

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ALKOLİK OLMAYAN FARELERDE KARACİĞER
YAĞLANMASINDA VİSFATİN VE İNTERLÖKİN-6 ' NİN ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

MELTEM ÖZGÖÇMEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. MERAL ÖNCÜ

Tez. No: 63

ISPARTA - 2010

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALKOLİK OLMAYAN FARELERDE KARACİĞER
YAĞLANMASINDA VİSFATİN VE İNTERLÖKİN-6' NİN ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MELTEM ÖZGÖÇMEN
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN

Doç. Dr. MERAL ÖNCÜ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
1943-YL-09 proje numarası ile desteklenmiştir.
Tez. No:63**

2010 - ISPARTA

ABSTRACT

Nonalcoholic Fatty Liver Disease has recently gained increasing importance as the most common of liver disorders. NAFLD comprises a spectrum of chronic liver diseases, starting from a simple fatty liver which may progress to steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis. The link between obesity, insulin resistance and NAFLD and its more severe form called Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) remain as the major focus of investigation to enlighten the pathogenesis and the treatment of the disease.

Adipokines which are secreted from adipose tissues increases with the body mass. Most adipokines increased in the fatty liver but changes in the levels of Visfatin and IL-6 remains controversial. We aimed to investigate role of Visfatin and IL-6 in NAFLD.

29 Swiss mice used in experiment divided as one control (8 mice) and one experiment (21 mice) groups. All animal had free access to food. Control animals were fed with tap water while experiment groups were fed with 30% fructose solution for 4, 5 and 6 weeks respectively. At the end of feeding period animals were sacrificed, liver, fat and blood tissues were taken for histological and biochemical analysis.

Sonuç olarak fruktoz ile beslenme sonucunda karaciğerde ciddi bir yağlanma ve hasar oluştuğu; visfatin ile IL-6 miktarları açısından yağlanma ile paralel artış gözlemlendiği yargısına varıldı.

Statistically meaningful differences were found between control and experiment groups in histological scores, blood ALP, AST, T.Chol and glucose levels. Increased visfatin and IL-6 staining observed in IHC sections of fat and liver tissues so it is concluded that visfatin and IL-6 levels were increased with fat gain.

It could be concluded that high fructose diet caused serious damage and lipogenesis accompanied by visfatin and IL-6 increase in mice. Our study may be helpful to further studies related with liver lipogenesis and adipokines.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, visfatin, IL-6, fructose

ÖZET

Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, son yıllarda en sık görülen karaciğer hastalığı olması nedeniyle büyük önem kazanmıştır. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı başlığı altında basit bir karaciğer yağlanması, steatohepatit, fibrozis ve sonunda siroza kadar ilerleyebilen geniş bir hastalık grubu incelenmektedir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve onun çok daha ciddi formu olan alkole bağlı olmayan steatohepatitin şişmanlık ve insülin direnciyle olan yakın ilişkisi, hastalığın mekanizması ve tedavisini açıklamaya yönelik en önemli araştırma unsuru olmuştur.

Şişmanlıkla beraber vücut kitlesindeki artışa paralel olarak yağ dokusundan salınan adipokinler de artar. Yapılan çalışmalarda; karaciğer yağlanmasında adipokinlerin çoğunda yağlanmayla birlikte artış gözlenmiş fakat IL-6 ve visfatinin artış azaldığı konusunda bir sonuca varılamamıştır. Biz bu çalışmada fruktozla oluşturduğumuz karaciğer yağlanmasında visfatin ve IL-6'nın etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 29 adet Swiss cinsi erkek fare kullanıldı. Fareler kontrol (8 fare) ve deney grubu (21 fare) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Deney grubu deney süresince fruktoz ile beslendi ve 4., 5., 6. haftaların sonunda yedişer hayvan sakrifiye edilerek dokuları alındı.

Elde edilen histokimyasal bulgular sonunda kontrol ile deney grubu arasında yağlanma bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Yapılan imünohistokimyasal çalışmalar neticesinde kontrol grubuyla deney grubu arasında visfatin ve IL-6 adipokinlerinin boyanmasın bakımından farklılıklar gözlemlendi. Deney grubunda, kontrol grubuna kıyasla boyanmanın artığı, dolayısıyla yağlanmayla beraber adipokinlerin de artığı sonucu ortaya çıktı.

Elde edilen biyokimyasal bulgular sonucunda kontrol ile deney grupları arasında ALP, AST, T.Kol. ve glukoz bakımından anlamlı fark bulundu.

Sonuç olarak fruktoz ile beslenme sonucunda karaciğerde ciddi bir yağlanma ve hasar oluştuğu; visfatin ile IL-6 miktarları açısından yağlanma ile paralel artış gözlemlendiği yargısına varıldı.

Çalışmamızın ileride yapılacak karaciğer yağlanmasıyla ilgili adipokin çalışmalarında deneyimizin bu anlamda yön gösterebileceğine inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Alkole bağlı olmayankaraciğer yağlanması, visfatin, IL-6, fruktoz, fare, immünohistokimya

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek lisans Programı** Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06/ 01/ 2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Meral ÖNCÜ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Erdal KARAÖZ

Kocaeli üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Mehmet Kaya ÖZER

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

Farmakoloji Anabilim Dalı

ONAY : Bu yüksek lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam boyunca yardımları ve katkılarından dolayı değerli hocalarım; başta danışmanım Doç. Dr. Meral ÖNCÜ olmak üzere, Prof. Dr. Alpaslan GÖKÇİMEN'e ve Doç. Dr. Mehmet AKDOĞAN'a

Yardımlarıyla her anlamda yanımda olan bölüm asistanları; Dilek BAYRAM'a Hakan DARICI'ya, İ.Aydın CANDAN'na, İlkay ARMAĞAN'a ve bu yola beraber başladığım, aynı çalışma odasını paylaştığım Belkıs BİRDEN'e teşekkür ederim.

Yıllarca uzaklarında yaşayıp, her zaman hasretlerini içimde hissettiğim, bugünlere gelmem için emeklerini ve dualarını benden hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	SayfaNo
KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
GARFİKLER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KARACİĞER	3
2.2. KARACİĞER YAĞLANMASI.....	6
2.2.1. Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı	6
2.2.1.1. Alkole bağlı olmayan Karaciğer Yağlanması	7
2.2.1.2. Alkole bağlı olmayan Steatohepatit	8
2.2.2. Karaciğer Yağlanması'nın Birlikte Bulunduğu Durumlar	13
2.2.3. Alkole bağlı olmayan Karaciğer Yağlanması'nın Oluşum Mekanizması.....	15
2.2.3.1. İlk Vuruş.....	16
2.2.3.2. İkinci Vuruş.....	18
2.2.4. Alkole bağlı olmayan Karaciğer Yağlanmasında Biyokimyasal Bulgular: ...	22
2.2.5. Alkole bağlı olmayan Karaciğer Yağlanmasında Yapısal Bulgular:	22
2.2.5.1. Yağlanma.....	23
2.2.5.2. İnflamasyon	24
2.2.5.3. Fibrozis	25
2.2.6. Alkole bağlı olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı'nda Tedavi Yöntemi.....	28
2.2.7. Alkole bağlı olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Ve Şişmanlık	29
2.3. ADİPOKİNLER	32

2.3.1. Adiponektin	33
2.3.2. Tumor Nekrozis Faktör alfa (TNF- α)	34
2.3.3. Leptin.....	34
2.3.4. Adiposit renin anjiotensin sistemi.....	34
2.3.5. Adipsin.....	34
2.3.6. Rezistin	35
2.3.7. Asilasyon Situmulating Protein (ASP)	35
2.3.8. Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1)	35
2.3.9. IL-1 Beta.....	35
2.3.10. Apelin.....	36
2.3.11. IL-10.....	36
2.3.12. Visfatin.....	36
2.3.13. IL-6.....	37
3. GEREÇ-YÖNTEM	38
3.1. GEREÇ	38
3.1.1. Deney Hayvanları	38
3.1.2. Kullanılan Kimyasallar	38
3.2. YÖNTEM.....	38
3.2.1. Deney Planı.....	38
3.2.2. Doku takip çalışmaları	39
3.2.3. İmmunohistokimyasal Çalışmalar	40
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	43
4. BULGULAR	43
4.1. Histolojik Bulgular	43
4.2. Biyokimyasal ve İstatistiksel Bulgular	54
4.3. İmmunohistokimyasal Bulgular	60
5. TARTIŞMA - SONUÇ	67
ÖZET	73
ABSTRACT.....	75
KAYNAKLAR	76
ÖZGEÇMİŞ.....	84

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Amino Transferaz
AST	Aspartat Amino Transferaz
CRP	Serum Reaktif Protein
DAB	Diaminobenzedine
DM	Diabetes Mellitus
ER	Endoplazmik Retikulum
FIAF	Yağlanmayla İndüklenen Adipoz Faktörü
HDL	High Density Lipoprotein
HNE	Hidroksinonenal
ICAM-1	İntraselüler Hücre Adezyon Molekülü 1
IL-6	İnterlökin-6
INF γ	İnterferon
LDL	Light Density Lipoprotein
MDA	Malondialdehid
PBS	Fosfat Buffer Solüsyonu
PNL	Polimorf Nükleuslu Lökosit
SYA	Serbest Yağ Asitleri
ŞM	Şilomikron
T.KOL	Total Kolestrol
TG	Trigiliserit
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör alfa
UCP-2	Uncoupling parotein 2
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Alkole bağı olmayan steatohepatit ile birlikte seyreden durumlar	13
Tablo 2: Bazı adipokinlerin karaciğer dokusundaki işlevleri.....	38
Tablo 3: Mann-Whitney testine göre gruplar arasındaki histolojik değişikliklerinin p değerleri	53
Tablo 4: Mann-Whitney testine göre değerlendirilen gruplar arasındaki biyokimyasal değişikliklerinin p değerleri.....	55
Tablo 5: Biyokimyasal değerler arasındaki korelasyon, r ve p değerleri.....	56
Tablo 6: Visfatin ve IL-6 Boyanma dereceleri.....	60

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1: Gruplara ait glukoz değerlerinin karşılaştırılması	57
Grafik 2: Gruplara ait AST değerlerinin karşılaştırılması	57
Grafik 3: Gruplara ait ALT değerlerinin karşılaştırılması	58
Grafik 4: Gruplara ait ALP değerlerinin karşılaştırılması	58
Grafik 5: Gruplara ait T.KOL. değerlerinin karşılaştırılması	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı oluşum mekanizması.....	16
Şekil 2: Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı oluşum mekanizması.....	17
Şekil 3: Alkole bağı olmayan steatohepatit oluşumunda karaciğer, yağ dokusu ve dolaşımdaki TNF- α , serbest yağ asidleri ve insülin direnci ilişkisi.....	19
Şekil 4: Yağlanma oluşum mekanizması.....	21
Şekil 5: Yağ dokudan salgılanan ve metabolik işlev gören bazı adipokinler	33

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1: Portal triad; hepatik arteriyol, portal ven ve safra kanalı.....	4
Resim 2: Karaciğer lobül yapısı, santral ven ve sinüzoidler.....	4
Resim 3: Portal triadın görüntüsü.....	6
Resim 4: Karaciğerde yağlanma sonrası oluşan mallory hiyalin cisimcikleri.....	8
Resim 5: Normal ve yağlanmış karaciğer	10
Resim 6: Yağlanmış ve nekrozlu karaciğer	10
Resim 7: Sirozlu karaciğer	11
Resim 8: Yağlanma	24
Resim 9: İnflamasyon	25
Resim 10: Fibrozis.....	26
Resim 11: Makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma	27
Resim 12: Kilo artışına bağlı karaciğerin durumu	31
Resim 13: Kontrol grubuna ait karaciğer doku kesiti	44
Resim 14: Kontrol grubuna ait karaciğer doku kesiti, santral ven	45
Resim 15: Kontrol grubuna ait karaciğer doku kesiti, portal alan	45
Resim 16: 4.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti.....	46
Resim 17: 4.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti.....	46
Resim 18: 4.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti.....	47
Resim 19: 4.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti.....	47
Resim 20: 4.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti.....	48

Resim 21: 5.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti	48
Resim 22: 5.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti.....	49
Resim 23: 5.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti	49
Resim 24: 5.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti	50
Resim 25: 6.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti.....	50
Resim 26: 6.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti	51
Resim 27: 6.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti.....	51
Resim 28: 6.Hafta grubuna ait karaciğer doku kesiti.....	52
Resim 29: Yağ doku (IL-6 immün boyama, x40)	61
Resim 30: Yağ doku (IL-6 immün boyama, x40)	61
Resim 31: Yağ doku (IL-6 immün boyama, x40)	62
Resim 32: Yağ doku (Visfatin immün boyama, x40)	62
Resim 33: Yağ doku (Visfatin immün boyama, x40)	63
Resim 34: Yağ doku (Visfatin immün boyama, x40)	63
Resim 35: Kontrol grubu karaciğer dokusu (Visfatin immün boyama, x40)	64
Resim 36: Kontrol grubu karaciğer dokusu (IL-6immün boyama, x40)	64
Resim 37: Deney grubu karaciğer dokusu (Visfatin immün boyama, x40)	65
Resim 38: Deney grubu karaciğer dokusu (Visfatin immün boyama, x40)	65
Resim 39: Deney grubu karaciğer dokusu (IL-6 immün boyama, x40)	66

1. GİRİŞ

Karaciğer yağlanması uzun yıllardan beri bilinmektedir. Yağlanma; karaciğer hücrelerinde aşırı yağ birikmesiyle oluşur ve karaciğer enzimlerini yükselten sebeplerden en önde gelenidir. Bu bulgu klinik tablonun gelişimine göre akut karaciğer yağlanması veya kronik karaciğer yağlanması hastalığı şeklinde gözlenir (Sonsuz ve Uraz 2001). Karaciğerde yağlanmanın en önemli nedeni alkol kullanımı olmasına rağmen, alkol kullanımından bağımsız olarak ta yağlanmanın olduğu bilinmektedir (Brunt 2004, Demir 2004, Sonsuz 2007, Emmanuel et al., 2009).

Alkole bağlı olmayanağlı karaciğer hastalığı, alkol kullanım öyküsü olmayan ve şişmanlıkla yakından ilişkili bir hastalıktır. Alkole bağlı olmayanağlı karaciğer hastalığı`nda, iki ayrı hastalık bir aradadır. Bunlardan birincisi sadece yağlı karaciğer (inflamasyon ve fibrosizin eşlik etmediği) diğeri ise yağlanma ile birlikte nekroinflamatuvar faaliyetin olduğu alkole bağlı olmayan steatohepatit `tir. Şişmanlarda alkole bağlı olmayan steatohepatit sıklığı normal kişilere göre 6 kat daha fazladır. Şişmanlık, diyabet ve yaştan bağımsız olarak fibrosiz şiddetiyle ilişkili bir risk etkenidir. Alkole bağlı olmayan steatohepatit; Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı içinde bir aşamadır ve yapısal olarak mallory cisimcikleri veya fibrozis varlığına bakılmaksızın yağlanmayla birlikte sıklıkla lobüler dağılımlı nekroinflamatuvar bir durumdur (Sonsuz 2007).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı'nın oluşumunda yağ dokudan salınan adipokinler olarak adlandırılan sitokinlerin rol aldığı düşünülmektedir. Bunlardan bazıları: Leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, TNF- α ve IL -6 dır. Bu adipokinlerin birçoğunun karaciğer hasarındaki işlevi bilinirken visfatin ve IL-6 `nın etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Visfatin, özellikle damarsal yağ dokusundan sentezlenir ve insülin reseptörüne bağlanarak aktive olur. IL-6 ise; şişmanlıkla artış gösterir, insülin direncini artırır, TG sekresyonu ve prokoagulan madde sentezini düzenler. Aynı zamanda koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkili olup, endotelial adezyon moleküllerini arttırdığı da gözlenmiştir (Nadir ve Oğuz 2009, Marra and Bertolani 2009).

Günümüzde şişmanlıkla birlikte karaciğer yağlanması da arttığı bilinen bir gerçektir. Özellikle hazır gıdalarla beslenme alışkanlığı yaygın ülkelerde şişmanlığa paralel olarak yağlı karaciğer hastalığının da arttığı gözlenmektedir. Yağ dokudan salınan adipokinlerin Alkole bağlı olmayanağlı karaciğer hastalığı'nı arttırdığı bilinmektedir. Bu adipokinlerin aksine visfatin ve IL-6'nın yağlanmadaki rolü tam olarak izah edilememiştir (Emmanuel et al., 2009, Marra and Bertolani 2009).

Çalışmamızda deneysel hayvan modeli kullanılarak, fruktoz ile oluşturulan fare karaciğer yağlanmasında visfatin ve IL-6 adipokinlerinin etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

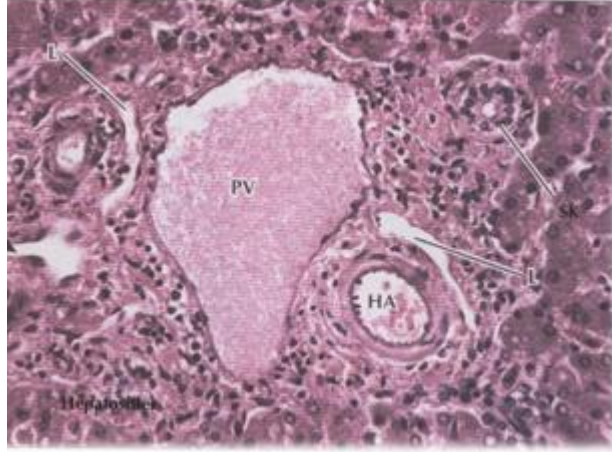
2.1. KARACİĞER

Karaciğer, 1500-1600 gr ağırlığında vücudun en büyük organıdır. Karaciğer falsiform ligament ile anatomik olarak sağ ve sol lob şeklinde ikiye ayrılır. Karın boşluğunun sağ-üst ve kısmen sol-üst kısımlarına yerleşiktir ve kaburga kemiği tarafından korunur. Büyük olan sağ lobun alt arka yüzünde iki küçük ek lob (kaudat ve guadrat) bulunur. Karaciğer, embriyonik dönemde ön bağırsağın endoderminden gelişen karaciğer divertikülünden köken alır. Sindirim kanalının hem endokrin hem de ekzokrin işlevine sahip yardımcı bir bez olan karaciğer üç temel alanda önemli rol oynar:

- 1) Karbonhidratların, proteinlerin ve yağların metabolizması
- 2) İlaç ve alkol gibi dışarıdan vücuda alınan maddelerin işlemden geçirilerek zararsız hale getirilmesi
- 3) Yağ sindirimi için çok önemli olan safra yapımı ve salgılanması (Netter 2009)

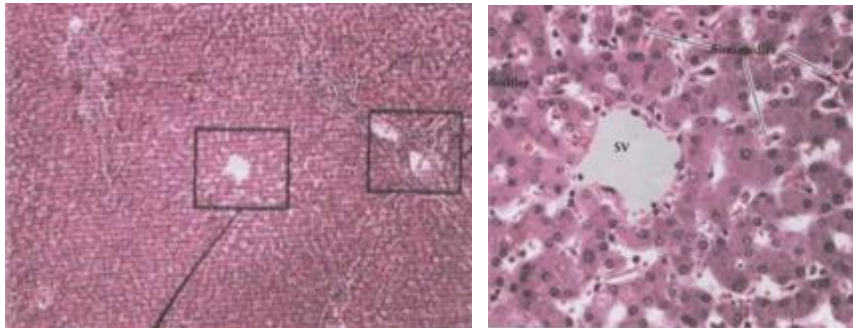
Karaciğer, lobül ya da asinus adı verilen birimlerden oluşur. Lopçukların çoğu birbirleriyle yakın temasta oldukları için, kesin sınırlarının belirlenmesi oldukça güçtür. Lopçuklar, bazı kenar bölümlerde safra kanalları, lenfatikler, sinirler ve kan damarları içeren bağ dokusuyla sınırlanmıştır. “portal alan” adı verilen bu bölgeler, lopçukların köşelerinde bulunur. İnsan karaciğer lobülünde 3-6 adet portal alan bulunur ve her bir portal alanda bir ven, bir arteriyol (hepatik arterin bir dalı), bir kanal (safra kanalı sisteminin bir parçası) ve lenfatik damarlar bulunur. Venül, süperiyor ve inferiyor mezenterik venlerle dalak veninden gelen kanı içerir. Kübik epitelle örtülü olan kanal, parenkim hücrelerinden gelen safrayı taşır ve sonunda hepatik kanalın içine boşaltır. Lenf, bir veya daha fazla lenfatikle taşınır ve sonuçta

kan dolaşımına geçer. Bu yapıların hepsi, bir bağ dokusu kılıfı içinde bulunur (Junquera and Corneiro 2003, Netter 2009).



Resim 1:Portal triad; hepatik arteriyol,portal ven ve safra kanalı (Netter 2009)

Asinüstaki hepatositler, kısa eksenin etrafında yer alan ve aynı merkezden dışa doğru yerleşime sahip eliptik zonlardır. En içte yer alan zone 1, portal venülün ve hepatik arteriyolün uç dallarına en yakın bölgedir. Bu bölge kandaki oksijenin ve besin maddelerinin ilk alındığı yer olup, hepatositlerdeki glikojen ve plazma proteini üretiminin en fazla olduğu yerdir. Zone 3 damar uçlarından en uzak pozisyonda olup, zone 2 birinci ve ikinci bölgenin arasında bulunur. Bu üç bölgede yer alan çoğu karaciğer enzimi için, metabolik etkinlik derecesi vardır. Üçüncü bölge daha az oksijen almaktadır ve yağ birikiminin ilk görülmeye başladığı yerdir, ilaç ve alkol atılımının olduğu alandır (Netter 2009).



Resim 2: Karaciğer lobül yapısı, santral ven ve sinüzoidler (Netter 2009)

Karaciğer lobülünün içindeki epitel hücreleri ışınsal olarak dizilmiştir. Bu hücre plakları, lobülün periferinden merkezine doğru yönlendirilmiştir. Bu plaklar arasındaki boşlukta, “karaciğer sinüzoidleri” adı verilen kılcal damarlar bulunur. Sinüzoid kılcalları, sadece kesintili ve pencereci bir endotel tabakasından oluşan düzensiz olarak genişlemiş damarlardır. Endotel hücreleri, altlarında bulunan hepatositlerden kesintili bir bazal laminayla ve “Disse aralığı” adı verilen endotel altı bir boşlukla ayrılmıştır. Bu aralıkta, hepatositlerin mikrovilusları bulunur. Sonuç olarak; plazmanın, sinüzoidlerle hepatosit yüzeyi arasında çözülebilir madde alışverişine izin verecek şekilde akmasını sağlar (Netter 2009). Böylece, sinüzoid lümeniyle karaciğer hücreleri arasında makromolekül alışverişi kolaylıkla sağlanır. Bu geçiş, sadece çok sayıda büyük molekülün (örn. lipoproteinler, albümin, fibrinojen) hepatositler tarafından kana verilmesi yönünden değil, aynı zamanda bu makromoleküllerin çoğunun hepatositlerce alınıp çözülmesi yönünden de fizyolojik bir önem taşır (Junquera and Corneiro 2003, Sonsuz 2005, Netter 2009).

Sinüzoid ince bir retiküler lif kılıfıyla desteklenmiş olup, burada endotel hücrelerine ek olarak, “Kupffer hücreleri” adı verilen ve endotel hücrelerinin lümene bakan yüzlerinde yerleşik makrofajlar da bulunmaktadır. Bu hücrelerin başlıca işlevleri; yaşlı eritrositlerin metabolize edilmesi, hemoglobinin sindirilmesi, bağışıklık olaylarıyla ilgili proteinlerin salgılanması ve kalın bağırsaktan portal kana geçen bakterilerin ortadan kaldırılmasıdır. Kupffer hücreleri, karaciğer hücre topluluğunun % 15'ini oluşturur. Bu hücrelerin çoğu, fagositozda çok etkin oldukları periportal lopçuk bölümlerinde yerleşmiştir. Disse aralığında, “İto hücreleri” olarak da bilinen ve yağ depolayan hücreler yer almaktadır. Bu hücrelerde, A vitamini yönünden zengin lipit çökeltileri bulunur. İto hücreleri, sağlıklı karaciğer dokusunda retinoidlerin alınması, depolanması ve salınması, bazı hücre dışı matriks proteinlerinin ve proteoglikanların sentezi ve salgılanması, büyüme unsurlarının ve sitokinlerin salgılanması ve çeşitli düzenleyici maddelere (örn.PG veya tromboksan A2) cevap olarak sinüzoid lümen çapının düzenlenmesi gibi bazı işlevlere sahiptir (Junquera and Corneiro 2003).



Resim 3: Portal triadın görüntüsü (Netter 2009)

2.2 KARACİĞER YAĞLANMASI

Kronik karaciğer hastalıklarının başında karaciğerin yağlanması gelir. Karaciğer yağlanması, yağların karaciğer ağırlığının % 5`den fazlasını oluşturması veya yapısal incelemede hepatositlerin % 5`den daha fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi olarak tanımlanır (Sonsuz ve Uraz 2001, Brunt 2005, Dina 2008,). Yağlanma; karaciğer hücrelerinde yağ birikimi şeklinde basit olarak başlayıp karaciğer inflamasyonu, nekrozu, fibrozisi, sirozu ve karaciğer iflasına kadar ilerleyebilir (Wang et al., 2003, Angulo 2007, Brunt 2009).

Karaciğer yağlanması; alkolik ve Alkole bağlı olmayanyağlanma olarak iki gruba ayrılır. Gelişmiş ülkelerdeki karaciğer ölümlerinin en önemli nedeni alkole bağlı karaciğer yağlanmasıdır. Alkole bağımlı olan karaciğer yağlanmasının alkol kullanımıyla oluştuğu bilinirken 1980` li yıllarda yapılan çalışmalarda alkol kullanımı olmaksızın da karaciğer yağlanmasının oluştuğu görülmüştür (Contos and Sanyal 2002, Sonsuz 2007).

2.2.1. ALKOLE BAĞLI OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Alkole bağlı olmayanyağlı karaciğer hastalığı, son dönem karaciğer yetmezliğine ilerleme potansiyeli olan ve giderek daha fazla dikkat çekmeye başlayan bir klinik durumdur. Alkol kullanım öyküsü (kadınlarda >20 g/gün, erkeklerde >30 g/gün), ilaç veya belirlenebilen başka bir belirgin neden olmayan kişilerde, histolojik olarak alkolik hepatitten ayırt edilemeyen bulguların olması ile karakterize bir tablodur (Demir 2004, Tozun 2003, Besisik 2001, Senturk 2004).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı'na; Alkole bağlı olmayan Laënnec`s hastalığı, diyabetik hepatit, alkol benzeri karaciğer hastalığı gibi isimler de verilmiş olmakla beraber, Alkole bağlı olmayanyağlı karaciğer hastalığı bugun tercih edilen terimdir. Bu tablo; basit yağlanmadan, steatohepatit, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar uzanan geniş bir yelpazeyi yansıtır. Alkole bağlı olmayanyağlı karaciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığının önemli bir sebebi olarak bilinir. Bunun yanı sıra; alkol, toksinler, karaciğeri seven (hepatotrofik) virüsler gibi nedenlerle olan karaciğer hasarını da arttırması açısından önemlidir (Vural 2008).

Karaciğer yağlanması uzun yıllardır biliniyor olmasına rağmen yakın zamana kadar özel bir hastalık olarak dikkate alınmamış ve yapısal incelemelerde sıklıkla karşılaşılan bu bulgu genellikle sebep olarak klinik tablo içerisinde değerlendirilmiştir.

1962 yılında Thaler çok az alkol kullanılmasına rağmen alkolik karaciğer hastalığı bulgularını taşıyan bir olguyu yayınlamış, 1979 yılında ise Miller ve arkadaşları alkolik hepatiti taklit eden bulgular gösteren bir olgu serisini bildirmişlerdir (Miller et al., 1979).

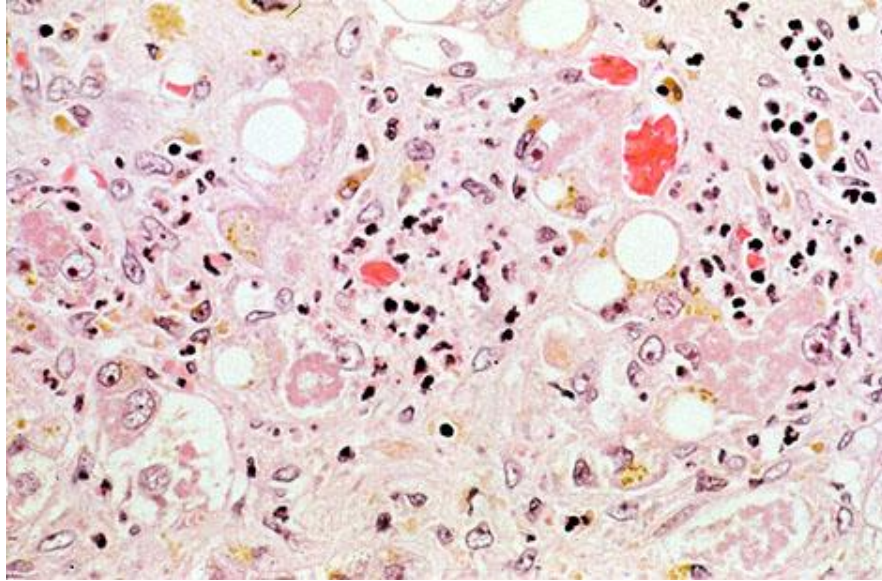
Karaciğer yağlanmasının başlı başına bir hastalık olarak değerlendirilmesi ve bugünkü bakış ağısı, 1980 yılında Ludwig tarafından yapısal bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun Alkole bağlı olmayan steatohepatitis ismi ile tanımlanmasından sonra şekillenmeye başlamıştır (Ludwig et al., 1980). Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını iğermeyen yağlanmalar olması nedeniyle isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için yeni bir tanımlama olan "Nonalcoholic fatty liver disease" (Alkole bağlı olmayanyağlı karaciğer hastalığı) -"Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı" kavramı öne çıkarılarak alkole bağlı olmayan steatohepatit`ler bu kavram içinde değerlendirilmeye başlanmıştır (Sonsuz 2007).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı kendi içerisinde non-alkolik yağlanma ve non-alkolik steatohepatit olarak alt bölümlere ayrılabilir:

2.2.1.1. Alkole bağlı olmayan Yağlanma: Bu hastaların karaciğerlerinde yağlanma görölmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.

2.2.1.2. Alkole bağı olmayan Steatohepatit: Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, mallory cisimcikleri, megamitokondriyum ve fibrozis gibi bulguların görüldüğü hastalıktır. Bu yeni sınıflamanın dışında alkole bağı olmayan steatohepatit ve basit yağlanma arasında değişen yapısal bulgular taşıyan karaciğer yağlanmalarının bulunacağı belirtilmektedir (Sonsuz 2007).

Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, yapısal olarak alkol kullanımına bağı karaciğer hasarından ayırt edilemez. Karaciğer biyopsi bulguları yağlanma, karışık iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatositlerde balonlaşma ve nekroz, glikojen çekirdek, mallory hiyalin cisimcikleri ve fibrozisdir (Resim-1) Yağlanma sıklıkla büyük damlacıklar veya makroveziküler yağlanma şeklinde olup mallory hiyalin cisimcikleri ve fibrozis gibi genellikle 3 no`lu asinar zona yerleşmiştir (Angulo and Lindor 2002).



Resim 4: Karaciğerde yağlanma sonrası oluşan mallory hiyalin cisimcikleri ([http:// library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ035.html](http://library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ035.html), Erişim Tarihi: 4 mayıs 2010)

Alkole bağı olmayan steatohepatit hem klinik hem de yapısal özellikleri tanımlanmış bir karaciğer hastalığıdır. Alkole bağı olmayan steatohepatit kesin tanısı için diğer kronik karaciğer hastalıklarının; özellikle aşırı alkol tüketiminin ve serolojik olarak tanımlanabilir karaciğer hastalıklarının dışlanması şarttır.

Steatohepatit ve diğer kronik karaciğer hastalıklarının klinik ve histolojik özellikleri örtüşebilir. Bu nedenle alkole bağlı olmayan steatohepatit'in kesin tanısının değişebileceği vurgulanmalıdır. Alkole bağlı olmayan steatohepatit tanısı; yağlanma ve hepatik 3. bölge merkezinde řu üç özellikten ikisi varsa konulur:

1. Mononükleer hücreler ve/veya nötrofiller ile birlikte nekroinflamatuvar odak olması,

2. Mallory cismi varlığı ya da yokluğuyla hepatositlerde balonlaşma lezyonu,

3. Periselüler fibrozis (Brunt 2004, Dixon et al., 2002)

4 tipte hasarlanma gösterir;

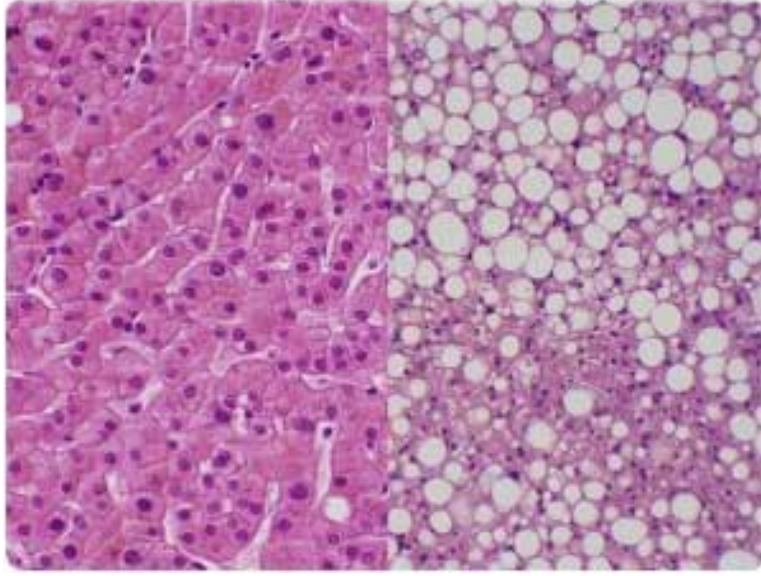
Tip 1 : Sadece yağlanma

Tip 2 : Yağlanma + inflamasyon

Tip 3 : Yağlanma + hepatosit hasarlanması

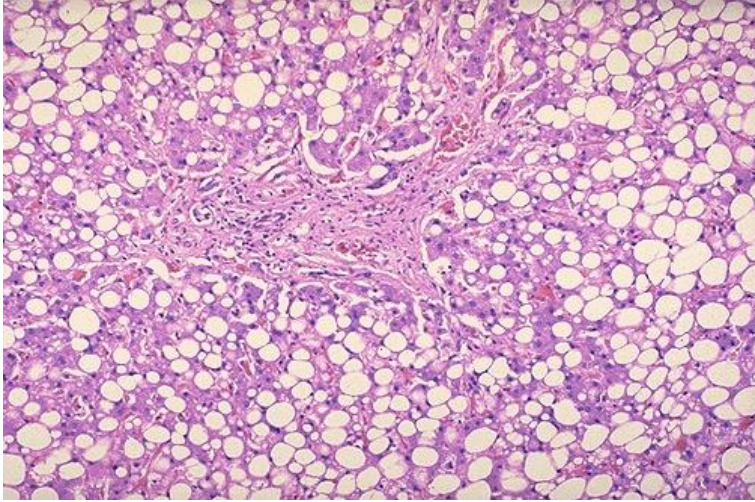
Tip 4 : Yağlanma + fibrozis ve/veya mallory cisimleri (Contos and Sanyal 2002)

Basit yağlı karaciğer, Alkole bağlı olmayan steatohepatite ve oradan siroz'a dönüşebilir (Konuk 2008).



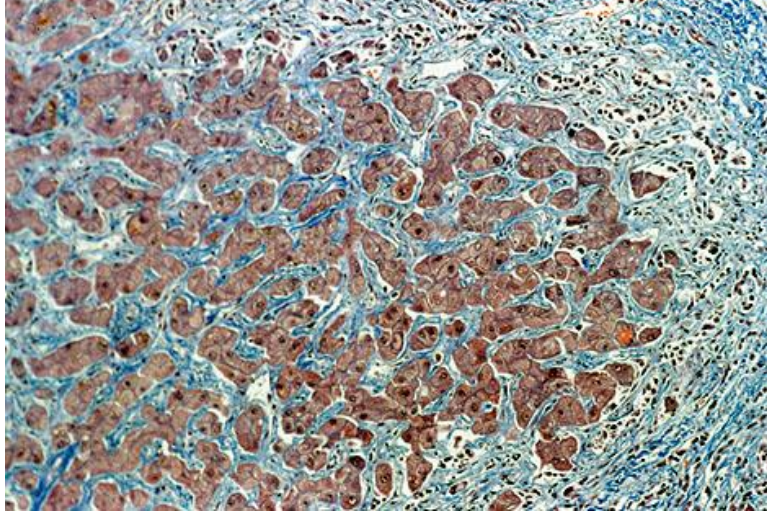
Resim 5: Normal ve yağlanmış karaciğer

([http:// library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ035.html](http://library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ035.html), Erişim Tarihi: 4 mayıs 2010)



Resim 6: Yağlanmış ve nekrozlu karaciğer

([http:// library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ035.html](http://library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ035.html), Erişim Tarihi: 4 mayıs 2010)



Resim 7: Siroz

([http:// library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ035.html](http://library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ035.html), Erişim Tarihi: 4 Mayıs 2010)

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, kanda anormal karaciğer enzimlerinin belirlenmesiyle teşhis edilebilir. Karaciğer hastalığının diğer sebepleri dışlandıktan sonra, aminotransferaz seviyelerinde asemptomatik yükselme vakaların % 90'nının sebebidir.

Alkole bağlı olmayanyağlı karaciğer hastalığı, Amerika Birleşik Devletlerindeki en yaygın karaciğer hastalığıdır (Cruz and Goran 2004). ABD`de alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı'nın görülme sıklığı bilinmemektedir. Ama genel nüfusta tip II diabetes mellitusun ve şişmanlığın bilinen görülme sıklıklarından hareketle doğru bir tahmin yapılabilir. Diyabetle şişmanlığın birlikteliği, ek bir risk daha getirmektedir: Diyabeti olan aşırı şişman hastaların % 100`ünde en azından hafif yağlanma, %50`sinde steatohepatit, %19`unda siroz gelişebilmektedir (Silverman 1989).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, gittikçe artan miktarda çocuklarda da gözlenmektedir. Hastaların neredeyse tamamı şişmandır ve fizik muayenede karaciğer büyümesi dışında bir anomali saptanmamaktadır. Yapısal olarak yağlanma, hafif inflamasyon ve değişik seviyelerde fibrozis görülmektedir. Yağlanma derecesi hastalığın seyrini göstermektedir. Sadece yağlanma olan

vakalarda hastalığın seyri iyi olmakla birlikte, fibrozis arttıkça hastalığın seyri kötüleşmektedir (Vural 2007).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan bireyler klasik olarak, hafif yüksek transaminaz düzeylerine sahiptir. Bilinen bir neden saptanmamış, hafif transaminaz yüksekliği olan hasta gruplarında karaciğer biyopsisi ile yapılan çalışmalarda, bu hastaların % 30-40`ında hepatositlerde yağlanma, % 15-30`unda da değişen derecelerde fibrozis ile beraber steatohepatit bulunmuştur. Fazla kilo, diyabet ve hiperlipidemisi olan hastalarda bu oranların daha yüksek olduğu bilinmektedir. Fakat hepatositlerde yağlanma olan hastaların bir kısmının normal enzim düzeylerine sahip olduğu ve yine yağlanmanın diğer bazı karaciğer hastalıklarına eşlik ettiği düşünülürse alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı görülme sıklığının daha yüksek olması beklenmektedir (Sonsuz 2007).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, en çok diyabet, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik sendromla ilişkili hastalıklarla bir aradadır. Daha önceden insülin direnci sendromu olarak da anılan bu sendromun özellikleri uzun süre tam olarak belirlenememiştir. Sadece, yakın zamanda Dünya Sağlık Örgütü ve uluslararası derneklerin kılavuzları kullanılarak, beş farklı risk etkeninin (santral şişmanlık, tansiyon yüksekliği, hipertrigliseridemi, düşük HDL seviyesi ve hiperglisemi) karışımından oluşan bir metabolik sendrom tanımlaması yapmışlardır. Bu risk etkenleri klinik pratikte kolayca ölçülebilmekte olup epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilirler (Altındal, 2008).

Daha önce de belirtildiği gibi karaciğer yağlanmasında, şişmanlık en sık görülen durumdur ve alkole bağlı olmayan steatohepatit`lilerin %40-100`ü şişmandır. Şişmanlarda ise yaklaşık %60 oranında yağlanma; %20-25 oranında alkole bağlı olmayan steatohepatit ve %2-3 oranında da siroz bildirilmiştir (Aimin et al., 2003).

Alkole bağlı olmayan steatohepatit ile ilgili durumlar tablo-I de özetlenmiştir.

Tablo 1: Alkole bağlı olmayan steatohepatit ile birlikte seyreden durumlar (Reid 2001)

Kazanılmış Hastalıklar	Cerrahi Girişimler
şışmanlık	Jejunoileal Bypass
Diyabetes Mellitus	Biliopankreatik Diversiyon
Hiperlipidemi	Uzun İnce Bağırsak Rezeksiyonu
Hızlı kilo verilmesi	Morbid şışmanlarda gastroplasti
TPN	
Akut açlık	
Doğuştan Bozukluklar	İlaçlar-Toksinler
Wilson hastalığı	Amiadoron
Abetalipoproteinemi	Glukokortikoidler
Tirozinemi	Perheksilin maleat
Hipobetalipoproteinemi	Sentetik östrojenler
Diğerleri	Tamoksifen
Kısmi lipodistrofi	Dietilaminoetoksihekzestrol
Jejunal divertikülozis	İzoniazid
	Petrokimyasal endüstriyel atıklar

2.2.2. KARACİğER YAğLANMASININ BİRLİKTE BULUNDUğU DURUMLAR

Alkole bağlı olmayanyağlı karaciğer hastalığı, genellikle belirtisiz aminotransferaz yüksekliği, radyolojik olarak yağlı karaciğer bulguları ve açıklanamayan devamlı karaciğer büyümesi olan bireylerde şüphelenilen bir hastalıktır. Teşhiste alkol bağımlılığı durumunun dışlanması için her türlü çaba gösterilmelidir. Bununla birlikte alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı tanısını kesin olarak koyduracak klinik ya da biyokimyasal parametreler mevcut değildir. AST / ALT oranı alkolik yağlı karaciğer hastalığını alkole bağlı olmayan

yağlı karaciğer hastalığı`dan ayırmada kullanılsa da karaciğer testlerinin teşhiste, basit yağlanmayı alkole bağlı olmayan steatohepatit` dan ayırmada tahmin değeri dűşűktür. Görüntüleme yöntemleri karaciğerde yağlı infiltrasyonun varlığı ve miktarı konusunda faydalı olsa da karaciğer hasarının derecesini ölçmede kullanılamamaktadırlar. Bu nedenle bir kez diğer karaciğer hastalıkları dışlandığında, alkole bağlı olmayan steatohepatit klinik şüphesi sadece karaciğer biyopsisi ile doğrulanabilir. Genel popülasyonda bayanlarda 20 g, erkeklerde 30 g`a kadar alkol kullanımının karaciğer`e zararlı olduğu gösterilmiştir (Altındal 2008).

Alkole bağlı olmayan steatohepatit yapısal incelemesinde:

Ballon dejenerasyon, mallory hyalin, yaygın inflamasyon ve perihücrel fibrozis gözlenir.

Karaciğer yağlanmasının metabolizmasında; oksidatif stres, hiperinsulinemi, sitokinler, lipid peroksidasyonu, insulin direnci ve endotoksemi gibi mekanizmalar rol oynamaktadır (Angulo 2002).

Yağlanma, serbest yağ asidlerinin üretiminin artışı ile karaciğerden TG atılımının azalması sonucu ortaya çıkar. Makroveziküler yağlanma bozulmuş mitokondriyal oksidasyon ile birliktedir. Takip eden oksidatif stres, hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen ürünleri, MDA ve 4-HNE gibi son ürünlerin ortaya çıkmasına neden olur. Bunlar karaciğer yıldızsı hücrelerini aktive ederek kollajen depolanmasına ve nötrofil kemotaksisini arttırarak inflamasyona neden olurlar (Angulo and Lindor 2002).

Deneyisel hayvan modellerinde, artmış sitokrom P-450 2E1 aktivitesi alkole bağlı olmayan steatohepatit`de oksidatif strese neden olur. Alkolik karaciğer hastalığında barsak geçirgenliğinin artışı veya bakteriyel aşırı gelişime bağlı portal endotoksemi, glutasyon azalması ve peroksizomal işlev bozukluğuyla birliktedir. Genetik olarak şişmanlık ve karaciğer yağlanması olan farelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük düzeyde endotoksine maruziyette de alkole bağlı olmayan steatohepatit görülmüştür (Laura et al., 2008).

İnsulin direnci karaciğerde lipolizin baskılanmasının bozulmasına ve çok düşük dansiteli lipoprotein üretiminde kontrolsüzlüğe neden olur. Bunun sonucu olarak da SYA konsantrasyonu artar.

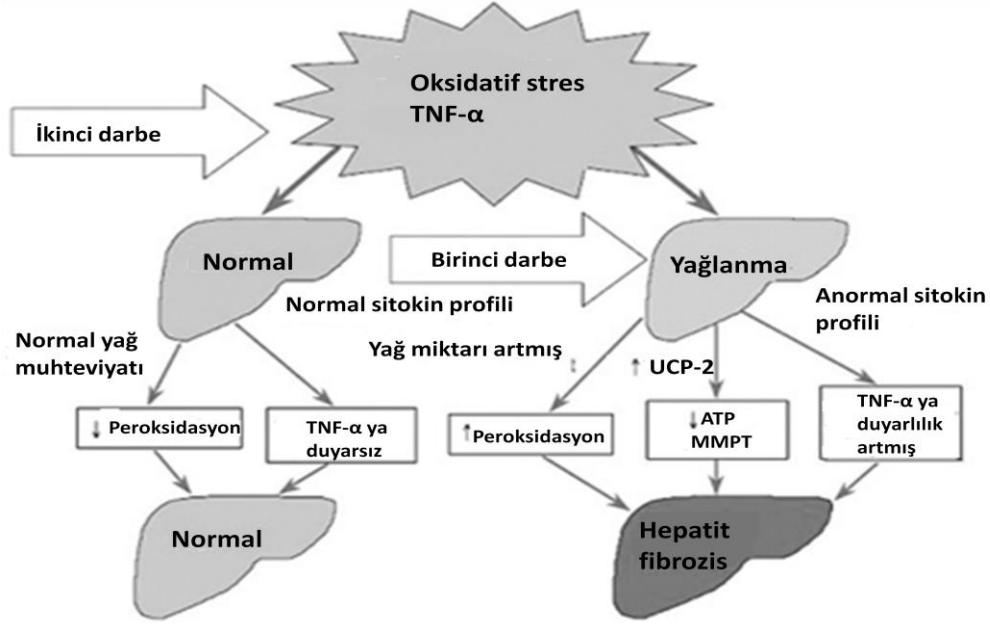
Metabolik sendrom alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve alkole bağlı olmayan steatohepatit ile birlikte dir. Vücut kilo artışının dengesini sağlayan leptin hormonunun, insulin yolağı, şişmanlık ve karaciğer yağlanması düzenlenmesinde de rolü vardır (Angulo and Lindor 2002).

2.2.3. ALKOLİK OLMAYAN KARACİĞER YAĞLANMASININ OLUŞUM MEKANİZMASI

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı oluşumu tam olarak ortaya konamamıştır. Yağlanma, steatohepatit, ilerleyici karaciğer fibrozisi ve siroz gelişimi muhtemelen uygun genetik alt yapıda birden fazla metabolik bozukluklar sonucunda gerçekleşmektedir.

Hastalığın mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber; insülin direnci ve hiperinsülineminin oluşumunda önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (Vural 2008).

Yağlı karaciğer hastalığının temel bulgusu hepatositlerdeki yağ birikimidir. Yağlama ile neticelenen hastalık sürecinde (birinci darbe) belirleyici olan insülin direncidir (Abdelmalek and Diehl 2007). İnflamasyon ve fibroze neden olan ikinci darbeden ise oksidatif stres, mitokondrial işlev bozuklukları, tümör nekrozis faktör (*TNF-α*) gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonlar sorumludur (Day and Saksena 2002, Xiong and Zhiping 2006). Bu patogenez modeli iki darbe (two hits) hipotezi olarak bilinmektedir (Sonsuz 2007).



Şekil 1: Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Oluşum Mekanizması (Sonsuz, 2007)

Hastalıkta ilk vuruş olarak hepatositlerde yağlanma gerçekleşir ve yağlı hepatositler hasar yapabilecek diğer etkenlere karşı duyarlı hale gelir. Yağlanma en yaygın 3. zonda olmak üzere makroveziküler şekildedir ve hastalığın şiddetli durumlarında yağlanma yaygın da olabilir (Besisik 2001, Beyler ve Aytaç 2002). Sonrasında ikinci vuruş gerçekleşir ve hepatosit hasarı, inflamasyon sonunda da karaciğerde fibrozisi gelişir (Demir 2004).

2.2.3.1. İlk Vuruş

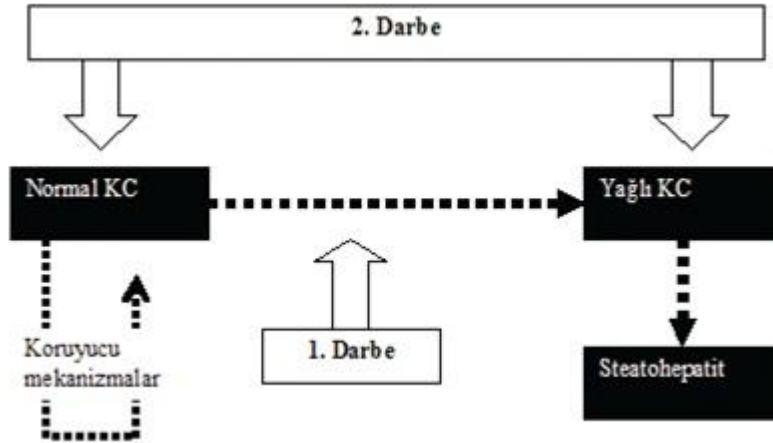
Yağlanma ön plandadır:

Yapılan çalışmalarda yağlanmanın derecesi steatohepatit, fibrozis ve siroza ilerleme riski ile kuvvetli olması, yağlanmanın basit bir olay olmadığını, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı sürecinde ilk basamak olduğunu düşündürmektedir (Demir 2004). Normalde karaciğerdeki yağların %15`ini oluşturan TG `ler yağlanma ile beraber %50`ye çıkar. Kolesterol, kolesterol esterleri ve fosfolipidlerdeki artış ise daha geri plandadır (Sentürk 2004).

Karaciğerde yağlanmanın nedenini dört esas süreçten herhangi birine bağlamak mümkündür:

1. Karaciğere gelen yağ asid miktarındaki artış; şişmanlık, açlık
2. Karaciğerde yağ asid sentezinin artışı; aşırı karbonhidrat alımı (diyetle veya total parenteral beslenme)
3. Yağ asidlerinin β oksidasyonunun azalması; karnitin eksikliği, mitokondriyal işlev bozukluğu
4. VLDL sentezinin veya salınımının bozulması; apoprotein sentezinde bozukluk, protein malnütrisyonu

Normal şartlar altında memeliler ATP üretmek için karbonhidrat kullanırlar. İhtiyaç fazlası olan karbonhidratlar yağ asidlerine dönüştürüldükten sonra TG şeklinde yağ dokusunda depolanırlar. Uzamış aşırı enerji tüketimi veya bozulmuş yağ asid metabolizması varlığında karaciğerde de önemli miktarda yağ depolanabilir. Bunun sonucu olarak; karaciğer parankim hücrelerinde yağlanma oluşur. Açlıkta veya glukoz kullanılmadığında yağ dokusunda bulunan TG` ler SYA`ya yıkılırlar ve seruma geçerek karaciğere ulaşırlar. Burada enerji için kullanılmak üzere keton cisimlerine dönüştürülür (Akyüz 2004).



Şekil 2: Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Oluşum Mekanizması (Sonsuz 2007)

Karaciğerdeki SYA`ların üç kaynağı vardır; hepatosit içerisinde doğal sentez; yağ dokuda sentezlenen plazma SYA`nın karaciğer tarafından alımı ve portal kanla

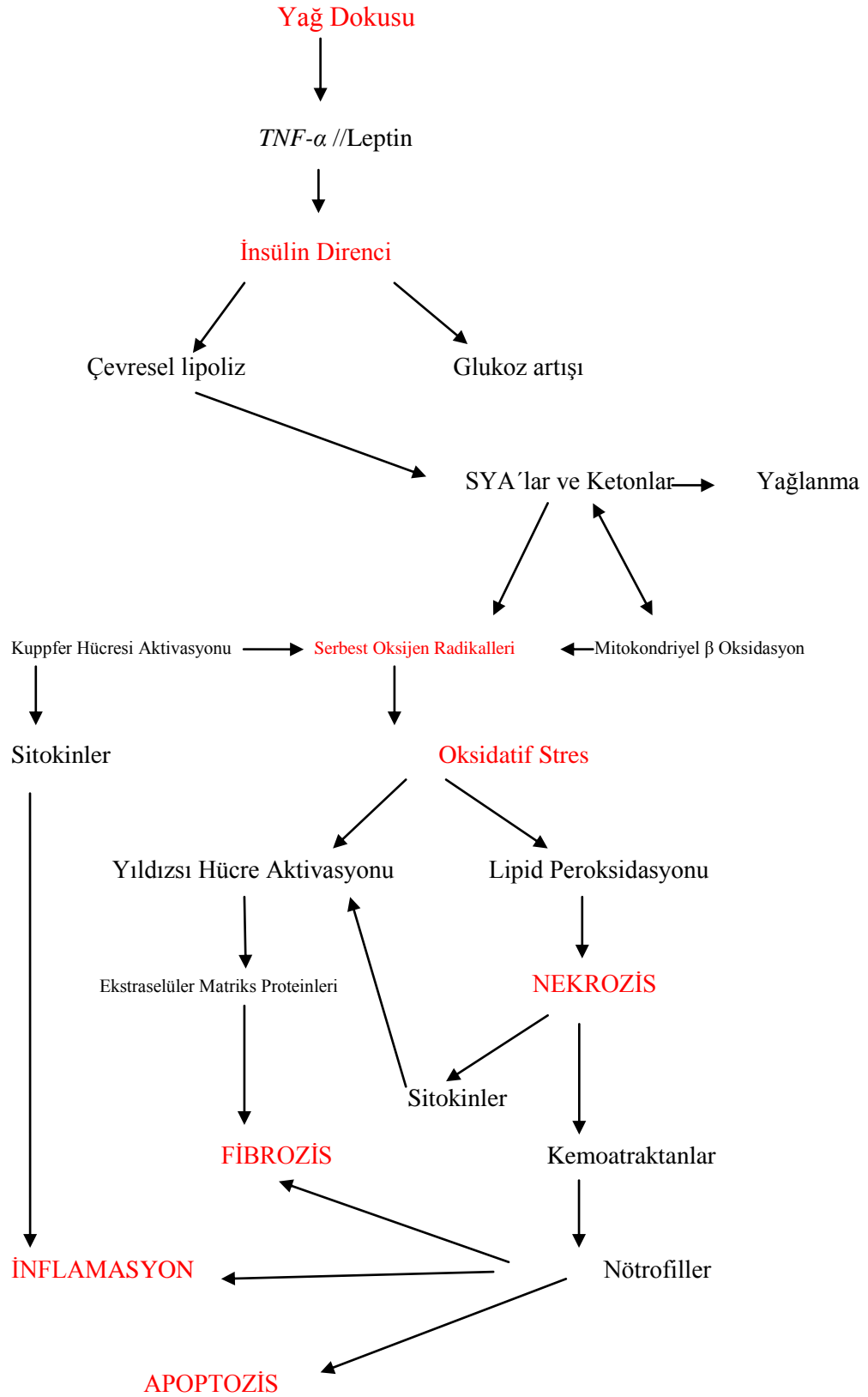
gelen ŞM (diyetle alınan SYA) hidrolizi ile oluşur. Diyetle alınan TG lenfatiklere salgılanan ŞM içerisinde dahil edilir. ŞM` lar ise kapiller endotelde mevcut ince barsak lipoprotein lipaz tarafından SYA hidrolize edilir. SYA` leri aynı zamanda karaciğer lipoprotein lipazınca hidrolize edilen ŞM artığı tarafından da karaciğere taşınırlar. Bu SYA` ları ya TG içerisinde esterifiye edilerek yağ dokuda depolanır ya da mitokondrial β oksidasyona girmek üzere mitokondrilere nakledilirler. Uzun zincirli SYA` ların mitokondriye girişinde karnitin palmitol transferez-I (CPT-I) önemli rol oynar ve malonil Ko-A ile baskılanır. Asetil Ko-A karboksilaz enzimi varlığında malonil Ko-A sentezi asetil Ko-A`dan YA sentezinde ilk basamaktır. Karbonhidratlı yemek sonrası, yüksek glukoz ve insülin düzeyleri karaciğer yağ asidi sentezine neden olur. Malonil Ko-A düzeylerinde yükselme CPT-I'ı baskılar ve böylece SYA`ları mitokondriye ve β oksidasyona dahil olurlar . SYA`lar yıkılmazlar ve VLDL olarak salgılanan TG`lere dönüşürler. Buna karşın açlıkta, karaciğerin YA ihtiyacı yağ dokudaki TG`lerce karşılanır. Bu reaksiyon insülinin baskıladığı katekolaminler, glukagon ve büyüme hormonunun uyardığı hormona duyarlı lipaz tarafından hepatosit mitokondriyumunda gerçekleşir. Yapılan çalışmalar, SYA'nın insülin sinyal iletiminde rol oynayan insülin reseptör substratı-1 (IRS-1)'in fosforilasyonuna neden olarak insülinin etkilerini baskıladığını göstermiştir (Moller and Kaufman 2005).

2.2.3.2. İkinci Vuruş

Alkole bağlı olmayan steatohepatit gelişiminde lipid peroksidasyonuna aracılık eden reaktif oksijen radikalleri önemli rol oynamaktadır. Plazma ve intrahüresel membranların peroksidasyonu, doğrudan hücre nekrozuna apoptozuna ve megamitokondriye neden olarak hücre ölümüne yol açmaktadır. Lipid peroksidasyonunu son ürünlerinden olan 4- HNE ve MDA karaciğer proteinlerine kovalent bağlanarak hasar yapıcı immun yanıtı başlatır. Aynı zamanda karaciğer yıldız hücreleri de ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezini uyarır ve fibrozis gelişir. Bu arada nötrofil kemotaksisinin uyarılması hücre infiltrasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonu derecesi ile yağlanma derecesi arasında ilişki bulunmaktadır. Alkole bağlı olmayan steatohepatit oluşumunda serbest yağ asidlerinin mitokondriyal β oksidasyonunun artışı önemlidir (Tozun 2003, Demir 2004).

Ayrıca hücre apoptozunu da tetiklemektedir. Sitokinler aracılığıyla olan nötrofil kemotaksisini, hücre apoptozisi ve fibrozisi izler.

Alkole bağlı olmayanyağlı karaciğer hastalığı'nda inflamasyon ve fibrozis artışı TNF- α düzeyi artışı ile paralellik gösterir. Oksidatif stresi arttıran faktörlerden biri de hepatositlerde demir birikimidir. SYA' ların peroksizomal β -oksidasyonu ile hidrojen peroksid açığa çıkar. Eğer ortamda demir var ise hidrojen radikalleri oluşur. Aşırı reaktif oksijen bileşiklerinin açığa çıkması, hücre membranında lipid peroksidasyonunu tetikleyerek TNF- α ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (Demir 2004).



Şekil 4: Karaciğerde yağlanma oluşum mekanizması

2.2.4. ALKOLE BAĞLI OLMAYAN KARACİĞER YAĞLANMASINDA BİYOKİMYASAL BULGULAR

Karaciğer yağlanması biyokimyasal bulguları diğer nedenlerle oluşan kronik karaciğer hastalıklarına benzerlik gösterir. En sık rastlanılan bulgu transaminaz yüksekliğidir, fakat transaminazların yüksek veya normal olmasına bakarak yağlanma / steatohepatit arasında bir ayırım yapmak mümkün değildir. Transaminazlardaki artış çoğu olguda normalin 1-3 katı arasındadır. Asemptomatik transaminaz yüksekliği saptanan bir hastanın tanısındaki en büyük olasılık karaciğer yağlanmasıdır (Yağlanma/steatohepatit).

Alkali fosfataz düzeyleri olguların yarısından azında normalden yüksek bulunmaktadır. Burada genelde hafif düzeyli bir yükselme söz konusudur. Bilirubin, albümin ve globülin düzeyleri ve protrombin zamanı sirotik olmayan olgularda normal sınırlardadır. Hastalar karaciğer hastalığının biyokimyasal bulguları yönünden incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılmalıdır (Sonsuz 2007).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı'nda en iyi seyir karaciğer biyopsisinde basit yağlanmada görülmekte olup biyopside steatohepatit ve ilerlemiş fibrozis bulguları daha kötü bir prognoza işaret eder (Farahwash, 1994).

2.2.5. ALKOLE BAĞLI OLMAYAN KARACİĞER YAĞLANMASINDA YAPISAL BULGULAR

Karaciğer yağlanması yapısal bulgusu hepatositler içerisinde mikroveziküler veya makroveziküler şekilde ya da her iki özelliği de bir arada barındıracak şekilde yağ vakuollerinin görülmesidir (Resim-10). Alkole bağlı olmayan steatohepatit ise daha özel bir yapısal bulgudur. Bunlar; karaciğer biyopsisinde belirgin yağlanma (makroveziküler), lobuler hepatit, fokal nekroz, karışık tip iltihabi infiltrasyon bulguları ve çoğu hastada mallory cisimcikleri ve fibrozis tanımlanmaktadır. Matteoni ve arkadaşları yağlı karaciğer hastalığının doğal seyri üzerinde etkili yapısal faktörleri belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada hastalığı dört tipe ayırmışlardır (Matteoni et al., 1999).

Tip 1: Sadece yağlanma bulunanlar

Tip 2: Yağlanma ve lobuler inflamasyon

Tip 3: Yağlanma ve balonlaşma dejenerasyonu

Tip 4: Yağlanma, balonlaşma dejenerasyonu ve mallory cisimciği veya fibrozis

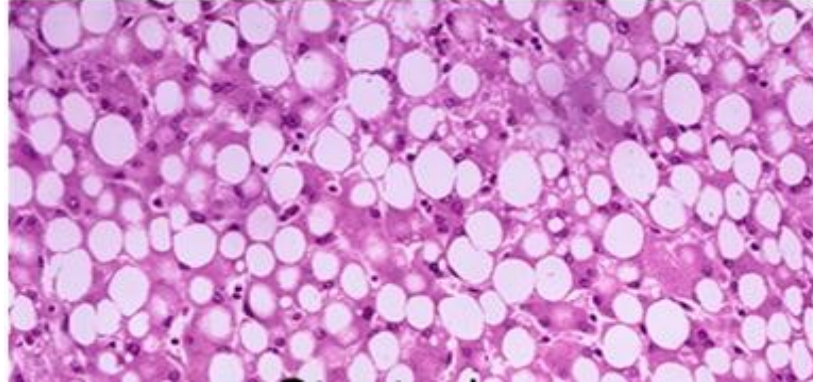
Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı'nda yapısal bulgular ve sınıflandırmayla ilgili kavramlar üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Bunun yanı sıra kronik viral hepatitlerde olduğu gibi evre ve evre temellerine dayanan (viral hepatitlere benzer şekilde) yarı kantitatif tanı kriterleri de bildirilmiştir. Burada yağlanma düzeyi ve balonlaşma dejenerasyonuna göre evre I (hafif), evre II (orta), evre III (ağır) ayrımı yapılırken, fibrozis derecesine göre de I, II, III ve IV derece ayırt edilmektedir. Evre IV, siroz düzeyindeki bir fibrozisi temsil etmektedir (Brunt 2005).

Alkole bağlı olmayan steatohepatitte, akut veya kronik inflamatuvar hücrelerle lobüler inflamasyon, balon dejenerasyon, mallory cisimcikleri ve fibrozis bulunur. Hücresel yanıt baskın olarak nötrofilik, lenfositik veya karışık olabilir. Mallory cisimciklerinin varlığı değişkendir (% 9-90) ve genellikle zone 3`te bulunurlar. Alkole bağlı olmayan steatohepatit`de değişen ağırlıkta perisinüzoidal, sentrilobüler veya septal fibrozis bulunabilir (Vural 2008).

2.2.5.1. Yağlanma (Steatoz)

Tipik olarak makrovezikülerdir ve hepatosit sitoplazmasında çekirdeğin çevreye itildiği geniş bir vakuol olarak görülür (Resim-8). Tutulan hepatositler diğerlerinden daha büyüktür.

Çoğu vakada özellikle şiddetli seyredenlerde mikroveziküler yağlanma da eşlik eder. Yağlanma tipik olarak 3. bölgede görülür ve genellikle 1. bölge tutulmamıştır. Karaciğer dokusunda sirotik yapılanma gelişirken, yağlı hepatositler tüm lobülleri kapsar. Steatohepatite bağlı siroz geliştiğinde ise yağlanma gözlenmez (Metha et al., 2002)

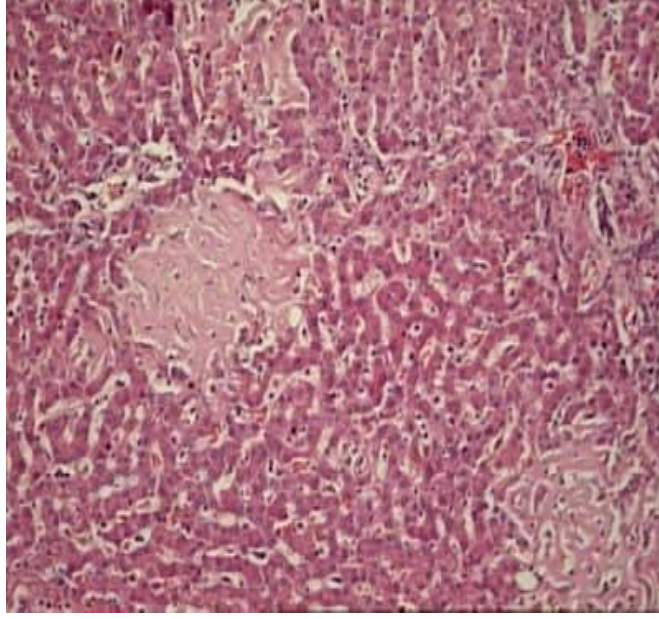


Resim 8: Yağlanma (www.pathology.med.umich.edu/geernsonlob/steatosisjpg, Erişim tarihi; 06.04.2010)

2.2.5.2. İnflamasyon

Yağlanma dışında alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı`nda önemli bulgular inflamatuvar göç hücreleri, hepatosit zedelenmesi ve parankimal fibrozistir. Steatohepatitte inflamasyon tipik olarak hafif şiddettedir ve portal alandan çok lobüler tutulum gösterir (Resim-9). Lobüler göç hücreleri karışık tipte kronik inflamatuvar hücre tipleri ve PNL ile karakterizedir. PNL`ler intrasitoplazmik mallory hiyalin cisimcikli hepatositler etrafında yoğundur veya lobülde dağınıktır. Lobüler inflamasyondaki nötrofil hücreler steatohepatit için özgündür. Portal göç hücreleri her zaman yoktur ve mononükleer hücrelerden oluşur.

İnflamasyon lipogranülom içerebilir ve portal alan ya da lobüllerde görülür. Lobülde olduğunda oldukça küçüktür, tutulan steatotik hepatositlerden oluşur ve çevresinde mononükleer hücreler ve Kupffer hücreleri eşlik eder. Bunun yanı sıra eozinofil de sıklıkla beraberinde görülmektedir. Lipogranülom tanısız olmasa da anlamlıdır. Daha büyük portal ve perivenüler lipogranülomlar daha az anlamlıdır ve yağlanmanın olmadığı karaciğer hastalıklarında da olabilir (Sonsuz ve Uraz 2003, Metha et al., 2002)

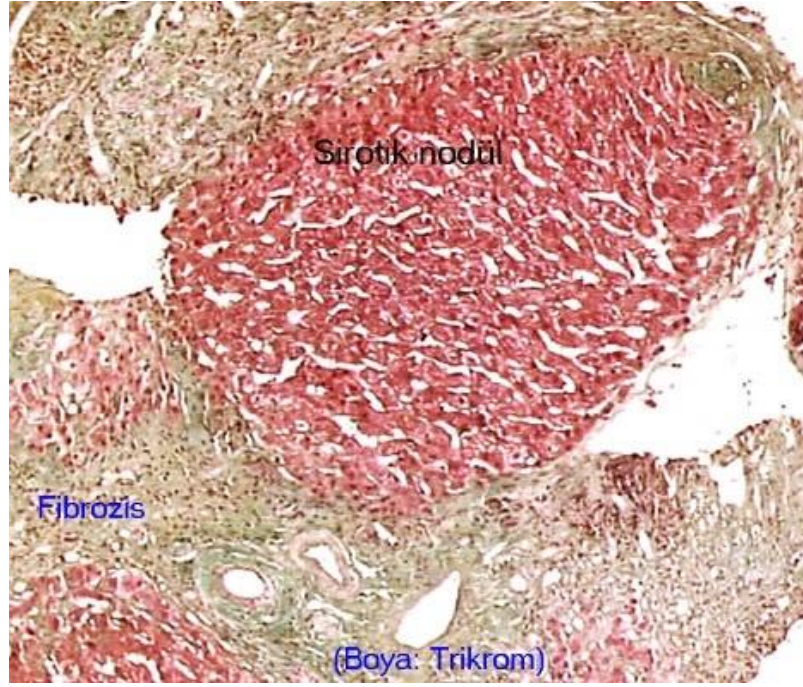


Resim 9: İnflamasyon (www.medicine.ankara.edu.tr, Erişim tarihi;04.03.2010)

2. 2. 5. 3. Fibrozis

Fibrozis bu hastalıktaki karakteristik bulgulardan biridir, fakat fibrozisi başlatan faktörlerin neler olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Fibrozis, hepatik subendotelyal disse aralığında yerleşik olan lipositler ve Ito hücrelerinin aktivasyonu ile olur. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı'nda parenkimal hücre zedelenmesi ile oluşan lipid peroksidleri lipositleri harekete geçirir. Ayrıca lökosit ve kupffer hücreleri de lipositleri çoğalmaları için uyarır ve fibrojenik sitokinler (dönüştürücü büyüme faktörü-beta ve trombosit türevli büyüme faktörü) salınır. Bunlar sayesinde fibrinogenez ve çoğalma devam eder.

Kollajen depolanması 3. bölgede perivenüler ve perisinüzoidal alanda gözlenir, ayrıca diğer steatohepatit lezyonlarına sıklıkla eşlik eder (Resim-10). Bazı alanlarda kollajen tek bir hücrenin etrafında görülür ve buna perihüresel veya "chicken-wire" (tavuk teleği) fibrozis denir. Alkolik hepatitte de siktir. Bu tarz fibrozis alkolik ve Alkole bağlı olmayan steatohepatiti başlıca portal fibrozisin görüldüğü diğer kronik karaciğer hastalıklarından ayırır. İlerleyen inflamasyon ile santral-portal ve portal-portal köprüleşme ve sonuçta siroz görülür. Sirotik karaciğerde alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı'na ait karakteristik yapısal bulgular gözlenemez (Mehta 2002).



Resim 10: Fibrozis (www.patoloji.gen.tr/karaciğer_hast_2004.htm, Erişim tarihi: 04.03.2010)

Alkole bağlı olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığında Lezyonların Derecelenmesi ve Evrenmesi:

A-Yağlanmanın Derecelendirilmesi:

Derece-1: Hepatositlerin %33`ünden azı etkilenmiştir.

Derece-2: Hepatositlerin %33- %66`sı etkilenmiştir.

Derece-3: Hepatositlerin %66`sından fazlası etkilenmiştir.

B-Nekroinflamatuvar Aktivite İçin Sınıflama:

Derece-1: Hafif

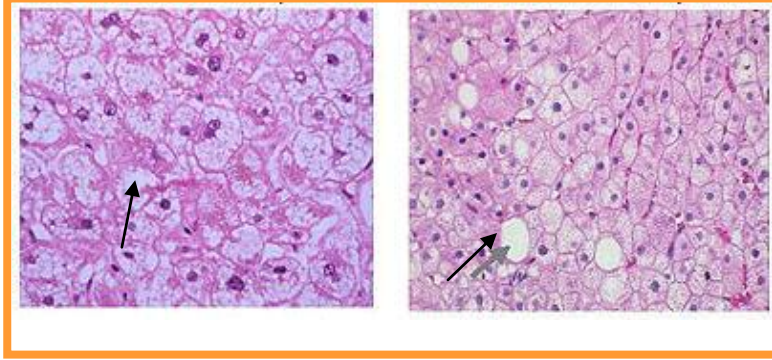
Yağlanma: Daha çok makrovezikülerdir. Lobülün %66`ya varabilen bölümü etkilenmiştir.

Balonlaşma: Zaman zaman görülür; zon 3 hepatositler etkilenmiştir.

Lobüler inflamasyon: Dağınık ve hafif akut polimorfonükleer hücreler ile inflamasyon

Kronik inflamasyon: Mononükleer hücreler ile inflamasyon

Portal inflamasyon: Yok veya hafif



Resim 11: Mikroveziküler ve makroveziküler yağlanma (Ozkan 2007)

Derece-2, orta:

Yağlanma: Her şiddette olabilir, genellikle karışık makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma mevcuttur.

Balonlaşma: Zon 3`te belirgindir.

Lobüler inflamasyon: Balonlaşmış hepatositlerle birlikte polimorfonükleer hücreler görülebilir.

Portal inflamasyon: Hafif ile orta.

Derece-3, şiddetli:

Yağlanma: Tipik olarak lobüllerin %66`sından fazlasını tutar ; yaygın olarak karışık yağlanma

Balonlaşma: Baskın olarak zon 3`de belirgin

Lobüler inflamasyon: Akut ve kronik inflamasyon, polimorfonükleer infiltrat hücreler, zon 3`te balonlaşma ve fibrozis alanlarında yoğunlaşma gözlenir.

Portal inflamasyon: Hafif ile şiddetli.

Fibrozisin Evrenmesi:

Evre1: Zon 3 periventriküler, perisinüzoidal veya perihüresel fibrozis; fokal veya yaygın

Evre2: Yukarıdaki gibi, ayrıca fokal veya yaygın periportal fibrozis

Evre3: Köprü Fibrozis, fokal veya yaygın

Evre4: Siroz (Brunt 2005)

2. 2. 6. ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI' NDA TEDAVİ

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı'nın gelişimini doğrudan engelleyici tedavi henüz mevcut değildir. Bununla birlikte insülin direncinin gelişimi ve klinik bulgularının ortaya çıkışının engellenmesiyle; alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gelişiminin de önlenmesi beklenmektedir (Angulo 2007).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı'nın tedavisi, tipik olarak birlikte bulunan durumların tedavisi ve karaciğere zararlı olabilecek ilaçların kesilmesini içerir. Diyabet ve hiperlipidemisi olanlarda iyi metabolik kontrol her zaman önerilir ancak alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı'nın geri döndürülmesinde nadiren etkilidir. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde kilo verilmesi hemen her zaman aminotransferaz seviyelerinde düşüşe neden olur. Yağlı infiltrasyonun derecesi bir çok hastada kilo kaybıyla azalır ancak nekroinflamasyon ve fibrozis kontrolsüz kilo kaybıyla daha da kötüleşebilir. Hastanın kilo kaybı sırasında karaciğer hasarının durumunun takibinde görüntüleme yöntemleriyle yağlanma derecesinin takibi veya aminotransferaz seviyesinin takibi genellikle yetersizdir ve takipte biyopsi gerekir.

Hızlı kilo kaybı alkole bağlı olmayan steatohepatit tablosunu daha da ağırlaştırabildiğinden, tedavide kilo kaybından bağımsız olarak karaciğer hasarını doğrudan azaltan ya da tersine çeviren ilaçların kullanımı diğer bir seçenektir. Farmakolojik tedavi, kilo veremeyen, kilo veren ancak kilo kaybını muhafaza edemeyen, diyabet ve şişmanlık gibi alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile sıklıkta birlikte bulunan risk faktörleri olmayan hastalarda özellikle faydalı olabilir. Deneysel çalışmalarda gemfibrozil, ursodeoksikolik asit, N-asetil sistein ve insülin duyarlılığını artıran ilaçlardan (tiyazolidinediyon, metformin) elde edilen sonuçlar ümit vericidir (Angulo 2002, Christine 2006). Yakın tarihte antioksidan tedavilerle yapılan çalışmalardan da faydalı sonuçlar bildirilmiştir (Oliveria et al., 2003). Ancak bu tedavi modelleriyle yapılan çalışmalarda biyokimyasal iyileşme gösterilmişse de pek çoğunda histolojik gidişle ilgili bilgiler mevcut değildir. Bu

nedenle tedavilerin etkinliğini değerlendirmede izlem süresi uzun, klinik olarak açıkca belirtilmiş sonlanma noktaları olan çalışmalara ihtiyaç vardır (Altındal 2008).

Son dönem Alkole bağlı olmayanyağlı karaciğer hastalığı olan bir hastada, karaciğer nakli hayat süresini uzatabilir, ancak karaciğer naklinden sonra erken dönemde alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı tekrar gelişebilir ve yağlanmadan steatohepatite hızla ilerleyebilir (Garcia et al., 2001).

Ayrıca yağ hücrelerinde salgılanan adipokinler hastalığın seyrinde önemli role sahiptirler. Bu nedenle adipokinler hakkında daha kesin bilgilere ulaşılması; adipokinlerin diyabet ve karaciğer yağlanmasındaki mekanizmalarının anlaşılmasını ve yeni tedavi planlarının geliştirilmesini mümkün kılabileceği belirtilmektedir (Antuna-Puente 2007).

2. 2. 7. ALKOLE BAğLI OLMAYAN YAğLI KARACIğER HASTALIğI VE ŐIŐMANLIK

Şişmanlık, vücudun ihtiyacından fazla enerji içeren gıda alımı nedeniyle yağ dokusu oranında artış olması ve bunun sonucunda da vücut ağırlığının artması olarak tanımlanmaktadır (Dina, 2008). Son yıllarda özellikle yeme alışkanlığındaki değişikliklerle şişmanlık ve şişmanlığa bağlı hastalıkların görülme sıklığında da artış gözlenmektedir. Şişmanlığın en belirgin özelliği yağ dokusunun artmasıdır. Vücut ağırlığında artış, VKİ' nde de artışa sebep olur. $VKI \geq 30$ olması durumunda kiŐi şişman olarak değerlendirilir. Şişmanlığın bugün, yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle yaşamı tehdit eden bir durum olarak görülmektedir. En önemli komplikasyonu olan tip II diabetes mellitus (DM) gelişimine yol açmasının yanı sıra, kalp hastalıklarına ve kansere de zemin hazırlamaktadır (Romao and Roth 2008).

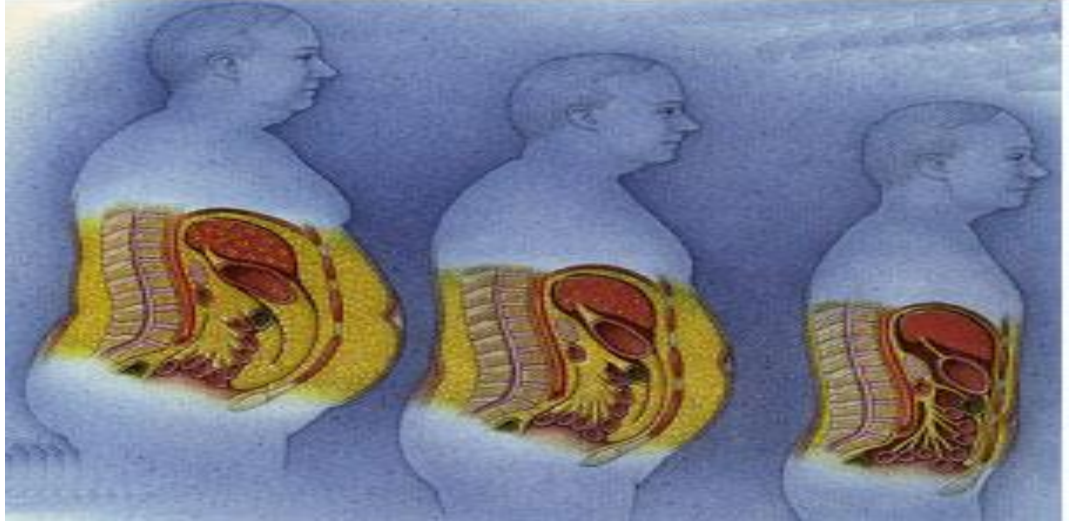
Şişmanlığın oluşumunda, enerji dengesini düzenleyen noröendokrin mekanizmalar üzerinde etkili olan çevresel ve genetik faktorlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Yiyecek maddelerinin kolay ulaşılabilir olmalarının yanı sıra, yüksek oranda Őeker ve yağ içermeleri, hazır gıda tüketiminin artması ve hızlı yemek alışkanlığı da gerekenden fazla kalori alımına katkıda bulunmaktadır. Bu kalori alımına karşılık, gerekenden az enerji harcanmasına sebep olan fiziksel faaliyet eksikliği ise ulaşımın büyük ölçüde araçlarla gerçekleştirilmesi ve oturarak yapılan işlerin artmasının bir sonucudur (Durak ve arkadaşları 2007). Şişmanlık, başta

insulin direnci ve tip II DM olmak üzere, karaciğer yağlanması, ateroskleroz, demans, solunum yolu hastalıkları ve bazı kanser tiplerinin ortaya çıkmasına neden olan kronik bir durumdur. Dünya genelinde, özellikle tip II DM görülme sıklığındaki artışa neden olarak şişmanlık gösterilmektedir. Tip II DM hastalarının yaklaşık %70'i şişmandır ve hastalığın görülme oranı normal kişilere oranla şişman erkeklerde 5, kadınlarda ise 8.3 kat daha fazladır (Wilborn et al., 2005). Diyabet gelişimiyle ilgili olarak, bel çevresinde yağ birikimiyle karakterize olan viseral şişmanlığın rolü özellikle vurgulanmaktadır. Santral şişmanlık adı da verilen bu durumun belirlenmesinde bel çevresi ölçümünün yeterli olduğu öne sürülmektedir (Bays et al., 2008).

Şişmanlığın genetiği ile ilgili çalışmalarda öne sürülen ilk hipotezlerden biri, 1962 yılında, DM hastalığının evrimsel olarak nasıl korunmuş olabileceğini açıklayan genetik uzmanı James V. Neel tarafından önerilen “tutumlu gen” hipotezidir (Bell et al., 2005). Bu hipoteze göre şişmanlığa yatkınlık oluşturan genler, yağ depolanmasını arttıran mekanizmalarla ilişkili ve açlık dönemlerinde sağkalım üstünlüğü sağlamış olan genlerdir. Bazı genetik şişmanlık modellerinde bu hipotezin kısmen doğru olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, başka mekanizmalara etkili olan farklı genlerin de şişmanlığın genetiğinde yeri olduğu görülmüştür.

İştahın düzenlenmesiyle ilgili proteinleri kodlayan genlerdeki bozukluklar şişmanlık fenotipine en çok sebep olan bozukluklardır. Farelerdeki şişmanlık modelleri insanlarda da aynı genlerdeki bozuklukların araştırılmasını sağlamıştır. Tokluk algılamasında önemli rolü olan leptin ve leptin reseptörleriyle ilgili bozukluklar bunların başlıcalarıdır. Farelerdeki leptin eksikliği modelinde (homozigot ob/ob fareler) şişmanlık görülmektedir (Montaque et al., 1997). Bu fareler ayrıca, yukarıda sözü edilen “tutumlu gen” hipoteziyle uyumlu şekilde açlığa dayanıklıdır. İlginç olarak diğerleri gibi şişman olmayan heterozigot fareler bile açlığa normal farelerden çok daha dayanıklıdır. Bu farelerde vücut ağırlığı önemli ölçüde değişmediği halde yağ dokusu miktarı artmıştır. İnsanlarda da leptin eksikliğine yol açan genetik bozukluklar aynı şekilde şişmanlığa sebep olmaktadır. Bu durumda olan kişilere leptin enjeksiyonu yapıldığında bozukluk gerileyebilmektedir. Leptin reseptörü eksikliği ise benzer bir fenotipe sebep olmakla

birlikte daha ciddi bir klinik tablo oluşturmaktadır, çünkü bu kişiler leptin tedavisine yanıt vermemektedir (Clement et al., 1998).



Resim 12: Kilo artışına bağlı karaciğerin durumu

(www.yazarkafe.com/saglik/karaciger_yaglanmasi_sorunu_siroza_donusebilir_mi.html, Erişim tarihi: 15 şubat 2010)

Hayvan modellerinde ve insanda yapılan çalışmalarda, yağ dokuda yüksek miktarda TNF- α üretiminin şişmanlığın önemli bir tamamlayıcısı olduğu ve insülin direnci/tip II DM ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. TNF- α , proinflamatuvar bir sitokindir ve farklı sinyal iletim yollarını uyarabilir. Şişmanlık modellerinde TNF- α ya da reseptörü olmadığında, insülin duyarlılığında ve glukoz homeostazında iyileşme gözlenmiştir.

Şişman insanlarda TNF- α 'nın sadece yağ dokuda değil kas dokusunda da fazla miktarda yapıldığı ve dışardan verildiğinde insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir (Durak ve arkadaşları 2007). Şişmanlıkta inflamatuvar yolların aktive olması ve inflamasyonun gelişimiyle ilgili olarak ER stresinin rolü olduğu gösterilmiştir. ER; salgı ve transmembran proteinlerin, üç boyutlu yapısını kazanarak katlandığı ve hedef yerleşimlerine gönderildiği bir organdır. Metabolizmanın artışı sonucunda ER yükünün artışı katlanmamış protein yanıtı olarak adlandırılan bir reaksiyona neden olmaktadır. ER stresi; aşırı veya farklı beslenme, patojenlere maruziyet ve hipoksi gibi durumlarda gelişebilmektedir. ER stresi metabolik sinyallerin, stres sinyallerine ve inflamatuvar cevaba dönüşmesine yol açmaktadır

(Ozcan et al., 2004). ER stresi C-Jun N-terminal kinaz (JNK) gibi inflamatuvar kinazların aktivasyonuna neden olarak, insülin sinyal iletiminde bozukluğa neden olmaktadır (Hotamisligil 1996).

İnsülin reseptörü; reseptör tirozin kinaz ailesindedir. İnsülinin bağlanmasıyla önce otofosforilasyona uğrar, daha sonra IRS-1 proteinini tirozinler üzerinden fosforiller. Bu yolla aktifleşen IRS-1 insüline özgü sinyal yollarını uyararak hücrel yanıtın ortaya çıkmasını sağlar. İnsan ve hayvan modellerinde sistemik insülin direncinde bu basamakta bir hasar olduğu gösterilmiştir (Hotamisligil 2005).

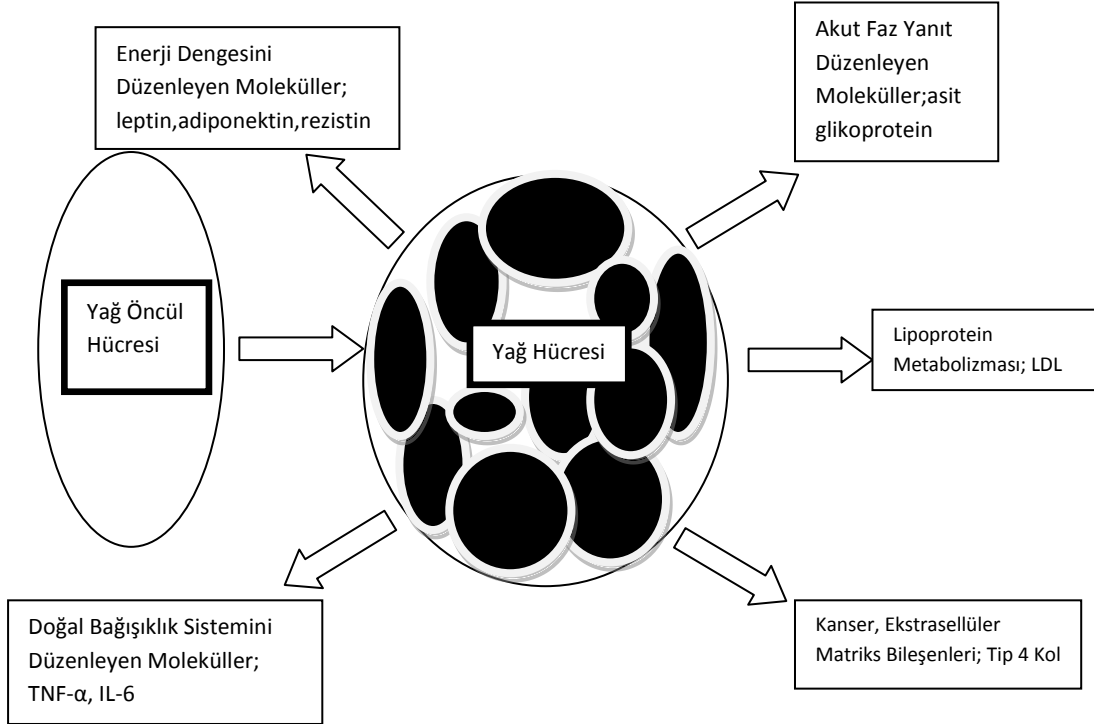
2. 3. ADİPOKİNLER

Yağ dokusu adiposit olarak adlandırılan yağ dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Yağ dokusunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma gibi işlevleri vardır. Son yıllarda bu işlevlere ek olarak adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan adipokin ismi verilen bazı proteinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir. Özellikle artan yağ kitlesi ile tip II DM, metabolik sendrom, tansiyon yüksekliği ve astım gibi pek çok hastalığın ortaya çıkması bu durumu ispatlamaktadır. Yağ dokusunun, salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişiklikler sonucunda bu hastalıkların oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca adipositlerin şişmanlık gibi stres durumlarında çeşitli inflamatuvar aracılı salgıladığı tesbit edilmiştir. C-reaktif protein, IL-6, TNF- α ve hücrel adezyon molekülleri gibi plazmadaki infamatuvar göstergeler şişman kişilerde değişmez bir şekilde yükselmekte, adipozite ve insülin direnci parametreleri ile paralellik göstermektedir.

Fare modellerinde, yağ depolarındaki makrofaj göçü ve artmış immün aktivitesi, sistemik insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Bu hayvan çalışmaları adipositlerle immün hücre popülasyonu arasındaki yerel sitokin etkileşiminin şişmanlıkla ilişkili kronik inflamatuvar durumun sürdürülmesi ve şiddetlendirilmesinde merkezi bir rol oynadığını düşündürür. Ayrıca bu çalışmalar kupffer hücreleri tarafından aktive edilen sitokin ürünlerinin alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı' nı arttırdığını göstermiştir (Aimin et al., 2003). Yağ

dokusundan salgılanan adipokinleri sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri ve proinflamatuvar adipokinler olarak sınıflandırmak mümkündür.

Yağ dokusundan salgılanan başlıca adipokinler şunlardır:



Şekil 5: Yağ dokudan salgılanan ve metabolik işlev gören bazı adipokinler

2.3.1. Adiponektin

Yağ dokusu tarafından sentezlenen adiponektin kollajen benzeri bir polipeptiddir. Anti-inflamatuvar özelliği vardır. Yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin şişmanlık, tip II DM ve koroner arter hastalığında düşük olduğu tesbit edilmiş, hepatomegali, yağlanma, normal olmayan AST değerleri ve Alkole bağlı olmayan fare karaciğer yağlanmasıyla yakından ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Masaki et al., 2004, Fernandez et al., 2003).

2.3.2. Tümör nekrozis faktör alfa

Tümör nekrozis faktör- α şişmanlık ve insülin direnci ile artışa geçtiği görülmüştür. Böylece TNF- α şişmanlık ve diyabette insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

İnsülinin kas ve yağ dokusu üzerine etkisini baskılar. Kilo kaybı ve diyabet tedavisi ile düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Ayrıca TNF- α pankreas hücrelerine toksik etki yapar. Deneysel hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar, Alkole bağlı olmayanfare karaciğer yağlanmasında TNF- α seviyesinin arttığını göstermiştir (Aimin et al., 2003, Kuminski et al., 2005).

2.3.3. Leptin

Deri altı yağ dokusu başta olmak üzere pek çok dokudan sentezlenip salgılanır. Leptinin en önemli işlevi vücuttaki yağ miktarını sabit tutmaktır. İskelet kasındaki, karaciğerdeki ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipid düzeyini insülin duyarlılığını artırarak düşürür. Deneysel çalışmalarda glukozun adipositlerden leptin salınımı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (Wauters et al., 2000). İştahın düzenlenmesi insanlarda santral sinir sistemi düzeyinde olmaktadır ve bu düzenlenmeye aracılık eden başlıca molekül adipositler tarafından üretilen leptindir. Leptin, yağ kütesinin yeterli düzeyde olduğu sinyali götürerek besin alımını kısıtlayan ve enerji harcamasını arttıran mekanizmaları harekete geçirir. İştahı azaltır, tokluk hissini arttırır, sempatik sinir sistemi aktivitesini uyararak kan basıncını, kalp hızını ve termogenezi arttırır (Durak ve arkadaşları 2007).

2.3.4. Adiposit renin anjiotensin sistemi

Adiposit renin anjiotensin sistemi, adiposit farklılaşması ve lipit depolanması üzerinde parakrin ve otokrin yollarla adiposit büyüklüğünü ve enerji depolanmasını düzenlemektedir (Kralisch et al., 2005, Antuna et al., 2005, Zulet et al., 2007).

2.3.5. Adipsin

Yağ hücrelerinden salınan proteazdır. Yağ dokusu metabolizması ve kompleman yolları arasındaki ilişkiyi düzenler. Anoreksiya nervosada (sinirsel açlık) düzeyi düşüktür. Besin alımı ile düzeyinin tekrar yükseldiği izlenmiştir. Aşırı kilolu

insanlarda düzeyi yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur (Nedvidkova et al., 2005, Antuna et al., 2007).

2.3.6. Rezistin

Şişmanlık ile artan rezistinin adiponektinin aksine farelerde insülin direncine ve tip II DM yol açtığı görülmüştür. Şişman insanlarda, normal kilolu kontrollere göre rezistin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (Kumunski et al., 2005, Zulet et al., 2007).

2.3.7. Asilasyon situmulatıng protein

Asilasyon situmulatıng protein, yağ asidi kullanımını uyarmaktadır. Adipsin yağ hücrelerinden sentez edildikten sonra stromaya salgılanır ve burada ASP'ye çevrilir. ASP glukoz taşıyıcı veziküllerin yağ dokusundan ve kas hücrelerinin membranlarına geçişini sağlar. ASP eksikliğinde dolaşımdaki YA ve TG sentezi artar (Kralisch et al., 2005, Zulet et al., 2007).

2.3.8. Plazminojen aktivatör inhibitör

Plazminojenin aktive olmasını baskılayarak damarsal homeostazda rol alır. Serum PAI-1 konsantrasyonu damarsal adiposit miktarına bağlı olarak artar. Koroner arter hastalığında yüksek düzeyde saptanmıştır. Serum PAI-1 seviyesi kilo kaybı ve metformin alımı ile düşer (Kralisch et al., 2005, Kuminski et al., 2005).

2.3.9. IL-1 Beta

Yağ dokusu makrofajlardan salınır. Leptin sekresyonu, T hücre aktivasyonu, B hücre çoğalımı, sitokin aktivasyonunu sağlar. ICAM ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin sentezini artırır. Deneysel hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar, Alkole bağlı olmayanfare karaciğer yağlanmasında IL-1 β seviyesinin arttığını göstermiştir (Aimin et al., 2003).

2.3.10. Apelin

Yağ hücresi farklılaşmasında ekspresyonu artar. Kan basıncını düşürür. Vazopresini baskılayarak diüretik etki gösterir. Şişman bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte artışı gözlenir (Kralisch et al., 2005, Nedvidkova et al., 2005).

2.3.11. IL-10

Yağ dokudan da sentezlenebilen bir sitokindir. Şişmanlık ile düzeyinin arttığı izlenmiştir (Kralisch et al., 2005, Antuna et al., 2007).

2.3.12. Visfatin

Visfatin, nikotinamid adenin dinükleotidin esas enzimi olan nikotinamid fosfotransferaz olarak bilinmektedir (Nampt). PBEF olarak ta bilinen visfatin, inflamatuvar hücrelerde de bulunmuş ve seviyeleri bazı durumlarda artmıştır. Özellikle damarsal yağ dokusundan sentezlenen visfatin, insülin reseptörüne bağlanarak aktive olur. Visfatin; karaciğer, kas, yağ gibi insüline duyarlı dokularda insülin benzeri etki gösterir ve insülin direncine karşı koruyucu etkisi vardır (Susan et al., 2005).

İnsan ve deneysel hayvan modellerinin plazma visfatin değerleri, şişmanlık ile yakından ilişkilidir. Visfatin salgılanması şişman hayvan modellerinde artmakta ve plazma konsantrasyonları, abdominal şişmanlığı veya tip II DM olan insanlarda artmaktadır. Visfatin, insülin reseptörüne insülininden uzak bir yerde bağlanır ve hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve çevre dokulardaki glukoz kullanımını teşvik ederek hipoglisemik etki oluşturur. Bu nedenle bu molekül diyabet hastalarının tedavisinde çok faydalıdır (Moshen et al., 2007). Yapılan çalışmalarda, kontrol grubuyla, şişman fare grupları karşılaştırıldığında plazma visfatin değerinin şişman farelerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Plazma visfatin değerindeki artışın esas nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, tip II DM hastalarında ve kronik böbrek hastalarında endotelial işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu düşünülür. Bunun yanı sıra visfatin yakın zamana kadar adipokin grubuna dahil edilmemiştir, günümüzde hala bazı kaynaklar visfatini gerçek bir adipokin olarak kabul etmez, yeni bir inflamasyon öncülü olarak nitelendirir (Song et al., 2008).

2.3.13. IL-6

Adipoz dokudan salgılanan proinflatuar sitokin olan IL-6, insülin direncine sebep olur. Bu durum IL-6'nın gelişmiş tip II diyabetle ilişkili olduğunu bildirmiştir (Kralisch et al., 2005). Leptin gibi şişmanlıkla birlikte artış gösteren IL-6'nın; endotel adezyon moleküllerini arttırdığı, insülin direncini geliştirdiği, CRP'yi baskıladığı, inflamasyon önleyici özelliklerinin olduğu bilinmektedir (Berköz ve yalın 2008).

Damarsal yağ dokusundan ve endotelial hücrelerden salgılanan IL-6 diğer adipokinlere göre daha karmaşık bir yapıya sahiptir. IL-6 şişmanlık ile artış gösterir, insülin direncini artırır, TG sekresyonu ve prokoagulan madde sentezini düzenler. Aynı zamanda koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkilidir. IL-6'nın endotelial adezyon moleküllerini artırdığı gözlenmiştir (Zulet et al., 2007).

IL-6; yağlı karaciğeri, mitokondriyonun işlev bozukluğunu önleyerek ve oksidatif stresi baskılayarak korur. Aynı zamanda IL-6, iskemi durumlarında da karaciğeri korumada etkilidir. Bu durum daha çok karaciğeri çıkarılmış fare çalışmalarında hayatta kalabilme açısından çok önemlidir (Cressman et al., 1996).

IL-6'nın karaciğer hasarını tetikleyici, apoptosize bağlı hücre ölümü gibi uzun ve kısa süreli çelişkili etkileri de vardır. Bu durum, IL-6'nın kronik karaciğer hasarında miktarının artmasıyla inflamasyonu arttırdığını ve inflamasyon önleyici yanıt oluşturduğunu gösterir. Karaciğer hasarı üzerine yapılan birçok çalışmada, IL-6'nın hasar giderici rolü olduğu saptanmıştır. Deneysel çalışmalarda IL-6'dan yoksun farelerin karaciğer yenilenmesinde normal olmayan sonuçlar gözlemlenmiştir (Jin et al., 2006). Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı içeren deneysel hayvan modeli çalışmalarında, alkole bağlı olmayan steatohepatit'li farelerin IL-6 seviyesinin arttığı gözlenmiştir (Wieckowska et al., 2008). Yapılan bu çalışmalar ışığında IL-6'nın, karaciğer yenilenmesinde ve hasarında akut cevap oluşturan önemli bir adipokin, IL-6'nın uzun süreli etkisinde karaciğer yenilenme oranının zayıfladığını gösterir. Yani karaciğer hasarı ve yenilenmesinde; IL-6'nın uzun süreli ve kısa süreli etki durumunda birbiriyle çelişkili sonuçları vardır. Dolayısıyla IL-

6'nın hepatosit koruyucu ve hasar giderici mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir (Jin et al., 2006).

Tablo-2: Bazı adipokinlerin karaciğer dokusundaki işlevleri

	Leptin	Adiponektin	Rezistin	IL-6	Visfatin
Yağlanma	+	+	+	+	+
İnflamasyon	+	+	+	+	+
Fibrogenesis	+	+	+	?	?
Hepatoselüler Karsinom	+	+	+	?	?
Anjiyogenesis	+	+	+	?	?
Rejenerasyon	+	+	+	+ / -	?

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın deneysel kısmı Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Merkezi ve Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. GEREÇ

3.1.1. Deneysel Hayvanları

Çalışmada ağırlıkları 30-35 gr arasında değişen, toplam 29 adet Swiss cinsi erkek albino fare kullanıldı. Deneysel süresince farelerin su ve yeme (Yem Kurumu Standart Fare Yemi) sınırsız erişimine (*ad libitum*) izin verildi.

3.1.2. Kullanılan Kimyasallar

Deneysel hayvanlarının içme sularına, %30` luk fruktoz ilave edildi.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Deneysel Planı

Çalışmamızda Swiss cinsi 29 adet erkek fare kullanıldı. İlk grup kontrol grubu olup 8 hayvandan oluşturuldu ve deneysel süresince (6 hafta) sınırsız yem ve su verildi. İkinci grup ise 21 hayvandan oluşturuldu ve deneysel boyunca içme suyuna % 30`luk fruktoz ilavesi ve sınırsız yem ile beslendi. Deneysel çalışmada ikinci gruptaki

hayvanlar 4. haftadan itibaren (yağlanma oluştuktan sonra) sırasıyla 4. (7 adet fare) 5. (7 adet fare) ve 6. (7 adet fare) haftalarda, intraperitoneal olarak uygulanan % 10`luk ketamin IM (Alfamin Alfasan IBV., intramusküler formu)- % 2`lik ksilazin (Alfazin, Alfasan IBV.) anestezisi altında kesildi.

Deney sonunda V.C.İ den anestezisi altında kan alındı ve bu alınan kanların AST, ALT, ALP, HDL, TG, LDL, total kolesterolün biyokimyasal analiz sonuçlarına göre kontrol ve ikinci grup karşılaştırıldı.

Alınan karaciğer doku örnekleri %10`luk nötral formaldehit çözeltisi içinde tespit edilip, rutin doku takip yöntemlerinden sonra parafinde bloklandı. Oluşan bloklardan 4µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitlere H-E ve immün boyama yöntemleri uygulandı.

Örnek doku kesitlerinde, kontrol ve deney gruplarına çeşitli histoloji ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak karaciğer dokusundaki yağlanmayla birlikte visfatin ve IL-6 değerleri karşılaştırıldı.

3.2.2. Doku takip çalışmaları

Nötral formaldehit solüsyonunda, immersiyon fiksasyon yöntemi uygulanarak tespit edilen dokular yıkama işleminden sonra sırasıyla aşağıdaki işlemlerden geçirildi.

A)Dehidratasyon

Dokular dereceli alkollerde aşağıda belirtilen sürelerde bekletildi.

Alkol derecesi Süre

%50`de 1 saat

%70`te 1 saat

%80`de 1 saat

%90`da 1 saat

%96`da 1 saat

%100`de 1 gece

B) Şeffaflaştırma

Ksilolde 5-15 dk

C) Emdirme

Ksilol ve parafinde (60 oC etüvde) 15 dakika

Yumuşak parafinde (60 oC etüvde) 1 saat

Sert parafinde(60 oC etüvde) 4 saat

D) Gömme

Sert parafin kullanılarak dokular bloklandı. Hazırlanan parafin bloklardan kızaklı mikrotom kullanılarak 4 mikron kalınlığında kesitler alındı.

Histolojik değerlendirme için preparatlar hematoksilin- eozin ile (rutin boyama yöntemiyle) boyandı.

3.2.3. İmmünohistokimyasal Çalışmalar

Kesitlerin elde edilmesi:

Elde edilen tüm doku örnekleri, immersiyon fiksasyon yöntemiyle %10`luk nötral formaldehit solüsyonuna alınarak 24 saat formaldehit solüsyonunda bekletildi ve daha önce belirtilen rutin histolojik yöntemler kullanılarak dokular parafine gömüldü. Dokulardan (Leica tipi kızaklı mikrotom) alınan 4 µm kalınlığında seri kesitler lizinli lamlara alındı.

İmmünohistokimyasal boyamada kullanılan kimyasalların hazırlanışı:

Primer antikorlar:

Visfatin antibody

IL-6 antibody

Sekonder antikor:

Sekonder antikor olarak kullanılan goat-anti rabbit IgG 1:200 oranında dilue edildi.

Fosfat Tampon Solüsyonu (PBS; Phosphate Buffer Solutaion):

Hazır PBS tabletlerin her biri 100 ml distile suda çözülerek hazırlandı ve taze olarak kullanıldı.

Sodyum Sitrat Solüsyonu:

16,5 gr sodyum sitrat, 500 gr distile su ile karıştırılarak pH=6 olacak şekilde ayarlandı. Her boyama için taze solüsyon hazırlandı.

%3`lük Hidrojen Peroksit Solüsyonu:

90 ml metanol üzerine 10 ml %30`luk hidrojen peroksit eklenerek karıştırılır. Her boyama için taze solüsyon hazırlandı.

Kromojen :

DAB (diaminobenzidin), horseradish-peroksidaz enziminin substratı olarak kullanıldı. Üretici firmanın (Labvision) önerisine göre 2 ml substrat için 1 damla kromojen içerecek şekilde karıştırıldı. Her karışım kullanımından yaklaşık 20 dk önce taze olarak hazırlandı.

Zıt Boyama:

Zıt boyamada amaç dokudaki antijenik olmayan hücre ve hücre yapılarını boyamaktır. Zıt boyama için mayer hematoksilen (J.T. Baker) kullanıldı.

İmmünohistokimyasal Boyama İşlemi

- 4 µm kalınlığında ede edilen parafin kesitler etüvde 37C⁰ de bir saat bekletildi.

- Parafin giderme (deparafinizasyon) işlemi için ksilol-1`de 10 dk

- Parafin giderme (deparafinizasyon) işleminin devamı ksilol-2`de 10 dk

%100`lük alkolde 5 dk

%96`lık alkolde 5 dk

%90`lık alkolde 5 dk

%80`lik alkolde 5 dk

%70`lik alkolde 5 dk bekletildi.

- PBS solüsyonunda 5 dk bekletildi.
- Kesitler sodyum sitrat tamponunda 600W`a ayarlı mikrodalga fırında 1 dk ısıtıldı ve 20 dk oda sıcaklığında dokularla birlikte soğumaya bırakıldı.
- Kesitler üç ayrı PBS solüsyonunda 3`er dk bekletildi.
- PAP pen kalem ile polilizinli lamaların üzerindeki doku kesitlerinin etrafını çizildi. Bu işlem ileriki safhalarda da gerektiğçe tekrarlandı.
- Dokuların üzerini kaplayacak şekilde ve diğere dokularla karışmamasına dikkat edilerek %3`lük H₂O₂ solüsyonu damlatıldı. 10 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- Kesitler üç ayrı PBS solüsyonunda 3`er dk bekletildi.
- Dokunun üzerini kapatacak şekilde ultra V block (Labvision) damlattık ve 10 dk bekletildi.
- Lamalardaki son kesitlere kontrol amacıyla sekonder antikor, diğere kesitlerin üzerine de primer antikorumuzu damlatıldı. Lamalar nemli kabin içerisinde +4C⁰ de bir gece bekletildi.
- Ertesi gün kesitler PBS-1, PBS-2 ve PBS-3`te 3`er dk bekletildi.
- Sekonder antikor, dokuların üzerini kaplayacak şekilde damlatılarak 10 dk beklendi.
- Kesitler üç ayrı PBS solüsyonunda 3`er dk bekletildi.
- Dokunun üzerini tamamen kaplayacak şekilde streptavidin horseradish peroksidaz (Labvision) damlatıldı ve 10 dk beklendi.
- Kesitler üç ayrı PBS solüsyonunda 3`er dk bekletildi.
- DAB solüsyonu (Labvision), dokuların üzerine damlatıldı ve reaksiyon vermesi için 10 dk beklendi.
- Kesitler üç ayrı PBS solüsyonunda 3`er dk bekletildi.
- Zıt boyama hematoksinen (Mayer) ile 10 sn süresince yapıldı.
- Çeşme suyunda 5 dk yıkandı.

- Sırasıyla %70, %80, %90 ve %100`lük alkol serilerinden batır çıkar yapılarak geçirildi.

- Kesitler şeffaflaşana kadar ksilolde bekletildi.

- Entellan kullanılarak kapama yapıldı.

Boyanan örnekler Olympus BX50 tipi binoküler mikroskopta incelendi ve fotoğrafları çekilerek değerlendirildi.

3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Histolojik çalışmaların istatistik değerlendirmeleri, SPSS 15.0 ve instat 3.0 yazılımları kullanılarak yapıldı ve yarı nitel değerlendirme ölçümünde Kruskal-Wallis testi uygulandı. İkili grup karşılaştırmaları için parametrik olmayan Mann-Whitney testi kullanıldı ve 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Biyokimyasal çalışmaların istatistik analizi SPSS 15.0 ve instat 3.0 yazılımları kullanılarak gerçekleştirildi ve ikili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney testi kullanıldı. Elde edilen değerler, ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve 0.05'in altındaki p değerleri, istatistik açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HİSTOLOJİK BULGULAR

Kontrol grubu ile deney grubuna ait karaciğer doku kesitlerinde incelenen yapısal değişiklikler Abdel-Wahhab ve arkadaşlarının yapmış oldukları derecelendirmeye göre değerlendirildi. Gruplar arasında gözlenen değişikliklerin 'p' değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

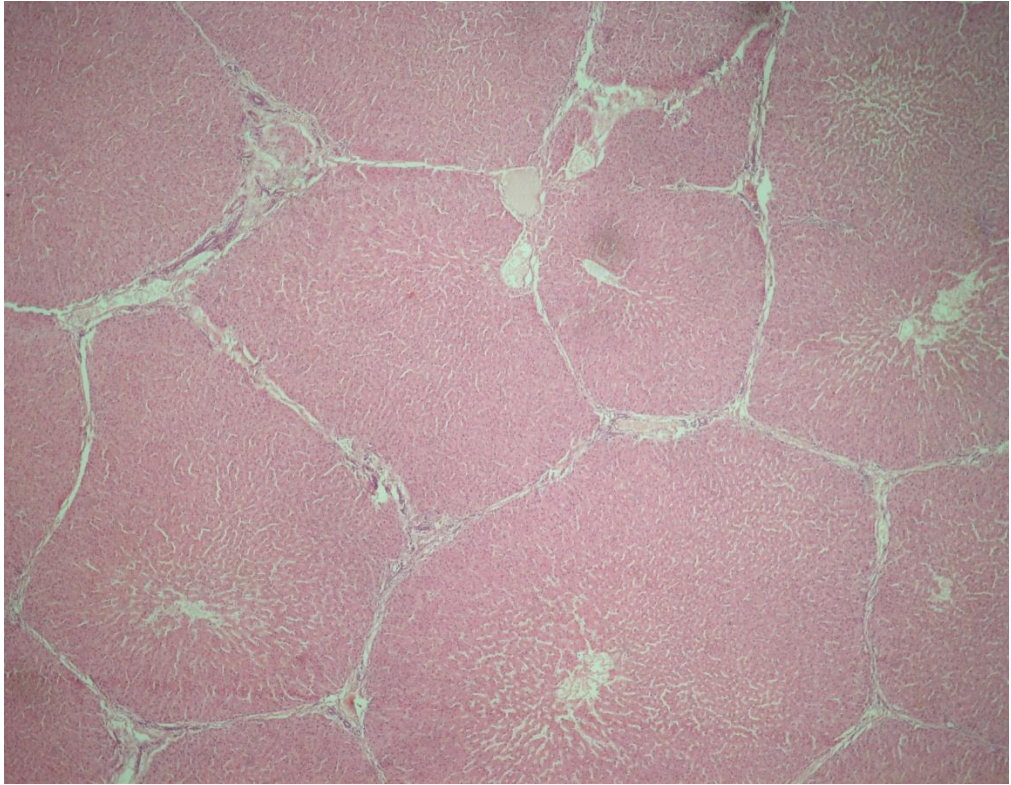
Kontrol grubu farelerindeki karaciğer doku kesitlerinin histolojik incelenmesinde, normal histolojik yapılar dışında herhangi bir bulguya rastlanmadı (Resim-13).

Fruktozla beslenen deney grubu farelerinin, karaciğer dokuları incelendiğinde kontrol grubuna göre makro ve mikroveziküler yağlanma, hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonları ve nekroza giden hücreler, piknotik çekirdekli hücreler, hepatositlerde granüler dejenerasyonlar gözlendi ($p<0,05$) (Tablo-4). Deney grubuna ait 4. 5. ve 6. haftalardaki fareler arasında yağlanma derecesi bakımından çok fazla

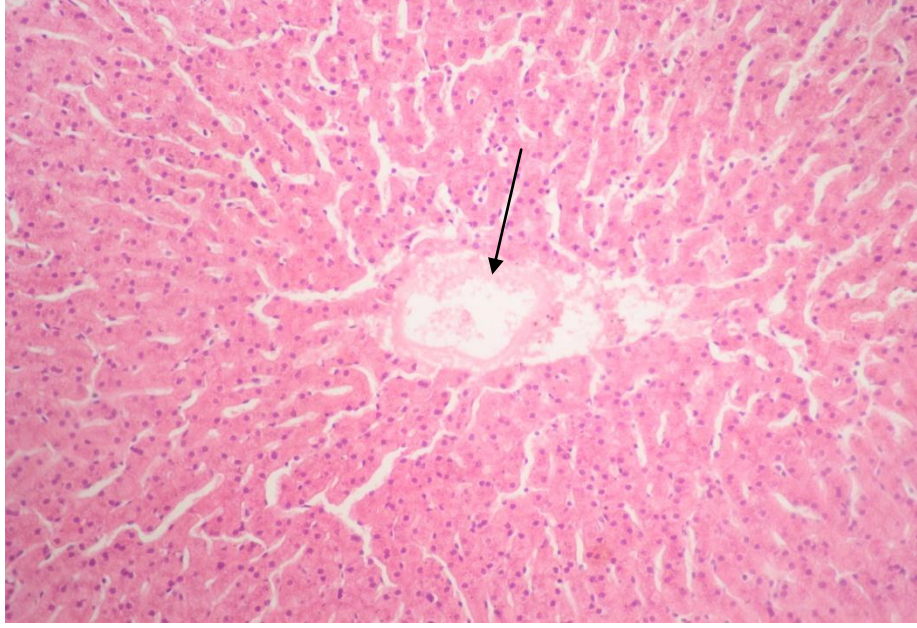
fark bulunamadı fakat hafta ilerledikçe yağlanmanın kısmen de olsa biraz daha arttığı gözlemlendi. Deney sonunda fruktozla beslenen farelerde çok fazla kilo artışı gözlemlenmediği gibi bazı farelerde kilo kaybı oluştu ($p > 0,05$).

DeneySEL parametrelerin histolojik (yapısal) değERlendirmesi skorlandı.

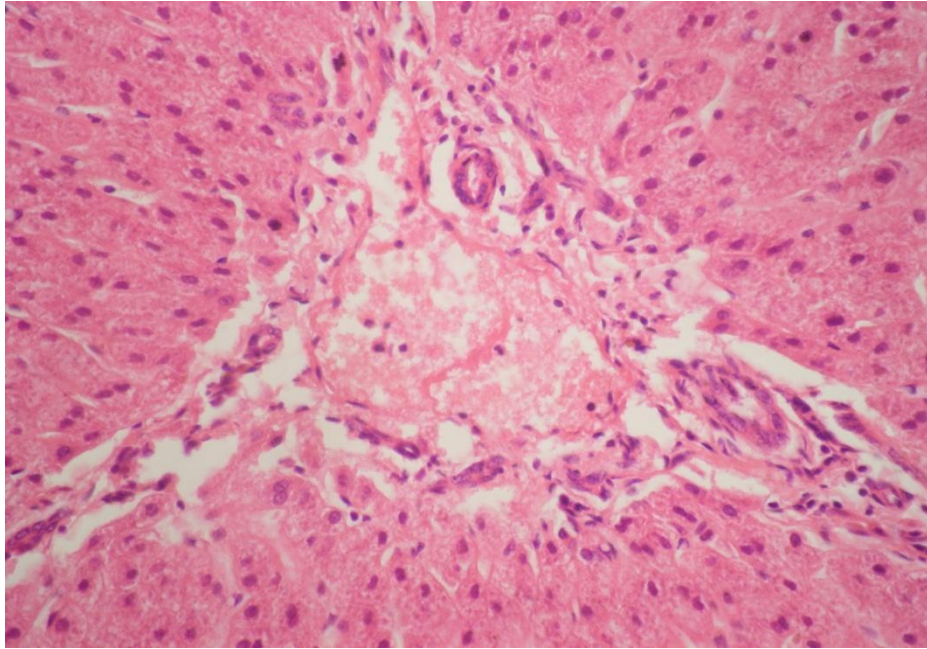
- (negatif skor): Hiçbir yapısal değışikliğin olmaması,
- + (1 pozitif skor): Hafif derecede,
- ++ (2 pozitif skor): Orta derecede,
- +++ (3 pozitif skor): Ciddi derecede yapısal değışikliğı ifade etmektedir.



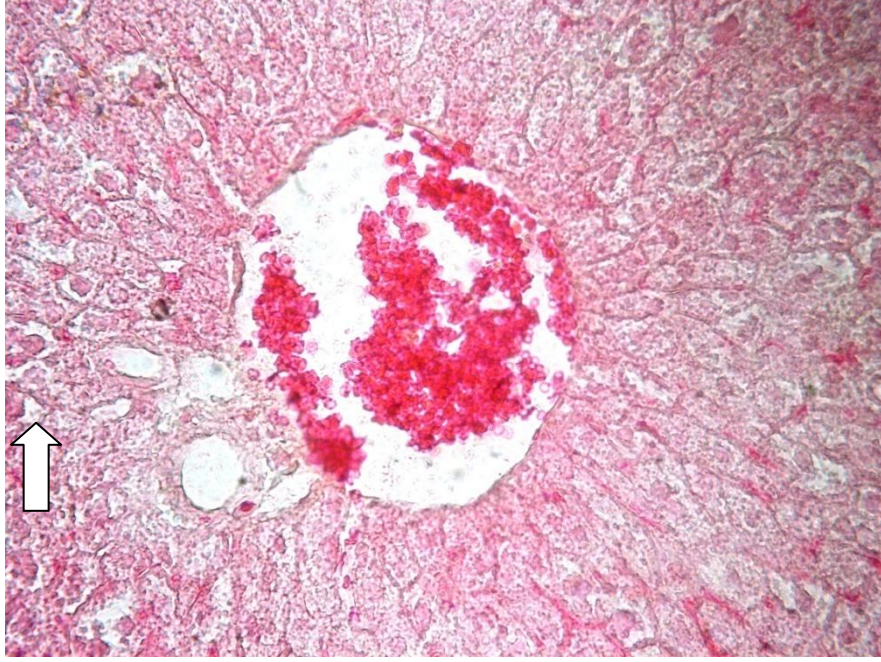
Resim 13: Kontrol grubuna ait karaciğer doku kesiti (Hemotoksilen-Eozin, x20).



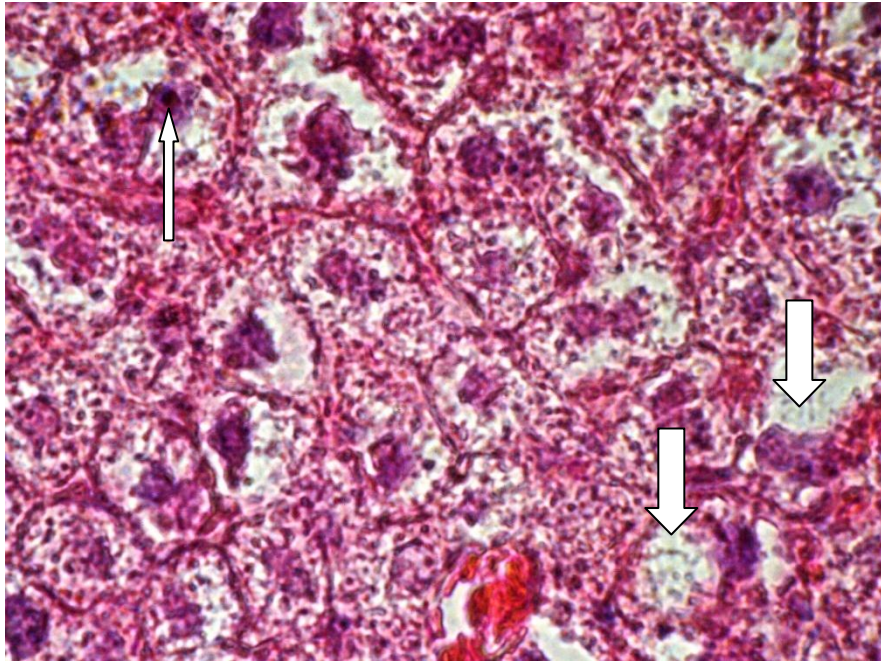
Resim 14: Kontrol grubuna ait karaciğer doku kesiti, sentral ven (ok)
(Hemotoksilen-Eozin, x20).



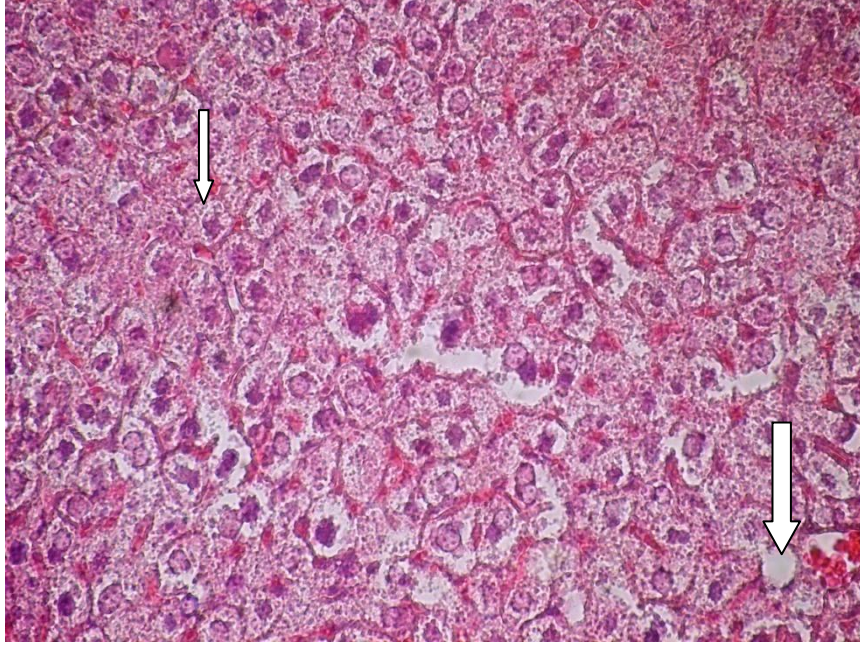
Resim 15: Kontrol grubuna ait karaciğer doku kesiti, portal alan (Hemotoksilen-
Eozin, x20).



Resim 16: 4.Hafta grubuna (4 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti. Makroveziküler yağlanma (kalın ok), (Hemotoksilen–Eozin, x20).



Resim 17: 4.Hafta grubuna (4 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti. Makroveziküler yağlanma (kalın oklar), nekroza giden hiperkromatik / piknotik çekirdekli hücreler (ince ok) görülmektedir (Hematoksilen – Eozin, x40).



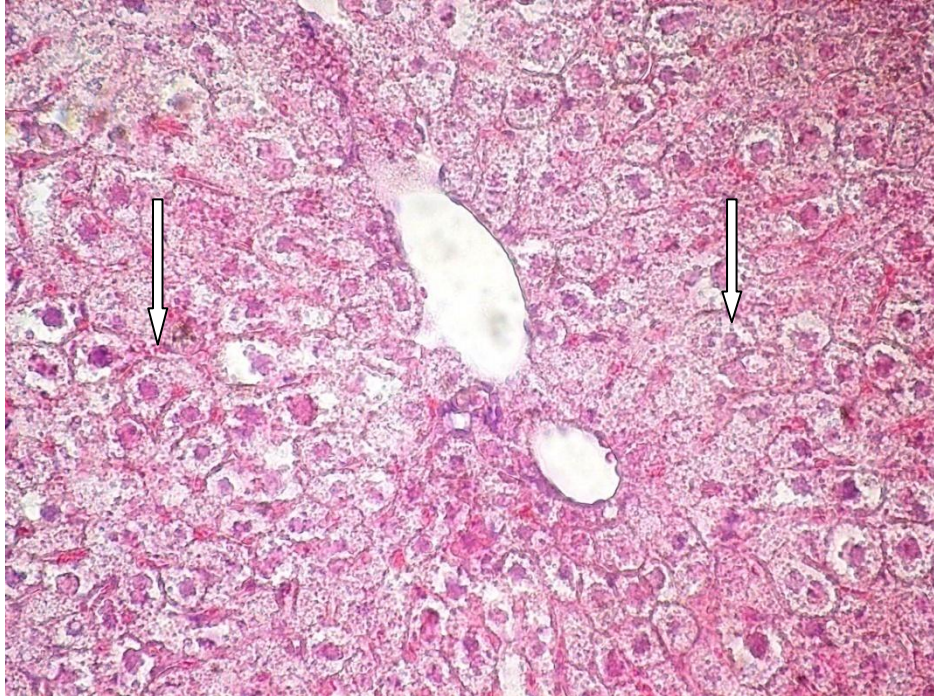
Resim 18: 4.Hafta grubuna (4 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti. Mikroveziküler yağlanma (ince ok), makroveziküler yağlanma (kalın ok) (Hemotoksilen-Eozin, x20).



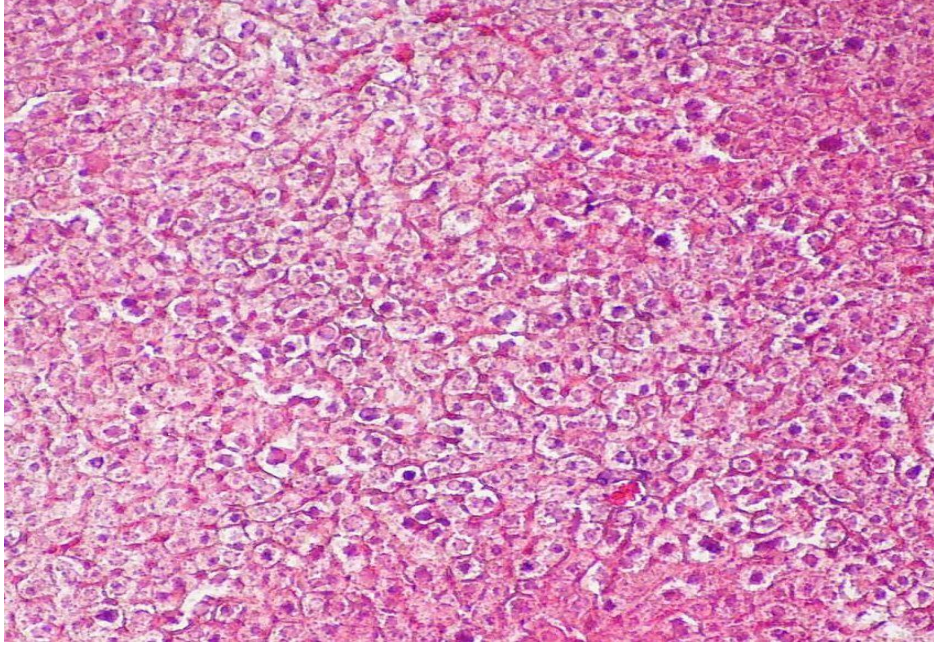
Resim 19: 4.Hafta grubuna (4 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti. Hemoraji (ince ok), hepatositlerde granüler dejenerasyon (kalın ok) (Hemotoksilen – Eozin, x20).



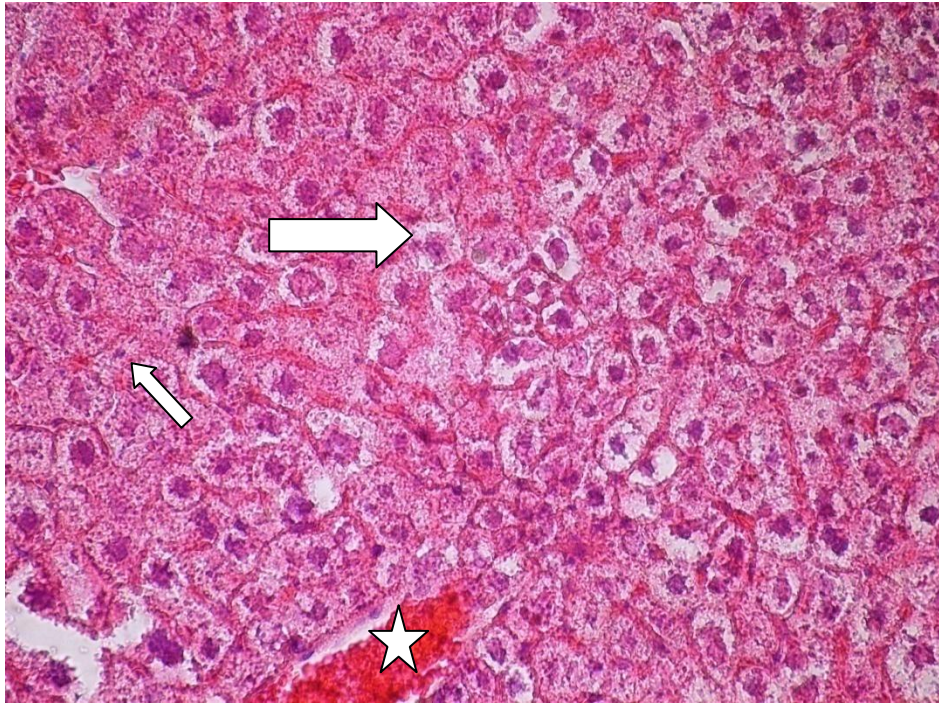
Resim 20: 4.Hafta grubuna (5 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti, portal alan. Hemoraji (kalın ok), parankimde nekroz (ince ok) (Hemotoksilen-Eozin, x20).



Resim 21: 5.Hafta grubuna (5 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti. Mikroveziküler yağlanma (ince oklar) (Hemotoksilen-Eozin, x20).



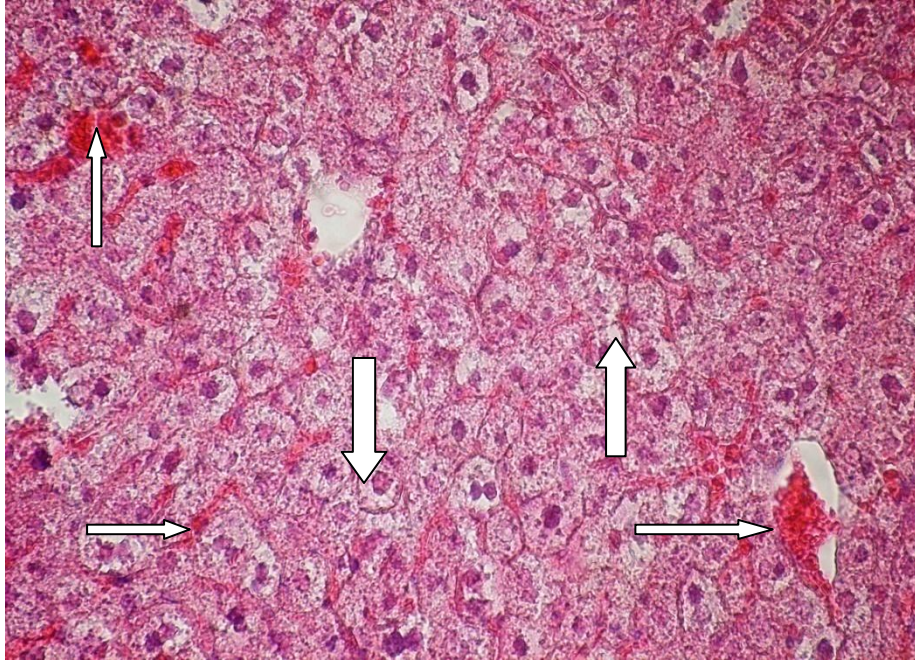
Resim 22: 5.Hafta grubuna (5 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti. Mikroveziküler yağlanma gösteren çok sayıda hücre görünmekte. (Hemotoksilen-Eozin, x20).



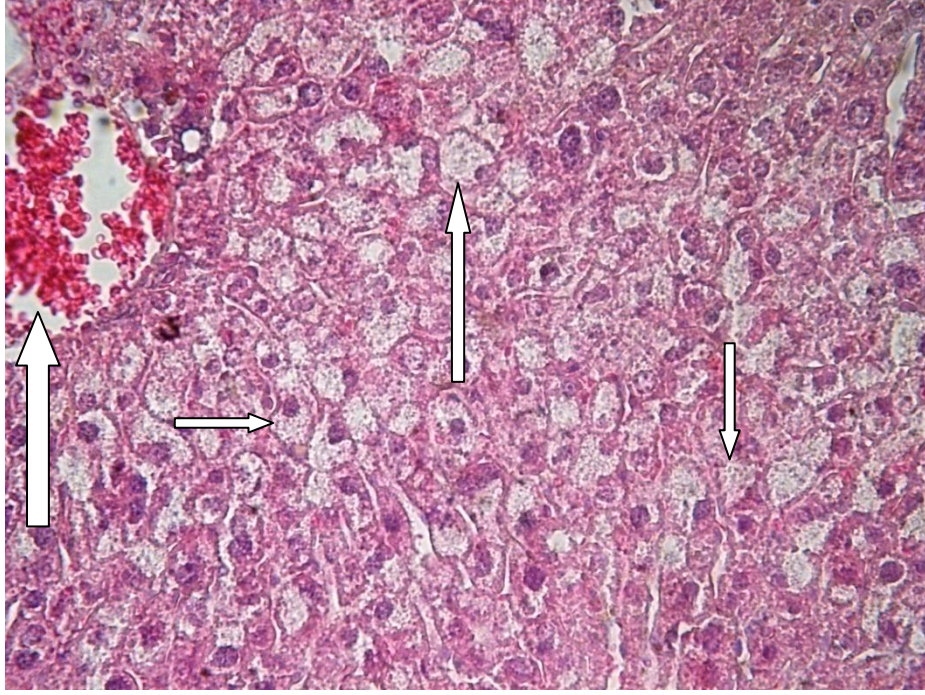
Resim 23: 5.Hafta grubuna (5 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti. Hemoraji (yıldız), mikroveziküler yağlanma (kalın ok), piknotik çekirdek (ince ok) (Hemotoksilen-Eozin, x20).



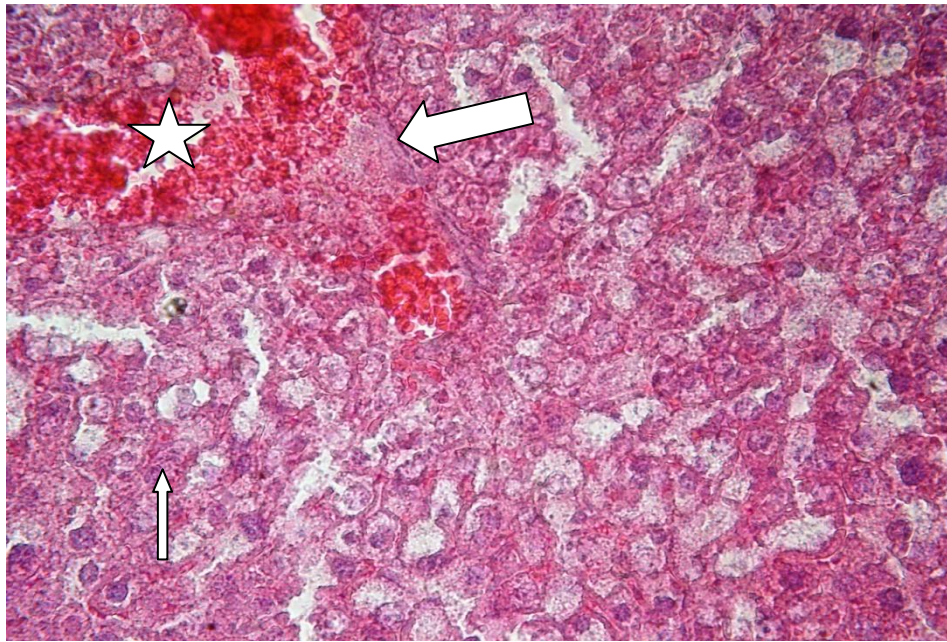
Resim 24: 5.Hafta grubuna (5 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti. Makroveziküler yağlanma (kalın ok), hemoraji (yıldız), hepatositlerde garnüler dejenerasyon (ince ok) (Hemotoksilen-Eozin, x20).



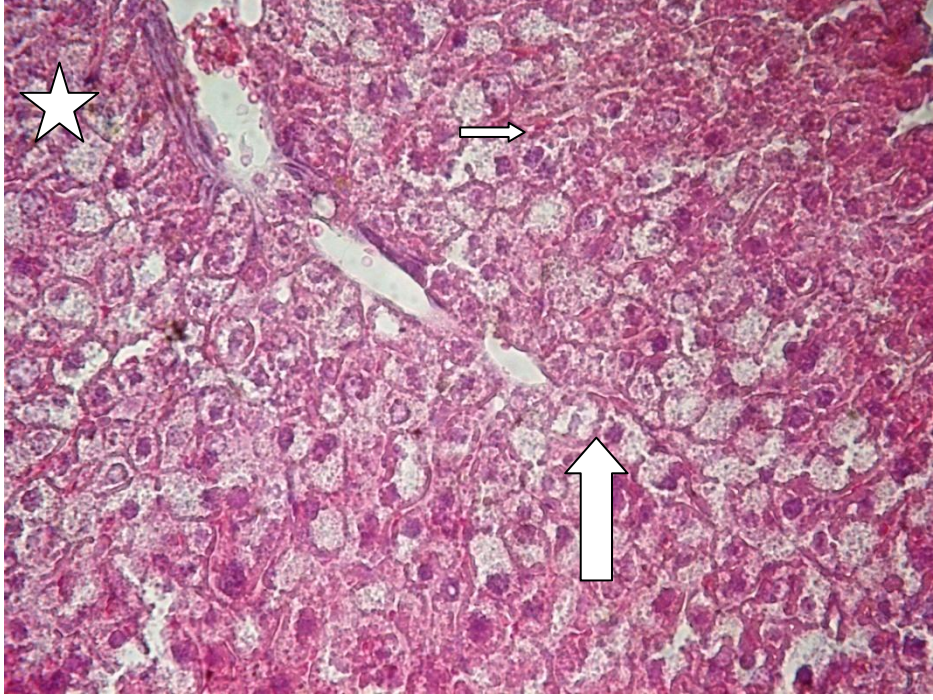
Resim 25: 6.Hafta grubuna (6 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti. Hemoraji (ince oklar), mikroveziküler yağlanma (kalın oklar) (Hemotoksilen-Eozin, x20).



Resim 26: 6.Hafta grubuna (6 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti. Makroveziküler yağlanma (ince oklar), (Hemotoksilen-Eozin, x20).



Resim 27: 6.Hafta grubuna (6 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti. Dejenerasyon (kalın ok), makroveziküler yağlanma (ince oklar), hemoraji (yıldız) (Hemotoksilen-Eozin, x20)



Resim 28: 6.Hafta grubuna (6 hafta fruktoz verilen grup) ait karaciğer doku kesiti. Makroveziküler yağlanma (kalın ok), mikroveziküler yağlanma (ince ok), dejenerasyon (yıldız) (Hemotoksilen-Eozin, x20).

Tablo 3: Mann-Whitney testine göre değerlendirilen gruplar arasındaki histolojik değişikliklerinin p değerleri.

Gruplar	Yağlanma (Makro-Mikro)	Hemoraji	Mononükleer	
			Hücre İnfiltrasyonu	Nekroz
I	-	-	-	-
II	++	++	+	+
III	+++	++	++	++
IV	+++	++	++	++
I-II	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05
I-III	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05
I-IV	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05
II-III	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
II-IV	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
III-IV	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05

Koyu renkte boyananlar, anlamlı olan gruplardır ($p < 0,05$). Anlamlı olmayan gruplarda $p > 0,05$ 'tir.

I.Grup: Kontrol

II.Grup: 4. Hafta

III.Grup: 5. Hafta

IV. Grup: 6. Hafta

4.2. BİYOKİMYASAL VE İSTATİSTİKSEL BULGULAR

Kontrol ve deney grubu farelerine ait Glukoz, TG, HDL, AST, ALT, ALP, T.KOL. LDL değerleri ve standart sapmaları tablo-5 'te verilmiştir. Değerlerin dağılımları ise grafiklerle gösterilmiştir (Grafik-1, 2, 3, 4, 5).

Kontrol grubu ile 4. 5. ve 6. hafta grupları karşılaştırıldığında glukoz, T.Kol, AST, ALP ve glukoz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p < 0,05$), ALT, HDL, LDL ve TG değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). ALP değeri için; 4., 5. ve 6. Hafta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (Grafik-4).

Tablo 4: Mann-Whitney testine göre değerlendirilen gruplar arasındaki biyokimyasal analiz değişikliklerinin p değerleri.

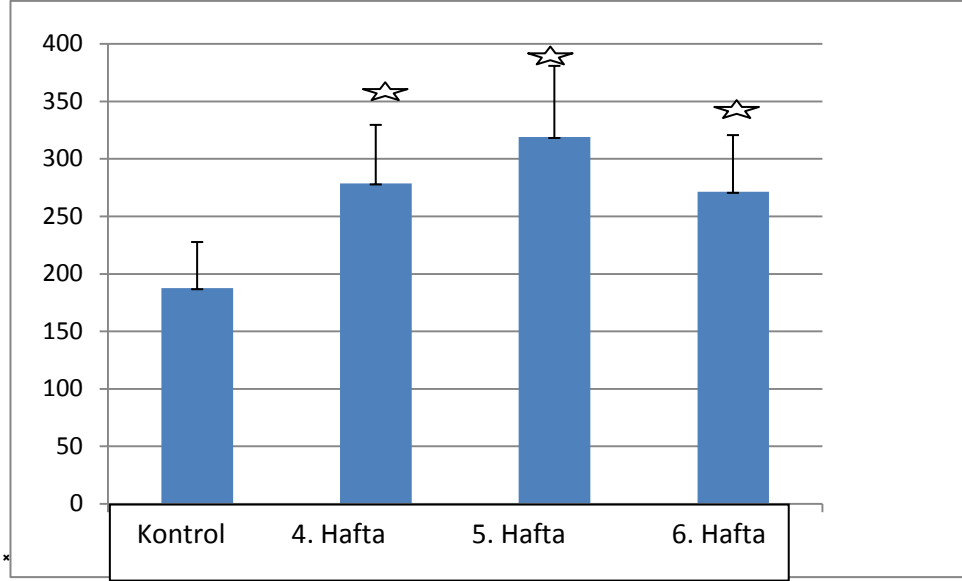
GRUPLAR	GLUKOZ	AST	ALT	ALP	T.KOL	HDL-K	LDL-K	TG
I	187,67±40,04	72,25±13,37	31,75±8,59	33,62±13,52	91,62±7,55	69,12±8,4	13,9±8,66	43,00±11,18
II	278,71±50,82	68,14±9,58	20,71±1,70	51,42±10,50	125,14±18,62	105,14±13,95	12,91±6,01	35,28±5,52
III	319,14±61,70	82,28±37,31	45,00±47,51	63,28±11,84	107,85±20,79	90,85±23,96	12,25±7,49	25,14±6,54
IV	271,42±49,23	88,28±40,75	31,14±14,50	68,28±13,88	113,85±15,39	81,71±25,26	18,54±9,78	39,42±17,94
I-II	P < 0,05	P > 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P > 0,05
I-III	P < 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,05
I-IV	P < 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
II-III	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,05
II-IV	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
III-IV	P < 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05

Koyu renkte boyananlar, anlamlı olan gruplardır.

Tablo 5: Biyokimyasal değerlerarasındaki korelasyon, r ve p değerleri

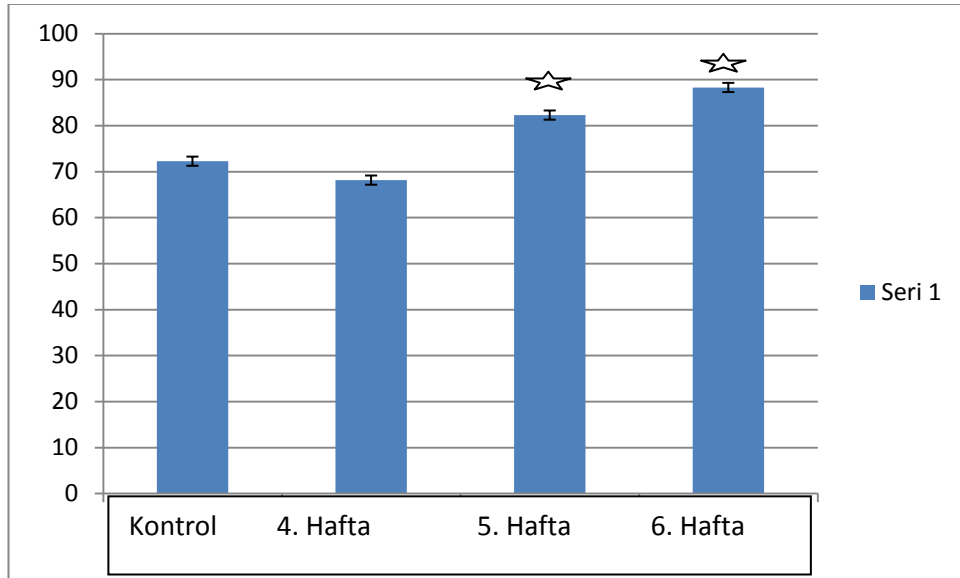
	Glukoz	TG	HDL- KOL	LDL- KOL	AST	ALT	ALP	T.KOL
Glukoz	r:1 p:0,16	r:-0,444 p:0,16	r:0,136 p:0,482	r:0,12 p:0,950	r:0,131 p:0,497	r:0,019 p:0,922	r:0,577 p:0,001	r:0,110 p:0,570
TG	r: - 0,444 p:0,16	r:1	r:0,262 p:0,169	r:-0,277 p:0,146	r:-0,295 p:0,120	r:-0,133 p:0,492	r:0,420 p:0,023	r:0,217 p:0,259
HDL- KOL	r:0,136 p:0,482	r:0,262 p:0,169	r:1	r:-0,412 p:0,026	r:-0,256 p:0,179	r:-0,026 p:0,894	r:0,045 p:0,817	r:0,890 p:0,000
LDL- KOL	r:0,012 p:0,950	r:-0,277 p:0,146	r:-0,412 p:0,026	r:1	r:0,042 p:0,830	r:-0,046 p:0,813	r:0,356 p:0,058	r:-0,10 p:0,607
AST	r:0,131 p:0,497	r:-0,295 p:0,120	r:-0,256 p:0,179	r:0,042 p:0,830	r:1	r:0,767 p:0,000	r:0,549 p:0,002	r:-0,60 p:0,745
ALT	r:0,019 p:0,922	r:-0,133 p:0,492	r:-0,026 p:0,894	r:-0,046 p:0,813	r:0,767 p:0,000	r:1	r:0,419 p:0,024	r: - 0,008 p:0,969
ALP	r:0,577 p:0,001	r:-0,420 p:0,023	r:0,045 p:0,817	r:0,356 p:0,058	r:0,549 p:0,002	r:0,419 p:0,024	r:1	r:0,250 p:0,191
T.KOL	r:0,110 p:0,570	r:0,217 p:0,259	r:0,890 p:0,000	r:-0,100 p:0,607	r:-0,063 p:0,745	r:-0,008 p:0,969	r:0,250 p:0,191	r:1

Koyu boyanan kısımlar, korelasyonun fazla olduğunu gösterir.



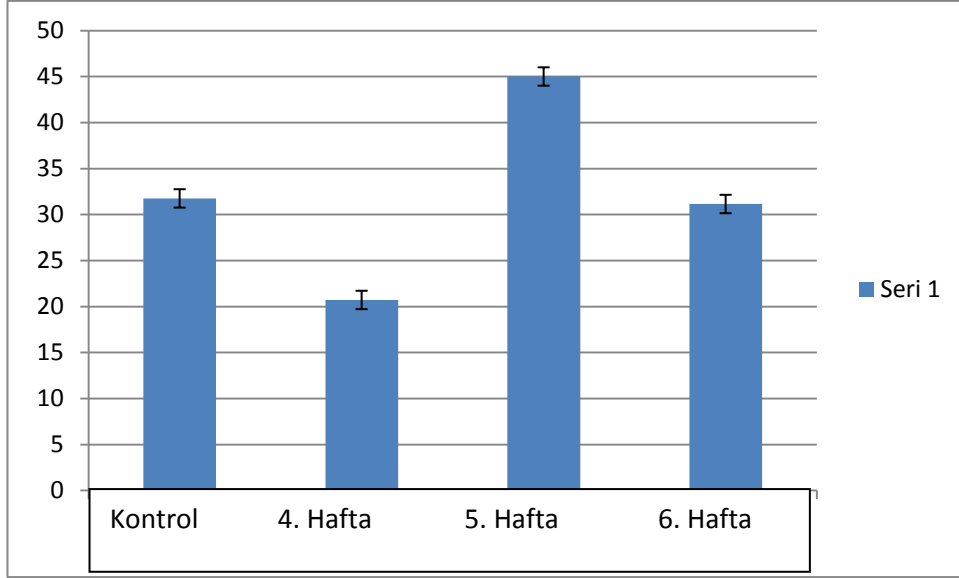
Grafik 1: Gruplara ait glukoz değerlerinin karşılaştırılması

☆ p < 0,05

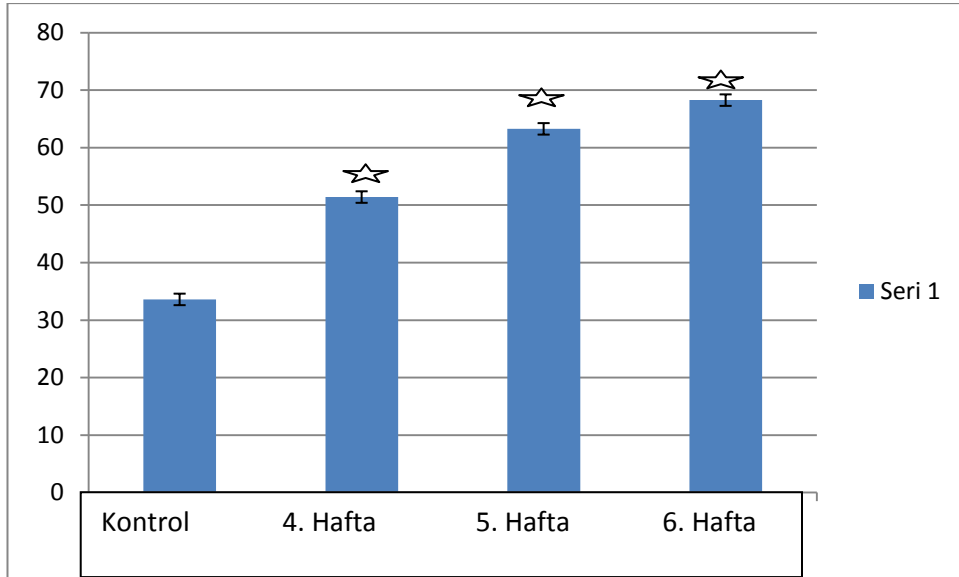


Grafik 2: Gruplara ait AST değerlerinin karşılaştırılması

☆ p < 0,05

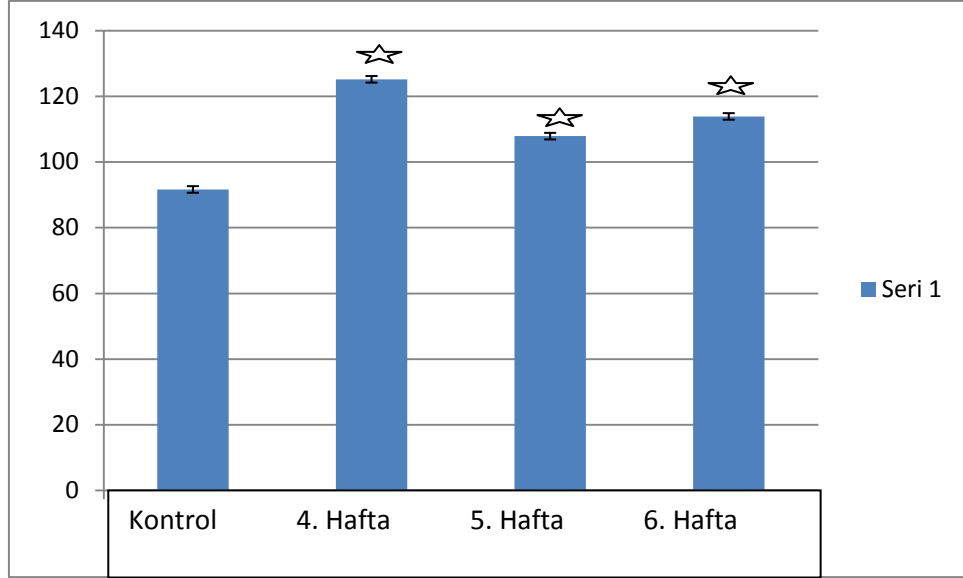


Grafik 3: Gruplara ait ALT değerlerinin karşılaştırılması



Grafik 4: Gruplara ait ALP değerlerinin karşılaştırılması

☆ p < 0,05



Grafik 5: Gruplara ait Total Kolesterol değerlerinin karşılaştırılması

☆ $p < 0,05$

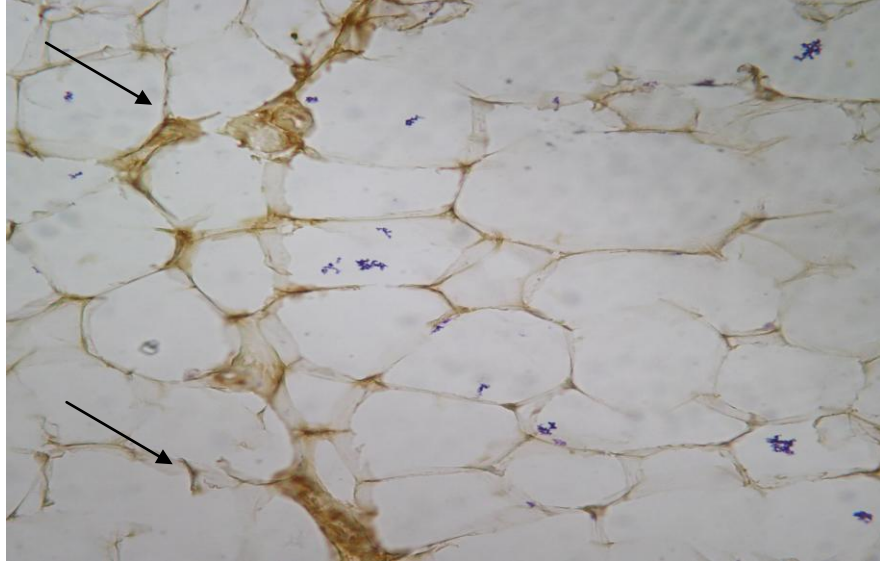
4.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Karaciğer doku kesitlerinin immünohistokimya boyamalarında kontrol grubuyla karaciğer yağlanması olan fare grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Visfatin ve IL-6 adipokin miktarı, kontrol grubumuzda +, deney grubumuzda ++ şeklinde artmıştır.

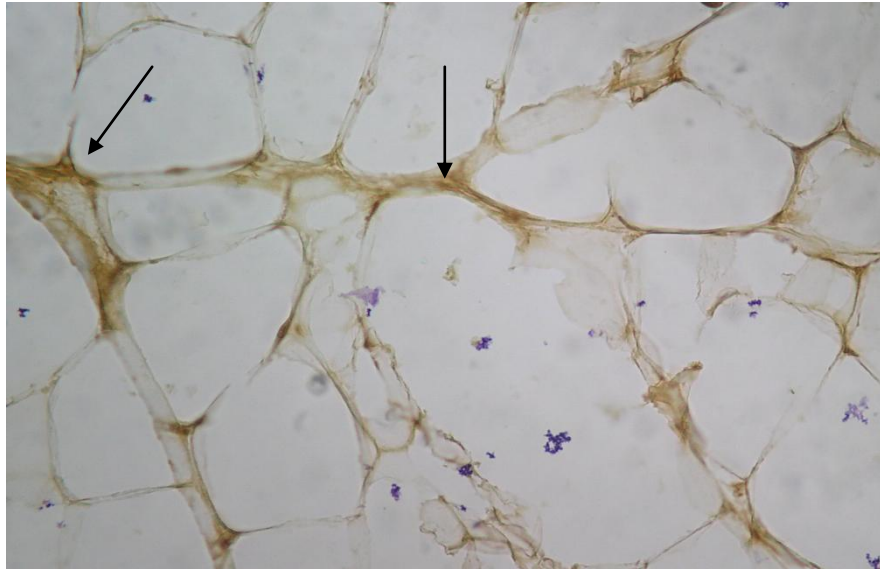
İmmünohistokimyasal çalışmaları yağ dokusu örneklerinde denediğimizde visfatin ve IL-6 adipokinleri, karaciğer dokusuna kıyasla daha fazla miktarda gözlemlenmiştir (Resim 29, 30, 31, 32).

Tablo 6: Visfatin ve IL-6 Boyanma Dereceleri

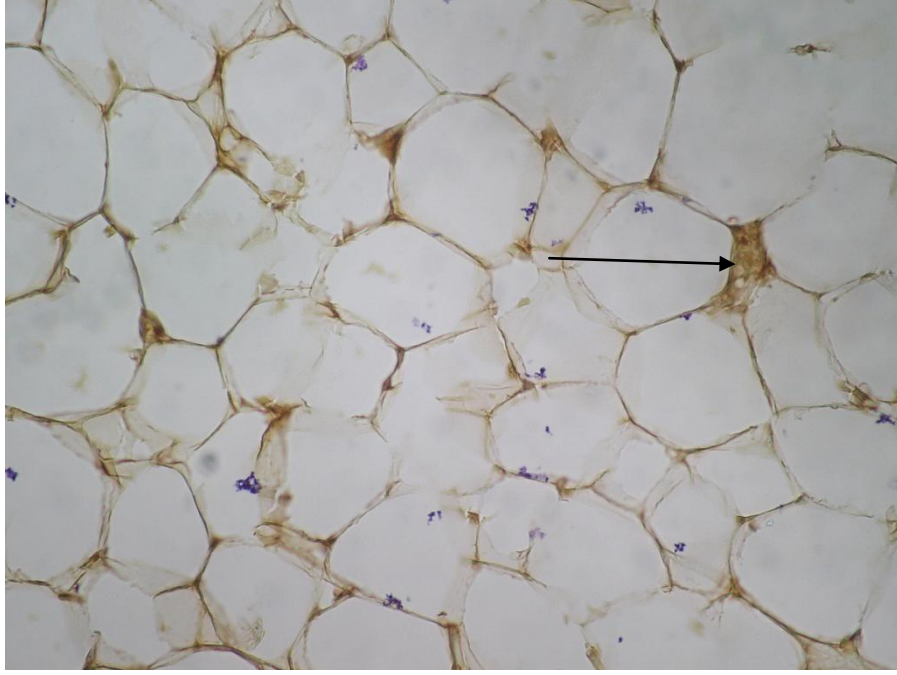
	Kontrol Grubu	Deney Grubu
Boyanma Dereceleri	+	++



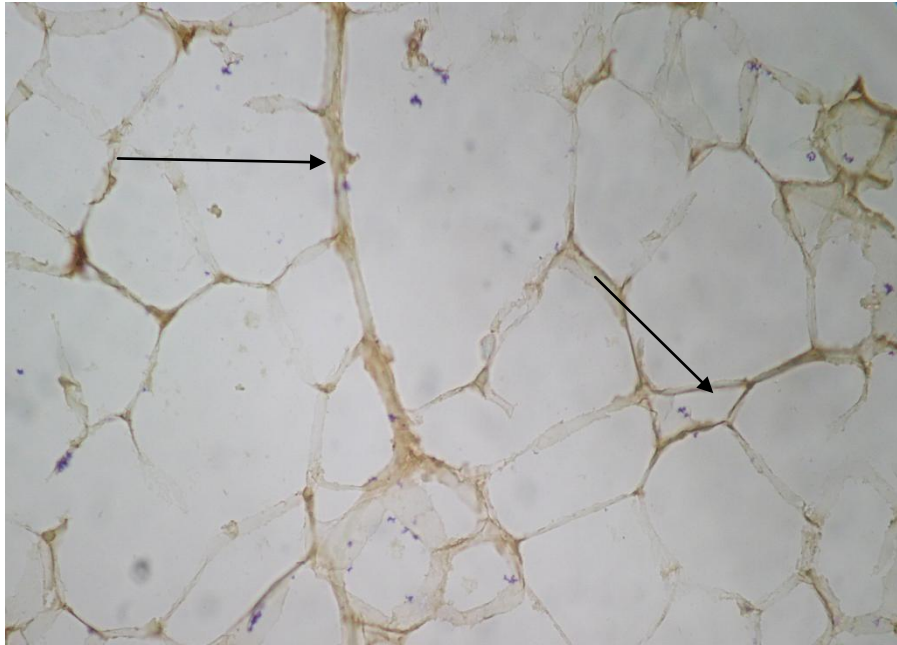
Resim 29: Yağ doku (IL-6 immün boyama, x40)



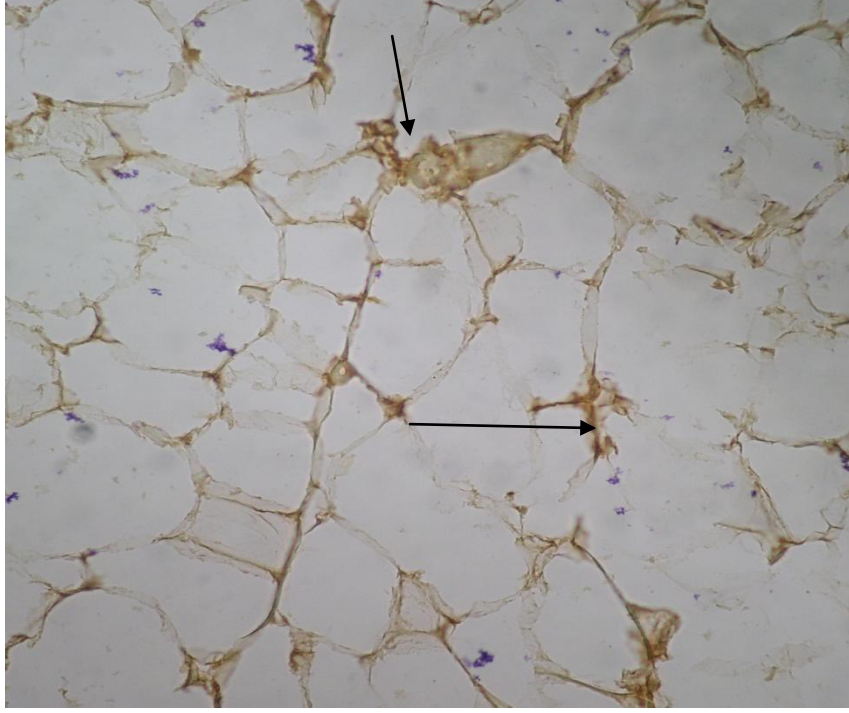
Resim 30: Yağ doku (IL-6 immün boyama, x40)



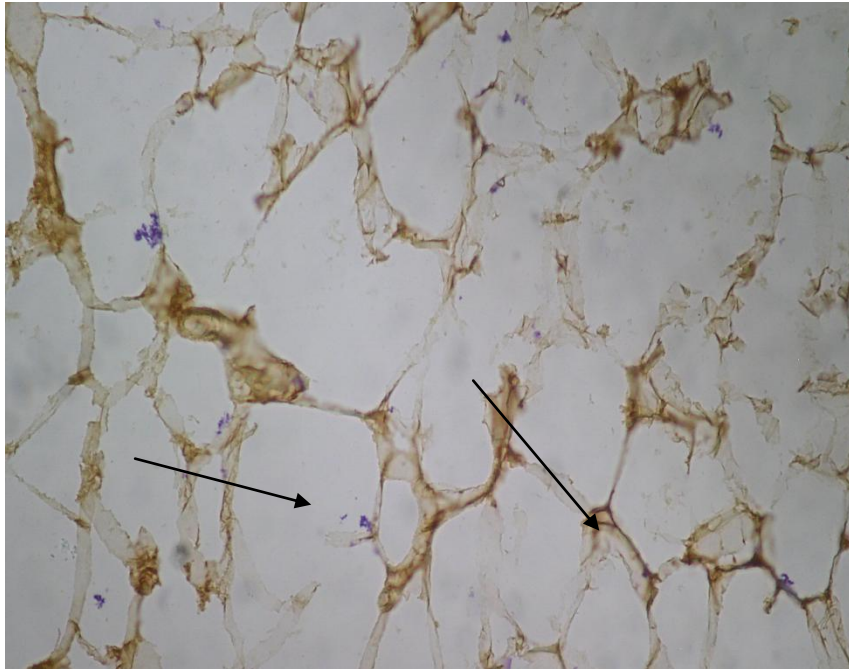
Resim 31: Yağ doku (IL-6 immün boyama, x40)



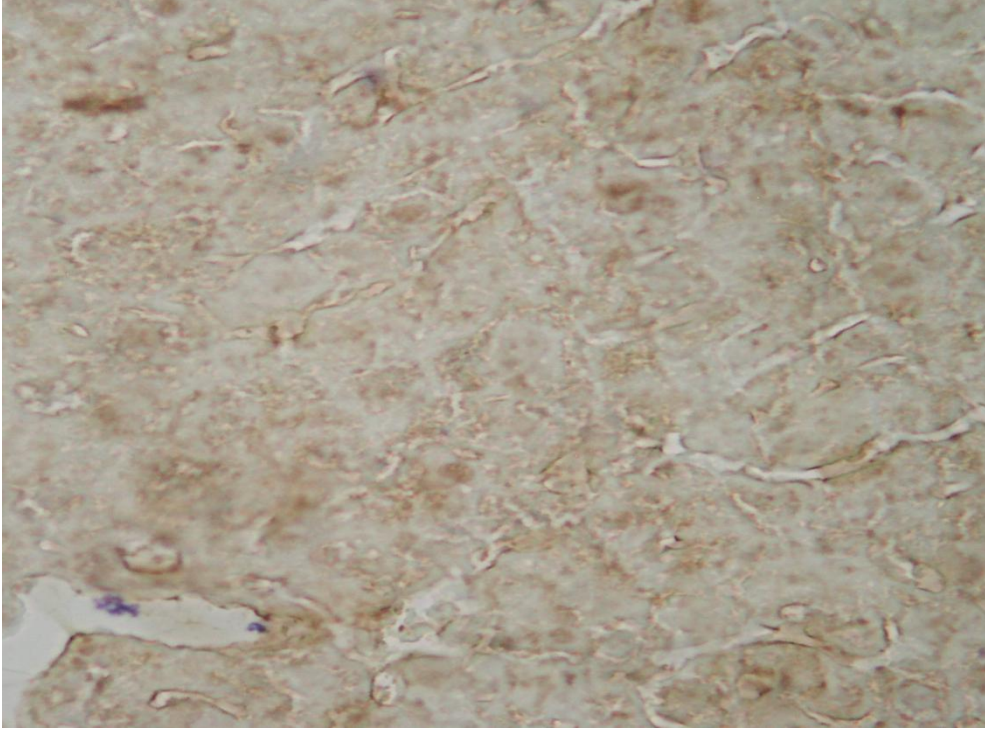
Resim 32: Yağ doku (Visfatin immün boyama, x40)



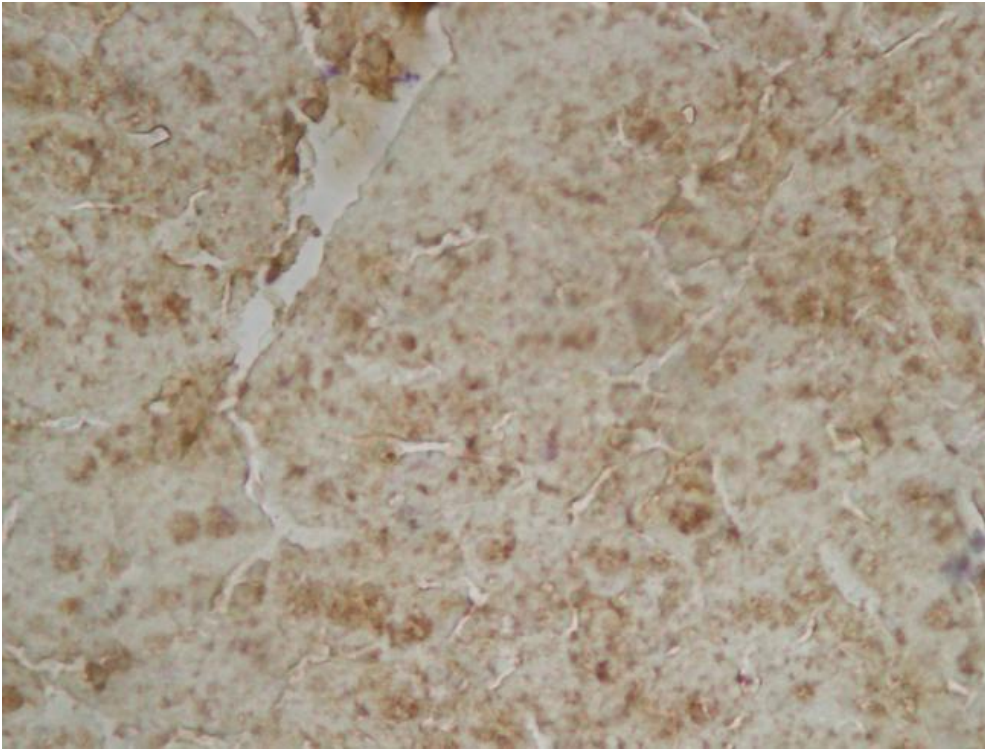
Resim 33: Yağ doku (Visfatin immün boyama, x40)



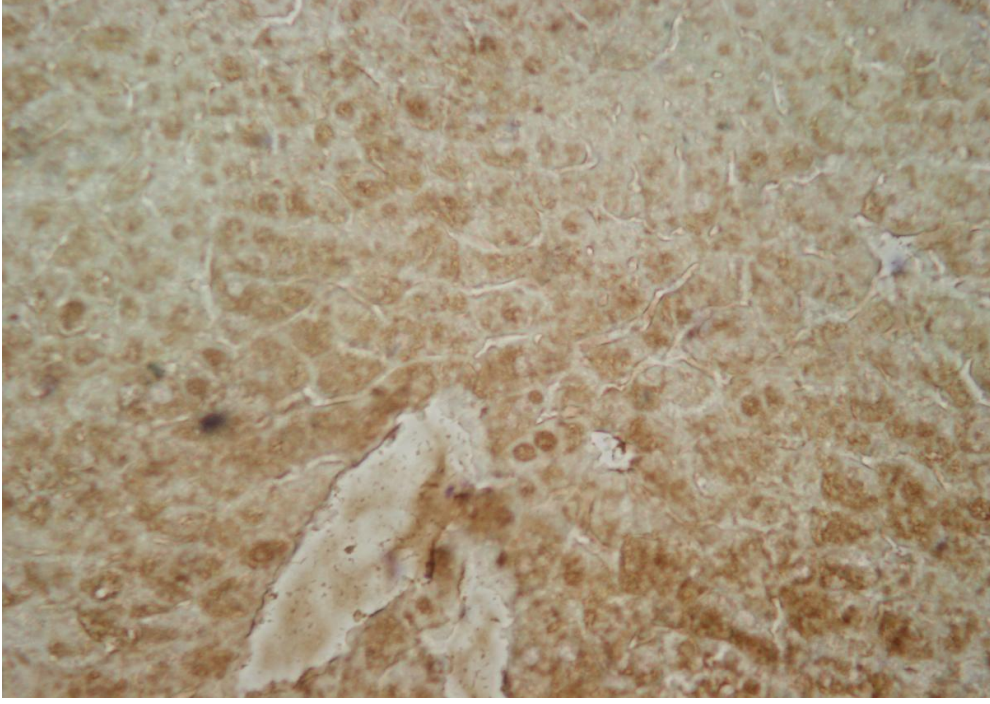
Resim 34: Yağ doku (Visfatin immün boyama, x40)



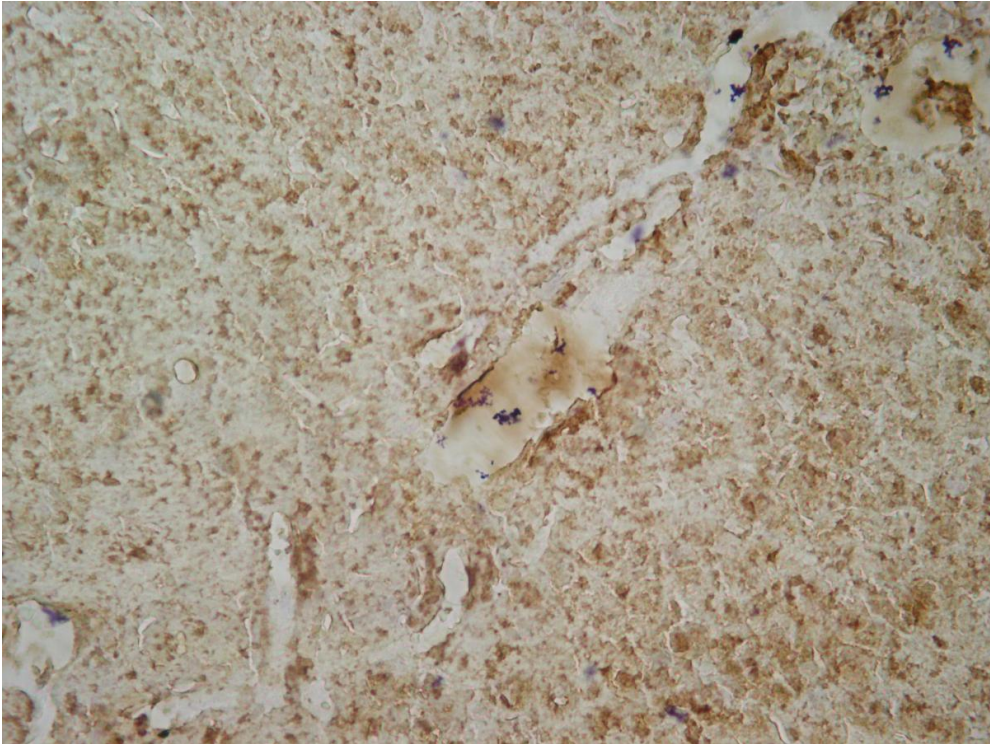
Resim 35: Kontrol grubu karaciğer dokusu (Visfatin immün boyama, x40)



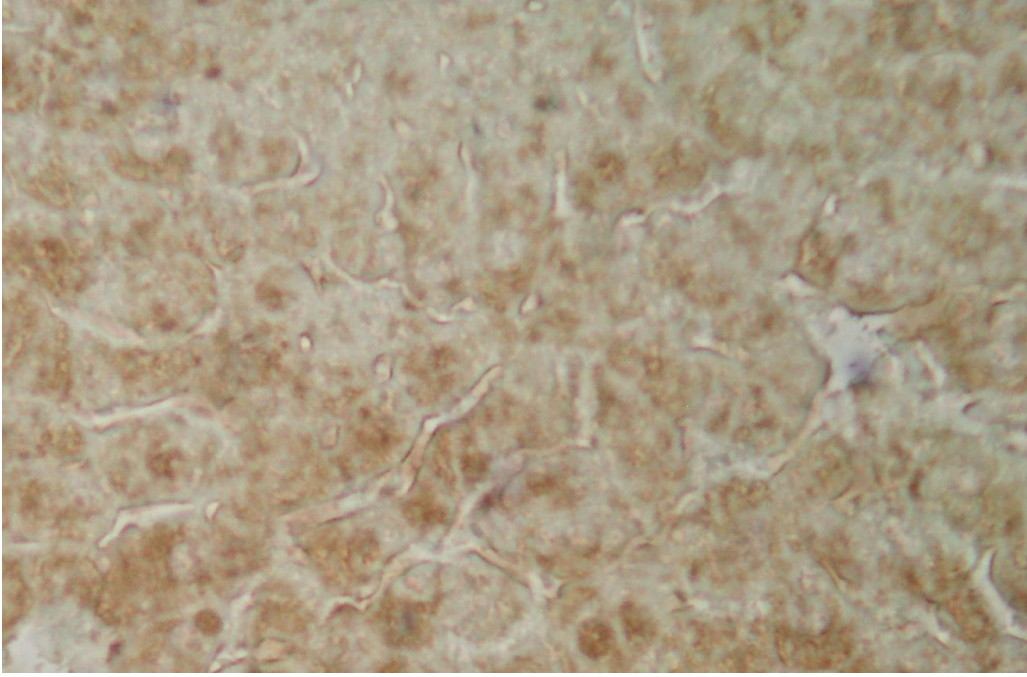
Resim 36: Kontrol grubu karaciğer dokusu (IL-6 immün boyama, x40)



Resim 37: Deney grubu karaciğer dokusu (Visfatin immün boyama, x40)



Resim 38: Deney grubu karaciğer dokusu (Visfatin immün boyama, x20)



Resim 39: Deney grubu karaciğer dokusu (IL-6 immün boyama, x40)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, belirgin alkol kullanımı olmaksızın, karaciğerde yoğun bir şekilde makroveziküler steatozla karakterize bir hastalık grubudur. Tıpta, 800'lü yılların sonlarına kadar karaciğer yağlanması üzerinde pek durulmamıştır. Yağlı karaciğer ve alkolik siroz arasındaki ilişkinin ortaya çıkmasından sonra alkol ve yağlı karaciğer ile ilgili bilgiler toplanmaya başlanmış fakat çok yakın bir zamana kadar alkolik vakalar dışında önemli bir patoloji olmadığı düşünölmüştür. Daha sonra alkol kullanmayan bir grup vakada da bu patolojinin gelişebileceği ortaya konmuştur (Bayrakçı ve Günfiar 2005).

Ludwig ve arkadaşları 1980 yılında alkol kullanmayan, çoğu şişman ve diyabetik kadınlardaki karaciğer biyopsi bulguları ve alkolik hepatite benzeyen kliniko-patolojik tabloyu alkole bağlı olmayan steatohepatit olarak adlandırmışlardır (Sonsuz 2007).

Yayınlanmış serilerde alkole bağlı olmayan steatohepatit ile hiperlipidemi %20- 80 oranında tespit edilmiştir. Serum trigliserid ve/veya total kolesterol yükseklikleri görölsede sadece trigliserid yüksekliği özellikle de tip II ve tip IV hiperlipidemi ile ilişkili bulunmuştur. Hiperlipidemili hastalarda alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı normal popülasyona göre 5.6 kat artmıştır. Hastaların çoğunda başka bir sebepten dolayı rutin tetkikleri yapılırken saptanan biyokimyasal testlerdeki anormallik sonucu alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı'dan şüphelenilir. En çok saptanan normalin 4 katına kadar çıkabilen AST ve ALT değerleridir. Fakat bu değerler normal de olabilmektedir. Alkole bağlı karaciğer hastalığının tersine AST / ALT oranı 1 den düşüktür. AST / ALT oranının 3 den fazla olması alkolik karaciğer hastalığı için anlamlı olabilir. Karaciğer yağlanması, yani başlıca trigliseridlerden olmak üzere, karaciğer ağırlılığının %5'ini aşan miktarda yağ birikmesi, karaciğer biyopsilerinde sık görölen bir bulgudur. Alkole bağlı olmayan steatohepatit'de steatozis alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi makroveziküler tipdir. Steatozis bütün lobüle dağılmıştır. Daha ileri evredeki hastalarda mikroveziküler yağlanma da izlenir. Sıklıkla yağlanmanın her iki tipine

birlikte rastlanır. Alkolik karaciğer hastalığında karışık yağlanma olması fibrozise gidişin daha hızlı olacağını göstermektedir (Dowman et al., 2010).

Çift vuruş teorisi basit steatozdan non-alkolik steatohepatit, fibrozis ve siroza ilerleyisi en iyi tanımlar. Bu çift vuruşlar insülin direnci nedeniyle karaciğerde aşırı yağ birikmesi ve reaktif oksijen türleri nedeniyle oksidatif stresin birleşiminden oluşur (Dowman et al., 2010).

Şişmanlık, başta insülin direnci ve tip II DM olmak üzere, karaciğer yağlanması, ateroskleroz, demans, solunum yolu hastalıkları ve bazı kanser tiplerinin ortaya çıkmasına neden olan kronik bir durumdur (Durak ve arkadaşları 2007). Şişmanlıkla indüklenen insülin direnci ve glukoz intoleransı ile ilgili olarak bazı moleküler mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmaları açıklayan hipotezlerden birisi dolaşımda artmış olan SYA'ların rolü ile ilgilidir. Yağ dokunun yalnızca enerji deposu olarak işlev görmediği, aksine insülin duyarlılığını etkileyen SYA, leptin, adiponektin, yakın bir zamanda keşfedilen visfatin içerdiği ve henüz keşfedilmemiş maddelerin metabolizmasında görev alan oldukça aktif bir doku olduğu artık çok iyi bilinmektedir (Chandalia and Abate 2007).

Visfatin; özellikle damarsal yağ dokusundan sentezlenip, insülin reseptörüne bağlanarak aktive olan bir adipokindir. Visfatinin, insüline duyarlı dokularda insülin benzeri etki gösterdiği ve insülin direncine karşı koruyucu etkisinin olduğu bilinmektedir (Susan et al., 2005).

Visfatin, bazı kaynaklarda hala adipokin olarak düşünülmemektedir (Song et al., 2008) Visfatin, insan kan değerlerinde vücut kitle artışına paralel olarak artar , visseral yağ dokusu artışıyla doğrudan artış göstermediği bilinmektedir (Berndt et al., 2005). Özellikle metabolik sendromlu hastalarda artan visfatinin, birçok kaynaktan inflamasyonda rol oynadığı da öne sürülür (Otero et al., 2006).

İnsan ve deneysel hayvan modellerinin plazma visfatin değerleri, kilo artışı ile yakın ilişkilidir. Visfatin salgılanması şişman hayvan modellerinde artmakta ve plazma konsantrasyonları, abdominal şişmanlığı veya tip II DM olan insanlarda artmaktadır. İnsülin reseptörüne insülinin uzak bir yerde bağlanan visfatin; hepatositlerden glukoz salınımını azaltır ve çevre dokulardaki glukoz kullanımını

teşvik ederek hipoglisemik etki oluşturur. Bu nedenle bu molekül diyabet hastalarının tedavisinde çok faydalıdır (Moshen et al., 2007).

Yapılan çalışmalarda kontrol grubuyla, deney grupları (şişman fare grupları) karşılaştırıldığında plazma visfatin değerinin şişman farelerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Plazma visfatin değerindeki artışın esas nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, tip II DM hastalarında endotelial işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu düşünülür (Song et al., 2008).

Karaciğer yağlanmasında visseral yağ dokusundaki adipositler anahtar role sahiptir. Visseral adipositlerden aşırı miktarda serbest yağ asidi salınımı ve TNF- α üretiminin de bu patolojinin nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. TNF- α lipogenez ve serbest yağ asitlerinin dolaşımdan alınmasını sağlayan proteinlerin regülasyonunu sağlar. Alkole bağlı olmayan steatohepatit'li hastalarda hem periferik hem karaciğerde TNF- α m-RNA ekspresyonlarının kontrol grubuna oranla artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca şişmanlarda plazma IL-6 düzeyleri ile insülin direnci arasında doğru orantı olduğu saptanmıştır (Berköz ve Yalın 2008).

İnterlökin-6'nın karaciğer yağlanmasında koruyucu bir etkisi vardır, bu koruyucu etkiyi; mitokondriyonun işlev bozukluğunu önleyerek ve oksidatif stresi baskılayarak yapar. Aynı zamanda IL-6, iskemi durumlarında da karaciğeri korur. Bu durum daha çok karaciğeri çıkarılmış fare çalışmalarında hayatta kalabilme açısından çok önemlidir (Cressman et al., 1996).

İnterlökin-6'nın koruyucu etkisinin yanı sıra; karaciğer hasarını tetikleyici, apoptoze bağlı hücre ölümü gibi etkileri de vardır. Bu çelişkili durum, IL-6'nın kronik karaciğer hasarında miktarının artmasıyla inflamasyonu arttırdığını ve akut karaciğer hasarında inflamasyon önleyici yanıt oluşturduğunu gösterir. Yani IL-6 uzun ve kısa süreli etki mekanizmasına göre çelişkili işlevleri vardır.

Karaciğer hasarı üzerine yapılan birçok çalışmada, IL-6'nın hasar giderici rolü olduğu saptanmıştır. Deneysel çalışmalarda IL-6'dan yoksun farelerin karaciğer yenilenmesinde normal olmayan sonuçlar gözlemlenmiştir (Jin et al., 2006). Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı içeren deneysel hayvan modeli çalışmalarında, alkole bağlı olmayan steatohepatit'li farelerin IL-6 seviyesinin arttığı gözlenmiştir (Wieckowska et al., 2008). Yapılan bu çalışmalar ışığında IL-6'nın,

karaciğer yenilenmesinde ve hasarında akut cevap oluşturan önemli bir adipokin, IL-6'nın uzun süreli etkisinde karaciğer yenilenme oranının zayıfladığını gösterir. IL-6'nın visfatin mRNA ekspresyonunda azaltıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan in-vitro çalışmalarda (hücre kültürü çalışmaları) IL-6 enjeksiyonundan 16 saat sonra visfatin mRNA ekspresyonunda azalma gözlenmiştir (Kralisch et al., 2005).

Jarrar ve arkadaşlarının alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı üzerine yaptıkları bir çalışmada; basit yağlanma gösteren fare grupları, kontrol grubu, şişman olan fareler ve Alkole bağlı olmayan steatohepatit'li deney grupları adipokin miktarları bakımından karşılaştırılmıştır. Serum visfatin değerleri şişman farelerde kontrol grubuna göre daha fazla çıkmıştır fakat ilginç olarak Alkole bağlı olmayan steatohepatit grubuyla basit yağlanma içeren fareler ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, Alkole bağlı olmayan steatohepatit grubunda daha az visfatin gözlenmiştir (Jarrar et al., 2007). İnterlökin-6 değeri karşılaştırıldığında; şişman farelerde kontrol ve Alkole bağlı olmayan steatohepatit'li gruba göre daha fazla IL-6 saptanmıştır. Farklı gruplardaki visfatin değerlerinin değişiminin ve Alkole bağlı olmayan steatohepatit'li farelerde daha az oranda olmasının, değişen IL-6 değerlerine bağlı olduğu ve visfatinin alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı oluşumunda rol oynadığı düşünülmüştür (El-Assal et al., 2004). Çünkü IL-6 ile visfatin arasında pozitif ve negatif feedback (geri dönüşüm) döngülerinin olduğu bilinmektedir; visfatin, insan CD14 monositlerinde IL-6 üretimini teşvik ederken, IL-6 ise 3T3-L1 adipositinde visfatin gen ekspresyonunu negatif yönde düzenler (Teoh et al., 2006).

Sass ve arkadaşları, karaciğerde hasar oluşumunda farklı etken maddelerinin kullanımında IL-6 değerinin plazma ve karaciğerde farklı seviyelerde olduğunu gösteren bir çalışma yapmışlardır. Bir gruba lipopolisakkarit (LPS), diğerine D-galaktozamin / lipopolisakkarit (GalN / LPS), son gruba ise cononovalin A (con A) vererek karaciğerde hasar oluşturmuşlardır. IL-6 oranı; plazmada en fazla LPS grubunda, karaciğerde ise en fazla GalN / LPS grubundadır. Song ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise visfatin değerinin, şişman farelerin plazmalarında fazla miktarda çıktığını gözlenmiştir (Song et al., 2008). Bu farkın nedeni olarak plazma ile karaciğerdeki adipokin miktarlarının birbirini tutmamasını düşünmüşlerdir (Sass et al, 2002).

Biz bu çalışmamızda besinsel fruktoz kullanımıyla Alkole bağlı olmayankaraciğer yağlanması oluşturarak, yağ dokudan salınan visfatin ve IL-6 'nın etkilerini yukarıda bahsetmiş olduğumuz durumları göz önünde bulundurup, histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak değerlendirmeyi planladık.

Daha önce yapılan çalışmalarda aşırı fruktoz tüketiminin karaciğer metabolizmasını kötü yönde etkilediği, lipid peroksidasyonunu da arttırdığı bilinmektedir (Armutçu ve arkadaşları 2007). Çalışmamızda fruktozla beslenen farelerde dördüncü haftadan itibaren basit yağlanma başlamış, süre ilerledikçe kısmende olsa yağlanma artmış ve bazı guplarda karaciğer hasarına kadar ilerlemiştir. Deney grubumuza ait farelerin karaciğerlerinde yağlanma histolojik olarak gözlemlendiği halde kilo bakımından anlamlı bir artış olmamıştır, bazı farelerde kilo artışı olurken deney sonuna doğru bazı farelerde kilo kaybı gözlenmiştir. Biz bunun nedenini, farelerin içtikleri su miktarlarının birbirlerinden farklı oranda olmalarına bağladık ve fruktozlu su tüketimi haftalar geçtikçe farelerde iştah kaybına yol açabileceğini düşündük.

İmmünohistokimya çalışması neticesinde boyanma farklılıklarına göre yapılan değerlendirmelerde kontrol ve deney grupları arasında visfatin ve IL-6 açısından immünohistokimyasal çalışmalar açısından boyanma farklılıkları gözlemlendi.

Biyokimyasal analizler sonucunda kontrol ile deney grupları arasında AST, ALP, T.Kol. ve glukoz miktarları bakımından anlamlı farklar bulundu ($p < 0,05$).

Deneyimizde, kısa sürede alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması oluşturmak için sıçan yerine fare tercih ettik çünkü yapılan diğer çalışmalar sıçanlarda daha uzun sürede yağlanma olduğuna yönelikti (Cressman et al., 1996, Song et al., 2008). Visfatin ve IL-6 seviyelerini gözlemlerken plazma yerine karaciğer dokusunda immünohistokimyasal çalışmalar yapmamızın nedeni ise; farelerden istediğimiz oranda kan alamıyacak olmamızdı. Dolayısıyla sıçan üzerinde alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı oluşturup, karaciğerdeki visfatin ve IL-6 oranlarını inceledik. Deneyimizde 6 hafta gibi bir sürede fareler üzerinde Alkole bağlı olmayankaraciğer yağlanması oluşturabildik. Yaptığımız

immünohistokimyasal çalışmalar neticesinde visfatin ve IL-6' nın deney grubunda kontrol grubuna kıyasla arttığını gözlemledik.

Yapılan daha önceki çalışmada karaciğer dokusu ile plazmadaki adipokin oranlarında artışların aynı ölçüde olmadığı ve çalışmaların çoğunun plazmadaki adipokin miktarındaki artışı araştırmaya yönelik olması bizi deney süresince endişelendirmiş ve karaciğerde immünohistokimyasal açıdan bir artış gözlemleyemeyeceğimizi düşündürmüştür. (Jarrar et al., 2007, Song et al., 2008). Deney grubunun plazma adipokin miktarlarına, alınan kan oranı az olduğu için bakılmadığından karaciğer ve plazma arasındaki adipokin artışının karşılaştırmasını yapamadık.

Alkole bağlı olmayanağlı karaciğer hastalığı'nda adipokinlerin rol oynadığı ve yağlanma artışıyla adipokin miktarının da arttığı bilinmektedir. Adipokinlerin çoğunda bu paralel artış bilinirken visfatin ve IL-6 adipokinlerindeki artış henüz kesinlik kazanmamıştır. Yapılmış olan çalışmaların çoğunda plazmadaki adipokin miktarları incelenmiştir. Biz bu çalışmamızda adipokin miktarındaki değişimi yağlanmış olan karaciğer dokularında immünohistokimyasal olarak gözlemledik ve adipokin miktarlarında yağlanmaya paralel olarak artışın olduğu yönünde sonuçlar bulduk. Bu anlamda deneyimizin, bizden sonra yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağına inanmaktayız.

ÖZET

Alkole bağılı olmayankaraciğer hastalığı, son yıllarda en sık görülen karaciğer hastalığı olması nedeniyle büyük önem kazanmıştır. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı başlığı altında basit bir karaciğer yağlanması, steatohepatit, fibrozis ve sonunda siroza kadar ilerleyebilen geniş bir hastalık grubu incelenmektedir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve onun çok daha ciddi formu olan alkole bağılı olmayan steatohepatitin şişmanlık ve insülin direnciyle olan yakın ilişkisi, hastalığın mekanizması ve tedavisini açıklamaya yönelik en önemli araştırma unsuru olmuştur.

Şişmanlıkla beraber vücut kitlesindeki artışa paralel olarak yağ dokusundan salınan adipokinler de artar. Yapılan çalışmalarda; karaciğer yağlanmasında adipokinlerin çoğunda yağlanmayla birlikte artış gözlenmiş fakat IL-6 ve visfatinin artıp azaldığı konusunda bir sonuca varılamamıştır. Biz bu çalışmada fruktozla oluşturduğumuz karaciğer yağlanmasında visfatin ve IL-6'nın etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 29 adet Swiss cinsi erkek fare kullanıldı. Fareler kontrol (8 fare) ve deney grubu (21 fare) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Deney grubu deney süresince fruktoz ile beslendi ve 4., 5., 6. haftaların sonunda yedişer hayvan sakrifiye edilerek dokuları alındı.

Elde edilen histokimyasal bulgular sonunda kontrol ile deney grubu arasında yağlanma bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Yapılan imünohistokimyasal çalışmalar neticesinde kontrol grubuyla deney grubu arasında visfatin ve IL-6 adipokinlerinin boyanmasın bakımından farklılıklar gözlemlendi. Deney grubunda, kontrol grubuna kıyasla boyanmanın arttığı, dolayısıyla yağlanmayla beraber adipokinlerin de arttığı sonucu ortaya çıktı.

Elde edilen biyokimyasal bulgular sonucunda kontrol ile deney grupları arasında ALP, AST, T.Kol. ve glukoz bakımından anlamlı fark bulundu.

Sonuç olarak fruktoz ile beslenme sonucunda karaciğerde ciddi bir yağlanma ve hasar oluştuğu; visfatin ile IL-6 miktarları açısından yağlanma ile paralel artış gözlemlendiği yargısına varıldı.

Çalışmamızın ileride yapılacak karaciğer yağlanmasıyla ilgili adipokin çalışmalarında deneyimizin bu anlamda yön gösterebileceğine inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Alkole bağlı olmayankaraciğer yağlanması, visfatin, IL-6, fruktoz, fare, immünohistokimya

ABSTRACT

Nonalcoholic Fatty Liver Disease has recently gained increasing importance as the most common of liver disorders. NAFLD comprises a spectrum of chronic liver diseases, starting from a simple fatty liver which may progress to steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis. The link between obesity, insulin resistance and NAFLD and its more severe form called Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) remain as the major focus of investigation to enlighten the pathogenesis and the treatment of the disease.

Adipokines which are secreted from adipose tissues increases with the body mass. Most adipokines increased in the fatty liver but changes in the levels of Visfatin and IL-6 remains controversial. We aimed to investigate role of Visfatin and IL-6 in NAFLD.

29 Swiss mice used in experiment divided as one control (8 mice) and one experiment (21 mice) groups. All animal had free access to food. Control animals were fed with tap water while experiment groups were fed with 30% fructose solution for 4, 5 and 6 weeks respectively. At the end of feeding period animals were sacrificed, liver, fat and blood tissues were taken for histological and biochemical analysis.

Statistically meaningful differences were found between control and experiment groups in histological scores, blood ALP, AST, T.Chol and glucose levels. Increased visfatin and IL-6 staining observed in IHC sections of fat and liver tissues so it is concluded that visfatin and IL-6 levels were increased with fat gain.

It could be concluded that high fructose diet caused serious damage and lipogenesis accompanied by visfatin and IL-6 increase in mice. Our study may be helpful to further studies related with liver lipogenesis and adipokines.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, visfatin, IL-6, fructose

KAYNAKLAR

A. Sonsuz, H. S. Uraz. Aktuel Gastroenteroloji ve Hepatoloji, Karaciğer yağlanması ve Alkole bağlı olmayan steatohepatit 2001; 107-119

A. Wieckowska, B. G. Papouchado, Z. Li, R. Lopez, N. N. Zein, and A. E. Feldstein, "Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis,"

Abdelmalek MF, Diehl AM: Nonalcoholic Fatty liver disease as a complication of insulin resistance. Med Clin North Am. 2007; 91(6):1125-49

Aimin Xu, Yu Wang, Hussila Keshaw, Lance Yi Xu, Kare S.L. Lam and Garth J.S. Cooper. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. The Journal of Clinical Investigation 2003; 91-101

Akyüz F. Alkole bağlı olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed: Beşışık F. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004; 95-99

Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. N Engl J Med 1999; 341:556-562.

Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease: Quadrennial review. The Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2002, 17 Suppl. S186- S190

Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther, 2007; 25 (8).

Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Annals of hepatology, 2002; 1(1): 12-19.

Antuna-Puente B, Fève B, Fellhai S, Bastard JP. obesity, inflammation and insulin resistance: Which role for adipokines. Therapie 2007; 62:285-92.

Antuna-Puente B, Feve B, Fellhai S, Bastard JP. Obesity, inflammation and insulin resistance: Which role for adipokines. *Therapie* 2007; 062:285-92.

Armutçu F, Kanter M, Güral A, Unalacak M, Aşırı besinsel fruktoz sıçan karaciğer dokularında yağlanma ve lipid peroksidasyonundan sorumludur, *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci* ,2007

Bayrakçı B, Günfiar F, Alkole bağlı olmayan steatohepatit, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, 2005

Bays H.E, Gonzalez-Campoy JM, Bray GA, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6:343-68.

Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity *Nat Rev Genet* 2005; 6:221-34.

Berköz M, Yalın S, Yağ dokusunun İmmunolojik ve inflamatuvar fonksiyonları, *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 1(1); 2008

Berndt J., Kloting N., Kralisch S., Kovacs P., Fasshauer M., Schon M., Stumvoll R. M., Bluher M., Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans, *Diabetes* 54, 2911–2916, 2005.

Besışık F. Soliter Hepatomegaliler; Steatohepatit. Gastroenteroloji. Ed:Ökten A. Nobel Tıp Kitabevi 2001;483-485

Beşışık F. Soliter Hepatomegaliler; steatohepatit. Gastroenteroloji. Ed: Ökten A. Nobel Tıp Kitapevi 2001;483-485

Beyler A.R, Aytaç S, Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. Alkole bağlı olmayan Steatohepatit. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbaacılık 2002; 593-600

Bissel DM, Maher JJ. Hepatik fibrosis and cirrhosis. Zakim D, Boyer TD (Ed.) *A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia: W.B.Sounders Company. 1996; 506

Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2004; 24: 3-20.

Brunt RM: Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology Research* 33, 2005 68–71

Chandalia M and Abate N, Obezitenin metabolik komplikasyonları abartılmış mı yoksa inflamasyon var mı? *Journal of Diabetes and its complications* 3 (2007); 117-128

Christine P. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and metabolic syndrome: one disease entity. *Resident and Staff Physician* , March 2006, Vol 52, No :42

Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.

Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392:398-401.

Contos MJ, Sanyal AJ. The clinicopathologic spectrum and management of NAFLD *Adv Anot. Pathol* 2002 Jan;9(1):37

Cruz ML, Goran M. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Diabetes Report* 2004; 4: 53-62

D. E. Cressman, L. E. Greenbaum, R. A. DeAngelis, et al., “Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice,” *Science*, vol. 274, no. 5291, pp. 1996,1379–1383

Day C, Saksena S: Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology. Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2002; 17: S377–S384

Demir K. Alkole bağı olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etyoloji ve patogenez. *Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004.* Ed: Beşışık F.. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004; 90-94

Demir K. Alkole bağı olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etyoloji ve patogenez. *Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004.* Ed:Beşışık F..İstanbul Medikal Yayıncılık 2004; 90-94

Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 1999; 19: 221-29.

Dina C. New insights into the genetics of body weight. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11:378-84.

Dixon TB, Garion DE, Bhatol PS. A view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 841-842

Dowman K.J., Tomlinson W.J., Newsome N.P., Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease, *Q. J. Med.* 2010; 103:71-83

Duman D, Tözün N Alkole bağlı olmayan Yağlı Karaciğer: Karaciğerin En Sık Görülen Hastalığı. *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2004; 8(1): 9-13

Durak S. M., Akbıyık F., Demirpençe E. Obezite patogenezi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2007; 38:167-172

El-Assal O, Hong F, Kim WH, Radaeva S, Gao B. IL-6-deficient mice are susceptible

Emmanuel A. Tsochatzis, George V. Papatheodoridis, and Athanasios J. Archimandritis Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy, *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*, 2009.

Fabio Marra and Cristiana Bertolani. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009;50:957-969.

Farahwash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: expanded clinical entity *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9

Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *Journal Clinical Endocrinol Metab* 2003; 88:2714-8.

Garcia RFL, Morales E, Garcia CE, Saksena S, Hübschner SG, Elias E. Recurrent and de novo nonalcoholic steatohepatitis following orthotopic liver transplantation. *Arq Gastroenterol*, December 2001, Vol38, No 4, Sao Paulo.

Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271:665-70.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity- linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87-91.

Hotamisligil GS. Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. *Diabetes* 2005; 54:73-8.

[http:// library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ035.html](http://library.med.utah.edu/WebPath/CINJHTML/CINJ035.html)

<http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastalıkları/files/dersler/155.pdf>

Hye Kyoung Song, Mi Hwa Lee, Bo Kyung Kim, Yun Gyu Park, Gang Jee Ko, Young Sun Kang, Jee Young Han, Sang Youb Han, Kum Hyun Han, Hyoung Kyu Kim, and Dae Ryong Cha. Zulet Ma, Puchau B, Navarro C, et al. Visfatin: a new player in mesangial cell physiology and diabetic nephropathy. Inflammatory biomarkers: The link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp* 2007; 22:511-27.

Jarrar M., Baranova A., Collantes R., Ranard B., Stepanova M., Bennett C., Fang Y., Elariny H., Goodman Z., Chandhoke V., Younossi Z. M., Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease, *Aliment Pharmacol Ther* 27, 412–421, 2007.

Jin X., Zimmers T. A., Perez E. A., Pierce R. H., Zhang Z., and Koniaris L. G., “Paradoxical effects of short- and long-term interleukin-6 exposure on liver injury and repair,” *Hepatology*, vol. 43, no. 3, pp. 2006, 474–484

Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology 10th Edition. New York: McGraw Hill Companies Inc 2003; 332-44.

Konuk M, Gazü Tıp Fakültesi G. enteroloji BD, Adana, 2008

Kralisch S, Klein J, Blüher M, et al. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:863-72.

Kralisch S., Klein J., Lossner U., Blüher M., Paschke R., Stumvoll M., Fasshauer M. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289:586-590, 2005

Kusminski CM, Meternan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science* 2005;109:243-56.

Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004;40:177-84.

Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999; 116(6):1413-9.

Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S: Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev*. 2002; 60:289-93

Miller DJ, İsimaru H, Klatskin G: Nonalcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 1979, 77:27

Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med* 2005; 56:45-62.

Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387:903-8.

Nadir I, Oğuz D. Adipokinler. Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara.

Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, et al. Adiponectin an adipocyte-derived protein. *Physiol Res* 2005; 54: 133-40

Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, Hainer V. Adiponectin: An adipocyte-derived protein. *Physiol Res* 2005; 54:133-40.

Oliveira C, Gayotto LC, Tatao C, Della Ninno B, Lima ES, Abdalla D, Lopasso F, Laurindo RM, Carritho FJ. Vitamin C and vitamin E in prevention of nonalcoholic fatty liver disease in choline deficient diet fed rats. *Nutr J*. 2003; 2: 9.

Otero M., Lago R., Gomez R., Lago F., Dieguez C., Gomez J., Reino J., Gualillo O., Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis, *Ann. Rheum. Dis.* 65, 1198–1201, 2006.

Ovale K.W., Nahirney P. Netter Temel Histoloji, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009

Ozcan U, Cao Q, Yılmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stres links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306:457-61.

Reid AE: Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*,2001, 121:710-723

Romao I, Roth J. Genetic and environmental interactions in obesity and type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:24-8.

Sass G., Heinlein S., Agli A., Bang R., Schumann J., Tiegs G., Cytokine expression in three Mouse models of experimental hepatitis, *Elsevier Science* Vol. 19, No. 3, pp 115–120, 2002.

Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diyabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989; 24:275- 302.

Sonsuz A, ‘‘Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması’’ Türkiye de sık karşılaşılan hastalıklar II, Sempozyum dizisi, Kasım 2007, 91-98.

Sonsuz A, Uraz S. Karaciğer yağlanması ve Alkole bağlı olmayan steatohepatit. Göksoy E (ed) Aktuel gastroenteroloji ve hepatoloji-1. 2. baskı, İstanbul, Bilimsel Medikal yayıncılık, 2003:131-46

Sonsuz A, Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A: Karaciğer Yağlanması.s Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal yayıncılık, 2005. s: 920-927.

şentürk O. Alkole bağlı olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) *Folbia* 2004;1:12-17

Teoh N, Field J, Farrell G. Interleukin-6 is a key mediator of the hepatoprotective and pro-proliferative effects of ischaemic preconditioning in mice. *Journal of Hepatology* 2006; 45: 20–7.

The American Journal of Gastroenterology, vol. 103, no. 6, pp. 2008, 1372–1379

to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver. *Cell Mol Immunol* 2004; 1: 205–11.

Tozun N. Alkole bağı olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Çapa Gastroenteroloji Günleri 2003. Ed: Kaymakoglu S.. Arset Matbaacılık İstanbul 2003; 241-246

Vural Ö.’’Hepatosteatoz tanısı konan olgularda biyokimyasal değişiklikler ve tiroid fonksiyon testlerinin ilişkisi’’Aile hekimliği uzmanlık tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2008.

Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: A key regulator of adipose tissue mass. *Journal Endocrinol* 2003; 177:351-5.

Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:293- 311.

Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115:1111-9.

Wilborn C, Beckham J, Campbell B, et al. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions. *J Int Soc Sports Nutr* 2005; 2:4-31.

www.medicine.ankara.edu.tr

www.pathology.med.umich.edu/geernsonlob/steatosisjpg,

www.patoloji.gen.tr/karaciğer_hast_2004.htm

www.yazarkafe.com/saglik/karaciger_yaglanmasi_sorunu_siroza_donusebilir_mi.html

Xiong MA, Zhiping LI: Siseaanssegshai Branch Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2006; 7; 7–11.

Zulet Ma, Puchau B, Navarro C, et al. Inflammatory biomarkers: The link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp* 2007; 22:511- 27.

ÖZGEÇMİŞ

Meltem ÖZGÖÇMEN

Kişisel Bilgiler:

Doğum Yeri/Tarihi : Meltem ÖZGÖÇMEN

Cinsiyeti : Kız

Medeni Durumu : Bekar

İletişim Bilgileri:

mahallesi

ISPARTA

Ev Adresi : Göltaş caddesi 202. Sokak 15/1 fatih

GSM : 0506 889 19 21

E-posta : meltemozmeltem@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Ortaöğretim

Aydınlıkevler Süper Lisesi

Lisans

Süleyman Demirel Üniversitesi - Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

ISPARTA, Eylül 2003–Haziran 2007 (7 Dönem Başarı Belgeleri İle)

Yüksek Lisans

Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji A.D

Uzmanlık Alanları:

Biyoloji Bilimleri, Biyoteknoloji, , Histoloji ve Embriyoloji

Katılan Sempozyumlar

- II. Uluslararası Karaciğer Sempozyumu

Katılan Kongreler:

- X. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi

Katılan Kurslar:

- Biyoistatistik kursu
- Hayvan Deneyleri Laboratuvarı Kursu

Yabancı Dil: İngilizce