

T.C  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı  
Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU

GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİNDE  
NONALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI  
VAKALARININ ÖZELLİKLERİ

118 520

(UZMANLIK TEZİ)

118520

TEZ YÖNETİCİSİ  
Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN

Dr.Kadim BAYAN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DİYARBAKIR-2002

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

KISALTMALAR

GİRİŞ.....1

GENEL BİLGİLER

Karaçiğerin lipid ve glikoz metabolizması.....2

Karaçiğer lipid metabolizması.....2

Lipid sınıflaması;yapı ve fonksiyonları.....2

Trigliserit ve SYA 'i metabolizması.....4

Plazma lipoproteinleri;apoproteinler,reseptörler.....7

Karaçiğer karbonhidrat metabolizması.....8

Hepatosteatoz (karaçiğer yağlanması).....9

Alkole bağı hepatosteatoz.....10

Alkole bağı karaçiğer hasarının mekanizması.....11

Alkolic karaçiğer hastalığının tipleri.....12

Prognoz.....14

Patogenez.....15

Tedavi.....15

Nonalkolik yağlı karaçiğer.....17

Nonalkolik hepatik steatoz.....17

Nonalkolik steatohepatit.....17

Etyoloji.....19

Patogenez.....20

NASH'te klinik.....26

NASH'te karaçiğer histopatolojisi.....27

NASH'te görüntüleme teknikleri.....30

NASH'te tanı kriterleri.....32

NASH'te prognoz.....32

Tedavi .....33

MATERYAL VE METOD.....35

SONUÇLAR.....36

TARTIŞMA.....43

ÖZET.....48

KAYNAKLAR.....49

## ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimi gördüğüm süre boyunca, yetişmemde büyük emeği geçen,engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın rektörümüz Prof.Dr.Fikri CANORUÇ ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na,bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen, kendisi ile çalışmaktan gurur duyduğum tez hocam Sn. Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN'e, 4 yıl boyunca her zaman ilgi ve değerli yardımları ile kendilerini yanımda gördüğüm, bilimsel tecrübe ve kişilikleri ile bana örnek ve rehber olan saygıdeğer hocalarım Sn. Prof. Dr. Bünyamin IŞIKOĞLU'na, Sn. Prof. Dr. Vedat GÖRAL'a, Sn. Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK'a, Sn. Prof. Dr. Celal AYAZ'a, Sn. Doç. Dr. Mithat BAHÇECİ'ye, Sn. Doç. Dr. M.Emin YILMAZ'a, Sn. Doç. Dr. Orhan AYYILDIZ'a, Sn. Doç. Dr. Orhan YAZANEL'e, Sn.Yrd. Doç. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU'ya, Sn.Yrd. Doç. Dr. Mehmet DURSUN'a, Sn.Yrd. Doç. Dr. A.Rahman IŞIKAKDOĞAN'a, ayrıca tezimin hazırlanışında katkıları benden esirgemeyen Sn.Yrd. Doç. Dr. Kendal YALÇIN'a şükranlarımı sunarım.

Uyumlu çalışma ve hoşgörülerini için tüm İç Hastalıkları Kliniklerinde çalışan Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

**Dr. Kadim BAYAN**

## KISALTMALAR :

**SYA** : SERBEST YAĞ ASİTİ  
**LPL** : LİPOPROTEİN LİPAZ  
**VİP** : VAZOAKTİF İNTESTİNAL POLİPEPTİD  
**GİP** : GASTROİNTESTİNAL PEPTİD  
**NAD** : NİKOTİNAMİD ADENİN DİNÜKLEOTİD  
**FAD** : FLAVİN ADENİN DİNÜKLEOTİD (REDÜKTE)  
**ATP** : ADENOZİN TRİFOSFAT  
**IDL** : ARA DANSİTELİ LİPOPROTEİNLER  
**HDL** : YÜKSEK DANSİTELİ LİPOPROTEİNLER  
**VLDL** : ÇOK DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİNLER  
**LDL** : DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİNLER  
**SGOT**: ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ  
**SGPT**: ALANİN AMİNOTRANSFERAZ  
**GGT** : GAMA GLUTAMİL TRANSPEPTİDAZ  
**ALP** : ALKALEN FOSFATAZ  
**PTZ** : PROTROMBİN ZAMANI  
**PDGF** : PLATALET DERİVATED GROWTH FAKTÖR  
**TGF-B**: TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR BETA  
**NASH**: NONALKOLİK STEATOHEPATİT  
**CT** : KOMPÜTÜRÜZE TOMOGRAFİ  
**TNF ALFA**: TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA  
**CAPD**: KONTÜNÜ AMBULATUAR PERİTON DİYALİZİ  
**CPT** : KARNİTİN PALMİTOİL TRANSFERAZ  
**TCA** : TRİKARBOKSİLİK ASİT SİKLUSU  
**TPN** : TOTAL PARENTERAL NÜTRİSYON  
**ANA** : ANTİ NÜKLEER ANTİKOR  
**UDCA**: URSODEOKSİKOLİK ASİT  
**AMA** : ANTİ MİTOKONDRIAL ANTİKOR  
**VKİ** : VUCUT KİTLE İNDEKSİ  
**DM** : DİABETES MELLİTUS  
**NİDDM** : İNSÜLİNE BAĞIMLI OLMAYAN DİABETES MELLİTUS

## GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda gittikçe önemi artan nonalkolik karaciğer yağlanmasına toplumda sık olarak rastlanmaktadır. Genellikle iyi bir seyir gösteren karaciğer yağlanması, küçümsenmeyecek bir oranda histolojik progresyon göstererek karaciğerde fibrozis ve siroza yol açabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda nonalkolik karaciğer yağlanmasının kriptojenik sirozun önemli bir nedeni olabileceği gösterilmiştir.

Bölgemizde nonalkolik karaciğer yağlanması ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada bölgemizdeki nonalkolik karaciğer yağlanması vakalarının özelliklerini araştırdık. Çalışmada bulduğumuz sonuçları, yerli ve yabancı literatürdeki bilgilerle karşılaştırdık.

## GENEL BİLGİLER

### KARACİĞERİN LİPİD VE GLİKOZ METABOLİZMASI

#### KARACİĞERİN LİPİD METABOLİZMASI:

Lipidler, hidrofobik yapıları nedeniyle suda çözünmeyen veya çok az çözünen organik moleküllerdir. Hücrelerin bütünlüğünü ve stoplazmanın spesifik organellere bölünmesini sağlayan, membranlarda bulunurlar. Lipidler, depolanmış majör besin maddeleri(trigliserid), adrenal ve sex steroid hormonları , safra asitlerinin ön maddesi ve intrasellüler haberci olarak fonksiyon görürler. Lipoproteinler, kanda kompleks lipidlerin, suda çözünür makromoleküller kompleksler halinde taşınmasında bir araç görevi görürler. Böylece lipidleri vücuttaki tüm hücrelere taşırlar. Yağ asitleri karaciğer için önemli bir enerji kaynağı olduğu kadar, karaciğerde ve başka dokularda enerji depolanmasında da rol oynarlar. Yağ asitlerinin metabolizması ve üretimini bir çok faktör düzenler, burada karaciğer merkez rolü üstlenir. Aşırı glikoz, ilerde kullanılmak üzere yağ asitlerine çevrilebilir ve adipoz doku gibi distal bölgelerde depolanır. Yağ asitleri, mitokondri ve peroksizom gibi iki farklı yerde beta oksidasyona uğrar. Yağ asidi sentezinin regülasyonu ve lipoproteinlerle diğer organlara taşınması, vücudun tüm metabolik gereksinmelerini yöneten karaciğerin bir diğer merkezi rölüdür (1,2). Bu nedenle karaciğer yağ metabolizmasında önemli rol oynar.

#### LİPİD SINIFLAMASI; YAPI VE FONKSİYONLARI YAĞ ASİTLERİ:

Uzunlukları, taşıdıkları çift bağların yeri ve sayısı farklı olan bir çok yağ asidi mevcuttur. Doymuş ve doymamış yağ asitleri olmak üzere iki ana sınıf altında toplanırlar. Doymuş yağ asitleri çift bağ içermezler .Doymamış yağ asitleri bir veya daha fazla sayıda çift bağ içerirler. Tek doymamış yağ asitleri bir çift bağ, poli doymamış yağ asitleri ise iki veya daha fazla sayıda çift bağ içerirler.

Dokulardaki yağ asitleri kompleks lipidler(örneğin trigliseridler) oluşturmak üzere diğer organik moleküllere esterleştirilirler. Kanda esterleşmemiş(serbest yağ asitleri adını alır) halde bulunabilirler ve kompleks lipidler olarak albümin veya lipoproteinlere bağlı olarak taşınırlar.

#### KOLESTEROL:

Kolesterol, sekiz karbonlu yan zinciri olan dört halkalı hidrokarbondur. Hücre membranlarının majör komponenti ve steroid hormonların (adrenal ve sex hormonları) ön maddesi olarak önemli bir rol üstlenir. Buna ek olarak kolesterol, karaciğerde yapılan, safra kesesinde depo edilen ve bağırsağa salınarak yağ absorpsiyonuna katkı sağlayan, safra asitlerinin de ön maddesidir.

### **TRİGLİSERİTLER (TRİAÇİLGİSEROLLER):**

Trigliseritler bir gliserol molekülüne esterleştirilmiş üç yağ asidi molekülünden ibarettir. Digliseritler iki, monogliseritler ise gliserol molekülü başına sadece bir yağ asidi içerirler.

Bu kompleks lipidler vücutta bol miktarda bulunur ve yağ asitlerinin depolanmasını sağlarlar. Trigliseritler adipoz dokuda büyük lipid damlaları halinde depolanırlar. Ayrıca bazı lipoproteinlerin içeriği olarak taşınırlar. Trigliseritler adipozitlerde veya lipoprotein partiküllerinde hidrolize edildiklerinde yağ asitleri bir enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere serbestleştirilirler.

### **FOSFOLİPİDLER:**

Fosfolipidlerde gliserolün üç hidroksil grubundan ikisinde, esterleşmiş yağ asitleri bulunur. Üçüncü hidroksil grubu fosfota esterleştirilmiştir. Tipik olarak memelilerin dokularında fosfotidik asit, kolin, serin veya etanolamin gibi hidrofilik bir molekülün hidroksil gruplarıyla esterleştirilerek sırasıyla fosfotidikolin, fosfotidilserin veya fosfotidiletanolamin haline dönüştürülür. Lizolesitin fosfotidikolinden bir yağ asidinin uzaklaştırılmış şeklidir. Fosfolipidler kompleks lipidlerin en hidrofilik olanlarıdır.

### **LİPİD VE LİPOPROTEİN METABOLİZMASI İLE İLGİLİ ENZİMLER VE TAŞIYICI PROTEİNLER:**

#### **LİPOPROTEİN LİPAZ (LPL):**

İnsan lipoprotein lipazı, 448 aminoasitten oluşan 50 kilo daltonluk bir proteindir. Adipoz dokulardaki adipositler ile iskelet ve kalp kasındaki miyositler tarafından sentez edilir. Makrofajlarda LPL sentezi ve sekresyonu yaparlar. Bununla beraber hepatositler tarafından sentez edilmezler. Adiposit ve miyositlerde salındıktan sonra LPL bu dokulardaki kapiller endotelial hücrelerin yüzeyine taşınır. Burada endotele bağlı LPL, dolaşımdaki şilomikronlar ve VLDL ile etkileşime girerek bu partiküllerden trigliseritlerin hidrolizini sağlarlar. Bu dokularda kullanılacak serbest yağ asitlerinin(SYA), trigliseritlerden hidrolizini sağlar. Yağ asitleri alındıktan sonra gliserole esterleştirilir ve adipositlerde trigliserit olarak depolanır. Bu trigliseritten zengin lipoproteinlerden elde edilen yağ asitleri, kasta bir enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Karaciğerde yağ asitleri hepatik VLDL üretimi için trigliserit sentezinde kullanılırlar.

#### **HEPATİK LİPAZ:**

Hepatik lipaz, 470 aminoasitten oluşan 53 kilo dalton ağırlığında primer bir fosfolipaz olup; biraz trigliserit hidrolaz aktivitesini de içerir. Hepatositler tarafından sentez edilir ve primer olarak karaciğer endotel hücreleri üzerinde yer alır. Hepatik lipaz karaciğerden adrenal bezler, overler ve testislerin kapiller endoteline taşınır. Bu organlar için lipoproteinlerden lipid salınımında görev aldığı sanılmaktadır. Aktivitesi androjenler tarafından artırılır ve östrojenler tarafından azaltılır.



Bağırsaktan safra tuzları tarafından emülsiyon haline getirilen trigliseritler pankreas lipazı tarafından hidrolize edilirler. Yağ asitleri ve monogliseritler meydana gelir. Tuzların ve monogliseritlerin etkisi ile yağ emülsiyonları parçalanarak suda eriyen miçelleri meydana getirirler. Miçeller, suda eriyen ve polar olmayan grupları içte olan moleküller topluluğudur. Miçeller diğer suda eriyen maddeleride iç kısımlarına alarak eritirler. Miçeller bağırsak epitel hücrelerinin fırçamsı kenarlarından hücre içine alınırlar. Epitel hücreleri içinde trigliseritler yeniden sentezlenirler ve üzerleri lipoproteinlerle kaplı olan şilomikronlar halinde bağırsak villuslarının ortasında bulunan lacteallere girerler. Lactealler lenf yollarının başlangıcıdır. Şilomikronlar lenf kanalları yoluyla dolaşım kanına dökülürler. İnsanda yağ asitlerinin 14 karbon atomundan daha uzun olanları şilomikronlar içinde lenf yollarına girerler. Kısa zincirli yağ asitleri ise kan damarlarına girerek, vena porta yoluyla karaciğere getirilirler.

Plazmada lipidler proteinlere bağlı lipoproteinler halinde bulunurlar. Lipoproteinlerin 5 tipi vardır:

**1-Şilomikronlar:** Bağırsak mukoza hücreleri tarafından yapılırlar. Lenf yollarına ve bu yollarda dolaşım kanına girerler. Yağlı besin alınmasından sonra kanda miktarları artar. Plazmaya beyazımtırak bir bulanıklık verirler. Şilomikronlar bir mikron kadar çapa sahip olup; az miktarda protein ve fosfolipid ile stabilize edilmiş trigliserit zerrecikleridir. Şilomikronlar bağırsak mukoza hücrelerinden egzozitoz yoluyla lenfe verilirler. Lenf yoluyla kan dolaşımına girerler. Şilomikronlar lipoprotein lipaz(LPL) tarafından parçalanarak kandan uzaklaştırılırlar. LPL, şilomikronların trigliseritlerini parçalar, oluşan yağ asitleri ve gliserol doku hücreleri tarafından kullanılır, fazlası yağ dokusunda trigliseritlere dönüştürülerek depo edilir. Şilomikronların geri kalan kısmı karaciğerde metabolize edilir.

**2-Çok düşük dansiteli lipoproteinler(VLDL):** Bunlar karaciğerde yapılırlar.

**3-Orta dansiteli lipoproteinler(IDL):** Bunlar VLDL'lerden oluşurlar.

**4-Düşük dansiteli lipoproteinler(LDL):** VLDL'den karaciğerde oluşur. Kolesterol yönünden en zengin olan lipoprotein türüdür.

**5-Yüksek dansiteli lipoproteinler(HDL):** Dokular tarafından alınarak metabolize edilen LDL'den oluşurlar.

Bağırsaklardan emilen yağlar; ya karaciğer ya da kasta okside edilerek enerji sağlarlar. İhtiyaç halinde kullanılmak üzere depo edilirler. Vücuttaki yağın hepsi besinle alınan yağlardan gelmezler; zira karbonhidratların ihtiyaçtan fazlası yağa çevrilir.

### **TRİGLİSERİD VE SERBEST YAĞ ASİDİ METABOLİZMASI:**

SYA, lipoprotein lipaz etkisi ile spesifik proteinlerin(şilomikronlar ve VLDL) trigliseridinden serbestleştirilirler. LPL, lipoproteinlerin trigliseridinden SYA'ini açığa çıkarmak üzere adipoz doku, kas ve meme dokusuna komşu kapiller endotel hücrelerine bağlıdır. Değişik dokulardaki LPL seviyeleri çeşitli fizyolojik durumlarda farklılık gösterir.



Bu durum gereksinim olan alanlara SYA'nın yönlendirilmesini sağlar. Örneğin açlıkta adipoz doku LPL aktivitesi azalırken, kalp kasında artar. Meme dokusunda LPL seviyeleri, doğuma kadar düşüken bunun sonrasında 10 kat artış gösterir. Bu dokuya özgü düzenleme kontrolü altında LPL içeriği lipoprotein türevi SYA'lerini değişik dokulara yönlendirir.

Adipoz dokuda SYA'leri primer olarak yeniden trigliseride dönüştürülür ve depolanır. Yüksek glikoz ve insülin seviyeleri adipoz dokuda trigliserit depolanmasını artırır. İnsülin LPL aktivitesini ve glikozdan gliserol fosfat yolu ile yağ asidi esterifikasyonunu uyarır ve adipositlerde bulunan hormon sensitive lipazı inhibe ederek SYA salınımını azaltır. Diabetes mellitustaki gibi insülin eksikliği, azalmış LPL aktivitesi ile ilişkilidir. Ayrıca diyetteki yağ karbonhidrat ile değiştirildiğinde insülinle glikoz, karaciğerde ve daha düşük olarakta adipositlerde SYA biyosentezini uyarırlar. Sonuçta hepatic serbest yağ asitleri trigliseritlere çevrilir ve VLDL'nin yapısına katılırlar.

#### **ADİPOZ DOKUDAN SERBEST YAĞ ASİDİ SALINIMI:**

Adipoz trigliserit depolarından, SYA ve gliserolün net olarak salınımı stres, ekzersiz, açlık gibi çeşitli fizyolojik durumlarda ve kontrol edilmeyen diyabette ortaya çıkar. Bu salınım bir çok hormona cevap olarak gelişir.

#### **Tablo1.İN VİTRO LİPOLİZİ ETKİLEYEN HORMONLAR:**

<b>HIZLI UYARI</b>	<b>YAVAŞ UYARI</b>	<b>SUPRESYON</b>
Katekolaminler	Glikokortikoidler	İnsülin
Kortikotropin	Büyüme hormonu	GİP
Glukagon		Oksitosin
Plesental laktojen		Prostoglandin
Prolaktin		Somatomedin
Sekretin		
Tirotropin		
VİP		
Vazopressin		

Hormonların çoğu etkilerini, hormon sensitif lipazın aktivasyonuna yol açan, hormon reseptörüne kenetli protein kinazın siklik AMP yolu ile aktif hale geçmesi ile gösterirler. Adipoz doku hormon sensitive lipazı uyaran birçok hormonların aksine, insülinin bu olayı inhibe ettiği unutulmamalıdır. İn vitro çalışmalar, büyüme hormonunun hormon sensitive lipazın sentezini gerektiren farklı bir yolla SYA'lerini serbestleştirdiğini düşündürmektedir.

Adipoz dokuda trigliserit hidrolizini takiben albümin ve gliserole bağlı SYA'leri plazmada dolaşırlar. Karaciğer ve böbrekler tarafından alınan gliserol trigliserit sentezi ve glikoneogenez için kullanılır. SYA-albümin komplekslerinin kaderi büyük oranda kan dolaşımı tarafından belirlenir. Aşırı ekzersiz ve splenik alana azalmış kan akışı durumunda, SYA'leri kasa yönlendirilir. Metabolik duruma bağlı olarak SYA'leri karaciğer tarafından alınarak trigliserit veya fosfolipid sentezi için yeniden kullanılır(VLDL üzerinde taşınırlar),

karbondioksite oksitlenir veya keton cisimlerine çevrilirler.

### **YAĞ ASİDİ OKSİDASYONU VE KETOGENEZ:**

Peroksizomlarda okside edilen uzun zincirli yağ asitlerinin dışında yağ asitlerinin oksidasyonu ve ketogenez mitokondride meydana gelir. SYA'leri veya bunların koenzim türevleri sadece mitokondriyal membranın dış zarına penetre olabildiklerinden membrandan geçişin sağlanması için mitokondriyal membranda karnitin türevlerine dönüştürülürler. Mitokondri içine girdiklerinde yeniden koenzim türevlerine çevirilerek etkili bir biçimde içerde tutulurlar. KoenzimA türevlerinin oksidasyonu, redükte edilmiş koenzimler, NADH, FADH ve Asetil KoenzimA oluşumunu sağlayan beta oksidasyon yoluyla gerçekleşir.

SYA'lerinin normal akışıyla, NADH ve FADH elektron transport sistemine katılarak ATP ve su meydana getirirler. Oksaloasetik asit ile AsetilCOA 'nın kondensasyonu sitratı oluşturur. Sitrat karbondioksit oksitlendiği sitrik asit siklusuna girebilir veya mitokondri dışına taşınabilir. Böylece yeniden SYA'lerine dönüştürülür. Kontrolsüz diabetes mellitus(DM) ve uzun süreli açlıktaki insülin eksikliği durumlarında olduğu gibi karaciğere aşırı SYA akışı geliştiğinde, SYA'lerinde VLDL-trigliserit üretimi sınırlanır. Sonuç olarak; mitokondride NADH, FADH ve asetil COA birikir. Bu durum üç ketogenez ürününün ortaya çıkmasını sağlar; asetoasetat, beta hidroksibütirat ve aseton.

Ketogenez birkaç basamakta gerçekleşir. İlk olarak asetil koenzimA, asetoasetil COA oluşturma basamağında yoğunlaşır ve sonra HMG COA oluşturur. HMG COA, asetoasetata ve koenzimA salınımına yol açan ve SYA'lerinin beta oksidasyonunda kullanılan asetil COA'ya parçalanır. Ek olarak asetoasetat fazla NADH tarafından indirgenerek beta hidroksi bütirat ve NAD oluşturur. Bu oluşan NAD daha sonra beta oksidasyonu için kullanılabilir. Alternatif olarak asetoasetat aseton oluşturmak için parçalanır. Ketonlar plazmaya salınır ve eğer birikirlerse ketoasidoza neden olabilirler.

### **YAĞ ASİDİ BİYOSENTEZİ:**

Normal koşullarda diyetdeki yağ, yağ sindirimi sayesinde yeterli miktarda yağ asidi sağlar. Buna karşılık, tüketilen diyetdeki karbonhidrat/yağ oranı artınca adipoz doku ve karaciğer yağ asidi sentezi uyarılır. Yağ asitleri glikozdan gelen piruvattan türeyen asetil COA kökenli iki karbon ünitesinden sentez edilirler. Mitokondride asetil COA üretildikçe önce oksaloasetatla kondensasyon sonucunda sitrata dönüştürülmeli ve sonra mitokondri dışına yağ asitlerinin sentezlendiği sitozole taşınmalıdır. Sitozolda, sitrat yeniden asetil COA ve oksaloasetata dönüştürülür. ATP ve NADPH gerektiren yağ asidi sentez ve asetil COA karboksilaz enzimlerini içeren bir dizi reaksiyon sonunda 8 asetil COA ünitesi kondense edilerek palmitik asit(16 C) oluşturulur. Daha uzun yağ asitleri palmitik asitten zincir uzaması ile sentez edilirler. Bu yolla yağ asidi sentezi vücut gereksiniminin çoğunu karşılayabilir.

Bununla beraber insanlarda sentez edilemeyen bazı çok doymamış esansiyel yağ

asitleri mevcuttur. Bunlar diyetle karşılanmalıdırlar. Özellikle linoleik ve linolenik asit önemlidir. Bu temel yağ asitleri prostaglandin sentezi dahil olmak üzere normal gelişim ve sağlıkla ilgili bir çok özel fonksiyon için gereklidirler.

### PLAZMA LİPOPROTEİNLERİ; APOPROTEİNLER, RESEPTÖRLER LİPOPROTEİNLERİN GENEL YAPISI VE MAJÖR SINIFLAMA:

Lipoproteinlerin genel fonksiyonu, suda çözünmeyen lipidlerin, çözünür lipid ve protein kompleksi şeklinde kanda taşınmasını sağlamaktır. Lipidler trigliserid, kolesterol esterleri, serbest kolesterol ve fosfolipidleri içerir Apolipoprotein denilen yaklaşık 10 değişik protein partikülü, çeşitli lipoproteinlerle ilişkilidir.

Tablo2.MAJOR LİPOPROTEİN SINIFLARI:					
Tip	Yoğunluk	Elektroforetik Mobilite	Yapım yeri	Major lipidler	Major apolipoproteinler
Şilomikronlar	<0.95	Orijin	İncebarsak	%85trigliserid	B48,AI,AIV
Şilomikron artıkları	<1.006	Orijin	İncebarsak	%60trigliserid %20kolesterol	B48,E
VLDL	<1.006	PreB	Karaciğer	%55trigliserid %20kolesterol	B100,E,C1,C2,C3
IDL	1.006-1.019	Beta	VLDL'den	%35kolesterol %25trigliserid	B100,E
LDL	1.019-1.063	Beta	IDL'den	%60kolesterol %5trigliserid	B100
HDL	1.063-1.21	Alfa	Karaciğer İncebarsak Plazma	%25fosfolipid %20kolesterol %5trigliserid %50protein	AI,AII,CI,CII,CIIE

Lipoproteinler ayrıca yağda eriyen vitaminler(A,D veE), ilaçlar(probukol,siklosporin), bazı virüsler ve bazı antioksidan enzimler(paraoksanaz, trombosit kökenli aktive edici faktör hidrolaz) gibi bir çok maddeyi taşır.

Yüzeydeki spesifik apolipoproteinler farklı lipoproteinlerin kaderini belirler. Bu nedenle lipoprotein metabolizmasının ve lipid anormalliklerinin anlaşılması için lipid metabolizmasını düzenleyen her bir apoprotein rolünü incelemek gerekir.

### KARACİĞERİN LİPİD METABOLİZMASINDAKİ ROLÜ:

Karaciğer lipid metabolizmasında aşağıdaki temel işlevleri yerine getirir.

- 1-Karaciğer kendi içinde sentezlenen kolesterol ve safra tuzlarını içeren safra üretimiyle lipidlerin sindirim ve emilimini kolaylaştırır.
- 2-Karaciğer yağ asitlerinin sentez ve oksitlenmesi, triaçilgliserol, fosfolipid ve kolesterolün sentezi için gereken aktif enzim sistemine sahiptir.
- 3-Karaciğer plazma lipoproteinlerini sentezler.
- 4-Yağ asitlerini keton cisimlerine çevirir.

5-Plazma lipoproteinlerinin metabolizmasında tamamlayıcı bir rol oynar.

Hepatik triaçilgliseroller, plazma VLDL'sinde bulunan triaçilgliserollerin direk ön maddesidir. Triaçilgliserollerin sentezi VLDL oluşum ve salgılanmasını derhal uyarır.Hepatik triaçilgliserollerin sentezinde kullanılan yağ asitleri iki olası kaynaktan türer.

1-Karaciğer içinde başlıca karbonhidrattan türeyen asetil COA'dan sentezlenir.

2-SYA'lerinin kan dolaşımından alınıp tutulmasını sağlar. Açlık halinde yağdan zengin diyetle beslenmede yada diabetes mellitusta dolaşan serbest yağ asitlerinin düzeyi yükselir ve daha fazlası dolaşımından çıkıp karaciğer içine girer. Bu durumda lipogenez inhibe edilir ve VLDL'deki triaçilgliseroller için serbest yağ asitleri temel kaynak olur.

Karaciğer tarafından hem triaçilgliserol sentezi ve hemde VLDL salınmasını artıran faktörler;

1-Açlıktan çok tokluk durumu,

2-Yüksek oranda lipogenez ve yağ asidi esterifikasyonuna yol açan karbonhidrattan zengin diyetle beslenme,

3-Yüksek düzeyde dolaşan serbest yağ asitleri,

4-Ağız yoluyla etanol alınımı,

5-Yağ asidi sentezi ve esterleşmesini artırıp oksidasyonunu azaltan yüksek insülin konsantrasyonları ve düşük glukagon konsantrasyonlarını kapsar.

### **KARACİĞER KARBONHİDRAT METABOLİZMASI:**

Diyet içinde bulunan karbonhidratların çoğu sindirildiğinde glikoz, galaktoz veya fruktozu oluşturur. Bunlar karaciğere hepatic vena porta yolu ile taşınırlar. Galaktoz ve fruktoz karaciğerde hızla glikoza çevrilirler.

### **GLİKONEOGENEZ SONUCU OLUŞAN GLİKOZ:**

Bu bileşikler iki kategoriye ayrılır. Bazı aminoasitler ve propionat gibi önemli derecede yeniden devreye girmeksizin glikoza direk olarak net çevrilişi olanlar ve bazı dokularda glikozun kısmi metobolizmasının ürünleri olup; yeniden glikoz haline çevrilen bileşiklerdir. Bu nedenle iskelet kasında glikozun oksidasyonu ve eritrositler tarafından meydana getirilen laktat, karaciğer ve böbreğe taşınır. Buralarda yeniden glikozu oluşturur. Bu glikoz kan dolaşımı yolu ile dokularda oksidasyon için hazır hale gelir. Bu olay cori döngüsü veya laktik asit siklüsü diye bilinir. Yağ dokusunun açilgliserollerinin sentezinde kullanılan gliserol kan glikozundan türer. Yağ dokusunun açilgliserolleri adipoz doku tarafından kullanılmayan ve bu nedenle kan içine diffüze olan serbest gliserolü oluşturmak üzere devamlı bir şekilde hidrolize uğrarlar. Bu serbest gliserol, karaciğer ve böbrekte glikoneojenetik mekanizmalarla tekrar glikoza çevrilirler. Böylece devamlı olan bir döngü vardır. Bu döngü içinde glikoz karaciğer ve böbrekten yağ dokusuna taşınır ve adipoz

dokudan gliserol, karaciğer ve böbrekler tarafından glikozu yeniden sentez etmek üzere geriye verilir.

Açlıkta kaslardan karaciğere taşınan aminoasitlerden baskın olan alanindir. Bu glikoz-alanin döngüsünün önerilmesine yol açmıştır. Bu siklus, glikozun karaciğerden kaslara pirüvatın oluşumuyla dönüş etkisine sahiptir. Pirüvat bundan sonra transaminasyonla alanine çevrilecektir. Alanin de daha sonra karaciğere taşınacaktır, bunu da glikoneojenez ile glikoza çevrilmiş takip eder. Kaslarda karaciğere amino azotunun ve karaciğerden kaslara serbest enerjinin net transferi etkilenmiştir. Karaciğerde glikozun pirüvattan sentezi için gereksinilen enerji yağ asitlerinin oksidasyonundan türer.

Kan da kararlı glikoz düzeylerinin sürdürülmesi bütün homeostatik mekanizmalar arasında en inceden inceye düzenlenmiş bulunan ve bu düzenlenişte karaciğerin, extrahepatik dokuların ve birkaç hormonun rol aldığı homeostatik bir mekanizmadır. Karaciğer hücrelerinin glikoza karşı serbestçe geçirgen oldukları gözükmektedir. Buna karşın extra hepatik dokuların hücreleri oldukça geçirgendir. Sonuç olarak extrahepatik dokularda hücre membranı içinden geçiş, glikozun alınıp tutulmasında hız sınırlayıcı bir basamaktır ve glikoz hücre içine girdiğinde heksokinaz tarafından hızla fosforile olunur. Diğer taraftan bazı enzimlerin aktivitesinin ve anahtar ara ürünlerinin konsantrasyonunun glikozun karaciğer tarafından alınıp tutuluşu veya dışarı atılışı üzerinde direkt olarak çok daha fazla bir etkinlik göstermesi olasıdır. Bununla beraber kanda glikoz konsantrasyonu glikozun hem karaciğer hem de extrahepatik dokular tarafından alınıp tutuluş hızını tayinde önemli bir faktördür.

Hekzokinazın glikoz altı fosfat tarafından inhibe olduğu yani glikozun fosforilasyon için heksokinaza bağımlı bulunan extra hepatik dokularda glikozun alınıp tutulması üzerinde bir miktar feedback kontrol yapabileceğine dikkat edilmelidir. Karaciğer bu baskı ile karşılaşmaz çünkü; glikokinaza glikoz 6 fosfat etki yapmaz. Glikoz için heksokinazdan daha yüksek bir  $K_m$ 'e (daha düşük affinite) sahip olan glikokinaz aktivitesi fizyolojik sınırlar üzerindeki glikoz konsantrasyonlarında artar.

Kanda ihtiyaçtan fazla glikoz bulunduğunda bunun bir kısmı karaciğer ve kaslarda glikojen halinde depo edilir. Karaciğer glikojeni ihtiyaç halinde glikoza çevrilerek kana verilir. Kas glikojeni ise ancak kas hücreleri tarafından kullanılır. İhtiyaç fazlası glikozun önemli bir kısmı yağ dokusu hücrelerinde trigliseritlere çevrilerek depo edilir.

#### **HEPATOSTEATOZ: (KARACİĞER YAĞLANMASI)**

Yağlı karaciğer (hepatosteatoz) trigliseritlerin karaciğer ağırlığının %5'ini geçecek şekilde birikimi olarak tanımlanır. Klinikte sık olarak karşılaşılır.

Karaciğer yağlanması sonucu karaciğerde histopatolojik olarak mikst nötrofil ya da mononükleer hücre infiltrasyonu, mallory cisimciği, fibrozis ya da siroz bulgularının



bulunması steatohepatit olarak tanımlanır.

Karaciğer yağlanması morfolojik özelliklerine göre mikroveziküler, makroveziküler ve kombine tip şeklinde sınıflandırılır. Mikroveziküler yağlanmada hepatosit içinde küçük damlalar halinde trigliserit birikir. Gebelik, ilaçlara bağlı (tetrasiklin, valproik asit) reye sendromu ve Jamaika'nın kusma hastalığı gibi bazı klinik durumlarda görülebilir.

Makroveziküler karaciğer yağlanma nedenleri şunlardır:

- 1- Alkol
- 2- İlaçlar: Östrojen, kortikosteroid, perheksilin maleat, amiodaron, nifedipin, metotreksat, klorakin, warfarin.
- 3- Cerrahi nedenler: Jejunokolik ve jejunoleal bypass, gastropласти, geniş ince bağırsak rezeksiyonu.
- 4- Nutrisyonel: Obezite, hızlı kilo kaybı, protein enerji malnütrisyonu, TPN, kolin eksikliği gibi.
- 5- Diğer nedenler: Hepatotoksinlere mesleki maruziyet, Hindistan Çocukluk Çağı Sirozu.

Hepatosteatoz 2 gruba ayrılır:

- A- Alkole bağlı hepatosteatoz
- B- Nonalkolik hepatosteatoz

#### A- ALKOLE BAĞLI HEPATOSTEATOZ:

Alkolic karaciğer hastalığı geridönüşümlü karaciğer yağlanmasından geri dönüşümsüz karaciğer sirozuna kadar değişik spektrumlara sahiptir. Fazla alkol alan hastaların bazılarında karaciğer büyümesi ve yağlanması görülürken vakaların az bir kısmında (%20) alkolic hepatit ve siroz gelişir.

Uzun süre alkol tüketen her şahısta alkolic karaciğer hastalığının gelişmesi şart değildir. Hazırlayıcı faktörler içinde en önemlisi alınan alkol miktarı ve süresidir. Siroz gelişmesi için gerekli olan ortalama total alkol alımı yirmi yıl için günde 80 gramdır. Fakat kronik karaciğer hastalığında göreceli günde 40-60 gram kadar alkol alımıdır. Alkolün türü ve içme şekli önemli değildir.

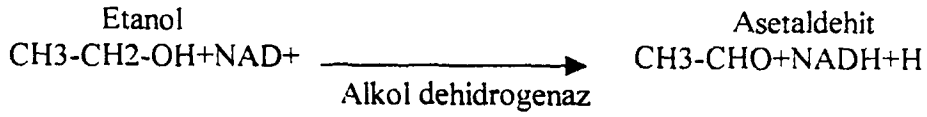
Kadınlar alkole daha duyarlıdır, eğer kadınlarda bağımlılık yapmışsa uzun vadede karaciğer hasarı yapması ve tedaviden sonra nüks oranı erkeklere göre daha fazladır. Alkol alan şahıslarda hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu varlığı karaciğer hasarını hızlandırır.

Çeşitli yapılan çalışmalarda HLA B8,B13, B15, B40, DR4 gibi doku antijenleri ile alkolün yaptığı karaciğer hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir. Alkolizme kalıtsal ailevi bir yatkınlık gösterilmiştir. Bu yatkınlık etanolü metabolize eden alkol dehidrogenaz enzimi ile ilişkili olabilir.

Alkoliclerde protein kalori malnütrisyonu oldukça yaygındır. Beslenmenin az olması alkolic karaciğer hastalığının gelişmesine yardımcı olabilir. Ancak yeterli beslenmede gelişimine engel olmaz.

### ALKOLE BAĞLI KARACİĞER HASARININ MEKANİZMASI

Alkolizm karaciğerde yağ toplanmasına, hiperlipidemiye ve en sonunda siroza yol açabilir. Etanolün uzun dönemde kesin etki mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Yağ birikiminde ekstra serbest yağ asidi mobilizasyonunun etkili olup olmadığı belirsizdir. Uzun süreli etanol alımı karaciğerde yağ asidi birikimine yol açar. Buradaki yağ asidi adipoz dokudan çok, endojen sentezden türer. Etanol alınımından sonra karaciğerde protein sentezinde bozukluk olmaz. Hepatik sitozolde, alkol dehidrogenaz tarafından etanolün oksidasyonunun yol açtığı aşırı NADH üretiminin neden olduğu hepatik triaçilgliserol sentezinde artış, yağ asidi oksidasyonunda azalış ve sitrik asit siklusu aktivitesinde azalış ile ilgili sağlam kanıtlar vardır.



Oluşan NADH, solunum zinciri için diğer substratlardan gelen indirgeyici ekivalanlarla yarışarak bunların oksidasyonunu engeller. Artmış olan NADH/ NAD<sup>+</sup> oranı sitrik asit döngüsünün aktivitesini azaltır. Yağ asidi oksidasyonunun inhibisyona net etkisi triaçilgliserolde yağ asitlerinin esterleşmesindeki artmadır. Bu da yağlı karaciğerin nedeni olarak görülmektedir. Etanolün oksidasyonu, asetaldehit oluşumuna yol açar ki buda mitokondrilerde aldehit dehidrogenaz okside edilir ve son ürün olarak asetat oluşur.

Oluşan asetaldehit metabolik açıdan ileri derecede toksik ve reaktif bir maddedir. Plazma membranına etki ederek bu membranın peroksidasyonuna, proteinlerin depolimerizasyonuna, değişik yüzey antijenlerinin oluşmasına, hepatik glutaryon miktarının azalmasına neden olur.

### ASETALDEHİTİN HEPATOTOKSİK ETKİSİ

- 1- Asetaldehit metabolizması esnasında serbest kökler, peroksitler ve süperoksitler oluşur. Bu maddeler hücre ve organel membranlarında yapısal ve fonksiyonel değişikliğe yol açarak plazma membranının kalsiyum geçirgenliğini artırır. Kalsiyum hücre içinde birikerek hücre ölümüne yol açar.
- 2- Mikrotübül fonksiyonunu bozar, mitokondriyal elektron taşıyıcı sistemi bozar, nükleusta tamir olayını azaltır, kollagen sentezini artırır ve kompleman aktivasyonunu yapar.



## ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞININ TIPLERİ:

3 tipi vardır.

### 1- Alkolik yağlı karaciğer:

Steatoz veya yağlı karaciğer alkol toksisitesinin geri dönüşümlü kısa süreli sonucudur. Büyük yağ damlacıkları hepatositleri doldurur, nükleosu sıkıştırır ve asinusları genişletir. Lezyon iyi beslenen alkoliklerde de oluşur.

Karaciğer biyopsisinde hepatositlerin %5'inde veya 100 gram taze karaciğer dokusunda 5 gram veya daha fazla yağ gözlenirse karaciğer yağlanması bahsedilir. Trigliseritlerin karaciğerde birikmesi yağ asitlerinin karaciğerde fazla yapılmasına, oksidasyonunun azalmasına, yağ asitlerin trigliseritlere esterleşmesinin artmasına bağlıdır. Yağ karaciğerde sentrizonal (Zon3) ve midzonal (Zon2) olarak yerleşir.

Yağlı karaciğer ılımlı hepatomegali ile birlikte olabilir. Nadiren sağ kadranda hassasiyet veya epigastrik ağrı olabilir. Karaciğer fonksiyon testleri normal veya ılımlı yükselir, sarılık yoktur. Alkalen fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz da hafif yükseklik saptanır.

Karaciğer yağlanması ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide(BT) de saptanabilir. Özellikle BT'deki düşük dansiteli tutulum oldukça karakteristiktir. Bu biyopsinin kontrendike olduğu hastalarda tanı için yeterli olabilir. Yine de yağlı karaciğer tanısının konulmasında kesin yöntem karaciğer biyopsisidir. Alkolik yağlı karaciğer daha çok yoğun alkol alımı ile birlikte beslenme bozukluğu olan alkoliklerde sık görülür. Asemptomatik ya da hafif semptomatikten, çok ağır klinik tabloya kadar değişebilen özelliklerle karşımıza çıkar. Özellikle birlikte az dozda da olsa parasetamol kullanımı varsa tablonun gelişmesi hızlanır.

### 2- Alkolik hepatit:

Alkolik hepatitte hepatositler şişerek stoplazmaları granüler yapı gösterir. Nükleus ufak ve hiperkromatik yapıdadır. Hepatositler içinde değişik boyalarla intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri görülür buna Mallory'nin Alkolik Hyalin Cisimcikleri denir. Perisellüler fibrozise rastlanılır. Kollagen liflerinin şişmesi ve disse alanında birikmesi sonucu hepatositle sinozoidal kan arasında alışverişin bozulmasına ve neticede hepatosit fonksiyonunun kötüleşmesine ve portal hipertansiyon oluşmasına yol açar. Terminal hepatik venüllerde ve sublobüler venlerde lenfositik flebit, perivenüler nedbeleşme ile birlikte tedrici bir tıkanma gözlenir. Venleri tıkayan lezyonların oluşmasında terminal hepatik venlerle birlikte nadiren portal vende de gözlenen intimal proliferasyon ve fibrozis neticesinde oluşan lümen daralmasında rolü vardır. Alkolün hepatoselüler proliferasyonu inhibe etmesi neticesinde oksijen tüketiminin azalmasıyla hiperplastik nodüller oluşur.

### Alkolik hepatitin klinik şekilleri:

**A- Semptomsuz şekil:** Karaciğer muayenede ele gelir. Karaciğer fonksiyon testleri genellikle normal olmakla birlikte SGOT, GGT ve ALKALEN FOSFATAZ seviyeleri hafifçe yükselebilir. Kesin tanı karaciğer biyopsisiyle konur.

**B- Kronik alkolik hepatit:** Karaciğer büyüyebilir, hassasiyette olabilir. Karaciğer fonksiyon testleri genellikle bozulmuştur. Karaciğer biyopsisinde klasik alkolik hepatit bulguları yanında santral ven çevresinde hafif periselüller fibrozise rastlanılır.

**C- Kronik agresif alkolik hepatit:** Semptomlar daha da ağırlaşmıştır, sarılık sıklıkla mevcuttur, serum albümini düşer. Karaciğer fonksiyonlarında değişik derecede bozukluklara rastlanır. Santral ven çevresinde aktif fibrozise rastlanır. Hepatik venlerle portal üçgenler arasında köprüleşme gözükülebilir.

**D- Fulminant alkolik hepatit:** Hızlı ilerler, PTZ uzar, serum bilirubinleri yükselir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte iştahsızlık, bulantı, asit, böbrek yetmezliği, ensefalopati klinik tabloya eklenir. Komanın derinleşmesiyle birlikte birkaç hafta içinde hasta kaybedilir.

Alkolik hepatitli hastaların çoğunda beslenme bozukluğu bulguları görülür. Kan basıncında düşme, beriberi, skorbüt gibi vitamin eksiklikleri, silik papillalı kırmızı dile rastlanılır. Karaciğer düzgün kenarlı, hassas sert ve çok büyümüştür. Hızlı olarak asit gelişebilir.

Labaratuvar tetkikinde SGOT hafifçe yükselmiştir. SGOT/SGPT oranı 2'nin üzerindedir. Serum alkaleen fosfataz düzeyinde ve GGT'de yükselme bulunabilir. Ciddi olgularda serum bilirubini artar ve protrombin zamanı(PTZ) uzar. Serum kolesterol seviyesi yükselebilir. İmmunoglobülün A'da daha belirgin olmak üzere immunoglobülün G ve immunoglobülün M'de hafif artış olabilir. Serum potasyum, çinko, vitaminA seviyesinde düşme yanında trombosit fonksiyonunda bozukluk ve lökositlerde polimorfların hakim olduğu yükselme gözlenir. Alkolik hepatitin önemli tanısal testi karaciğer biyopsisidir. Bazen kolestatik bir sendromda gelişebilir. Biyopside;

- a- Mallory hiyalen cisimcikleri
- b- Perisünüzoidal, periselüller fibrozis
- c- Portal alanda kronik inflamatuvar inflamasyon görülür.

### 3-Alkolik Siroz:

Perivenüler fibrozis sıklıkla panlobüler siroza ilerler. Bu tablo mikronodüler ya da makro nodüler olabilir. Alkoliklerde oluşan siroz genellikle mikronodüler tiptedir. Nekrozun devamı ve fibrozisin yerleşmesiyle birlikte siroz mikronodüllerden makronodüller şekle

dönüşebilir. Skar devam ettikçe organ aktive lipositler tarafından oluşturulan fibröz bantların kontraksiyonuyla büzülür. Ultrastrüktürel yapının, sinozoidal fenestrasyon kaybı hepatosit ve sinozoit dolaşım arasındaki subendotelyal mesafe boyunca bozulmuş besin değişimine neden olur. Buda karaciğer fonksiyon bozulmasına yol açar. Uzun süre için sirotik hastalarda hepatit ve yağlı karaciğer patolojik elementlerdir. Hepatitin sirozun öncülü olup olmadığı açık değildir. Siroz alkolik hepatit sonucu belirgin karaciğer nekroz ve inflamasyonunu takip edebildiği gibi bazen primer olarak perisentral miyofibroblastik proliferasyon ve kollagen birikmeside görülür. Stimüle edilen makrofajlardan salınan faktörler sonucu prokollagen, prostoglandin, glikoprotein ve fibronektin salınmasına neden olur. Bu faktörler fibroblast sentezini stümüle ederler. Gelişen fibrozis septalar yaparak afferent ve efferent damarların tıkanmasına ve mikrosirkulatuar ünitenin bozulmasına neden olur. (Perivenüler sklerozis) Sonuç olarak panlobüler siroza ilerler.

Alkole bağlı sirozda iştahsızlık, sabah bulantısı ve geçirme, ishal, ateş, müphem sağ üst kadran ağrı ve hassasiyeti, bilateral parotis hipertrofisi, jinekomasti, testis atrofisi, infertilite, adale kitlesinin kaybı, dupuytren kontraktürü, hafıza ve konsantrasyon kaybı, uykusuzluk, irritabilite, halüsünasyon, konvülziyon, tremor, hepatorenal sendrom ve spider anjiyoma diğer siroz tiplerine göre daha sık görülür.

Labaratuvar bulguları ilerlemiş olgularda diğer sirozlardan farklılık göstermez. sadece karaciğer biyopsisinde mikronodüler sirozun yanında perivenüler sklerozis, karaciğer yağlanması ve alkolik hepatit bulgularının mevcudiyeti alkolik etyolojiyi telkin edebilir.

### **PROGNOZ:**

Karaciğer yağlanmasının prognozu genellikle iyidir. Genel olarak alkol kesilmesiyle normale döner.

Alkolik hepatit grubunda semptomsuz hastalarda alkol kesildikten sonra yavaş bir iyileşme gözlenir. Subsinozoidal ve perivenüler siroz gelişse dahi herhangi bir klinik önemi yoktur. Kronik devamlı alkolik hepatitte alkol kesildikten sonra 3-5 ay içinde lezyonlar düzelir. 6-10 ayda ise hemen hemen normale döner. Kronik agresif alkolik hepatitte alkol kesilse dahi lezyon ilerleyebilir. Ölüm riski yüksektir. Fulminant alkolik hepatitte ise hastalık hızla ilerleme göstererek bulantı, iştahsızlık, asit, böbrek yetmezliği, ensefalopati gittikçe derinleşen koma ile birkaç hafta içinde hasta kaybedilir. Tanı esnasında %20 olguda birlikte siroza rastlanılır. Kısa devrede protrombin zamanının uzaması, serum bilirubin yükselmesi ve ensefalopatinin mevcudiyeti prognozu kötüleştirir. Uzun vadede ise prognoz alkolün alınma süresi, miktarı ve alkol kesildi ise kesilme zamanına bağlı olarak değişir. Birlikte mevcutsa ve

siroz gelişmiş ise bunlarda prognozu ağırlaştırır.

Alkolik sirozun prognozu diğer tip sirozlara göre daha iyi olup, prognoz alkolün kesilme zamanı ile doğru orantı gösterir. Hastalığın erken safhasında kesilen alkol hastalığın stabil bir safhada kalmasına yardım eder. Geç ve dekompanse safhada prognoz kötüdür. Alkolik sirozlarda ortalama 5 yıl yaşama süresi %50 iken; alkole devam edenlerde bu oran %40, alkolü kesenlerde ise %60 bulunmuştur. Kadınlarda ve bilhassa zencilerde prognoz daha kötüdür. Prognozu hastanın yaşı, günlük aldığı alkol miktarı, SGOT'nin SGPT'ye oranı, hastaların histolojik ve klinik durumu tayin eder.

### **PATOGENEZ:**

Alkolik karaciğer hastalığının patogenezi açık değildir. 3 teori ileri sürülmektedir.

- 1- Sentrilobüler hipoksi: Etenol metabolizmasının ürünü olan asetaldehit lobüler oksijen tüketimini artırır. Bu da özellikle perisentral bölgede göreceli bir hipoksemi ve hücre zararına yol açar.
- 2- Nötrofil aktivasyonu: Etanolü metabolize eden hepatositler tarafından nötrofillerin kimyasal uyarıcıları serbest bırakılır. Bu da nötrofillerin aktivasyonuna neden olur. Doku hasarı nötrofillerden salınan reaktif oksijen ara ürünleri, proteazlar ve sitokinlerle olabilir.
- 3- Asetaldehit-protein bileşiklerinin oluşumu: Bunlar yeni antijenler olarak davranır. Uyarılmış lenfositler ve spesifik antikörlerin salınımına neden olurlar ki bunlar antijenleri salgılayan hepatositlere saldırır. Alkolik fibrozisin patogenezi karaciğer hasarının diğer formlarında görülen sitokinlerin çoğunu kapsar. Bunlar TNF, İnterlökin1, PDGF ve TGF-B'dir. Asetaldehit aktive lipositlerden minör fibrinojenik aktiviteye sahip olabilir. Fakat bu alkolik fibroziste esas belirleyici faktör değildir.

### **TEDAVİ:**

Tedavide ilk yapılacak şey alkolün derhal kesilmesidir. Alkolün ani kesilmesi neticesinde oluşabilecek deliryum tremensin önlenmesi ve tedavisi için klormetriazol veya klordiazepoksit kullanılır. Daha sonra da sedasyon gerekirse oksazepamdan faydalanılır. Ciddi hastalık belirtileri gösteren alkolik hepatitli ve sirozlu olgular derhal hastaneye yatırılmalıdır. Hastanın akut acil durumdan çıktıktan sonra diyetindeki protein ve vitaminleri düzenlenmelidir. Başlangıçta protein kilogram başına 0,5 gramla başlanıp tedricen 1 grama yükseltilmelidir. Beraberinde potasyum, magnezyum ve çinko gibi minerallerle beraber C, K, folik asit ve B vitaminleri verilebilir. En az 2000 kalorilik bir diyetin alınması için de hastalar zorlanmalıdır. Ağızdan protein alamayan hastalar intravenöz beslenmelidir. Aromatikten

ziyade dallanmış zincirli aminoasitlere ağırlık verilmelidir. Terminal safhada olmayan ve hepatorenal yetmezliği bulunmayan sirozlu hastalarda günde 75 gramlık aminoasit infüzyonunun faydası vardır.

Alkolik karaciğer hastalığı olan şahıslar gerekmedikçe antibiyotik ve sedatifler gibi ilaçları kullanmamalı, kullanılacaksa karaciğerde metabolize olacak ilaçlar yerine böbreklerle atılanlar tercih edilmelidir. Oluşan enfeksiyonlar enerjik bir şekilde tedavi edilmelidir. Gereksiz elektif müdahalelerden kaçınılmalıdır. Karaciğer yağlanması herhangi bir spesifik tedaviye gereksinim yoktur. Alkolik sirozlarda bilhassa komplikasyonlarla mücadele edilmelidir. Özafagus varis kanaması olan alkolik sirozlularda özellikle alkolü bırakmayanlarda şant ameliyatlarından kaçınılmalı tercihen varislere sklerozan madde injeksiyonu ile kanamalar durdurulmalıdır.

Alkolik sirozlularda ancak psikosomatik olarak stabil şahıslarda, alkolizm dışında organik iç hastalığı bulunmayan, en az 6 ay süreyle alkolü bırakmış olan ve tıbbi tedaviye refrakter olgularda endikasyonu varsa karaciğer transplantasyonu yapılabilir.

Colchicine; hepatositler tarafından tutularak karaciğer plazma membran adenilsiklazı ve sitozol siklik AMP seviyesini artırır. Antimikrotübüler etkisiyle kollegen sentezini önler, kollojenaz yapımını ve aktivitesini artırır. Ayrıca antienflamatuvar etkisi mevcuttur. Sayılan bu pozitif etkileri dolayısıyla alkolik karaciğer hastalığının tedavisinde günde 1 mg dozda haftada 5 gün olarak kullanılan gruplar vardır.

Penicillamine; ekstraselüler bölgedeki kollagen molekülündeki çapraz bağ oluşumunu bozarak kollagen liflerinin daha uzun süre kollajenaz ve diğer proteolitik enzimlerle temasını ve neticede karaciğerde fibrozis oluşumunu yok eder veya azaltır. 1 gram dozlarında 8 haftalık tedavi ile kontrol grubuna göre klinik bulgularda bir farklılık gözlenmemesine karşın histolojik bulgular hepatoselüler hasar ve fibroziste azalma bulunmuştur. Tedavide rutin kullanıma geçilmesi için daha geniş çalışmaları ihtiyaç vardır.

Silyemarin (legalon); meyve ekstresinden elde edilmiş olup 420 mg dozlarda 4 haftada alkolik karaciğer hastalığında transaminazları düşürmesine rağmen bilirubin düzeyinde değişiklik bulunamamıştır. Neticeler ümit verici olmakla beraber daha fazla olguda ve daha ağır alkolik hepatitli vakalarda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Alkolik hepatit ve sirozun tedavisinde yukarıda sayılanlardan başka kortikosteroidler, anabolik steroidler, insülin, glukagon, cyanidazol-3, thioetisat ve melotilate gibi ilaçlar denenmiş ve denenmekte isede sonuçlar farklı ve tartışmalıdır.

Sonuç olarak; akut alkolik hepatitte propilthiourasil ve kortikosteroid tedavileri hala tartışmalıdır. Endikasyonu olan hastalarda karaciğer transplantasyonu kesin tedavi yöntemidir. En önemli konu her evrede alkolün kesilmesidir.



## B-NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER :

- a) Nonalkolik Hepatik steatoz
- b) Nonalkolik steatohepatit (NASH)

### A) NONALKOLİK HEPATİK STEATOZ:

Toplumda sık olarak görülmektedir. Genel popülasyondaki oranı % 20 dir (48). Çoğunlukla 5 ve 6. dekatta görülmektedir. Sıklıkla kadınlarda rastlanmaktadır. Obezite hiperlipidemi ve diabetes mellitus önemli risk faktörleridir. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Batın USG 'de hepatomegaliye sık rastlanmaktadır. Karaciğerde ekojenite artışı vardır. Karaciğer fonksiyon testleri normaldir yapılan karaciğer biyopsisinde yağlanma dışında önemli bir bulguya rastlanmaz. Benign özellik gösterir.

### B) NONALKOLİK STEATOHEPATİT

Etyolojisinde anlamlı derecede alkol alımı olmayan kişilerde hepatositler içerisinde trigliseritlerin birikmesi ile ortaya çıkan, karaciğer histolojisinde makroveziküler yağlanmadan, inflamasyon, portal fibrozis ve siroza kadar ilerleyebilen karaciğerin kazanılmış metabolik bir hastalığı olarak tanımlanmıştır. Kişilerde anlamlı derecede alkol alımı olmamasına rağmen alkolik karaciğer hastalığının histolojik özellikleri görülmektedir(3).

Mevcut olan durumu anlatmak amacıyla psödoalkolik karaciğer hastalığı, alkol benzeri hepatit, yağlı karaciğer hepatiti, diabetik hepatit, nonalkolik laennec's sirozu ve steatonekrozu içeren bir çok terim kullanılmıştır (4-5). Şu an nonalkolik steatohepatit terimi en yaygın kullanılan terimdir.

#### HASTALIĞIN HİKAYESİ:

Şişman kişilerin yağlı karaciğere sahip olduğu yaklaşık 40 yıldan beri biliniyor. Hatta yağlı karaciğerli kişilerin bazılarında karaciğerlerinde fibrozis ve inflamasyon olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir(6). Ancak bu bulgular 1960'lara kadar pek önemsenmemiştir. Şu anda NASH olarak bildiğimiz bu durumun alkolik karaciğer hastalığının spektrumunda olduğu bilinmekteydi. NASH'in tanınması özellikle morbit obezlerdeki popüler intestinal bypass cerrahisinden sonra olmuştur. Bu şekilde tedavi edilen bir çok hastada ciddi bir steatohepatit tablosu, beklenmeyen ve kesin istenilmeyen bir komplikasyon olarak görüldü(7-8). Bu hastalarda gözlemlenen biyopsi özellikleri ile alkolik karaciğerdeki iyi bilinen bulgular arasındaki benzerlik son zamanlarda bildirilmiştir(9). Önceleri baskın olan görüş hepatik lezyonun bir postoperatif nütrüsyonel anomalite veya bakteriyel büyümenin bir komplikasyonu sonucu meydana gelmesi idi. Bu tartışmalar 1958'de Zelman ve 1971'de

Thaler gözlemleriyle önemini kaybetti. Bu kişiler nonalkolik ve non cerrahi hastalarda karaciğer hastalığı varlığının alkolik karaciğer hastalığına benzediğini ifade ettiler. Bundan bir dekat sonra diğer otörler bu bulguları doğruladılar. Diabetes mellitus ve obezite ile ilişkisini ortaya koydular(10). Bu gecikmenin nedeni (1 dekatlık gecikme) kısmen mallory cisimciği gibi alkolik hepatitin bir özelliğinin patognomik olduğunun yayınlanması nedeniyle ve alkol almadığını belirtenlerin gizli alkolik olarak düşünülmesiydi. Jejunoileal bypass operasyonlarından sonra ortaya çıkan karaciğer yağlanması alkolik hepatitten farklı olduğu anlaşıldı.

### PREVALANS:

NASH'in prevalansı hakkında az şey bilinmektedir. Bunun nedeni semptomatik hastalarda biyopsi delillerinin az olmasındandır. Eğer biyopsi örneği elde edilmişse morfolojik tanılamadan yağlı değişikliklerin veya steatohepatitin var olup olmadığını saptamak sıklıkla zordur. Bundan başka biyopsinin alınışından bu yana sürenin geçmiş olmasından dolayı ve bu da çoğu yağlı değişikliklerde kaybolmaya sebep olabileceği için NASH tanısı konmayabilir ki; bu da hepatit veya sirozun kriptojenik olarak düşünülmesine neden olur. Yine de kaba bir tahmin yapılabilir. Örneğin Japonya'da yapılan bir çalışmada 4613 erkeğin 534'ü orta derecede obezdi. Obez olan hastaların hemen hemen yarısı CT ile doğrulandığı gibi hepatik steatoza sahipti. Bu obez hastaların %20'si anormal ALT aktivitesine sahipti. Diğer bir çalışmada 2574 hastanın %14'ünde de ultrasonografide yağlı karaciğerin kanıtları gösterildi. Yağlı değişiklikler 40-49 yaşları arasında en sık idi. Her iki sekste de en güçlü birliktelik obezite olmakla birlikte erkeğin alkol alımında önemli bir faktördü.

NASH karaciğer biyopsilerinin %1.2-9'unda görülür. Genel popülasyonda otopside %0.3, obezlerde %1.8 vakada steatohepatit sonucu gelişen siroz saptanmıştır. Bir otopsi çalışmasında ise şişman olanlarda %18.5 ve şişman olmayanlarda ise %2.7 oranında NASH tespit edilmiştir(11). Literatürde NASH'li vakaların ortalama 1-7 yıl takiplerinde %3 vakada düzelme olmuş, %54 vakada herhangi bir değişiklik görülmemiş, %43'ünde histopatolojik ilerleme, %8-17 oranında da siroz geliştiği saptanmıştır(12). Bazı yayınlarda NASH'in tahmin edildiğinden çok daha sık olabileceği ve bu hastaların çoğunda tipik risk faktörlerinin olmayabileceği ileri sürülmektedir(13). Gerçekte alkol tüketimi olmayan ve viral hepatit için serolojik muayenesi negatif sonuçlanan asemptomatik hastalarda NASH prevalansı yüksek olabilir. Böylece plazma karaciğer enzim düzeyleri yüksek olan ve non invazif çalışmaları negatif sonuçlanan bir çok hastada NASH'ten şüphelenilmelidir.

Yaşamın 2. dekatındaki kişilerde de NASH rapor edilmesine rağmen(14-15) bir çok



vaka hayatın 5 ve 6. dekatında ortaya çıkar(13-16).

NASH kadınlarda daha sık görülür. NASH prevalansının kadınlarda fazla olmasının nedeni hormonal nedenler midir yoksa kadınlardaki obezite prevalansının yüksek olmasımıdır. Bu belli değildir.

### ETYOLOJİ:

NASH etyolojisinde bir çok etken sorumlu tutulmuştur. Bunlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

#### A- İlaçlar ve Toksinler:

- 1- Metaller
  - Antimon bileşikleri
  - Baryum tuzları
  - Boralar
  - Karbondisülfid
  - Krom
  - Fosfor
  - Talyum

#### 2-Antibiyotikler

- Azaserine
- Bleomycine
- Promycin
- Tetrasiklin

#### 3-Diğer ilaçlar

- Amiodarone
- Östrojen
- L.asparaginaza
- Metotreksat
- Perheksilen
- Steroidler
- Warfarin
- Nifedipin

#### B- Metabolik Bozukluklar

##### 1-Herediter

- Abetalipoproteinemi
- Famıyal hepatosteatoz
- Galaktozemi
- Herediter fruktoz intoleransı
- Homosistinüri
- Refsum hastalığı
- Schwachman's sendromu
- Sistemik karnitine yetersizliği
- Tirozinemi
- Wilson hastalığı

##### 2-Akkiz

- Kaşeksi ve açlık
- Diabetes mellitus
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- Jejunoleal bypas,gastroplasti
- Şişmanlık
- Protein kalori malnütrisyonu
- Serum lipid anormallikleri
- Şiddetli anemi
- Total parenteral beslenme
- Jejunol divertikülozis ile birlikte bakteriyel overgrowth
- Kolin eksikliği

Obezite NASH'e sıklıkla eşlik eder. Bir çok çalışmada NASH'li vakaların %69-100'ü obezdir(17). Bacon ve arkadaşları bir çalışmada obezite prevalansını %30 olarak rapor etmişlerdir. NASH'li hastaların bir çok kısmı (%10-40) ideal vucut ağırlığından daha ağırdır(13-16).

NASH kilo azaltılması için cerrahi girişim yapılan obez hastalarda da görülür. Gerçekten kilo azaltılması için jejunal bypass cerrahisi geçiren obez hastaların %40'ında

görülür. Bu hastaların %2.2-6'sında hızlı kilo kaybına bağlı olarak ilk 12-18 aylar süresince karaciğer yetmezliği belirtileri görülür.

NASH'li hastaların %34-75'inde NİDDM(Tip2DM) ve yüksek kan glikoz seviyeleri not edilmiştir. Bacon ve arkadaşları bu konuda düşük insidans belirtmişlerdir. Bir otopsi çalışmasında Wanless ve Lentz NASH'li 20-22 hastada obezite, diabetes mellitus yada her ikisini birlikte bulmuşlardır. Aynı zamanda insülin ihtiyacı olan Tip2 diabetes mellituslularda, NASH'e doğru yüksek bir prevalans not etmişlerdir.

NASH gelişiminde hipertrigliserideminin rolü karmaşıktır ve hastanın diyet alışkanlığından izole edilmesi oldukça güçtür. Ancak yapılan çalışmalarda hastaların %20-81'inde hipertrigliseridemi saptanmıştır.

### **PATOGENEZ:**

NASH patogenezi belirgin olmayıp multifaktöriyeldir. Çeşitli nedenlerle lipid karaciğerde birikebilir. Aşırı birikim patolojik bir hal olarak kabul edilir. Karaciğerde lipid birikimi kronik hale gelince siroz ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna ilerleyen fibrotik değişimler olur.

Yağlı karaciğer 2 ana sınıfta toplanır:

**Tip 1:** Plazma SYA düzeylerinde yükselişe birlikte bulunur. Bu yağ dokusunda yağın mobilizasyonu veya ekstra hepatik dokular içerisinde lipoprotein lipaz tarafından lipoproteinlerin ya da şilomikron triaçilgliserolünün hidrolizi ile oluşur. Gittikçe artan miktarlardaki SYA karaciğer tarafından alınıp tutulur ve esterleştirilir. Plazma lipoprotein üretimi, dolaşıma giren SYA'lerinin akımı ile aynı düzeyi yakalayamaz, triaçilgliserol birikerek yağlı karaciğere neden olur.

Karaciğerde bulunan triaçilgliserol miktarı, açlık ve yağdan zengin diyetlerle beslenme sırasında belirgin ölçüde artar. Bir çok durumda VLDL salgılama yeteneğide bozular. Bu düşük insülin düzeyine ve bozulmuş protein sentezine bağlı olarak gelişebilir.

Yağ infiltrasyonu, karaciğerin gözle görülebilen solukluğuna yağlı görünüm olmasına ve büyümesine neden olabilecek derecede ağır olabilir.

**Tip 2:** Lipoproteinlerin üretimindeki metabolik engele bağlıdır.

- a) Apolipoprotein sentezinde bozukluk
- b) Lipid ve apolipoproteinden, lipoprotein sentezinde bozukluk.
- c) Lipoproteinde bulunan fosfolipidlerin sağlanışında bir yetmezlik.
- d) Salgılayıcı mekanizmanın kendisinde bir yetersizliğe bağlı olabilir.

### Lipid metabolizması:

SYA normalde karaciğer ile periferel adipozitler arasında bir dönüşüm içindedir. Ancak bu dönüşüm içinde hepatositler içerisinde lipid birikmez(18-19). Karaciğere SYA'lerinin akımı 3 ayrı kaynaktan olur. Birinci kaynak periferdeki trigliseridlerin enzimatik olarak (hormona duyarlı lipaz) hidrolizi ile meydana gelir ve gliserol 3 fosfat ile SYA'leri oluşur. İkinci kaynak SYA'leri diyetdeki trigliseritlerden sağlanır. Şilomikron formunda emilir ve lipoprotein lipaz aracılığıyla hidroliz olur. Üçüncü kaynak ise SYA'nin endojen sentezidir. Hepatik glikojen depoları dolduğu zaman diyetle alınan glikoz, aminoasitler, asetil COA aracılığıyla lipojenik yoldan SYA oluşturur. Karaciğerde yağ asitleri için iki major metabolik yol mevcuttur. Birinci yol yağ asitleri gliserol üç fosfat ile depolanır, burda asetil COA esterleşmesi sonucu gliserol 3 fosfat ile birleşir, trigliserit oluşturur. Spesifik apoproteinler ile birleştirilerek VLDL oluşturur. Trigliserit burdan karaciğer tarafından salınabilir. Veya tekrar periferel yağ dokusuna gönderilebilir. İkinci bir yol olarak yağ asitleri katabolik yola gönderilebilirler. Burda mitokondrial beta oksidasyon ile iki karbon molekülden ayrılabilir. Böylece trikarboksilik asit siklusu için bir asetil COA oluşturulması sağlayabilir. Trikarboksilik asit siklusu kapasitesi aşıldığında eğer fazla asetil COA varsa keton cisimciklerine dönüşebilir.

Lipid metabolizmasında birçok kontrol noktası vardır. Hormonal ve otokrin metabolizmalar bunda rol oynarlar. (19) Örneğin insülin anti lipolitik etkisini hormon sensitiv lipazı inhibe ederek ortaya koyar. Böylece karaciğere serbest yağ akışı azalır. Karaciğer içinde insülin mitokondrial beta oksidasyonu inhibe ederek glikozdan yağ asiti sentezini uyarır. Bunun yanında epinefrin ve norepinefrin gibi hormonlar karşıt mekanizmayı oluşturur. Bu hormonlar hormon sensitiv lipazı uyararak adipozitlerden SYA metabolizmasını uyarır. (20)

Karaciğer düzeyinde ise karaciğerde beta oksidasyonu uyarır endojen yağ asiti sentezini inhibe eder(21). Kortizol yağ asiti sentezini inhibe eder ve böylece endojen yağ asiti sentezi engellenmiş olur. Aynı zamanda kortizol lipoprotein lipaz aktivitesini uyararak lipolizi artırdığı gösterilmiştir. Hepatik trigliserit sentez ve sekresyonu arasındaki dengesizlik hepatosit içinde trigliserit birikmesine sebep olur.

Hepatik steatoz benign olduğu düşünülmeyle birlikte, karaciğeri hasarlamaya karşı daha duyarlı kılması ve NASH için öncü lezyon görevi görmesi açısından önemlidir. Transplantasyon da; yağlı karaciğer nakledildiğinde primer greft yetmezliği insidansının artması yağlı karaciğerin hasarlanmaya karşı duyarlılığının bir göstergesidir(22). Letteron ve arkadaşları hepatosit içerisinde yağ asit mevcudiyetinin lipid peroksidasyonu ile hasarlanmayı

başlatmak için yeterli olduğunu göstermişlerdir(23). Hepatik steatozlu olguların çoğunda inflamasyon, nekroz ve fibrozis düşünülmektedir. Bunlar üç grupta toplanabilir(24,25).

- 1- Oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu: karaciğerde yağ asitlerinin ve ketonların konsantrasyonlarının artışı iki tane oksidatif stres kaynağı sağlar. Bunlardan biri hidrojen peroksit oluşumuna neden olan yağ asitlerinin beta oksidasyonudur. Hidrojen peroksit serbest demir mevcudiyetinde son derece reaktif hidroksil radikallerine dönüşür. Diğeri sitokrom P450 düzeyinde artış olmasıdır. Bu artış lipid peroksidasyonuna neden olan serbest radikallerin oluşumunu sağlar. Hücre membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu hücre nekrozuna neden olur. Açığa çıkan lipid peroksidasyon ürünleri karaciğerde kollagen üreten hücreleri ve nötrofil göçünü uyarır. Aynı zamanda proinflamatuvar sitokinler ve adezyen molekülleri üzerinden (TNF alfa, İL8, E selektin, İnterselüler adezyon molekülü 1 gibi) inflamasyona katkıda bulunur.
- 2- Endotoksin-sitokin aracılığı zedelenme: Jejuno ileal bypass cerrahisini takiben şiddetli NASH insidansının artışı ve metranidazol tedavisi ile kısmen önlenmesi portal endotokseminin etkisini düşürmüştür. Kupffer hücrelerinin fagositik aktivitesinin azalması sistemik endotoksemiye ve yağ dokusu gibi karaciğer dışındaki dokulardan TNF alfa üretimine neden olur. Burada endotoksine cevap olarak hepatositlerin TNF alfa toksisitesine duyarlılığını artıran gama interferon artışı ve TNF alfa etkilerini inhibe eden İL 10 azalması karaciğeri TNF alfa'nın toksik etkilerine duyarlı kılar. Bu proinflamatuvar sitokinlerin hepatik nekroinflamasyon ve fibrozise katkıda bulunduğu düşünülmektedir.
- 3- İnsülin direnci ve karaciğere gelen yağ asit miktarında artış: Obezite ve Tip2 diabet ile birlikte olan NASH'nun esas olarak periferik insülin direnci ve yüksek serum insülin düzeylerinden kaynaklandığına dair deliller mevcuttur. İnsülin mitokondrial yağ asit oksidasyonunu inhibe ederek hücre içi yağ asidi birikimine neden olur. Bu yağ asitleri hem direk toksik etkiye sahiptir hemde yukarıda anlatıldığı gibi oksidatif strese yol açarak NASH gelişiminde rol almaktadır. Obezite ve diyabete sahip olmayan hastalarda da NASH ile insülin direnci ve hiperinsülinemi arasında güçlü bir birliktelik söz konusudur(26).

#### **KARACİĞER STEATOZUNUN FİZYOPATOLOJİK TEMELİ:**

- 1- Karaciğere fazla miktarda yağ asidi gelmesi: Obezite, açlık, östrojen, kortikosteroid
- 2- Karaciğerde aşırı yağ asidi sentezi: Karbonhidrat fazlalığı, TPN.

- 3- Mitokondrial beta oksidasyonunda azalma: Karnitin eksikliği, mitokondrial disfonksiyon
- 4- Trigliseritlerin VLDL'ye inkorporasyonunda bozukluk: Apolipoprotein sentez bozukluğu, kolesterol esterifikasyon bozukluğu, kolin eksikliği, protein malnütrisyonu.
- 5- Karaciğerde VLDL taşınmasında bozukluk

Obez hastalarda görülen metabolik bozukluklardan biri plazma SYA düzeyinin artmasıdır. Obezlerde insülin rezistansı mevcuttur. Sonuç olarak oluşan hiperinsülinemi nedeni ile adipozitlerde insülin hassasiyetinde azalma olur. İnsülinin antilipolitik aktivitesi bozulur. Plazma SYA miktarı artar. Karaciğerde SYA birikimi sonucu hepatosit hasarı meydana gelir.

Tip2 diabetes mellitusta periferik insülin rezistansı vardır. Bu hastalarda sirkülasyondaki SYA konsantrasyonu artmıştır. Tip2 DM'de yağlı karaciğer görülme oranı yüksektir. Hastaların %50'sinde yağlı karaciğer tespit edilmiştir DM'de farklı olarak pankreatik rezervler doku sensitivitesinin azalmasına bağlı olarak yeterince salgılanmadığından glikoz intoleransı da söz konusudur. Sendrom x metabolik bir hastalıktır ve bir tetradan oluşmuştur; Tip2 DM, hipertansiyon, viseral obezite, hiperlipidemi. Son zamanlarda yağlı karaciğerle ilgili olabileceği düşünülmüştür. Yeni yapılan bir çalışmada 551 kişiyi kapsayan aşırı şişman hastalarda, bu dört komponentin herbiri eklendiğinde steatoz riski 1-99 kat artmaktadır. İnsülin rezistansı ve artmış yağ asiti metabolizmasında birkaç anormallik görülebilir. Lipid metabolizması bozulmuştur. Karaciğer kas ve pankreasta dokuya spesifik değişiklikler ortaya çıkmıştır. Örneğin SYA'lerinin invitro şartlarda lipoprotein lipazın etkisini inhibe ettiği ve böylece insülin rezistans durumlarda görülen lipoprotein lipaz disfonksiyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Adipozit spesifik lipoprotein lipaz enzimi normalde VLDL'den trigliserit hidroliz eder ve SYA'leri salınır. Bu serbest SYA'leri yağ depolarında kullanılır. Lipoprotein lipaz aktivitesinde herhangi bir bozukluk VLDL klirensinde bir azalmaya ve hipertrigliseridemiye yol açar. Böylece obez ve DM'lu hastalarda lipid anormalliklerinin görülmesi beklenen bir durumdur. Buna ek olarak azalmış VLDL klirensinin yanında aynı zamanda VLDL'nin fazla miktarda yapılması insülin rezistans durumlarda VLDL'nin yükselmesine yol açar(27-28).

Yapılan bir çalışmada insüline duyarlı hastalarda insülin ile VLDL, apoB, SYA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. İnsülin rezistans hiperinsülinemik obezlerde ise insülinin apoB üzerindeki süpresif etkisi görülmez. İnsülin rezistans ve yağlı karaciğer gelişimi sadece DM ve obezlerde sınırlı değildir. Yağlı karaciğer hiperinsülinemili ve bozulmuş glikoz



tolerans testi olanlarda, aynı zamanda hafif obez veya normal ağırlıktaki bireylerde de gözlenebilir.

DM'li hastalarda peritoneal insülinin direk etkisine bağlı olarak fokal yağlı değişiklikler görülebilir. Yapılan bir çalışmada intraperitoneal insülin kullanan Tip1 DM'li olan CAPD (kontünü ambulator periton dializi) ile diyaliz yapılan 11 hastanın 10'unda otopsi sonucu subskapüler steatoz ve steatonekroz tespit edilmiştir(29). Peritoneal dializde subskapüler hepatositler, diyalizatta bulunan insüline yüksek oranda maruz kalırlar. Buna dayanarak hiperinsülineminin direk olarak karaciğerde yağlı değişiklikler yapacağı söylenebilir. Wanless ve arkadaşları insülinin hepatik beta oksidasyonu inhibe ederek, yağ asitleri oranının yüksek olması sonucu hepatosteatoz patogeneğinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Böylece SYA metabolik olarak başka bir yola kayabilir; trigliseritlere esterifiye olabilir, karaciğerde steatoz şeklinde birikebilir. Hayvan modellerinde yapılan deneylerde insülinin malonil koa aracılığıyla karnitin palmitoil transferaz'ı (CPT) inhibe ederek beta oksidasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. CPT normalde uzun yağ asitlerinin stoplazmadan mitokondriye taşınmasında rol oynar. Mitokondrial beta oksidasyon olur. Yüksek insülin düzeyleri varlığında glikoliz ve trikarboksilik asit siklusu (TCA) uyarılır. Böylece malonil COA üretimi artar. Allosterik olarak malonil COA CPT'yi inhibe eder.

Ağır protein kalori malnütrisyonda yağlı karaciğer meydana gelir. Kwaishorkordaki yağlı karaciğer oluşumunda karnitin eksikliği rol oynayabilir. Karnitin uzun yağ asitlerinin mitokondri iç zarında taşınmasında rol alır. Mitokondrial beta oksidasyonda önemli rol oynar. Karnitin eksikliğine bağlı beta oksidasyonun bozulması sonucu hepatik yağ asidi metabolizması VLDL'ye sentezin kaymasına yol açar. Karnitin eksikliği bundan dolayı yağlı karaciğer gelişiminde potansiyele sahiptir. Primer karnitin eksikliğinde doku konsantrasyonu normalin %10-20'sine düşebilir. Bu hastalarda yağlı karaciğer sık görülür. Sekonder karnitin eksikliğinde, primer karnitin eksikliği kadar kan düzeyi düşük değildir. Karnitin lizin ve methioninden De Nova sentezi ile oluştuğundan kwaishorkorlularda dışardan karnitin alımı azalmıştır. Esansiyel yağ asidi eksikliği olan malnütrüsyon durumlarında yağlı karaciğer görülebilir. Esansiyel yağ asitleri; poliansatüre yağ asitleri, linoleik asit ve onun in vivo metaboliti olan araşidonik asit gibi yağ asitleridir. SYA'leri fosfolipid sentezinde esansiyeldirler. Karaciğerde lipoprotein sentezi için fosfolipid derivatı olan fosfotidilkolin ihtiyacı vardır. SYA eksikliğinden lipoprotein sentezi oluşmadığından yağlı karaciğer görülebilir.

Jejunoileal bypass cerrahisi geçiren hastalarda yağlı karaciğer meydana gelmektedir. Bu cerrahi girişim ilk olarak 1965 yılında Sherman ve arkadaşları tarafından morbit obezlerde uygulanmıştır. Yaklaşık olarak ABD'de komplikasyonlardan dolayı yasaklanana kadar 25000

bypass cerrahisi yapıldığı tahmin edilmektedir. Bu komplikasyonlar progresif karaciğer yetmezliği, elektrolit imbalansı, vitamin eksikliği nefrolithiazis ve kolelithiazisdir. Bu prosedür karaciğerde yağlanmaya yol açar ilk 8 ayda bu yağlanma gelişir. İlk başlarda kwaishorkora benzer şekilde jejunoileal bypassta yeterli beslenme olmadığından yağlı karaciğer geliştiği düşünülmekteydi. Bu hastalarda postoperatif plazma esansiyel ve nonesansiyel yağ asidi düzeyleri düşük bulunmuştur. Kwaishorkora benzer durum mevcuttur. Daha düşük protein alımı vardır. Yine jejunoileal bypasstan sonra azalmış karnitin konsantrasyonu ve azalmış esansiyel yağ asidi söz konusudur. Bypass sonrası insülin düzeyi düşer. Böylece insülinin antilipolitik etkisi azalır hormona duyarlı lipaz aktivitesi artar. Sonuç olarak periferdeki trigliseritler kana karışır. Kana karışan yağ asitleri karaciğerde trigliserit olarak yeniden depolanır.

Jejuoileal bypass sonrası NASH patogenezinde bakteriyel ürünler ve safra asitlerinin absorpsiyonu, protein malnütrüsyonu, vitamin E eksikliği, SYA mobilizasyonu, bakteriyel florada etanol benzeri madde salınımı suçlanmaktadır. (Masif lipoliz aşırı SYA ile sonuçlanır. SYA karaciğer tarafından alınır, trigliserit sentezi için kullanılır. Bu birikim yağlanmaya yol açar).

TPN alan hastalarda hepatobiliar problemler sıklıkla görülür. TPN alan hastalarda histolojik olarak görülen en sık bulgu yağlı karaciğerdir. Fakat karaciğerin yağlanma derecesi ile karaciğer enzim anormallikleri arasında zayıf bir korelasyon vardır. TPN'de görülen yağlı karaciğer değişiklikleri beningdir. Progresif görünüm arz etmez. TPN kesildikten sonra hızla düzelir. Uzun süre TPN'a bağlı progresif karaciğer hastalığı ve siroz pek nadir bir komplikasyondur(30).

TPN'ye bağlı yağlı karaciğer oluşmasındaki patogeneizde kalori ve karbonhidrat imbalansının rol aldığı iddia edilmiştir. Yapılan bir çok çalışmada TPN'den alınan total kalori ile karaciğerin trigliserit ile yağ infiltrasyonu arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir.(31). Aynı zamanda TPN'de kalori artıka kan insülin düzeyinde artığı gösterilmiştir. TPN süresince SYA ve trigliserit düzeyleri plazmada karakteristik olarak yüksek seyredir. TPN süresince insülin rezistansı oluşur. Hiperinsülinemi, insülin rezistansı, hipertrigliseridemi, yüksek serbest yağ asidi düzeyleri göz önünde bulundurulduğunda TPN'nin metabolik profili bir nevi Tip 2 DM'de görülen metabolik profile uymaktadır. TPN verildiği süre içinde kalori farklığına ek olarak non karbonhidrat kalorilerin daha az olmasına bağlı olarakta hepatik lipid akümülyasyonu gerçekleşebilir(32-33). Yapılan çalışmalar da gösterilmiştir ki artmış dekstroz konsantrasyonu hepatik lipid akümülyasyonun artmasına sebep olur. Lee ve arkadaşların yaptığı çalışmada, ratlarda dekstroz konsantrasyonunun artırılarak portal vende artmış insülin /glukagon oranları oluşacağı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada TPN verilen hastalarda



glukagon eklenmesiyle hepatik lipid akümülasyonu engellenebileceği gösterilmiştir(34). Bunun yanında TPN'deki karbonhidratın azaltılarak örneğin lipid eklenerek yağ infiltrasyonunun azaltılabileceği gösterilmiştir(35). 188 kişilik çalışmada Meguid ve arkadaşları alınan TPN'de kalorinin 1/3'ü yağdan karşılanacak şekilde hazırlandığında insülin sekresyonunun %50 azaltıldığı, glikoz toleransının düzeldiği ve daha az şekilde hepatik komplikasyon geliştiğini rapor etmişlerdir. Bu bulgulara dayanarak TPN hazırladığında genelde enerji miktarı kısıtlanır. Ve non protein kalorilerin %35-50'si yağdan karşılanacak şekilde TPN hazırlanır.

Karaciğer düzeyinde ise TPN'de hepatik lipid akümülasyonunun son basamağında artmış karaciğer yağ asidi sentezi ve azalmış trigliserit sekresyonu olduğu görülmektedir. Hall ve arkadaşları yaptığı çalışmada yağ asidi sentezi için hız sınırlayıcı basamak olan hepatik asetil COA karboksilaz enzim aktivitesi dekstrozu ağırlıklı TPN infüzyonu sonrası dört kat artmışken lipid ağırlıklı TPN sonrası ise iki kat arttığı gösterilmiştir. Her ne kadar TPN'ye eklenmesi yağlı karaciğer gelişimini engellemede rolü olsada aşırı miktarda lipid infüzyonu sonrasında yağlı karaciğer geliştiği görülmektedir.

TPN'de yağlı karaciğer gelişmesinde besinsel eksikliklerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Uzun süren TPN'de karnitin kan düzeyleri düşük bulunur. Uzun süre TPN alan hastaların %80'inde kolin kan düzeyi azalmıştır. Fosfoditil kolin lipoprotein sentezinde gerekli bir komponenttir. Kolin ve fosfolipitten sentezlenir. Fosfoditil kolin eksikliğinde hepatik trigliserit sekresyonu azalmış olabilir, hepatik trigliserit akümülasyonuna neden olabilir.

TPN'de yağlı karaciğer gelişmesine sebep olabilecek patogenezlere biri de esansiyel yağ asidi ve aminoasit eksikliği olabilir. Yapılan ilk çalışmalarda esansiyel yağ asidi eklenmesi sonrası hepatik enzim anormalliklerinin düzelebileceği gösterilmiştir.

### **NONALKOLİK STEATOHEPATİTTE KLİNİK:**

NASH klinik belirti ve semptomları infiltrasyonun derecesine, birikim süresine ve altta yatan nedenle ilişkilidir. Hastaların büyük oranında (%48-100) karaciğer hastalığına ait semptom yoktur (12-13). NASH'lı hastalarda önemsiz abdominal rahatsızlık hissi olabilir. Halsizlik yorgunluk ve hafif sağ üst kadranda ağrısı NASH'lı hastalarda bulunabilir. Hastaların çoğunda herhangi bir semptom yokken dahi %75'inde hepatomegali ve %25'inde splenomegali vardır(13).

Powell ve arkadaşları 42 hastanın 18'inde (5), Teli ve arkadaşları 40 hastanın 8'inde (36) sağ üst kadranda ağrısı var olduğunu bildirmişlerdir.

Splenomegali, asit, spider anjioma gibi muayene bulguları siroz gelişmedikçe saptanmaz.

### **NONALKOLİK STEATOHEPATİTTE LABORATUAR BULGULARI:**

En sık belirlenen laboratuvar bulgusu plazma serum transaminaz düzeyinin 2-3 kat artış göstermesidir(16). Nadiren 5 kat artabilir. Alkolik karaciğer hastalığı aksine AST/ALT oranı 1'den küçüktür(16). Serum alkalin fosfotaz (ALP) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) seviyeleri hastaların yarısından daha azında yüksektir. Serum albümin seviyesi normaldir. Normal serum PTZ ve bilirubin düzeyi mevcuttur. ANA dışında immüno serolojik testler negatiftir. ANA pozitifliği 1/80 titreden fazladır. Ve vakaların %25'inde bulunur. Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve yüksek serum glikoz seviyeleri NASH'li vakaların %25-75'inde vardır.

Olguların çoğunda yüksek serum ferritin ve transferin saturasyonu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda hepatik demir konsantrasyonu ve hepatik demir indeksi, anormal serum demiri olan tüm hastalarda normal bulunmuştur.

Alkolik kişilerin alkolik olmayan kişilerden ayırmada özellikle desialylate transferin (dTF)/total transferin oranının  $\geq 0.013$  olmasının en iyi gösterge olduğu kabul edilmektedir.

NASH'li hastalardan AST/ALT oranının  $< 1$ , alkolik karaciğer hastalığında ise  $\geq 2$  olarak bulunmuştur. Ayırıcı tanıda bu oran önemlidir. Mitokondrial AST'nin total serum AST'ye oranını saptamak, her iki durumdada bu oran artığından anlamlı değildir.

Aminotransferaz düzeyleri yüksek olduğunda bunlar steatozu tek başına steatohepatitten veya sirozdan ayırt edemezler. Bu biyokimyasal markırlar karaciğer hasarının derecesini belirlemede tamamen nonspesifiktir.

NASH'li hastalar siroza ilerlemedikçe hipoalbüminemi, hiperbilirubinemi ve protrombin zamanında uzama görülmez. Seruloplazmin seviyesi, alfa1 antitripsin seviyesi, renal fonksiyon testleri, elektrolit seviyeleri, genellikle NASH'lilerde normaldir. Bu hastalarda hepatit markırları negatiftir. Bazı serilerde yüksek serum ferritin düzeyleri tespit edilmesine rağmen hiçbirinde genetik hemakromatozis tespit edilememiştir(12-13).

### **NASH'TE KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİ:**

Steatozis hepatositler içine aşırı lipid ve primer trigliseritlerin birikimi olarak tanımlanır. Steatozis veya steatohepatitin tanısı patolojik olarak konur.

Steatozis histolojik kesitlerde hepatosit stoplazması içinde boş vakuol görünümü ile tanı konur. Steatozis bu vakuollerin boyutlarından dolayı iki şekilde adlandırılır. Makroveziküler steatozis ve mikroveziküler steatozis. Makroveziküler steatozis mikroveziküler steatozise göre daha zararsızdır.

### **Makroveziküler steatozis:**

Etyolojisinde alkol kullanımı, şişmanlık ve diabet vardır. Makroveziküler steatozis biyopsiler arasında değişkenlik gösterir. Özellikle lobülün merkezini tercih eder. Fakat kwashiorkor, parenteral beslenme ve methotrexate tedavisinde periportal hepatositlerde izlenir. Otopsilerin yaklaşık %3'ünde subkapsüller bölgede 0.5-4 cm çapında sarı nodüller izlenir. Bunlar makroskopik ve radyolojik olarak neoplazmi taklit eder. Hepatosit stoplazmasını tamamen dolduran büyük tek bir yağ vakuol gibi görülür. Nukleus bir kenara itilmiştir. Taşlı yüzük gibi benzer görünüm alır. Steatozise sekonder histolojik değişiklikler eşlik eder. Nadir olarak kupffer hücrelerinde artış ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi reaktif lobuler değişiklikler görülür. Yağ yüklü hepatositler parçalanır ve küçük yağ kistleri yerel inflamasyon ve lipogranulomlar oluşabilir. Lipogranulomlar birleşir ve fibrozis gelişir. Makroveziküler steatozis genellikle benign ve zararsızdır.

### **Mikroveziküler steatozis:**

Nadir bir durumdur. Çok sayıda küçük yağ vakuolleri hepatosit stoplazmasına diffüz olarak dağılmıştır. Hepatositlerin nukleusları makroveziküler steatozisin aksine merkezde kalır. Vakuoller ayrı ve belirgin sınırlanmışsa kolay tanınır ancak bazı vakalarda lipid inceyse hepatositler yağ ile yüklüden ziyade şiş görünürler. Bu durumda balon dejenerasyonu veya glikojen birikimi olarak yorumlanabilir. Değişikliğin sebebini anlamak için sudan black yağ boyası yapılmalıdır. Makroveziküler yağlanmaya göre daha zararlı bulgulara ve şiddetli sistemik belirtilere sahiptir.

Alkol tüketmeyen hastaların karaciğer biopsi örnekleri histolojik özellikleri alkolik hepatitteki benzer olup NASH için teşhisin ana bulgusudur. Steatoz tipik olarak makrovezikülerdir. Tek yağ damlacıkları neredeyse tüm hepatosit alanını kaplayacak şekilde büyüyebilir ve organelleri hücrenin kenarına itebilir ve esas olarak santral zonda diffüz veya lokal olabilir. Alkolik hepatit ile karşılaştırıldığında steatoz daha şiddetlidir.

NASH'ın karaciğer histolojik bulguları; makroveziküler yağlı değişiklik, yağlı kistler zon3'te (Vena sentralis çevresi) mallory cisimcikleri, nötrofillerle birlikte noktasal nekroz ve inflamatuvar infiltrasyondur. Portal ve periportal alanlarda görülen hafif tutulumla rağmen inflamasyon genellikle sentrilobülerdir. Hücresel cevap baskın olarak nötrofilik, lenfositik veya karışıktır. Nötrofillerin baskın hücre tipi olması gerekmez.

Mallory cisimcikleri NASH'da görülebilir ve hepatosit stoplazması içinde yapısal proteinlerin birikimini temsil eder ancak her zaman saptanmayabilir. Alkolik hepatittekilere oranla ebatları daha küçüktür. Alkolik hepatitli hastalarda büyük ve boynuz şeklindedirler.

İtoh ve arkadaşları NASH'lı hastalarda mallory hyalen cisimciklerinin ultrastrüktürü üzerinde çalıştılar ve bulunan cisimcikler alkolik hepatitli hastalarda görülene benzerdir. Powell ve arkadaşları NASH'li 42 hastanın 4'ünde mallory hyalen cisimcikleri tespit ettiler. Her 4'ü obezdi 2'si diabetik 2'si de hiperlipidemikti. NASH'e eşlik eden Weber Christian hastalığı, gastroplastisi, amiodarone kullanımı ve biliopankreatik diversiyon hastalıklarında da mallory hyalen cisimcikleri tarif edilmiştir.

Glikojen nükleusları diabetes mellitus ve Wilson hastalığı gibi çeşitli hastalıklarda NASH'ında bir özelliğidir. Elektron mikroskop ile tespit edilebilen glikojen, hepatosit çekirdeklerinde birikir ve bunlara şeffaf bir santral bölge etrafında halka görüntüsü verir. Bu görünüm NASH'te alkolik hepatite göre daha sık bulunur.

NASH'a eşlik eden fibrozis perisinüzoidal, sentrilobüler ya da septal olabilir. NASH'lı hastalarda hafif ve orta fibrozis prevalansı %76-100 civarındadır. Şiddetli fibrozis %15-50 arasındadır. Siroz yetişkinlerde daha sıklıkla olmasına rağmen çocuklarda yoktur. NASH'te terminal hepatik venüllerde ve perisinüzoidal boşluktan ileri gelen fibrozis kronisiteyi gösterir. En önemli bulgulardan biridir.

Steatohepatiti taklit edebilen hadiselerin sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu konuda en önemli karaciğer hastalığı kronik hepatit C ve koinsidental yağlı değişikliklerle birlikte olan diğer kronik hepatit tipleri (örneğin steroidlerin indüklediği yağlı değişikliklerle birlikte olan otoimmün hepatit) ve inflamasyonla ilişkili olan nadir fokal yağlı değişiklikler gösteren vakalardır. Mallory tip inklüzyonlu kronik hepatit C'yi özellikle steatohepatitten ayırmak zor olabilir. Kronik viral veya otoimmün hepatit vakalarında hepatitin portal veya periportal oluşunun, bunun aksine steatohepatitin sentrilobüler hepatit oluşunun bilinmesi yardımcıdır (zon3'te inflamasyon). Ne yazık ki bu önemli ayırdedici özellik her zaman belirgin olmayabilir ve doğru bir şekilde tanısı konmayabilir. (Örneğin patolojistin hepatik arter dallarını saptayamadığı durumlarda veya bir portal ya da inflame bir sentrilobüler skarda hata yaptığında). Fokal yağlı değişiklikler steatohepatit için yanlış olabilir. Bu yüzden bir örnek fokal bir lezyondan gelmişse patolojistin bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Wilson hastalığı özellikle erken evrelerde steatohepatit özelliklerine sahiptir. Bu yüzden eğer hasta genç ise ve başka nedenlerden Wilson hastalığı düşünülüyorsa bakır çalışmaları yapılmalıdır.

NASH'ta fibrozis endişe verici bulgudur. Çünkü geri dönüşsüz hasarı düşündürür ve siroza ilerlediğinde portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğine sebep olur. Alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi fibrozisin erken evreleri esas olarak perisinüzoidal ve santral ven civarında olan matriks birikimiyle karakterizedir. Bu tel kafes (chicken-wire) görüntüsünde fibrozis oluşturur. NASH'li biyopsi materyallerinde genellikle hafif derecede fibrozis saptanır. Yapılan ilk çalışmalarında ise hastaların %50 kadarında fibrozis hatta siroz

saptanması hepatit C virüsünün sebep olduğu kronik karaciğer hasarının olmadığını gösterilmemesine bağlanabilir. HCV enfeksiyonunda NASH'taki gibi makroveziküler steatoz ve karaciğer inflamasyonuna sebep olabilir. Czaja ve arkadaşlarının çalışmasında kronik C hepatitli hastaların %52'sinde makroveziküler yağlanma saptanmış ve HCV'nin bizzat kendisinin yağ depolanması süresince temel bir rol oynadığı bildirilmiştir.

### **NASH'TA KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİ**

#### **Tipik Olarak Gözlenenler:**

- Alkolik hepatit benzeri tablo
- Diffüz veya sentrilobüler makroveziküler yağlanma
- Glikojen nükleusları
- Esas olarak nötrofil ve mononükleer hücrelerden oluşan lobüler inflamatuvar hücre infiltrasyonu
- Fokal hepatoselüler nekroz
- Belirgin olmayan portal hipertansiyon

#### **Bazen Gözlenenler:**

- Mallory cisimcikleri
- Fibrozis
- Lipogranulomlar

#### **Görülmeyenler:**

- Portal alanda belirgin inflamasyon
- Safra kanallarında harabiyet

### **NASH'IN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ:**

**Sadece Yağlanma:** Makroveziküler (genellikle), mikroveziküler, mikst

**Steatohepatitis:** İntraaciner inflamasyon, hepatositlerde balonlaşma, mallory cisimcikleri, hepatosit nekrozu

**Fibrozis:** Periselüler, periportal, perivenüler

**Siroz**

### **NASH'DE GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ**

Birçok noninvaziv görüntüleme teknikleri ultrasonografi, kompütürüze tomografi ve manyetik rezonans ile hepatik steatoz saptanabilir. Her birinin hepatit steatozun mevcudiyetini düşündüren tipik bulguları vardır. Fakat bu tetkiklerin hiçbiri noninflamatuvar steatozu NASH'den ayırt edemez. Faz kontrastlı MRİ steatozun histolojik derecesiyle iyi bir korelasyon sağladığında ümit vaad eder görünmektedir. Ne yazık ki bu görüntüleme yöntemlerinin hiçbiri hepatik inflamasyonu saptamada yeterli duyarlılıkta değildir. Benzer şekilde bu testler sadece sirozdan sonra hepatik fibrozisin varlığını portal hipertansiyonun



ekstra hepatik manifestasyonlarının kanıtını gösteren evreye ilerlediğini öne sürebilirler böylece tam olarak elde mevcut görüntüleme modelleri relatif olarak insensitiv ve non spesifiktir. Ne NASH'i ayrıntılı saptayabilirler ne de şiddetin derecesini saptayabilirler. Bu nedenle karaciğer biyopsisi NASH'ta klinik şüpheyi doğrulamak için en iyi tanısal test olarak kalmaktadır. Karaciğer ultrasonografisi ciddi hepatik steatozu tespit etmek için genellikle güvenilir bir tekniktir. Tipik olarak karaciğer ekojenitesi artmıştır ancak hafif derecede steatozu saptamada ultrasonografi yeterince duyarlı değildir.

Ultrasonografide karaciğerde diffüz yağlanma uniform bir ekojenite artışı şeklinde görülür. Bu görünüme parlak karaciğer adı verilir. Normalde portal venlerin kenarlarındaki glisson kapsülüne ait ekojen görüntüler kaybolur. Karaciğerin ekojenitesine komşu böbreğin korteksi ile karşılaştırma yapılarak karar verilir. Yağlı infiltrasyonun ultrasonografik görünümü derecesine göre 3'e ayrılır.

- 1- **Hafif Yağlanma:** Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış, intrahepatik damarların kenarları ve diaphragma normalde olduğu gibi görülebiliyor.
- 2- **Orta Derecede Yağlanma:** Hepatik ekojenitede orta derecede artış; intrahepatik damarların kenarları diaphragma çok iyi görülemiyor.
- 3- **Şiddetli Yağlanma:** Hepatik ekojenitede belirgin artış; karaciğer sağ lobunun posterior segmentine sesin penetre olamaması veya hepatik damarların ve diaphragmanın görülememesi

Diffüz yağlanmanın değerlendirilmesinde aygıtın "Gain" ayarının normal olmasına dikkat etmek gerekir. "Gain"ın normalden fazla olması yağlanma bulgularını minimize, az olması maksimize eder.

BT'de tipik olarak dalakla karşılaştırıldığında diffüz olarak düşük dansiteli bir karaciğer parankimi görülür. Ancak steatozlu hastaların 1/3'ünde tutulum fokaldir. Ve bir veya daha fazla sayıda düşük dansiteli lezyonlar olarak görülür.

MRI'de T1 ağırlıklı kesitlerde, yoğunluk kaybı şeklinde fokal yağ infiltrasyonunun tespiti için kullanılabilirse de; BT'de şüphe edilen fokal lezyonların daha detaylı incelenmesi imkanını sunmaz.

Teknesyum 99M sülfür klorit kullanılarak yapılan radyonüklit görüntülenmesi karaciğer içindeki fokal yağ alanlarını fokal defektler olarak gösterir. Ancak bu fokal defektlerin malign ya da benign olarak ayırımında çok az katkısı vardır.

Sık olarak kullanılmayan bir radyonüklit teknik xenon retansiyonunun ölçümüdür. Bu test oldukça duyarlı olsada klinik yararlılığı geniş şekilde değerlendirilmemiştir.

Karaciğer yağlanmasının görüntülenmesinde bazı problemlerle karşılaşılmaktadır. Birden fazla görüntüleme yönteminin kullanılmasıyla bile karaciğerdeki fokal yağ alanlarının

primer veya metastatik malignitelerden ayırdedilmesi güç olabilir. Ve bu daha invazif girişimler yapılmasını gerekli kılabilir. Bazen de küçük bir primer hepatoselüler karsinom, diffüz olarak yağ ile infiltre bir karaciğerde fark edilemeyebilir. Ve bu durum tanıyı geciktiren aldatici bir radyolojik görüntüye sahip olabilir.

### **NASH'DE TANI KRİTERLERİ**

- 1- Alkol alımının olmaması, önemsiz sayılabilecek alkol tüketiminin kanıtlanması. (20 gram/gün)
- 2- Kronik karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin ekarte edilmesi (viral hepatit için serolojik testler, ferritin, seruloplazmin, alfa1 antitripsin fenotip tayini, AMA, ANA, ilaç alım öyküsü, karaciğerin ve portal venlerin ultrasonografi ve doppler ultrasonografi ile incelenmesi gerekebilir).
- 3- Karaciğer biyopsi örneğinde makrovezüküler yağlı dejenerasyon, inflamasyon, mallory hyalen cisimcikleri, fibrozis veya siroz olması

### **PROGNOZ**

Karaciğer biyopsilerinde sadece yağlanma olan hastaların uzun dönem takipleri oldukça iyi seyir gösterir. Teli ve arkadaşlarının çalışmasında başlangıç biyopsilerinde inflamasyon veya fibrozis bulunmayan 40 tane hepatosteatozlu hastanın ortalama 11 yıllık takip süresince 9.yılda hafif derecede fibrozis gelişen bir obez hasta haricinde hiçbirinde steatohepatite veya siroza ilerleme olmadığı ve nonalkolik hepatosteatozun son derece benign bir durum olduğu bildirilmiştir(36).

Powell ve arkadaşları(5) 42 hastadan 13'ünde 1-9 yıl üzerinde bir periyotta biyopsilerini tekrarladı. Ciddi fibrozis ve siroz ilk biyopsilerinde tespit edilen hastalarda sürdü. Ve ilk olarak steatohepatit tespit edilen 3 hastada 1, 2 ve 6 yıllık izlemden sonra fibrozis gelişti. Bir sirotik hastada bu izlenimler süresince hepatoselüler CA gelişti. Lee(37) 13 hastadan 7'sinde 1.7-6.1 yıllık bir izlem süresi boyunca fibrozis ve siroz geliştiğini rapor etti.

Bacon ve arkadaşları(13) NASH ön tanısıyla 7 yıl boyunca biyopsi tekrarladıkları 3 hastadan birinde köprüleşme fibrozisinin oturmuş siroza dönüştüğünü açıkladı. Bu araştırmalar sonucunda NASH'in progresif olabileceği görülmüştür. Ancak hala açık olmayan hastalığın ne sıklıkla klinik olarak sekel oluşan evreye ilerlediğidir.

Anekdotal raporlar karaciğere bağlı mortalite ve morbiditenin NASH'te oluştuğunu belgelemişlerdir. Örneğin Lee'nin rapor ettiği 39 NASH'li hastanın birinde sarılık, asit ve



ensefalopati gelişip GİS kanamasından ölmüştür. Ve Powell'in 42 NASH'li hastasından biri, siroz tanısından 6 yıl sonra hepatoselüler CA'dan ölmüştür. Öte yandan NASH karaciğer transplantasyonu açısından göreceli olarak düşük bir endikasyona sahiptir. Steatozisin prevelansı ve hayatı tehdit eden kriptojenik siroz arasında ilişki kurulması, NASH'in klinik önemini sorgulayan tartışmaları ilerletmiştir. Örneğin kilo kaybı için elektif cerrahiye maruz kalan %40 hastada steatozisin belgelenmiştir. Otopsi serilerinin obez hastalarda sirozun göreceli olarak nadir olduğunu bildirmesine rağmen, sirotik hastaların %12'sinde obeziteden başka bir unsurun tanımlanamadığı ve bu oranın normal populasyonun 6 katı fazla olduğu belirtilmiştir. Gözlemlerden ikincisi steatozisin ilerleyici karaciğer hastalığına yol açtığını destekler. Ancak burdaki sirozun oluşumu için en az bir veya iki iyi tanımlanmamış etkene gerek duyar. Bu teori jejunoileal bypass cerrahisine maruz kalmış obeziteye bağlı steatozu olan hastalarda hem siroz hem de karaciğere bağlı mortalitenin ortak olarak oluşmasıyla desteklenir. NASH'in klinik giziyle ilgili var olan son tartışmalar birkaç dekattan beridir etkilenmiş hastaları içeren geniş epidemiyolojik çalışmaları gerektirecektir. NASH'in patogenezinin neden olan mekanizmaların daha iyi anlaşılması steatozisin ile birlikte progresif hastalığın oluşmasına neden olan suç ortaklarının da daha iyi tanımlayacaktır.

NASH seyri açısından steatoziden farklıdır, fibroze ilerleyerek sonuçta siroza ve hatta terminal dönem karaciğer hastalığından ölüme neden olabilir. Terminal dönem karaciğer hastalığına ilerleme riskinin büyüklüğü ortaya konulmamış olmakla beraber, bu risk önemsiz değildir. Genel olarak NASH'li hastaların yaklaşık yarısında fibrozis gelişirken, %15'inde siroz ve %3'ünde karaciğer yetmezliği gelişir veya karaciğer transplantasyonuna ilerler(12).

NASH'in fibrozis ve siroza ilerlemesinin nedeni bilinmemekle beraber, yakın zamanda George ve arkadaşları; NASH'li hastalarda hemakromatozis geninde CYS 282tyr nokta mutasyonu sonucu, karaciğerde demir yükünün arttığını ve bunu muhtemelen birden fazla mekanizma ile fibrozis riskini ve karaciğer hasarını artıran bir faktör olduğunu bildirdiler(38). Bacon ve arkadaşları 31 NASH'li hastanın 18'inde serum demir ve transferin saturasyonlarının artmış olduğunu saptadılar. Matteoni ve arkadaşları; ortalama 8 yıllık takip sonucunda, biyopsi preparatlarında fibrozis, nekroz ve mallory cisimcikleri bulunan hastaların, ilerleme ve siroz gelişim risklerinin daha yüksek olduğunu bildirdiler(39).

### TEDAVİ

NASH için kesin bir tedavi şekli yoktur. Yeterli nütrisyonel alım, neden olan ilaçlardan uzaklaşma, ilişkili olabilen metabolik hastalığın düzeltilmesi, diyabetin özenle kontrol altına alınması, intestinal absorptif defektlerin düzeltilmesi, yavaş ve uzun süreli kilo kaybı tedavinin esasını oluşturur.

Obez hastalarda kademeli kilo kaybı tedavinin ilk basamağıdır. Daha öncede belirtildiği gibi hızlı kilo kaybı özellikle morbid obez olan hastalarda potansiyel olarak tehlikelidir. Hiperlipidemili ve diabetli hastalarda iyi laboratuvar kontrolü her zaman önerilir. Ancak steatohepatitin geriye döndürülmesinde nadiren etkilidir(40).

Tip1 DM'de (insüline bağımlı diyabet) hepatic steatoz nadirdir ve kan şekerinin kötü kontrol edildiğinin göstergesidir. Bu süreç yeterli insülin tedavisi ile geri döner. Kan şekeri kontrolü NASH'li Tip2 diabetliklerde steatozun düzelmesinde daha az rol oynamaktadır. Tip2 DM'de kilo kaybı NASH tedavisinin esasını oluşturur.

NASH tedavisinde çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Bu ajanlar ursodeoksikolik asit, metranidazol, aminoasit infüzyonu, glutamin infüzyonu ve glukagondur. Bu ajanlarla tedavi edilen oldukça selektif ve az sayıda NASH'li hastada cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir.

Laurin ve arkadaşları NASH'li hastalarda ursodeoksikolik asit (UDCA) ve klofibratin rolünü incelediler. Bir yıl boyunca UDCA ve klofibrat ile yapılan tedavi sonucunda UDCA grubunda steatozun histolojik derecesi ile beraber alkalin fosfotaz, alanintransferaz ve gama glutamil transpeptidaz serum düzeyinde belirgin düşüş sağlanmasına rağmen klofibratin bilinen lipid düşürücü etkisine karşın biyokimyasal parametreler ve steatozun histolojik evresinde herhangi bir değişiklik yaptığı saptanmamıştır. UDCA normalde insanda bulunan, safra havuzunun %0,1-5'ini oluşturan endojen tersiyer doğal bir safra asididir. Kronik kolestatik karaciğer hastalıkları, kolesterol safra taşlarının eritilmesinde etkinliği kanıtlanmıştır. Bağırsaklardan kolesterol emilimini, kolesterol sekresyonunu ve safrada kolesterol kristali oluşumunu inhibe eder. UDCA kolestazi azaltıcı immünomodülatuar ve membran stabilize edici özelliklere sahiptir. Ayrıca UDCA, NASH'li hastalarda potegenezde önemli olan sitotoksik zararlara karşı koruyucu etki gösterir. UDCA 13-15 mg/kg gün dozunda uzun süreli (6ay-1yıl) verilmelidir. Tedavi sonrası karaciğer enzimleri düşer, yağlanma grade'i azalır, fakat karaciğer histolojisi üzerine etkisi yoktur. Tedavi kesilince enzimler tekrar yükselmektedir.

Oksidatif stresi azaltarak etki ettiği düşünülen alfa tokoferol ile çalışmalar mevcuttur. Sitokrom P450 enzim aktivitesinin sınırlandırılması, makrofaj aktivitesinin önlenmesi, hepatosit ATP depolarının korunması, üzerinde çalışılabilecek diğer tedavi yaklaşımlarıdır.

İnflamasyonun karaciğerde fibrozisi uyaran bir faktör olduğu düşünüldüğünden bu aşamaya etkili tedaviler araştırılmaktadır. Polimiksin B karaciğerin bağırsak florasından gelen endotoksinlere maruziyetini azaltan ve dolaşımındaki proinflamatuvar tümör nekrozis faktörünün seviyelerini düşüren bir antibiyotiktir. TPN uygulanan bireylerde polimiksin B tedavisi ile steatozda gerileme saptanması inflamatuvar etkiyi azaltmanın etkisine dikkati çekmiştir.

### MATERYAL VE METOD:

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Polikliniğimize çeşitli nedenlerle başvuran ve batın ultrasonografide hepatosteatoz tespit edilen 102 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 52'si kadın (%50.9), 50'si erkekti (%49.0). Hastaların ortalama yaşı 42.1'di. erkek hastaların ortalama yaşı 41, kadın hastaların ortalama yaşı 44'tü.

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların tam kan, sedim, ALT, AST, total bilirubin, direk bilirubin, ALP, GGT, albümin, globülün, AKŞ, üre, kreatin, kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, VLDL, PTZ, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin, alfa fetoprotein, hepatit markırları, ANA, AMA, SMA, LKM1, seruloplazmin, alfa1 antitripsin, TSH, İgM, İgA, İgG, protein elektroforezi testleri çalışıldı.

Tam Kan- Abbott cell Dyn 3700 cihazı, Sedim- Westegin yöntemiyle çalışıldı.

Biyokimya- Abboth Aeroset cihazı,

Demir, Demir Bağlama kapasitesi- Abboth Aeroset cihazı,

Viral Hepatit Markırları- Organon technica (Mikrowell system),

Alfa1 Antitripsin- Nefelometre yöntemiyle, Behring nefholometre 100 cihazı,

Seruloplazmin- Nefelometre yöntemiyle, Behring nefholometre 100 cihazıyla,

İgG, İgA, İgM- Behring nefholometre 100 cihazı,

İnsülin- Elecys 2010-chemülü ümmunoassey

AFP- Elecys 2010-chemülü ümmunoassey,

Ferritin- Elecys 2010-chemülü ümmunoassey,

TSH- Elecys 2010-chemülü ümmunoassey,

ANA, ASMA, AMA- İmmünofloresan (İFA), Biyotek, Biyosystem,

HBV-DNA -digene hybrid capture system,

Protein Elektroforezi- interlob (scientific instruments division),

Hastalarda görüntüleme yöntemi olarak batın ultrasonografisi kullanıldı.

#### HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik değerlendirilmesinde; olgularımız bir gün süre ile %10'luk formaldehid solüsyonunda tespit edildi, bunu izleyen günde mikroskopik inceleme için rutin takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömüldü. Bloklardan 4 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler Hematoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 9.0 For windows ile yapıldı. Parametrik değerlendirme student's t testi ile, nonparametrik değerlendirme Mann Whitney U testi ile yapıldı.

## SONUÇLAR

Bu çalışmaya 102 hasta alındı.102 hastanın 68' inde hepatosteatoz,34'ünde steatohepatit tespit edildi.

Bu çalışmadaki 102 hastanın 52' si kadın (%51), 50'si erkekti(%49).Hepatosteatozlu 68 hastanın 42'si kadın(%61.7),26'sı erkekti(%38.3).Steatohepatitli 34 hastanın 10'u kadın(%29.4),24'ü erkekti(%70.6).

Tüm hastaların ortalama yaşı 42.1,erkek hastaların ortalama yaşı 41,kadın hastaların ortalama yaşı 44.03'tü.Hepatosteatozlu 68 hastanın ortalama yaşı 43.4'tü.Hepatosteatozlu erkek hastaların ortalama yaşı 40.0 kadın hastaların ortalama yaşı 44.7'idi.Steatohepatitli hastaların ortalama yaşı 39.8,steatohepatitli erkek hastaların ortalama yaşı 39.4,kadın hastaların ortalama yaşı 40.9'du.

Tüm hastaların ortalama vücut kitle indexi(VKİ) 28.5,kadın hastaların ortalama VKİ 29.7,erkek hastaların ortalama VKİ 27.3'idi.Hepatosteatozlu vakaların ortalama VKİ 28.6,kadın vakaların ortalama VKİ 29.6,erkek vakaların ortalama VKİ 27.1'idi.

**Tablo 4.Hepatosteatozlu vakaların vücut kitle indexine göre dağılımı:**

	Vaka sayısı	Yüzde (%)
Aşırı kilo	35	51.4
Obezite	20	29.4
Normal kilo	12	17.6
Morbid obez	1	1.4

Steatohepatitli hastaların ortalama VKİ 28.4,kadın vakaların ortalama VKİ 29.8,erkek hastaların ortalama ortalama VKİ 27.8'di.

**Tablo 5.Steatohepatitli hastaların vücut kitle indexine göre dağılımı:**

	Vaka sayısı	Yüzde (%)
Aşırı kilo	21	61.7
Normal kilo	5	14.7
Obezite	7	20.5
Morbid obez	1	2.9

**Tablo 6. Tüm hastaların vücut kitle indexine göre sınıflanması:**

	Vaka sayısı	Yüzde(%)
Aşırı kilo	56	54.9
Obezite	27	26.4
Normal kilo	17	16.6
Morbid obez	2	1.9

**Tablo 7. Hastaların etyolojik dağılımı aşağıda belirtilmiştir:**

	Vaka sayısı	Yüzde(%)
Hiperlipidemi+Aşırı kilo	26	25.5
Obezite	17	16.6
Aşırı kilo	16	15.6
Hiperlipidemi	11	10.7
Hiperlipidemi+Obezite	10	9.8
DM TİP II +Aşırı kilo+Hiperlipidemi	6	5.8
DM TİP II+Aşırı kilo	5	4.9
İdiopatik	5	4.9
Ca kanal blokeri+Aşırı kilo+Hiperlipidemi	2	1.9
Obezite+DM TİP II	1	0.9
DM TİP II	1	0.9
Tetrasiklin kul.+DM TİP II+Aşırı kilo+hiperlipidemi	1	0.9
Hiperlipidemi+DM TİP II+Obezite	1	0.9

**Tablo 8. Hepatosteatozlu vakaların etyolojik dağılımı:**

	Vaka sayısı	Yüzde(%)
Obezite	14	20.5
Hiperlipidemi+Aşırı kilo	13	19.1
Aşırı kilo	11	16.1
Hiperlipidemi	9	13.2
Hiperlipidemi+DM TİP II+Aşırı kilo	6	8.8
Hiperlipidemi+obezite	5	7.3
İdiopatik	4	5.8
DM TİP II+Aşırı kilo	2	2.9
Ca kanal blokeri+Aşırı kilo+Hiperlipidemi	2	2.9
Obezite+DM TİP II	1	1.4
Hiperlipidemi+DM TİP II+Obezite	1	1.4

**Tablo 9.Steatohepatitli vakaların etyolojik dağılımı:**

	Vaka sayısı	Yüzde(%)
Hiperlipidemi+Aşırı kilo	13	38.2
Aşırı kilo	5	14.7
Hiperlipidemi+obezite	5	14.7
Obezite	3	8.8
DM TİP II+Aşırı kilo	3	8.8
Hiperlipidemi	2	5.8
İdiopatik	1	2.9
DM TİP II	1	2.9
DM TİP II+Aşırı kilo+Hiperlipidemi+tetrasiklin kul.	1	2.9

**Tablo 10.Tüm hastaların semptomları:**

	Vaka sayısı	Yüzde (%)
Halsizlik	65	63.7
Karın ağrısı	38	37.2
Ateş	19	18.6
Kaşıntı	4	3.9
Bulantı	4	3.9

**Tablo 11.Hepatosteatozlu vakaların semptomları:**

	Vaka sayısı	Yüzde (%)
Halsizlik	44	64.7
Karın ağrısı	25	36.7
Ateş	14	20.5
Kaşıntı	2	2.9
Bulantı	2	2.9

**Tablo 12.Steatohepatitli vakaların semptomları:**

	Vaka sayısı	Yüzde (%)
Halsizlik	21	61.7
Karın ağrısı	13	38.2
Ateş	5	14.7
Kaşıntı	2	5.8
Bulantı	2	5.8

Tüm hastaların 27'sinde Hepatomegali (%26.4),8'inde splenomegali(%7.8) mevcuttu.Hepatosteatozlu hastaların 17'sinde hepatomegali(%25),5'inde splenomegali(%7.3) bulundu.Steatohepatitli vakaların 10'unda hepatomegali(%29.4),3 hastada splenomegali(%8.8) mevcuttu.



- Hastaların 96'sinde batin ultrasonografide karaciğerde homojen steatoz(%94.1),6'sında heterojen steatoz(%5.8) tespit edildi.

Hastaların hiç birinde siroz tespit edilmedi.

<b>Tablo 13. Hastaların ortalama tam kan değerleri</b>			
	Tüm hastaların ort.	Hepatosteatozlu	Steatohepatitli
Hematokrit	43.9 %	43.2 %	45.4 %
Hemoglobin	14.5 g/dl	14.4 g/dl	14.8 g/dl
WBC	7400	7600	7200
Platelet	289.000	298.000	274.000
Sedim	13.7	13.4	14.8

<b>Tablo 14.Hastaların ortalama biyokimyasal değerleri</b>			
	Tüm hastaların ort.	Hepatosteatozlu	Steatohepatitli
ALT	51.9 U/L	28.1 U/L	99.5 U/L
AST	34.6 U/L	23.9 U/L	55.2 U/L
AKŞ	104.7 mg/dl	102.4 mg/dl	109.1 mg/dl
ALP	100.7 U/L	96.2 U/L	109.8 U/L
GGT	57.7 U/L	47.1 U/L	79.6 U/L
ALBÜMİN	4.09 g/dl	4.06 g/dl	4.15 g/dl
KOLESTROL	207.3 mg/dl	209.7 mg/dl	202.6 mg/dl
TRİGLİSERİD	228.5 mg/dl	210.9 mg/dl	263.9 mg/dl
LDL	126 mg/dl	131 mg/dl	119.9 mg/dl
VLDL	45.6 mg/dl	42.5 mg/dl	52.6 mg/dl
HDL	34.1 mg/dl	36.2 mg/dl	30.4 mg/dl
T.BİL.	0.6 mg/dl	0.55 mg/dl	0.67 mg/dl
D.BİL	0.25 mg/dl	0.23 mg/dl	0.28 mg/dl
PTZ	11.8 sn	11.8 sn	11.9 sn

Özgeçmişleri sorgulanan hastaların 11'inde DMTipII,2 hastada kalsiyum kanal blokleri kullanma öyküsü mevcuttu.1 hastada tetrasiklin alım öyküsü vardı.

4 Hastaya DMTipII teşhisi kondu.

Hastaların ortalama ferritin düzeyi 89.9 ng/ml,hepatosteatozlu vakaların ortalama ferritini 68.3 ng/ml,steatohepatitli vakaların ortalama ferritini 131.5ng/ml bulundu.

Tüm hastaların ortalama serum demiri 94.9 ug/dl,hepatosetatozlu vakaların ortalama serum demiri 93.9 ug/dl,steatohepatitli vakaların ortalama serum demiri 98.25 ug/dl bulundu.

Hastaların 10'unda HBsAg(%9.8) pozitif bulundu.41 hastada antiHBs(%40.1) pozitif,3 hastada antiHCV (%2.9) pozitif bulundu.Hepatosteatozlu 9 hastada HBsAg(%13) pozitif,24 hastada antiHBs (%35.2) pozitif,2 hastada antiHCV(%2.9) pozitif bulundu.Steatohepatitli 1 hastada HBsAg(%2.9) pozitif, antiHBs 17 hastada (%50) pozitif,1hastada antiHCV(%2.9) pozitif bulundu.HBsAg ve anti HCV pozitif olan hastaların HBV DNA ve HCVRNA tetkikleri yapıldı.Hepsinde negatif sonuç tespit edildi.

Tüm hastalarda ortalama IgG düzeyi 1350 mg/dl, IgM düzeyi 123.3 mg/dl, IgA düzeyi 212.5 mg/dl bulundu.Hepatosteatozlu vakaların ortalama IgG 1316.6 mg/dl, ortalama IgM 133.8 mg/dl, IgA düzeyi 229.9 mg/dl bulundu.Steatohepatitli vakaların ortalama IgG 1416.2 mg/dl, IgM düzeyi 103.2 mg/dl, IgA düzeyi 179.2 mg/dl bulundu.

ANA sonuçlarına bakılan hastaların %29.4'ünde ANA(+)mevcuttu.Steatohepatitli vakaların %30.5'inde,Hepatosteatozlu vakaların %20.2'sinde ANA(+) mevcuttu.

TABLO 15.CİNSLERE GÖRE ORTALAMA ALT-AST DÜZEYLERİ		
	ERKEK	KADIN
SAYI	50	52
ALT	65.8 U/L	38.7 U/L
AST	36.5 U/L	33.03 U/L

TAB16 HEPATOSTEATOZLU VAKALARIN CİNSLERE GÖRE ORT. ALT-AST DÜZEYLERİ		
	ERKEK	KADIN
SAYI	26	42
ALT	32.4 U/L	25.6 U/L
AST	24.6 U/L	22.0 U/L

TABLO 17.STEATOHEPATİTLİ VAKALARIN CİNSLERE GÖRE ORT. ALT-AST DÜZEYLERİ		
	ERKEK	KADIN
SAYI	24	10
ALT	102 U/L	93.5 U/L
AST	48.0 U/L	79.2 U/L

TABLO 18. HİPERLİPİDEMİSİ OLAN HASTALARIN ORT.ALT-AST DÜZEYLERİ	
AST	33.2 U/L
ALT	54.0 U/L

TABLO 19.HEPATOSTEATOZU OLAN HİPERLİPİDEMİLİ HASTALARIN ORT.ALT-AST DEĞERİ	
AST	24.3 U/L
ALT	29.3 U/L

TABLO 20.STEATOHEPATİTİ OLAN HİPERLİPİDEMİLİ HASTALARIN ORT.ALT-AST DEĞERİ	
AST	51.4 U/L
ALT	101.5 U/L

TABLO 21.VUCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE HASTALARIN TRANSAMİNAZ DEĞERLERİ			
	VAKA SAYISI	ALT	AST
Aşırı kilo	56	53.7 U/L	36.1 U/L
Obezite	27	41.8 U/L	27.2 U/L
Normal kilo	17	62.8 U/L	37.4 U/L
Morbid obez	2	37 U/L	25 U/L

TABLO 22.HEPATOSTEATOZLU HASTALARIN VUCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE TRANSAMİNAZ DEĞERLERİ			
	VAKA SAYISI	ALT	AST
Aşırı kilo	35	28.7 U/L	21.8 U/L
Obezite	20	27.3 U/L	23.0 U/L
Normal kilo	12	28.6 U/L	28.3 U/L
Morbid obez	1	14 U/L	15 U/L

TABLO 23.STEATOHEPATİTLİ HASTALARIN VUCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE TRANSAMİNAZ DEĞERLERİ			
	VAKA SAYISI	ALT	AST
Aşırı kilo	21	96.5 U/L	60.5 U/L
Obezite	7	83.3 U/L	40.6 U/L
Normal kilo	5	121.6 U/L	53.16 U/L
Morbid obez	1	60 U/L	35 U/L

Diabetes mellituslu toplam 15 hasta mevcuttu.4 hastaya yeni tanı kondu.DM'lu hastaların 8'inde hepatosteatoz,7'sinde steatohepatit mevcuttu.

TABLO 24.DİABETES MELLİTUSLU VAKALARIN ORTALAMA AKŞ,AST,ALT DEĞERLERİ.			
	ORT.AKŞ	ORT.AST	ORT.ALT
ESKİ TANI	163.5	36.2 U/L	60.3 U/L
YENİ TANI	127.7	81.2 U/L	60.5 U/L

**TABLO 25. HEPATOSTEATOZLU VE STEATOHEPATİTLİ DİABETES MELLİTUSLU HASTALARIN ORTALAMA ALT VE AST DÜZEYLERİ.**

	ALT	AST
HEPATOSTEATOZLU	27.7 U/L	23.7 U/L
STEATOHEPATİTLİ	97.7 U/L	77.4 U/L

AFP sonuçlarına bakılan hastaların 6'sında hastada AFP>3 ng/ml bulundu. 3 hastada 3.8 ng/ml, bir hastada 3.3 ng/ml, bir hastada 6.6 ng/ml ve bir hastada 6.8 ng/ml bulundu.

**TABLO 26. KARACİĞER BİYOPSİSİ YAPILAN HASTALARIN ETYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

ETYOLOJİ	VAKA SAYISI
OBEZİTE	2
AŞIRI KİLO	2
OBEZİTE+HİPERLİPİDEMİ	1
DM TİP II +OBEZİTE	1
HİPERLİPİDEMİ	1
AŞIRI KİLO+DM TİP II+TETRASİKLİN	1

## TARTIŞMA

Nonalkolik yağlı karaciğer önemli miktarda alkol alımı olmayan (20 gr/gün) kişilerde ortaya çıkan ve alkolik karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini gösteren bir bozukluktur. Nonalkolik karaciğer yağlanması doğal seyri değişkenlik göstermektedir. Uzun yıllar takip edilen hastalarda histolojik progresyon göstermeyen hepatik steatozlu vakalarda iyi bir klinik gidiş vardır (36, 39). Tersine, histolojik progresyon gösterenlerde klinik gidiş kötüdür (53). Diğer çalışmalar da göstermiştir ki, nonalkolik karaciğer yağlanması kriptojenik sirozun bir nedeni olabilir (54, 55). Toplumda nonalkolik yağlı karaciğerin prevalansı %20 olarak kabul edilmektedir (48). Toplumda bu denli sık rastlanan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, temelde benign bir klinik antite olarak bilinmesine rağmen, NASH bugün olumsuz klinik sonuçlarla seyreden progresif bir fibrotik karaciğer hastalığı nedeni olarak tanımlanmaktadır. NASH, siroz ve karaciğer kaynaklı ölüme yol açabilen potansiyel bir patolojidir. Biz bu çalışmamızda Güneydoğu Anadolu Bölgesinde nonalkolik yağlı karaciğer vakalarının özelliklerini araştırdık.

Çalışmamızda tüm hastaların ortalama yaşı 42.1 bulundu. Erkeklerinki 41, kadınlarinki ise 44 idi. Kadın ve erkek yaş ortalaması arasında anlamlı fark bulunamadı.

Literatürde non-alkolik yağlı karaciğer olgularının çoğunluğunun 5. ve 6. dekatta ortaya çıktığı belirtilmektedir (5, 13, 16, 17, 37, 41, 42, 43).

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada ortalama yaş 46 bulunmuştur (44).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında yapılan bir çalışmada ise ortalama yaş 46.5 idi (45).

Sonuçlarımız hem yabancı hem de yerli literatürle uyumluydu.

Çalışmamızda 102 hastanın 52' si kadın (%51), 50' si erkek (%49) idi. Hepatosteatozlu 68 hastanın 42' si kadın (%61.7), 26' sı erkek(%38.2) idi. Steatohepatitli 34 hastanın 10' u kadın (%29.4), 24' ü erkek (%70.5) idi.

Nonalkolik yağlı karaciğer, literatürde daha sık kadınlarda görülmektedir. Kadın oranı Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %65(41), Diehl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %81(17), Lee'nin yaptığı çalışmada %78(37), Powell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %83(5), Matteoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %53(39), Angulo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %63(43), Pinto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %75(47), Itoh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %75(16) bulunmuştur. Bacon ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada kadın oranı %42(13), Teli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %45(36) bulunmuştur.

Bulgularımıza göre, nonalkolik yağlı karaciğer kadınlarda sık görülmesine rağmen, steatohepatit erkeklerde daha sık rastlanmaktadır.

Obezite, nonalkolik yağlı karaciğere sıklıkla eşlik eder. Çalışmamızda 102 hastanın 56' sı aşırı kilo(%54.9), 27 vakada obezite (%26.4), 17 vakada normal kilo (%16.6), 2 vakada morbid obezite (%1.9) bulundu. Vücut kitle indeksi  $\geq 25$  olan vaka sayısı 85 (%83.3) bulundu (Tablo 6).

Literatürde obezite sıklığı Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %90(41), Diehl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %71(17), Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %69(37), Powell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %95(5), Matteoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %70(39), Angulo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %60(43), Itoh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %100(16) bulunmuştur. Bacon ve arkadaşları obezite sıklığını %39(13), Teli ve arkadaşları %30(36), Pinto ve arkadaşları %47(47) bulmuşlardır.

Bulgularımız, literatürdeki bilgilerle uyumluydu

Yeni yapılan iki çalışmada obezitenin hepatik steatoz ve fibrotik karaciğer hastalığı için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (43, 46).

Hiperlipidemi, nonalkolik karaciğer yağlanması vakalarında görülen yaygın bir anormalliktir. Sonuçlarımızda 57 vakada hiperlipidemi (%55.8) tespit edildi (Tablo 7).

Literatürdeki hiperlipidemi oranı Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %67(41), Powell ve arkadaşlarınınkinde %81(5), Matteoni ve arkadaşlarınınkinde %92(39), Itoh ve arkadaşlarınınkinde %63(16) bulunmuştur. Bacon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %21(13), Diehl ve arkadaşlarınınkinde %20(17), Pinto ve arkadaşlarınınkinde %28(47), Teli ve arkadaşlarınınkinde %23(36), Angulo ve arkadaşlarınınkinde %27(43) bulunmuştur.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yapılan 100 olguluk bir çalışmada vakaların %52' sinde trigliserid düzeyi yüksek bulunmuştur (44).

Sonuçlarımız, literatürdeki bilgilerle uyumluydu.

Diabetes mellitus (DM) ve bozulmuş glukoz toleransı nonalkolik karaciğer yağlanmasına neden olmaktadır. Bizim sonuçlarımızda DM 'li hasta sayısı 15 (%14.7) idi (Tablo 7).

Literatürde DM oranı Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %50(41), Lee ve arkadaşlarınınkinde %51(37), Diehl ve arkadaşlarınınkinde %55(17), Powell ve arkadaşlarınınkinde %36(5), Bacon ve arkadaşlarınınkinde %21(13), Matteoni ve arkadaşlarınınkinde %33(39), Angulo ve arkadaşlarınınkinde %28(43), Pinto ve



arkadaşlarınınkinde %34(47), Teli ve arkadaşlarınınkinde %10(36), Itoh ve arkadaşlarınınkinde %5(16) olarak bulunmuştur.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim dalı tarafından yapılan 16 NASH vakasının 3'ünde DM ve 3 hastada da glukoz intoleransı bulunmuştur (45).

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yapılan 100 olguluk bir çalışmada 22 vakada DM saptanmıştır (44).

Çalışmamızda vakaların 65'inde (%63.3) halsizlik, 38'inde (%37.2) karın ağrısı, 19'unda (%18.69) ateş, 4'ünde (%3.9) kaşıntı, 4'ünde (%3.9) bulantı şikayeti mevcuttu. (Tablo 10).

Nonalkolik karaciğer yağlanması semptom olarak literatürde, hastaların büyük yüzdesinde (%48-100) karaciğer hastalığına ait semptom olmadığı, küçük bir yüzdede de önemsiz abdominal rahatsızlık olabileceği bildirilmiştir (14,15). Hastalara sorulduğunda bunların büyük bir kısmında nonspesifik halsizlik olsa da çoğu asemptomatiktir. Başka sık bir semptom da Avustralya serilerinde %18-42 oranında bildirilen sağ üst kadranda abdominal ağrısıdır (5). Diğer bir çok literatürde vakaların çoğunun asemptomatik olduğu bildirilmektedir (13,37, 39, 41).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim dalı tarafından yapılan çalışmada halsizlik %62, şişkinlik %50, sağ üst kadranda ağrısı %12 oranında tespit edilmiştir (45).

Bizim çalışmamızda 102 hastanın 27'sinde (%26.4) hepatomegali, 8'inde (%7.8) splenomegali mevcuttur.

Nonalkolik yağlı karaciğerin en sık bulgusunun asemptomatik hepatomegali olduğu literatürlerde belirtilmiştir (5, 13, 16,37). Hepatomegali yayınlanmış serilerde sıklıkla not edilmiş olup, bir çok çalışmada hastaların %75'ine kadar tespit edilmiştir (5, 17, 37, 41,51). Bir seride hastaların %25'inde teşhis esnasında splenomegali tespit edilmiştir (13). Ultrasonografik olarak değerlendirildiğinde hepatomegali prevalansı %95'e kadar artabilir (5).

Çalışmamızda nonalkolik yağlı karaciğer hastalarının ortalama AST düzeyi 34.6 U/L, ortalama ALT düzeyi de 51.9 U/L idi. AST/ALT oranımız 1'den küçüktü. Hastaların %33.3'ünde ALT düzeyleri ortalama 2 kat yüksekti

Hastaların 19'unda (%18.6) ALP düzeyleri 2-3 kat yüksekti. 37 hastada (%36.2) GGT düzeyleri yüksek bulundu. Serum bilirubin, albümin ve protrombin zamanı düzeyleri ise hemen hemen tüm hastalarda normal ölçülerdeydi (Tablo 14).

Nonalkolik yağlı karaciğer vakalarında literatürde laboratuvar bulguları arasında aminotransferaz aktivitesinin baskın olduğu bildirilmiştir. En sık beklenen anormallik plazma

ALT-AST seviyelerinin 2-3 kat artmasıdır (5, 13, 14, 16, 17, 37, 41,51). Nonalkolik steatohepatitli vakalarda genelde AST/ALT< 1 oranı vardır (13, 17).

Vakaların yaklaşık %38' inde transaminazlar normalin en fazla 3-4 katı kadar yükselebilir (52). ALP ve GGT düzeyleri, literatürde %50 olguda 2-3 kat artabilmektedir (12, 13,39, 41, 43, 50).

Son literatürlerde serum bilirubin, albümin ve protrombin zamanı düzeylerinde nadiren anormallik olduğu bildirilmiştir (5, 13, 39, 41, 43).

İki çalışmada nonalkolik karaciğer yağlanması olan vakaların %50' sinde artmış ferritin ve %6-14' ünde artmış transferrin saturasyonu olduğu bildirilmiştir (13, 43).

Bizim çalışmamızda ANA pozitifliği vakaların %29.4' ünde tespit edildi

Literatürde ANA pozitifliği vakaların yaklaşık %25' inde 1/80 titreden fazla bulunduğu bildirilmiştir (40). Bulgumuz literatürdeki bilgi ile uyumluydu.

Hepatosteatozlu ve steatohepatitli gruplar arasında yaş, ALT, alkalen fosfataz(ALP), kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel değerlendirme yapıldı. Student's t testi uygulandı. Hepatosteatozlu ve steatohepatitli gruplar arasında yaş açısından anlamlı ilişki yoktu ( $p > 0.05$ ). ALT düzeyleri karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ( $p < 0.001$ ). ALP düzeyleri karşılaştırılmasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Aynı durum kolesterol ve trigliserid düzeyleri için de geçerliydi ( $p > 0.05$ ).

Steatohepatitli erkek ve kadın gruplar arasında yaş, ALT, kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel değerlendirme yapıldı. Mann Whitney U testi uygulandı. Steatohepatitli erkek ve kadın yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Steatohepatitli erkek ve kadın ALT düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki yoktu ( $p > 0.05$ ). Aynı şekilde bu iki grup arasında kolesterol ve trigliserid düzeylerinin de değerlendirmesinde anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Literatürde nonalkolik yağlı karaciğer vakalarının yapılan biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde, artmış fibrozis ve siroz oranı Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %15(41), Adler ve arkadaşlarınınkinde %47(4), Itoh ve arkadaşlarınınkinde %19(16), Diehl ve arkadaşlarınınkinde %39(17), Lee ve arkadaşlarınınkinde %34(37), Powell ve arkadaşlarınınkinde %50(5), Pinto ve arkadaşlarınınkinde %55(47), Bacon ve arkadaşlarınınkinde ise %39(13) bulunmuştur.

Literatürde nonalkolik yağlı karaciğerin doğal seyri 9 yılda 26 hastadaki histolojik değişikliklerin rapor edildiği 3 çalışmada sonuçlandı. Bu hastaların %27' sinde fibrozis progresyonu gözlenmekte, %19' unda hızlanmış siroz saptanmıştır (5, 13, 37). Diğer

çalışmalar da düşündürmüştür ki, nonalkolik karaciğer yağlanması kriptojenik sirozun bir nedeni olabilir; siroz geliştiğinde ise steatoz azalabilir veya tamamen ortadan kalkabilir.

Literatürde diğer bir çalışmada 144 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Hastaların 37' sinde (%26) fibrozis yoktu. 53 hastada (%37) hafif fibrozis, 15 hastada (%10) orta derecede fibrozis, 14 hastada (%10) köprüleşme fibrozisi ve 25 hastada (%17) siroz tespit edilmiştir (43).

Bizim çalışmamızda transaminaz düzeyleri yüksek olan 8 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. 7 vakada makroveziküler, 1 vakada ise mikroveziküler yağlanma saptandı. Mikroveziküler yağlanma saptanan olguda Tetrasiklin kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların biyopsilerinde yağ ve mononükleer hücre infiltrasyonu vardı. Balon dejenerasyonu, mallory hyalen cisimciği, fibrozis ve siroz tespit edilmedi.

Literatürdeki çalışmalarda fibrozis ve siroza büyük oranda rastlanmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalarda fibrozis ve siroza rastlanmadı. Biyopsi yapılan vaka sayısının azlığından ötürü böyle bir sonuca ulaşılmış olabilir. Daha net sonuçlar için biyopsili vaka sayısının artırılması gerektiğine inanmaktayız.

Bu çalışmada bölgemizde sık görülen nonalkolik karaciğer yağlanması vakalarının özellikleri araştırıldı. Hastalarda etyolojik olarak vakaların %50.9' unda hiperlipidemi, aşırı kilo, DM ve obezite birlikteliği görüldü. Vakalarda etyolojik değerlendirme şöyledi: hiperlipidemi 57 vaka (%55.8), aşırı kilo 56 vaka (%54.9), obez ve morbit obez 29 vaka (%28.4), DM 15 vaka (%14.7) . Bölgemiz için obezite, hiperlipidemi ve DM, nonalkolik yağlı karaciğer için önemli risk faktörleridir.

Çalışmamızda 102 hastanın 34' ünde (%33.3) transaminaz düzeyi yüksekti. 68' inde (%66.6) transaminaz düzeyleri normal idi.

Bölgemizde nonalkolik karaciğer yağlanmasının prevalansını ve doğal seyrini açıklayabilecek uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

Nonalkolik karaciğer yağlanması toplumda sık olarak görülmektedir. Temelde benign bir klinik antite olarak bilinmesine rağmen, nonalkolik steatohepatit (NASH) progresif bir şekilde karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Bu çalışmada Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki non alkolik karaciğer yağlanması vakalarının özelliklerini araştırdık.

Çalışmamızda 102 hastanın ortalama yaşı 42.1 bulundu. Erkeklerinki 41, kadınlarinki ise 44 idi. Hastaların 52'si kadın (%51), 50'si erkek (%49) idi. Hastaların 56'sında aşırı kilo (%54.9) 27'sinde obezite (%26.4) , 17 vakada normal kilo (%16), 2 vakada (%1.9) morbit obezite mevcuttu. Diabetes mellituslu hasta sayısı 15 bulundu (%14.7).

Hastaların ortalama AST düzeyi 34.6 U/L, ortalama ALT düzeyi 51.9 U/L, AST/ALT oranımız 1'den küçüktü. Hastaların %33.3'ünde ALT düzeyleri ortalama 2 kat yüksekti. Hastaların %18.6'sında ALP düzeyleri, %36.2'inde GGT düzeyleri yüksek bulundu. Serum bilirubin, Albümin ve PTZ düzeyleri ise hemen hemen tüm hastalarda normal ölçülerdeydi.

Transaminaz düzeyi yüksek olan 8 vakaya biyopsi yapıldı. Hastaların biyopsisinde fibrozis ve siroza rastlanmadı.

Bölgemiz için obezite, hiperlipidemi ve diabetes mellitus nonalkolik karaciğer yağlanması için önemli risk faktörleridir. Erkeklerde steatohepatit daha sık görülmektedir. Vakalarımızın hiç birinde fibrozis ve siroz lehine bulgu saptanmamıştır.

Transaminaz düzeyleri yüksek olan steatohepatitli vakaların sıkı takibi ve karaciğer biyopsilerinin yapılması gerekmektedir. Bu hastaların erken tespit edilip, etyolojiye yönelik tedavilerinin yapılması gerekmektedir. Nonalkolik steatohepatit saptanan hastaların uzun süreli prospektif takipleri hastalığın seyir ve prognozunun açıklanmasına yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1) Mayes PA: Sitrik asit siklüsü:asetil KoA katabolizması. Harper'in Biyokimyası (Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW, editörler). Çeviri: Menteş G, Ersöz B, 22. Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul, 1990;196-204.
- 2) Mayes PA: Yağ asidlerinin oksidasyonu. Harper'in Biyokimyası (Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW, editörler). Çeviri: Menteş G, Ersöz B, 22. Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul, 1990;258-271.
- 3) Okolo P, Diehl AM. Nonalkolic steatohepatitis and focal fatty liver. IN: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). Gastrointestinal and liver disease 6 th ed. Vol 2 Philadelphia, WB Saunders company, 1998:1215-20
- 4) Adler M, Schaffer F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. AM. J. Med 1979;67:811
- 5) Powell E.E, Cooksley W.G.E, Hanseen R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis. A fallow up study of forty two patients follwed for up to 21 years. Hepatology 1990; 11:74
- 6) Zelman S. The liver in obesity. Arch intern med. 1995;90:141-56
- 7) Payne JH, De Wind LT, Commens RR. Metabolic obsevatons in patients with jejuno-colic shunts. AM J. Surg. 1963;106:233-59
- 8) MC Gill DB, Humpreys SR, Baggenstoss AH, Dickson ER. Cirrhosis and death after jejunoleal shunt. Gastroenterology 1972;63:872-7
- 9) Peters RL, GAV T, Reynolds TB. Post jejunoleal bypass hepatic disease, its similiary to alcoholic liver disease. AM J Clin. Pathol 1975;63:315-31
- 10) Falchuk KR, Fiske SC, Heggins RC, Federman M, Trey C. Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetic patients. Gastroenterology 1950;7:535-41
- 11) Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis and obesity: an autopsy study with analysis of risc factor. Hepatology 1990;11:1106-10
- 12) Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 1997;126:137-145
- 13) Bacon BR, Farahvash MJ, Jannay CG, Nuschwander-Tetry BA. Nonalcoholic steatohepatitis and expanded clinical entity. Gastroenterology 1994;107:1103-9

- 14) Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995;127:700-4
- 15) Moran JR, Ghiskan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *AM J Gastroenterol.* 1983;78:374-7
- 16) Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Companser between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *AM J Gastroenterol* 1987;82:650-4
- 17) Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcoholic diseases in nonalcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol induced liver injury. *Gastroenterology* 1998;95:1056-62
- 18) Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM, Krul ES, Hanto DW, Peters MG. Fulminant hepatic failure caused by acut fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:59-64
- 19) Sale J, Sniderman AD, Cianflore K. Regulation of plasma fatty acit metabolism. *Clin Chim Acta.* 1999;286:163-180
- 20) Heubi JE, Partin JC, Partin JS, Schubert WK. Reye's syndrome. Current concepts hepatology. 1987;7:155-164
- 21) Foster DW, Mc Garry JD. The regulation of ketogenesis. *Ciba found symp.* 1982;87:120-131
- 22) Todo S, Demetris AJ, Makowka L, Teperman L, Podesta L. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation.* 1989;47(5):903-5
- 23) Ietteron P, Fromesty B, Terris B, Degott C, Pessayre D. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *Journal of Hepatology* 1996;24(2):200-8
- 24) DAY CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two hits *Gastroenterology* 1998;114(4): 842-845
- 25) James OFW, DAY CP. Nonalcoholic steatohepatitis: another disease of Afflunce. *The Lancet* 1999;353:1634-6
- 26) Mancherini G, Brizi M, Morselli-labote AM, Bianchi G, Bugianesi E, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *AM J Med* 1999;107:450-5
- 27) Mason TM. The role of factors that regulate the synthesis and secretion of very-low-density lipoprotein by hepatocytes. *Crit. Rev Clin lab sci* 1998;35:461-87
- 28) Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes care* 1996;19:390-3



- 29) Wanless IR, Bergman JM, Oreopoulos DG, Vas SI. Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insulin delivery: a clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity. *Mod Pathol* 1989;2:69-74
- 30) Craig RM, Neumann T, Jeejabhoy KN, Yokoo H. Severe hepatocellular reaction resembling alcoholic hepatitis with cirrhosis after massive small bowel resection and prolonged total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1980;79:131-7
- 31) Sheldon GF, Peterson SR, Saunders R. Hepatic dysfunction during hyperalimentation. *Arch Surg* 1978;113:504-8
- 32) Flemming CR. Hepatobiliary complications in adults receiving nutrition support. *Dig Dis* 1994;12:191-8
- 33) Payne-James JJ, Silk DB. Hepatobiliary dysfunction associated with total parenteral nutrition. *Dig Dis* 1991;9:106-124
- 34) Li SJ, Nussbaum MS, Mc Fadden DW, Gapen JL, Dayal R, Fisherje. Addition of glucagon to parenteral nutrition prevents hepatic steatosis in rats. *Surgery* 1988;104:350-7
- 35) Buzby GP, Mullen JL, Stein TP, Rosato EF. Manipulation of TPN caloric substrate and fatty infiltration of liver. *J Surg Res* 1981; 31:46-54
- 36) Teli MR, James OF, Burt AL, Benneth MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow up study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719
- 37) Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594
- 38) George DK, Goldwum S, Macdonaldo GA, Cowley LL, Walker NT, Ward PJ, Jazwinska EC and Powell LW. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8
- 39) Matteoni CA, Yaunossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC and Mccullough A. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9
- 40) Ludwig J, Mc Gill DB, Lindor K. Review: Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterology and Hepatology*. 1997;12:398-403
- 41) Ludwig J, Viggiano TR, Mc Gill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo clin proc* 1980;55:434-8
- 42) Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, et al. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in nonalcoholics: nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol JPN* 1992;27:521-8
- 43) Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62

- 44) Bahçecioğlu İH, Şentürk H, Mert A, Başaran G. Karaciğer yağlanması 100 olgu. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Kardiyoloji, Patoloji bilim dalları. Türk Gastroenteroloji Dergisi. 1996;
- 45) Bektaş A, Beyler A.R. Nonalkolik steatohepatitte ursodeoksikolikasit tedavisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası. 1998;cilt 51(sayı 4):
- 46) Ratzu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology 2000;118:1117-1123
- 47) Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, De Maura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathologic comparison with alcoholic steatohepatitis in ambulatory and hospitalized patients. Dig Dis Sci 1996;41:172-9
- 48) Yngue Falck-ytter MD and Arthur J, Mccullough MD. Clinical features and natural history of Nonalcoholic steatosis syndromes. Sem Liver Disease 2001;21(1):17-26
- 49) Sanyol AJ. Nonalcoholic steatohepatitis clin perspect. Gastroenterol 2000;(may/june): 129-139
- 50) Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo clin proc 2000;75:733-9
- 51) Torosis JD, Barwich KW, Miller JD, et al. Nonalcoholic laennec's: clinical characteristics and long term follow up. Hepatology 1985;9:237
- 52) EL-Hassan AY, İbrahim EZ, AL-Mülhim F, et al. Fatty infiltration of liver: analysis of prevelance, radiological and clinical. features and influence on patient management. Br. Radiol 1992;65:774-8
- 53) Washington K, Wright K, Shys Y, et al. Hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver. Human Pathol 2000;31:822-8
- 54) Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, et al. Criptogenic cirrhosis: clinical characterisation and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999;29:664-9
- 55) Abdelmelek M, Ludwig J, Linder KD. Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 1995;20:127-130