alınan doku örnekleri fiksasyon amacıyla % 10'luk formaldehitte 24 saat bekletilerek doku takip işlemine

alındı. Sacura marka Doku Takip Cihazı ile 15 saat süren doku takip işleminde alkol, ksilen ve parafin aşamalarından geçirilerek dehidratasyon, şeffaflandırma ve doku sertleştirme yapıldı. Daha sonra Thermo Shandon marka doku gömme cihazında parafine gömme işlemi yapılarak dokular blok haline getirildi. Bloklar buzdolabında soğutulduktan sonra Leica marka mikrotom cihazında 2,5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesit alınan preparatlar deparafinizasyon işlemi için etüve kaldırılarak 65 derecede 1,5 saat bekletildi. Etüvden çıkarılan hematoksilin-eozin boyaması yapılacak preparatlar ksilende 20 dakika bekletildi. Etil alkol serilerinde (%100, %90, %80) 10 dakika tutularak çeşme suyunda yıkandı. Yıkama işleminden sonra Hematoksilin boyasında (Facepath marka) 2,5 dakika bekletildi. Tekrar çeşme suyunda yıkandıktan sonra asit alkol solüsyonuna 1 defa batırılıp tekrar çeşme suyuna alındı. Amonyaklı suya 3 defa batırılarak tekrar çeşme suyunda yıkamaya alındı. Yıkama işleminden sonra Eozin solüsyonuna 1,5 dakika bekletildi. Alkol serilerine (%80, %90, %10) 4-5 defa batırılarak boyama işlemi tamamlandı.

Masson Trichrome boyaması yapılacak preparatlar etüvden çıkarılarak ksilende 20 dakika bekletildi. Etil alkol serilerinde (%100, %90, %80) 10 dakika tutularak çeşme suyunda yıkandı. Preparatlar daha sonra Masson Trichrome Boyama kiti (Facepath marka) ile boyandı. Alkol serilerine (%80, %90, %10) 4-5 defa batırılarak boyama işlemi tamamlandı. Kuruması için etüve kaldırıldı. Boyaması tamamlanan preparatlar etüvden çıkarılarak ksilende şeffaflanması için 10 dakika bekletildi. Ksilenden çıkarılan preparatlara entellan damlatılarak lam üzerine lamel kapatıldı. Kapama işleminin ardından mikroskopik incelemeye geçildi.

Olgulardaki bilgilere kör bir patoloğ tarafından karaciğere ve pankreas baş, gövde, kuyruk bölgelerinden elde edilen preparatlar histopatolojik olarak mikroskopik incelemeye alındı. Karaciğere yağlanması hepatositlerin en az %5'inin makroveziküler yağlanması olarak kabul edildi. Karaciğere yağlanması üçte bir kuralına göre %5 ile %33 arasında ise hafif steatoz, %34 ile %66 arasında ise orta steatoz ve %66 dan fazla ise şiddetli steatoz olarak derecelendirilmiştir. NASH'ın histolojik tanısı NASH klinik araştırmalar ağı (CRN) tarafından tanımlanan NAFLD aktivite skoruna göre yapılmıştır. Bu skorlama sistemi steatoz, lobüler inflamasyon ve hepatosellüler balonlaşmanın herbiri için puan toplamından oluşmaktadır. NAS skoru 5 veya

üzerinde ise NASH olarak değerlendirilmiş, skor <3 ise NASH olmadığı kabul edilmiştir. Karaciğer fibrozisi tanısı NASH klinik araştırmalar ağı (CRN) tarafından belirlenen fibrozis evrelemesine göre yapılmıştır. Pankreas yağlanması için kabul edilen histolojik skora sistemi olmadığından pankreas yağlanma oranları %0-7 arasında olanlara (0), %8-14 arasında olanlara (1), %15-25 arasında olanlara (2), %26-50 arasında olanlara (3), %51 ve üzeri olanlara (4) şeklinde 5 ayrı gruba ayrılmış ve derecelendirilmiştir. Pankreas fibrozisi içinde masson trichrome boyaması yapılan pankreas baş, gövde ve kuyruk preparatları fibrozis derecelerine göre fibrozis yok, hafif fibrozis, orta fibrozis ve şiddetli fibrozis olarak ayrı ayrı derecelendirilmiş ve incelenmiştir.

3.4. İstatiksel Yöntem

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Ver:22.0) programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde 2x2, fisher exact ve çok gözlü düzenlerde khi-kare testi kullanıldı ve verilerimiz tablolarda birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilerek yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ağustos 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda herhangi bir nedenle otopsi yapılan ve yakınlarından onam alınan 21 hasta alındı. 1 hasta kronik hepatit C tanısı olması üzerine çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 20 hasta ile tamamlandı.

Tablo 7. Hastalara ait demografik veriler

Yaş	Aralık	18-87 yıl
	Ortalama±Standart sapma	52.60±20.40
Cinsiyet	Erkek	17 (%85)
	Kadın	3 (%15)
VKİ	< 25	5 (%25)
	25-29	8 (%40)
	≥30	7 (%35)
DM	Diyabeti olan	4 (%20)
	Diyabeti olmayan	16 (%80)
NAFLD	NAFLD olan	9 (%45)
	NAFLD olmayan	11 (%55)

VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, NAFLD: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

Çalışmaya alınan 20 hastanın yaşları 18 ile 87 arasında değişmekte olup ortalama yaş değeri 52.60±20.40 olarak, ortanca yaş değeri ise 51.00 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan 20 hastanın %85'i (n=17) erkek, %15'i (n=3) kadındı. Hastaların %25'inin (n=5) vücut kitle indeksi 25'in altında, %40'ının (n=8) vücut kitle indeksi 25-29 arasında ve %35'inin (n=7) vücut kitle indeksi 30 ve üzerindedir. Hastaların %20'sinde (n=4) tip 2 diyabet mevcuttu. Karaciğer yağlanması histopatolojik olarak değerlendirildiğinde %5 ve üzeri karaciğer yağlanması (NAFLD) hastaların %45'inde (n=9) saptanmıştır.

Tablo 8. Hastaların karaciğerinin histopatolojik incelenmesi ve NAFLD aktivite skoru

Makroveziküler steatoz	<%5 (0)	11 (%55)
	%5-33 (1)	5 (%25)
	%34-66 (2)	3 (%15)
	>%66 (3)	1 (%5)
Lobüler inflamasyon	Yok (0)	18 (%90)
	<2 (1)	2 (%10)
	2-4 (2)	0 (%0)
	>4 (3)	0 (%0)
Balon dejenerasyonu	Yok (0)	20 (%100)
	Az (1)	0 (%0)
	Çok (2)	0 (%0)
NASH	≥ 5 puan	0 (%0)

NASH: Alkolik olmayan steatohepatit

Çalışmaya alınan hastaların karaciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonucu %55’inde (n=11) NAFLD saptanmamıştır. Hastaların %25’inde (n=5) %5-33 makroveziküler yağlanma, %15’inde (n=3) %34-66 makroveziküler yağlanma ve %5’inde (n=1) %66’dan fazla makroveziküler yağlanma saptanmıştır. Lobüler inflamasyon sadece %10 (n=2) hastada saptanmışken, balon dejenasyonu hiçbir hastada saptanmamıştır. NAFLD aktivite skoruna göre değerlendirme yapıldığında çalışmamızdaki hastalarda NASH saptanmamıştır.

Tablo 9. Hastaların karaciğerinin histopatolojik incelenmesi ve fibrozis evrelemesi

Evre 0 (fibrozis yok)	16 (%80)
Evre 1 (zon3 perisinüzoidal)	
Evre 1a (hafif)	4 (%20)
Evre 1b (orta)	0 (%0)
Evre 1c (portal/perportal)	0 (%0)
Evre 2 (perisinüzoidal ve portal/perportal fibrozis)	0 (%0)
Evre 3 (köprüleşme fibrozisi)	0 (%0)
Evre 4 (siroz)	0 (%0)

Çalışmaya alınan hastaların histopatolojik olarak karaciğer fibrozisi açısından değerlendirilmesi sonucunda %80 (n=16) hastada fibrozis saptanmamıştır. Hastaların %20'sinde (n=4) fibrozis evre 1a (zon 3 perisinüzoidal fibrozis) olarak saptandı. 1 hastada evre 4 fibrozis (siroz) saptandı ancak hastanın sağlık kayıtlarına bakıldığında hepatit C tanısı olması üzerine çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 10. Pankreas dokularının histopatolojik incelenmesi ve steatoz oranları

Pankreas baş	İnterlobüler steatoz	≤%7 steatoz	0 (%0)
		%8-14 steatoz	9 (%50)
		%15-25 steatoz	8 (%44.40)
		%26-50 steatoz	1 (%5.60)
		≥%51 steatoz	0 (%0)
	İntralobüler steatoz	≤%7 steatoz	4 (%22.20)
		%8-14 steatoz	8 (%44.40)
		%15-25 steatoz	3 (%16.70)
		%26-50 steatoz	3 (%16.70)
		≥%51 steatoz	0 (%0)
	Total steatoz	≤%7 steatoz	0 (%0)
		%8-14 steatoz	10 (%55.60)
		%15-25 steatoz	6 (%33.30)
		%26-50 steatoz	2 (%11.10)
		≥%51 steatoz	0 (%0)
Pankreas gövde	İnterlobüler steatoz	≤%7 steatoz	1 (%6.30)
		%8-14 steatoz	8 (%50)
		%15-25 steatoz	6 (%37.40)
		%26-50 steatoz	1 (%6.30)
		≥%51 steatoz	0 (%0)
	İntralobüler steatoz	≤%7 steatoz	2 (%12.50)
		%8-14 steatoz	9 (%56.20)
		%15-25 steatoz	3 (%18.80)
		%26-50 steatoz	2 (%12.50)
		≥%51 steatoz	0 (%0)
	Total steatoz	≤%7 steatoz	0 (%0)
		%8-14 steatoz	7 (%43.80)
		%15-25 steatoz	7 (%43.80)
		%26-50 steatoz	2 (%12.40)
		≥%51 steatoz	0 (%0)
Pankreas kuyruk	İnterlobüler steatoz	≤%7 steatoz	0 (%0)
		%8-14 steatoz	8 (%47.10)
		%15-25 steatoz	5 (%29.40)
		%26-50 steatoz	4 (%23.50)
		≥%51 steatoz	0 (%0)
	İntralobüler steatoz	≤%7 steatoz	0 (%0)
		%8-14 steatoz	8 (%47.10)
		%15-25 steatoz	6 (%35.30)
		%26-50 steatoz	3 (%17.60)
		≥%51 steatoz	0 (%0)
	Total steatoz	≤%7 steatoz	0 (%0)
		%8-14 steatoz	7 (%41.20)
		%15-25 steatoz	8 (%47.10)
		%26-50 steatoz	2 (%11.70)
		≥%51 steatoz	0 (%0)

Çalışmaya alınan hastaların pankreas dokularının histopatolojik incelemesinde kanıta dayalı bir puanlama sistemi olmadığından steatoz evreleri yağlanma derecesine göre 5 gruba ayrılarak değerlendirilmiş ve pankreas steatozu interlobüler, intralobüler ve total steatoz olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Pankreas baş bölgesinin interlobüler steatoz açısından değerlendirilmesinde hastaların %50'sinde (n=9) %8-14 arasında, %44.40'ında (n=8) %15-25 arasında, %5.60'ında (n=1) %26-50 arasında steatoz mevcuttu. Pankreas baş bölgesinin intralobüler steatoz açısından değerlendirilmesinde hastaların %22.20'sinde (n=4) %0-7 arasında, %44.40'ında (n=8) %8-14 arasında, %16.70'inde (n=3) %15-25 arasında, %16.70'inde (n=3) %26-50 arasında steatoz mevcuttu. Pankreas baş bölgesinin total steatoz açısından değerlendirilmesinde hastaların %55.60'ında (n=10) %8-14 arasında, %33.30'unda (n=6) %15-25 arasında, %11.10'unda (n=2) %25-50 arasında steatoz mevcuttu. 2 hastada pankreas baş bölgesinden doku elde edilemediğinden histopatolojik olarak değerlendirilememiştir.

Pankreas gövde bölgesinin interlobüler steatoz açısından değerlendirilmesinde hastaların %6.30'ında (n=1) %0-7 arasında, %50'sinde (n=8) %8-14 arasında, %37.40'ında (n=6) %15-25 arasında, %6.30'unda (n=1) %26-50 arasında steatoz mevcuttu. Pankreas gövde bölgesinin intralobüler steatoz açısından değerlendirilmesinde hastaların %12.50'sinde (n=2) %0-7 arasında, %56.20'sinde (n=9) %8-14 arasında, %18.80'inde (n=3) %15-25 arasında, %12.50'sinde (n=2) %26-50 steatoz mevcuttu. Pankreas gövde bölgesinin total steatoz açısından değerlendirilmesinde hastaların %43.80'inde (n=7) %8-14 arasında, %43.80'inde (n=7) %15-25 arasında, %12.40'ında (n=2) %26-50 arasında steatoz mevcuttu. 4 hastada pankreas gövde bölgesinden doku elde edilemediğinden histopatolojik olarak değerlendirelememiştir.

Pankreas kuyruk bölgesinin interlobüler steatoz açısından değerlendirilmesinde hastaların %47.10'unda (n=8) %8-14 arasında, %29.40'ında (n=5) %15-25 arasında, %23.50'sinde (n=4) %26-50 arasında steatoz mevcuttu. Pankreas kuyruk bölgesinin intralobüler steatoz açısından değerlendirilmesinde hastaların %47.10'unda (n=8) %8-14 arasında, %35.30'unda (n=6) %15-25 arasında, %17.60'ında (n=3) %26-50 arasında steatoz mevcuttu. Pankreas kuyruk bölgesinin total steatoz açısından değerlendirilmesinde hastaların %41.20'sinde (n=7) %8-14 arasında, %47.10'unda (n=8) %15-25 arasında, %11.70'inde (n=2) %26-50 arasında

steatoz mevcuttu. 3 hastada pankreas kuyruk bölgesinden doku elde edilemediğinden histopatolojik olarak değerlendirilememiştir.

Tablo 11. Hastaların pankreas dokusunun histopatolojik incelenmesi ve fibrozis oranları

Pankreas baş	İnterlobüler fibrozis	Fibrozis yok	1 (%5.60)
		Hafif fibrozis	11 (%61.10)
		Orta fibrozis	4 (%22.20)
		Şiddetli fibrozis	2 (%11.10)
	İntralobüler fibrozis	Fibrozis yok	0 (%0)
		Hafif fibrozis	10 (%55.60)
		Orta fibrozis	7 (%38.90)
		Şiddetli fibrozis	1 (%5.60)
Pankreas gövde	İnterlobüler fibrozis	Fibrozis yok	3 (%18.80)
		Hafif fibrozis	8 (%50)
		Orta fibrozis	4 (%25)
		Şiddetli fibrozis	1 (%6.20)
	İntralobüler fibrozis	Fibrozis yok	1 (%6.20)
		Hafif fibrozis	9 (%56.30)
		Orta fibrozis	6 (%37.50)
		Şiddetli fibrozis	0 (%0)
Pankreas kuyruk	İnterlobüler fibrozis	Fibrozis yok	2 (%11.80)
		Hafif fibrozis	8 (%47.10)
		Orta fibrozis	6 (%35.20)
		Şiddetli fibrozis	1 (%5.90)
	İntralobüler fibrozis	Fibrozis yok	1 (%5.90)
		Hafif fibrozis	11 (%64.70)
		Orta fibrozis	4 (%23.50)
		Şiddetli fibrozis	1 (%5.90)

Çalışmaya alınan hastaların pankreas baş, gövde, kuyruk dokularının histopatolojik olarak fibrozis açısından değerlendirilmesinde interlobüler fibrozis ve

intralobüler fibrozis olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendi. Fibrozis evrelemesi fibrozis yok, hafif derecede fibrozis, orta derecede fibrozis, şiddetli derecede fibrozis olmak üzere 4 gruba ayrılarak değerlendirildi. Hastaların pankreas baş bölgesinin interlobüler fibrozis açısından değerlendirilmesinde %5.60'ında (n=1) fibrozis yok, %61.10'unda (n=11) hafif derecede, %22.20'sinde (n=4) orta derecede, %11.10'unda (n=2) şiddetli derecede fibrozis saptanmıştır. Pankreas baş bölgesinin intralobüler fibrozis açısından değerlendirilmesinde %55.60'ında (n=10) hafif derecede, %38.90'unda (n=7) orta derecede, %5.60'ında (n=1) şiddetli derecede fibrozis saptanmıştır. 2 hastada pankreas baş bölgesinden doku elde edilemediğinden histopatolojik olarak değerlendirilememiştir.

Pankreas gövde bölgesinin interlobüler fibrozis açısından değerlendirilmesinde %18.80'inde (n=3) fibrozis yok, %50'sinde (n=8) hafif derecede, %25'inde (n=4) orta derecede, %6.20'sinde (n=1) şiddetli derecede fibrozis saptanmıştır. Pankreas gövde bölgesinin intralobüler fibrozis açısından değerlendirilmesinde %6.20'sinde (n=1) fibrozis yok, %56.30'unda (n=9) hafif derecede, %37.50'sinde (n=6) orta derecede fibrozis saptanmıştır. 4 hastada pankreas gövde bölgesinden doku elde edilemediğinden histopatolojik olarak değerlendirilememiştir.

Pankreas kuyruk bölgesinin interlobüler fibrozis açısından değerlendirilmesinde %11.80'inde (n=2) fibrozis yok, %47.10'unda (n=8) hafif derecede, %35.20'sinde (n=6) orta derecede, %5.90'unda (n=1) şiddetli derecede fibrozis saptanmıştır. Pankreas kuyruk bölgesinin intralobüler fibrozis açısından değerlendirilmesinde %5.90'unda (n=1) fibrozis yok, %64.70'inde (n=11) hafif derecede, %23.50'sinde (n=4) orta derecede, %5.90'ında (n=1) şiddetli derecede fibrozis saptanmıştır. 3 hastada pankreas kuyruk bölgesinden doku elde edilemediğinden histopatolojik olarak değerlendirilememiştir.

Tablo 12. Karaciğer steatozunun cinsiyet, yaş, VKİ ve diyabet ile karşılaştırılması

Karaciğer steatozu	<%5	%5-33	%34-66	>%66	Sonuç
Cinsiyet					
Erkek	8 (%72.70)	5 (%100)	3 (%100)	1 (%100)	p=0,409
Kadın	3 (%27.30)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Yaş					
<60	6 (%54.50)	3 (%60)	1 (%33.30)	1 (%100)	p=0,697
≥60	5 (%45.50)	2 (%40)	2 (%66.70)	0 (%0)	
VKİ					
<25	4 (%36.30)	0 (%0)	1 (%33.30)	0 (%0)	p=0.305
25-29	2 (%18.20)	3 (%60)	2 (%66.70)	1 (%100)	
≥30	5 (%45.50)	2 (%40)	0 (%0)	0 (%0)	
DM					
Var	3 (%27.30)	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	p=0.714
Yok	8 (%72.70)	4 (%80)	3 (%100)	1 (%100)	

*p<0.05 önemli

VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus

20 hastanın %55'inde (n=11) karaciğerde %5'in altında makroveziküler steatoz mevcuttu. Bu hastaların %72.70'ini (n=8) erkek, %27.30'unu (n=3) kadınlar oluşturmaktadır. Hastaların %45'inde (n=9) karaciğerde %5'in üzerinde makroveziküler steatoz saptandı ve NAFLD'a sahip olanların hepsi erkek cinsiyetteydi. NAFLD'a sahip olanların %55.55'i (n=5) 60 yaş altında iken, %44.45'i (n=4) 60 yaş üzerinde bulundu. Karaciğerde steatoz derecesi %5-33 arasında olan hastaların %60'ı (n=3) 60 yaş altında iken, %40'ı (n=2) ≥60 yaş üzerinde bulunmuştur. Steatoz derecesi %34-66 arasında olan hastaların %33.30'u (n=1) 60 yaş altında iken, %66.70'i (n=2) ≥60 yaş üzerinde bulunmuştur. Steatoz derecesi %66'nın üzerinde olan hastaların %100'ü (n=1) 60 yaş altında bulunmuştur. NAFLD'a sahip olan

hastaların vücut kitle indeksinin steatoz derecesi ile karşılaştırılmasında karaciğerde %5-33 steatoza sahip olan %60 (n=3) hastanın VKİ 25-29 arasında bulunmuşken, %40 (n=2) hastanın VKİ 30 ve üzerinde bulunmuştur. Steatoz derecesi %34-66 arasında olan hastaların %33.30'unda (n=1) VKİ<25 olarak bulunmuşken, %66.70'inde (n=2) VKİ 25-29 olarak bulunmuştur. Steatoz derecesi %66'nın üzerinde olan hastaların %100'ünde (n=1) VKİ 25-29 arasında bulunmuştur. Steatoz derecesi %5-33 olan NAFLD'lı hastaların %20'sinde (n=1) diyabetes mellitus mevcutken, %80'inde (n=4) diyabetes mellitus yoktur. Steatoz derecesi %34-66 arasında olan hastaların %100'ünde (n=3) ve %66'nın üzerinde steatozu olan hastalarında %100'ünde (n=1) diyabetes mellitus yoktur. Karaciğer steatoz dereceleri ile cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi ve diyabetes mellitus karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

Tablo 13. Karaciğer steatozunun pankreas baş bölgesi steatozu ile karşılaştırılması

Karaciğer steatoz	<%5	%5-33	%34-66	>%66	Sonuç
Pankreas baş					
İnterlobüler steatoz					
%8-14 steatoz	7 (%77.80)	1 (%11.10)	0 (%0)	1 (%11.10)	p=0.132
%15-25 steatoz	3 (%37.50)	2 (%25)	3 (%37.50)	0 (%0)	
%26-50 steatoz	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	
İntralobüler steatoz					
%0-7 steatoz	3 (%75)	0 (%0)	1 (%25)	0 (%0)	p=0.883
%8-14 steatoz	4 (%50)	2 (%25)	1 (%12.50)	1 (%12.50)	
%15-25 steatoz	2 (%66.70)	1 (%33.30)	0 (%0)	0 (%0)	
%26-50 steatoz	1 (%33.30)	1 (%33.30)	1 (%33.30)	0 (%0)	
Total steatoz					
%8-14 steatoz	6 (%60)	1 (%10)	2 (%20)	1 (%10)	p=0.811
%15-25 steatoz	3 (%50)	2 (%33.30)	1 (%16.70)	0 (%0)	
%26-50 steatoz	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	

*p<0.05 önemli

Karaciğer steatoz derecesi ile pankreas baş bölgesinin steatoz dereceleri karşılaştırıldığında pankreas baş bölgesinde %8-14 arası interlobüler steatoza sahip olan hastaların %77.80'inde (n=7) %5'in altında karaciğer steatozu mevcutken, %11.10'unda (n=1) %5-33, %11.10'unda (n=1) %66'nın üzerinde karaciğer steatozu mevcuttur. Pankreas baş bölgesinde %15-25 arası interlobüler steatoza sahip olan hastaların %37.50'sinde (n=3) %5'in altında, %37.50'sinde (n=3) %34-66 arasında, %25'inde (n=2) %5-33 arasında karaciğer steatozu mevcuttur. %26-50 oranında pankreas baş bölgesi interlobüler steatozu olan hastaların %100'ünde (n=1) %5-33 arasında karaciğer steatozu mevcuttur. Pankreas baş bölgesinde %0-7 arasında intralobüler steatozu olan hastaların %75'inde (n=3) %5'in altında, %25'inde (n=1) %34-66 arasında karaciğer steatozu mevcuttur. %8-14 arası intralobüler steatozu olan hastaların %50'sinde (n=4) %5'in altında, %25'inde (n=2) %5-33 arasında, %12.50'sinde (n=1) %34-66 arasında, %12.50'sinde (n=1) %66'nın üzerinde karaciğer steatozu mevcuttur. %15-25 arası intralobüler steatozu olan hastaların %66.70'inde (n=2) %5'in altında, %33.30'unda (n=1) %5-33 arası karaciğer steatozu mevcuttur. %26-50 arası intralobüler steatozu olan hastaların %33.30'unda (n=1) %5'in altında, %33.30'unda (n=1) %5-33 arasında, %33.30'unda (n=1) %34-66 arasında karaciğer steatozu mevcuttur. Pankreas baş bölgesinde %8-14 arası total steatozu olan hastaların %60'ında (n=4) %5'in altında, %10'unda (n=1) %5-33 arasında, %20'sinde (n=2) %34-66 arasında, %10'unda (n=1) %66'nın üzerinde karaciğer steatozu mevcuttur. %15-25 arası total steatozu olan hastaların %50'sinde (n=3) %5'in altında, %33.30'unda (n=2) %5-33 arasında, %16.70'inde (n=1) %34-66 arasında karaciğer steatozu mevcuttur. %26-50 arasında total steatozu olan hastaların %50'sinde (n=1) %5'in altında, %50'sinde (n=1) %5-33 arasında karaciğer steatozu saptanmıştır. Karaciğer steatoz dereceleri ile pankreas baş bölgesinin interlobüler, intralobüler ve total steatoz dereceleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 14. Karaciğer steatozunun pankreas gövde bölgesi steatozu ile karşılaştırılması

Karaciğer steatoz	<%5	%5-33	%34-66	>%66	Sonuç
Pankreas gövde					
İnterlobüler steatoz					
%0-7 steatoz	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	p=0.175
%8-14 steatoz	7 (%87.50)	1 (%12.50)	0 (%0.0)	0 (%0)	
%15-25 steatoz	2 (%33.30)	2 (%33.30)	2 (%33.30)	0 (%0)	
%26-50 steatoz	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0.0)	0 (%0)	
İntralobüler steatoz					
%0-7 steatoz	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	p=0.167
%8-14 steatoz	7 (%77.80)	1 (%11.10)	1 (%11.10)	0 (%0)	
%15-25 steatoz	1 (%33.30)	2 (%66.70)	0 (%0)	0 (%0)	
%26-50 steatoz	0 (%0)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	
Total steatoz					
%8-14 steatoz	6 (%85.70)	0 (%0)	1 (%14.30)	0 (%0)	p=0.085
%15-25 steatoz	4 (%57.10)	3 (%42.90)	0 (%0)	0 (%0)	
%26-50 steatoz	0 (%0)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	

*p<0.05 önemli

Karaciğer steatoz derecesi ile pankreas gövde bölgesinin steatoz dereceleri karşılaştırıldığında pankreas gövde bölgesinde %0-7 arası interlobüler steatoza sahip olan hastaların %100'ünde (n=1) %5'in altında karaciğer steatozu mevcuttu. Pankreas gövde bölgesinde %8-14 arası interlobüler steatoza sahip olan hastaların %87.50'sinde (n=7) %5'in altında, %12.50'sinde (n=1) %5-33 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. %15-25 oranında pankreas gövde bölgesi interlobüler steatozu olan hastaların %33.30'unda (n=2) %5'in altında, %33.30'unda (n=2) %5-33 arasında, %33.30'unda (n=2) %34-66 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. %26-50 oranında interlobüler steatozu olan hastaların %100'ünde (n=1) %5-33 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. Pankreas gövde bölgesinde %0-7 arasında intralobüler steatozu olan

hastaların %100'ünde (n=2) %5'in altında karaciğer steatozu mevcut. %8-14 arası intralobüler steatozu olan hastaların %77.80'inde (n=7) %5'in altında, %11.10'unda (n=1) %5-33 arasında, %11.10'unda (n=1) %34-66 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. %15-25 arası intralobüler steatozu olan hastaların %33.30'unda (n=1) %5'in altında, %66.70'inde (n=2) %5-33 arası karaciğer steatozu mevcuttu. %26-50 arası intralobüler steatozu olan hastaların %50'sinde (n=1) %5-33 arasında, %50'sinde (n=1) %34-66 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. Pankreas gövde bölgesinde %8-14 arası total steatozu olan hastaların %85.70'inde (n=6) %5'in altında, %14.30'unda (n=1) %34-66 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. %15-25 arası total steatozu olan hastaların %57.10'unda (n=4) %5'in altında, %42.90'unda (n=3) %5-33 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. %26-50 arasında total steatozu olan hastaların %50'sinde (n=1) %5-33 arasında, %50'sinde (n=1) %34-66 arasında karaciğer steatozu saptanmıştır. Karaciğer steatoz dereceleri ile pankreas gövde bölgesinin interlobüler, intralobüler ve total steatoz dereceleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 15. Karaciğer steatozunun pankreas kuyruk bölgesi steatozu ile karşılaştırılması

Karaciğer steatozu	<%5	%5-33	%34-66	>%66	Sonuç
Pankreas kuyruk					
İnterlobüler steatoz					
%8-14 steatoz	6 (%75)	1 (%12.50)	0 (%0)	1 (%12.50)	
%15-25 steatoz	1 (%20)	2 (%40)	2 (%40)	0 (%0)	p=0.189
%26-50 steatoz	3 (%75)	1 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	
İntralobüler steatoz					
%8-14 steatoz	6 (%75)	1 (%12.50)	0 (%0)	1 (%12.50)	
%15-25 steatoz	3 (%50)	2 (%33.30)	1 (%16.70)	0 (%0)	p=0.554
%26-50 steatoz	1 (%33.30)	1 (%33.30)	1 (%33.30)	0 (%0)	
Total steatoz					
%8-14 steatoz	6 (%85.70)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%14.30)	
%15-25 steatoz	3 (%37.50)	3 (%37.50)	2 (%25)	0 (%0)	p=0.232
%26-50 steatoz	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	

*p<0.05 önemli

Karaciğer steatoz derecesi ile pankreas kuyruk bölgesinin steatoz dereceleri karşılaştırıldığında pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası interlobüler steatoza sahip olan hastaların %75'inde (n=6) %5'in altında karaciğer steatozu mevcutken, %12.50'sinde (n=1) %5-33, %12.50'sinde (n=1) %66'nın üzerinde karaciğer steatozu mevcuttu. Pankreas kuyruk bölgesinde %15-25 arası interlobüler steatoza sahip olan hastaların %20'sinde (n=1) %5'in altında, %40'ında (n=2) %5-33 arasında, %40'ında (n=2) %34-66 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. %26-50 oranında pankreas kuyruk bölgesi interlobüler steatozu olan hastaların %75'inde (n=3) %5'in altında, %25'inde (n=1) %5-33 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arasında intralobüler steatozu olan hastaların %75'inde (n=6) %5'in altında, %12.50'sinde (n=1) %5-33 arasında, %12.50'sinde (n=1) %66'nın üzerinde

karaciğer steatozu mevcutu. %15-25 arası intralobüler steatozu olan hastaların %50'sinde (n=3) %5'in altında, %33.30'unda (n=2) %5-33 arasında, %16.70'inde (n=1) %34-66 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. %26-50 arası intralobüler steatozu olan hastaların %33.30'unda (n=1) %5'in altında, %33.30'unda (n=1) %5-33 arası, %33.30'unda (n=1) %34-66 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası total steatozu olan hastaların %85.70'inde (n=6) %5'in altında, %14.30'unda (n=1) %66'nın üzerinde karaciğer steatozu mevcuttu. %15-25 arası total steatozu olan hastaların %37.50'sinde (n=3) %5'in altında, %37.50'sinde (n=3) %5-33 arasında, %25'inde (n=2) %34-66 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. %26-50 arasında total steatozu olan hastaların %50'inde (n=1) %5'in altında, %50'sinde (n=1) %5-33 arasında karaciğer steatozu saptandı. Karaciğer steatoz dereceleri ile pankreas kuyruk bölgesinin interlobüler, intralobüler ve total steatoz dereceleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 16. Pankreas baş bölgesi steatozunun cinsiyet, yaş, VKİ ve DM ile karşılaştırılması

	Cinsiyet		Yaş		VKİ			DM	
	Erkek	Kadın	<60	≥60	<25	25-29	≥30	Var	Yok
Pankreas baş									
İnterlobüler (n=18)									
%8-14 steatoz	8	1	5	4	3	3	3	2	7
%15-25 steatoz	6	2	5	3	2	3	3	1	7
%26-50 steatoz	1	0	0	1	0	0	1	1	0
Sonuç	p=0.670		p=0.495		p=0.771			p=0.140	
İntralobüler (n=18)									
%0-7 steatoz	4	0	1	3	1	1	2	1	3
%8-14 steatoz	7	1	6	2	2	4	2	1	7
%15-25 steatoz	2	1	2	1	1	1	1	1	2
%26-50 steatoz	2	1	1	2	1	0	2	1	2
Sonuç	p=0.552		p=0.322		p=0.810			p=0.829	
Total (n=18)									
%8-14 steatoz	9	1	6	4	3	5	2	1	9
%15-25 steatoz	5	1	3	3	2	1	3	2	4
%26-50 steatoz	1	1	1	1	0	0	2	1	1
Sonuç	p=0.383		p=0.914		p=0.225			p=0.335	
*p<0.05 önemli									
VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus									

Pankreas baş bölgesi %8-14 arası interlobüler steatozunun %88.88'ini (n=8) erkek cinsiyet, %11.12'sini (n=1) kadın cinsiyet oluşturmaktadır. %15-25 arası interlobüler steatozun %75'ini (n=6) erkek cinsiyet, %25'ini (n=2) kadın cinsiyet oluşturmaktadır. %26-50 arası interlobüler steatozun da %100'ünü (n=1) erkek cinsiyet oluşturmaktadır. Pankreas baş bölgesi interlobüler steatoz dereceleri ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas baş interlobüler steatozunun %55.60'ını (n=10) 60 yaş altı kişiler, %44.40'ını (n=8) 60 yaş ve üzeri kişiler oluşturmaktadır. %8-14 arası interlobüler steatozu olanların %55.60'ı (n=5) 60 yaş altında, %44.40'ı (n=4) 60 yaş ve üzerindedir. %15-25 arası interlobüler steatozu olanların %62.50'si (n=5) 60 yaş altında, %37.50'si (n=3) 60 yaş ve üzerindedir. %26-50 arası interlobüler steatozu olanların %100'ü (n=1) 60 yaş ve üzerindedir. Pankreas baş bölgesi interlobüler steatoz dereceleri ile yaş (<60 ve ≥60) arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas baş interlobüler steatozun %27.80'ini (n=5) VKİ 25'in altında olanlar, %33.30'unu (n=6) VKİ 25-29 arasında olanlar, %38.90'ını (n=7) VKİ 30 ve üzerinde olanlar oluşturmaktadır. %8-14 arası interlobüler steatozu olan hastaların %33.33'ü (n=3) VKİ 25'in altında, %33.33'ü (n=3) VKİ 25-29 arasında, %33.33'ü (n=3) VKİ 30 ve üzerindedir. %15-25 arası interlobüler steatozu olan hastaların %25.00'ı (n=2) VKİ 25'in altında, %37.50'si (n=3) VKİ 25-29 arasında, %37.50'si (n=3) VKİ 30 ve üzerindedir. %26-50 arası interlobüler steatozu olan hastaların %100'ü (n=1) VKİ 30 ve üzerindedir. Pankreas baş bölgesi interlobüler steatoz dereceleri ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas baş interlobüler steatozun %22.20'sini (n=4) diyabetes mellitusu olan hastalar oluşturmaktayken, %77.80'ini (n=14) diyabetes mellitusu olmayanlar oluşturdu. %8-14 arası interlobüler steatozu olanların %22.20'sinde (n=2) diyabetes mellitus mevcutken, %77.80'inde (n=7) diyabetes mellitus yoktur. %15-25 arası interlobüler steatozu olanların %12.50'sinde (n=1) diyabetes mellitus mevcutken, %87.50'sinde (n=7) diyabetes mellitus yoktur. %26-50 arası interlobüler steatozu olanların %100'ünde (n=1) diyabetes mellitus mevcuttur. Pankreas baş bölgesi interlobüler steatoz dereceleri ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas baş bölgesi %0-7 arası intralobüler steatozu olanların %100'ünü (n=4) erkek cinsiyet oluşturmaktadır. %8-14 arası intralobüler steatozunun %87.50'sini (n=7) erkek, %12.50'sini (n=1) kadın cinsiyet oluşturmaktadır. %15-25 arası intralobüler steatozun %66.70'ini (n=2) erkek, %33.30'unu (n=1) kadın cinsiyet oluşturmaktadır. %26-50 arası intralobüler steatozun da %66.70'ini (n=2) erkek,

%33.30'unu (n=1) kadın cinsiyet oluşturmaktadır. Pankreas baş bölgesi intralobüler steatoz dereceleri ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas baş intralobüler steatozunun %55.60'ını (n=10) 60 yaş altı kişiler, %44.40'ını (n=8) 60 yaş ve üzeri kişiler oluşturdu. %0-7 arası intralobüler steatozun %25'ini (n=1) 60 yaş altı kişiler, %75'ini (n=3) 60 yaş ve üzeri kişiler oluşturdu. %8-14 arası interlobüler steatozu olanların %75'i (n=6) 60 yaş altında, %25'i (n=2) 60 yaş ve üzerindedir. %15-25 arası interlobüler steatozu olanların %66.70'i (n=2) 60 yaş altında, %33.30'u (n=1) 60 yaş ve üzerindedir. %26-50 arası interlobüler steatozu olanların %33.30'u (n=1) 60 yaş altında, %66.70'i (n=2) 60 yaş ve üzerindedir. Pankreas baş bölgesi intralobüler steatoz dereceleri ile yaş (<60 ve ≥ 60) arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas baş intralobüler steatozun %27.80'ini (n=5) VKİ 25'in altında olanlar, %33.30'unu (n=6) VKİ 25-29 arasında olanlar, %38.90'ını (n=7) VKİ 30 ve üzerinde olanlar oluşturdu. %0-7 arası intralobüler steatozu olanların %25'inin (n=1) VKİ 25'in altında, %25'inin (n=1) VKİ 25-29 arasında, %50'sinin (n=2) VKİ 30 ve üzerindedir. %8-14 arası intralobüler steatozu olan hastaların %25'inin (n=2) VKİ 25'in altında, %50'sinin (n=4) VKİ 25-29 arasında, %25'inin (n=2) VKİ 30 ve üzerindedir. %15-25 arası intralobüler steatozu olan hastaların %33.33'ünün (n=1) VKİ 25'in altında, %33.33'ünün (n=1) VKİ 25-29 arasında, %33.33'ünün (n=1) VKİ 30 ve üzerindedir. %26-50 arası intralobüler steatozu olan hastaların %33.30'unun (n=1) VKİ 25'in altında, %66.70'inin (n=2) VKİ 30 ve üzerindedir. Pankreas baş bölgesi intralobüler steatoz dereceleri ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas baş intralobüler steatozun %22.20'sini (n=4) diyabetes mellitusu olan hastalar oluşturmaktayken, %77.80'ini (n=14) diyabetes mellitusu olmayanlar oluşturdu. %0-7 arası intralobüler steatozu olanların %25'inde (n=1) diyabetes mellitus mevcutken, %75'inde (n=3) diyabetes mellitus yoktur. %8-14 arası intralobüler steatozu olanların %12.50'sinde (n=1) diyabetes mellitus mevcutken, %87.50'sinde (n=7) diyabetes mellitus yoktur. %15-25 arası intralobüler steatozu olanların %33.30'unda (n=1) diyabetes mellitus mevcutken, %66.70'inde (n=7) diyabetes mellitus yoktur. %26-50 arası intralobüler steatozu olanların %33.30'unda

(n=1) diyabetes mellitus mevcut, %66.70'inde (n=2) diyabetes mellitus yoktur. Pankreas baş bölgesi intralobüler steatoz dereceleri ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas baş bölgesi %8-14 arası total steatozunun %90'ını (n=9) erkek, %10'unu (n=1) kadın cinsiyet oluşturdu. %15-25 arası total steatozun %83.30'unu (n=5) erkek, %16.70'ini (n=1) kadın cinsiyet oluşturdu. %26-50 arası total steatozun da %50'sini (n=1) erkek, %50'sini (n=1) kadın cinsiyet oluşturdu. Pankreas baş bölgesi total steatoz dereceleri ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas baş total steatozunun %55.60'ını (n=10) 60 yaş altı kişiler, %44.40'ını (n=8) 60 yaş ve üzeri kişiler oluşturdu. %8-14 arası total steatozu olanların %60'ı (n=6) 60 yaş altında, %40'ı (n=4) 60 yaş ve üzerindedir. %15-25 arası total steatozu olanların %50'si (n=3) 60 yaş altında, %50'si (n=3) 60 yaş ve üzerindedir. %26-50 arası total steatozu olanların %50'si (n=1) 60 yaş altında, %50'si (n=1) 60 yaş ve üzerindedir. Pankreas baş bölgesi total steatoz dereceleri ile yaş (<60 ve ≥ 60) arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas baş total steatozun %27.80'ini (n=5) VKİ 25'in altında olanlar, %33.30'unu (n=6) VKİ 25-29 arasında olanlar, %38.90'ını (n=7) VKİ 30 ve üzerinde olanlar oluşturdu. %8-14 arası total steatozu olan hastaların %30'u (n=3) VKİ 25'in altında, %50'si (n=5) VKİ 25-29 arasında, %20'si (n=2) VKİ 30 ve üzerindedir. %15-25 arası total steatozu olan hastaların %33.30'u (n=2) VKİ 25'in altında, %16.70'i (n=1) VKİ 25-29 arasında, %50'si (n=3) VKİ 30 ve üzerindedir. %26-50 arası total steatozu olan hastaların %100'ü (n=2) VKİ 30 ve üzerindedir. Pankreas baş bölgesi total steatoz dereceleri ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas baş kısmında %8-14 arası total steatozu olanların %10'unda (n=1) diyabetes mellitus mevcutken, %90'ında (n=9) diyabetes mellitus yoktur. %15-25 arası total steatozu olanların %33.30'unda (n=2) diyabetes mellitus mevcutken, %66.70'inde (n=4) diyabetes mellitus yoktur. %26-50 arası total steatozu olanların %50'sinde (n=1) diyabetes mellitus mevcutken, %50'sinde (n=1) diyabetes mellitus yoktur. Pankreas baş bölgesi total steatoz dereceleri ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 17. Pankreas gövde bölgesi steatozunun cinsiyet, yaş, VKİ ve DM ile karşılaştırılması

	Cinsiyet		Yaş		VKİ			DM	
	E	K	<60	≥60	<25	25-29	≥30	Var	Yok
Pankreas gövde									
İnterlobüler (n=16)									
%0-7 steatoz	1	0	1	0	1	0	0	0	1
%8-14 steatoz	5	3	5	3	2	2	4	1	7
%15-25 steatoz	6	0	3	3	2	2	2	2	4
%26-50 steatoz	1	0	0	1	0	0	1	1	0
Sonuç	p=0.297		p=0.515		p=0.679			p=0.238	
İntralobüler (n=16)									
%0-7 steatoz	1	1	1	1	1	0	1	0	2
%8-14 steatoz	8	1	5	4	3	3	3	3	6
%15-25 steatoz	2	1	3	0	0	1	2	0	3
%26-50 steatoz	2	0	0	2	1	0	1	1	1
Sonuç	p=0.474		p=0.176		p=0.763			p=0.446	
Total (n=16)									
%8-14 steatoz	5	2	5	2	3	2	2	0	7
%15-25 steatoz	6	1	4	3	1	2	4	3	4
%26-50 steatoz	2	0	0	2	1	0	1	1	1
Sonuç	p=0.608		p=0.190		p=0.660			p=0.123	

*p<0.05 önemli

Pankreas gövde kısmında %0-7 arası interlobüler steatozu olan hastaların %100'ünü (n=1) erkek, %8-14 arası interlobüler steatoz olan hastaların %62.50'sini (n=5) erkek, %37.50'sini kadın cinsiyet oluşturdu. %15-25 arası interlobüler steatozu olan hastaların %100'ünü (n=6) erkek, %26-50 arası interlobüler steatozu olan hastaların %100'ünü de (n=1) erkek cinsiyet oluşturdu. Pankreas gövde kısmının interlobüler steatoz dereceleri ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas gövde bölgesinin interlobüler steatozunun %56.30'unu (n=9) 60 yaş

altı kişiler, %43.70'ini (n=7) 60 yaş ve üzeri kişiler oluşturdu. %0-7 arası interlobüler steatozu olanların %100'ü (n=1) 60 yaş altındadır. %8-14 arası interlobüler steatozu olanların %62.50'si (n=5) 60 yaş altında, %37.50'si (n=3) 60 yaş ve üzerindedir. %15-25 arası interlobüler steatozu olanların %50'si (n=3) 60 yaş altında, %50'si (n=3) 60 yaş ve üzerindedir. %26-50 arası interlobüler steatozu olanların %100'ü (n=1) 60 yaş ve üzerindedir. Pankreas gövde kısmının interlobüler steatoz dereceleri ile yaş (<60 ve ≥60) arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas gövde kısmında interlobüler steatozunun %31.30'unu (n=5) VKİ 25'in altında olanlar, %25'ini (n=4) 25-29 arasında olanlar, %43.8'ini (n=7) 30 ve üzerinde olanlar oluşturdu. %0-7 arası interlobüler steatozu olanların %100'ü (n=1) VKİ 25'in altındadır. %8-14 arası interlobüler steatozu olanların %25'inde (n=2) VKİ 25'in altında, %25'inde (n=2) VKİ 25-29 arasında, %50'sinde (n=4) VKİ 30 ve üzerindedir. %15-25 arası interlobüler steatozu olanların %33.33'ü (n=2) VKİ 25'in altında, %33.33'ü (n=2) 25-29 arasında, %33.33'ü (n=2) VKİ 30 ve üzerindedir. %26-50 arası interlobüler steatozu olanlarında %100'ü (n=1) VKİ 30 ve üzerindedir. Pankreas gövde kısmının interlobüler steatoz dereceleri ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas gövde kısmında interlobüler steatozu olan hastaların %25'inde (n=4) diyabetes mellitus mevcutken, %75'inde (n=12) diyabetes mellitus yoktur. %0-7 arası interlobüler steatozu olanların %100'ünde (n=1) diyabetes mellitus yoktur. %8-14 arası interlobüler steatozu olanların %12.50'sinde (n=1) diyabetes mellitus varken, %87.50'sinde (n=7) diyabetes mellitus yoktur. %15-25 arası interlobüler steatozu olanların %33.30'unda (n=2) diyabetes mellitus varken, %66.70'inde (n=4) diyabetes mellitus yoktur. %26-50 arası interlobüler steatozu olanların %100'ünde (n=1) diyabetes mellitus yoktur. Pankreas gövde kısmının interlobüler steatoz dereceleri ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas gövde kısmında %0-7 arası intralobüler steatozu olan hastaların %50'sini (n=1) erkek, %50'sini (n=1) kadın cinsiyet oluşturdu. %8-14 arası intralobüler steatozu olan hastaların %88.90'ını (n=8) erkek, %11.10'unu (n=1) kadın, %15-25 arası steatozu olan hastaların %66.70'ini (n=2) erkek, %33.30'unu (n=1) kadın, %26-50 arası steatozu olan hastaların %100'ünü de (n=2) erkek cinsiyet

oluşturdu. Pankreas gövde kısmının intralobüler steatoz dereceleri ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas gövde kısmında %0-7 arası intralobüler steatozu olan hastaların %50'sini ($n=1$) 60 yaş altı kişiler, %50'sini ($n=1$) 60 yaş ve üzeri kişiler oluşturdu. %8-14 arası intralobüler steatozu olanların %55.60'ını ($n=5$) 60 yaş altı kişiler, %44.40'ını ($n=4$) 60 yaş ve üstü kişiler oluşturdu. %15-25 arası intralobüler steatozu olanların %100'ünü ($n=3$) 60 yaş altı kişiler, %26-50 arası intralobüler steatozu olanların %100'ünü ($n=2$) 60 yaş ve üzeri kişiler oluşturdu. Pankreas gövde kısmının intralobüler steatoz dereceleri ile yaş (<60 ve ≥ 60) arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas gövde kısmında %0-7 arası intralobüler steatozu olan hastaların %50'sini ($n=1$) VKİ 25'in altında olanlar, %50'sini ($n=1$) VKİ 30 ve üzerinde olanlar oluşturdu. %8-14 arası intralobüler steatozu olanların %33.33'ünü ($n=3$) VKİ 25'in altında olanlar, %33.33'ünü ($n=3$) 25-29 arasında olanlar, %33.33'ünü ($n=3$) 30 ve üzerinde VKİ olanlar oluşturdu. %15-25 arası intralobüler steatozu olanların %33.30'unu ($n=1$) VKİ 25-29 arasında olanlar, %66.70'ini ($n=2$) VKİ 30 ve üzerinde olanlar oluşturdu. %26-50 arası intralobüler steatozu olanların %50'sini ($n=1$) VKİ 25'in altında olanlar, %50'sini ($n=1$) VKİ 30 ve üzerinde olanlar oluşturdu. Pankreas gövde kısmının intralobüler steatoz dereceleri ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas gövde kısmında %0-7 arası intralobüler steatozu olan hastaların %100'ünde ($n=2$) diyabetes mellitus mevcut değildir. %8-14 arası intralobüler steatozu olan hastaların %33.30'unda ($n=3$) diyabetes mellitus mevcutken, %66.70'inde ($n=6$) diyabetes mellitus yoktur. %15-25 arası intralobüler steatozu olan hastaların %100'ünde diyabetes mellitus yoktur. %26-50 arası intralobüler steatozu olanların %50'sinde ($n=1$) diyabetes mellitus mevcutken, %50'sinde ($n=1$) diyabetes mellitus yoktur. Pankreas gövde kısmının intralobüler steatoz dereceleri ile diyabetes mellitus arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas gövde kısmında %8-14 arasında total steatozu olan hastaların %71.40'ı ($n=5$) erkek, %28.60'ı ($n=2$) kadındır. %15-25 arası total steatozu olanların %85.70'i ($n=6$) erkek, %14.30'u ($n=1$) kadındır. %26-50 arası total steatozu olanların

%100'ü (n=2) erkek cinsiyettedir. Pankreas gövde kısmının total steatoz dereceleri ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas gövde kısmında %8-14 arası total steatozu olan hastaların %71.40'ı (n=5) 60 yaş altında, %28.60'ı (n=2) 60 yaş ve üzerindedir. %15-25 arası total steatozu olanların %57.10'u (n=4) 60 yaş altında, %42.90'ı (n=3) 60 yaş ve üzerindedir. %26-50 arası total steatozu olanların %100'ü (n=2) 60 yaş üzerindedir. Pankreas gövde kısmının total steatoz dereceleri ile yaş (<60 ve ≥ 60) arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas gövde kısmında %8-14 arası total steatozu olan hastaların %42.90'ı (n=3) VKİ 25'in altında, %28.60'ı (n=2) VKİ 25-29 arasında, %28.60'ı (n=2) VKİ 30 ve üzerindedir. %15-25 arası total steatozu olanların %14.20'si (n=1) VKİ 25'in altında, %28.60'ı (n=2) VKİ 25-29 arasında, %57.10'u (n=4) VKİ 30 ve üzerindedir. %26-50 arası total steatozu olanların %50'sinde VKİ 25'in altında, %50'sinde VKİ 30 ve üzerindedir. Pankreas gövde kısmının total steatoz dereceleri ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas gövde kısmında %8-14 arası total steatoza sahip hastaların %100'ünde (n=7) diyabetes mellitus yoktur. %15-25 arası total steatozu olanların %42.90'ında (n=3) diyabetes mellitus mevcutken, %57.10'unda (n=4) diyabetes mellitus yoktur. %26-50 arası total steatozu olanların %50'sinde (n=1) diyabetes mellitus mevcutken, %50'sinde diyabetes mellitus yoktur. Pankreas gövde kısmının total steatoz dereceleri ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 18. Pankreas kuyruk bölgesi steatozunun cinsiyet, yaş, VKİ ve DM ile karşılaştırılması

	Cinsiyet		Yaş		VKİ			DM	
	E	K	<60	≥60	<25	25-29	≥30	Var	Yok
Pankreas kuyruk									
İnterlobüler (n=17)									
%8-14 steatoz	6	2	6	2	3	3	2	0	8
%15-25 steatoz	5	0	3	2	1	2	2	1	4
%26-50 steatoz	3	1	1	3	1	0	3	3	1
Sonuç	p=0.468		p=0.252		p=0.475			*p=0.015	
İntralobüler (n=17)									
%8-14 steatoz	6	2	6	2	4	1	3	1	7
%15-25 steatoz	6	0	3	3	0	4	2	2	4
%26-50 steatoz	2	1	1	2	1	0	2	1	2
Sonuç	p=0.351		p=0.384		p=0.091			p=0.600	
Total (n=17)									
%8-14 steatoz	5	2	5	2	3	2	2	0	7
%15-25 steatoz	8	0	4	4	2	3	3	3	5
%26-50 steatoz	1	1	1	1	0	0	2	1	1
Sonuç	p=0.155		p=0.677		p=0.431			p=0.150	

*p<0.05 önemli

VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: diyabetes mellitus

Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası interlobüler steatoz %75 (n=6) erkek, %25 (n=2) kadın cinsiyette görüldü. %15-25 arası steatoz %100 (n=5) erkek cinsiyette görüldü. %26-50 arası steatoz %75 (n=3) erkek, %25 (n=1) kadın cinsiyette görüldü. Pankreas kuyruk bölgesi interlobüler steatoz dereceleri ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası interlobüler steatoz %75 (n=6) 60 yaş altında, %25 (n=2) 60 yaş ve üzerinde bulundu. %15-25 arası interlobüler steatoz %60 (n=3) 60 yaş altında, %40 (n=2) 60 yaş ve üzerinde bulundu. %26-50 arası interlobüler

steatoz %25 (n=1) 60 yaş altında, %75 (n=3) 60 yaş ve üzerinde bulundu. Pankreas kuyruk bölgesi interlobüler steatoz dereceleri ile yaş (<60 ve ≥60) arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası interlobüler steatozu olan hastaların %37.50'sinde (n=3) VKİ 25'in altında, %37.50'sinde (n=3) 25-29 arasında, %25'inde (n=2) 30 ve üzerinde bulundu. %15-25 arası interlobüler steatozu olan hastaların %20'sinde (n=1) VKİ 25'in altında, %40'ında (n=2) 25-29 arasında, %40'ında (n=2) 30 ve üzerinde bulundu. %26-50 arası interlobüler steatozu olan hastaların %25'inde (n=1) VKİ 25'in altında, %75'inde (n=3) 30 ve üzerinde bulundu. Pankreas kuyruk bölgesi interlobüler steatoz dereceleri ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası interlobüler steatozu olanlarda %100 (n=8) DM yoktu. %15-25 arası steatozu olanlarda %20 (n=1) DM mevcutken, %80 (n=4) DM yoktu. %26-50 arası steatozu olanlarda %75 (n=3) DM mevcutken, %25 (n=1) DM yoktu. Pankreas kuyruk bölgesi interlobüler steatoz dereceleri ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası intralobüler steatoz %75 (n=6) erkek, %25 (n=2) kadın cinsiyette görüldü. %15-25 arası steatoz %100 (n=6) erkek cinsiyette görüldü. %26-50 arası steatoz %66.70 (n=2) erkek, %33.30 (n=1) kadın cinsiyete görüldü. Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler steatoz dereceleri ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası intralobüler steatoz %75 (n=6) 60 yaş altında, %25 (n=2) 60 yaş ve üzerinde bulundu. %15-25 arası intralobüler steatoz %50 (n=3) 60 yaş altında, %50 (n=3) 60 yaş ve üzerinde bulundu. %26-50 arası intralobüler steatoz %33.30 (n=1) 60 yaş altında, %66.70 (n=2) 60 yaş ve üzerinde bulundu. Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler steatoz dereceleri ile yaş arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası intralobüler steatozu olan hastaların %50'sinde (n=4) VKİ 25'in altında, %12.50'sinde (n=1) 25-29 arasında, %37.50'sinde (n=3) 30 ve üzerinde bulundu. %15-25 arası intralobüler steatozu olan

hastaların %66.70'inde (n=4) VKİ 25-29 arasında, %33.30'unda (n=2) 30 ve üzerinde bulundu. %26-50 arası intralobüler steatozu olan hastaların %33.30'unda (n=1) VKİ 25'in altında, %66.70'inde (n=2) 30 ve üzerinde bulundu. Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler steatoz dereceleri ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası intralobüler steatozu olanlarda %12.50 (n=1) DM mevcutken, %87.50 (n=7) DM yoktu. %15-25 arası steatozu olanlarda %33.30 (n=2) DM mevcutken, %66.70 (n=4) DM yoktu. %26-50 arası steatozu olanlarda %33.30 (n=1) DM mevcutken, %66.70 (n=2) DM yoktu. Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler steatoz dereceleri ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası total steatoz %71.40 (n=5) erkek, %28.60 (n=2) kadın cinsiyette görüldü. %15-25 arası steatoz %100 (n=8) erkek cinsiyette görüldü. %26-50 arası steatoz %50 (n=1) erkek, %50 (n=1) kadın cinsiyette görüldü. Pankreas kuyruk bölgesi total steatoz dereceleri ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası total steatoz %71.40 (n=5) 60 yaş altında, %28.60 (n=2) 60 yaş ve üzerinde bulundu. %15-25 arası total steatoz %50 (n=4) 60 yaş altında, %50 (n=4) 60 yaş ve üzerinde bulundu. %26-50 arası total steatoz %50 (n=1) 60 yaş altında, %50 (n=1) 60 yaş ve üzerinde bulundu. Pankreas kuyruk bölgesi total steatoz dereceleri ile yaş arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası total steatozu olan hastaların %42.80'inde (n=3) VKİ 25'in altında, %28.60'ında (n=2) 25-29 arasında, %28.60'ında (n=2) 30 ve üzerinde bulundu. %15-25 arası total steatozu olan hastaların %25'inde (n=2) VKİ 25'in altında, %37.50'sinde (n=3) 25-29 arasında, %37.50'sinde (n=3) 30 ve üzerinde bulundu. %26-50 arası total steatozu olan hastaların %100'ünde (n=2) VKİ 30 ve üzerinde bulundu. Pankreas kuyruk bölgesi total steatoz dereceleri ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas kuyruk bölgesinde %8-14 arası total steatozu olanlarda %100 (n=7)

DM yoktu. %15-25 arası steatozu olanlarda %37.50 (n=3) DM mevcutken, %62.50 (n=5) DM yoktu. %26-50 arası steatozu olanlarda %50 (n=1) DM mevcutken, %50 (n=1) DM yoktu. Pankreas kuyruk bölgesi total steatoz dereceleri ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 19. Pankreas baş bölgesi fibrozisinin cinsiyet, yaş, VKİ, diyabet ve NAFLD ile karşılaştırılması

	İnterlobüler fibrozis (n=18)					İntralobüler fibrozis (n=18)				
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	P	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	P
Cinsiyet										
E	1	10	3	1	0.484	0	9	5	1	0.539
K	0	1	1	1		0	1	2	0	
Yaş										
<60	0	6	3	1	0.595	0	5	5	0	0.352
≥60	1	5	1	1		0	5	2	1	
VKİ										
<25	0	3	0	2		0	3	1	1	
25-29	0	4	2	0	0.211	0	4	2	0	0.398
≥30	1	4	2	0		0	3	4	0	
DM										
Var	1	2	0	1	0.131	0	1	2	1	0.104
Yok	0	9	4	1		0	9	5	0	
NAFLD										
	0	5	3	0	0.817	0	5	3	0	0.052

* $P<0,05$ önemli

VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Pankreas baş bölgesinin interlobüler hafif fibrozisi %90.90 (n=10) erkek hastada, %10.10 (n=1) kadın hastada, orta derecede fibrozis %75 (n=3) erkek, %25 (n=1) kadın hastada, şiddetli fibrozis %50 (n=1) erkek, %50 (n=1) kadın hastada bulundu. Pankreas baş bölgesi interlobüler fibrozis ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Pankreas baş bölgesinin intralobüler hafif fibrozisi %90 (n=9) erkek hastada, %10 (n=1) kadın hastada, orta derecede fibrozisi %71.40 (n=5) erkek, %28.60 (n=2) kadın, şiddetli fibrozis %100 (n=1) erkek hastada bulundu. Pankreas baş bölgesi intralobüler fibrozis ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas baş bölgesinin interlobüler hafif fibrozisi %54.50 (n=6) hastada 60 yaş altında, %45.50 (n=5) hastada 60 yaş ve üzerinde bulundu. Orta derecede interlobüler fibrozis olan hastaların %75'i (n=3) 60 yaş altında, %25'i (n=1) 60 yaş ve üzerindedir. Şiddetli interlobüler fibrozisi olan hastaların %50'si (n=1) 60 yaş altında, %50'si (n=1) 60 yaş ve üzerindedir. Pankreas baş bölgesi interlobüler fibrozisi ile yaş arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Pankreas baş bölgesi intralobüler hafif fibrozisi olanların %50'si (n=5) 60 yaş altında, %50'si (n=5) 60 yaş ve üzerinde bulundu. Orta derecede fibrozisi olanların %71.40'ı (n=5) 60 yaş altında, %28.60'ı (n=2) 60 yaş ve üzerindedir. Şiddetli fibrozisi olanların %100'ü (n=1) 60 yaş ve üzerinde bulundu. Pankreas baş bölgesi intralobüler fibrozisi ile yaş arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas baş bölgesi interlobüler hafif fibrozi olan hastaların %27.30'unda (n=3) VKİ 25'in altında, %36.40'ında (n=4) 25-29 arasında, %36.40'ında (n=4) 30 ve üzerinde bulundu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %50'sinde (n=2) VKİ 25-29 arasında, %50'sinde 30 ve üzerinde bulundu. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=2) VKİ 25'in altında bulundu. Pankreas baş bölgesi interlobüler fibrozisi ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Pankreas baş bölgesi intralobüler hafif fibrozisi olan hastaların %30'unda (n=3) VKİ 25'in altında, %40'ında (n=4) 25-29 arasında, %30'unda (n=3) 30 ve üzerinde bulundu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %14.30'unda (n=1) VKİ 25'in altında, %28.60'ında (n=2) 25-29 arasında, %57.10'unda (n=4) 30 ve üzerinde bulundu. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=1) VKİ 25'in altında bulundu. Pankreas baş bölgesi intralobüler fibrozis ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas baş bölgesi interlobüler hafif fibrozisi olan hastaların %18.20'sinde (n=2) DM mevcutken, %81.80'inde (n=9) DM yoktu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=4) DM yoktu. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %50'sinde (n=1) DM mevcutken, %50'sinde (n=1) DM yoktu. Pankreas baş bölgesi interlobüler fibrozisi ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Pankreas baş bölgesi intralobüler hafif fibrozisi olan hastaların %10'unda (n=1) DM mevcutken, %90'ında (n=9) DM yoktu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %28.60'ında (n=2) DM mevcutken, %71.40'ında (n=5) DM yoktu. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=1) DM vardı. Pankreas baş bölgesi intralobüler fibrozisi ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas baş bölgesi interlobüler hafif fibrozisi olan hastaların %54.50'sinde (n=6) %5'in altında karaciğer makroveziküler steatozu, %18.20'sinde (n=2) %5-33 arasında karaciğer steatozu, %18.20'sinde (n=2) %34-66 arasında karaciğer steatozu, %9.10'unda (n=1) %66 üzeri karaciğer steatozu vardı. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %25'inde (n=1) %5'in altında karaciğer steatozu, %50'sinde (n=2) %5-33 arasında karaciğer steatozu, %25'inde (n=1) %34-66 arasında karaciğer steatozu vardı. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=2) %5'in altında karaciğer steatozu vardı. Pankreas baş bölgesi interlobüler fibrozisi ile karaciğer steatozu arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Pankreas baş bölgesi intralobüler hafif fibrozisi olan hastaların %50'sinde (n=5) %5'in altında karaciğer steatozu mevcutken, %20'sinde (n=2) %5-33 arasında karaciğer steatozu, %30'unda (n=3) %34-66 arasında karaciğer steatozu vardı. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %57.10'unda (n=4) %5'in altında, %28.60'ında (n=2) %5-33 arasında, %14.30'unda (n=1) %66 üzeri karaciğer steatozu vardı. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=1) %5'in altında karaciğer steatozu vardı. Pankreas baş bölgesi intralobüler fibrozisi ile karaciğer steatozu arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 20. Pankreas gövde bölgesi fibrozisinin cinsiyet, yaş, VKİ, diyabet ve NAFLD ile karşılaştırılması

	İnterlobüler fibrozis (n=16)					İntralobüler fibrozis (n=16)				
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	P	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	P
Cinsiyet										
E	3	7	3	0	0.149	1	9	3	0	*0.046
K	0	1	1	1		0	0	3	0	
Yaş										
<60	2	5	1	1	0.453	1	4	4	0	0.460
≥60	1	3	3	0		0	5	2	0	
VKİ										
<25	1	2	1	1		1	1	3	0	
25-29	0	4	0	0	0.238	0	4	0	0	0.138
≥30	2	2	3	0		0	4	3	0	
DM										
Var	1	0	3	0	*0.038	0	2	2	0	0.744
Yok	2	8	1	1		1	7	4	0	
NAFLD										
	0	5	1	0	0.506	0	4	2	0	0.679

p<0.05 önemli

VKİ: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Pankreas gövde bölgesinde interlobüler hafif fibrozisi olan hastaların %87.50'si (n=7) erkek, %12.50'si (n=1) kadın, orta derecede fibrozisi olan hastaların %75'i (n=3) erkek, %25'i (n=1) kadın, şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ü (n=1) kadın cinsiyette bulundu. Pankreas gövde bölgesi interlobüler fibrozis ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Pankreas gövde bölgesinde intralobüler hafif fibrozisi olan hastaların %100'ü (n=9) erkek, orta derecede fibrozisi olan hastaların %50'si (n=3) erkek, %50'si (n=3) kadın cinsiyette bulundu. Pankreas gövde bölgesi intralobüler fibrozis ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur

($p < 0.05$).

Pankreas gövde bölgesinde interlobüler hafif fibrozisi %62.50 (n=5) hastada 60 yaş altında, %37.50 (n=3) hastada 60 yaş ve üzerinde bulundu. Orta derecede interlobüler fibrozis olan hastaların %25'i (n=1) 60 yaş altında, %75'i (n=3) 60 yaş ve üzerindedir. Şiddetli interlobüler fibrozisi olan hastaların %100'ü (n=1) 60 yaş altında bulundu. Pankreas gövde bölgesi interlobüler fibrozisi ile yaş arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Pankreas gövde bölgesi intralobüler hafif fibrozisi olanların %44.40'ı (n=4) 60 yaş altında, %55.60'ı (n=5) 60 yaş ve üzerinde bulundu. Orta derecede fibrozisi olanların %66.70'i (n=4) 60 yaş altında, %33.30'u (n=2) 60 yaş ve üzerindedir. Pankreas gövde bölgesi intralobüler fibrozisi ile yaş arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Pankreas gövde bölgesi interlobüler hafif fibrozi olan hastaların %25'inde (n=2) VKİ 25'in altında, %50'sinde (n=4) 25-29 arasında, %25'inde (n=2) 30 ve üzerinde bulundu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %25'inde (n=1) VKİ 25'in altında, %75'inde (n=3) 30 ve üzerinde bulundu. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=1) VKİ 25'in altında bulundu. Pankreas gövde bölgesi interlobüler fibrozisi ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Pankreas gövde bölgesi intralobüler hafif fibrozisi olan hastaların %11.20'sinde (n=1) VKİ 25'in altında, %44.40'ında (n=4) 25-29 arasında, %44.40'ında (n=4) 30 ve üzerinde bulundu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %50'sinde (n=3) VKİ 25'in altında, %50'sinde (n=3) 30 ve üzerinde bulundu. Pankreas gövde bölgesi intralobüler fibrozis ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Pankreas gövde bölgesi interlobüler hafif fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=8) DM yoktu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %75'inde (n=3) DM mevcutken, %25'inde (n=1) DM yoktu. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=1) DM yoktu. Pankreas gövde bölgesi interlobüler fibrozisi ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Pankreas gövde bölgesi intralobüler hafif fibrozisi olan hastaların %22.20'sinde (n=2) DM mevcutken, %77.80'inde (n=7) DM yoktu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %33.30'unda (n=2) DM mevcutken, %66.70'inde (n=4) DM yoktu. Pankreas gövde bölgesi intralobüler fibrozisi ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Pankreas gövde bölgesi interlobüler hafif fibrozisi olan hastaların %37.50'sinde (n=3) %5'in altında kaarciğer makroveziküler steatozu, %37.50'sinde (n=3) %5-33 arasında karaciğer steatozu, %25'inde (n=2) %34-66 arasında karaciğer steatozu mevcuttu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %75'inde (n=3) %5'in altında karaciğer steatozu, %25'inde (n=1) %5-33 arasında karaciğer steatozu vardı. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=1) %5'in altında karaciğer steatozu vardı. Pankreas gövde bölgesi interlobüler fibrozisi ile karaciğer steatozu arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Pankreas gövde bölgesi intralobüler hafif fibrozisi olan hastaların %55.60'ında (n=5) %5'in altında karaciğer steatozu mevcutken, %22.20'sinde (n=2) %5-33 arasında karaciğer steatozu, %22.20'sinde (n=2) %34-66 arasında karaciğer steatozu vardı. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %66.70'inde (n=4) %5'in altında, %33.30'unda (n=2) %5-33 arasında karaciğer steatozu vardı. Pankreas gövde bölgesi intralobüler fibrozisi ile karaciğer steatozu arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 21. Pankreas kuyruk bölgesi fibrozisinin cinsiyet, yaş, VKİ, diyabet ve NAFLD ile karşılaştırılması

	İnterlobüler fibrozis (n=17)					İntralobüler fibrozis (n=17)				
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	P	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	P
Cinsiyet										
E	2	7	5	0	0.155	1	9	4	0	0.125
K	0	1	1	1		0	2	0	1	
Yaş										
<60	1	5	3	1	0.801	1	7	1	1	0.335
≥60	1	3	3	0		0	4	3	0	
VKİ										
<25	1	1	2	1		1	1	2	1	
25-29	0	4	1	0	0.452	0	5	0	0	0.163
≥30	1	3	3	0		0	5	2	0	
DM										
Var	1	1	2	0	0.583	0	2	2	0	0.503
Yok	1	7	4	1		1	9	2	1	
NAFLD										
	0	3	4	0	0.606	0	5	2	0	0.977

p<0.05 önemli

Pankreas kuyruk bölgesinde interlobüler hafif fibrozis hastaların %87.50'sinde (n=7) erkek, %12.50'sinde (n=1) kadın hastada bulundu. Orta derecede fibrozis olan hastaların %83.30'u (n=5) erkek, %16.70'i (n=1) kadın hastada, şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ü (n=1) kadın hastada bulundu. Pankreas kuyruk bölgesi interlobüler fibrozis ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Pankreas kuyruk bölgesinde intralobüler hafif fibrozisi olan hastaların %81.80'ini (n=9) erkek, %18.20'sini (n=2) kadın hasta oluşturdu. Orta derecede fibrozis olan hastaların %100'ünü (n=4) erkek hasta oluşturdu. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünü (n=1) kadın hasta oluşturdu. Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler fibrozis ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Pankreas kuyruk bölgesinin interlobüler hafif fibrozisi %62.50 (n=5) hastada 60 yaş altında, %37.50 (n=3) hastada 60 yaş ve üzerinde bulundu. Orta derecede interlobüler fibrozis olan hastaların %50'si (n=3) 60 yaş altında, %50'si (n=3) 60 yaş ve üzerindedir. Şiddetli interlobüler fibrozisi olan hastaların %100'ü (n=1) 60 yaş altında bulunmuştur. Pankreas kuyruk bölgesi interlobüler fibrozisi ile yaş arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler hafif fibrozisi olanların %63.60'ı (n=7) 60 yaş altında, %36.40'ı (n=4) 60 yaş ve üzerinde bulundu. Orta derecede fibrozisi olanların %25'i (n=1) 60 yaş altında, %75'i (n=3) 60 yaş ve üzerindedir. Şiddetli fibrozisi olanların %100'ü (n=1) 60 yaş altında bulundu. Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler fibrozisi ile yaş arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas kuyruk bölgesi interlobüler hafif fibrozi olan hastaların %12.50'sinde (n=1) VKİ 25'in altında, %50'sinde (n=4) 25-29 arasında, %37.50'sinde (n=3) 30 ve üzerinde bulundu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %33.30'unda (n=2) VKİ 25'in altında, %16.70'inde (n=1) VKİ 25-29 arasında, %50'sinde (n=3) 30 ve üzerinde bulundu. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=1) VKİ 25'in altında bulundu. Pankreas kuyruk bölgesi interlobüler fibrozisi ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler hafif fibrozisi olan hastaların %9.10'unda (n=1) VKİ 25'in altında, %45.50'sinde (n=5) 25-29 arasında, %45.50'sinde (n=5) 30 ve üzerinde bulundu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %50'sinde (n=2) VKİ 25'in altında, %50'sinde (n=2) 30 ve üzerinde bulundu. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=1) VKİ 25'in altında bulundu. Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler fibrozis ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas kuyruk bölgesi interlobüler hafif fibrozisi olan hastaların %12.50'sinde (n=1) DM mevcutken, %87.50'sinde (n=7) DM yoktu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %33.30'unda (n=2) DM mevcutken, %66.70'inde (n=4) DM yoktu. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=1) DM yoktu. Pankreas kuyruk bölgesi interlobüler fibrozisi ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler hafif fibrozisi olan hastaların %18.20'sinde (n=2) DM mevcutken, %81.80'inde (n=9) DM yoktu. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %50'sinde (n=2) DM mevcutken, %50'sinde (n=2) DM yoktu.

Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=1) DM yoktu. Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler fibrozisi ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Pankreas kuyruk bölgesi interlobüler hafif fibrozisi olan hastaların %62.50'sinde (n=5) %5'in altında karaciğer makroveziküler steatozu, %25'inde (n=2) %5-33 arasında karaciğer steatozu, %12.65'inde (n=1) %66 üzeri karaciğer steatozu vardı. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %33.33'ünde (n=2) %5'in altında karaciğer steatozu, %33.33'ünde (n=2) %5-33 arasında karaciğer steatozu, %33.33'ünde (n=2) %34-66 arasında karaciğer steatozu vardı. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=1) %5'in altında karaciğer steatozu vardı. Pankreas kuyruk bölgesi interlobüler fibrozisi ile karaciğer steatozu arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler hafif fibrozisi olan hastaların %54.50'sinde (n=6) %5'in altında karaciğer steatozu mevcutken, %27.30'unda (n=3) %5-33 arasında karaciğer steatozu, %9.10'unda (n=1) %34-66 arasında, %9.10'unda (n=1) %66 üzeri karaciğer steatozu vardı. Orta derecede fibrozisi olan hastaların %50'sinde (n=2) %5'in altında, %25'inde (n=1) %5-33 arasında, %25'inde (n=1) %34-66 arası karaciğer steatozu vardı. Şiddetli fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=1) %5'in altında karaciğer steatozu vardı. Pankreas kuyruk bölgesi intralobüler fibrozisi ile karaciğer steatozu arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 22. Karaciğer fibrozisinin cinsiyet, yaş, VKİ ve diyabet ile karşılaştırılması

	Evre 0	Evre 1a	Sonuç
Cinsiyet			
Erkek	13 (%81.20)	4 (%100)	p=0.491
Kadın	3 (%18.80)	0 (%0)	
Yaş			
<60	8 (%50)	3 (%75)	p=0.591
≥60	8 (%50)	1 (%25)	
VKİ			
<25	5 (%31.20)	0 (%0)	*p=0.024
25-29	4 (%25)	4 (%100)	
≥30	7 (%43.80)	0 (%0)	
DM			
Var	4 (%25)	0 (%0)	p=0.538
Yok	12 (%75)	4 (%100)	

*p<0.05 önemli

Çalışmaya alınan hastaların %80'inde (n=16) karaciğer fibrozisi saptanmazken, %30 hastada (n=4) evre 1a hafif zon 3 perisinüzoidal fibrozis saptandı. Evre 0 hastaların %81.20'sini (n=13) erkek, %18.80'ini (n=3) kadın cinsiyet oluşturdu. Evre 1a olan hastaların %100'ü (n=4) erkek cinsiyette bulundu. Karaciğer fibrozis evreleri ile cinsiyet arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Evre 0 hastalarının %50'si (n=8) 60 yaş altında, %50'si (n=8) 60 yaş ve üzerinde bulundu. Evre 1a hastaların %75'i (n=3) 60 yaş altında, %25'i (n=1) 60 yaş ve üzerinde bulundu. Karaciğer fibrozis evreleri ile yaş arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05)

Evre 0 karaciğer fibrozisi olan hastaların %31.20'sinde (n=5) VKİ 25'in altında, %25'inde (n=4) VKİ 25-29 arasında, %43.80'inde (n=7) VKİ 30 ve üzerinde bulundu. Evre 1a hafif karaciğer fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=4) VKİ 25-29 arasında bulundu. Karaciğer fibrozisi evreleri ile VKİ arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Karaciğer evre 0 fibrozis olan hastaların %25'inde (n=4) DM mevcutken, %75'inde (n=12) DM yoktu. Evre 1a hafif fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=4) DM yoktu. Karaciğer fibrozisi evreleri ile DM arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 23. Karaciğer fibrozisinin pankreas baş bölgesi steatozu ile karşılaştırılması

	Evre 0	Evre 1a	Sonuç
Pankreas baş			
İnterlobüller			
%8-14 steatoz	8 (%57.10)	1 (%25)	p=0.366
%15-25 steatoz	5 (%35.70)	3 (%75)	
%26-50 steatoz	1 (%7.20)	0 (%0)	
İntralobüller			
%0-7 steatoz	3 (%21.40)	1 (%25)	p=0.771
%8-14 steatoz	6 (%42.90)	2 (%50)	
%15-25 steatoz	2 (%14.30)	1 (%25)	
%26-50 steatoz	3 (%21.40)	0 (%0)	
Total			
%8-14 steatoz	7 (%50)	3 (%75)	p=0.598
%15-25 steatoz	5 (%35.70)	1 (%25)	
%26-50 steatoz	2 (%14.30)	0 (%0)	

* $p<0.05$ önemli

Karaciğer evre 0 fibrozisi olan hastaların %57.10'unda (n=8) %8-14 arası, %35.70'inde (n=5) %15-25 arası, %7.20'sinde (n=1) %26-50 arası pankreas baş interlobüller steatoz mevcuttu. Evre 1a fibrozisi olan hastaların %25'inde (n=1) %8-14 arası, %75'inde (n=3) %15-25 arası pankreas baş interlobüller steatoz mevcuttu. Karaciğer fibrozisi evreleri ile pankreas baş interlobüller steatoz dereceleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Karaciğer evre 0 fibrozisi olan hastaların %21.40'ında (n=3) %0-7 arası, %42.90'ında (n=6) %8-14 arası, %14.30'unda (n=2) %15-25 arası, %21.40'ında (n=3) %26-50 arası pankreas baş intralobüller steatoz mevcuttu. Evre 1a fibrozisi olan hastaların %25'inde (n=1) %0-7 arası, %50'sinde (n=2) %8-14 arası, %25'inde (n=1)

%15-25 arası pankreas baş intralobüler steatoz mevcuttu. Karaciğer fibrozisi evreleri ile pankreas baş intralobüler steatoz dereceleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Karaciğer evre 0 fibrozisi olan hastaların %50'sinde ($n=7$) %8-14 arası, %35.70'inde ($n=5$) %15-25 arası, %14.30'unda ($n=2$) %26-50 arası pankreas baş total steatozu mevcuttu. Evre 1a hafif fibrozisi olan hastaların %75'inde ($n=3$) %8-14 arası, %25'inde ($n=1$) %15-25 arası pankreas baş total steatoz mevcuttu. Karaciğer fibrozis evreleri ile pankreas baş total steatoz dereceleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 24. Karaciğer fibrozisinin pankreas gövde bölgesi steatozu ile karşılaştırılması

	Evre 0	Evre 1a	Sonuç
Pankreas gövde			
İnterlobüler			
%0-7 steatoz	1 (%7.10)	0 (%0)	p=0.283
%8-14 steatoz	8 (%57.10)	0 (%0)	
%15-25 steatoz	4 (%28.70)	2 (%100)	
%26-50 steatoz	1 (%7.10)	0 (%0)	
İntralobüler			
%0-7 steatoz	2 (%14.30)	0 (%0)	p=0.620
%8-14 steatoz	7 (%50)	2 (%100)	
%15-25 steatoz	3 (%21.40)	0 (%0)	
%26-50 steatoz	2 (%14.30)	0 (%0)	
Total			
%8-14 steatoz	6 (%42.90)	1 (%50)	p=0.849
%15-25 steatoz	6 (%42.90)	1 (%50)	
%26-50 steatoz	2 (%14.20)	0 (%0)	

* $p<0.05$ önemli

Karaciğer evre 0 fibrozisi olan hastaların %7.10'unda ($n=1$) %0-7 arası, %57.10'unda ($n=8$) %8-14 arası, %28.70'inde ($n=4$) %15-25 arası, %7.10'unda ($n=1$) %26-50 arası pankreas gövde interlobüler steatoz mevcuttu. Evre 1a fibrozisi olan

hastaların %100'ünde (n=2) %15-25 arası pankreas gövde interlobüler steatozu mevcuttu. Karaciğer fibrozisi evreleri ile pankreas gövde interlobüler steatoz dereceleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Karaciğer evre 0 fibrozisi olan hastaların %14.30'unda (n=2) %0-7 arası, %50'sinde (n=7) %8-14 arası, %21.40'ında (n=3) %15-25 arası, %14.30'unda (n=3) %26-50 arası pankreas gövde intralobüler steatoz mevcuttu. Evre 1a fibrozisi olan hastaların %100'ünde (n=2) %8-14 arası pankreas gövde intralobüler steatoz mevcuttu. Karaciğer fibrozisi evreleri ile pankreas gövde intralobüler steatoz dereceleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Karaciğer evre 0 fibrozisi olan hastaların %42.90'ında (n=6) %8-14 arası, %42.90'ında (n=6) %15-25 arası, %14.20'sinde (n=2) %26-50 arası pankreas gövde total steatozu mevcuttu. Evre 1a hafif fibrozisi olan hastaların %50'sinde (n=1) %8-14 arası, %50'sinde (n=1) %15-25 arası pankreas gövde total steatozu mevcuttu. Karaciğer fibrozis evreleri ile pankreas gövde total steatoz dereceleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 25. Karaciğer fibrozisinin pankreas kuyruk bölgesi steatozu ile karşılaştırılması

	Evre 0	Evre 1a	Sonuç
Pankreas kuyruk			
İnterlobüller			
%8-14 steatoz	7 (%50)	1 (%33.30)	
%15-25 steatoz	3 (%21.40)	2 (%66.70)	p=0.256
%26-50 steatoz	4 (%28.60)	0 (%0)	
İntralobüller			
%8-14 steatoz	7 (%50)	1 (%33.30)	
%15-25 steatoz	4 (%28.60)	2 (%66.70)	p=0.406
%26-50 steatoz	3 (%21.40)	0 (%0)	
Total			
%8-14 steatoz	6 (%42.90)	1 (%33.30)	
%15-25 steatoz	6 (%42.90)	2 (%66.70)	p=0.849
%26-50 steatoz	2 (%14.20)	0 (%0)	
*p<0.05 önemli			

Karaciğer evre 0 fibrozisi olan hastaların %50'sinde (n=7) %8-14 arası, %21.40'ında (n=3) %15-25 arası, %28.60'ında (n=4) %26-50 arası pankreas kuyruk bölgesi interlobüler steatozu mevcuttu. Evre 1a fibrozisi olan hastaların %33.30'unda (n=1) %8-14 arası, %66.70'inde (n=2) %15-25 arası pankreas kuyruk bölgesi interlobüler steatozu mevcuttu. Karaciğer fibrozisi evreleri ile pankreas kuyruk bölgesi steatoz dereceleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Karaciğer evre 0 fibrozisi olan hastaların %50'sinde (n=7) %8-14 arası, %28.60'ında (n=4) %15-25 arası, %21.40'ında (n=3) %26-50 arası pankreas kuyruk bölgesi intralobüler steatoz mevcuttu. Evre 1a fibrozisi olan hastaların %33.30'unda (n=1) %8-14 arası, %66.70'inde (n=2) %15-25 arası pankreas kuyruk bölgesi intralobüler steatoz mevcuttu. Karaciğer fibrozisi evreleri ile pankreas kuyruk bölgesi intralobüler steatoz dereceleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Karaciğer evre 0 fibrozisi olan hastaların %42.90'ında (n=6) %8-14 arası, %42.90'ında (n=6) %15-25 arası, %14.20'sinde (n=2) %26-50 arası pankreas kuyruk

bölgesi total steatozu mevcuttu. Evre 1a hafif fibrozisi olan hastaların %33.30'unda (n=1) %8-14 arası, %66.70'inde (n=2) %15-25 arası pankreas kuyruk total steatozu mevcuttu. Karaciğer fibrozis evreleri ile pankreas kuyruk bölgesi total steatoz dereceleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).



5. TARTIŞMA

Dünya çapında obezitenin yaygınlaşması ile NAFLD prevalansında artış olduğu görülmektedir. NAFLD'nin dünyada küresel prevalansının %25 olduğu tahmin edilmekte ve prevalansının diyabetes mellitus, obezite ve metabolik sendrom ile paralel şekilde arttığı gözlenmektedir. NASH tanısı için karaciğer biyopsisinin gerekli olmasından dolayı prevalans çalışmaları az sayıda olmuş olup biyopsi yapılan hastaların %1-%9'unda NASH tespit edilmiştir. Pankreas steatozu prevalansı ile ilgili az sayıda yapılmış çalışma mevcuttur. Asya popülasyonunda yapılan bir çalışmada pankreas steatozunun prevalansının %16-35 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Pankreas steatozunun metabolik sendrom parametreleri, diyabet ve yaş ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Fernandes ve arkadaşları 2005-2010 yılları arasında otopsi yapılan 2 ile 19 yaş arasındaki 582 hastada NAFLD prevalansını ve ciddiyetini değerlendirmişlerdir. 582 vakanın 26'sında (%4,5) NAFLD tespit edilmiştir. Aşırı kilolu ve obez bireylerde NAFLD prevalansı %9 olarak bulunmuştur. Çoklu regresyon analizinde vücut kitle indeksi ile NAFLD arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. NASH hastaların %1.7 sinde saptanmıştır. Obez grupta NASH görülme oranı anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuştur (94). Schwimmer ve arkadaşları 742 otopsi yapılmış çocuğun verilerini retrospektif olarak incelemişlerdir. 742 vakanın 97'sinde (%13) yağlı karaciğer tespit edilmiştir. Hepatosteatoz saptanan olguların anlamlı şekilde yaş olarak daha büyük olduğu saptanmıştır. Hepatosteatoz erkek deneklerde anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Hepatosteatozu olmayanlara göre hepatosteatozu olanlar anlamlı olacak şekilde daha fazla vücut kitle indeksine sahip bulundu. Hepatosteatoza sahip olan vakaların %23'ünde (22 vakada) steatohepatit gözlenmiştir. Yaş, cinsiyet, ırk ve etnik köken için standardizasyon yapıldıktan sonra 2-19 yaş aralığındaki çocuklarda hepatosteatoz prevalansı %9,6 olarak bulunmuştur. Obez çocukların %38'inde hepatosteatoz saptanmıştır (95). Yüksel ve arkadaşları 2-20 yaş arasındaki otopsi yapılan 340 hastanın kayıtlarını retrospektif olarak incelemiştir. Hastaların 10'u yetersiz veri olması nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır. 330 hastanın 264'ü normal kiloda, 66'sı obez grubunda çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalar arasında yağlı karaciğer prevalansı %6 olarak bulunmuştur. NAFLD prevalansı obez hasta grubunda (%10.6) normal ağırlıkta olan (%4.9) gruba göre anlamlı olarak daha yüksek

bulunmuştur. Yağlı karaciğer prevalansı yaş ile birlikte artmış olarak bulunmuştur (96). Zois ve arkadaşları 2006-2008 yılları arasında otopsi yapılan 3-94 yaş aralığında 498 hastanın karaciğer biyopsisini histolojik olarak incelemişlerdir. Hastaların %28.90'ında (144 hastada) normal karaciğer histolojisi, %31.30'unda (156 hastada) hepatosteatoz, %39.80'inde (198 hastada) steatohepatit saptanmıştır. Hepatosteatozu olan grupta hastaların 112'sinde (%72) karaciğerde steatoz oranı %33'ün altında saptanmışken, 28 hastada (%18) steatoz oranı %33 ile %66 arasında ve 16 hastada (%10) %66'nın üzerinde steatoz oranı saptanmıştır (97). Rorat ve arkadaşları 2000-2009 yılları arasında otopsi yapılan 1 aydan 18 yaşına kadar olan 342 hastanın verilerini retrospektif olarak incelemiştir. 342 çocuğun 18'inde (%5.3) steatoz saptanmış olup sadece 1 hastada (%0.3) NASH saptanmıştır. Hepatosteatozu olan çocukların %55.60'ında obezite gözlenmiştir (98). Wanless ve Lentz alkol kullanımı olmayan 351 hastada steatoz, steatohepatit ve fibrozis ile ilişkili risk faktörlerini incelemiştir. Steatoz prevalansı ve şiddeti obezite derecesi ile orantılı şekilde artmış olarak bulunmuştur. 351 hastanın 22'sinde steatohepatit saptanmıştır. Steatohepatit obezite derecesi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Zayıf hastaların %2,70'inde, obez hastaların %18,50'sinde steatohepatit saptanmıştır. Diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre steatohepatit görülme olasılığı anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur. Belirgin obez hastaların %13.80'inde ve zayıf hastaların % 6.60'ında şiddetli fibrozis saptanırken, bu fark büyük ölçüde obez gruplarda diyabet prevalansının yüksek olması ile açıklanmıştır (99).

Çalışmamızda yakınlarından onam alınan 21 hastanın karaciğer ve pankreas dokusu histopatolojik olarak incelenmiştir. 1 hastada evre 4 fibrozis (siroz) tespit edilmesinden dolayı geçmiş sağlık verileri incelendiğinde hepatit C tanısı olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda 20 hastanın karaciğer ve pankreas dokuları steatoz ve fibrozis açısından değerlendirilmiştir. Çalışmamızda 20 hastanın %55'inde (n=11) %5'in altında karaciğer steatozu, %45'inde (n=9) %5 ve üzeri karaciğer steatozu saptanmıştır. NAFLD tespit edilen hastaların %55.55'inde (n=5) %5-33 arası karaciğer steatozu, %33.33'ünde (n=3) %34-66 arası karaciğer steatozu, %11.12'sinde (n=1) %66'nın üzerinde karaciğer steatozu saptandı. Hastalarda karaciğerin histopatolojik bulguları NASH açısından NAFLD aktivite skoru ile değerlendirildiğinde NASH hastalarımızda görülmemiştir. NAFLD tespit edilen

hastalarımızın %11.12'sinde VKİ 25'in altında, %66.66'sında VKİ 25-29 arasında, %22.22'sinde VKİ 30 ve üzerinde bulundu. Çalışmamızda karaciğer steatoz evreleri ile cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Olsen 394 otopsi hastası verileri ile yaptığı çalışmada pankreas lipomatozis derecelerinin yaş ve obezite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur (100). Ye Bi ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada non alkolik yağlı pankreas hastalığını (NAFPD) belirgin bir şekilde artmış metabolik sendrom, hipertansiyon, NAFLD, diyabet ve obezite riski ile ilişkili bulmuşlardır. Non alkolik yağlı pankreas hastalığı ile hiperlipidemi arasında ilişki anlamlı bulunmamıştır (101). Wan-Chen Wu ve arkadaşları 557 hastada yaptıkları çalışmada 72 hastaya (30 erkek 42 kadın) ultrasonografik olarak pankreas yağlanması tanısı koymuşlardır. 485 hasta normal pankreasa sahipti. Pankreas yağlanması olan hastalar normal pankreasa sahip hastalar ile karşılaştırıldığında pankreas yağlanması olan grupta her iki cinsiyette de anlamlı olarak daha yüksek ortalama yaş, vücut kitle indeksi ve bel çevresi saptanmıştır. Bu çalışmada yağlı pankreasın metabolik sendrom parametreleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (102). Weng ve arkadaşları Çin'de yaptıkları 4418 yetişkin hastada non alkolik yağlı pankreas hastalığının (NAFPD) prevalansını ve ilişkili risk faktörlerini değerlendirmiştir. 488 hastada ultrasonografik olarak NAFPD saptanmış ve genel NAFPD prevalansını %11.05 olarak bulmuşlardır. 55 yaşın altındaki hastalarda NAFPD prevalansının erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu, ancak kadınlarda prevalansın 55 yaşından sonra arttığını, 55 yaşın üzerinde ise her iki cinsiyet arasında prevalansta anlamlı bir farklılık olmadığını tespit etmişlerdir. NAFPD hastalarında NAFPD olmayan gruba göre yaş anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. NAFPD prevalansı yaş ile birlikte artmıştır. NAFPD hastalarında NAFLD'lı ve tip 2 diyabetli hasta sayısı NAFPD olmayan hasta grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. NAFLD ve tip 2 diyabet pankreas yağlanmasının derecesi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Tek değişkenli analizde VKİ, yaş, insülin direnci, trigliserit NAFPD'lı hasta grubunda anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (103). Juliyanti Fu ve arkadaşları 171 tip 2 diyabetli hastada NAFPD prevalansını ve ilişkili faktörlerini araştırmışlardır. 171 tip 2 diyabetli hastanın %48.50'sinde (n=83) NAFPD saptamışlardır. NAFPD prevalansının yaş ile birlikte artmış olarak bulmuşlardır. 53 hastada hem NAFPD hemde NAFLD saptamışlardır.

İki değişkenli analizde NAFPD hastalarında NAFPD'ı olmayan hastalara göre NAFLD ve hipertrigliseridemi arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Çok değişkenli analizde ileri yaş, NAFLD ve hipertrigliseridemi tip 2 diyabetli NAFPD hastalarında anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmada tip 2 diyabetli NAFPD hastalarında cinsiyetler arasında ve hipertansiyonda anlamlı ilişki gözlenmemiştir (104). Choi ve arkadaşları 284 hastada yaptıkları çalışmada endoskopik ultrasonografi ile teşhis edilen hiperekojenik pankreas ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmişlerdir. Tek değişkenli analizde 60 yaşın üzerinde olmak, obezite (vücut kitle indeksinin 25 kg/m^2 'nin üzerinde olması), hepatosteatoz, diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi anlamlı olarak hiperekojenik pankreas ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli analizde hepatosteatoz, erkek cinsiyet, 60 yaşın üzerinde olmak ve hipertansiyon hiperekojenik pankreas ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada abdominal bilgisayarlı tomografi ile ölçülen visseral yağ dokusu artışı hiperekojenik pankreas için risk faktörü olarak ilişkilendirilmiştir (105). Al Haddad ve arkadaşları endoskopik ultrasonografi ile tanı konulmuş hiperekojen pankreası olan hastalarda vücut kitle indeksi, hepatosteatoz ve diğer metabolik risk faktörlerinin hiperekojen pankreas ile ilişkisini incelemişlerdir. Hiperekojen pankreası olan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama vücut kitle indeksleri daha yüksek bulundu. Hiperekojen pankreası olan grupta %57 karaciğer steatozu tespit edilirken sağlıklı grupta %5 oranında karaciğer steatozu tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizde VKİ, hepatosteatoz kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperekojenik pankreas varlığı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Hepatosteatoz hiperekojenik pankreas için en yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (106). Sepe ve arkadaşları endoskopik ultrasonografi ile pankreas ekojenitesi değerlendirilen 230 hastada pankreas steatoz ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmişlerdir. 230 hastanın %27.80'ında (n=64) yağlı pankreas saptanmıştır. Tek değişkenli analizde artmış VKİ, hepatosteatoz, hiperlipidemi ve metabolik sendrom yağlı pankreas ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Obez hastalarda (vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olanlar) obez olmayan hastalara göre yağlı pankreas olasılığının 2,5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Pankreas steatozu olan hastaların %42.2 sinde yağlı karaciğer mevcuttur. Çok değişkenli analizde artmış VKİ ve hepatosteatoz pankreas steatozu ile ilişkili bulunmuştur (107).

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak otopsi yapılan 20 hastanın pankreas dokuları baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç farklı yerden alındı ve sonrasında histopatolojik olarak değerlendirildi. Pankreas yağlanması için kanıta dayalı histolojik skorlama sistemi olmadığından pankreas yağlanma oranları %0-7 arasında olanlar, %8-14 arasında olanlar, %15-25 arasında olanlar, %26-50 arasında olanlar, %51 ve üzeri olanlar şeklinde 5 ayrı gruba ayrıldı ve interlobüller, intralobüller, total steatoz olarak değerlendirildi. Yapılan çalışmalarda metabolik sendrom, yaş, diyabetes mellitus ve vücut kitle indeksi pankreas yağlanması ile ilişkili bulunmuştur. Yaptığımız çalışmamızda pankreas baş ve gövde bölgesinden alınan dokulardaki steatoz dereceleri (interlobüller, intralobüller ve total steatoz) cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, diyabetes mellitus ve NAFLD ile karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$). Pankreas kuyruk bölgesinde interlobüller, intralobüller ve total steatoz dereceleri ile cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi ve NAFLD karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı ilişki gözlenmedi ($p>0.05$). Bunun nedeni çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde metabolik sendromla yakın ilişkisi bulunan NASH bulunmaması olabilir. Diğer çalışmalarda pankreas steatozu ile diyabet arasındaki ilişki bizim çalışmamızda pankreas kuyruk bölgesinde interlobüller steatoz ile diyabet arasında anlamlı şekilde gözlenmiştir ($p<0.05$). Pankreas kuyruk bölgesinde intralobüller ve total steatoz dereceleri ile diyabet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu veriler DM'de pankreatik steatozun tutulum yeri tercihi açısından anlamlıdır ve literatürde bu konuda herhangi bir veri yer almamaktadır.

Lesmana ve arkadaşları 1054 sağlıklı 18 yaşından büyük hastada kesitsel çalışma yaparak NAFLD varlığını ve ilişkili risk faktörlerini araştırmışlardır. 153 hastada pankreas ultrasonografik olarak görüntülemeyince çalışma dışı bırakılmış ve kalan 901 hastanın %35'inde (315 hastada) pankreas steatozu saptanmıştır. Pankreas yağlanması erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık kan şekerinin $>100\text{mg/dl}$ olması, yüksek trigliserit ve yüksek LDL kolesterol seviyeleri ve düşük HDL kolesterol düzeyleri ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. 901 hastanın 232'sinde (%25.7) hem pankreas yağlanması hem de NAFLD mevcuttu. Pankreas steatozu ile NAFLD arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Tip 2 diyabete sahip olan hastaların %50'sinde pankreas steatozu saptanmış olup, tip 2 diyabet ile pankreas yağlanması anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (108). Oliveira Andrade ve

arkadaşları ultrasonografik olarak pankreas steatozu ve NAFLD arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 576 hasta katılmış ve retrospektif olarak incelenmiştir. Ultrasonografi bulgularına göre 243 hastaya pankreas steatozu tanısı, 245 hastaya NAFLD tanısı kondu. Erkek cinsiyet ile pankreas steatozu arasında ve kadın cinsiyet ile NAFLD arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ultrasonografi bulguları normal olan hastalara kıyasla pankreas steatozu ve NAFLD hastaları daha yüksek ortalama yaş ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Hafif pankreas steatozu derecesi ile hafif NAFLD derecesi arasında, orta pankreas steatozu derecesi ile orta ve şiddetli NAFLD derecesi arasında, şiddetli pankreas steatozu ile orta ve şiddetli NAFLD derecesi arasında anlamlı şekilde ilişki bulunmuştur. Bu çalışma pankreastaki yağ birikimi ile NAFLD arasında anlamlı şekilde ilişki olduğunu göstermiştir (109). Yukarıdaki çalışmalarda steatoz değerlendirilmesi için genelde USG kullanıldığı görülmüştür. Ancak en değerli tanı yöntemi her zaman için biyopsidir. Kombine karaciğer ve pankreas biyopsi verileri çalışmamızda otopsi ile araştırılmıştır. Van Geenen ve arkadaşları 18 yaş ve üstü 80 hastada (42'si erkek, 38'i kadın) otopsi serilerinde retrospektif olarak yaptıkları NAFLD ve pankreas steatozu arasındaki ilişkiye odaklanan ilk histopatolojik çalışmada pankreatik interlobüler yağ, karaciğer makroveziküler yağlanma ve NAFLD aktivite skoru arasında anlamlı ilişkiler bulmuştur. Aynı çalışmada total pankreatik yağ, karaciğer makroveziküler yağ ve NAFLD aktivite skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. NASH'in histolojik özellikleri olan hepatosit balonlaşması ve lobüler inflamasyon ile pankreas yağlanması ilişkisiz bulunmuştur. VKİ karaciğer makroveziküler yağ, pankreas total yağ ve NAFLD aktivite skoru ile anlamlı olarak ilişkili olarak bulundu. VKİ ile hepatosit balonlaşması ve lobüler inflamasyon arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. VKİ ile pankreas yağlanması arasında anlamlı ilişki bulundu. Çok değişkenli analizde düzeltilmiş VKİ ile pankreas ve karaciğer yağlanması arasında ilişki gözlenmemiştir (86). Yaptığımız çalışma Van Geenen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma gibi otopsi serisinde eş zamanlı pankreas ve karaciğer dokularının alınmasını içeriyordu. Van geenen'in çalışmasında pankreasın hangi bölgesinden biyopsi alındığına dair bir bilgi yoktu. Çalışmamızda pankreas yağlanması baş, gövde ve kuyruk bölgesi olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Pankreas baş, gövde ve kuyruk interlobüler, intralobüler ve total steatoz dereceleri karaciğer steatoz dereceleri ile karşılaştırıldığında aralarında

anlamli iliŒki gözlenmedi ($p>0.05$). YaŒ, vücut kitle indeksi, cinsiyet ile hepatosteatoz ve pankreas steatozu dereceleri arasında anlamli iliŒki gözlenmemiŒtir ($p>0.05$). ÇalıŒmamızda diğer pankreas bölgelerine karŒın pankreas gövde bölgesi interlobüler steatoz derecesi ile diyabetes mellitus arasında anlamli iliŒki saptanması ($p<0.05$) diyabetik hastalarda pankreatik steatozun tutulum yeri açısından anlamli olabileceğini düŒündürmektedir.

Rosenblatt ve arkadaşları biyopsi ile kanıtlanmış 104 NAFLD'lı hastayı ultasonografik olarak değerlendirmiş ve NAFLD ile NASH ve karaciğer fibrozisi arasındaki iliŒkiyi incelemiŒlerdir. USG ile pankreas gradelemesinde grade 2 ve 3 pankreas yağlanması olan hastalarda artmış NASH riski mevcuttu. Eğilim skoru eŒleŒtirme analizi ile NAFLD ve ileri karaciğer fibrozisi anlamli Œekilde iliŒkili bulunmuŒtur (110). Della Corte ve arkadaşları NAFLD'lı 121 çocuğu ultrasonografik olarak incelemiŒ ve 58 ocukta NAFLD, 63 ocukta normal pankreas saptanmıŒtır. 121 çocuktan ultrasonografik olarak en az evre 2 karaciğer steatozu olan 67 çocuğa karaciğer biyopsisi yapılmıŒtır. Pankreas yağlanması olan hastalarda, pankreas yağlanması olmayanlara göre karaciğer fibrozisi daha yüksek saptanmıŒtır (111). Patel ve arkadaşları biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD'ı olan 24'ü erkek 19'u kadın toplam 43 yetiŒkin hastada yaptıkları alıŒmada NAFLD aktivite skoru ve karaciğer fibrozisi ile MR görüntüleme ölçülen pankreas yağı arasındaki iliŒkiyi değerlendirmişlerdir. MR ile ölçülen pankreas yağı NAFLD'lı hasta kohortunda VKİ ve yaŒ ile anlamli korelasyon göstermemiŒtir. MR ile saptanan pankreas yağ içeriği histolojik olarak hepatosteatoz derecesi arttıkça önemli ölçüde artmıŒtır. Karaciğer histolojisinde fibrozisi olmayan hastalarda fibrozisi olan hastalara göre pankreas yağ oranının anlamli derecede yüksek olduğu saptanmıŒtır. Pankreas yağ oranı ile yaŒ, VKi ve diyabet arasında anlamli iliŒki gözlenmemiŒtir (112). ÇalıŒmamızda karaciğer dokusu histopatolojik incelendiğinde %80.00 (n=16) hastada evre 0 fibrozis, %20.00 (n=4) hastada evre 1a hafif zon 3 perisinüzoidal fibrozis saptandı. Karaciğer fibrozisi evreleri ile vücut kitle indeksi arasında anlamli iliŒki gözlendi ($p<0.05$). Karaciğer fibrozisi ile yaŒ, cinsiyet ve diyabet karŒılaŒtırıldıđında anlamli iliŒki gözlenmedi ($p>0.05$). ÇalıŒmamızda karaciğer fibrozisi ile pankreas baŒ, gövde, kuyruk interlobüler, intralobüler ve total steatozu ayrı ayrı değerlendirildi. Karaciğer fibrozisi ile pankreas steatoz dereceleri arasında anlamli iliŒki gözlenmedi ($p>0.05$). ÇalıŒmamızda pankreas

baş ve kuyruk bölgesi fibrozis dereceleri ile cinsiyet, yaş, VKİ, diyabet ve NAFLD arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$). Pankreas gövde fibrozis dereceleri ile yaş, VKİ ve NAFLD arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Pankreas gövde bölgesi intralobüler fibrozis derecesi ile kadın cinsiyet arasında, interlobüler fibrozis ile diyabet arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda NAFLD prevalansı %45.00 (n=9) olarak bulunmuştur. Hastalarımızın karaciğeri histopatolojik incelendiğinde NASH vakası saptanmamıştır. Karaciğer fibrozisi yönünden inceleme yapıldığında %80.00 (n=16) hastada fibrozis saptanmamıştır. Hastaların %20.00'sında (n=4) evre 1a hafif zon 3 perisinüzoidal fibrozis saptanmıştır.

2. Karaciğer steatoz dereceleri ile yaş, cinsiyet, VKİ, diyabet ve pankreas steatoz dereceleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Pankreas baş ve gövde bölgesinde steatoz dereceleri ile cinsiyet, yaş, VKİ, diyabet ve NAFLD arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Pankreas kuyruk bölgesi steatoz dereceleri ile yaş, cinsiyet, VKİ ve NAFLD arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

3. Pankreas kuyruk bölgesi steatoz dereceleri ile diyabet arasında ilişki anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

4. Karaciğer fibrozis evreleri ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Yaş, cinsiyet, diyabet ve pankreas steatoz dereceleri ile karaciğer fibrozisi karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

5. Pankreas baş ve kuyruk bölgesi fibrozis dereceleri ile cinsiyet, yaş, VKİ, diyabet ve NAFLD arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$).

6. Metabolik sendromu olan hastalarda pankreasta nelerin olup bittiği tam bilinmeyen karanlık bir konudur. Çalışmamızda otopsi yapılan hastalarda hem karaciğer hem de pankreas dokusundan örnek alındığı için değerlidir. Literatürdeki otopsi çalışmalarından farklı olarak pankreasın baş, gövde ve kuyruk kesimlerinden ayrı ayrı biyopsi alınması çalışmamızı literatürdeki diğer tüm çalışmalardan farklı kılmaktadır. Çalışmamızda pankreas gövde bölgesi interlobüler fibrozis derecesi ile diyabet arasında, intralobüler fibrozis derecesi ile kadın cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Bu da pankreasda bölgesel olarak fibrozis açısından DM ve cinsiyete bağlı farklılıklar olabileceğini göstermektedir.

7. Literatürde NAFLD ve pankreas steatozu arasında anlamlı ilişki gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda vakaların hiçbirinde NASH saptanmadı. Ancak mevcut karaciğerdeki steatoz ve fibrozis ile de pankreastaki steatozun paralel

seyretmediğini saptadık. Bu da en azından NASH olarak değil de yalnızca karaciğerde steatoz aşamasındayken; karaciğer ve pankreas yağlanması için farklı yolların araştırılması gerektiğini gösterebilir. Bunun bir diğer nedeni de vaka sayısının kısıtlı olması olabilir. Gelecekte NAFLD'ın kronik karaciğer hastalığının en sık sebebi olması beklenmekte olup bu konu ile ilgili daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. J L, Tr V, Db M, Bj O. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980 Jul;55(7):434-8.
2. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov;13(12):2062-70.
3. Acay A. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Medikal Tedavi Vol. 16, *Kocatepe Tıp Dergisi* 16: 67-76/ 2015.
4. Yu Y, Cai J, She Z, Li H, Yu Y, Cai J, et al. Insights into the Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutics of Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. *Adv Sci (Weinh).* 2019 Feb 20; 6(4): 1801585.
5. Shiva Kumar K, Malet PF. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clinic Proceedings* 75(7):733-9 · August 2000.
6. van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav.* 2008 May 23;94(2):231-41.
7. Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. *Gastroenterol Res.* 2016 Dec;9(6):87-91.
8. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol.* 2016 Sep 14;22(34):7660-75.
9. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2002 Mar;34(3):255-62.
10. Pan J-J, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014;6(5):274-83.
11. Braşov T, Nedelcu L, Sporea I, Popescu A, Dumitraşcu D, Brisc C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2018;27:439-48.

12. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11-20.
13. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73-84.
14. Abd El-Kader SM, Salah EM, Ashmawy E-D, Shehab M Abd El-Kader, Eman M Salah El-Den Ashmawy. *World J Hepatol*. 2015 Apr 28; 7(6): 846–858.
15. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Aug 1;34(3):274–85.
16. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2002 May;122(6):1649-57.
17. Basaranoglu M, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Gastroenterology & Hepatology*. 2006 Apr; 2(4): 282–291.
18. James OFW, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol*. 1998;29:495–501.
19. Lomonaco R, Chen J, Cusi K. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011 Oct; 2(5): 211–225.
20. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*. 1997 Jan 15;126(2):137-45.
21. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Review Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010 Feb;103(2):71-83.
22. Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Bertocchini L, Baroni MG, Vespasiani-Gentilucci U, et al Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J*

- Gastroenterol. 2017;23:3407–17.
23. Pessayre D, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondrial injury in steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Nov 1;16(11):1095–105.
 24. Adams BW. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Publ Gr.* 2011;7:456–65.
 25. Liu W, Baker RD, Bhatia T, Lixin Zhu, Baker SS. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Mol Life Sci.* 2016 May;73(10):1969-87.
 26. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004 Jul;114(2):147-52.
 27. Jansen PLM. Non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Nov 1;16(11):1079–85.
 28. Mavrogiannaki AN, Migdalis IN. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Newer Data. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:450639.
 29. Mehta K, Van Thiel DH, Mobarhan S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and the Role of Antioxidants. *Nutr Rev.* 2002 Sep;60(9):289-93.
 30. Çolak Y. Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Ve Steatohepatit. *İstanbul tıp fakültesi dergisi* 2010 73;3: 85-91.
 31. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am Fam Physician.* 2006 Jun 1;73(11):1961-8.
 32. Stengel JZ, Harrison SA. Nonalcoholic Steatohepatitis: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2006 Jun;2(6):440-449.
 33. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec;28:64–70.
 34. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, Diagnosis, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Aug;10(8):837-58.

35. Shifflet A, Wu GY. Non-alcoholic Steatohepatitis: An Overview Vol. 108, Journal of the Formosan Medical Association. 2009 Jan;108(1):4-12.
36. Lee DH. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification. Clin Mol Hepatol. 2017;23(4):290–301.
37. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014;20(23):7392-7402.
38. Esterson YB, Grimaldi GM. Radiologic Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Liver Dis. 2018 Feb;22(1):93–108.
39. Desai NK, Harney S, Raza R, Al-Ibraheemi A, Shillingford N, Mitchell PD, et al. Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients. J Pediatr. 2016;173:160–4.
40. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. J Hepatol. 2009 Sep 1;51(3):433–45.
41. Li Q, Dhyani M, Grajo JR, Sirlin C, Samir AE, Associate R. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2018;10(8):530–42.
42. Machado M V, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. Vol. 58, Journal of Hepatology. 2013 May;58(5):1007-19.
43. Lee Y-H, Cho Y, Lee B-W, Park C-Y, Lee DH, Cha B-S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Diabetes. Part I: Epidemiology and Diagnosis. Diabetes Metab J. 2019 Feb; 43(1): 31–45.
44. Iqbal U, Perumpail B, Akhtar D, Kim D, Ahmed A, Iqbal U, et al. The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Medicines. 2019 Mar 18;6(1):41.

45. Oh H, Jun DW, Saeed WK, Nguyen MH. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Sep 25;22(3):327–35.
46. He L, Deng L, Zhang Q, Guo J, Zhou J, Song W, et al. Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9729107.
47. Hadizadeh F, Faghihimani E, Adibi P. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017 May 15;8(2):11–26.
48. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):384–93.
49. Nalbantoglu I, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9026–37.
50. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Invasive versus Noninvasive. *Semin Liver Dis*. 2008 Nov;28(4):386–95.
51. Brunt EM. Nonalcoholic Steatohepatitis *Semin Liver Dis*. 2004 Feb;24(1):3–20.
52. Marchisello S, Pino A Di, Scicali R, Urbano F, Piro S, Purrello F, et al. Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 20;20(8):1948.
53. Lucas C, Lucas G, Lucas N, Krzowska-Firych J, Tomasiewicz K. A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol*. 2018;3:165–74.
54. Moctezuma-Velázquez C. Current treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol México*. 2018 Apr 1;83(2):125–33.
55. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice

- guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328–57.
56. Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Sep 1;28(5):503-22.
 57. Kim K-S, Lee B-W, Kim YJ, Lee DH, Cha B-S, Park C-Y. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Part II: Treatment Cheol-Young Park. *Diabetes Metab J*. 2019 Apr; 43(2): 127–143.
 58. Wong T, Wong RJ, Gish RG. Diagnostic and Treatment Implications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019 Feb;15(2):83-89.
 59. Banini BA, Sanyal AJ. Current and future pharmacologic treatment of nonalcoholic steatohepatitis HHS Public Access. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):134–41.
 60. Kalogirou M, Sinakos E. Treating nonalcoholic steatohepatitis with antidiabetic drugs: Will GLP-1 agonists end the struggle? *World J Hepatol*. 2018 Nov 27; 10(11): 790–794.
 61. Gawrieh S, Chalasani N. Pharmacotherapy for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2015 Aug;35(3):338-48.
 62. Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017 Jan 1;66(1):180–90.
 63. Younossi ZM, Loomba R, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, Neuschwander-Tetri BA, et al. Current and Future Therapeutic Regimens for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2018;68(1):361–71.
 64. Gyu Jun B, Jin Cheon G. The utility of ezetimibe therapy in nonalcoholic fatty liver disease. 2019;1226–3303.
 65. Flisiak-Jackiewicz M, Lebensztejn DM. Update on pathogenesis, diagnostics

- and therapy of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clin Exp Hepatol*. 2019 Mar;5(1):11-21.
66. Abenavoli L, Falalyeyeva T, Boccuto L, Tsyryuk O, Kobylak N. Obeticholic Acid: A New Era in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Oct 11;11(4):104.
 67. Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1):S65–75.
 68. Barbara M, Scott A, Alkhouri N. New insights into genetic predisposition and novel therapeutic targets for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2018 Oct;7(5):372–81.
 69. Alkhouri N, Scott A. An Update on the Pharmacological Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Beyond Lifestyle Modifications. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018 Apr;11(4):82-86.
 70. Sumida Y, Yoneda • Masashi. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018 Mar;53(3):362-376.
 71. Canbay A, Sowa J-P. l-Ornithine l-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. 2019;(1):39–44.
 72. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005 Feb;115(2):209-18.
 73. Zhang C-Y, Yuan W-G, He P, Lei J-H, Wang C-X. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48) :10512–10522.
 74. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update Gülsüm Özlem Elpek. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7260–76.
 75. Maria Pereira R, Augusto Souza dos Santos R, Leles da Costa Dias F, Martins Teixeira M, Cristina Simões Silva Regina Maria Pereira A, Cristina Simões Silva A. Renin-angiotensin system in the pathogenesis of liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2009 Jun 7; 15(21): 2579–2586.

76. Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF-beta and CTGF. *Curr Opin Rheumatol.* 2002 Nov;14(6):681–5.
77. Papastergiou V, Tsochatzis E, Burroughs AK. Non-invasive assessment of liver fibrosis. Vol. 25, *Annals of Gastroenterology.* 2012;25(3): 218–231.
78. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019 Jun;48(2):281–9.
79. Török NJ. Recent advances in the pathogenesis and diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol.* 2008 May 1;43(5):315–21.
80. Kumar R, Teo EK, How CH, Wong TY, Ang TL. A practical clinical approach to liver fibrosis. *Singapore Med J.* 2018;59(12):628–33.
81. Fallatah HI. Noninvasive Biomarkers of Liver Fibrosis: An Overview. *Adv Hepatol.* 2014 Apr 15;2014:1–15.
82. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut.* 2015 May;64(5):830-41.
83. Yeuk-Ki Cheng J, Lai-Hung Wong G. Advances in the diagnosis and treatment of liver fibrosis. *Hepatoma Res* 2017;3:156-69.
84. Altamirano-Barrera A, Barranco-Fragoso B, Méndez-Sánchez N. Management Strategies for Liver Fibrosis CONCISE REVIEW. 2017;16(1):48–56.
85. Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 14;20(10):2515–32.
86. van Geenen E-JM, Smits MM, Schreuder TCMA, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Related to Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Pancreas.* 2010 Nov;39(8):1185–90.
87. Smits MM, Van Geenen EJM. the clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Publ Gr.* 2011;8:169–77.
88. Prachayakul V, Aswakul P. Pancreatic Steatosis: What Should Gastroenterologists Know?. Vol. 16, *JOP. Journal of the Pancreas-* 16(3):227-231 · May 2015.

89. Pinte L, Balaban DV, Băicuș C, Jinga M. Non-alcoholic fatty pancreas disease - practices for clinicians. *Rom J Intern Med.* 2019 Jan 1;0(0)1-26.
90. Ramkissoon R, Gardner TB. Pancreatic Steatosis : An Emerging Clinical Entity. *Am J Gastroenterol.* 2019 May 23;1.
91. Khoury T, Asombang AW, Berzin TM, Cohen J, Pleskow DK, Mizrahi M. The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review. *Dig Dis Sci.* 2017 Oct 8;62(10):2658–67.
92. Tarihi B, Dağdeviren M, Altay M, Nalbant E. Dagdeviren et al. Pankreatik Steatoz: Tanisi Ve Klinik Önemi. *J Contemp Med.* 2017;7(1):107-112.
93. Majumder S, Philip NA, Takahashi N, Levy MJ, Singh VP, Chari ST. Fatty Pancreas. *Pancreas.* 2017;46(10):1251–8.
94. Fernandes DM, Pantangi V, Azam M, Salomao M, Iuga AC, Lefkowitz JH, et al. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease in New York City: An Autopsy Study. *J Pediatr.* 2018 Sep;200:174–80.
95. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of Fatty Liver in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2006 Oct 1;118(4):1388–93.
96. Yüksel F, Türkkän D, Kara S, Şamdancı. Fatty liver disease in an autopsy series of children and adolescents. Vol. 16, *HIPPOKRATIA.* 2012 Jan-Mar; 16(1): 61–65.
97. Zois CD, Baltayiannis GH, Bekiari A, Goussia A, Karayiannis P, Doukas M, et al. Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece. *World J Gastroenterol.* 2010;16(31):3944–9.
98. Rorat M, Jurek T, Kuchar E, Szenborn L, Golema W, Halon A. Liver steatosis in Polish children assessed by medicolegal autopsies. *World J Pediatr.* 2013 Feb;9(1):68–72.
99. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology.* 1990 Nov 1;12(5):1106–10.

100. Olsen TS. Lipomatosis of the Pancreas In Autopsy Material and Its Relation to Age And Overweight. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A Pathol*. 2009 Aug 15;86A(1-6):367-73.
101. Bi Y, Wang J-L, Li M-L, Zhou J, Sun X-L. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Jul;35(5):e3142.
102. Wu W-C, Wang C-Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. Vol. 12, *Cardiovascular Diabetology*. 2013 May 20;p12:77.
103. Weng S, Zhou J, Chen X, Sun Y, Mao Z, Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(26):e11293.
104. Juliyanti Fu C, Fu J, Rinaldi Lesmana CA, Subekti I, Hasan I, et al. Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease and its Associated Factors in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Vol. 18, *Journal of the Pancreas*. 2017 Sep 29; 18(5):387-392.
105. Woong Choi C, Ha Kim G, Hwan Kang D, Wook Kim H, Uk Kim D, Heo J, et al. Associated factors for a hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2010;16(34):4329-34.
106. Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, Pungpapong S, Wallace MB, Scolapio J, et al. Risk Factors for Hyperechogenic Pancreas on Endoscopic Ultrasound. *Pancreas*. 2009 Aug;38(6):672-5.
107. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, Berzin TM, Sekhon S, Bennett G, et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc*. 2011 May;73(5):987-93.
108. Rinaldi C, Lesmana A, Pakasi LS, Aidawati ML, Lesmana LA. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2015 Dec 12;15: 174.

109. Jesuino L, Andrade O, Rocha Guimarães L, Brito R, Cadete F, Sá Sodré H, et al. Pancreatic steatosis and Its association with nonalcoholic fatty liver disease evaluated by ultrasonography. *Brazilian Journal of Medicine and Human Health*. Vol 3,2015:p37-43.
110. Rosenblatt R, Mehta A, Snell D, Hissong E, Kierans AS, Kumar S. Ultrasonographic Nonalcoholic Fatty Pancreas Is Associated with Advanced Fibrosis in NAFLD: A Retrospective Analysis. *Dig Dis Sci*. 2019 Jan 29;64(1):262–8.
111. Della Corte C, Mosca A, Majo F, Lucidi V, Panera N, Giglioni E, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Nov;83(5):656–62.
112. Patel NS, Peterson MR, Brenner DA, Heba E, Sirlin C, Loomba R. Association between novel MRI-estimated pancreatic fat and liver histology-determined steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Mar;37(6):630–9.

8. ÖZGEÇMİŞ

5 Haziran 1988'de Sivas'ta dünyaya geldi. İlkokulu eğitimini Ziya Gökalp ilkokulunda tamamladı. Ortaokul eğitimini Fevzi Paşa ortaöğretim okulunda tamamladı. 2002 yılında Sivas merkezde bulunan Cumhuriyet Anadolu Lisesi'ne başladı ve 2006 yılında mezun oldu. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2006 yılında tıp eğitimine başladı. 2012 yılında Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Eylül 2012 yılında ilk görev yeri olan Sivas Altınyayla İlçe Hastanesi'ne başladı. Altınyayla İlçe Hastanesi'nde 7 ay boyunca başhekimlik görevini yürüttü. Altınyayla İlçe Hastanesi'nde 2 yıl çalıştıktan sonra Sivas Suşehri ilçesinde aile hekimi olarak 1 yıl görev yaptı. Ağustos 2015 yılında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde İç Hastalıkları asistanı olarak göreve başladı. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 5 ay asistan olarak görev yaptıktan sonra Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmaya başladı. Halen İç Hastalıkları asistanı olarak görevine devam etmektedir.