



T.C. BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI  
İLE SİSTATİN C, NEUTROPHİL GELATİNASE-  
ASSOCIATED LİPOCALİN (NGAL) ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. İLYAS PIRTI

DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Elif BÖREKÇİ

**YOZGAT-2016**

## ÖNSÖZ

İç hastalıkları asistanlığım süresince yanında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi yetişmem için yardımlarını esirgemeyen, yanında çalışmış ve kendisini tanımış olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum çok kıymetli hocam, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hilmi Ataseven'e,

Tezimi hazırlamamda büyük yardımlarını ve desteğini aldığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Elif Börekci'ye,

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hemen her konuda manevi desteklerini aldığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Zeynep Tuğba Özdemir'e, Yrd. Doç. Dr. Tekin Yıldırım'a, Yrd. Doç. Dr. Elif Turan'a

Rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve yetişmemde emeği olan Kardiyoloji Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Rıza Erbay'a, İnfeksiyon Hastalıkları Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Erbay'a, Göğüs Hastalıkları Bölüm Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Yavuz Selim İntepe'ye,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, sorumlu hemşiremiz Hayriye Koyuncu'ya, hemşire ve sekreter arkadaşlarımıza,

Beni bugünlere getiren, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatımın her döneminde yanımda olan aileme,

Ve asistalığım boyunca sevgi ve sabırla yanımda olan, yardımlarını eksik etmeyen sevgili eşim Sema Pırtı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.ilyas PIRTI

## İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI.....	2
2.1.1. Giriş.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Patogenez .....	4
2.1.4.1. İlk Darbe.....	4
2.1.4.2. İkinci Darbe.....	5
2.1.5. Klinik Bulguları.....	6
2.1.6. Laboratuvar Bulguları .....	7
2.1.7. Radyolojik Bulgular .....	7
2.1.8. NAYKH Tanı Basamakları .....	8
2.1.9. Histopatolojik Bulgular .....	9
2.1.10. NAYKH'nda Fibrozisin Non-İnvaziv Belirteçleri.....	10
2.1.11. Tedavi.....	11
2.1.11.1. Kilo Kaybı Ve Zayıflama.....	11
2.1.11.2. İnsülin Direncinin Tedavisi.....	12
2.1.11.3. Hiperlipidemi Kontrolü.....	12
2.1.11.4. Orlistat.....	12
2.1.11.5. Betain .....	12

2.1.11.6. Vitamin E (A-Tocopherol) .....	13
2.1.11.7. N-Asetilsistein .....	13
2.1.11.8. İnkretinler .....	13
2.1.11.9. Ursodeoksikolik Asit (UDCA).....	13
2.1.11.10. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri.....	14
2.1.11.11. Demir Yükünün Azaltılması .....	14
2.1.11.12. Cerrahi Yaklaşımlar .....	14
2.1.11.13. Karaciğer Trasplantasyonu.....	14
2.1.12. Sonuç.....	15
2.1.13. Prognoz.....	15
2.2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ.....	16
2.2.1. Giriş.....	16
2.2.2. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	16
2.2.3. Böbrek Fonksiyonlarının Ölçülmesi .....	17
2.2.4. Etiyopatogenez .....	18
2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular.....	19
2.3. SİSTATİN C .....	21
2.3.1. Giriş.....	21
2.3.2. Genel Yapısı.....	21
2.3.3. Sistatin Ailesinin Sınıflandırılması .....	22
2.3.4. Metabolizması ve Fonksiyonu .....	22
2.3.5. Vücut Sıvılarındaki Konsantrasyonları .....	23
2.3.6. Sistatin C'nin Stabilitesi.....	23
2.3.7. Tanı Amaçlı Kullanımı.....	24
2.3.8. Ölçüm Metodları .....	24
2.4. NGAL.....	25

2.4.1. Yapısı ve Özellikleri.....	25
2.4.2. Renal Hasar İle İlişkisi .....	26
3. MATERYAL VE METOD .....	28
3.1. Çalışma Grubu.....	28
3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri .....	28
3.3. Çalışma Dizaynı .....	28
3.4. NAYKH Tanısı .....	29
3.5. İstatistiksel İncelemeler.....	29
4. BULGULAR .....	30
4.1. Serum Sistatin C ve NGAL Parametreleri .....	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	33
6. ÖZET.....	38
7. SUMMARY .....	40
8. KAYNAKLAR.....	44

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo I:</b> Hepatositte serbest yağ asitlerinin metabolizması ve ilişkili bozukluklar.....	3
<b>Tablo II</b> NAYKH fizyo-patogenez mekanizmaları .....	6
<b>Tablo III:</b> Karaciğer yağlanmasında ultrasonografik bulgular.....	7
<b>Tablo IV:</b> NASH ve Fibrozis için yüksek riskli hastalar.....	10
<b>Tablo V:</b> NAYKH tedavisinde medikal yöntem.....	11
<b>Tablo VI:</b> Kronik böbrek hastalığının evreleri.....	17
<b>Tablo VII:</b> Kronik böbrek yetmezliği nedenleri.....	18
<b>Tablo VIII:</b> Kronik böbrek hastalığı ve yetersizliği sürecinde belirti ve bulgular.....	20
<b>Tablo IX:</b> İnsan sistatin proteinaz inhibitörleri.....	22
<b>Tablo X:</b> Sistatin C'nin çeşitli vücut sıvılarındaki düzeyleri.....	22
<b>Tablo XI:</b> Serum Sistatin C referans düzeyleri.....	24
<b>Tablo XII:</b> Hasta ve Kontrol grupları'nın demografik verileri.....	30
<b>Tablo XIII:</b> Hasta ve Kontrol grupları'nın biyokimyasal parametreleri.....	30
<b>Tablo XIV:</b> Hasta ve Kontrol grupları'nın böbrek fonksiyon testi parametreleri.....	31
<b>Tablo XV:</b> Karaciğer yağlanma derecesine göre demografik ve biyokimyasal veriler.....	32

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı – two hits hipotezi.....	4
<b>Şekil 2:</b> NAYKH tanı basamakları .....	8
<b>Şekil 2:</b> 'Lipokalin fold" şematik görünümü.....	25



## KISALTMALAR

**NAYKH:** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

**MetS:** Metabolik Sendrom

**KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı

**ABH:** Akut Böbrek Hastalığı

**SDBY:** Son Dönem Böbrek Yetmezliği

**GFH:** Glomerüler Filtrasyon Hızın

**NGAL:** Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

**Cys C:** Sistatin C (cystatin C)

**MRS:** Manyetik Rezonans Spektroskopi

**UDCA:** Ursodeoksikolik asit

**AKŞ:** Açlık Kan Şekeri

**SCR:** Serum Kreatinin

**MDRD:** The Modification of Diet in Renal Disease

**BUN:** Kan üre azotu

**AST:** Aspartat transaminaz

**ALT:** Alanin aminotransferaz

**ALP:** Alkalem fosfataz

**GGT:** Gama Glutamil Transferaz

**TG:** Trigliserid

**TSH:** Tiroid Stimülan Hormon

**CK:** Kreatin kinaz

**hsCRP:** Yüksek sensitif C-reaktif protein

**USG:** Ultrasonografi

**NASH:** Non-alkolik steatohepatit

**NAFLD:** Non-alcoholic fatty liver disease

**CKD:** Chronic Kidney Disease

**GFR:** Glomerular Filtration Rate

**ESRD:** End-Stage Renal Disease

**CVD:** Cardiovascular disease

**HOMA:** Homeostasis Model Assesment

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences





## 1. GİRİŞ AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişmiş ülkelerde yüksek prevalans (%20-30) ile dikkat çekmektedir. NAYKH'nın şiddetli fibrozis, siroz, hatta karaciğer kanserine kadar ilerleyen geniş bir spektrumu vardır. NAYKH metabolik sendrom'un bir sonucu olarak kabul edilmektedir ve metabolik bozukluk; santral obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilidir. Bu nedenle, NAYKH genellikle metabolik sendrom'un bir karaciğer tezahürü olarak kabul edilmektedir. NAYKH'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, insülin direnci, oksidatif stres ve aşırı sitokin üretimi önemli mekanizmalardır (1).

NAYKH genel nüfusda %20-30 prevalansı olan en yaygın karaciğer hastalıklarından biridir. NAYKH basit steatozdan non-alkolik steatohepatite (NASH), siroz ve hepatosellüler karsinoma kadar giden karaciğer hastalıklarının geniş bir spektrumunu içermektedir. Obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi, insülin direnci gibi NAYKH oluşumunu destekleyen metabolik koşullar, metabolik sendrom'un karaciğer bulguları olarak kabul edilir. NAYKH komponentleri olan insülin direnci ve metabolik sendrom kronik böbrek hastalığı (KBH) için bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve ayrıca NAYKH'nın, kardiyometabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak kronik böbrek hastalığı oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (84). Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve Sistatin C (Cys C) KBH'nın erken belirteçleri olarak kabul edilmektedir.

NGAL ve Cys C klinik nefroloji de en umut verici biyolojik belirteçlerdendir. Hem KBH'nda hem de akut böbrek hastalığında (ABH) erken biyobelirteçler olarak yeni çalışmalar bildirilmiştir. NGAL; hasar sonrası böbrek tübül hücrelerinden salınan lipokalin ailesine ait olan küçük (25 kDa) bir proteindir. Böbrek hasarı sonrasında NGAL böbrek kortikal tübüllerinden salınır, kan ve idrarda önemli ölçüde artar. Bu nedenlerden dolayı NGAL, ABH için erken bir prediktif belirteç olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, yapılan son çalışmalara göre NGAL'in KBH'de olası bir rolü söz konusudur. KBH'da böbrek fonksiyonu bozulma oranı glomerüler lezyonların şiddetinden daha fazla olarak tubulointerstisyel bozulma derecesi ile ilişkilidir. Tübül hasarı oluşumuna çeşitli tübül proteinlerinin katılımı bildirilmiştir. NGAL'in KBH hastalarında tubulointerstisyel hasarın derecesi için bir biyomarker olarak tespit edildiği gösterilmiştir (137).

Cys C tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretilen bir 13-kDa'lık, non-glikozile bazik proteindir. Serbestçe glomerül tarafından filtre edilir ve tübüllerden katabolize edilir. Yüksek riskli hastalarda, ABH açısından serum Cys C serum kreatinin'den 1-2 gün önce saptanır. CyC normalde idrarda tespit edilmemesine rağmen tübül hasarında idrarda saptanmıştır. Bu nedenden

dolayı tübüler bir marker olduğunu düşündürmektedir. Şu anda Cyc C kullanımının bir dezavantajı nüfusun heterojenliği ve genel yoğun bakımda ABH etiyolojisinin genellikle belirsiz olmasıdır. Aynı zamanda, Cyc C birçok çalışmalarda KBH, akut böbrek hasarı ve bunlarla ilişkili sekel tespit rolünü değerlendirmekle birlikte, glomerüler fonksiyon göstergesi olarak kabul edilmektedir. Akut böbrek hasarı, genellikle serum kreatinin (SCR) değerleri  l lerek tahmin edilmektedir. SCR seviyelerinde ABH'dan hemen sonra artış olmaz, bu nedenle SCR seviyesi erken ABH Őiddetini yansıtmaz. Bunun aksine, NGAL ve Cys C; renal fonksiyonun akut değerlişiklerinde kreatinine göre daha hızlı bir Şekilde serumda ve idrarda yükselebilir (103).

NAYKH'nın kardiyometabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak KBH oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (79). NGAL ve Cys C; KBH'nin erken belirteçleri olarak kabul edilmektedir (109,141). Bu çalışmada amaç; kronik böbrek hasarının erken belirteçleri olan NGAL ve Cys C ile NAYKH ve Şiddeti arasındaki ilişkileri incelemektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI**

#### **2.1.1. Giriş**

Ludwing tarafından 1980 yılında alkol almayan kişilerde alkolik karaciğer hastalığına benzeyen histopatolojik bulgular saptamıştır ve alkol almayan kişilerde görülen bir tablo olması nedeni ile “Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)” ismi ile tanımlanmasından sonra araştırılmaya başlanmıştır ve bugünkü yağlı karaciğer hastalığına bakış a ımız o yıllara dayanmaktadır. Sonralarda ise kliniği aynı olan ancak etiyolojide alkol olmayan hepatit bulguları olan yağlanmalar saptanması  zerine “Non-alcoholic fatty liver disease” (NAFLD) / “Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı” tanımlaması  ne çıkmıştır (2).

Karaciğer yağlanması (hepatosteatoz): karaciğerin özgül kütlesinin % 5 ve fazlası kadar yağ içermesi anlamına gelir (3). Alkolik olmayan tanımı için görüş birliği olmamakla birlikte, son bildirilerde erkekler için 30-40 gram/gün, kadınlar için 20-25 gram/gün sınır kabul edilmektedir (4). Karaciğerde yağlanma görülmekle birlikte histopatolojik olarak iltihabi infiltrasyon bulunmaması durumunda basit steatoz yada NAYKH denir (3,5). Non-alkolik yağlı karaciğer ile birlikte histopatoloji de nekroinflamasyon saptanması durumunda Non-alkolik steatohepatit (NASH) olarak isimlendirilmektedir (6).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

NAYKH erkeklere göre bayanlarda daha sık görülmekte ve görülme yaşı 50-60 yaşlarıdır. Toplumun yaklaşık % 2-3'ünde NASH ve % 20'sinde NAYKH görülmektedir (9).Prevelansları obezitede % 30-100, tip 2 diabetes mellitusta % 10-75, hiperlipidemide % 20-95 oranları arasında değişmektedir. Günümüzde NAYKH, glukoz ve lipid metabolizmalarında patoloji saptanmayan normal kilolu çocukları ve erişkin hastaları da içine alan geniş yelpazeli bir hastalık olarak belirtilmektedir (1,7).

NAYKH, obez olmayan normal kilolu hastalarda saptansa da, vakaların çoğu kilolu ve tip 2 diyabetiklerdir. Bu vakaların çoğunda NAYKH gelişmektedir ve gelişen olguların yaklaşık % 10-15'i gerçek NASH'dir. NASH olgularının % 20-30'unda fibrozis ve siroza kadar ilerlemektedir.

### 2.1.3. Etiyoloji

NAYKH sebepleri arasında başta diabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite gibi metabolik nedenler yer almakta, ayrıca çevresel faktörler, konjenital nedenler ve bazı medikal ilaçlar da bu tabloya sebep olabilmektedir.

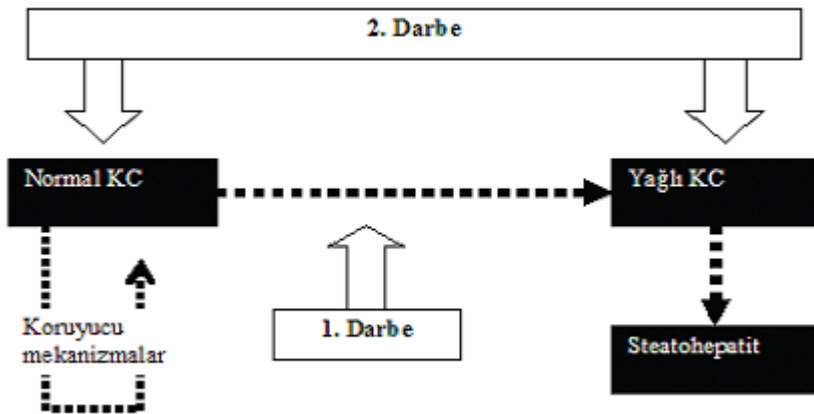
Tablo I: Hepatositte serbest yağ asitlerinin metabolizması ve ilişkili bozukluklar (7-12).

Metabolik ve genetik	İlaç ve toksinler	Cerrahi işlemler	Diğerleri
Diabetes Mellitus İnsülin rezistansı Obezite Hiperlipidemi Açlık ve malnütrisyon Abetalipoproteinemi Ailevi hepatosteatoz Galaktozemi Tirozinemi Homosistinüri Wilson hastalığı Glikojen depo hastalıkları Weber-Christian sendromu Hipopitüitarizm	Glikokortikoidler Aspirin Tetrasiklin Valproik asit Östrojenler Amiodaron Metotreksat Tamoksifen Retroviral ilaçlar Kokain Fosfor bileşikleri Petrokimyasallar Mantar toksinleri (Amanita Falloides)	Biliyopankreatik diversiyon Geniş İnce Barsak rezeksiyonu Gastrik by-pass Jejunioileal by-pass	Total paranteral nütrisyon Ciddi anemi İnflamatuvar barsak hastalıkları İnce barsak divertikülleri vebakteriyel aşırı gelişim Lipodistrofi AIDS Kronik hepatit C Hızlı kilo kaybı Gebeliğin akut karaciğer yağlanması

Etiyolojide en önemli faktör insülin direnci ve buna yol açabilen durumlardır. İnsülin rezistansında ise genetik faktörler, kalori alımında artış, obezite (özellikle sentripedal) ve sedanter yaşam en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (13).

#### 2.1.4. Patogenez

En çok kabul edilen ve üzerinde durulan patogenez teorisi Day tarafından 1998’de ortaya atılan iki darbeli NASH modelidir (14). Savunulan diğer teori ise insülin direncidir (15).



Şekil 1: NAYKH – two hits hipotezi

Son zamanlarda hangi faktörlerin rol oynadığı net olarak ifade edilmemiş olsa da “Vuruş” hipotezi ile NAYKH’nın hepatosellüler kanser ve siroz a kadar ilerlediği ileri sürülmektedir (16). İlk önce karaciğer hepatositlerinde yağlanma oluşur ve yağlı hepatositler hasar yapabilecek diğer etkenlere karşı duyarlı hale gelir. Yağlanma ise hepatositlerde en yaygın 3. zondadır ve makrovezikülerdir, ayrıca hastalığın şiddetli formlarında ise steatoz diffüz şekilde olabilmektedir (17,18). Sonrasında ikinci vuruş gerçekleşir: Hepatositler hasarlanır ve inflamasyon sonunda karaciğerde fibrozis gelişir (19-22).

##### 2.1.4.1. İlk Darbe

NAYKH patogenezinde bugün için “two hits” (iki darbe) en geçerli teori durumundadır (23). İlk darbe hepatositlerde yağın birikmesi sonuç karaciğerde yağlı bozulma yada hepatic steatozdur. Sonuçta ise bu yağlı dejenerasyon karaciğeri ikinci darbeye (second hit) karşı duyarlılığını arttırmaktadır (23, 24). NAYKH oluşumundaki ilk basamak olan “birinci darbe” gelişiminde en önemli faktör ise insülin direnci olduğu düşünülmektedir (14). İnsülin direnci mekanizması insülin

miktarı artması sonucunda hiperinsülinemi olur ve sonrasında hormona duyarlı lipoprotein lipazı uyarılır, sonuçta periferal dokularda lipoliz mekanizması hızlanır. Karaciğere gelen yağ asidi miktarında artışa bağlı olarak karaciğer yağ asidi alımı artar. Böylece hiperinsülinemi, mitokondriyal beta oksidasyonunu engelleyerek ve glikolizi uyararak hepatositlerde yağ asit sentezini artırır. Ayrıca hiperinsülinemi nedeniyle karaciğer hücresi içinde serbest yağ asitleri yoğunluğu artar ve hücre içinde trigliserid şeklinde depolanır.

Sonuçta ilk darbe teorisini geniş çaplı bakılırsa insülin rezistansı NAYKH gelişiminde esas işleyişi oluşturmaktadır. Steatozis, yani yağlanma oluştuktan sonra karaciğer organı, oksidatif strese yani ikinci vuruş daha hassas hale gelir.

#### **2.1.4.2. İkinci Darbe**

Basit yağlanma patogeneğinde karaciğer hücrelerinde biriken serbest yağ asitleri; mitokondri, peroksisom ve mikrozoamlarda okside olarak yağlanmanın durumunu steatohepatite iletir. Serbest yağ asitleri sitokrom P 450 2E1'i (CYP 2E2) up regüle ederek lipid peroksidasyonu'nu katalize eder (25,26). Böylece CYP 2E2'nin aktivasyonu sonucu hidroksil, süperhidroksit ve hidroksietil gibi reaktif oksijen radikallerinin üretimini yapar. (18,21). Üretilen reaktif oksijen radikalleri lipid peroksidlenmesini arttırarak alkolik olmayan steatohepatit gelişiminde önemli rol oynar.

Yağlanma ile Lipid peroksidasyonu arasında direkt bağlantı nedeni ile orantı bulunmaktadır. Mitokondride serbest yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonundaki artış NASH patogeneğinde önemli rol oynar (19,20). Herhangi bir sebepten dolayı tümör nekrotizan faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) artışı da mitokondriyal serbest oksijen radikalleri üzerinden NASH patogeneğinde rol oynar. Makrofajlarda endotoksin veya oksidatif stres uyarı sonrasında TNF- $\alpha$  üretilir, ayrıca endotel hücrelerini de uyararak çeşitli adezyon moleküllerinin sentezlenmesini sağlar. Sonuçta inflamasyon alanına lökosit hareketi olur. Alkolle ilişkili olmayan yağlı karaciğer hastalığında fibrozis ve inflamasyon düzeyi, TNF- $\alpha$  düzeyi ile ilişkili durumu gösterilmiştir (19,20). Proinflamatuvar sitokinler ve hücre membranında lipid peroksidasyonu tetiklenerek ortaya çıkan TNF- $\alpha$ , ayrıca fazla miktarda ortaya çıkan reaktif oksijen ürünleri vasıtası ile nötrofil kemotaksisi, hücre apoptozisi ve sonuçta karaciğer fibrozisi olur. Obezite sonucunda karaciğer kupffer hücre fonksiyonlarında çeşitli patolojiler tarif edilmiştir. Karaciğer Kupffer hücreleri normalde TNF- $\alpha$  aktivitesini düzenleyen sitokinler salgılar, bu sitokinler ise interlökin-10, TNF- $\alpha$ , interlökin-12, interferon- $\gamma$ , prostaglandin E2, süperoksit, hidrojen peroksit gibi sitokinlerdir. Ayrıca IL-6 ve IFN- $\gamma$  inflamatuvar arttırıcı proinflamatuvar, IL 10 inflamatuvar sonlandırıcı antiinflamatuvar sitokindir (19).

Tablo II: NAYKH fizyo-patogenez mekanizmaları

	<b>Mekanizma</b>
<b>İlk darbe</b>	
Steatoz	Dolaşımdaki insülin artışı Lipoliz ve FFA sentezinde artış $\beta$ -oksidasyonda azalma

<b>İkinci darbe</b>	
Oksidatif stres	CYP2E1 aktivite artışı
Genetik modifikasyon	PPAR $\alpha$ , CYP2E1/ 3A4 polimorfizmi
Besin depleasyonu	VLDL yapımında azalma
Sitokin artışı	TNF- $\alpha$ , IKK- $\beta$ , NF- $\kappa\beta$ artışı
Kupffer hücre disfonksiyonu	Endotoksin sensitivitesi, fagositik Aktivite kaybı, artmış fibrojenez
Mitokondri disfonksiyonu	ATP homeostaz değişikliği UCP-2 artışı Oksidatif stres artışı
Hepatosit adaptasyonu	Rejenerasyon sürecinde yetersizlik
Fibrojenez	Stelat hücrelerde fibrojenik sitokinler ve büyüme faktörleri

### 2.1.5. Klinik Bulgular

Non-alkolik karaciğer yağlanması mahsus özel bir klinik bulgu bulunmamaktadır. Karaciğerin fizik muayenede ele gelmesi tek bulgudur. Karaciğer yağlanması hastalığının diğer klinik muayene bulguları nadirdir ancak karaciğer sirozu gelişen vakalarda muayene bulguları saptanabilir. Bununla birlikte hastaların büyük bir kısmında yorgunluk, kırgınlık ve sağ üst kadranda hassasiyet veya dolgunluk mevcuttur (27). Klinik değerlendirme sırasında alkol tüketimi üzerinde durulması icap eden konulardan birisidir. Alkol tüketimi şu anda ortak görüş olmasa da haftada 140 g olarak sınır kabul edilmektedir (28). Hasta öyküsünde dikkat edilmesi gereken diğer önemli konu ise karaciğere toksik ve steatoz etkisi olan medikal ve bitkisel ilaçlar kullanımının sorgulanmasıdır. Fizik muayenede özellikle vakaların kilo ve boyları ölçülerek vücut kitle indeksleri (BMI) ölçülmelidir.

### 2.1.6. Laboratuvar Bulguları

En sık rastlanan biyokimyasal değişiklik aspartat transferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normalin üst sınırının 2- 5 kat oranında yükselmesidir. Bazen aminotransferaz seviyelerinde normal düzeyler görülebilir. Alkolün neden olduğu karaciğer hastalığının aksine NAYKH'nda; AST/ALT oranı 1'in altındadır ve bu sıklık ise % 65-90 olguda saptanır. Bu oranın 1' in üzerinde olması durumu, hastalığın fibrozis ve siroza doğru ilerlemekte olduğunu gösterir. Hastaların yaklaşık % 50 sinde Gama Glutamil Transferaz (GGT) ve Alkalen fosfataz (ALP) artışı görülür, genellikle bu yükseliş 2-3 kat civarındadır. Serum bilirubin ve albümin seviyeleri ise genelde normal düzeyde saptanır. Eşlik eden metabolik sendroma ait glukoz toleransında bozulma, hiperglisemi, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi görülebilir (17-22).

### 2.1.7. Radyolojik Bulgular

NAYKH ön tanısı olan vakalarda görüntüleme yöntemlerinden ilk tercih edeceğimiz ultrasonografi (USG) olmalıdır. Çünkü ucuz, maliyeti düşük, non-invaziv ve kolay ulaşılabildir. USG'de böbrek ve dalak ile kıyaslandığında yağlı karaciğer hiperekojen görülür. Yalnız Ultrasonografi de yağ miktarı kantitatif ölçülemediği için histolojisi hakkında yeterli bilgi vermez. USG'nin diğer handikapları ise; obez hastalarda görüntülemenin yetersizliği ve yapacak kişinin deneyimine bağımlı olmasıdır.

Tablo III: Karaciğer yağlanmasında ultrasonografik bulgular (29,30)

<b>Grade 1</b>	Hafif diffüz eko artış vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir.
<b>Grade 2</b>	Orta derecede ekojenite artış vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.
<b>Grade 3</b>	İleri derecede ekojenite artış mevcuttur. Diyafram ve intrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme izlenir.

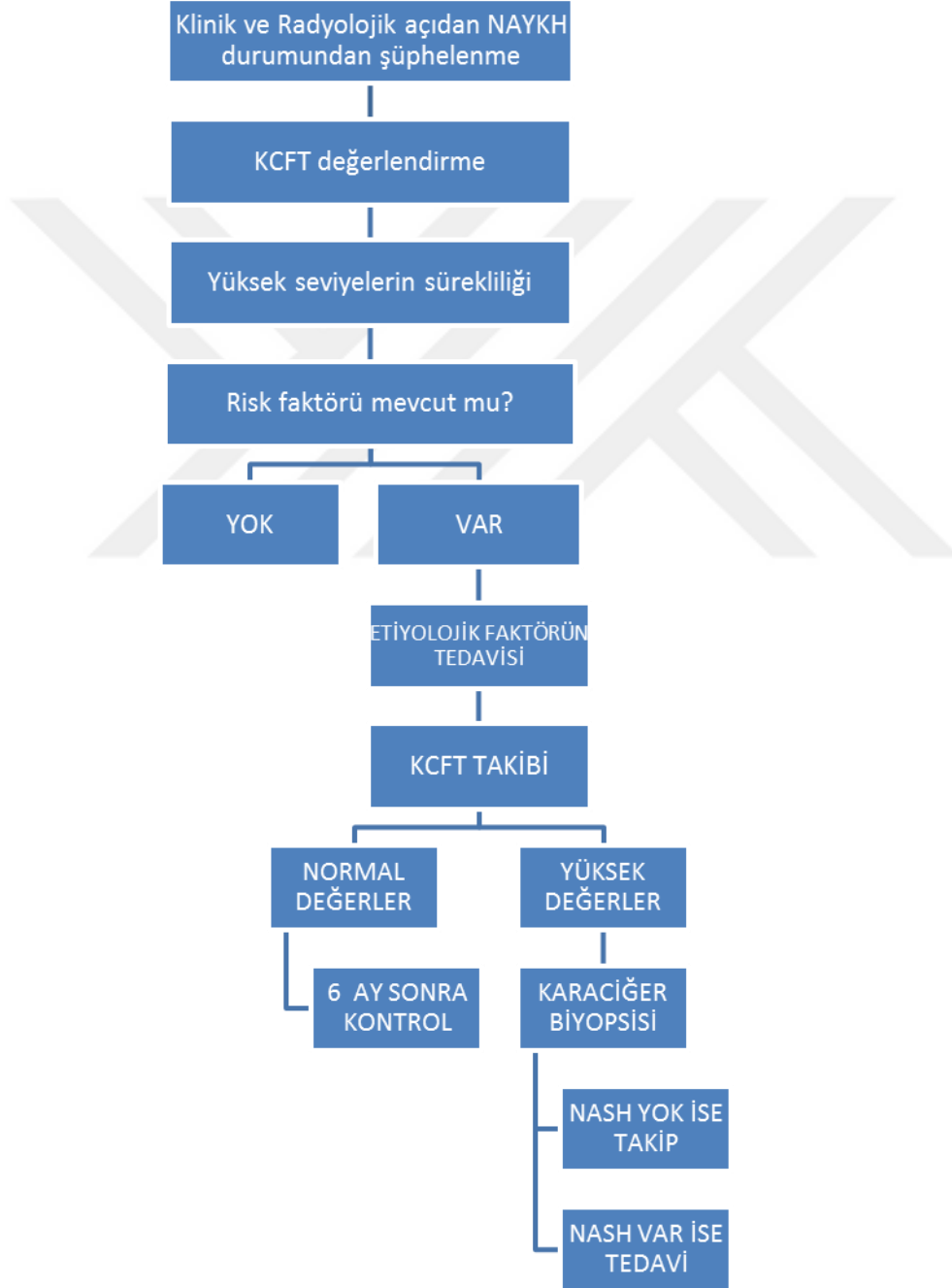
Bilgisayarlı Tomografide ise yağlı karaciğer, dalağa kıyasla daha hipodens görülür. Bu tanı yöntemi de USG gibi yağ miktarının kantitatif tayininde zayıftır. Karaciğer yağlanmasında görüntüleme olarak en sensitif olan Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) yağ miktarını belirlemede daha faydalıdır. 2005 yılında Szczepaniak ve arkadaşlarının yaptıkları karaciğer yağ



miktarı ölçme araştırmasında Karaciğer biopsisi ile MRS'yi karşılaştırma sonucuna göre, biyopsi ve MRS'nin yağ tainlerinin iyi düzeyde korele olduğu saptanmıştır. Yalnız MRS yöntem pahalı ve çok az merkezde yapılamaması MRS açısından dezavantajdır (31).

### 2.1.8. NAYKY Tanı Basamakları

NAYKH tanısı diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması ile konur.



Şekil 2: NAYKH tanı basamakları (32)

NAYKH tanısı öncesinde bireyin alkol kullanımı bilinmeli ve dışlanmalı. Şuan yapılan birçok araştırmada alkol kullanımı maximum 20-40 g/gün olarak tanımlanmaktadır (33). Bazı çalışmalarda ise bu değerler erkekler için 20 g/gün altına, bayanlar için ise 10 g/gün altına indirilmiştir (32).

NAYKH patofizyolojisinin de en fazla suçlanan metabolik sendrom nedeni ile insülin rezistansı bu olgularda mutlaka ölçülmelidir. İnsülin direnci genelde Homeostasis Model Assessment (HOMA) yöntemi ile ölçülmekte ve bu hesaplama da ise gerekli olan parametreler serum açlık glukozu ve serum açlık insülinidir.

Ayrıca KCFT yüksekliğinde etiyojijiyi yönelik hepatit B ve C serolojilerine de bakmak gereklidir. Negatif sonucu saptanan bireylerde özellikle metabolik sendrom ve insülin rezistansının olduğu durumlarda sürekli yüksek seyreden karaciğer enzimlerinden muhtemelen NAYKH sorumludur (32).

Radyografik değerlendirme yöntemi NAYKH için önemli ve maliyeti düşük non-invaziv tanı aracıdır. USG veya bilgisayarlı tomografi'nin hepatik steatoz tespiti için duyarlılığı % 93-100 arasındadır (29). Şuanda fazla kullanımda olmayan Ultrasonografik elastografi (FibroScan) yöntemi hepatit C hastalarında kullanılmakta ve karaciğer sertliğini ölçen non-invaziv bir metoddur (32).

NASH tanısında altın standart yöntem ise karaciğer biyopsisidir. NASH tanısı için minimum histolojik kriterler tartışmalı olmakla beraber çoğu patolog, en az % 5 hepatik steatoz, mikst lobuler inflamasyon ve hepatosellüler balonlaşma istemektedir (32). Biyopsi sırasında olası örnek alma hatası (dağılımın dağınık olması, etkilenmemiş alandan örnek alınması yanlış negatifliğe sebep olabilir) ve NAYKH'nın efektif bir tedavisinin olmaması nedeniyle bazı klinisyenler NASH şüphesi olan hastalarında karaciğer biyopsisinin değerinden kuşkulananmaktadır. Buna rağmen karaciğer biyopsisi NASH tanısını doğru tespit edebilen tek testtir. Biyopsi ayrıca karaciğer hastalığının derecesi ve prognozu hakkında önemli bilgiler verir. Birçok uzman karaciğer biyopsisinin hastalığın ilerlemesine karşı önlem alma konusunda hastaların dikkatini çekmeye yardımcı olduğunda hemfikirdir (34).

### **2.1.9. Histopatolojik Bulgular**

NAYKH'nda hafiften ilerlemiş forma kadar uzanan yağlanma olmakta ve bu yağlanma genelde makroveziküler şeklinde ve zon 3 hepatositleri etkilemektedir (35,36). NASH tanısı koymak için hepatositlerde balonlaşma, mallory cisimcikleri veya subsinüzoidal fibrozis olmalıdır (8).

Fibrozis presinüzoidal kısımda başlar, bazen portal fibrozis, portasantral fibroz bantlar ve siroza ilerleyebilir.

Fibrozis şu şekilde evrenir (37):

Tip 1: Sadece yağlanma bulunanlar (hepatosteatoz)

Tip 2: Yağlanma + lobuler inflamasyon

Tip 3: Yağlanma + Balonlaşma dejenerasyonu

Tip 4: Yağlanma + Balonlaşma dejenerasyonu + Mallory cisimciği veya fibrozis

NAYKH kronik viral hepatitlerde olduğu gibi histopatolojik bulgular ve sınıflandırması Grade ve Stage temellerine dayanan yarı kantitatif tanı ölçütlerine göre uygulanmaktadır. Fakat bu kavram ve ölçütler üzerinde görüş birliği tam olarak yapılamamıştır. Burada steatoz düzeyi ve balonlaşma dejenerasyonuna göre Grade I (hafif), Grade II (Orta), Grade III (Ağır) ayrımı yapılırken, fibrozis derecesine göre de (stage) I, II, III ve IV derece ayırt edilmektedir. Stage IV fibrotik sirozu temsil etmektedir (38).

Tablo IV: NASH ve Fibrozis için yüksek riskli hastalar

Şiddetli obezite (BKM>35 kg/m <sup>2</sup> )
İleri yaş (>45 yaş) + diyabet/obezite veya AST/ALT oranı >1
Genç yaş (<45 yaş) + diyabet/obezite ve AST/ALT oranı >1

#### 2.1.10. NAYKH'da Fibrozisin Non-İnvaziv Belirteçleri

NASH ve Hepatosteatozu tanımada bazı yeni yöntemler mevcuttur. USG destekli olan Transient Elastografi karaciğerde fibrozisi ve evresini tespit etmede kullanılan yeni bir metottur, ayrıca bu yöntem karaciğer fibrozisi saptamakla birlikte portal hipertansiyon tanı ve teşhisinde olanak sağlar (39). Yine yeni yapılan çalışmalarda NASH'de 'caspase-cleaved cytokeatin-18 (CK-18) biyomarkeri fibrozis açısından ışık tutmaktadır (31).

### 2.1.11. Tedavi

Kronik karaciğer hastalığının en önemli nedeni NAYKH’de siroz ve kansere dönüşüm riski olması nedeni ile tedaviye hemen başlanmalıdır (40). Tedavi protokolünde tüm hastalar medikal tedaviden önce egzersiz ve diyet yapmalıdır. NAYKH patogenezinde rol alan diabetes mellitus, obezite ve hiperlipidemi gibi etmenlere göre patogenezinde rol oynayan en önemli mekanizma insülin direnci olması nedeni ile tedavi yöntemleri de insülin direnci üzerine olmalıdır. NAYKH’da insülin direncini azaltan ilaçlar biguanidler (metformin), glitazonlar (roziglitazon, pioglitazon) ile ayrıca hepatoprotektif veya antifibrojenik olduğu gösterilen ursodeoksikolik asit (UDCA), lesitin, betain, selenyum, beta-karoten ve- vitamin E gibi ilaçlar araştırılmaktadır (40). NAYKH’da medikal tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar Tablo V’de belirtilmiştir.

Tablo V: NAYKH tedavisinde medikal yöntem

<b>İnsülin duyarlılığını arttıranlar</b>	metformin pioglitazon	<b>Antilipidemikler</b>	Atorvastatin Fenofibrat Klofibrat Gemfibrozil
<b>Hepatoprotektif ajanlar (Antifibrojenik)</b>	Ursodeoksikolik asit Taurin Lesitin Beta karoten	<b>Anti-obezite ilaçları</b>	Orlistat Sibutramin
<b>Antioksidanlar</b>	N-asetil sistein Betain Vitamin –E	<b>Diğerleri</b>	Metranidazol Probiyotikler Omega 3 yağ asitleri

#### 2.1.11.1. Kilo Kaybı Ve Zayıflama

Devamlı ve yavaş kilo kaybı NASH hastalarında önemli ve gereklidir, böylelikle karaciğer histolojisinin ve serum transaminaz seviyelerinin düzeldiği gösterilmiştir. Altı ay sonrasında vücut ağırlığının % 10’u kadar kilo verilmesi önemli bir başarıdır ve zayıflamanın devamı önemlidir. Günlük klinik tedavide kilo kaybını sağlamak güç olsa da, özellikle obez hastalar kilo kaybı için sürekli teşvik edilmelidir (41-43).

### **2.1.11.2. İnsülin Direncinin Tedavisi**

İnsülin direncini kırmak için 2 grup ilaç mevcuttur (44):

1. Biguanidler (örnek; metformin)
2. Tiazolidineodionlar (örnek; rosiglitazon ve pioglitazon)

Biguanidlerin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte serum aminotransferazlarda düzelme yaptığı gösterilmiştir, fakat histolojik araştırmalar azdır (45). Tiazolidineodionlar, PPAR-gama reseptörüne üzerinde etki ederek insülin duyarlılığını artırır, böylece histolojik ve biyokimyasal değerlerde düzelme görülmüştür (46).

### **2.1.11.3. Hiperlipidemi Kontrolü**

Gemfibrozil VLDL klerensini arttırarak ve trigliserid oluşumunu azaltarak normal veya yüksek trigliserid seviyesi olan NASH'li hastalarda serum aminotransferaz ve Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT) seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (47,48). Klofibrat ile yapılan bir araştırmada klofibrat tedavisinin NASH'te hastalık aktivitesini geriletmediği bulunmuştur (49). Atorvastatine özgü yapılan vaka çalışmalarında, bireylerin histolojik ve biyokimyasal parametreleri düzelttiği gösterilmiştir (51-52). Buna karşın plasebo kontrollü bir çalışmada ise histolojik olarak anlamlı bir düzelme olmadığı belirtilmiştir (53). Yapılan çalışmalar sonucunda klofibrat başarılı bulunmazken, gemfibrozil ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile olumlu sonuçlar alınmış (53,54).

### **2.1.11.4. Orlistat**

Pankreatik ve gastrik lipazın reversible inhibitörüdür. NASH tedavisinde en çok çalışılan medikal tedavilerdendir. Son dönemde yapılmış iki büyük çalışmada biyokimyasal, yağlanma ve nekroinflamasyon da düzelme gösterilmiş ancak fibrozis te gerileme gösterilememiştir (55,56).

### **2.1.11.5. Betain**

Betain metioninin metabolik siklusu'nun normal bir komponenti olarak S-adenozil metioninin bir öncülüdür ve ayrıca hepatoprotektif olarak da bilinir. Bundan dolayı NASH tedavisinde etkili bir güce sahiptir. NASH üzerinde Betainle yapılan bir çalışmada 10 erişkin hasta üzerinde 1 yıl betain kullanan 10 yetişkin hastada aminotransferazlarda ve histoloji de önemli düzelme saptandığı gözlemlenmiştir (57). Plasebo ile yapılan kontrollü bir çalışmada diğer

çalışmaların benzeri olarak plaseboya kıyasla hepatik steatozda % 25 daha iyi düzelme saptandığı gözlemlenmiştir (58). Sonuçta, özellikle NASH tedavisinde betain alternatif olarak görülse de prospektif çalışmalarda yapılması gereklidir.

#### **2.1.11.6. Vitamin E (A-Tocopherol)**

Vitamin E önemli bir antioksidan olup NASH olan hastalarda oksidatif stresi ve karaciğer hasarını etkili bir şekilde azaltabilir. ALT seviyeleri yüksek, obez hastalarda, ALT seviyeleri normal olanlar ile karşılaştırıldığında serum alfa tokoferol (Vitamin E), askorbik asit ve beta karoten (Vitamin A) seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (59). NASH olan kilo veremeyen obez çocuklarda Vitamin E tedavisi ile serum aminotransferaz ve ALP seviyelerinin de önemli oranda azalma görülmüştür (60).

#### **2.1.11.7. N-Asetilsistein**

N-Asetil sistein glutasyon seviyesini yükselterek karaciğeri oksidatif stresten korur. N-asetil sistein tedavisi sonucunda NASH'li hastalarda serum aminotransferaz ve GGT seviyelerinde önemli oranda düşme görülmüştür (37,61)

#### **2.1.11.8. İnkretinler**

Son yıllarda tip 2 diyabet tedavisinde önemli yer alan glukagon-like protein 1 reseptör agonisti olan inkretinler, Gastrik boşalımı yavaşlatma, insülin salınımını artırma, uygunsuz glukagon salınımını baskılama, tokluk hissi oluşturma, ılımlı bir kilo kaybına yol açma gibi etkilere sahiptir. En fazla yan etkileri genelde bulantıdır ve doz düzenlemesi ile azaltılabilir. Bu etkisinden dolayı zayıflamada etkili olduğu ancak ilaç intoleransı oluşturduğu gösterilmektedir. Diyabetik NASH'li erkek olgularda yapılan Eksenatid çalışmasında steatozda ve biyokimyasal parametrelerde düzelme gösterilmiştir (62).

#### **2.1.11.9. Ursodeoksikolik Asit (UDCA)**

UDCA direkt sitoprotektif, toksik hidrofobik etkileri bulunmakta ve ayrıca immünmodülatör dür. Toksik hidrofobik etkileri ile safra tuzlarını safra asidi havuzundan uzaklaştırma özelliği olan bir safra asididir. UDCA tedavisi alan NASH olan olgularda serum aminotransferaz, GGTP ve ALP, seviyelerinin düzeldiği, hepatik yağlanmanın gerilediği gösterilmiş ama bunlara karşın inflamasyon ve fibroziste düzelme olmamıştır (63).

#### **2.1.11.10. Anjiotensin Reseptör Blokerleri**

Obez farelerde ARB grup ilaçlarla yapılan bir çalışmada AST ve ALT seviyelerinde düzelme, inflamatuvar sitokin ekspresyonunda azalma, stellat hücre aktivasyonunun azalması ile fibroziste düzelme gösterilmiştir (64). İnsan tabanlı çalışmalarda da buna yakın sonuçlar elde edilmiştir (65,66).

#### **2.1.11.11. Demir Yükünün Azaltılması**

Demirin karaciğer dokusunda artması sonucu karaciğerde fibrozisi ve oksidatif stresi tetikler ve sonuçta NASH'te metabolik sendroma eşlik eden patogenetik bir faktör olduğu düşünülmektedir. NASH vakalarında kan tetkikinde yüksek serum ferritin seviyeleri saptanmakta ve karaciğer dokusunda demir boyamalarında pozitiflik görülmektedir (67,68). 6-12 ay süresince flebotomi uygulanan NASH'li vakalarda serum aminotransferaz seviyelerinde anlamlı bir şekilde düşme, flebotomi tedavisi sonrası yapılan karaciğer biyopsilerinde inflamatuvar reaksiyonda önemli gerileme gösterilmiştir (69). NAYKH olan hastalarda flebotomi uygulaması sonrasında serum ALT seviyelerinin normale geldiği, açlık ve glukoz ile uyarılmış plazma insülin düzeylerinin azaldığı görülmüştür (70). Demir azaltıcı tedavinin basit, güvenli ve ucuz olması nedeni ile NAYKH'de geniş hasta sayılı, prospektif, yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olacaktır.

#### **2.1.11.12. Cerrahi Yaklaşımlar**

Jejunioileal bypass ile yapılan çalışmalarda belirgin kilo kaybı sağlanmış olmasına rağmen steatozda artış gözlenmiştir. Roux-en-Y gastrik bypass ve Gastrik band yöntemleri ile yapılan araştırmalarda ise belirgin kilo kaybının yanında inflamasyon, steatoz ve fibroziste belirgin düzelme gösterilmiştir (71-74). Morbid obez hasta grubunda medikal tedavilere yeterli yanıt alınmadığı durumlarda cerrahi yöntemler oldukça iyi bir tedavi yöntemi olarak görülmektedirler.

#### **2.1.11.13. Karaciğer Trasplantasyonu**

NASH, siroza kadar ilerleyebilir ve sonrasında karaciğer transplantasyonu gerekebilir. NASH karaciğer organ nakli sonrası sıklıkla tekrar eder. Çünkü patogeneizde rol alan mekanizmalar karaciğer nakli ile düzelmemektedir (75,76). NASH oluşumuna neden olan metabolik sendrom bozukluğu tedavisi için kilo verme, hipergliseminin ve hiperlipideminin düzeltilmesi çok önemlidir, çünkü karaciğer transplantasyonu ile bu bozukluklar düzeltilemez (77). Karaciğer organ nakli NASH

hastalarında yıllar geçtikçe artış göstermektedir. Lakin önemli konu ise transplant sonrasında NAYKH'nın nüks edebileceğidir.

### **2.1.12. Sonuç**

Günümüzün en büyük sorunu olan hareketsiz yaşam ve diyet kültürümüz metabolik sendromun en önemli sebeplerindendir. Metabolik sendrom ve bunun hepatik komponenti olan NAYKH sıklığını belirgin olarak artırmış ve artmaya da devam etmektedir. Şu anda bilinen NAYKH gelişiminin en temel mekanizması insülin rezistansıdır (14). Patogenezin birinci ayağını steatoz oluşumu, ikinci ayağını ise mevcut tabloya inflamasyonun eklenmesi oluşturur (19). Şuanda hastalar arasında fibrozise ilerleme yada steatoz aşamasında kaldığını tam olarak açıklayamamaktadır. NAYKH teşhis ve tanısında altın yöntem karaciğer örnekleme biyopsisidir (32). Radyolojik görüntüleme yöntemleri yağlanmayı gösterebilir, ne yazıkki NASH ve fibrozisi teşhisini göstermekte yetersizdir (29,30).

Tedavide ilk yapılması gereken yöntem yaşam stili değişiklikleridir. Bunlar ise başta kalori alımının azaltılması ve kilo vermek amaçlı fiziksel uygulama aktivitelerinin artırılması temel yaklaşımlardır (41-43). Medikal tedavide bazı tıbbi ilaçların araştırılması devam etmektedir. Farmakolojik tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, özellikle morbid obez hasta grubunda bariatrik cerrahi yaklaşımlar düşünülebilir (78). Ancak günümüzde şuan NASH tedavisinde evrensel olarak kabul görülen bir tedavi yöntemi halen bulunmamaktadır.

### **2.1.13. Prognoz**

NASH prognozu karaciğer organındaki oluşturduğu tahribata bağlıdır. Steatozun kendisi genellikle iyi prognozlu olup nadir bir durum olan fibrozis ve siroza ilerlemesi durumunda prognozu kötüleşir. Yapılan toplum kökenli çalışmalarda hepatosteatoz olan hastaların mortalite riski normal popülasyona göre 1.34 kat daha fazla bulunmasına rağmen referans merkezlerde bu durum henüz netlik kazanmamıştır (5,79). Hepatosteatozlu hastalarda ancak ileri derece risk faktörleri varsa klinik tablo ilerleyici olabilir ve bu durumda steatohepatit, fibrozis ve siroz gelişebilir. Bu durumda hepatosellüler karsinom riski söz konusu olabilir. Ancak tüm non-alkolik hepatosteatoz vakalarının ancak % 5'inde ortalama 7 yılda karaciğer sirozu gelişir ve % 1.7'si ölümlü sonuçlanır.



## **2.2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ**

### **2.2.1. Giriş**

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon hızının (GFH) kalıcı şekilde azaldığı durum olarak tanımlanmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının azalması sonucunda böbrek sıvı-solüt dengesini ayarlayamamakta ve sonuçta endokrin fonksiyonlarında da kronik ve ilerleyici bir bozulma durumu olmaktadır. Üremik durum; KBY'nin neden olduğu tüm klinik ve laboratuvar patolojik durumu içine alan bir kavramdır ve KBY ile aynı anlamda kullanılabilir. KBY li hastaların büyük çoğunluğunda USG de tespit edilen böbrek boyutları küçüktür. Yapılan böbrek biyopsisinde asıl nedenle ilişkisiz glomerüler harabiyet saptanır. Altta yatan primer sebebe bağlı kalmadan; belli bir zaman sonrasında asıl neden ortadan kalksa bile böbrek hasarının ilerlemesi durdurulamaz. Normalde idrarla atılan solüt yükü 600 mOsm/gündür ve bu milyon nefron ile sağlanır. Böbreği etkileyen etmenler ile glomerül sayısı azalmaktadır fakat günlük böbreğin yaptığı iş aynı olduğu için kompensatuvar mekanizma devreye girer ve mevcutta sağlam glomerüllerin perfüzyonunu artırır. Sonuçta hiperfiltrasyona bağlı olarak intraglomerüler hipertansiyon gelişir.

Kronik böbrek yetersizliğinden etkilenmeyen organ veya sistem hemen hemen yoktur. Hastaların klinik belirti ve bulguları böbrek yetmezliğinin şiddeti ile ilişkilidir. GFH 35ml/dakikanın altına inmedikçe hastalarda belirti ve şikâyet görülmeyebilir. Hastalarda ilk olarak noktüri ve anemi belirtileri görülür.

Üremik sendrom bulguları genellikle GFH'nin 20-25 ml/dakikanın altına inmesi ile ortaya çıkar. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetersizliği klinik durumu ortaya çıkar. Ve bu hastalar genelde diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (80-82).

### **2.2.2. İnsidans ve Epidemiyoloji**

Kronik böbrek yetersizliğinin şu anki yüzyılda görülme sıklığı hızla artmaktadır. Ülkemizde yılda ortalama 15000 hastaya son dönem böbrek hastalığı tanısı konmaktadır ve bir milyonda 390 SDBY hastasının olduğu belirlenmiştir. Türk Nefroloji Derneği bulgularına göre Türkiye'de 25000'in üzerinde hasta diyaliz tedavisi ile yaşamını devam ettirmektedir (83). Son dönem böbrek yetmezliği prevalansı, 60-75 yaş grubunda artmaktadır ve son 10 yılda insidansı yaklaşık % 8 arttığı izlenmiştir.

### 2.2.3. Böbrek Fonksiyonlarının Ölçülmesi

#### 1. Biyokimyasal kan tetkiklerinin incelenmesi:

Böbreklerin asıl görevi toksik maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Bu toksik maddeler kanda birikmesi sonucunda başta beyin ve diğer organlarda harabiyet yapar, eğer böbrek metabolizma sırasında oluşan toksik maddeleri vücuttan uzaklaştırıyorsa böbrek yetersizliğinin başladığını gösterir. Bu sebepten dolayı böbrek yetmezliğinin saptamak ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için genelde kanda üre ve kreatinin düzeyleri ölçülür. Üre karaciğerde amonyaktan ve aminoasitlerden sentez edilir; bazı merkezlerde üre ölçümü kan üre azotu (BUN: Blood Urea Nitrogen) olarak verilir; BUN değerinin 2,1 ile çarpılmasıyla kan üre değeri bulunur. Sağlıklı bireylerde BUN değeri 8-20 mg/dl'dir. Kreatinin ise kas dokusunda bulunan kreatinin ve fosfokreatinin metabolizması sonucunda ortaya çıkar ve kreatinin serum değeri 0,7-1,4 mg/dl'dir. Böbrek fonksiyon testi olan ve şu anda en fazla kullanılan üre ve kreatinin değerleri böbrekte glomerüllerin % 50'si hasarlanana kadar kanda seviyelerinde artış olmaz. Bu sebepten dolayı son yıllarda serum Cys C düzeyinin ölçülmesi gündeme gelmiştir.

Cys C bütün çekirdekli hücreler tarafından salgılanan bir proteindir. Kreatinin ve üre testinden farklı olarak, GFH azalmaya başladığı andan itibaren erken dönemde kan da seviyesi artar. Kreatinin'den daha duyarlı bir tetkiktir; fakat henüz rutin kullanımda yoktur.

#### 2. Glomeruler filtrasyonun ölçülmesi

Böbrek fonksiyonları hakkında daha ayrıntılı bilgi sahibi olmak için GFH'nı (yani bir dakika süresinde her iki böbrekteki tüm glomerüllerin Bowman boşluklarında biriken filtratın miktarını) ölçmek yararlıdır. GFH sağlıklı bireylerde 130 ml/dak'dır. GFH'nı değerlendirmek için birkaç yöntem kullanılmaktadır:

- a) 24 saatlik idrar biriktirerek klirens testi yapmak: Bu yöntemle en sık kreatinin klirensi hesaplanır.
- b) Radyoizotop teknik yöntemleri: Bu yöntem için kullanılan maddeler I125 -iyotalamat (IOTH) ile Tc99 -dietilentriaminpentaasetik asit (TcDTPA)'dir.
- c) Farklı formüller (Cockcroft-Gault; MDRD; CKD-EPI) kullanılarak GFH'nı hesaplama: Bu formüllerde birçok değer kullanılmakta (hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı, kilosu, serum üre, kreatinin, albümin düzeyleri) ve bu değerler belirli katsayılar ile çarpılarak gerçeğe çok yakın hesaplamalara imkân verir.

Tablo VI: Kronik böbrek hastalığının evreleri

<i>Evre</i>	<i>Tanım</i>	<i>GFH (ml/dk/1.73 m2)</i>
<b>1</b>	Böbrek hasarı (Normal veya artmış GFH ile birlikte)	≥90
<b>2</b>	Hafif GFH azalması (+böbrek hasarı kanıtları)	60-89
<b>3</b>	Orta düzeyde GFH azalması	30-59
<b>4</b>	Ağır GFH azalması	15-29
<b>5</b>	Böbrek yetersizliği	<15 (veya diyaliz)

#### 2.2.4. Etiyopatogenez

KBY'nin etiyopatogenezinde birçok etmen mevcuttur. Bu nedenlerin sıklığı ülkeler, kıtalar ve kültürlere göre değişmektedir. ABD'de son yapılan araştırmalarda son dönem böbrek yetmezliğinin % 39'unu diabetes mellitus, % 26'sını hipertansiyon ve % 11'ini glomerülonefrit oluşturmaktadır (84). Ülkemizde Türk Nefroloji Derneğinin 2004 yılında yayınladığı Registry rapor verilerine göre son dönem böbrek yetmezliği nedenleri Tablo VII'de gösterilmiştir. Ülkemizde KBY'ne en sık neden olan kronik glomerülonefrit, diyabet ve hipertansiyondur (85). 20 yıl öncesine kadar KBY'nin etiolojisinde en sık etmen glomerülonefritler iken şimdilerde bu patolojilere diyabetik ve hipertansif nefropatiler de eklenmiştir. Genellikle yaşam süresinin uzaması ve kardiyovasküler mortalitenin azalması sonucunda KBY'li hastaların ortalama yaşam süresi artmıştır. Günümüzde ileri yaş popülasyonun'da KBY'nin en sık sebebi hipertansiyona bağlı diyabetik nefropatidir. Ülkelerin gelişmişlik derecesine göre etiyojik nedenlerin farklılıkları bu şekilde açıklanabilir (87).

Tablo VII: KBY nedenleri (84-86)

<b>HASTALIK</b>	<b>TÜRKİYE(%)</b>	<b>AVRUPA(%)</b>	<b>ABD(%)</b>
<b>Glomerülonefrit</b>	14,2	13	7,8
<b>Diabetes Mellitus</b>	22,8	21,2	44,7
<b>Hipertansiyon</b>	18,1	11,8	28
<b>Polikistik Böbrek Hastalığı</b>	4,9	5,7	2
<b>Kronik interstiyel nefritler</b>	4,5		
<b>Ürolojik hastalıklar (taş, obstruksiyon, VUR vb.)</b>	6		2,7
<b>Renal amiloidoz (primer veya sekonder)</b>	2,1		
<b>Bilinen diğer nedenler</b>	5,5		
<b>Nedeni bilinmeyen</b>	22	20	2,4

Normal sağlıklı bireylerde böbrek nefron harabiyeti başladığı zaman geride kalan sağlıklı nefronlar da adaptasyon mekanizması meydana gelir. Yapısal olarak bireylerde GFH'nın normal değerinin % 50 altına inmesiyle, renal harabiyete yol açan sebep ortadan kaldırılsa bile progresif fonksiyon kaybı başlar. Adaptasyon mekanizması olarak sağlam olan nefronlarda büyüme ve glomerüler filtrasyon değerinde artış görülür. Tek bir nefrondaki GFH artışı (hiperfiltrasyon) bile hastanın prognozu için iyi olmasına karşın geride kalan nefronların yaşam süresini kısaltır. Hiperfiltrasyonun olduğu nefronlar da intrakapiller basınç artar ve sonuçta bu durum glomerülleri progresif olarak skleroza götürür. Bununla beraber ayrıca hiperfiltrasyon mekanizması tek başına nefronları interstisiyel fibrozise ve glomeruloskleroza ilerletmeye yeterli değildir. Bu olaylara ek olarak Nörojenik faktörler ve hipertansiyon da progresif renal hasarda rol oynar. KBY li hastalarda sempatik sinir sistemi aktivasyonu yapan anjiotensin II ve nitrik oksid seviyelerinin artması sonucu hipertansiyon oluşur. Hipertansiyonun devam etmesi böbrek yetmezliğinin boyutunu ilerletir ve zaman içinde irreversibl renal hasara neden olur (87).

### **2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular**

Kronik böbrek hastalığı genelde sessizdir ve böbrek hasarı ilerlediğinde ancak o zaman organ ve sistemde belirti ve bulgular ortaya çıkar.

#### *1. Belirti ve bulguların patogenezi*

- a) Metabolizma sonrası ortaya çıkan ve böbrekle atılması gereken maddelerin kanda birikmesi,
- b) Böbrek ve diğer organlarda endokrin fonksiyon bozukluğu ve
- c) Biyokimyasal anormallikleri düzeltebilmek için oluşturulan bazı sekonder kompensatuvar yanıtlar üremik belirti ve bulgulara yol açar.

Aşağıda bu mekanizmalar özetlenecektir:

1. Toksik madde birikmesi: Böbrek yetmezliği sonucunda kanda çok sayıda ve değişik yapılarda azotlu maddeler birikir.

Bunlardan başlıcaları ise üre, ürik asit, kreatinin, guanidinler, middle (orta büyüklükteki) moleküller ve değişik yapıdaki diğer peptidlerdir. Bu maddelerden her biri, farklı biyokimyasal ve klinik bulgulardan sorumludur. Böbrek yetersizliğinin daha ileri safhalarında fosfor, hidrojen, ürik asit ve son aşama olan SDBY de ise sodyum, potasyum ve suyun vücutta birikmesi ile ölümcül sonuçlar gelişebilir.

2. Böbreğin endokrin fonksiyonlarının bozulması: Böbrek nefronlarının çok sayıda endokrin görevi vardır bu nedenden ötürü yetersizlik sonucunda bu görevler yerine getirilemez ve sonuçta birçok klinik tablo ortaya çıkar. Bu tablolardan en fazla önemli olanlar ise; RAA sisteminin anormal aktivasyonu sonucunda hipertansiyon oluşması, eritropoetin yetersizliği sonucunda ortaya çıkan anemi ve kalsiyum-fosfor-D-vitami metabolizmasındaki bozukluk sonucu ortaya çıkan renal osteodistrofidir.
3. Biyokimyasal anormallikleri düzeltebilmek için oluşturulan kompensatuvar yanıtlar (“Trade-off” hipotezi): Bu hipoteze göre, sağlam olan nefronlardaki fonksiyonel adaptasyonu sağlayabilmek üzere kanda düzeyi yükselen bazı hormonlar, üremik bir toksin olarak rol oynar ve pek çok belirtinin ortaya çıkmasına neden olur.

### 2.Kronik böbrek hastalığında klinik ve laboratuvar bulguları:

Kronik böbrek hastalığı ve bunu izleyen kronik böbrek yetersizliği sürecinde hemen tüm organ ve sistemleri ilgilendiren belirti ve bulgular / laboratuvar anormallikleri ortaya çıkar.

Tablo VIII: Kronik böbrek hastalığı ve yetersizliği sürecinde belirti ve bulgular

<b>Sistem</b>	<b>Bulgular</b>
<b>Deri</b>	Damar cidarına kalsiyum fosfat çökmesi sonucunda oluşan iskemik ülserler (kalsifilaksis), hiperpigmentasyon, kaşıntı izleri
<b>Solunum Sistemi</b>	Kussmaul solunumu, aşırı sıvı birikimi sonrasında akciğer ödemi (üremik akciğer), plevral effüzyon, spesifik ve non-spesifik infeksiyonlar
<b>Kardiyovasküler Sistem</b>	Hipertansiyon, kardiyomiopati, kalp yetersizliği, iskemik kalp hast., sol ventrikül hipertrofisi, aritmiler, üremik perikardit
<b>Gastroenterohepatik Sistem</b>	Stomatit, bulantı, kusma, inatçı hıçkırık, mukozal ülserasyonlar, peptik ulkus, pankreatit, değişik etyolojili hepatitler
<b>Metabolik Bulgular</b>	OGTT’de diyabetik eğri, diyabetiklerde hipoglisemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hiperürisemi
<b>Hemopoetik Sistem</b>	Anemi, immunosupresyon, kanama diyatezi
<b>Endokrin sistem</b>	Sekonder hiperparatiroidi, impotans, sterilitte, frijidite, hiperprolaktinemi, adet düzensizlikleri, tiroid fonksiyon bozuklukları
<b>Lokomotor Sistem</b>	Renal osteodistrofi, adinamik kemik hast., osteomalasi, spontan tendon rüptürü, patolojik fraktür, $\beta$ 2-mikroglobulin amiloidozu, karpal tünel sendromu, kristal artropatileri, miyopatiler
<b>Sıvı-elektrolit Dengesi</b>	Hipervolemi, hipovolemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hipernatremi, hiponatremi, metastatik kalsifikasyonlar, tetani, hipermağnezemi
<b>Asit-Baz dengesi</b>	Artmış anyon açıklı ve normal anyon açıklı metabolik asidozlar
<b>Nöromusküler Sistem</b>	Otonom nöropati, istemsiz hareketler, konvülziyonlar, huzursuz bacak sendromu, diyaliz dengesizlik sendromu, diyaliz demansı

<b>Psikiyatrik Bulgular</b>	Konsantrasyon bozukluğu, çevreyle uyumsuzluk, tedaviye uyumsuzluk, anksiyete, ajitasyon, depresyon, intihar meyli
-----------------------------	---

Söz konusu bulgular erken dönemde yeterli şekilde tedavi edilmez ise morbidite ve mortalite ile sonuçlanır.

## 2.3. SİSTATİN C

### 2.3.1. Giriş

Sistatin C 120 aminoasitten oluşan glikolize olmayan bir proteindir ve Sistein proteinaz enziminin güçlü non-kovalent yarışmalı inhibitörüdür (88). Sistatin ailesine ('cystatin superfamily') ait olan proteinler, sistein proteazların proteolitik hasarının regülasyonunda önemli rol oynarlar. Cys C ilk olarak 1961 yılında Clausen tarafından beyin omurilik sıvısında saptanmış ve yine 1961 yılında Butler ve Flynn tarafından idrarda da gösterilmiştir (89,90). Cys C nükleusu olan hücreler tarafından üretilmektedir (91). Seminal sıvı, sinovial sıvı ve beyin omurilik sıvısında daha yüksek konsantrasyonlar da bulunmaktadır (92). Yaklaşık olarak 13,3 kDa molekül ağırlığındadır. Önemli olarak renal tübül hücrelerinden sekresyona uğramaması nedeni ile kreatininden farklıdır, bu nedenle bu özellikleri sebebiyle Cys C konsantrasyonu tamamiyle GFH tarafından belirlenir (95-98). Cys C yi özellik kılan glomerüllerden filtre olduktan sonra proksimal tübül hücreleri tarafından reabsorbe edilir ve yaklaşık olarak tamamına yakını yıkılır. Bu sebepten dolayı sistemik dolasıma tekrar dönmez (93,94). Ayrıca bireyin; yaşı, cinsiyeti, beslenme özellikleri, malignite ve kanser hikayesi, karaciğer hastalığı ve yetmezlik durumu, infeksiyon ve inflamatuvar hastalık ve ateş yapan diğer nedenler Cys C'nin serum ve idrardaki konsantrasyon miktarını belirler. Bu özellikler doğrultusunda Cys C'nin GFH markeri olarak kullanılması ve kreatininden daha kesin sonuçlar verdiğini gösteren birçok yayın mevcuttur (99-106).

### 2.3.2. Genel Yapısı

Cys C, iki disülfid köprüsü içeren, 120 aminoasit içeren tek bir polipeptid zincirinden oluşmuş, düşük molekül ağırlıklı (13-kDA), non-glikolize temel bir proteindir (101,105,108,112). İzoelektrik noktası 9.3 ve molekül çapı 1.51 nm'dir (109,110). Cys C geni 20. kromozomda ( 20 p11,2) bulunur, uzunluğu 7,3 kb olup üç ekson içerir (105,111). Cys C geni tüm çekirdekli hücrelerde bulunur, inflamatuvar olaylarda ve malignensilerde Cys C'nin üretim hızı sabittir. Cys C geninin housekeeping tipte bir gen olduğu ve bu sebeple hücrelerin birçoğu tarafından sabit bir üretim hızıyla üretildiği gösterilmiştir (107,108,110,113,114).

### 2.3.3. Sistatin Ailesinin Sınıflandırılması

Cys C bir sistein proteinaz enzim inhibitörü olup bütün üyeleri sistein proteinaz inhibitör etkisi gösterirler ve sistatin süper ailesini oluştururlar. Sistatin süper ailesi üç alt gruba ayrılır. (101,108,115-117). Bu gruplar Tablo IX'da gösterilmiştir.

Tablo IX: İnsan sistatin proteinaz inhibitörleri

Aile 1	Aile 2	Aile 3
Sistatin A Sistatin B	Sistatin C Sistatin D Sistatin S Sistatin SU=SN Sistatin SA	Düşük molekül ağırlıklı kininojen (LMWK) Yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK)

Aile 1 üyeleri genel olarak intraselüler, aile 2 üyeleri ekstraselüler, aile 3 üyeleri ise intravasküler dağılmıştır. Yapılan araştırmalarda;

Sistatin A: Derinin epidermal hücrelerde ve polimorfonükleer lökositlerde bulunmuştur.

Sistatin B: Squamöz epitel hücrelerinde ve lenfositlerde bulunmuştur.

Sistatin C: Özellikle adrenal medullada, tiroid bezinde, pankreas adacıklarında ve adenohipofizde yoğun olarak bulunmuştur. Ayrıca beyin kortikal nöronlarında da varlığı tespit gösterilmiştir. Cys C bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlardadır (118).

Sistatin S: Gözyaşı ve tükürük gibi sekresyonlarda bulunur.

Kininojenler: Sinovyal, plazma ve amniyotik sıvılarda bulunur (119).

### 2.3.4. Metabolizması ve Fonksiyonu

Hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerden sabit hızda üretilen ve serum ve plazmada oldukça istikrarlı olan Cys C ekstraselüler sıvıdan düşük moleküler ağırlığı ve bazik pH'ı nedeniyle glomerül membranı aracılığıyla kolayca filtre edilir. Tamamı reabsorbsiyona uğrar ve proksimal tübül hücrelerince kolaylıkla katabolize edilir. Dolayısı ile normal idrar konsantrasyonu oldukça düşük olup ortalama 0,03-0,3 mg/L'dir (101,120).

### 2.3.5. Vücut Sıvılarındaki Konsantrasyonları

Tablo X: Sistatin C'nin çeşitli vücut sıvılarındaki düzeyleri (93)

Biyolojik sıvılar	Ortalama $\pm$ SD (mg/ml)
BOS	5.8 $\pm$ 2.20
Plazma	1.1 $\pm$ 0.42
Tükrük	1.8 $\pm$ 0.880
İdrar	0.095 $\pm$ 0.057

Vücuttan tek atılım yolu böbrekler olan Cys C, düşük molekül ağırlığı ve fizyolojik sıvılarda ki katyonik yükü nedeni ile glomerüllerden serbestçe süzülür, tamamına yakını proksimal tübülüs hücrelerinden geri emilip dolaşıma ve tübülüslere geri verilmeden katalize edilir. Normalde idrarda ki konsantrasyonu çok düşüktür (0.03-0.3 mg/L). Bu sebeplerden dolayı böbrek hastalıklarında ve yetmezliklerinde serum da seviyeleri yükselmektedir. Cys C'nin renal tübüler hücrelerinde katabolize olduğunun göstergesi ise böbrek hastalığında diğer düşük molekül ağırlıklı proteinler ile birlikte artmasıdır. Glomerülonefritte on kat olmakla birlikte böbrek tübüler hastalıklarında ise daha fazla artmaktadır (121,122).

### 2.3.6. Sistatin C'nin Stabilitesi

Serum ve plazmada bulunan Cys C'nin seviyesi oldukça sabittir, bu nedenle buzdolabında +4 C<sup>0</sup> derecede bir hafta, -20 C<sup>0</sup> derecede ise üç ay saklanabilir. Daha uzun süreli saklamalar için -70 C<sup>0</sup> kullanılır. Alfa 2-makroglobulin, alfa 1-antitripsin ve kininojen gibi proteinaz inhibitörlerinin kanda yüksek konsantrasyonlar da bulunması nedeni ile Cys C'nin kan örneklerinde sabit düzeyde kalır (101). Cys C, beyin omurilik sıvısındaki serin proteinazlar ve örnek alınım sırasında karışan mikroorganizmalar tarafından parçalanır, bu yüzden Cys C beyin omurilik sıvısında stabil değildir (101). Serin proteinaz inhibitörlerinin (örneğin: Benzadim Klorür) eklenmesi ile beyin omurilik sıvısında Cys C ölçümlerinde stabiliteyi sağlanabilir (101). Buna benzer şekilde Cys C idrarda da düzeyi sabit değildir. Bu durumun sebebi ise mesanede bulunan veya idrara dışardan bulaşmış mikroorganizmalar nedeniyle ya da değişik nedenlerle hasar görmüş böbrek dokusundan açığa çıkan



proteolitik enzimlerle parçalanır. Alınan idrar örneğinde Cys C'yi tam olarak stabil tutmak mümkün değildir (101).

### **2.3.7. Tanı Amaçlı Kullanımı**

Cys C kan düzeylerinin istikrarlı olması, glomerüller'den serbestçe filtre edilmesi, tübüller'den tamamen geri emilip katabolize olması ve sekrete edilememesi nedenleriyle glomerüler filtrasyon hızı'nın (GFH) belirlenmesinde çok iyi bir parametredir (123). Başka bir kullanım yöntemi ise ileri yaş bireylerde incelenen serum Cys C düzeylerindeki artışın kardiyovasküler nedenler, miyokard infarktüsü ve inmelere bağlı olarak artan mortalite riskinin önceden belirlenmesi açısından önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (123). GFH ölçümü için araştırılan diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlere kıyasla GFH ile daha iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Cys C; düşük molekül ağırlıklı, endojen, katyonik bir protein olması nedeni ile çocuklarda ve erişkinlerde GFH için yeni bir belirteçdir.

Serum kreatinin seviyesine kıyasla Cys C, GFH için daha spesifik ve sensitif bir göstergedir. Serumda ki düzeyi yaş, cinsiyet, kas kütlesi, vücutta ki yağ düzeyi, hiperbilirubinemi, hemoliz ve beslenmeden etkilenmez, aynı şekilde pediatrik yaş grubunda yaş, boy ve cinsiyetten etkilenmez. Cys C, GFH'nin ölçümünde kreatinin'den üstün olmasının nedeni ise allograft fonksiyonu ve terapötik nefrotoksite gibi klinik durumlarda GFH'nin hesaplanmasında görev alır. Serum Cys C düzeyleri ayrıca Alzheimer hastalığı, lenfoproliferatif hastalıklar, ilerleyici demansla birlikte seyreden lökoensefalopati, vasküler anevrizmalar, dejeneratif retina hastalıkları, otoimmün hastalıklar, multipil siklerozda, amiloidozis ve yüksek doz kortikosteroid tedavi verilen nefrotik sendrom veya astım gibi kronik hastalıklarda da seviyesinde değişim göstermektedir (101-109). Tübül patolojilerinde Cys C seviyeleri idrarda çok yükselir, ancak Cys C'nin idrarda yıkılması nedeni ile hastalığın tanı ve incelenmesinde Cys C'den faydalanmayı zorlaştırmaktadır (109).

### **2.3.8. Ölçüm Metodları**

1979 yılında Cys C'nin ilk düzey ölçümü immunoassay yoluyla Loffberg ve Grubb tarafından yapılmıştır. Daha sonraları sensitif radiofloresans ve çeşitli enzim immunoassaylar geliştirildi. Yakın zamanda ise otomatize edilmiş homojen immunoassaylerde kullanılan lateks veya polisitiren kaplı Cys C spesifik antikorları geliştirilmiştir. Bunlar Cys C ölçümü için 2 farklı yöntemde kullanılmaktadır: PETİA (Particle-Enhanced turbidimetric immuno assay) ve PENİA (Particle-Enhanced NepHelometric Immunoassay). Bu yöntemler daha önceki ölçüm metodlarına

göre daha doğrudur ve referans seviyeleri daha tutarlıdır. Cys C, 3 aydan küçük çocuk ve 70 yaşından büyük kişilerde seviyesi daha yüksektir (124).

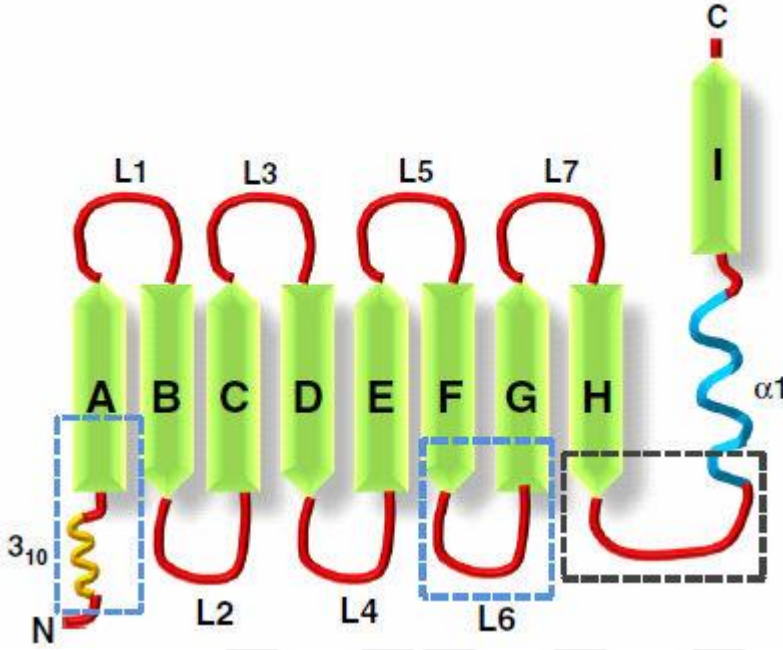
Tablo XI: Serum Sistatin C referans düzeyleri (105,107,108)

Erişkin	0.48-0.98
Erişkin > 65 yaş	0.93-3.35
Çocuk (1-16 yaş)	0.63-1.33

## 2.4. NGAL

### 2.4.1. Yapısı ve Özellikleri

NGAL, 21 kDa ağırlığında bir protein olup lipokalin ailesinin üyesidir. Lipokalin 2 veya siderokalin olarak da isimlendirilir. Myelosit hücrelerden salgılanır, nötrofillerin spesifik granüllerinde saklanır ve çeşitli patolojik durumlarda hepatositler, immün hücreler, renal tubuler hücrelerden exprese ve sekrete edilir (125,126). Yüksek afiniteli demir bağlayan sideroforlarla kompleks halde bulunur (127). Akciğerler, mide ve kolon gibi organların epitelyal hasar durumunda az miktarda da olsa NGAL ekspresyonu olabilir (128). NGAL sentezinin indüklendiği neoplastik ve inflamatuvar kolorektal hastalıklarda, epitelyal hücrelerde, amfizematöz akciğer bronşial sıvısında, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astımlı kişilerin tükürük salgısında NGAL düzeyinin arttığı görülmüştür (129,130). Yine NGAL'in akut renal hasarın, erken tanınmasında ve ayırt edilmesinde güçlü ve iyi bir biyomarker olduğu bu özelliği ile "böbreğin troponin markeri" olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (128,131,132).



Şekil 3 : “Lipokalin fold” şematik görünümü

Lipokalin ailesinin karakteristiği olan Lipokalin fold'u antiparalel dizimli 8 beta sarmalını izleyen N-terminal 3-10 heliks oluşturmaktadır. Bir C terminal beta tabakasının bağlı bulunduğu  $\alpha$ -1 sarmalı 8. beta tabakasına bağlanır. Beta tabakaları döngüler (L1-L7) ile birbirine bağlanır. L1, L3, L5 ve L7 döngüleri molekülün açık olan ucunu oluşturur.(ligandın bağlanma yeri ) (147).

#### 2.4.2. Renal Hasar ile İlişkisi

Bugüne kadarki prelinik ve klinik çalışmalar, akut böbrek hasarından hemen sonra, NGAL proteininin kan ve idrarda kolaylıkla tespit edilebildiğini ortaya koymuştur (133-136). Yoğun bakımda takip edilen ve akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda Western-blot tekniği ile normal kontrol grubuna göre, plazma NGAL düzeylerinde 10 kat, idrar NGAL düzeylerinde 100 kat artış olduğu gösterilmiştir (136). Hem plazma hem de idrar NGAL düzeyleri, serum kreatinin konsantrasyonu ile korele bulunmuştur. Bu hastaların böbrek biyopsilerinde de kortikal tubullerde yoğun immun-reaktif NGAL birikimi gösterilmiştir.

Kardiyopulmoner by-pass geçiren çocuklarda, cerrahiden sonra 2-6 saat içinde idrar ve plazma NGAL düzeylerinde 10 kat ya da daha fazla artış olanlarda (cut-off değeri 50  $\mu$ g/L alınarak), sonradan akut renal injuri geliştiği gözlenmiştir. Bu hastalarda serum kreatinin yükselmesi ise cerrahiden 1-3 gün sonra gerçekleşmiştir. Yani serum ve idrar NGAL düzeylerinde, serum kreatinininden çok daha önce artış olmuştur. Yazarlar idrar ve plazma NGAL düzeyinin, renal injurinin

güçlü ve bağımsız bir prediktörü olduğu yorumunu yapmışlardır (137). Yine erişkinlerde de, kardiyak cerrahi sonrası akut böbrek injurisi gelişenler de, operasyondan 1-3 saat sonra üriner NGAL konsantrasyonu'nun kayda değer olarak arttığı saptanmıştır (138).

Böbrek transplantasyonu'nun da vasküler anastomozdan 1 saat sonra yapılan böbrek biyopsisinde NGAL birikiminin olmasının, sonradan greft fonksiyonlarında gecikme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (139). Yakın bir zamanda yapılan retrospektif bir çalışmada böbrek transplantlı hastaların biyopsilerinde tubulit ya da tubuler patoloji olanlarda üriner NGAL konsantrasyonunun önemli derecede arttığı gösterilmiştir (140). Kontrastın indüklediği nefropatide, kontrast uygulamasından 2 saat sonra idrar ve plazma NGAL konsantrasyonunun anlamlı derecede arttığı ve NGAL'in kontrastın indüklediği nefropatide erken prediktif bir biyomarker olduğu görülmüştür (141). Yoğun bakım hastalarında 48 saat içinde akut böbrek injurisi gelişimi ve renal replasman tedavisi gereksinimi için plazma NGAL'in iyi bir diyagnostik marker olduğu, hastalığın şiddeti kötüleştiğinde, NGAL'deki artışın pik yaptığı gösterilmiştir (142). Erişkin kardiyak cerrahi hastalarında da akut böbrek injurisi'nin derecesi ile NGAL düzeyinin arttığı bulunmuştur (143).

Tip 2 Diyabetes Mellitus tanımlı hastalar normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve diyabetik nefropati olarak 3 gruba ayrıldığında, her 3 grupta da kontrol grubuna göre NGAL düzeylerinin arttığı, serum ve idrar NGAL düzeylerinin renal hastalığın şiddetine paralel olarak yükseldiği, diyabetik nefropatilerde en üst düzeylere ulaştığı bulunmuştur. Bu çalışmada diyabetik hastalarda, - serum NGAL düzeyi ile üriner NGAL ve serum kreatinin arasında pozitif ilişki, GFH arasında negatif ilişki olduğu; - üriner NGAL düzeyi ile serum kreatinin, proteinüri, albuminüri arasında pozitif ilişki, serum albumin ve GFH arasında ise negatif ilişki olduğu ortaya konmuştur (144).

NGAL'in, kronik böbrek hastalığı (KBY)'nin progresyonunda da, bağımsız ve güçlü bir prediktör olduğu, KBY'li hastalarda serum ve idrar NGAL düzeyi ile GFH arasında negatif bir ilişki bulunduğu görülmüştür (145). Yine hemodiyalize giren KBY'li hastalarda, NGAL ile yaş, rezidü renal fonksiyon, yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP), IL-6, TNF-alfa, üre, kreatinin, Kt/V arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca hemodiyaliz hastalarında rezidü böbrek fonksiyonu olanlarda NGAL düzeyi, anürik hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Yani böbrek fonksiyonları bozuldukça NGAL'in yükseldiği görülmüştür. Yazarlar bundan yola çıkarak diyaliz hastalarında NGAL'in, rezidü renal fonksiyonları göstermede önemli bir rolü olduğu yorumunu yapmışlardır (146). Bütün bu ve buna benzer çalışmalar göstermektedir ki; NGAL böbrek hasarını ya da böbrek fonksiyon bozukluğunu göstermede etkili ve yeni bir biyomarkerdir. Özellikle akut böbrek hasarının

çok erken yükselen bir prediktördür. Akut ve kronik renal hasarın gösterilmesinde non-invaziv, hassas ve önemli bir laboratuvar testidir.

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Çalışma Grubu**

Bozok Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel dahiliye ve gastroenteroloji polikliniklerine Kasım 2015- Haziran 2016 tarihleri arasında çeşitli şikayetlerle başvuran ve batin ultrasonografi tetkiklerinde son 3 ay içinde saptanmış, farklı derecelerde yağlı karaciğer hastalığı tespit edilen hastalar ile aynı polikliniklere çeşitli şikayetlerle başvurup tetkiklerinde karaciğer yağlanması saptanmamış olan bireyler çalışmaya dahil edildi. NAYKH olanlar hasta grubu, yağlı karaciğer olmayan bireyler ise kontrol grubu olarak kabul edildi.

#### **3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri**

Tüm vakalar, non-alkolik karaciğer yağlanması tanısı konmadan önce diğer olası karaciğer hastalıklarını dışlamak amacıyla klinik ve laboratuvar olarak değerlendirildi. Alkol tüketimi detaylı şekilde sorgulandı. Geleneksel ve tüm dünyada öngörülen haftada 40 gram üzeri alkol alan vakalar çalışma dışına alındı. Hastalarda alkolik karaciğer hastalığı, biliyer staz ve obstruksiyon, primer bilier siroz, otoimmün ve viral hepatitler, protein-kalori malnütrisyonu, metabolik ve herediter karaciğer hastalıkları, total parenteral beslenme, geçirilmiş barsak rezeksiyonu, hızlı kilo verme, inflamatuvar barsak hastalığı, çevresel hepatotoksinler, tiroid hastalığı, hipertansiyon, malignite, karaciğere ve böbreğe toksik ilaç kullanımı tespit edilenler ve daha önceden ABH ve KBH tanısı olanlar çalışmaya alınmadı.

#### **3.3. Çalışma Dizaynı**

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ayrıntılı anamnezi alındı; cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı açısından araştırıldı. Boy, kilo, vücut-kitle indeksi (VKİ), bel çevresi gibi vücut ölçüleri alındı.

Her iki gruptan 2 şer tüp biyokimya örnekleri alınarak -80°C sıcaklıkta saklandı. Biyokimyasal parametreler ARCHITECT CI 8200 marka Biyokimya cihazı ile Bozok Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü. AKŞ (açlık kan şekeri), Hemogram, kan üre azotu (BUN), kreatinin, AST (aspartat transaminaz), ALT (alanin aminotransferaz), ALP (alkalen fosfataz), GGT (gama glutamil transferaz), total ve direkt bilirubin, total kolesterol, HDL-kolesterol,

LDL-kolesterol, TG (trigliserid), ürik asid, CK (kreatin kinaz), albümin, insülin ve TSH (tiroid stimulan hormon) düzeylerine bakıldı. Ayrıca alınan kan örneklerinden Cys C ve NGAL düzeyleri çalışıldı. Her iki grupta MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) formülü kullanılarak GFH hesaplamaları yapıldı (147).

MDRD formülü;  $GFH (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (Yaş)^{-0.203} \times ((0.742 (kadın))$  şeklinde ki yöntem ile GFH hesaplandı.

İnsülin rezistansı; Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi ile belirlendi. Hesaplama,  $(açlık plazma glukozu mg/dl \times açlık insülin seviyesi \mu U/ml) / 405$  formülü kullanıldı (147).

### 3.4. NAYKH Tanısı

Bozok Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde abdominal ultrasonografisi yapılan vakalarda saptanan karaciğer yağlanması aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir:

USG'de diffüz yağlanma, uniform bir ekojenite artışı şeklinde görülür. Bu görünüme parlak karaciğer adı verilir. Normal durumlarda saptanan Glisson kapsülüne ait ekojen görünümler kaybolur ve bu durumda Karaciğer organının ekojenitesi en yakın solid organ komşuluğu olan böbrek korteksi ile karşılaştırılır. Karaciğer yağlanması USG görünümüne göre üç dereceye ayrılır:

1. Hafif yağlanma (grade 1): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artışı mevcuttur ve intrahepatik damar kenarları ve diyafram normal şekilde görülür.

2. Orta derecede yağlanma ( grade 2) : Hepatik ekojenitede orta düzeyde artış ve intrahepatik damar kenarları ve diyafram tam istenildiği kadar seçilemez.

3. Şiddetli yağlanma ( grade 3) : Karaciğer organ ekojenitesin de belirgin artış vardır ve karaciğer sağ lobunun posterior segmentine ultrasonografik sesin tam olarak ilerleyemeyip penetre olamaması, hepatic damarların, diyaframın seçilememesi durumudur.

NAYKH'nın asıl tanı yöntemi ve şiddeti belirleme yöntemi olan karaciğer biyopsisi, hastaların onamı alınmadığı için biyopsi yapılamadı ve çalışma yöntemine alınmadı.

### 3.5. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası

karşılaştırmalarında student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 35 ile 70 arasında değişmekte olan; 54'ü erkek (% 45,3) ve 65'i kadın (% 54,7) olmak üzere toplam 119 vaka dâhil olmuştur. Olguların ortalama yaşı  $47.90 \pm 9.09$ 'dur. Kontrol grubu olan sağlıklı bireyler; 24'ü kadın (% 64,8) ve 13'ü erkek (% 35,2) olmak üzere toplam 37 kişidir. NAYKH olan hasta grubu 41 kadın, 41 erkek olmak üzere 82 kişiden oluşmaktadır.

Yapılan ultrasonografik değerlendirmede; NAYKH saptanan 82 hastanın 17'sinde (% 20) grade 1, 54'ünde (% 65) grade 2, 11'inde (% 15) grade 3 hepatosteatoz saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo XII'de özetlendi. Yapılan istatistik verilerine göre karaciğer yağlanması olan grupta kontrol grubuna göre BMI, bel çevresi, kilo, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Tablo XII: Hasta ve Kontrol grupları'nın Demografik verileri

	<b>KONTROL (N:37)</b>	<b>HASTA (N:82)</b>	
<b>YAŞ (yıl)</b>	47,2±8,4	48,3±11,3	p>0,05
<b>CİNSİYET (K/E)</b>	24/13	41/41	p>0,05
<b>BOY (cm)</b>	166,6±6,1	166,7±10,2	p>0,05
<b>KİLO (kg)</b>	71,2±7,9	88,9±12,6	p=0,008
<b>BEL ÇEVRESİ (cm)</b>	94,4±9,6	108,5±12,4	p=0,004
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,7±3,2	32,2±5,4	p=0,001
<b>SİSTOLİK TANSİYON (mmHg)</b>	118,2±9,8	125,8±12,7	p=0,002
<b>DİYASTOLİK TANSİYON (mmHg)</b>	63,1±8,1	77,5±10,5	p=0,001

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri tablo 13'de belirtilmiştir. Karaciğer yağlanması olan bireylerde yağlanması olmayan bireylere göre AST, ALT, ALP, GGT değerleri ve lipid parametreleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Ayrıca bakılan açlık kan şekeri,

insülin düzeyi, hesaplanan insülin direnci ve ürik asit düzeylerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseklik mevcuttur ( $p<0.05$ ).

Tablo XIII: Hasta ve Kontrol grupları'nın Biyokimyasal parametreleri

	KONTROL (N:37)	HASTA (N:82)	
AKŞ (mg/dL)	94,0±7,6	109,4±29,0	p=0,002
AST (IU/L)	16,4±3,8	39,2±35,5	p=0,001
ALT (IU/L)	16,9±8,2	58,5±50,6	p=0,002
ALP (IU/L)	58,8±12,4	80,2±25,4	p=0,001
GGT (IU/L)	19,1±10,8	54,4±45,4	p=0,004
BİLİRUBİN TOTAL (mg/dL)	0,6±0,3	0,8 ±1,1	p>0,05
BİLİRUBİN DİREKT (mg/dL)	0,2±0,1	0,2±0,1	p>0,05
PROTEİN TOTAL (g/dL)	7,0±0,4	7,7±0,4	p=0,001
ALBUMİN (g/dL)	4,1±0,3	4,4±0,3	p=0,001
KREATİNİN (mg/dL)	0,7±0,1	0,8±0,1	p>0,05
TSH (uIU/mL)	1,6±0,9	1,8±1,7	p>0,05
SEDİMENTASYON (mm/saat)	11,0±7,2	13,1±9,8	p>0,05
CRP (mg/L)	3,3±0,2	6,4±6,6	p=0,02
HDL (mg/dL)	46,8±10,8	42,9±7,6	p=0,02
LDL (mg/dL)	99,1±31,7	131,8± 29,6	p=0,001
TG (mg/dL)	137,8±80,0	186,6± 81,3	p=0,003
KOLESTEROL TOTAL (mg/dL)	172,4±38,6	210,0±32,4	p=0,01
ÜRİK ASİT (mg/dL)	4,7±0,9	5,8±1,3	p=0,01
İNSÜLİN (uU/ml)	8,5±4,0	15,0±16,3	p=0,01
HOMA-IR	2,0±1,0	4,2±5,4	p=0,01

#### 4.1. Serum Sistatin C Ve NGAL Parametreleri

Çalışmada bakılan böbrek yetmezliği belirteçleri olan ve kreatinin'den daha önce yükselen Cys C ve NGAL düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, ancak; yalnızca NGAL seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Ayrıca; her iki grupta MDRD formülü kullanılarak GFH hesaplanmış ve bulunan değerler karşılaştırılmıştır. Sonuçta, bakılan GFH düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Her iki grupta Cys C, NGAL düzeyleri ve MDRD formülü kullanılarak hesaplanan GFH değerleri tablo XIV'de gösterilmiştir.



Tablo XIV: Hasta ve Kontrol grupları'nın böbrek fonksiyon testi parametreleri

	<b>KONTROL (N:37)</b>	<b>HASTA (N:82)</b>	
<b>Cys C (ng/ml)</b>	582	652	p>0,05
<b>NGAL (ng/ml)</b>	37	61,7	p≤0,05
<b>GFH (MDRD)</b>	98,8	97,1	p>0,05

Karaciğer yağlanması saptanan hastalar, yağlanmanın şiddetine göre gruplandırıldığında bulunan demografik ve biyokimyasal veriler tablo XV 'de gösterilmiştir.

Tablo XV: Karaciğer yağlanma derecesine göre demografik ve biyokimyasal veriler

	<b>Grade 1 (N:17)</b>	<b>Grade 2 (N:54)</b>	<b>Grade 3 (N:11)</b>
<b>YAŞ (yıl)</b>	50,53	47,52	48,73
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	31,05	32,87	31,03
<b>AST (IU/L)</b>	42,24	39,59	33,00
<b>ALT (IU/L)</b>	63,41	59,44	46,36
<b>ALP (IU/L)</b>	87,18	76,65	87,09
<b>GGT (IU/L)</b>	60,59	54,59	44,36
<b>Kreatinin(mg/dL)</b>	0,83	0,79	0,82
<b>Cys C (ng/ml)</b>	640	657	683
<b>NGAL (ng/ml)</b>	61,35	62,27	59,57
<b>GFH (MDRD)</b>	92,64	98,01	100,19

Hepatik ultrasonografide karaciğerde yağlanması saptanan hastalar, yağlanmanın şiddetine göre gruplandırıldığında da gruplar arasında yağlanma şiddeti artması ile NGAL ve GFH (MDRD) değerlerinde yükselme saptanmıştır ancak istatistiksel olarak KCFT, VKİ, Cys C, NGAL ve GFH değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

NAYKH toplumda prevalansı yüksek bir hastalıktır. Bu sıklık %20-35'leri bulmaktadır. Sıklığı en yaygın olan karaciğer hastalıklarından biridir. Çok sayıda farklı etiyolojik faktörlerle birlikte olabilir ve hastalığın doğal seyri altta yatan nedene göre değişkenlik gösterir. Etiyolojide en sık metabolik sendrom komponentleri suçlanmaktadır. Bunlar ise; insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, obezitedir. Klinik tablo masum seyredebileceği gibi ciddi nekroinflamasyon ve fibrozis yaparak karaciğer ile ilişkili anlamlı morbidite ve mortalite riski taşır (148-150).

Toplumda görülme sıklığı arttığı ve ciddi karaciğer hastalıklarına neden olabileceği için giderek daha fazla önem kazanmakta ve son yapılan güncel yayınlarda her geçen gün etiyolojisi, patogenezi ve tedavisine ait çalışmalar giderek artmakta ve yaygınlaşmaktadır. NAYKH hastalarında tüm nedenlerden oluşan mortalite riski, genel toplum verilerine göre daha yüksektir (151); bu duruma kısmen karaciğer ilişkili ölüm riski neden olabilir ama en önemli sebep ise altta yatan metabolik bozukluklar ve insülin direnci sonucu ortaya çıkan vasküler hastalığa bağlı olabilir. Bu nedenle hastalık tanısı erken safhalarda konulmalı ve erken dönemlerde tedaviye başlanmalıdır (152).

NAYKH tedavisinde en önemli hedef ise etiyolojide önemli yer kaplayan metabolik sendrom ve komponentlerinin tedavi edilmesini amaçlamaktadır. Özellikle morbiditesi yüksek hastalık grubu olan tip 2 diyabet, hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi hastalıklarında, olgularda rijid şekilli tedavi protokolü uygulanmalıdır. Kilo kaybı en fazla üzerinde durulan tedavi hedefidir. Kilo veme sonrasında karaciğerde yağ infiltrasyonunun derecesi azalır, fakat nekroinflamasyon ve fibrozun derecesi kötüleşebilir (153).

Yapılan çalışmalarda, oral antidiyabetik olan metformin, vitamin E ve gemfibrozil tedavilerinin karaciğer yağlanmasıyla yükselen karaciğer fonksiyon testlerini düzelttiği tespit edilmiştir. Ayrıca ursodeoksikolik asit, betain ve pioglitazonun karaciğer fonksiyon testlerinde ve histolojik bulgularda düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (153). Sonuçta şu bilgi tespti edilmiştir ki; hiçbir medikal tedavinin kilo kaybından bağımsız olarak tam uygulansa bile karaciğer organ harabiyetini azalttığı, durdurduğu ve düzelttiği gösterilememiştir (152,153).

NAYKH etiopatogenezinde metabolik sendrom komponenti olan insülin direnci en fazla suçlanmaktadır. En önemli patogenezi yağ asit mobilizasyonu ve bozulmuş glukoz toleransıdır.

NAYKH olan hastaların yaklaşık % 20'sinde lipid metabolizması bozuktur ve kolesterol parametrelerinde yükseklik saptanır.

NAYKH'nın en önemli etiyolojik nedeni olan metabolik sendrom KBH için de bir risk faktörüdür. NAYKH'nın kardiyometabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak kronik böbrek hastalığı oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (154).

Kronik böbrek hastalığı (KBH); son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), kardiyovasküler hastalık (KVH) ve erken ölümler için önemli bir risk faktörü olması nedeni ile erken teşhis mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir. Günümüzde böbrek fonksiyon testlerinde en fazla kullanımda olan marker serum kreatinin ölçümüdür. Yapılan çalışmalarda GFH düşüşü saptanan hastalarda kreatinin değerlerinde paralel bir şekilde yükselme saptanmamıştır (154). Şu an günümüzde böbrek yetmezliğini erken evresinde saptayabilecek yeni markerlara ihtiyaç doğmaktadır. Bu yüzden yeni yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliği olan olgularda kreatinin yükselmesinden daha önce sonuç veren yeni markerlar araştırılmaktadır. NGAL ve Cys C bu markerlardandır. NGAL ve Cys C KBH'nin erken belirteçleri olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada NAYKH ile NGAL, Cys C arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bu çalışmamızda kliniğimizde tanı alan ve tedavi gören NAYKH'ları ve abdominal USG de yağlanması olmayan sağlıklı bireyler karşılaştırıldı. Anamnez bilgileri alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve herbir hastadan biyokimya kan örnekleri alındı ve -80°C de saklanarak böbrek fonksiyon testleri ile Cys C ve NGAL markerları çalışıldı.

NAYKH, obezite, hiperlipidemi, diyabet ve insülin direnci gibi metabolik sendrom unsurlarıyla sıklıkla birlikte bulunur. Obezite ile NAYKH ilişkisi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ve bu iki hastalığın birlikteliği % 50-90 arasında rapor edilmektedir (18). 30 hasta üzerinde yapılan H. Cortez Pinto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğer yağlanması saptanan hastalarda obezite ve dislipidemi ilişkisi bakılmış ve % 80 oranında ilişki saptanmıştır (155). Luycky FH ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NAYKH ile VKİ ilişkisi değerlendirilmiş ve çalışma sonunda VKİ > 30 ve üzerinde olan vakalar ile karaciğer yağlanması arasında birliktelik saptanmıştır (155). A.Altunkeser ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise NAYKH'nda biyokimyasal parametreler değerlendirilmiş. Çalışmanın sonunda anlamlı olarak VKİ ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır (156). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda BMI  $32,2 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> bulunmuştur ve BMI ve total kolesterol, trigliserid ve LDL gibi lipid parametreleri yağlı karaciğer hastalarında kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptanmıştır (p<0.05). Bu durum steatoz oluşumunda ilk darbe olan hepatik yağ dengesinin bozulmasına bağlanmıştır (155,156).

Metabolik sendromlu veya obez hastalarda insülin direnci ile ilişkili olan visseral yağlanma modellerinin NAYKH riski için bel çevresi ölçümüne göre daha objektif sonuçlar verebileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda NAYKH saptanan hastalarda VKİ ve bel çevresi ölçümlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur bu nedenlerden dolayı elde ettiğimiz bulgular neticesinde insülin direncine sahip olduğu düşünülen veya metabolik sendrom komponentleri taşıyan obez hastaların vücut ölçümleri ile birlikte değerlendirilmesinin klinikte doğru bir yaklaşım olacağını düşünüyoruz.

NAYKH'nın patofizyolojisindeki temel olayın insülin direnci olduğu düşünülmektedir. NAYKH'li hastalarda yapılmış çalışmalarda hastaların % 34-75'inde yüksek kan glukoz değerleri saptanmıştır (157). Bizim yaptığımız çalışmada da karaciğer yağlanması saptanan hastaların % 55'inde kan şekeri yüksekliği (glukoz>100 mg/dl) saptandı. Ayrıca hesapladığımız HOMA-IR hasta grubunda ortalama  $4,2 \pm 5,4$  mg/dl, karaciğer yağlanması olmayan grupta ise  $2,0 \pm 1,0$  mg/dl idi. Yani kontrol grubunda insülin direnci saptanmazken hasta grubunda belirgin insülin direnci mevcut idi. Bununla birlikte insülin değerleri de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Bu sonuçlar NAYKH'nda insülin direncinin önemli bir etiyolojik faktör olduğunu mevcut çalışmalarla paralel bir şekilde destekledi (162-164).

Karaciğer hasar değerlendirilmesinde en sensitif biyokimyasal belirleyiciler serum AST ve ALT değerleridir, ayrıca dirençli aminotransferaz yüksekliği ve USG de hepatomegalisi olan bireylerde NAYKH teşhisi yönünde şüphelenilmelidir. Karaciğer yağlanması tanısında en ucuz ve kolay ulaşılabilen görüntüleme yöntemi USG dir. USG avantajı karaciğer organında yağ infiltrasyonu'nun varlığını ve miktarını tespitindeki yararadır, dezavantajı ise karaciğer organ hasarının şiddetinin derecesini kesin olarak gösteremez. NAYKH kesin tanısı ise karaciğer biyopsisi ile konulabilir (158). Aminotransferazların hücre stoplazmasında da yerleşimli olmaları sensitif olmalarının nedenidir ve direkt dolaşıma karışabilirler (159,160). NAYKH'nda en yaygın biyokimyasal laboratuvar bulgusu; AST/ALT >1 olması ve AST, ALT değerlerinde normalin üst sınırının 2-3 katını aşmayan yükselişlerdir (159). Karaciğer inflamasyonunun ve hepatosit hasarının en hassas ve değerli göstergesi ise ALT enziminde yükselmedir. Ayrıca karaciğer yağlanması olan bireylerde ALP ve GGT değerleri normalin üst sınırının 2-3 katı düzeyine kadar yükselebilir, ve bu yükselişlerde steatozun ciddiyetinin serum ALT, AST ve GGT seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (161).

Çalışmamızda NAYKH olan grupta ALT  $58,5 \pm 50,6$  kontrol grubunda  $16,9 \pm 8,2$  ise olarak saptanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). ALT düzeylerinin karaciğer yağlanması olan grupta yüksek olması inflamasyonun yoğun olarak devam ettiğini göstermektedir. Ayrıca AST, GGT ve ALP değerleri de NAYKH grubunda kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek

saptandı. Bahattin Çiçek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da NAYKH'nda histolojik olarak hasar arttıkça AST oranı belirgin artmakta, ALT oranı daha zayıf oranda artmaktaydı (174). Bizim çalışmamızda ise en düşük AST ve ALT değerleri yağlanması olmayan kontrol grubunda, en yüksek aminotransferaz düzeylerinin ise grade 1 yağlanması olan grupta olduğu saptanmıştır. Hepatik ultrasonografik olarak orta ve ciddi derecede yağlanması (grade 2 ve grade 3 ) olan olgularda, hem AST hem de ALT seviyelerinde hafif yağlanması olan ( grade 1 ) gruba göre anlamlı derecede bir farklılık bulunmamıştır. En önemli tespit ise yağlanması olan grupta olmayan gruba göre aminotransferaz değerlerinin anlamlı derecede yüksek bulunmasıdır. NAYKH'da AST/ALT oranı <1 % 65-90 görülür. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak AST/ALT oranı <1 % 84 hastada saptandı. NAYKH'da yüksek değerlerin ortalaması AST için 39,2, ALT için 58,5, ALP için 80,2, GGT için 54,4 olarak saptanmıştır.

NAYKH, sıklıkla metabolik sendrom komponentleri ile birlikte bulunur. İncelenmiş çalışmalarda metabolik sendrom parametrelerinin sayısı arttıkça KBY oluşma riskinin de arttığı gösterilmiştir (175). Türkiyede yapılmış toplum temelli bir çalışmada da obesite ve metabolik sendrom komponentleri'nin kronik böbrek hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (176). NAYKH'nın varlığı ve ciddiyeti kronik böbrek hastalığı gelişim riski ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (177).

NAYKH'larında kronik böbrek hastalığı gelişim riskinin artmış olduğu ve serum kreatin ölçümünün böbrek fonksiyon testi olarak kullanımının sınırlılığı bilinmektedir. Serum Cys C seviyelerinin GFH'ndaki bozulmayı göstermesi açısından serum kreatinine oranla her yönüyle daha duyarlı bir markır olduğu, Cys C'nin GFH ile olan korelasyonunun kreatinin ile GFH arasındaki korelasyondan daha güçlü olduğu düşünülmektedir. NAYKH'larında GFH'ndaki düşüşün erken saptanmasında kullanılabilecek alternatif yöntemler olarak serum Cys C ve NGAL üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmamızda GFH düzeyini belirleyerek, sonuçların serum Cys C ve NGAL parametreleri ile olan ilişkisini karaciğer yağlanması olan ve olmayan bireylerde inceledik.

Cys C, bütün çekirdekli hücreler tarafından üretilir, sabit hızda bir üretim mevcuttur ve düşük molekül ağırlıklı katyonik bir proteindir (90,93,105,167). Vücutta tüm ekstrasellüler ve transsellüler sıvılarda yaygın olarak bulunmaktadır. Ayrıca glial, tiroid bezi, adrenal medulla, ön hipofiz bezi hücreleri ve pankreas A gibi hücrelerin stoplazmalarında da saptanmıştır (124). Temel görevi ise lizozomal ve sistein proteazları inhibe etmektir (93,124). Böbrekler vücutta ki tek atılım yoludur. Tamamen glomerüllerden filtre olur ve proksimal tübüllerde yıkılır. Erişkin ve pediyatrik çağıdaki bireyler için GFH ölçümünde kullanılması amaçlanan yeni markerdir (124). Yaş, cinsiyet, VKİ,

enfeksiyon, inflamasyon, karaciğer fonksiyon düzeyi Cys C'nin serum düzeyleri üzerine etkisi bulunmamaktadır (142).

Geliştirilen yeni metodlarla kolaylıkla serum da seviyeleri ölçülebilmektedir. Klinikte pratikte MDRD formülü yetersiz kaldığı durumlarda endojen GFH göstergesi olarak kullanılmaktadır ve duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir. Bu nedenlerden dolayı böbrek hasarının erken evrelerinde GFH hesaplanmasında yarar sağlamaktadır (124). Dezavantajları ise yeni bir molekül olması, tam olarak fonksiyonun anlaşılabilmesi, birçok yönünün bilinmemesi, yapılan çalışmaların daha çok erişkinler üzerinde yapılmış olması ve bu yüzden çocuklar üzerinde çalışmaların yetersiz ve kısıtlı olmasıdır. Malignite durumunda, akut ve kronik steroid kullanımında, tiroid fonksiyon bozukluğunda, nefrotoksitesi olan bazı kemoterapi ilaç kullanımında, akut-kronik enfeksiyon, enfeksiyon dışı ve lokal/sistemik inflamatuvar hastalık durumunda serum Cys C düzeyleri etkilemektedir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada serum Cys C seviyesi yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, kas kitlesi, gibi vücut özelliklerinden ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (168). Vinge E. ve arkadaşları Finney H. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda serum Cys C konsantrasyon'un olguya bağlı değişkenliği, serum kreatinine göre cinsiyet, yaş ve kas kütlelerinden daha az etkilendiği bildirilmiştir (106,169). Bazı araştırmacılar tarafından Cys C'nin serumda ki düzeyi erişkin yaştaki erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (98,168).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda böbrek hasarının saptanmasında kullanılan en umut vaadeden belirteçlerden diğeri ise NGAL dir (170). NGAL, nefrogenezin bazı evrelerinde demir taşıyan bir protein olması nedeni ile tübüler hasar sonrası matür böbrekte reepitelizasyonda düzenleyici rol oynar (135,139). NGAL; iskemik ve nefrotoksik hasarlardan sonra böbrek kortikal tübüllerinden eksprese edilir ve idrarda seviyesi saptanabilecek düzeye kadar yükselir (136). Bu nedenle NGAL, böbrek hasarını saptamada erken, duyarlı ve non- invaziv bir belirteç özelliği kazanır (139). NGAL, böbreğin iskemik ve nefrotoksik hasarı sonucu kan ve idrarda yükselmesi nedeni ile böbrek hasarının erken ve oldukça güvenilir bir belirteçidir (127,133,134,136,171-173).

NAYKH ile kronik böbrek hasarının ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise karaciğer yağlanması olan ve olmayan grupta kreatinin, NGAL, Cys C ve GFH değerleri karşılaştırıldı. Cys C ve NGAL düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, ancak; sadece NGAL düzeyi hasta grubunda 61,7, kontrol grubunda 37 bulunmuş, yalnızca NGAL seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Ayrıca; her iki grupta MDRD formülü kullanılarak GFH hesaplanmış ve bulunan değerler karşılaştırılmıştır. Sonuçta, bakılan GFH düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Karaciğer yağlanması olan grupta böbrek yetmezliği

belirteçlerinin yüksek saptanması böbrek hasarının başladığını göstermektedir. Bu durum NAYKH'nın kronik böbrek hastalığı ile ilişkisi olduğunu göstermiştir. NAYKH etiyojisinde rol oynayan metabolik sendrom, insülin direnci ve en önemlisi ise endotel hasarı bu ilişkinin en önemli mekanizmalarıdır.

Çalışmamızda ultrasonografik olarak bakılan karaciğer yağlanması şiddeti ile Cys C, NGAL ve GFH düzeyleri arasında korelasyon varlığı görülmemiştir. Bu çalışmada diğer yapılan çalışmaları destekleyici boyutta olarak karaciğer yağlanması olan bireylerde böbrek hasarının başladığı kontrol grubu verilerine göre gösterilmiştir. MDRD formülü kullanılarak yapılan GFH hesaplamalarında ise hasta grubunda kontrol gruba göre GFH de düşüş saptanmış ama bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Ancak mevcut veriler böbrek yetmezliğinin karaciğer yağlanması olan olgularda başladığını göstermekteydi. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu nüfusunun azlığı çalışmayı sınırlandırıyor gibi görünmektedir. Yalnız Cys C ve NGAL markerları yeni araştırılan molekül olması nedeni ile bu çalışma ile markerların kullanım alanını genişlemiştir. Ayrıca son yapılan çalışmalara da yön verecek değerdedir.

## 6. ÖZET

NAYKH toplum da prevalansı yüksek olan karaciğer hastalıklarının önde gelenidir. NAYKH spektrumunu oldukça genişletir, bu yüzden son dönem karaciğer sirozu ve karsinomuna ilerleyebilmektedir. Patogenizinde özellikle metabolik sendrom ve komponentleri rol almaktadır.

Metabolik sendrom ve komponentleri ayrıca KBH, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi mortalitesi yüksek hastalık tablolarının da risk faktörleri arasındadır. NAYKH kardiyometabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak KBH oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.

Mortalitesinin yüksek ve etiopatogenezinin karmaşık olması kronik böbrek hastalığını daha da önemli kılmaktadır. Bu sebeplerden dolayı KBH'nın erken evrede saptanması ve tedaviye başlanması öngörülmektedir. Şu anda böbrek fonksiyon testlerinden en fazla kullanılan kreatinin testi; kas kaynaklı olması, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı gibi faktörlerden etkilenmesi, ayrıca GFH düşünde seviyesinde erken zamanlı yükselme olmaması nedeni ile yeni testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenlerden dolayı NGAL ve Cys C markerlarına araştırmalara konu olmuştur.

NGAL hasar sonrası böbrek tübül hücrelerinden salınan lipokalin ailesine ait olan bir küçük (25 kDa) bir proteindir. Böbrek hasarı sonrasında NGAL böbrek kortikal tübüllerinden alınır, kan ve idrarda önemli ölçüde artmaktadır. KBH'nda böbrek fonksiyonu bozulma oranı glomerüller

lezyonların şiddetinden daha fazla olarak tubulointerstisyel bozulma derecesi ile ilişkilidir. Cys C tüm ökaryotik hücreler tarafından sabit bir hızda üretilen bir 13-kDa'lık, non-glikozile bazik proteindir. Serbestçe glomerül tarafından filtre edilir ve tübüllerden katabolize edilir. Cys C normalde idrarda tespit edilmemesine rağmen tübül hasarında idrarda saptanmıştır. Bu nedenden dolayı tübüler bir marker olduğunu düşündürmektedir.

NAYKH'nın kardiyometabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak KBH oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. NGAL ve Cys C; KBH'nda erken belirteç olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada amaç böbrek hasarının erken belirteçleri olan NGAL ve Cys C'nin NAYKH ve şiddeti ile arasındaki ilişkileri incelemektir.

Bozok Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel dahiliye ve gastroenteroloji polikliniklerine Kasım 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında çeşitli şikayetlerle başvuran ve batin ultrasonografi tetkiklerinde son 3 ay içinde saptanmış, farklı derecelerde yağlı karaciğer hastalığı tespit edilen hastalar ile aynı polikliniklere çeşitli şikayetlerle başvurup tetkiklerinde karaciğer yağlanması saptanmamış olan bireyler çalışmaya dâhil edildi. NAYKH olanlar hasta grubu, yağlı karaciğer hastalığı olmayan bireyler ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Her iki grubun hemogram, KCFT, BFT, AKŞ, kolesterol, insülin değerlerine bakıldı, alkol kullanımları değerlendirildi. Antropometrik ölçüleri alındı. Yağlanması olan bireyleri ise Ultrasonografik derecelerine göre kendi için gruplandırıldı.

Çalışma verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 kullanılarak değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

Yapılan çalışmaya 37'si kontrol grubu, 82'si hasta grubu olmak üzere toplam 119 kişi alınmıştır. Yapılan çalışma da 65'i kadın 54'ü erkek idi. Ultrasonografik olarak yağlanma saptanan 82 hastanın 17'sinde (% 20) grade 1, 54'ünde (% 65) grade 2, 11'inde (% 15) grade 3 hepatosteatoz saptanmıştır.

Çalışma verileri değerlendirildiğin de beklenildiği gibi yağlanması olan bireylerde kilo, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı yükseklik görülmüştür.

Ayrıca bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde (AST,ALT,ALP,GGT), kolesterol parametrelerinde, ürik asit, insülin kan şekeri ve HOMA-IR değerlerinde yağlanması olan grupta anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır. NAYKH progresyon gösteren bir hastalık grubu olması nedeni ile KCFT değerlerinde yükseklik olması hepatosteatozun karaciğer harabiyeti yapmaya başladığını göstermektedir. Ayrıca NAYKH patogenezinde rol oynayan metabolik sendrom ve en



önemli komponenti olan insülin direnci, çalışmamızda yağlanması olan grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızın asıl amacı olan NGAL ve Cys C düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, ancak; NGAL seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Ayrıca; her iki grupta MDRD formülü kullanılarak GFH hesaplanmış ve bulunan değerler karşılaştırılmıştır. Sonuçta, bakılan GFH düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Karaciğer yağlanması olan grupta böbrek yetmezliği belirteçlerinin yüksek saptanması böbrek hasarının başladığını göstermektedir. Bu durum NAYKH'nın kronik böbrek hastalığı ile ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu ilişkinin patogeneğinde metabolik sendrom, insülin direnci ve en önemlisi ise endotel hasarı rol oynamaktadır.

Çalışma verilerimiz böbrek yetmezliğinin karaciğer yağlanması olan olgularda başladığını göstermekteydi. Cys C ve NGAL markerları yeni araştırılan moleküllerdir ve yapmış olduğumuz bu çalışma ile bu yeni moleküllerin böbrek yetmezliğinin erken belirteçleri olduğu desteklenmiş ve NAYKH ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Ancak; çalışmamızda hasta ve kontrol grubu sayısının azlığı çalışmamızı sınırlayan bir faktördür. Geniş katılımlı araştırmalar yapılarak daha detaylı veriler elde edilebilir. Çalışmamız, son yapılan çalışmalara da yön verecek değerdedir.

## 7. SUMMARY

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is leading the prevalence of high liver disease in society. NAFLD spectrum is very wide, so may progress to end-stage liver cirrhosis and carcinoma. It is involved metabolic syndrome and its components particular in the pathogenesis.

It is among the risk factors metabolic syndrome and its components also chronic kidney disease (CKD), end-stage renal disease (ESRD), such as cardiovascular disease (CVD) in the high table mortality disease. It is suggested NAFLD independently from cardiometabolic risk factors, contributes to the formation of CKD. Chronic renal disease makes even more important that the pathogenesis of complex and high mortality. Because of these reasons CKD detection at an early stage and begin treatment are envisaged. The most commonly used test of creatinine currently kidney function tests; muscle to be welded, age, sex and influenced by factors such as body weight, also due to the lack of early-time rise in the level of GFR is needed to consider new testing. For these reasons, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C (Cys C) have been subject to research the marker.

NGAL is a small protein belongs to the lipocalin family (25 kD) that released from renal tubular cells after injury. After kidney damage NGAL is secreted from renal cortical tubule significant increases in blood and urine. CKD rate of deterioration in kidney function is more than the severity of glomerular lesions associated with the deterioration degree of tubulointerstitial. Cys C is produced by all eukaryotic cells at a constant rate of 13-kDa, non-glycosylated basic protein. Freely filtered by the glomerulus and catabolized in tubules. Although Cys C normally detected in the urine, damage is detected in urine at the tubule. For this reason suggested that a tubular marker.

NAFLD independently from cardiometabolic risk factors has been proposed to contribute to the formation of CKD. NGAL and Cys C; It is considered as early markers at CKD. The aim of this study to investigate NGAL and Cys C relations between the NAFLD and violence the early markers of kidney damage.

Patients who were found to varying degrees of fatty liver disease, abdominal ultrasonography was found in the last 3 months, And patients with contacting the various complaints in the same clinic with fatty liver were not detected in tests, were included in the study admitted to the various complaints between November 2015- June 2016 Bozok University Research and Training Hospital of general internal medicine and gastroenterology clinics. With NAFLD as the patient group, The non-fatty liver disease individuals were regarded as the control group. Both groups CBC, LFT, KFT, cholesterol, fasting blood glucose, insulin levels were measured, assessed alcohol use. Anthropometric measurements were taken. The individuals who were grouped lubrication according to ultrasound for their degree.

Study data using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) was evaluated using 16.0. If the comparison of qualitative data Chi-square test was used. Results at 95% confidence interval and the  $p < 0.05$  level were assessed.

Including 37 from control group, 82 from patient group people, totally 119 people were taken to study. Studies were also 65 women and 54 men. Ultrasonographic steatosis in 82 patients, 17 (20%) grade 1, 54 (65%) grade 2, 11 in in (15%) grade 3 was found hepatic steatosis.

Study data in patients with lubrication as expected when evaluated weight, BMI, there was significant elevation in systolic and diastolic blood pressure.

Also seen in the liver function tests (ALT, AST, ALP, GGT), the cholesterol parameters, uric acid, insulin, blood glucose and HOMA-IR values in the lubrication group was found significantly

high. NAFLD is a disease caused by group progressing shows high value is in LFT hepatic steatosis of the liver damage that start. It also plays a role in NAFLD pathogenesis of metabolic syndrome and insulin resistance, which is the most important component in our study, it was found significantly higher in the group with lubrication.

NGAL and Cys C which is the main aim of our study levels were significantly higher in patients than in the control group, but; NGAL levels were found statistically significant differences ( $p < 0.05$ ). Also; Cys C and creatinine clearance in both groups (MDRD formula) using glomerular filtration rate (GFR) was calculated and compared to the values found. Finally, according to Cys C and creatinine clearance viewed GFR levels detected patient group lower than the control group, although there were no statistically significant differences. Determination of renal failure, elevated markers of fatty liver in group shows the start of kidney damage. This showed that the relationship of NAFLD with chronic kidney disease. This is related to the pathogenesis of metabolic syndrome, insulin resistance and endothelial damage of the most important role to play.

Our data showed that the study started in patients with fatty liver of kidney failure. Cys C and NGAL new molecular markers are investigated and With this study we have done this new molecules early markers of renal failure is supported and the relationship between NAFLD with renal failure has been demonstrated. But; Our work is a factor limiting our study of the small number of patients and the control group. By making with broad participation research can be obtained more detailed data. Our work has value to give direction to recent studies.



## 8. KAYNAKLAR

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55(7): 434-8.
- 2) 10.Sonsuz A: Karaciğer yağlanması, Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A (ed) Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal yayıncılık, 2005. s: 920-927.
- 3) Sonsuz A. Nonalkolik Karaciğer Yağlanması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye’de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II, Sempozyum Dizisi No:58 1 Kasım 2007;91-98.
- 4) Oh MK, Winn J, Poordad F. Diagnosis and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 503-522
- 5) Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Am Fam Physician 2006; 73(11): 1961-1968.
- 6) Jansen PL. Nonalcoholic steatohepatitis. Neth J Med 2004; 62(7): 217-24.
- 7) Dixon TB, Garion DE, Bhatol PS. A wiew on diagnostic criteria of nonalcoholic steatoz hepatitis (peply) Gasroenterology 2002; 122: 841-2.
- 8) Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: An agenda for clinical research. Hepatology 2002; 35: 746-52.
- 9) Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (Steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990; 12: 1106-10.
- 10) Luycky FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis. Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. Diabetes Metab 2000; 26: 98-106.
- 11) Ratzu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in over weight patients. Gastroenterology 2000; 1(18): 1117-23.
- 12) James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A disease of emerging identity and importance. J Hepatol 1998; 29: 495-501.
- 13) Powell E, Searle J, Mortimer R. Steatohepatitis associated with limb lipodystrophy. Gastroenterology 1989; 97: 1022-4.
- 14) Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two ‘hits’? Gastroenterology 1998; 114: 842-845
- 15) Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. J Clin Invest 2004; 114: 147-52.
- 16) Ratzu V, Bonyhay L., Di Martino V, et al. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity- related cryptogenic cirrhosis. Hepatology 2002; 35: 1485-1493
- 17) Beşışık F. Soliter Hepatomegaliler; Steatohepatit. Gastroenteroloji. Ed: Ökten A.Nobel Tıp Kitabevi 2001; 483-485
- 18) Beyler A.R, Aytaç Ş. Nonalkolik Steatohepatitis. Gastroenteroloji. Ed:Özden A., Şahin B., Yılmaz U., Soykan İ. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbaacılık 2002; 593-600
- 19) Demir K. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etyoloji ve patogenez. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed:Beşışık F..İstanbul Medikal Yayıncılık 2004; 90-94
- 20) Tözün N. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2003. Ed: Kaymakoğlu S.. Arset Matbaacılık İstanbul 2003; 241-246
- 21) Şentürk Ö. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH). Folia 2004; 1: 12-17
- 22) Akyüz F.Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed: Beşışık F. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004; 95-99
- 23) Leuschner U. Non-alcoholic Steatohepatit. Türkçe çeviri. Senu S (çevri editörü). İstanbul Ali Arif İlaç Sanayi A.S; 2006: 4-35.

- 24) Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım. Yurdakul İ, Şentürk H, Tuncer MM, Göksoy E. (editörler). 1.baskı. İstanbul Deomed Medikal Yayıncılık; 2004: 171-80.
- 25) Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989; 24: 275-302
- 26) Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N England J Med* 1999; 341: 556-562
- 27) Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1109.
- 28) Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2001; 121: 710–23.
- 29) Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.
- 30) Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R, et al. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 206-10.
- 31) Lomonaco R, Chen J, Chen K. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2(5): 211–4.
- 32) Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome, *Cleve Clin J Med*. 2008; 75: 721-8.
- 33) Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrom. *Am J Med Sci* 2005; 330: 326-335.
- 34) Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic obesity. *Cleve Clin J Med* 2004; 71: 657-664.
- 35) Gören B, Fen T. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 841-850.
- 36) Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis a follow up study of forty-two
- 37) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
- 38) Brunt RM: Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology Research* 33 2005: 68–71.
- 39) Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010; 7(6): 811-23.
- 40) Trappoliere M, Tuccillo C, Federico A, Di Leva A, Niosi M. The treatment of NAFLD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9(5): 299-304.
- 41) Capron JP, Delamarre J, Dupas JL, ve ark. Fasting in obesity another cause of liver injury with alcoholic hyaline? *Dig Dis Sci* 1982; 27: 265-8.
- 42) Sanyal AJ. Insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis: Fat or fiction? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 274-6.
- 43) Ueno T, Suagawara H, Sujaku K, ve ark. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103-7.
- 44) AGA technical review on nonalcoholic fatty liver diseases. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725.
- 45) Uygun A, Kadayifci A. Metformin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics* 2004; 19: 537-544.
- 46) Caldwell SH, Hespeneide EE, Redich JA. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. *American Journal Of Gastroenterology* 2001; 96: 519-525.
- 47) Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
- 48) Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006; 131: 934-45.

- 49) Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-7.
- 50) Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteaugudo JA, ve ark. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1643-7.
- 51) Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, ve ark. Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol.* 2004; 23: 131-4.
- 52) Kiyici M, Gulden M, Gurel S, ve ark. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2003; 17: 713-8.
- 53) Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis.* 2004; 174: 193-6.
- 54) Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001; 120: 544-549
- 55) Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009; 49: 80-86
- 56) Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, Leshno M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 639-644
- 57) Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9): 2711-7.
- 58) Miglio F, Rovati LC, Santoro A et al. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis. A doubleblind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung* 2000; 50(8): 722-5.
- 59) Facchini FS, Hua NW, Stooth SH. Effect of iron depletion in carbohydrate intolerant patients with clinical evidence of non-alcoholic fatty liver disease *Gastroenterology* 2002; 122: 931-9.
- 60) Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-8.
- 61) Ferrel GC. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. In: Lewis JH, ed. *Drug Induced Liver Disease.* 5th ed. Edinburgh: Churchill Living Stone 1994: 59-67.
- 62) Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, van Waesberghe JH, Diamant M, Heine RJ. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int* 2006: 1015-1017
- 63) Gung G, Viola L, Thome M, et al. Ursodeoxycholic acid in the threatment on nonalcoholic steatohepatitis results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997: 326-87.
- 64) Hirose A, Ono M, Saibara T, Nozaki Y, Masuda K, Yoshioka A, Takahashi M, Akisawa N, Iwasaki S, Oben JA, Onishi S. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 45: 1375-1381
- 65) Yokohama S, Tokusashi Y, Nakamura K, Tamaki Y, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Aoshima M, Miyokawa N, Haneda M, Yoneda M. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 322-6
- 66) Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Tokusashi Y, Miyokawa N, Nakamura K. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 1222-1225
- 67) Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulinresistance associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117: 1155-63

- 68) Fargion S, Mattioli M, Francanzani AL, et al. Hyperferritinemia iron overload and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2448-55.
- 69) Nitecki J, Jackson FW, Alton M, et al. Effect of phlebotomy on non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000;188: 147.
- 70) Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, et al. Venesection therapy of insulin resistance associated hepatic iron overload. *J Hepatol* 2001; 35: 344-9.
- 71) Marubio AT Jr, Buchwald H, Schwartz MZ, Varco R. Hepatic lesions of central pericellular fibrosis in morbid obesity, and after jejunoileal bypass. *Am J Clin Pathol* 1976; 66: 684-691.
- 72) Campbell JM, Hunt TK, Karam JH, Forsham PH. Jejunoileal bypass as a treatment of morbid obesity. *Arch Intern Med* 1977;137: 602-610.
- 73) Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* 2006; 16: 1278-1286.
- 74) Huang MA, Greenson JK, Chao C. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1072-1081.
- 75) Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002; 33: 1098-104.
- 76) Ong J, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation: a case of nurture and nature. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 621-3.
- 77) Ong JP, Reddy V, Gramlich TL, et al. Cryptogenic cirrhosis an recurrence of non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* 2000; 118: 973.
- 78) Moretto M, Kupski C, Mottin. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and co-morbidities. *Obes Surg* 2003; 13: 622-4.
- 79) Adams LA, Lymp JF, St, Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005; 129: 113-121.
- 80) Ismail N, Becker BN. Treatment options and strategies in uremia: current trends and future directions. *Semin Nephrol* 1994; 14: 292-299.
- 81) Zawada ET. Indications for dialysis. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Boston: Little Brown and Company 1994: 3-9.
- 82) Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. *The Principles and Practice of Nephrology*, Jacobson RH, Striker EG, Klahr S (eds). St. Louis: Mosby Year Book, 1995:653.
- 83) Turk Nefroloji Derneği 2003
- 84) U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report (<http://www.usrds.org/>)
- 85) Turk Nefroloji Derneği-2004 Registry Of The Nephrology, Dialysis And Transplantation In Turkey
- 86) ERA - EDTA Registry Annual Report 2003
- 87) Walsh P.C, Retik A.B, Vaughan E.D, Wein A.J: *Campbell Urology*, 8th Edn.
- 88) Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts review. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-53
- 89) Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1961;107:170-172.
- 90) Butler EA, Flynn FV. The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol*. 1961; 14: 172-178.
- 91) Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J*. 1990; 268(2): 287-294.



- 92) Abrahamson M, Barret AJ, Salvesson G, Grubb A. Isolation of six cysteine protease inhibitors from human urine. *J Biol Chem.* 1986; 261: 11282–11289.
- 93) Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38: 20–7.
- 94) Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest.* 1996; 56: 409–414.
- 95) Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int Suppl.* 1994; 47: 17–9.
- 96) Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 1994; 40: 1921–1926.
- 97) Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on Behring nephelometer system (BNA, BN II). *Clin Chem.* 1997; 43: 1016–1022.
- 98) Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem.* 1993; 39: 1985–1990.
- 99) Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A, Cystatin C. Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol.* 2000; 20: 97–102
- 100) Jung K, Jung M. Cystatin C: a promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. *Nephron.* 1995; 70: 370–371.]
- 101) Newman DJ, Thakkar H, Hedward RG, Wilkie M, White T, Grubb A, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995; 47: 312–318.
- 102) Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in pediatric population. *Clin Chem.* 1998; 44: 1334–1338.
- 103) Risch L, Blumberg A, Huber AR. Assessment of function renal in renal transplant patients using cystatin C. A comparison to other renal function markers and estimates. *Ren Fail.* 2001; 23: 439–448.
- 104) Le Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin Chem.* 1999; 45: 2243–2249.
- 105) Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37: 389–395
- 106) Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 49–59
- 107) Palsdottir A, Abrahamson M, Thorsteinsson L, Arnason A, Olafsson I, Grubb A, Jensson O. Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. *Lancet* 1988; 2: 603-604.
- 108) Ghiso J, Pons –Estel B, Frangione B. Hereditary cerebral amyloid angiopathy: the amyloid fibrils contain a protein which is a variant of cystatin C, an inhibitor of lysosomal cysteine proteases. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986; 136(2): 548-54.
- 109) Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta.* 2000; 300: 83-95.
- 110) Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D, and beta 2 –mikroglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand.* 1985; 218(5): 499-503.

- 111) Gökkuşu CA, Özden TA, Gül H, Yıldız A. Relationship between plasma cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Bioc*, 2004; 37: 94-97.
- 112) Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta*, 2002; 323: 121-128.
- 113) Grubb A, Abrahamson M, Olafsson I, Trojnar J, Kasprzykowska R, Kasprzykowski F, Grzonka Z. Synthesis of cysteine proteinase inhibitors structurally based on the proteinase-interacting N-terminal region of human cystatin C. *Biol Chem Hoppe Seyler*, 1990; 371: 137-44.
- 114) Abdella N, Mojiminiyi OA, Akanji AO. Homocysteine and endogenous markers of renal function in type 2 diabetic patients without coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000; 50(3):177-85.
- 115) Newman D. More on cystatin C. *Clin Chem*. 1999; 45: 718-719.
- 116) Bokenkamp A, Vijk J, Lentze M. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and  $\beta$ 2-mikroglobulin concentrations. *Clin Chem*, 2002; 1123-1126.
- 117) Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int Supp*, 1994; 47: 20-22.
- 118) Mussab M, Ruzzante N, varognolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human Cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(11): 859-65
- 119) Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C, serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem* 1999; 45(10): 1866-8
- 120) Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1855–1862
- 121) Rainer P.: Low-Molecular Weight Proteins as Markers for GFR. *Clin. Chemistry*, 2001; 47: 346-52
- 122) Erik J., Uhlmann Karl G.H.: Reference intervals for plasma cystatin in Healthy Volunteers and Renal Patients as Measured by the Dade Bering B N II system and Correlation with creatinine. *Clin. Chem.*, 1992; 3: 1933-55
- 123) Human cystatin C. Erişim: ([http://www.hytest.fi/high-lights\\_22.php](http://www.hytest.fi/high-lights_22.php)). Erişim Tarihi: 2005.
- 124) Mares J, Stejskal D, Vavrovskova J, Urbáněka K, Herziga R, Hluštík P. Use of Cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pub Fac Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003; 147(2): 177-180
- 125) Borregaard N, Cowland JB. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein. *Biometals*. 2006; 19(2): 211-5.
- 126) Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(2): 407-13.
- 127) Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006; 15(4): 442-9.
- 128) Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2151-7.
- 129) Nielsan BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel disease. *GUT* 1996; 38: 414-20.

- 130) Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* 2000; 482: 298-307.
- 131) Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early Diagnosis of Acute Kidney Injury: The Promise of Novel Biomarkers. *Blood Purif* 2009; 28: 165-74.
- 132) Parikh CR, Garg AX. Testing new biomarkers for acute kidney injury: association, prediction, and intervention. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(6): 987-9.
- 133) Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 4: 2534-43.
- 134) Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol.* 2004; 24: 307-15.
- 135) Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 3073-82.
- 136) Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest.* 2005; 115: 610-21.
- 137) Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365: 1231-8.
- 138) Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2006; 105: 485-91.
- 139) Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 856-63.
- 140) Schaub S, Mayr M, Hönger G, Bestland J, Steiger J, Regeniter A, et al. Detection of subclinical tubular injury after renal transplantation: comparison of urine protein analysis with allograft histopathology. *Transplantation.* 2007; 84: 104-12.
- 141) Hirsch R, Dent C, Pfriend H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, Dastrala S, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(12): 2089-95.
- 142) Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.* 2010; 36(3): 444-51.
- 143) Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(11): 3349-54.
- 144) Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Fazio MR, Nicocia G, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res.* 2009; 32(2): 91-8.
- 145) Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(2): 337-44.
- 146) Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Kozminski P, Mysliwiec M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dialyzed patients is related to residual renal function, type of renal replacement therapy and inflammation. *Kidney Blood Press Res.* 2009; 32(6): 464-9.

- 147) Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra S.K. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer *Biochimica et Biophysica Acta* 2012; 1826: 129–169
- 148) Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
- 149) Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346(16): 1221-1231.
- 150) Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2004; 24: 3-20.
- 151) Desplaces A, Choppin J, Vogel G. The effects of silymarin on experimental phalloidine poisoning. *Arzneimittelforschung* 1975; 25: 89-96.
- 152) Hruby K, Csomos G, Fuhrmann M, Thaler H. Chemotherapy of *Amanita phalloides* poisoning with intravenous silibinin. *Hum Toxicol* 1983; 2: 183-195.
- 153) Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373–9
- 154) Byrne CD., Targher G. “NAFLD: a multisystem disease”, *journal of hepatology* 2015; 62(1): 47-64
- 155) Çelebi S, Atasever H, Mengüçük D, Açıık Y, Bahçecioğlu H. Elazığ kent toplumunda nonkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri. *Akademi Gastroenteroloji Dergisi* 2006; 5(1): 41-6.
- 156) Akbar DH, Kawther AH. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: what we know and what we don't know. *Med Sci Monit* 2006; 12(1): 23-6.
- 157) Cortez-Pinto H, Camilo ME. Non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Practice Clinical Gastroenterology* 2004; 18: 1089-104.
- 158) Tankurt E. Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Aktüel Tıp Dergisi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Özel Sayısı* Ed: Göksoy E. 2005; 20.
- 159) De la Maza MP, Hirsch S, Petermann M, et al. Changes in microsomal activity in alcoholism and obesity. *Alcohol Clin Res* 2000; 24: 605-10.
- 160) Sabeel AI, Kurkus J, Lindholm T. Intensive hemodialysis and hemoperfusion treatment of *Amanita* mushroom poisoning. *Mycopathologia* 1995; 131: 107-114.
- 161) Buzzelli G, Moscarella S, Giusti A, et al. A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (1dB 1016) in chronic active hepatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 456-460.
- 162) González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martínez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers Creactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60(6): 802-9.
- 163) Sakurai M, Takamura T, Ota T, Ando H, Akahori H, Kaji K, Sasaki M, Nakanuma Y, Miura K, Kaneko S. Liver steatosis, but not fibrosis, is associated with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2007; 42(4): 312-7.
- 164) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50(8): 1844-50.
- 165) Pinto H.C., Camilo M.E, Baptista A., De Oliveira A.G., De Moura M.C..Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clinical Nutrition* 1999; 18: 353-358
- 166) Altunkeser A., Kacar M., Demirbaş B., Özkaya M.:Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Safra Kesesi Taşı ve Hepatosteatoz Sıklığı. *Türkiye Klinikleri* 2004; 15: 1
- 167) Brzin J., Popovic T., Turk V.: Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases, *Biochem. Biophys. Res Comm.* 1984; 118(1), 103-9

- 168) Bökenkamp A., Domanetzki M., Zinck R., Schumann G., Byrd D., Brodehl J.: Cystatin C - A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height, *Pediatrics*, 1998; 101(5): 875-80
- 169) Vinge E, Lindergrand B., Nilsson-Ehle P., Grupp A.: Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults, *Scand. J. Clin.Lab. Invest*, 1999; 59: 587-92
- 170) Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(3): 595-605.
- 171) Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P Differential gene expression following early renal ischemia-reperfusion. *Kidney Int* 2003; 63: 1714–1724.
- 172) Lebkowska U, Malyszko J, Lebkowska A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study. *Transplant Proc*. 2009; 41: 154-7.
- 173) Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, et al. NGAL is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2007; 11: 84.
- 174) Çiçek B, Oguz D, Erden E, Sahin T. Nonalcoholic steatohepatite histolojik hasarı öngöründe klinik ve laboratuvarın yeri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2002; 1(1): 1-7.
- 175) Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J am Nephrol*. 2005; 16(7): 2134-40
- 176) Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T ve ark. A population-based survey of chronic renal disease in Turkey-the credit study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(6): 1862-71
- 177) Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014; 11(7): 1001

