



**T.C. FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DIYABETİK VE OBEZ OLMAYAN HASTALARDA LEPTİN,  
REZİSTİN, ADİPONEKTİN VE RBP-4 DÜZEYLERİNİN ALKOL  
DIŞI KARACİĞER YAĞLANMASI İLE İLİŐKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR.MUSTAFA İKİZEK**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR. CANSEL TÜRKEY**

**ANKARA**

**2011**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanı hocam, Fatih Üniversitesi İç Hastalıkları ABD Başkanı Prof. Dr. Cansel Türkay'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren hocalarım Prof.Dr. Dinçer Fırat, Prof.Dr. Osman Kaftan, Prof.Dr. Ali Koşar, Prof.Dr. Hamide Kart Köseoğlu, Prof. Dr. Ali Akçay'a, Doç. Dr. Feridun Karakurt, Doç.Dr. Özlem Şahin Balçık ve Yrd.Doç.Dr. Işıl Nadir'e

Uzmanlık eğitimim boyunca her daim beni destekleyen asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, desteklerini her zaman yanı başımda hissettiğim aileme,

Hayatımın her anında varlıkları, destekleri ve sevgileri ile yolumu aydınlatan sevgili eşim İlknur Şengül İkizek, kızım İclal Eymen ve oğlum Bekir Sami 'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa İkizek

Eylül 2011

Ankara

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** ADKY karaciğerin basit yağlanmasından fibrozise ve siroza ileleyebilen bir hastalıktır. ADKY/ADSH ile birlikte insülin rezistansı, obezite, hiperlipidemi ve diyabetin sık görülmesi ve bu vakaların giderek artması konuya duyulan ilginin artmasına neden olmuştur. ADKY patogenezinde adipokinlerin çeşitli rolleri vardır. Leptinin karaciğer fibrozisi için esansiyel bir mediyatör olduğuna inanılmaktadır. Adiponektin adipositlerden salgılanan ve anti-inflamatuvar etkinlikte bir adipokindir. Rezistinin major hedef organı karaciğerdir ve karaciğerde insülin direncine neden olur. RBP4 düzeylerinin ADKY gelişiminde bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda ADKY olan obez ve diyabetik olmayan bireylerde adiponektin, rezistin, leptin, RBP-4'ün rollerini araştırmak istedik.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya yaşları 25 - 72 arasında değişen Ultrasonografi ile karaciğerde yağlanma tespit edilen 56'sı vaka, karaciğer normal olan 25'i kontrol toplam 81 vaka dahil edildi. Gruplar obez ve diyabetik olmayan vakalardan seçildi. USG ile karaciğer yağlanması derecelendirildi. Tüm vakaların KCFT, lipid profilleri, HOMA –IR çalışıldı. 18 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopili hastalar gruplarına göre evrelendirildi. Adiponektin, rezistin, leptin ve RBP-4 parametreleri tüm vakalara çalışıldı. Biyopsi evresine göre bu parametrelerin ortalamaları alındı.

**BULGULAR:** Bel çevresi, VKİ, ALT, AST, GGT ve HOMA-IR karaciğerde yağlanması olan grupta kontrollere göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Lipid profilleri her iki grupta benzerdi. Değerler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi. Adiponektin, rezistin, leptin ve RBP-4'ün ortalamaları alınarak biyopsi evresine göre karşılaştırıldı. Leptin ve rezistin ortalamaları biyopsi evresi ile ilişkili bulunmadı. HOMA-IR ile biyopsi evresi arasında pozitif korelasyon, adiponektin ve RBP-4 ortalamaları arasında negatif korelasyon görüldü.

**SONUÇLAR VE ÖNERİLER:** Obez ve diyabetik olmayan bireyler de karaciğer yağlanması ve steatohepatit riski altında olabilirler. Adipokinler patogeneizde ve ileride erken evrede steohepatitin tespit edilebilmesinde önemi giderek artmaktadır. Bu amaçla daha geniş biyopsili vakaların olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması, Alkol Dışı steatohepatit, Rezistin, Adiponektin, Leptin, RBP-4

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION :** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a condition which could be progressed from simple fatty liver to liver fibrosis. Increasing cases of NAFLD, NASH and also acquaintance with diabetes, hyperlipidemia, obesity and insulin resistance have made it an eye-catching subject. Roles of adipokines in pathogenesis of NASH were especially studied in obese and diabetic patients. Leptin is an essential mediator of liver fibrosis and adiponectin is an adipocyte secreted adipokines which has an anti-inflammatory activity and decreased levels have been detected in patients with NASH. Major target organ of the resistin is liver and causes insulin resistance. It was shown in previous studies that the level of RBP-4 was an independent marker of NAFLD development. In our study we investigated the roles of adiponectin, leptin, resistin and RBP-4 in NAFLD in non-obese and non diabetic individuals.

**MATERIAL AND METHOD:** Twenty five to seventy six years old and ultrasonography identified 56 fatty liver patients and 25 controls totally 81 cases were enrolled the study. All patient's liver function tests, lipid profiles, HOMA-IR, ultrasaundography, adiponectin, leptin, resistine and RBP-4 levels were performed and 18 patients underwent liver biopsy. Groups of patients were staged according to biopsies. Mean levels of adiponectin, resistin, leptin was compared according to biopsy stage.

**RESULTS:** Waist circumference, body mass index, ALT, AST, GGT and HOMA-IR were higher in liver steatosis group compared with controls and were considered statistically significant. Lipid profiles were similar in both groups. According to adiponectin, resistin, leptin and RBP-4 levels there was no significant difference between groups. The mean leptin and resistin level was not associated with the stage of biopsy. Positive correlation biopsy stage with HOMA-IR and a negative correlation between biopsy stage and adiponectin and RBP-4 levels were detected.

**CONCLUSION:** Non obese and non diabetic individuals may be at risk of fatty liver and steatohepatitis. Adipokines were biomarkers which have the important functions in the pathogenesis of steatohepatitis. It could be used in the future for early detection of

steatohepatitis. More bigger and biopsy basis further studies are need to investigate the pathogenesis NASH and NAFLD.

**KEY WORDS:** Non-Alcohol Fatty Liver Disease, Non-Alcoholic Steatohepatitis, Resistin, Adiponectin, Leptin, RBP-4

# İÇİNDEKİLER

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| 1. Önsöz.....                    | i   |
| 2. Özet .....                    | ii  |
| 3. İngilizce Özet(Abstract)..... | iii |
| 4. İçindekiler.....              | iv  |
| 5. Kısaltmalar .....             | v   |
| 6. Şekiller .....                | vi  |
| 7. Tablolar .....                | vii |
| 8. Giriş Ve Amaç .....           | 1   |
| 9. Genel Bilgiler.....           | 3   |
| 10. Yöntem Ve Gereç .....        | 21  |
| 11. Bulgular .....               | 27  |
| 12. Tartışma Ve Sonuçlar .....   | 30  |
| 13. Kaynaklar .....              | 36  |

## KISALTMALAR

|          |  |
|----------|--|
| ADKY     | :Alkol dışı karaciğer yağlanması                   |
| ADSH     | :Alkol dışı steatohepatit                          |
| AKş      | :Açlık kan şekeri                                  |
| ALT      | :Alanin aminotransferaz                            |
| ALP      | :Alkalen fosfataz                                  |
| AST      | :Aspartat aminotransferaz                          |
| ChREBP   | :“Carbonhidrat responsive element binding protein” |
| CCL4     | :Carbon tetra klorid                               |
| HDL      | :Yüksek dansiteli lipoprotein                      |
| HSCs     | :Hepatik stellat hücre markeri                     |
| HNE      | :Hidroksinonenal                                   |
| GGT      | :Gamma glutamil transferaz                         |
| LDL      | :Düşük dansiteli lipoprotein                       |
| NAC      | :N-asetil sistein                                  |
| NEFA     | :Esterifiye edilmemiş yağ asidi                    |
| NF-Kb    | :Nükleer faktör kapa B                             |
| MDA      | :Malondialdehit                                    |
| OGTT     | :Oral glukoz tolerans testi                        |
| ROS      | :Reaktif oksijen radikalleri                       |
| SYA      | :Serbest yağ asiti                                 |
| SERBP-I  | :Sterol bağlayan düzenleyici protein               |
| TG       | :Trigliserit                                       |
| TGF β1   | :Transforming büyüme faktör beta-1                 |
| TNF-alfa | :Tümör nekrozis faktör-alfa                        |
| UDCA     | :Ursodeoksikolik asit                              |
| VKi      | :Vücut kitle indeksi                               |
| RBP-4    | :Retinol bağlayıcı protein-4                       |

## ŞEKİLLER

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1 ADKY Patogenezinde Çoklu Vuru Hipotezi.....  | 7  |
| Şekil 2 Karaciğerde Lipid Hemostazı.....   | 8  |
| Şekil 3 ADKY, ADSH ve Siroz Gelişimi .....   | 9  |
| Şekil 4 ADKY 'da Yağ Asidi Metabolizması.....  | 10 |
| Şekil 5 Obezitenin Adiponektin İnsülin<br>Rezistansı ve Yağlı Karaciğer Üzerindeki Etkisi..... | 12 |



## TABLULAR

|  |    |
|--|----|
| Tablo 1 ADKY'nin Primer Nedenleri .....  | 4  |
| Tablo 2 ADKY'nin Daha Nadir Görülen Sekonder Nedenleri.....                          | 6  |
| Tablo 3 Adipokinlerin ADKY'daki Farklı Rollerini.....                                | 14 |
| Tablo 4 ADKY 'da Fibrozise Gidişteki Risk Faktörleri.....                            | 15 |
| Tablo 5 Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri.....                                  | 21 |
| Tablo 6 Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....                               | 22 |
| Tablo 7 USG İncelemeye Göre Karaciğer Yağlanması Sınıflaması.....                    | 23 |
| Tablo 8 Karaciğerde Brunt Sınıflaması.....   | 25 |
| Tablo 9 Vakaların Gruplara Göre Genel Özelliklerinin Dağılımı.....                   | 27 |
| Tablo 10 Adipokinlerin Gruplar Karşılaştırılması.....                                | 28 |
| Tablo 11 Adipokinlerin Fibrozisin Evresi ile Karşılaştırılması.....                  | 28 |
| Tablo 12 Yaşlara göre ADKY 'nın dağılımı.....  | 29 |
| Tablo 13 ADKY 'da Adiponektin ve HOMA-IR'nin<br>ROC curve ile değerlendirilmesi..... | 29 |

## 1.GİRİŞ

Alkol dışı karaciğer yağlanması (ADKY) anlamlı alkol kullanım hikâyesi olmayan hastalarda, alkole bağlı karaciğer hastalığında gözlenen morfolojik özelliklerle karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan kişilerde altta yatan gösterilebilmiş bir karaciğer hastalığı (viral hepatit, alkol, kalıtsal karaciğer hastalıkları, ilaçlar gibi) yok ise %90'ında ADKY'nın sorumlu olduğu bildirilmiştir [1].

Alkol dışı karaciğer yağlanması tüm toplumun %17-33'nü etkilemektedir. Basit karaciğer yağlanmasından steatohepatit (ADSH)'e hatta siroza ilerleyebilen geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır. ADSH'li hastaların tüm hayatları boyunca %20'sinde siroz geliştiği gösterilmiştir [2]. ADKY'in maligniteye ilerleyebildiğini gösteren literatürlerin son yıllarda yayınlanması ile önemi giderek artmıştır [3].

Alkol dışı karaciğer yağlanması için en önemli risk faktörü obezitedir. Aşırı kilolu kişilerin (VKİ>30) %60-90'ında yağlı karaciğer hastalığı görülmektedir [4]. Bu nedenle ADKY, toplumda yaygın olarak görülen, insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik sendromun öğelerinden biri olarak kabul edilmektedir [3]. Diyabetiklerde %75 [5], obez erkeklerde %30 obez bayanlarda %40 oranlarında karaciğerde yağlanma tespit eden çalışmalar vardır [6]. Obezite ve diyabet vakalarındaki artışa paralel olarak, ADKY kronik karaciğer hastalığının en temel sebeplerinden biri olarak toplumda önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir [7].

İnsülin direnci, oksidatif stres ve inflamatuvar sürecin ADKY patogenezinde ve ilerlemesinde anahtar rol oynadıkları düşünülmektedir [8]. Obezlerde, adipoz dokudan salgılanan adipokinlerin (leptin, adiponektin, rezistin, RBP-4, IL-6, TNF- $\alpha$ , Visfatin.. gibi) karaciğer üzerinde, düşük dereceli inflamasyon oluşturduğunun farkına varılmıştır [9]. Leptin başlangıç olarak insülin direnci oluşumuna ve yağlanmaya katkı sağlar. Karaciğer fibrozisi için esansiyel bir mediyatör olduğuna inanılmaktadır [10]. Adiponektin artan yağ kütlesiyle düşmektedir. Bu durum insülin direncine, iskelet kası ve karaciğer gibi insülin bağımlı dokularda metabolik sonuçlara neden olur [11]. Yeni keşfedilen rezistinin major hedef organı karaciğerdir ve karaciğerde insülin direncine neden olur [12, 13]. Son 10 yılda adipoz doku, metabolik ürünleri olan adipokinlerin lokal periferel ve santral etkilerinin farkına varılmasından sonra, enerji homeostazında anahtar rol oynayan önemli bir endokrin organ olarak tanımlanmıştır [10]. Adipokinler

ADKY'dan ADSH'e geçiş sürecinde patogeneizde ve kliniğin ciddiyetinde anahtar rol oynamaktadır. Karaciğer hasarının temelinde hepatositlerde adipokinlerin üretilip salınması da vardır. ADSH patogenezinde karaciğerdeki yağ birikimi sonucunda nekro-inflamasyon ve fibrozis oluştuğu bu durumun multiple adımlarla meydana geldiği patogenezin önemli basamaklarında adipokinlerin rolleri olduğu düşüncesi kuvvetlenmiştir [14, 15].

ADKY'dan ADSH'e ilerleme sürecini gösterebilen biyopsi dışında non invaziv başka yöntem yoktur. ADKY'ın patogenezinde önemli rolü olan adipokinlerin nekroinflamasyon sürecinin erken belirteçleri olabileceği ile ilgili son yıllarda yoğun çalışmalar yapılmıştır. Biz alışmamızda diyabet ve obezitesi olmayan ancak karaciğerde yağlanması olanlarda, adipokinlerin patogeneiz ve inflamasyondaki rollerini araştırmayı amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması Tanımı**

Basit yağlanmadan ADSH ya da siroza kadar ilerleyebilen geniş spektrumlu bir hastalıktır. İlk olarak 1980'lerde bariatrik ameliyat öncesi ya da sonrası biyopsi yapılan obez hastalarda karaciğer yağlanması dökümanite edilmiştir [3]. Ludwig tarafından ilk olarak ADSH terimi kullanılmış ve anlamlı alkol tüketimi olmayan 20 hastalık bir seride steatoz, inflamatuvar infiltratlar, mallory cisimcikleri, fibrozis ve siroz gibi histolojik değişiklikler olarak tanımlanmıştır [1]. ADKY anlamlı alkol kullanım hikâyesi olmayan (erkeklerde 30 gr/gün 'ün, kadınlarda 20 gr/gün 'ün altında) hastalarda, alkole bağlı karaciğer hastalığında gözlenen morfolojik özelliklerle karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Alkol dışı karaciğer yağlanmasının altta yatan gösterilebilmiş bir karaciğer hastalığı olmayan (viral hepatit, alkol, kalıtsal karaciğer hastalıkları, ilaçlar gibi) hastalardaki karaciğer fonksiyon testlerindeki bozuklukların %90'ından sorumlu olduğu bildirilmiştir [16]. ADSH gelişen hastaların %20'ye yakınında hayatlarının bir döneminde siroz gelişmesinden dolayı son yıllarda önemi giderek artmıştır [2].

#### **2.1.1 Epidemiyoloji**

ADKY tüm popülasyonun %17-33 etkilemektedir [17]. Amerika'da anormal karaciğer fonksiyon testlerine neden olan en yaygın karaciğer hastalığıdır [18]. Japonya verilerine göre ADKY prevalansı %14 tür [19]. ADKY batılı sanayileşmiş toplumların %20-%40 'ını etkileyen en yaygın karaciğer hastalığıdır. Bu oran Çin, Kore, Japonya, Hindistan gibi Asya ülkelerinde %12-24 dür. Bunun sonucu olarak ADKY'nın sarı ırkta artmakta olduğu bildirilmektedir [20]. Genel olarak kadın ve erkeklerde eşit olarak görülürken [21], morbid obez Asyalı erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü iddia edilmektedir [22, 23]. Ayrıca Afrika kökenli Amerikalılarda beyaz ırkla karşılaştırıldığında ADKY ve kriptojenik siroz prevalansı daha düşük bulunmuştur [24, 25]. Bu epidemiyolojik farklılıkların nedeni olarak daha çok kalıtsal biyolojik farklılıklar suçlanmaktadır. Stepanova ve arkadaşları ADKY 'lı Kafkas ve Afrika kökenli Amerikalılarda, ırklar arasında hepatik gen ekspresyonundaki genetik farklılığı göstermiştir [26].

### 2.1.2 Etiyoloji

Alkol dışı karaciğer yağlanması pek çok klinik durumla birlikte yer alabilir ve daha da önemlisi etyolojide pek çok faktör bulunabilir. Bu nedenle karışıklıkları önlemek için nedenler primer ve sekonder olarak Tablo 1,2 'de gösterilmiştir [27].

**Tablo 1. ADKY'nin Primer Nedenleri**

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Metabolik sendrom</li><li>• Obezite</li><li>• Tip 2 Diyabet varlığı ve/veya aile öyküsü</li><li>• Glukoz intoleransı</li><li>• Hipertrigliseridemi</li><li>• Hiperkolesterolemi</li><li>• HDL- kolesterol düzeyleri düşüklüğü</li><li>• Leptin düşüklüğü veya direnci</li></ul> |
|---|

Metabolik sendrom öğeleri ve ADKY arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda inandırıcı deliller vardır. Metabolik sendromun tüm kriterlerine uygun olan hastalardan elde edilen karaciğer doku örneklerinde çok daha fazla histolojik paterne rastlanmaktadır [28]. ADKY metabolik sendromun bir komponenti olarak kabul görmektedir. Bunun sonucu olarak santral obezite, insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetin artması ile beraber ADKY insidansının artmış olduğu düşünülmektedir [29]. Japonyada yapılmış bir çalışma ile gösterildiği gibi insülin rezistansı ile ilişkili olan santral obezite Asyalı ırkta Kafkas ırkına göre daha önemli bir risk faktörü sayılabilir [30]. Alkol dışı karaciğer yağlanması için en önemli risk faktörü obezitedir. Aşırı kilolu kişilerin (VKİ>30) %60-90'ında yağlı karaciğer hastalığı görülmektedir [4]. Ulusal sağlık ve beslenme araştırma çalışmasında alkol dışı karaciğer yağlanması obez erkeklerde %30 obez bayanlarda %40 oranında saptanmıştır [31]. Özellikle santral obezite ADKY gelişimi açısından VKİ ile tanımlanmış olan obeziteden daha önemli olabilmektedir [32].

Suzuki ve arkadaşlarının ilginç olarak yağlanmanın lokalizasyonu ve hastalık arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında histolojik olarak doğrulanmış 483 hastada fibrozisi göstermesi açısından periferik adipozite (kol ve kalça), santral adipoziteden (bel çevresi) daha değerli bulunmuştur [33]. Colicchio ve ark. 187 diyabetik olmayan obez hasta üzerinde yaptıkları çalışmada VKİ 40'ın üzerinde olan hastaların hepsinde ultrason ile karaciğerde yağlanma tespit edilmiş ve bu yağlanmanın insülin direnci ve serum ferritin düzeyleri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [34]. Angulo ve ark.'nın yaptığı çalışmada karaciğeri yağlı olan hastaların büyük bir çoğunluğu obez ve/veya diyabetik olup, obezitenin ileri düzey fibrozis için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [35, 36].

İnsülin direnci, hücrenin insüline yeterli cevap verememesi sonucu hiperinsülinemi ile karakterizedir ve ADKY için bağımsız risk faktörüdür [37, 38]. Comert ve ark. obez ve diyabetik olmayan ADKY olan hastalarda ciddi insülin direnci tespit etmişlerdir. Tip 2 Diyabet ABD'de son 20 yılda %20 artmıştır, bu artış fazla kilo ve yağlı karaciğerdeki artışa paraleldir [39]. Diyabetiklerde %75'lere varan ADKY prevalansı vardır [5]. Obezite ve steatozdan bağımsız olarak diyabet steatohepatit riskini 2-6 kat arttırmaktadır. DM, fibrozisin ilerlemesinde yüksek oranda güçlü, bağımsız bir risk faktörüdür [16]. Kriptojenik karaciğer sirozu vakalarında %60-80 glukoz intoleransı ve %10-30 diyabet saptanmıştır [40].

Ulusal sağlık ve beslenme araştırması çalışması (NHANES-III) sonuçlarına göre yaş, VKİ, diyabet ve cinsiyet faktörleri açısından benzer olan ancak trigliserid düzeyi >200 mg/dl olan bireylerde 3 kat artmış ADKY prevalansı vardır. Hiperkolesterolemiden daha çok metabolik sendromlu hastalarda gördüğümüz yüksek trigliserid ve HDL varlığı olan bireylerde ADKY 'sı dikkat çekicidir. ADKY'da insülin direncinin bulunduğu, bunun ADSH hastalarında belirgin olduğu gösterilmiştir [41].

Yağ dokusu ile ilişkili iki hormon, Leptin ve Adiponektin obezitede önemli rol oynar. Leptin besin alımını ve enerji dengesini kontrol eder. Hayvan modellerinde non adipoz dokuda yağ birikimini önlediği gösterilmiştir [42]. Fazla kilolu yağlı karaciğeri bulunan, neredeyse bütün hayvan modellerinde insülin direncinin ifadesi olarak hiperinsülinizm ve hiperglisemi TNF-alfa'nın aşırı artışı, leptin eksikliği ile kombine olarak bulunmaktadır [43]. Ancak insanlarda obezite, ADKY, ADSH ve alkolik sirozda leptinin arttığı, etkisine karşı direnç geliştiği bilinmektedir [44]. Obezitede yağ dokusundan salgılanan TNF-alfa, rezistin, leptin ve serbest yağ asitleri, periferdeki

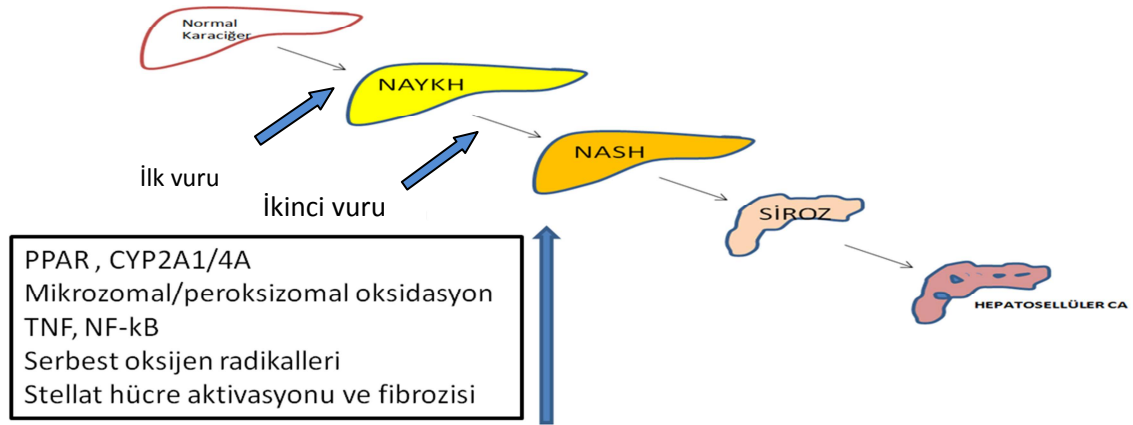
insülin direncinden sorumlu temel aracı moleküllerdir [40]. Konjenital obezite sendromlarında düşük leptin düzeyi ve yağlanma izlenmiştir [45].

**Tablo 2. ADKY'nin Sekonder Nedenleri**

| <b>İlaçlar</b>   | <b>Genetik ve Metabolik Hastalıklar</b>  | <b>Sistemik Hastalıklar</b>   |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steroidler</li> <li>• Sentetik östrojen</li> <li>• Aspirin</li> <li>• Amiodaron</li> <li>• Perheksilin</li> <li>• Kalsiyum kanal blokörleri</li> <li>• Tetrasiklin</li> <li>• Tamoksifen</li> <li>• Methotreksat</li> <li>• Bleomisin</li> <li>• L-asparaginaz</li> <li>• Warfarin</li> <li>• Klorokin</li> <li>• Antiviral ilaçlar</li> <li>• Valproik asit</li> <li>• Kokain alışkanlığı</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abeta-hipobetalipoprotei nemi</li> <li>• Ailesel Hipobetalipoprotei nemi</li> <li>• Wilson hastalığı</li> <li>• Tip I Glikojen depo hastalığı</li> <li>• Galaktozemi</li> <li>• Tirozinemi</li> <li>• Fruktöz intoleransı</li> <li>• Sistinüri</li> <li>• Sandhoff hastalığı</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaşeksi</li> <li>• Isı çarpması</li> <li>• İnflamatuvar barsak hast.</li> <li>• Weber-Christian hast.</li> <li>• Kistik fibrozis</li> <li>• HBV,HCV</li> </ul>   |
| <b>Cerrahi ilişkili nedenler</b>   | <b>Gıda ilişkili</b>   | <b>Diğer</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aşırı ince barsak rezeksiyonu</li> <li>• Gastropleksi</li> <li>• Jejunuileal by-pass</li> <li>• Biliopankreatik diversiyon</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TPN</li> <li>• Protein kalori malnütrisyonu</li> <li>• Schwachman sendromu</li> <li>• Açlık, bulimia</li> <li>• Çöliak hastalığı</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatik iskemi</li> <li>• İnce barsak divertikülozisi ve bakteriyel aşırı çoğalma</li> <li>• Gebeliğin akut yağlı karaciğeri</li> <li>• Hızlı kilo verme</li> <li>• Demir depolama bozuklukları</li> <li>• Çevresel toksinler (fosfor,organik çözücüler,dimethylformamide, toksik yağ sendromu, mantarlar)</li> <li>• Bacillus cereus toksini</li> </ul> |

### 2.1.3 Patogenez

ADKY'nin patogenezinde ve ilerlemesinde insülin direnci, oksidatif stres, inflamatuvar sitokinlerin önemli rolleri olduğuna inanılmaktadır. Çoklu-vuruş hipotezi ADKY patogenezini açıklamakta kullanılmaktadır [46].(şekil 1)



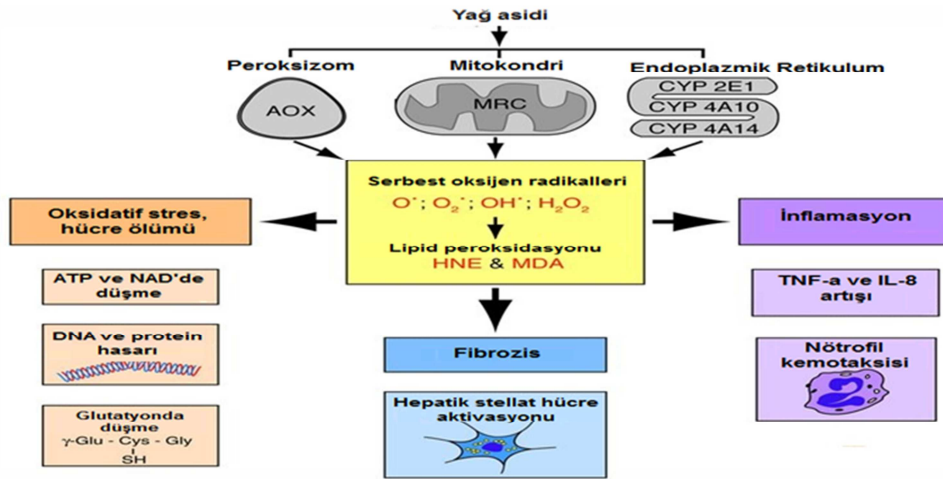
Şekil 1. ADKY Patogenezinde Çoklu Vuru Hipotezi

İnsülinin ana etkisi hücre yüzeyinde glikoz transport ekspresyonunu düzenleyerek hücreler tarafından glikozun alınmasını sağlamaktır. Ayrıca adipoz dokuda lipogenezi indüklerken lipolizin de inhibisyonuna neden olur [47]. İnsülin direnci ilk vuruyu başlatır. İnsülin direnci ortaya çıktığında adipositler ve kaslar okside lipidleri tercih etmeye başlarlar ve bu da serbest yağ asitlerinin salınımı ile sonuçlanır. Kaslardan ve adipozitlerden salınan serbest yağ asitleri karaciğerde ya trigliseritlerle birleşirler ya da mitokondride preoksidomlarda ya da mikrozomlarda oksidasyona uğrarlar. Oksidasyon son ürünleri karaciğer zadenmesine ve fibroze yol açabilecek zararlı ürünlerdir [2]. İnsülin direnci visseral yağlarda lipolizde defekte yol açar, hiperinsülinemi ise karaciğerden serbest yağ asidi salgılanmasını artırır ve apolipoprotein B-100 sentezini azaltır. Karaciğer tarafından absorbe edilen serbest yağ asitleri artar bu da yağlanma ile sonuçlanır (ilk vuru) [48].

İkinci vuru oksidatif stres olduğu ve reaktif oksijen radikallerinin (ROS) kaynağı olarak da hepatosit parankim hücreleri, karaciğerdeki kronik inflamatuvar hücreler ve özellikle obezlerde yağ dokusu içine infiltre olmuş makrofajlardır. ROS lipid peroksidasyonu, sitokin indüksiyonu ve FAS ligand indüksiyonu gibi üç ana mekanizma

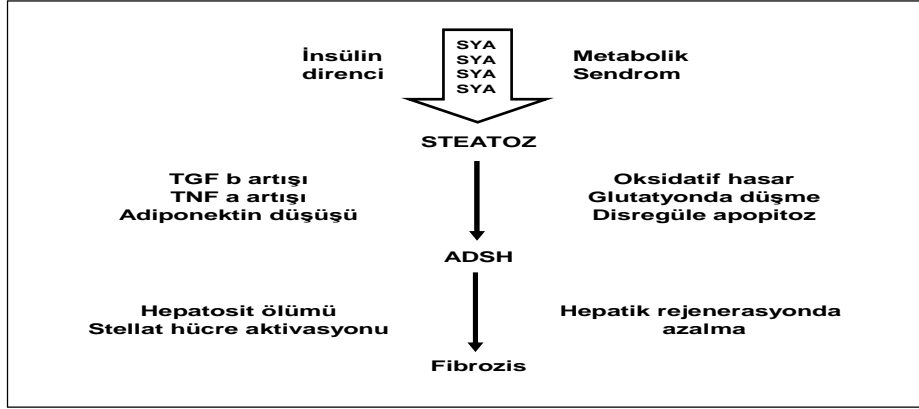


ile yağlanmadan steatohepatite ve fibroze progresyonu sağlar [49, 50]. Lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres, karaciğer stellat hücrelerin aktivasyonuna, bunun sonucunda mezenkimal hücrelerden proinflamatuvar sitokin olan TGF- $\beta$  üretiminde artışa, fibrozis oluşturan hidroksinonenal (HNE), malondialdehit (MDA) üretiminde artmaya neden olurlar [51]. Oksidatif stresin nükleer faktör kapa B (NF-kB) yoluyla TNF-alfa, TGF- $\beta$ , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinleri de arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca hepatositlerde artan esterifiye edilmemiş yağ asitleri (NEFA) düzeyleri de NF-kB proinflamatuvar yolağını aktive eder [52]. NF-kB yolağı dışında karaciğere özgü makrofajlar olan Kupfer hücreleri de inflamatuvar sitokinlerin bir diğer kaynağıdır [53]. Karaciğerdeki lipid hemostazı şekil 2 'de özetlenmiştir [54].



**Şekil 2. Karaciğerde Lipid Hemostazı**

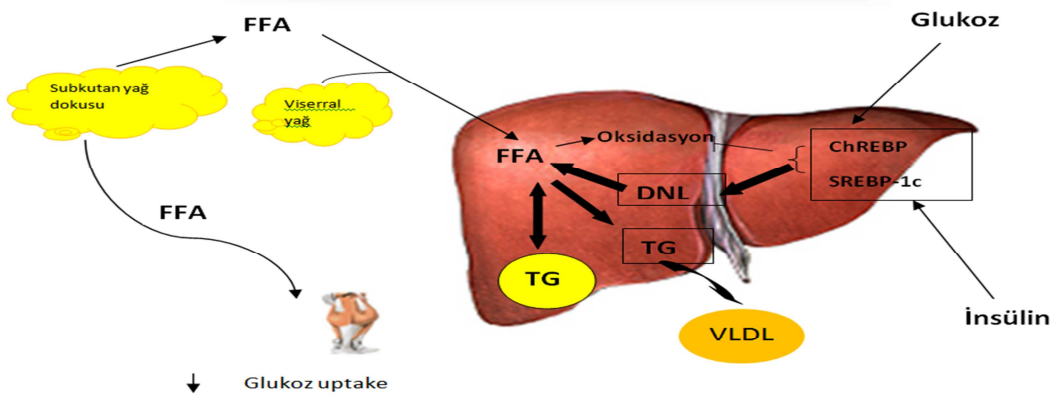
Yağ dokusu günümüzde metabolik olarak aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusu TNF-alfa, IL-6 ve IL-8 gibi pek çok pro-inflamatuvar sitokin salınımından da sorumludur. Proinflamatuvar sitokinlerin artımına bağlı olarak sistemik ve hepatik insülin direncindeki artış, insülin sinyalizasyonunda bozulmaya, hücre hasarına, nötrofil kemotaksisine, hepatik stellat hücre aktivasyonuna ve apoptoza neden olurlar [55]. Şekil 3'de ADKY patogenezi özetlenmektedir.



TG F beta: Transforming Growth Faktör beta, TNF alfa: tümör-nekrosis faktör alfa, SYA: serbest yağ asidi

**Şekil 3. ADKY, ADSH ve Siroz Gelişimi:** Bu modelde bozulmuş serbest yağ asidi metabolizması (ilk vuru) karaciğerde lipid depolanmasına yol açar. Sonrasında inflamatuvar medyatörler, serbest oksijen radikalleri ve bozulmuş apoptotik mekanizmalar diğer vuruları oluşturur ve inflamasyona yol açar. Stellat hücrelerin aktivasyonu ise fibrozis ile sonuçlanır [56].

ADKY’li obez kişilerde yağ dokusundan salınan serbest yağ asidi miktarının artması karaciğer ve iskelet kasına ulaşan serbest yağ asidinin artmasına neden olur, bu da karaciğer ve iskelet kasında yağ asidi alımında artmayla sonuçlanır. ADKY’li hastalarda hücre içi yağ asidi birikimine katkıda bulunan intrahepatik trigliserid normal iken, DNL ve FAS yüksektir. Trigliserid ve VLDL’nin salınımı ADKY’li hastalarda yüksektir bu intrahepatik trigliseridi uzaklaştırmak için bir mekanizma sağlar. Ancak sekresyonun yüksekliği TG üretimini kompanse etmeye yeterli değildir. Yükselen kan şekeri ve insülin seviyesi, ADKY ile birliktelik gösterir ve SREBP-1c ve ChREBP yi etkileyerek serbest yağ asidi oksidasyonunu inhibe, de *nov* lipogenezis (DNL)’yi stimule eder. Böylece intraselüler serbest yağ asidinde artmaya neden olur ve bu yağ asitleri okside olup VLDL ya da trigliseride dönüşerek dışarı atılamaz. Karaciğerde trigliserid olarak esterifiye edilir ve yağ damlacığı şeklinde depolanır. Bu lipidler insülin sinyalizasyonunda bozulmaya yol açarak insülin direncine neden olur. Şekil 4 ‘de serbest yağ asidi metabolizmasındaki değişikliklerin intrahepatik ve intramusküler trigliserid birikimine nasıl neden olduğunu gösterilmektedir. Trigliserid ve VLDL sekresyonunun stimule olması hipertrigliseridemiye ve iskelet kaslarında ve karaciğerde insülin rezistansına neden olur. İnsülin direnci dislipidemi intrahepatik trigliserid içeriği arasındaki ilişki gösterilmiştir [54] (Şekil 4).



Şekil 4.ADKY 'da Yağ Asidi Metabolizması

ADSH hastalarında meydana gelen kompleks patolojik olayları anlatmak için çift vuru hipotezinin çok basit kalabileceği akılda tutulmalıdır. Çoklu adımlı modellerde lipid hasarını anlatmak için [57], adipokinlerin rolü daha net olarak gündeme gelmiştir.

### 2.1.3.1 Leptin

Leptin 1994 yılında ob geninin pozisyonel klonlanması sırasında keşfedilen 167 aminoasitlik bir proteindir [58]. Ayrıca anoreksik hormon olarak kabul edilmekle birlikte yaptığı etkilere karşı direnç gelişmesi nedeni ile obezitede seviyesi yükselir [59]. Hayvan modellerinde non adipoz dokuda yağ birikimini önlediği gösterilmiştir [42]. Karaciğerdeki etkisini bir parça “sterol binding regulating proteini” (SREBP-1) düşürerek gösterir [60]. Leptinin de endotelial hücrelerde oksidatif stresi indüklediği ve bu stresin serum ürik asit seviyelerini arttırabileceği bildirilmiştir [61]. Ayrıca leptinin sodyumun tübüler reabsorbsiyonu üzerindeki etkilerinin de, artmış serum ürik asit seviyelerinde etkili olabileceği bildirilmiştir [62]. Leptinin her iki vuruda da etkisi olduğu düşünülmektedir. Başlangıçta insülin direnci oluşumuna ve yağlanmaya katkı sağlar. Daha sonra karaciğerdeki travmada rol alır ve karaciğer fibrozisi için esansiyel bir mediyatör olduğuna inanılmaktadır [10]. CCL4 sıçanlarda leptin enjeksiyonu yapıldığında prokollajen 1 ekspresyonunda, TGF $\beta$ 1 seviyesinde, düz kas aktininde, aktive hepatik stellat hücre belirtecinde (HSCs) artış saptanmış ve karaciğer fibrozisi hızlanmıştır [51]. Bir başka çalışmada ise leptin enjeksiyonu sonrasında TNF alfa seviyesinde dramatik artış saptanmıştır. Leptin inflamasyonu artırıyor ve fibrozis gelişmesine bağımsız olarak etki ediyor gibi görünmektedir [63]. Sinüzoidal endotelial hücreler ve kupfer hücreleri leptinin profibrojenik etkilerinin ana hedefi gibi

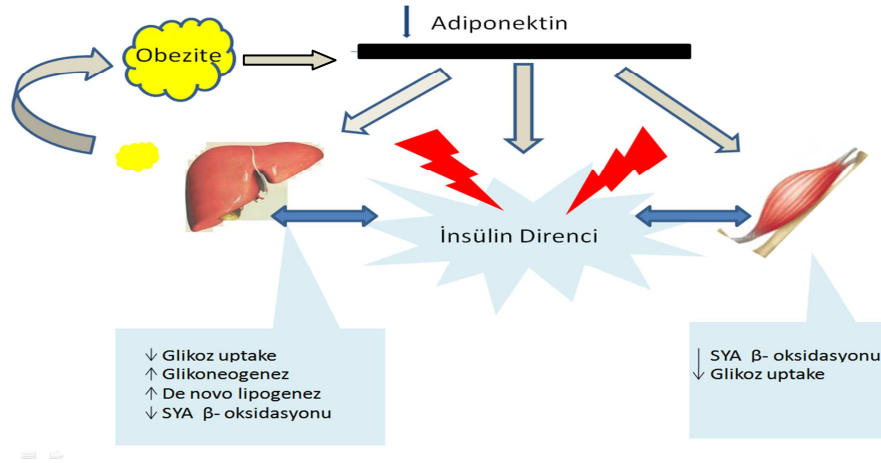
görülmektedir [51]. Bu fibrojenik etki leptinin üzerinde potent bir mitojen ve apoptozis inhibitörü olduğu HSCs aracılığı ile ortaya çıkar. Aktive HSCs leptin sentezleme yeteneği kazanır ve karaciğer fibrozisine katkıda bulunur [10].

### 2.1.3.2 Adiponektin

Adiponektin adipositlerden salgılanan ve anti-inflamatuvar etkinlikte bir adipokindir [64]. Vücut yağlarını azaltır periferik ve hepatic insülin sensitivitesini artırır . İnsülin direnci ve VKİ'le ters ilişkilidir [65]. Hepatositlerde denova serbest yağ asidi yapımını azaltarak ve/veya serbest yağ asidi beta oksidasyonu arttırarak karaciğerde lipid depolanmasını önler [66]. Adiponektinin düşük düzeylerinde karaciğer yağlanması görülürken, yüksek düzeylerinde glukoneogenezi baskılar [67]. Bu etkinin bir parçası olarak SREBP-1 “down regülasyonu” aracılığı ile yağ asidi sentezinin anahtar düzenleyicisidir [68]. Ayrıca adiponektinin inflamasyondan ve fibrozisten koruyucu bir etkisi de vardır. Kamada ve arkadaşlarının yaptıkları klasik deneyde CCL4 verilen ve HSCs lerine adiponektin reseptörleri (adipo R1 adipo R2) eksprese ettirilen farelerde adiponektinin karaciğer fibrozisini azalttığı gösterilmiştir. Masaki ve arkadaşları endotoksinle akut karaciğer hasarı yaratılan farelerle oluşturulan modelde obez farelerde adiponektinin TNF-alfa'nın sentezini ve salınımını azaltarak karaciğeri koruduğunu göstermiştir [69]. XU ve arkadaşları adiponektinin yağlı karaciğer hastalığı olan farelerde koruyucu etkilerini göstermiştir [70]. Başka bir fare modelinde adiponektin direnci ve sensitivitesi Adipo R2 ile düzenlenen ve ADSH gelişen hayvanlarda PPAR aktivitesinde değişme ve ROS birikimi ile sonuçlanmıştır. [71]. Yazarlara göre Adipo R2 reseptörüne bağlı olan sinyal yolağı ADSH tedavisinde yeni bir hedef olabilir. son olarak adiponektin indüklenmesi alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan farelerde sature yağların zararlı etkisinden koruyucudur.

Adiponektin artan yağ kütlesiyle düşmektedir. Bu durum insülin direncine, iskelet kası ve karaciğer gibi insülin bağımlı dokularda metabolik sonuçlara neden olur. Karaciğerin glukoz alımı, serbest yağ asidi oksidasyonu azalır glukoneogenez ve de novo lipogenez artar, bu da intra hepatic lipid birikimine ve yağlı karaciğere neden olur. Benzer olarak iskelet kaslarında da glukoz alımı ve serbest yağ asidi oksidasyonu azalır. Nihai sonuç olarak hiperglisemi ve serbest yağ asidi klirensinde azalma olur, bu sonuçların her ikisinde kısır döngü olarak insülin direncinde bozulmaya obeziteye ve

yağlı karaciğere neden olur. Obezitenin adiponektin insülin rezistansı ve yağlı karaciğer üzerindeki etkisi şekil 5’de gösterilmiştir [11].



Şekil 5. Obezitenin Adiponektin İnsülin Rezistansı ve Yağlı Karaciğer Üzerindeki Etkisi

### 2.1.3.3 Rezistin

Rezistin adipoz dokudan ve makrofajlardan salgılanan yeni keşfedilen bir adipokindir [72]. Rodent çalışmalarına göre rezistinin major hedef organı karaciğerdir ve karaciğerde insülin direncine neden olur . Ayrıca iskelet kaslarında ve yağ dokusunda da etkileri vardır [12, 13]. İskelet kasında serbest yağ asitlerinin alımını ve metabolizmasını azaltıyor gibi görünmektedir. Bu da insülin direncine katkıda bulunur [73]. İnsülin sinyalini inhibe edici olarak bilinen “supressor of cytokine signaling 3” (SOCS3) geninin rezistin tedavisi ile indüklendiğine dair kanıtlar vardır [74]. En önemlisi rezistinin proinflamatuvar aktivitesi ile ilgili olarak, makrofajlarda TNF alfa ve IL-12’yi NFk-B bağımlı yollar ile aktiflediği, IL-6 ve IL-1 beta sekresyonunu regüle ettiğine dair kanıtlar vardır [75, 76]. Son olarak karaciğer fibrozisinde etkili olan HSCs de proinflamatuvar etkileri gösterilmiştir [77].

### 2.1.3.4 RBP-4

Son dönemde yapılan çalışmalarda artmış RBP4 düzeylerinin ADKY gelişiminde bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir [78]. RBP-4 predominant olarak visseral adipoz dokudan sentezlenir ve insülin direncinde seviyesi yükselir [79]. İnsülin direnci, diyabet ve RBP-4’ün yüksek adipoz doku ve kan seviyeleri arasındaki patogenetik bağ hem insan, hem de hayvan deneylerinde aydınlatılmıştır [79, 80]. Petta

ve arkadaşlarının son dönemde yaptıkları bir çalışmada hem hepatit C'si ve steatozu olan hastalarda, hem de ADKY olan hastalarda artmış RBP4 düzeyleri gösterilmiştir [7].

### **2.1.3.5 Diğer sitokinler**

Endotelial immün ve adipoz dokudan sentezlenen bir sitokin olan IL-6 ile daha karmaşık etkileri ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. İlk raporlar IL-6'nın disfonksiyondan koruyarak ve oksidatif stresi azaltarak karaciğeri yağlanmadan koruyucu etkisinden bahsediyordu [81, 82]. Ayrıca iskemik karaciğer modellerinde hepatoprotektif etkilerinin yanında farelerde parsiyel hepatektomi sonrasında survey üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [83, 84]. Ancak IL-6'ya maruziyetin kısa dönem ve uzun dönem etkileri paradoksik gibi görünmektedir [85]. Yüksek IL-6 seviyelerinin kronik karaciğer hastalarında inflamasyona ya da anti inflamatuvar cevaba katkıda bulunup bulunmadığı tam olarak aydınlatılamamıştır.

TNF-alfa ise genel olarak makrofajlar olmak üzere adiposit ve hepatosit de dahil pek çok hücre tarafından üretilmektedir. TNF-alfa mitokondriyal elektron transportunu inhibe eder ve lipid peroksidasyonunu uyaran serbest oksijen radikallerinin salınımına neden olur [86]. Artmış TNF-alfa düzeyleri hem insülin direnci olan hastalarda hem de ADSH'i olan hastalarda rapor edilmiştir [87, 88]. Visfatin yeni keşfedilen ve insülin reseptörünü aktive ederek insülini taklit eden bir sitokindir [89]. IL-6 ile koregüle olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca insan CD-4 hücrelerinde IL-6 sentezini indüklediği gösterilmiştir [82]. Visfatinin pro ya da anti-inflamatuvar etkilerini araştıran veya gösteren herhangi bir çalışma yoktur.

Son dönemde karaciğerde yer alan Kupfer hücrelerinin de ADKY patogenezinde rolü olduğu konusunda çalışmalar vardır. Kupfer hücreleri karaciğerde hem fagositik ajanlar olarak immüniteden sorumludur hem de T-lenfositlere antijen sunucu hücre olarak görev alırlar. Kupfer hücrelerinin oluşturduğu immün cevabın aşırı uyarılması da ADKY'nın patogenezinde rol alabilir. Karaciğerin lipid içeriği arttıkça sinüzoidlerde aşırı kalabalıklaşmaya bağlı olarak Kupfer hücrelerinin antijene daha uzun süre maruziyeti ve inflamatuvar yanıtın daha uzun süre devam etmesi söz konusudur [52].

Yapılan çalışmalarda proapoptotik bir gen olan Bax geninin ADSH'i olan hastalarda düzeyinin arttığı "up-regulated" gösterilmiştir. Ayrıca hücrel apoptozun yan ürünleri olan kaspaz düzeyleri de bu hastalarda artmıştır. Bu bulgular ADKY'nın

katastrofik bir süreç olduğunu düşündürmektedir. İlginç olarak organizmanın anti-oksidan kapasitesini gösteren glutasyon seviyeleri de ADSH'sı olan hastalarda azalmıştır [90]. Adipokinlerin ADKY'daki farklı rolleri tablo 3'de gösterilmiştir [91].

**Tablo 3. Adipokinlerin ADKY'daki Farklı Rollerini**

| <b>ADİPOKİNLER</b> | <b>DENEYSEL MODELLER</b>             | <b>KLİNİK ÇALIŞMALAR</b>   |
|--------------------|--------------------------------------|--|
| <b>Leptin</b>      | Proinflamatuvar<br>HSCs aktivasyonu  | Histoloji ile herhangi bir ilişki<br>ADKY/ADSH da düzeyi<br>değişmemiş |
| <b>Adiponektin</b> | Anti-inflamatuvar<br>Hepatoprotektif | ADKY'nın kontrollere göre daha<br>düşük<br>Fibrozis ile ters ilişkili  |
| <b>Rezistin</b>    | Proinflamatuvar                      | Fibrozis ile olası bir ilişki<br>ADSH 'da artmış                       |
| <b>TNF-alfa</b>    | Proinflamatuvar<br>Lipogenik         | ADKY / ADSH 'da artmış<br>Fibrozis ile ilişkili                        |
| <b>IL-6</b>        | Belirsiz                             | Yeterli kanıt yok  |
| <b>Visfatin</b>    | Belirsiz                             | Yeterli kanıt yok  |
| <b>RBP-4</b>       | Proinflamatuvar                      | Yeterli kanıt yok  |

TNF-a: tümör nekrozis faktör-alfa; IL-6: interlökin-6; RBP-4: retinol-bağlayıcı protein-4; HSCs: hepatik stellat hücre;ADKY: alkol dışı karaciğer yağlanması;ADSH: Alkol dışı steatohepatit

#### 2.1.4 Alkol dışı karaciğer yağlanmasının doğal seyri

ADKY doğal seyri üzerine yapılan önceki bir çok çalışmada asemptomatik bir gidiş izlediği bildirilmiştir. Fassio ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada ADSH'li hastaların %30'unun 5 yılda histolojik olarak fibrozise ilerlediği gösterilmiştir. Ayrıca %15-20 hastada siroz geliştiği ve bu siroz gelişen hastaların %30-40'ında karaciğere bağlı mortalite saptanmıştır [2]. Minnesota'da yapılan bir çalışmada 435 hasta ortalama 7,6 yıl izlenmiştir. ADKY tanısı almış 13 hastada (%3) ilerleyen dönemde siroz gelişmiştir. Karaciğer hastalığına bağlı sebeplerden ölüm 7 hastada (%1,7) görülmüştür. Yedi yıllık takipte basit steatoz tanısı konmuş hastaların hiçbirinde siroz ya da karaciğer hastalığına bağlı mortalite görülmemiştir. Bu çalışmada benign bir gidiş olduğu görülmektedir. Ancak grup sayısının azlığı ve takip süresinin kısalığı çalışmanın sınırlayıcı faktörleridir [92]. Hindistan'da Chalasni ve arkadaşları, 3 yıllık

retrospektif olarak ADKY tespit edilip biyopsi yapılan 545 hasta (VKİ:34.3 ± 6.4) üzerine yaptıkları çalışmada, vakaların % 59 ‘da belirgin ADSH ve % 29‘da siroz tespit etmişler. Buna göre steatozise benign bir hastalık demek zordur [93]. Tarantino ve arkadaşları ADSH, ADKY ve Hepatit C olduğu biyopsi ile kanıtlanmış 57 hasta ile yaptıkları çalışmada, fibrozis sürecini başlatan bir proniflamatuvar sitokin olan TGF1-beta düzeyleri Hepatit C’li grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır. ADSH ile ADKY’li vakalarda bezer sonuçlar bulunması “basit yağlanma benign mi?” sorusunu uyandırmaktadır [94]. Bu durum Chalasni ve ark.’nı destekler niteliktedir. Bu iki klinik durumun patofizyolojisinin ortak olduğu ve basit yağlanma benign olmayabilir sonucu doğurabilir. Bir başka derlemede beş farklı seride toplam 257 ADKY hastası değerlendirilmiş. Bu hastalardan 54‘üne biyopsi yapılmış ve hastalar ortalama 3,5–11 yıl izlenmişler. Hastalardan % 28 ‘inde ilerleyici karaciğer hasarı gelişirken % 59 ‘unda temelde bir değişiklik olmamış, % 13 ‘ünde karaciğer hasarında tam iyileşme veya kısmi düzelme görülmüş. Birkaç vakada steatozdan steatohepatite, fibroz veya siroza gidiş gözlenmiş. İzlem süresince 26 ölümden iki tanesi karaciğerle ilişkili olup bunlardan bir tanesi hepatoselüler kanser gelişimiyle ilgili bulunmuştur. Yapılan çalışmalar bize şunu göstermiştir ki ADSH’li hastalar alkolik karaciğer hastalığı ve hepatit B, C’ si olan hastalar gibi sirotik bir sürece girebilirler ve ADSH hepatoselüler karsinom (HCC) riskini yükseltebilir [95]. ADKY olan hastalarda fibroze gidiş için risk faktörleri tablo 4’de sıralanmıştır.

**Tablo 4.ADKY ‘da Fibroze Gidişteki Risk Faktörleri**

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| • İleri yaş ( yaş>50)                             | • Trigliserid > 1.7 mmol/l          |
| • Obezite (VKİ>30)                                | • AST/ALT > 1                       |
| • Diabetes Mellitus tip II                        | • ALT > 2 X normal                  |
| • Hipertansiyon                                   | • Artmış C-peptid konsantrasyonları |
| • Steatozun derecesi, artmış serbest yağ asitleri | • Demir birikimi                    |
| • İnflamasyon derecesinin artması                 |                                     |



### **2.1.5 Tanı**

Alkol dışı karaciğer yağlanması tanısı karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olabilecek diğer faktörler ekarte edilerek ve uygun görüntüleme yöntemleri kullanılarak konabilir. Klinik pratikte, kesin tanı için non-invaziv yöntem olmamakla birlikte ADKY tanısını doğrulamak için biyopsi gerekip gerekmediği konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Ancak steatohepatit tanısı şu anki bilgiler ışığında biyopsi ile konulabilmektedir.

### **2.1.6 Seroloji**

Ne yazık ki elimizde ADKY tanısını doğrulayacak ya da yağlanma, ADSH ve siroz arasındaki ayrımı yapmamızı sağlayacak tek bir biyokimyasal belirteç yoktur. ADKY olan hastalarda KCFT yüksekliği sıktır ancak genellikle aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) seviyeleri üst sınırın 4 katının üstüne çıkmaz ve genellikle ALT baskın bir yükseklik olmasına rağmen AST/ALT oranı değişik derecelerde bildirilmiştir [96, 97]. Bazı hastaların izole alkalen fosfataz ya da GGT yüksekliği ile başvurabilecekleri de bildirilmiştir [98].

### **2.1.7 Görüntüleme yöntemleri**

Ultrason ADKY'ya bağlı değişikliklerin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve en ucuz görüntüleme yöntemidir. USG ile yağlı karaciğer, en az yağ oranı %25-30 ise saptanabilir. Ultrasonda karaciğer yağlanma oranı arttıkça ekojenitesi de buna paralel olarak artar [99]. Saadeh ve arkadaşları ultrason ve bilgisayarlı tomografinin sensitivitesinin sırasıyla %100 ve %93 negatif prediktif değerinin ise sırasıyla %62 ve %76 olduğunu bulmuşlardır [99]. Palmentieri ve arkadaşlarının 235 hasta üzerinde yaptığı bir başka çalışmada ise ultrasonda B modda parlak karaciğer görülen hastaların yapılan biyopsileri sonunda sensitivite, spesivite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırası ile %91, %93, %89, %94 tespit edilmiştir. Ancak bu karaciğerin parlaklığı ile fibrozis ilişkisiz bulunmuştur [100].

Ultrason hakkında yapılan eleştirilerden biride inflamasyon ve fibrozisin tesbitinde etkisiz olmasıdır. Son dönemde ADSH tanısı için ortaya atılan bir başka yöntem de kontrastlı ultrasondur. Iijima ve arkadaşları ADSH tanısı için galaktoz ve palmitik asit içeren bir kontrast madde kullanmışlar ve ADSH olan hastalarda bu

kontrast madde alımının anlamlı şekilde düşük olduğunu bulunmuştur. Ancak kontrastlı ultrasonun ADSH ile ileri fibrozis ayırımında kullanılması için daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır [101].

Bazı çalışmalarda kontrastsız tomografinin de karaciğer yağlanması tanısında kullanılabileceği iddia edilmiştir. Bu amaçla özellikle karaciğer-dalak atenüasyon oranı kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda genellikle tomografinin tanıdaki spesifitesi yüksekken (%100) sensitivitesi % 72-%83 arasında saptanmıştır [102, 103]. Kontrastlı BT’de karaciğer ve dalağın atenüasyon değerlerinin karşılaştırılması yağlı karaciğer tanısı için güvenilir değildir çünkü, karaciğerin ve dalağın görünümleri arasındaki farklılıklar zamanlamaya ve tekniğe bağlı olarak değişmekte ve normal ve anormal atenüasyon değer aralıkları arasında bir örtüşme olmaktadır [103].

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) de karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesi açısından güvenilir bir tetkiktir. Fishbein ve arkadaşları ADKY hastalarında histoloji ultrason ve MR sonuçları arasında iyi bir korelasyon bulmuştur. Fishbein ve arkadaşlarının bu çalışmasında %3 yağlanmaya kadar gösterebilen MR daha düşük düzeyde olan yağlanmayı ultrason ve BT’ye göre daha iyi gösterebilmektedir [104].

Proton magnetik rezonans spektroskopisi de MRG’nin bir varyantıdır ve steatozun değerlendirilmesinde güvenilir bir tetkiktir. MR ve proton MRS ultrason ve CT den daha kesin bir şekilde yağlanmayı göstermektedir ancak bu teknoloji daha pahalı ve daha zor uygulanabilir bir teknolojidir [105].

### **2.1.8 Histolojik inceleme**

ADSH klinik olarak tanınamadığı için histolojik bulgu gereklidir. ADSH histolojik tanımlaması; Karaciğer hasarının görüldüğü ancak alkol alımına bağlı olmayan karaciğer hastalığıdır. Histolojik kriterler üzerine çok fazla sayıda görüş birliği olmasa da Brunt klasifikasyonu patolojide şimdilik kabul edilmiştir [106].

## **2.1.9 Tedavi**

### **2.1.9.1 Diyet ve egzersiz**

ADKY ya da ADSH tanısı konmuş tüm hastalarda genel yaklaşım hastalarda ilerleyici karaciğer hastalığına neden olabilecek diğer nedenlerin ve ADKY'nin ilerlemesinde rolü olan risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Kilo kaybı bu anlamda en önemli basamaklardan biridir ve yaşam tarzı değişiklikleri ya da cerrahi yöntemlerle yapılmaya çalışılır. Özellikle obez hastalarda davranış tedavisinin, diyet ve egzersizin KCFT üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir [107, 108]. 25 diyet ve egzersiz programına alınan obez hastanın 3 ay sonunda ALT seviyelerinin azaldığı ve steatozislerinin düştüğü gösterilmiştir [109]. Huang ve ark günde 1400 kcal ile kısıtlı diyet tedavisinin 15 hastanın 9'unda hepatik steatozda biyopsi ile gösterilmiş iyileşme sağladığını rapor etmişlerdir [110]. Ryan ve ark 52 obez hastada 16 hafta boyunca verilen %60 karbonhidratlı diyeti %40 karbonhidratlı diyetle karşılaştırmış ve düşük karbonhidratlı grupta ALT düzeylerinde anlamlı düşme ve daha sabit kan glukoz düzeyleri tespit etmişlerdir [111]. Düşük karbonhidrat alan grubun ALT seviyelerinde ve kararlı durum glukoz seviyelerindeki azalma yüksek karbonhidrat grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksektir. ADKY'ni etkileyen karbonhidrat tipini araştıran retrospektif bir çalışmada fruktoz içeriği yüksek olan gıdalarla beslenen grupta ADKY gelişme riski 2-3 kat yüksek bulunmuştur [112]. Fruktoz içerikli gıdalar lipogenezin artmasına neden olarak hipertrigliseridemi ve insülin rezistansını destekliyor olabilir [113]. Ancak özellikle fazla kilolu ADKY olan hastalarda diyet ve egzersizin tedavide birinci basamak oldukları konusunda görüş birliği mevcuttur. Kilo kaybında amaç mevcut kilosunun en az % 7-10'lu olması gerekmektedir. Diyette kalori alımının azaltılması kadar diyet kompozisyonun değiştirilmesi de kilo kaybına neden olduğu unutulmamalıdır [157].

### **2.1.9.2 Farmakolojik tedavi**

#### **2.1.9.2.1 Metformin**

Metformin, hepatik glukoz üretimini azaltır ve kaslarda glukoz alımını artırır. Metformin insülin sensitivitesini artırıcı etkisini 5'adenozin monofosfat (AMP) ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolu üzerinden gerçekleştirir [114].

Karaciğer yağlanması metformin ilk kez bir hayvan modelinde çalışılmış ve metforminin hepatik TNF düzeylerini düşürerek hepatomegaliyi, steatozu ve ALT yüksekliğini geriletmiş gösterilmiştir [115]. Bu çalışmanın ardından bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Uygun ve ark çalışmasında 6 aylık süre içinde diyet (n=17) ve diyet+metformin (n=17)'in ADKY'daki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada her iki grupta da histolojik iyileşme gözlenirken, metformin grubunda aminotransferaz ve insülin düzeylerinde de azalma bildirilmiştir [116]. Bugianesi ve ark ise 12 aylık bir periyotta metforminin etkilerini E vitamini ya da diyetle karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada metformin alan 55 hastada aminotransferaz seviyelerinde daha belirgin bir düşme bildirilmiştir. Ayrıca bu grupta biyopsi yapılan 17 hastada ise steatozda, inflamasyonda ve fibroziste başlangıca göre belirgin düzelme görülmüştür [117].

Duseja ve ark 6 aylık yaşam tarzı değişiklikleri ve ursodeoksikolik asit tedavisine rağmen ALT seviyelerinde normale dönme saptanmayan 25 erişkin hastada metformin tedavisini sadece yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi edilen 25 hasta ile karşılaştırmışlardır. Metformin ile tedavi edilen hastaların hepsinde kısmi biyokimyasal yanıt ve bu hastaların %56'sında da ALT düzeylerinde normalleşme bildirilmiştir [118]. Diğer taraftan Ömer ve ark insülin direnci ve yükselmiş ALT seviyeleri tespit edilen 64 biyopsi ile ADKY tanısı konmuş hastanın 22 tanesine 12 ay boyunca metformin tedavisi vermişler ve 12 ay sonunda hastaların ALT düzeyleri ya da karaciğer histolojilerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir [119].

Sonuç olarak kontrollü klinik çalışmalarda biyopsi ile tanı konmuş ancak küçük bir grup ADKY hastasının metformin ile tedavi edildiği görülmektedir. Metforminin etki mekanizması dikkate alındığında ADKY tedavisindeki yeri umut vericidir ancak bu konuda daha geniş kapsamlı, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır [157].

#### **2.1.9.2.2 Tiyazolidinediyonlar**

Bu grup 'peroxisome-proliferator activated receptor gamma' (PPAR- g) agonisti olarak görev yapan oral antidiyabetik ilaçlardır. PPAR-g karaciğer, yağ dokusu, damar endoteli ve kas dokusunda gen ekspresyonunu regüle eden bir transkripsiyon faktörüdür. En önemli görevi pre-adipositlerden adiposit gelişimini düzenlemektir. Böylece trigliseridler karaciğer ve kas dokusundan adipositlere doğru iletilirler. Klinik olarak bunun sonucunda glisemik kontrol sağlanır, hepatik yağ içeriği azalır ve insülin sensitivitesi artar [120]. Ayrıca tiyazolidinediyonların adiponektin düzeylerini arttırarak

da insülin sensitivitesini arttırdığı gösterilmiştir [121]. Tiyazolidinediyonların ADKY'de kullanımı ile ilgili yapılmış ilk pilot çalışma 2001 yılında biyopsi ile tanı konmuş 10 ADSH hastasında 6 ay troglitazon kullanımı ile yapılmıştır [122]. Bu çalışmada hastaların %70'inde ALT düzeyleri normale dönmüştür ancak histolojik olarak sadece hafif bir iyileşme görülmüştür. Promra ve ark biyopsi ile ADSH tanısı konmuş non-diyabetik 18 hastaya 48 hafta boyunca günde 30 mg pioglitazon vererek yaptıkları çalışmada, bu tedavi ile aminotransferaz düzeylerinin normale döndüğünü ve hastaların çoğunda histolojik yanıt alındığını bildirmişlerdir [123]. Sanyal ve ark yaptıkları çalışmada ise 6 ay boyunca pioglitazon ve E vitamini tedavisi birlikte verilen hastalarla sadece E vitamini tedavisi verilen non-diyabetik hastalar karşılaştırılmış. Bu çalışmada her iki grupta da hepatik inflamasyonda azalma görülürken, sadece pioglitazon ile E vitamininin birlikte verildiği grupta istatistiksel anlamlı yanıt olmuştur. Ancak bu çalışmada bu etki tek başına pioglitazona mı bağlı yoksa E vitamininin aditif etkisi mi ayırt edilememiştir [124].

Belfort ve ark 6 ay boyunca verilen diyet+pioglitazon (n=26) ile diyet+plasebonun (n=29) etkilerini karşılaştırmışlar ve pioglitazon+diyet grubunda glisemik kontrolde iyileşme, hepatik yağ miktarında azalma ve hepatik insülin direncinde azalmanın yanısıra histolojik olarak steatoz ve nekroinflamasyonda da azalma rapor etmişlerdir. Ancak bu çalışmada her iki grup arasında fibroziste anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır [125]. Aithal ve ark yaptığı çalışmada ise biyopsi ile tanı konmuş 74 non-diyabetik ADSH'sı olan hasta standart diyet ve egzersiz ile birlikte plasebo ya da pioglitazon grubu olarak randomize edilmiştir. Çalışma sonunda 61 hastadan tekrar biyopsi alınmış ve pioglitazon tedavisi ile ALT seviyelerinin düştüğü, insülin direncinin düzeldiği ve histolojik olarak nekroinflamatuvar belirteçlerin gerilediği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada fibroziste de gerileme olduğu rapor edilmiştir [126]. Şu ana kadar yapılan çalışmalar göstermiştir ki ADSH tedavisinde tiyazolidinediyonlar umut vaat eden ilaçlardır. Ancak bu ilaçların tedavideki yeri ve yan etkileri konusunda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır [157].

### 3.YÖNTEM VE GEREÇ

#### 3.1 Hastalar

Bu çalışma Mayıs 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerine çeşitli şikâyetlerle başvuran diyabeti ve obezitesi olmayan ve USG'de karaciğer yağlanması saptanan hastalar arasında yapılmıştır. Araştırma kapsamındaki hastalar, çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra hepsinin sözlü onamları alınmıştır. Fatih Üniversitesi'nin Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Hastaların çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri (tablo 5-6)'da görülmektedir.

**Tablo 5. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri**

- Erişkin hasta ( 18-75 yaş aralığı )
- Vücut Kitle İndeksi < 30 olanlar
- Batın USG'de yağlı karaciğer saptanması
- Diğer karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi
- Etik kurul tarafından da onaylanan onam formunu okuyup çalışmaya girmeyi kabul edenler

Çalışmaya yukarıdaki kriterlere uyan yaşları 25 - 71 arasında değişen 81 vaka dâhil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, ağırlıkları, bel çevreleri kaydedildi, onam formları alındı. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak kan örnekleri alındı.

Ağırlık ölçümü klasik baskül ile bel, kalça ve boy ölçümü ise elastik olmayan bir mezura ile ayakta belirlendi. Tüm vakalarda ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına, ayakkabısız olarak yapıldı. Elde edilen bulgulardan Vücut Kitle İndeksi:

$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$  formülü ile hesaplandı.

Bel çevresi olarak arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap kabul edildi.

**Tablo 6.Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

- Alkol kullanımı
- Gebelik
- Belirgin sistemik hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, şiddetli koroner arter hastalığı,kontrolsüz hipertansiyon)
- Onkoloji hastası olanlar ve onkolojik tedavi görenler
- Son 2 ay içinde major operasyon geçirenler
- Parenteral (PE) nütrisyon alan hastalar
- Hepatotoksik olabilecek ilaç kullananlar
- Ek olarak başka bir karaciğer hastalığı olanlar

### **3.2 Laboratuvar Testleri**

Çalışmaya dahil edilenlerin 8-12 saat açlık sonrası sabah venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri, 30 dakika içerisinde +4 °C 'de 4000 devirle 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80 °C'de saklandı.

Kan şekeri değeri Time-endpoint metod ile Bosch Integra 800 cihazı ile ölçüldü. Normal değer 70-110 mg/dl kabul edildi.

AST (n:1-32 u/l) ve GGT(n: 5-40 u/l) enzimatik metod, ALT(n:1-31u/l) ve ALP(n:40-129 u/l) kinetik metod Bosch Integra 800 cihazı ile ölçüldü.

Hepatit belirteçleri insülin elektrokemilüminesans yöntemiyle Roche E170 modüler system cihazı ile ölçüldü.

Hastalarda lipid profilini değerlendirmek amacıyla bir gecelik açlığı takiben serum bazal kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL Bosch Integra 800 cihazı ile ölçüldü. Serum adiponektin, rezistin, leptin ve RBP-4 seviyeleri eliza microplate strip yıkayıcı (ELX50; BioTek Instruments, USA) ve eliza microplate okuyucu (ELX 808; BioTek Instruments, USA) kullanılarak analiz edildi. Leptin DRG Instruments GmbH (Marburg, Germany) kitler kullanılarak çalışıldı. Testin analistik duyarlılığı 1.0 ng/ml

idi. Örnek değişkenliği %8.95-8,66 arasında idi. Adiponektin ve rezistin Biovendor, Modrice, Czech Republic; Epitope Diagnostics Inc., San Diego, US kitleri ile değerlendirildi. Bu örnekleme sisteminde ölçümler arası ve ölçüm içi varyasyon katsayısı her zaman %10'un altındadır. Serum RBP4 seviyeleri (Immunodiagnostic AG, Bensheim, Germany) den alınan eliza kitleri ile çalışıldı.

Algılama limiti 0,90 µg/mL idi. RBP 4 için Ölçümler arası ve ölçüm içi varyasyon katsayıları sırası ile %9,7 ve %5 idi.

İnsulin direnci, Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanılarak hesaplandı. Hesaplama, HOMA= açlık plazma glukozu mg / dl x açlık insülin seviyesi µU/ml / 405 formülü kullanıldı.

### 3.3 Ultrasonografi

Hastaların hepatobiliyer ultrasonografisi Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde yağlanma tespitinde aşağıdaki kriterler esas alınarak yapıldı. Yağlanma derecesi tablo 7 'de görüldüğü şekilde belirlendi.

**Tablo 7. USG İncelemeye Göre Karaciğer Yağlanmasının Sınıflaması**

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Hafif yağlanma<br>(grade 1)          | Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma normalde olduğu gibi görülebiliyor.                      |
| Orta derecede yağlanma<br>( grade 2) | Hepatik ekojenitede orta düzeyde artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemiyor.                                       |
| Şiddetli yağlanma<br>( grade 3)      | Ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobunun posterior segmentine sesin penetre olamaması veya hepatik damarların, diyafragmanın görülememesi |

Çalışmada ultrasonografide yağlanması olmayan hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi. Ultrasonografik olarak değişik düzeylerde karaciğer yağlanması olan hastalar ise alkol kullanımı, kronik viral hepatit B ve/veya C, otoimmün hepatit ya da metabolik karaciğer hastalıkları ekarte edildikten sonra ADKY olarak gruplandırıldı.



### **3.4. Karaciğer biyopsisi**

USG 'de karaciğer yağlanması tespit edilen ve işlemi kabul edenlere karaciğer biyopsisi, Girişimsel Radyoloji Bölümünde ultrasonografi eşliğinde hepafiks iğne ile perkutan olarak yapıldı. En az 15 mm boyutundaki örnekler alınmaya çalışıldı. Örnekler Fatih Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Elde edilen biyopsiler formalin ile fikse edilip, parafinde bloklanarak seri kesitler elde edildi. Histokimyasal olarak PAS, DPAS, masson-trichrom, Demir, gümüş, immunohistokimyasal olarak HbsAg, HbcAg ile boyandı. Patoloji preparatları yağlanma yönünden Brunt Klasifikasyon Skorlama sistemine göre değerlendirildi [106]. Brunt Sınıflaması tablo 8' de görülmektedir.

**Tablo 8. Karaciğerde Brunt Sınıflaması** (Nonalkolik Steatohepatitte Hastalık Aktivitesinin Derecelendirilmesi Steatozis Evrelendirilmesi)

| Grade | Tanımlayıcısı | Steatozis   | Hepatosit Balonlaşması         | Lobüler İnflamasyon  | Portal İnflamasyon       |
|-------|---------------|---|--------------------------------|--|--------------------------|
| 1     | Hafif         | Esas olarak %5-33 makroveziküler Lobüllerin %66'ya varan bir kısmını etkileyebilir. | Ara sıra, zon 3                | Dağınık nötrofiller, arasıra mononükleer hücreler  | Yok veya hafif           |
| 2     | Orta derecede | >%33 Herhangi bir derecede olabilir, genellikle mikso makro ve mikroveziküler       | “Belirgin” (veya kesin), zon 3 | Balonlaşmış hepatositlerle ve perisellüler fibrozis ilişkili nötrofiller saptanabilir, hafif kronik enflamasyon görülebilir. | Hafif veya orta derecede |
| 3     | Şiddetli      | Tipik olarak >%66 (Panasiner) Çoğunlukla mikso steatozis                            | Belirgin, baskın olarak zon 3  | Dağınık akut ve kronik enflamasyon, zon 3 balonlaşma ve perisinüsoidal fibrozis alanlarında nötrofiller konsantre olabilir.  | Hafif veya orta şiddette |

### Fibrozisin Evrenlenmesi

| Stage | Açıklama  | Yorum  |
|-------|---|--|
| 1     | Zon 3 perivenüler, perisinüsoidal (perisellüler) fibrosis | Bu yerlerdeki fibrosis fokal veya yaygın olabilir. |
| 2     | Evre 1 değişiklikleri ve periportal fibrosis              | Periportal fibrosis fokal veya yaygın olabilir.    |
| 3     | Köprüleşme fibrosisi                                      | Fokal veya yaygın olabilir.                        |
| 4     | Siroz   | Siroz  |

### 3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS for windows 15,0 istatistik paket programı kullanıldı. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçlar ortalama +/- standart sapma olarak verildi. Karşılaştırmalarda student's t, Mann whitney u, ANOVA kruskal wallis, pearson korelasyon t ve ki-kare testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 25 - 72 arasında değişen (ortalama yaş 45,12±11,8 yıl) 81 vaka dahil edildi. Bunların 25'i kadın, 56'sı erkekti. Hastaların ve kontrol grupların VKI<30 idi. Ultrasonografi ile karaciğer yağlanması derecelendirildi. Karaciğerde yağlanma saptanan 56 olgu hasta, USG'de steatoz saptanmayan yaş ve cinsiyet uyumlu 25 olgu kontrol grubu olarak kabul edildi. Çalışma grubunun karaciğer yağlanması derecelendirildi ve oranlar , 22'si (% 27,1) hafif derecede, 16'sı (% 20) orta derecede ve 18'i (% 22,1) ağır derecedeydi. Ağır karaciğer yağlanması kabul edilen ve biyopsiyi kabul eden hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımları homojen olarak kabul edildi.VKI , bel çevresi ve HOMA-IR ortalamaları ,ADKY'lı olanlarda kontrollere göre yüksek bulundu. HOMA-IR ileri fibrozisli hastalarda daha yüksek değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p<0.05, Tablo 9). Lipid profil (TG, LDL, T.KOL) değerlerinde gruplar arasında fark görülmezken, ALT, AST ve özellikle GGT değeri ADKY'lı grupta kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 9).

**Tablo 9. Vakaların Gruplara Göre Genel Özelliklerinin Dağılımı**

| Özellik                       | Kontrol (n=25)     | ADKY (n=56)        | P           |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| Cinsiyet K/E                  | 9/16               | 16/40              | 0.52        |
| Yaş (ortalama) (yıl)          | 43,3               | 46,1               | 0.34        |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>25,6 ± 2,3</b>  | <b>27,5 ± 2,9</b>  | <b>0.03</b> |
| <b>Bel çevresi (cm)</b>       | <b>86,2 ± 7,2</b>  | <b>94,6 ± 8,4</b>  | <b>0.00</b> |
| <b>HOMA-IR</b>                | <b>1,5 ± 1,4</b>   | <b>3,2 ± 2,6</b>   | <b>0.03</b> |
| <b>ALT (IU/L)</b>             | <b>18,6 ± 7,7</b>  | <b>26,3 ± 12,0</b> | <b>0.01</b> |
| <b>AST(IU/L)</b>              | <b>18,8 ± 8,2</b>  | <b>27,8 ± 11,2</b> | <b>0,01</b> |
| <b>GGT(IU/L)</b>              | <b>22,0 ± 13,1</b> | <b>40,9 ± 30,7</b> | <b>0.00</b> |
| T.Kolesterol ( mg/dl)         | 185±44             | 198±34             | 0.19        |
| LDL ( mg/dl)                  | 115 ± 30,4         | 126 ±30,8          | 0.14        |
| Trigliserid ( mg/dl)          | 117±61             | 160±104            | 0.24        |

Leptin, adiponektin, rezistin ve RBP-4 değerleri her iki grupta benzer bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ( $p>0.05$ , tablo 10 ). Adipokinlerin (Leptin, adiponektin, rezistin, RBP-4) fibrozisin evresi ile ilişkilerini değerlendirmek üzere karşılaştırıldı. Ancak biyopsili hasta sayımız yeterli ve gruplar arasında sayı homojen olmadığından istatistiksel olarak anlamlı değildi. Adipokinlerin ortalama değerlerine göz attığımızda leptin değerinde gruplar arasında fark görülmedi. Adiponektin fibrozisin evresi arttıkça değerde azalma görüldü. Rezistinde anlamlı ilişki kurulamadı. RBP-4 ortalaması fibrozisin evresi ile ters orantılı bulundu ( tablo 11). ADKY prevalansı yaşlara göre dağılımı yapıldığında 25–30 yaşlarında %58,1, 40–49 arasında %76, 50–71 yaşları arasında %72 olarak bulundu(tablo 12).

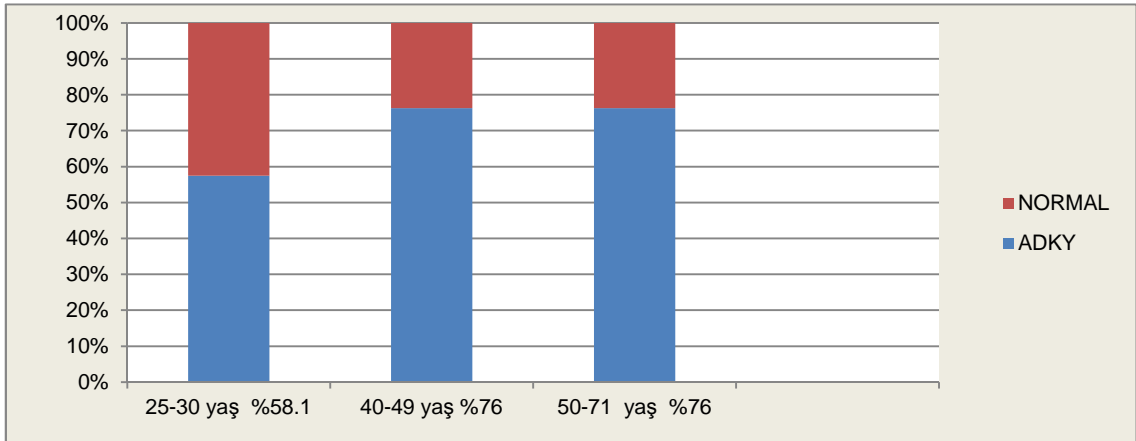
**Tablo.10 Adipokinlerin Gruplar Karşılaştırılması**

| <i>Adipokinler</i>  | <i>Kontrol (n=25)</i> | <i>ADKY (n=56)</i> | <i>P</i> |
|---------------------|-----------------------|--------------------|----------|
| Leptin (ng/ml)      | 13,9±12,7             | 14,7±14,3          | 0,68     |
| Adiponektin (µg/ml) | 18±9,2                | 17,2±9,3           | 0,65     |
| Rezistin (ng/ml)    | 21,6±12               | 22,8±12            | 0,82     |
| RBP-4 (mg/L)        | 73±26,5               | 84,7±33,6          | 0,15     |

**Tablo 11.Adipokinlerin Fibrozisin Evresi ile Karşılaştırılması**

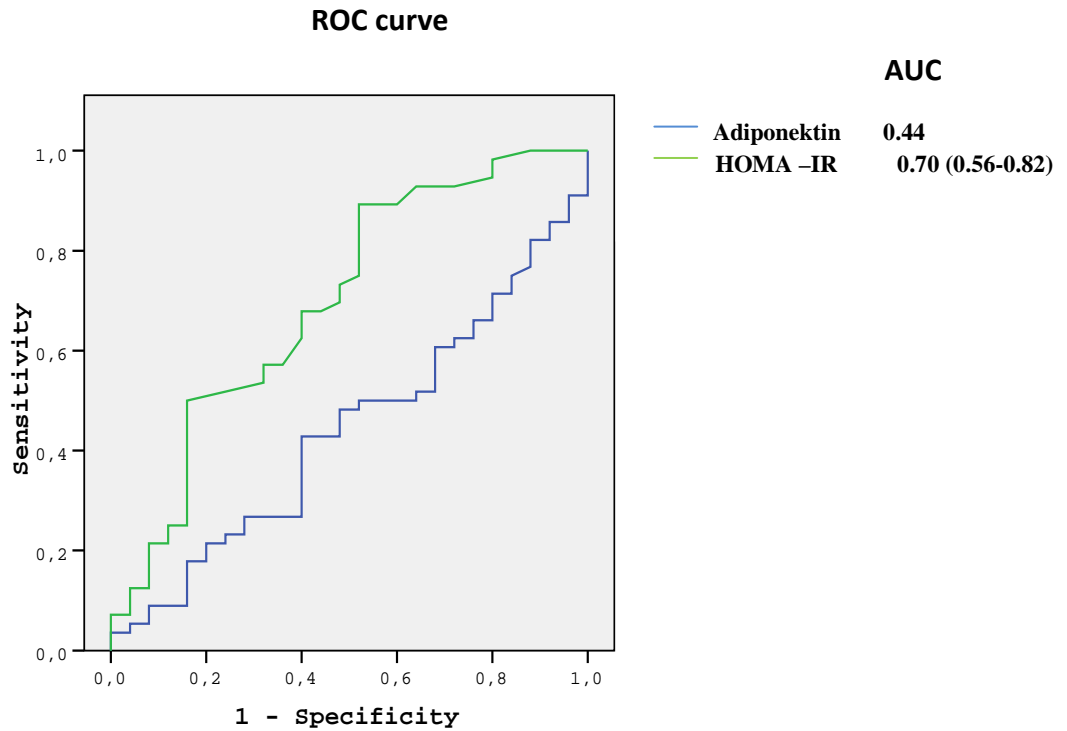
| <i>Özellik</i>             | <i>Fibrozis Evre 1 (n=4)</i> | <i>Fibrozis Evre 2 (n=6)</i> | <i>Fibrozis Evre 3 (n=8)</i> |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Leptin (ng/ml)             | 6,5±5,6                      | 25,3±23,2                    | 14,6±11,1                    |
| <b>Adiponektin (µg/ml)</b> | <b>21±9,8</b>                | <b>15,9±8,5</b>              | <b>13,7±2,6</b>              |
| Rezistin (ng/ml)           | 21,1±10,3                    | 15,3±3,8                     | 19,2±9,1                     |
| <b>RBP-4 (mg/L)</b>        | <b>81,4±20</b>               | <b>71,5±21,3</b>             | <b>61,6±37,6</b>             |
| <b>HOMA-IR</b>             | <b>2,1 ± 0,8</b>             | <b>2,2 ± 0,4</b>             | <b>2,9 ± 1,7</b>             |

**Tablo 12. Yaşlara Göre ADKY 'nın Dağılımı**



ADKY olanlar HOMA-IR ROC ile değerlendirildi. Eğri altı alan (AUC) 0.70 (0.56-0.82) ( $p=0.005$ ) sensitivite %89 spesifite %48 bulundu. Adiponektin için AUC 0.44 ( $p=0.39$ ) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (tablo 13).

**Tablo13.ADKY 'da Adiponektin Ve HOMA-IR'nin ROC Curve İle Değerlendirilmesi**



## 5. TARTIŞMA

Alkol dışı karaciğer yağlanması sıklığı, karaciğer yetmezliğine ilerleme potansiyeli ve de insülin direnci , tip 2 diyabet, obezite ve koroner arter hastalığı ile birlikteliği nedeni ile metabolik sendromun komponenti olarak kabul görmesi ile günümüzde daha çok dikkati çeken bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte ADKY'nın tüm dünya popülasyonunun %10-39'unu etkilediği ve ortalama insidansının %20 olduğu öne sürülmektedir. Obez kişilerde prevalansın %57 ile %74 arasında olduğunun hesaplanması, ADKY'nı ABD'de yükselmiş karaciğer enzimlerinin en sık rastlanan nedeni haline getirmektedir [127].

Alkol dışı karaciğer yağlanması Asyalı morbid obez erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü [22, 23] belirtilse de genel kanaat her iki cinstede eşit olarak görülmektedir. Bedogni ve ark ADKY prevalansının yaş arttıkça her iki cinsiyette de arttığını ve 66 yaşından sonra istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir [128]. Çalışmamızda hastalar yaşlarına göre ayrılarak değerlendirildiğinde ADKY prevalansı 25–30 yaşlarında %58,1, 40–49 arasında %76, 50-71 yaşları arasında %72 olarak bulundu. Her iki grupta da VKİ<30 olmasına rağmen, yağlı karaciğerli grupta VKİ, diğerlerine göre daha yüksekti. VKİ arttıkça karaciğerde yağlanma oranında artış tespit edildi. Üçüncü dekattan sonra yaş ilerledikçe her iki cinstede de bel çevresinin arttığını gördük.

ADKY'da laboratuvar değerleri olarak en sık saptanan anormallik normalin 2–3 katını geçmeyen ALT ve AST yüksekliğidir. Genellikle AST / ALT<1 dir. Genel olarak kabul edilen görüş AST/ALT oranının birin üzerine çıkmasının fibrozise ilerleme için risk faktörü olduğu yönündedir. Çalışmamızda AST/ALT oranı hasta ve kontrol grubunda farklı değildi ve bu oran 2'in altındaydı. Hastalarımızın %46'da ALT ve GGT yüksekliği tespit edildi. Kliniğimizce yapılan bir çalışmada metabolik sendromlu hastalarda, ortalama olarak ALT, AST ve GGT seviyeleri ALT=30,6 U/l; AST= 24,0 U/l; GGT= 43,8 U/l olarak bulunmuştur. Hiperlipidemili olgularda lipid değerleri ve GGT seviyeleri normal olgulara göre oldukça yüksek çıkmıştır [129].

Ancak unutulmamalıdır ki KCFT yüksekliği ile karaciğer yağlanması pozitif korelasyon göstermemektedir. Hastalarda karaciğer yağlanması rutin kontrollerde tespit edilmektedir. Bazı hastalarda da ADSH geliştiği halde KCFT normal olabilir.

Çalışmamızda ALT, AST, GGT ortalaması, ALT=26,3 U/l; AST=27,8 U/l; GGT=40,9 U/l olarak bulundu. ADKY olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. 16 hastada ise USG ile tespit edilen ADKY olmasına rağmen ALT AST normal sınırlarda GGT' de ise bazı hastalarda ılımlı yükseklik tespit edildi. İki hastada KCFT normal sınırlarda iken karaciğer biyopsi sonuçlarında birinde evre 1 diğerinde evre 2 fibrozis tespit edildi.

ADKY patogenezinde temel mekanizmalardan biri olan insülin direncini göstermede HOMA-IR, ölçüm kolaylığı ve güvenilirliği kanıtlanmış bir diğer yöntemdir. ADKY'nin patogenezinde temel olayın insülin direnci olduğu üzerinde uzun yıllardır durulmaktadır. İnsülin direncinin niceleyici ölçümünde farklı metodlar ortaya atılmıştır. Bu yöntemler arasında glukoz klemp tekniği, intravenöz glukoz tolerans testi, oral glukoz tolerans testi (OGTT), homeostasis model assessment (HOMA) ve QUICKI (Quantitative Insülin Sensitivity Index) gibi teknikler kullanılmaktadır. Bunlar arasında glukoz klemp tekniği halen altın standart olsa da bu yöntem pahalı ve zordur. Bu nedenle genellikle geniş çaplı klinik çalışmalarda daha kolay olan HOMA tekniği ile insülin direncinin değerlendirilmesi yoluna gidilmektedir. HOMA ile insülin direncinin hesaplanmasında açlık glukozu ve insülin konsantrasyonları kullanılır ve özellikle ilerlemiş diyabet olguları dışındaki vakalarda glukoz klemp tekniği ile yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [130]. Çalışmamızda ADKY olanlarda HOMA-IR ortalaması  $3,2 \pm 2,6$  kontrol grubunda ise  $1,5 \pm 1,4$  olarak bulundu İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p=0,03$ ). Marchesini ve ark'nın yaptığı çalışmada ADKY olan grupta ortalama HOMA değeri  $3,3 \pm 1,0$  (2,2-5,6) iken bu değer kontrol grubunda  $1,8 \pm 0,6$  (0,9-2,4) olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ) [131]. Siqueira ve ark'nın ortalama VKİ  $28 \pm 3,5$  olan hastalarda yaptıkları çalışmada ise ADKY olan hastalarda ortalama HOMA değeri  $2,7 \pm 1,7$  olarak bulunmuştur [132]. Comert ve arkadaşları obez ve diyabetik olmayan ADKY olan hastalarda ciddi insülin direnci tespit etmişlerdir [133]. Yağlanma derecesi ile ilişkili olarak artmakta olan bu değer obez olmayan hastalarda hepatik insülin direncinin, intraabdominal ve subkütan yağ dokudan bağımsız olarak hepatik yağ miktarı ile ilişkili olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmaya dâhil edilen vakaların lipid profilleri değerlendirildiğinde total kolesterol ve LDL kolesterol açısından gruplar arasında fark saptanmazken HDL kolesterol düzeyleri karaciğer yağlanmasının seviyesi arttıkça istatistiksel anlamlı



şekilde düşmekte ve trigliserit düzeyleri de artmaktaydı. ADSH ile hiperlipidemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan çalışmalarda ADSH'i olan hastalarda hiperlipidemi %20-81 oranında tespit edilmiştir ve özellikle trigliserid yüksekliği ile ADSH arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir [134, 135]. Ülkemizde yapılan iki farklı ADKY çalışmasında vakaların %55,8'inde (VKI: 30±2,3) ve %52'sinde (VKI: 28,3±3,4) hiperlipidemi tespit edilmiştir [136]. Bizim çalışmamızda ise ADKY olan gruptaki hastaların %45,7'sinde (VKI: 27,5±2,9) kontrol grubunda %32'inde (VKI:25,6±2,3) hiperlipidemi tespit edildi. VKI' lerinin artışına paralel olarak hiperlipidemi de artış olması ADKY 'nın metabolik sendromun bir ögesi olarak kabul edilmesini desteklemektedir.

ADSH tanısında altın standart tanı yöntemi halen biyopsidir. Biyopsinin invaziv bir işlem olması, komplikasyon ihtimali ve hastaları bu işleme ikna etmenin zorluğu nedeni ile noninvaziv tanı yöntemleri giderek önem kazanmaktadır. Son yıllarda çalışmalarda en çok kullanılan parametreler ADSH patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülen adipokinlerdir. İlk adipokin leptin olarak belirtilmiştir ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İlk yapılan 47 hasta ve 47 kontrol gurubundan oluşan bir çalışmada ADSH'lı hastalarda leptin düzeyleri hasta grubunda yüksek bulunmuştur ve karaciğer steatozunun ciddiyeti ile korele bulunmuştur, ancak nekroinflamasyon ve fibrozis ile korele bulunmamıştır [137]. Üç farklı 88, 26 ve 25 hastadan oluşan çalışmalarda [138-140] leptin seviyelerinde anlamlı fark saptanamamış ayrıca karaciğer fibrozisi ile bağımsız birliktelik gösterilememiştir. Tsochatzis ve arkadaşları yakın zamanda hepatosteatozlu hastalarda leptin seviyelerinin kronik viral hepatitli hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ve tek varyasyonlu analizle ciddi fibrozisle anlamlı olarak birliktelik gösterdiğini yayınladılar [141]. Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grupları arasında leptin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı farklı bulmadık. Nekroinflamasyon ve fibrozisin evreleri arasında korelasyon görülmedi. ADKY 'lı hastalarda elde edilen farklı leptin sonuçları, homojen seçilmiş daha fazla sayıda vaka içeren çalışmalarla bu konunun aydınlatılması gerektiğini düşündürmektedir.

Adiponektin karaciğerde glukoneogenez ve lipogenezi inhibe eden koruyucu bir adipokindir. Hui ve ark. ADSH'li hastalarda adiponektin düzeyinin yaş, cinsiyet, VKİ seviyelerine göre kontrol grubu ile karşılaştırmış ve ADSH'li hastalarda kontrol ve basit steatozlu hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir [142]. Diyabetik olmayan hastalarda bile adiponektin düzeylerindeki azalmanın glukoz tolerans

bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir [143]. Ayrıca adiponektin düzeyi düşük olan hastalarda erken yaşlarda görülen KAH ve aterosklerotik olaylarda da artış olduğu bildirilmiştir [144]. ADKY ve ADSH ayırımı yapabilmek için non-invaziv bir marker olarak kullanımı konusunda önemli adımlar atılmıştır. Erken evre ADSH (Brunt 1-2)'li olan 66 vaka, basit yağlanması olan 19 vaka ile karşılaştırılmış, serum HOMA-IR, adiponektin ve serum kollajen tip 4'ün birlikte değerlendirilmesiyle %94 sensitivite ve %74 spesivite ile erken evre ADSH ayırt edilmiştir. Yağlı karaciğeri ADSH'ten ayırmak için adiponektin ve HOMA-İR kombine kullanımı sonunda, ROC eğri altında kalan alan 0.79, adiponektin tek başına kullanıldığında ROC eğrisi altında kalan alan 0.765 olarak bildirilmiştir. Steohepatiti yağlanmadan ayırt etmek için adiponektin ve HOMA 'ya birlikte bakıldığında ADSH'li hastaların %77'sinde HOMA-IR>3 ve adiponektin <10mcg/ml saptanmış, %33 basit steatozlu hastada ise normal bulunmuştur [145]. Çalışmamızda ADKY olanlar normal olanlarla karşılaştırıldığında adiponektin için eğri altı alan 0.44 ( p=0.39), istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. HOMA-IR için eğri altı alan 0.70 (0.56-0.82) (p=0.005) sensitivite %89 spesifite %48 ile yağlı karaciğer ayırt etmiştir. 101 obez ve ADSH'li hasta ile yapılan çalışmada bölünmüş sitokeratin 18 (CK-18) den oluşan biyokimyasal paneli ile adiponektin ve rezistinin tanı için %95 sensitivitesi, %75 spesivititesi saptanmıştır [146]. Tedavi almamış 30 Hepatit C'li hasta kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Steohepatitli hastalarda total adiponektin ve yüksek molekül ağırlıklı adiponektin seviyelerinin azaldığı, düşük molekül ağırlıklı adiponektin seviyesi ise kontrol gurubu ile aynı bulunmuştur [147]. Çalışmamızda adiponektin seviyesi ADKY olanlar kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Fibrozisin evresi arttıkça adiponektin seviyesinde ters orantılı olarak düşüş görüldü. Son çalışmalarla adiponektinin, ADSH tanısı için non-invaziv bir metot olma konusunda umut vaat edici sonuçlar ortaya çıkmıştır. Daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılarak bu biyobelirteçlerin çalışılması, ileride sitokinlerin tanıda kullanımına olanak sağlayacak gibi görülmektedir.

Adiponektin seviyesinden ayrı olarak reseptörlerinin adipoz ve karaciğer dokusundaki ekspresyonunun ölçümü çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. 103 hasta ile yapılan biyopsi sonuçlarında yağ dokusunda düşük, karaciğer dokusunda yüksek adiponektin ekspresyonu karaciğer hasarı ile birliktelik göstermiştir [148]. Yazarlara göre karaciğerin "over ekspresyonu" hipoadiponektinemiye kompanzatuvar yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Çelişkili sonuçları olan daha küçük 2 farklı çalışmada

adiponektin mRNA ve ADPO R2 reseptörlerinin ADSH'li hastalarda yağlı karaciğer hastalarına göre anlamlı olarak düşük olduğunu gösterilmiştir [149, 150]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada obez olmayan diyabetik olmayan lipid düzeyleri normal 70 ADKY 'lı vakada tek nükleotid adiponektin polimorfizmi çalışılmış. Sonucunda ilginç olarak 45 TT ve 276GT polimorfizmi ADKY hastalarında genel populasyona göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve ciddi karaciğer hastalığı adiponektin seviyelerinden bağımsız olarak bunlarda yüksek bulunmuştur [151]. Genetik testler daha kullanılabilir olduğu zaman bu polimorfizmler non invaziv metot olarak kullanılabilir gibi görünmektedir.

Çin'de ADKY'li 80 hasta ile yapılan çalışmada rezistin seviyelerinde ADSH ve ADKY'li gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir [152]. VKI >45 olan 45, ADKY ve 50 kontrol gurubu olan küçük bir çalışmada rezistin ve adiponektin seviyesi gruplar arasında anlamlı farklı bulunmazken TNF-alfa seviyesi gruplar arasında anlamlı farklı bulunmuştur. Rezistin seviyesi ADSH ile basit yağlanma arasında da benzer bulunmuştur [153]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kontrol grubu, ADKY olan grupla karşılaştırıldığında aralarında rezistin açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Biyopsi ile ADSH olduğunu tespit ettiğimiz hastalar ADKY ile karşılaştırıldığında da aralarında anlamlı farklılık görülmedi. Fibrozisin evresi ile ilişkisi var mı diye baktığımızda (sayının azlığı nedeni ile) ortalama değerler açısından aralarında fark görülmedi. Bu durumu vaka sayısının yeterli olmaması ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumladık. E. Tsochatzis ve arkadaşları tarafından yapılan yakın zamanlı bir çalışmada rezistin seviyesi fibrozisin ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur [141]. Pagano ve arkadaşlarını yaptıkları çalışmada da rezistin seviyesi ADKY'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve inflamasyonla pozitif korelasyon saptanmıştır [154]. Çalışmamızda rezistin seviyesi ADKY 'lı olanlarla kontrol grubu arasında farklı görülmedi. Son yıllarda üzerinde çalışmaların arttığı diğer bir adipokin olan visfatin seviyesi, ADSH olan vakalar basit yağlanması olanlarla kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.03$ ) [153]. Bu çalışmalar göstermiştir ki ADSH'da rezistinin çalışmaları yeterli değildir ve elle tutulur sonuçları olan daha fazla sayıda detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde RBP-4 ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Seo ve arkadaşlarının 73 ADKY'lı gurubun normal ile karşılaştırılmasında RBP-4 seviyeleri

ADKY'lı hastalarında yüksek bulunmuştur. Ancak karaciğer biyopsileri yapılmamış olmasından dolayı histolojik korelasyon bilinmemektedir [155]. Yaş ortalaması 12.2 yıl 42 ADKY olan obez (VKI:29.5±3.73) çocuk, VKI benzer olan 12 kontrol grubu ile karşılaştırılmış. RBP-4 seviyesi gruplar arasında benzer bulunmuştur [156]. Bizim çalışmamızda da RBP4 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulunmadı. Ancak ADSH'lı hastalarda nekroinflamasyon arttıkça RBP-4 oranında azalma görüldü.

Çalışmalar çoğunlukla obez (VKI>30), hiperlipidemik, insülin dirençli ve diyabetik hastalarla yapılmıştır. ADKY'nın bu gruplarla birlikteliği kabul görmeye beraber obez ve diyabetik olmayan vakalarda da steatozis olabileceği bilinmektedir. Obez ve diyabetik olmayanlar, semptomatik olmamaları ve hekimlerin bu konuda daha az duyarlı olmaları nedeni ile ADSH açısından daha riskli olabilirler. Çalışmamızda ADSH olduğu biyopsi ile kanıtlanmış vakalarda Adiponektin ve RBP-4 'ün biyopsi evresi arttıkça azaldıkları görüldü. Leptin ve Rezistin ile ilişki görülmedi. Patogeneizde bu adipokinlerin rolleri olabileceği bilinmekle beraber, ADSH olduğu biyopsi ile kanıtlanmış vakalarla yapılacak geniş çaplı çalışmalar daha yol gösterici olabilir.

Sonuç olarak halen ADSH tanısında biyopsi altın standart tanı yöntemidir. Biyopsiye ikna edilme zorluğu ve komplikasyonlar nedeni ile non invaziv tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. Çeşitli çalışmalarla yukarıda sayılan adipokinlerin seviyeleri ADSH, ADKY ve sağlıklı kontrollerde değiştiği gösterilmiştir. Günümüzde adiponektin ilerisi için en umut vaat eden parametredir ancak daha geniş karşılaştırılmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Ludwig, J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. Mayo Clin Proc, 1980. 55(7): p. 434-8.
2. Edmison, J. and A.J. McCullough, *Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data*. Clin Liver Dis, 2007. 11(1): p. 75-104, ix.
3. Maxwell, J.D., et al., *Hepatic structure and function after modified jejunoileal bypass surgery for obesity*. Br Med J, 1977. 2(6089): p. 726-9.
4. Fong, D.G., et al., *Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver*. Hepatology, 2000. 32(1): p. 3-10.
5. Bogoch, A., et al., *Studies of hepatic function in diabetes mellitus, portal cirrhosis and other liver diseases; a correlation of clinical, biochemical and liver needle biopsy findings*. Am J Med, 1955. 18(3): p. 354-84.
6. Yamauchi, T., et al., *Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase*. Nat Med, 2002. 8(11): p. 1288-95.
7. Petta, S., et al., *Retinol-binding protein 4: a new marker of virus-induced steatosis in patients infected with hepatitis c virus genotype 1*. Hepatology, 2008. 48(1): p. 28-37.
8. Cortez-Pinto, H. and M.E. Camilo, *Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004. 18(6): p. 1089-104.
9. Greenberg, A.S. and M.S. Obin, *Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism*. Am J Clin Nutr, 2006. 83(2): p. 461S-465S.
10. Tsochatzis, E., G.V. Papatheodoridis, and A.J. Archimandritis, *The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases*. Am J Gastroenterol, 2006. 101(11): p. 2629-40.
11. Polyzos, S.A., et al., *The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. Diabetes Obes Metab, 2010. 12(5): p. 365-83.
12. Pravenec, M., et al., *Transgenic and recombinant rezistin impair skeletal muscle glucose metabolism in the spontaneously hypertensive rat*. J Biol Chem, 2003. 278(46): p. 45209-15.
13. Satoh, H., et al., *Adenovirus-mediated chronic "hyper-rezistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats*. J Clin Invest, 2004. 114(2): p. 224-31.
14. Day, C.P. and O.F. James, *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* Gastroenterology, 1998. 114(4): p. 842-5.
15. Drolsum, L., *Longterm follow-up after deep sclerectomy in patients with pseudoexfoliative glaucoma*. Acta Ophthalmol Scand, 2006. 84(4): p. 502-6.

16. Angulo, P., et al., *Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 1999. **30**(6): p. 1356-62.
17. Youssef, W.I. and A.J. McCullough, *Steatohepatitis in obese individuals*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2002. **16**(5): p. 733-47.
18. Malnick, S.D., M. Beergabel, and H. Knobler, *Non-alcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder*. QJM, 2003. **96**(10): p. 699-709.
19. Falck-Ytter, Y., et al., *Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes*. Semin Liver Dis, 2001. **21**(1): p. 17-26.
20. Chitturi, S., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22**(6): p. 778-87.
21. Roberts, E.A., *Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem?* J Hepatol, 2007. **46**(6): p. 1133-42.
22. Arun, J., et al., *The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women*. Obes Surg, 2006. **16**(10): p. 1351-8.
23. Weston, S.R., et al., *Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease*. Hepatology, 2005. **41**(2): p. 372-9.
24. Browning, J.D., et al., *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity*. Hepatology, 2004. **40**(6): p. 1387-95.
25. Caldwell, S.H., et al., *Is NASH underdiagnosed among African Americans?* Am J Gastroenterol, 2002. **97**(6): p. 1496-500.
26. Stepanova M, E.H., Rafiq N, Afendy A, Srishord M, Younossi ZM, Baranova A, Srishord M, Chandhoke V, *Differences in hepatic gene expression of caucasians and african american patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, CA, 2008*. 2008.
27. Ö., Ş., *Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)*. . Folia, 2004. **1**: p. 12-17.
28. Marchesini, G., et al., *Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome*. Hepatology, 2003. **37**(4): p. 917-23.
29. Farrell, G.C. and C.Z. Larter, *Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis*. Hepatology, 2006. **43**(2 Suppl 1): p. S99-S112.
30. Hsieh, S.D., et al., *Health risks among Japanese men with moderate body mass index*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24**(3): p. 358-62.
31. Clark, J.M., F.L. Brancati, and A.M. Diehl, *Nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2002. **122**(6): p. 1649-57.

32. Treeprasertsuk S, A.P., Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Somers VK., *Association of adiposity, measures of metabolic dysregulation, and nonalcoholic fatty liver disease in subjects with normal body mass index*. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2008.
33. Suzuki, A. and M.F. Abdelmalek, *Nonalcoholic fatty liver disease in women*. *Womens Health (Lond Engl)*, 2009. **5**(2): p. 191-203.
34. Colicchio, P., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in South Italy*. *Ann Nutr Metab*, 2005. **49**(5): p. 289-95.
35. Angulo, P., *Nonalcoholic fatty liver disease*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(16): p. 1221-31.
36. Dixon, J.B., P.S. Bhathal, and P.E. O'Brien, *Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese*. *Gastroenterology*, 2001. **121**(1): p. 91-100.
37. Pagano, G., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association*. *Hepatology*, 2002. **35**(2): p. 367-72.
38. Assy, N., et al., *Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients*. *Dig Dis Sci*, 2000. **45**(10): p. 1929-34.
39. Klein, S., T. Wadden, and H.J. Sugerman, *AGA technical review on obesity*. *Gastroenterology*, 2002. **123**(3): p. 882-932.
40. Bugianesi, E., et al., *Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver*. *Hepatology*, 2004. **39**(1): p. 179-87.
41. Santoliquido, A., et al., *Hepatic steatosis and vascular disease*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2005. **9**(5): p. 269-71.
42. Unger, R.H., *Lipotoxic diseases*. *Annu Rev Med*, 2002. **53**: p. 319-36.
43. Shimomura, I., et al., *Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy*. *Genes Dev*, 1998. **12**(20): p. 3182-94.
44. Considine, R.V., et al., *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. *N Engl J Med*, 1996. **334**(5): p. 292-5.
45. Poordad, E.F., *The role of leptin in NAFLD - Contender or pretender?* *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2004. **38**(10): p. 841-843.
46. Jou, J., S.S. Choi, and A.M. Diehl, *Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease*. *Semin Liver Dis*, 2008. **28**(4): p. 370-9.
47. Bergman, R.N., *New concepts in extracellular signaling for insulin action: the single gateway hypothesis*. *Recent Prog Horm Res*, 1997. **52**: p. 359-85; discussion 385-7.

48. Bugianesi, E., A.J. McCullough, and G. Marchesini, *Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease*. Hepatology, 2005. **42**(5): p. 987-1000.
49. Curzio, M., et al., *Possible role of aldehydic lipid peroxidation products as chemoattractants*. Int J Tissue React, 1987. **9**(4): p. 295-306.
50. Pessayre, D. and B. Fromenty, *NASH: a mitochondrial disease*. J Hepatol, 2005. **42**(6): p. 928-40.
51. Ikejima, K., et al., *Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals*. Hepatology, 2001. **34**(2): p. 288-97.
52. Tripathy, D., et al., *Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects*. Diabetes, 2003. **52**(12): p. 2882-7.
53. Honda, H., et al., *Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver*. Hepatology, 2002. **36**(1): p. 12-21.
54. Fabbrini, E., S. Sullivan, and S. Klein, *Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications*. Hepatology, 2010. **51**(2): p. 679-89.
55. Furukawa, S., et al., *Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome*. J Clin Invest, 2004. **114**(12): p. 1752-61.
56. Lewis, J.R. and S.R. Mohanty, *Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update*. Dig Dis Sci, 2010. **55**(3): p. 560-78.
57. Wanless, I.R. and K. Shiota, *The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(1): p. 99-106.
58. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature, 1994. **372**(6505): p. 425-32.
59. Mantzoros, C.S., *The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence*. Ann Intern Med, 1999. **130**(8): p. 671-80.
60. Kakuma, T., et al., *Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(15): p. 8536-41.
61. Cappuccio, F.P., et al., *Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study*. JAMA, 1993. **270**(3): p. 354-9.
62. Yamada, T., et al., *Elevated serum uric acid is an independent risk factor for nonalcoholic fatty liver disease in Japanese undergoing a health checkup*. Acta Gastroenterol Belg, 2010. **73**(1): p. 12-7.
63. Marra, F., *Leptin and liver fibrosis: a matter of fat*. Gastroenterology, 2002. **122**(5): p. 1529-32.



64. Pajvani, U.B., et al., *Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity.* J Biol Chem, 2003. **278**(11): p. 9073-85.
65. Beltowski, J., *Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue.* Med Sci Monit, 2003. **9**(2): p. RA55-61.
66. Anania, F.A., *Adiponectin and alcoholic fatty liver: Is it, after all, about what you eat?* Hepatology, 2005. **42**(3): p. 530-2.
67. Hui, J.M., et al., *Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin?* Hepatology, 2004. **40**(1): p. 46-54.
68. Shklyaev, S., et al., *Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(24): p. 14217-22.
69. Masaki, T., et al., *Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice.* Hepatology, 2004. **40**(1): p. 177-84.
70. Xu, A., et al., *The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice.* J Clin Invest, 2003. **112**(1): p. 91-100.
71. You, M., et al., *Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice.* Hepatology, 2005. **42**(3): p. 568-77.
72. Patel, L., et al., *Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators.* Biochem Biophys Res Commun, 2003. **300**(2): p. 472-6.
73. Palanivel, R., et al., *Regulation of insulin signalling, glucose uptake and metabolism in rat skeletal muscle cells upon prolonged exposure to resistin.* Diabetologia, 2006. **49**(1): p. 183-90.
74. Steppan, C.M., et al., *Activation of SOCS-3 by resistin.* Mol Cell Biol, 2005. **25**(4): p. 1569-75.
75. Silswal, N., et al., *Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway.* Biochem Biophys Res Commun, 2005. **334**(4): p. 1092-101.
76. Bokarewa, M., et al., *Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties.* J Immunol, 2005. **174**(9): p. 5789-95.
77. Bertolani, C., et al., *Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells.* Am J Pathol, 2006. **169**(6): p. 2042-53.
78. Wu, H., et al., *Serum retinol binding protein 4 and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus.* Diabetes Res Clin Pract, 2008. **79**(2): p. 185-90.

79. Yang, Q., et al., *Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes*. *Nature*, 2005. **436**(7049): p. 356-62.
80. Kloting, N., et al., *Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass*. *Cell Metab*, 2007. **6**(1): p. 79-87.
81. Cressman, D.E., et al., *Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice*. *Science*, 1996. **274**(5291): p. 1379-83.
82. El-Assal, O., et al., *IL-6-deficient mice are susceptible to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver*. *Cell Mol Immunol*, 2004. **1**(3): p. 205-11.
83. Teoh, N., J. Field, and G. Farrell, *Interleukin-6 is a key mediator of the hepatoprotective and pro-proliferative effects of ischaemic preconditioning in mice*. *J Hepatol*, 2006. **45**(1): p. 20-7.
84. Blindenbacher, A., et al., *Interleukin 6 is important for survival after partial hepatectomy in mice*. *Hepatology*, 2003. **38**(3): p. 674-82.
85. Jin, X., et al., *Paradoxical effects of short- and long-term interleukin-6 exposure on liver injury and repair*. *Hepatology*, 2006. **43**(3): p. 474-84.
86. Pessayre, D., B. Fromenty, and A. Mansouri, *Mitochondrial injury in steatohepatitis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004. **16**(11): p. 1095-105.
87. Crespo, J., et al., *Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients*. *Hepatology*, 2001. **34**(6): p. 1158-63.
88. Hotamisligil, G.S., et al., *Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance*. *J Clin Invest*, 1995. **95**(5): p. 2409-15.
89. Fukuhara, A., et al., *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin*. *Science*, 2005. **307**(5708): p. 426-30.
90. Vendemiale, G., et al., *Mitochondrial oxidative injury and energy metabolism alteration in rat fatty liver: effect of the nutritional status*. *Hepatology*, 2001. **33**(4): p. 808-15.
91. Tsochatzis, E.A., G.V. Papatheodoridis, and A.J. Archimandritis, *Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy*. *Mediators Inflamm*, 2009. **2009**: p. 831670.
92. Adams, L.A., et al., *The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study*. *Gastroenterology*, 2005. **129**(1): p. 113-21.
93. Chalasani, N., et al., *Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease*. *J Hepatol*, 2008. **48**(5): p. 829-34.

94. Tarantino, G., et al., *Enhanced serum concentrations of transforming growth factor-beta1 in simple fatty liver: is it really benign?* J Transl Med, 2008. **6**: p. 72.
95. Bugianesi, E., et al., *Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma.* Gastroenterology, 2002. **123**(1): p. 134-40.
96. Pratt, D.S. and M.M. Kaplan, *Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients.* N Engl J Med, 2000. **342**(17): p. 1266-71.
97. Torres, D.M. and S.A. Harrison, *Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis.* Gastroenterology, 2008. **134**(6): p. 1682-98.
98. Pantsari, M.W. and S.A. Harrison, *Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase.* J Clin Gastroenterol, 2006. **40**(7): p. 633-5.
99. Saadeh, S., et al., *The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease.* Gastroenterology, 2002. **123**(3): p. 745-50.
100. Palmentieri, B., et al., *The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis.* Dig Liver Dis, 2006. **38**(7): p. 485-9.
101. Iijima, H., et al., *Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis.* Hepatol Res, 2007. **37**(9): p. 722-30.
102. Piekarski, J., et al., *Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease.* Radiology, 1980. **137**(3): p. 727-9.
103. Lee, S.W., et al., *Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index.* Radiology, 2007. **244**(2): p. 479-85.
104. Fishbein, M., et al., *Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound.* J Clin Gastroenterol, 2005. **39**(7): p. 619-25.
105. Wong, V.W., et al., *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography.* Gut, 2011.
106. Brunt, E.M., *Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology.* Semin Liver Dis, 2001. **21**(1): p. 3-16.
107. Palmer, M. and F. Schaffner, *Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients.* Gastroenterology, 1990. **99**(5): p. 1408-13.
108. Hickman, I.J., et al., *Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life.* Gut, 2004. **53**(3): p. 413-9.

109. Ueno, T., et al., *Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver*. J Hepatol, 1997. **27**(1): p. 103-7.
110. Huang, M.A., et al., *One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(5): p. 1072-81.
111. Ryan, M.C., et al., *Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults*. Diabetes Care, 2007. **30**(5): p. 1075-80.
112. Ouyang, X., et al., *Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2008. **48**(6): p. 993-9.
113. Le, K.A., L. Tappy, and D.A. D'Alessio, *Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: a matter of lifestyle?* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007. **10**(4): p. 494-7.
114. Zhou, G., et al., *Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action*. J Clin Invest, 2001. **108**(8): p. 1167-74.
115. Lin, H.Z., et al., *Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice*. Nature Medicine, 2000. **6**(9): p. 998-1003.
116. Uygun, A., et al., *Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **19**(5): p. 537-44.
117. Bugianesi, E., et al., *A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(5): p. 1082-90.
118. Duseja, A., et al., *Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions*. Ann Hepatol, 2007. **6**(4): p. 222-6.
119. Omer Z, C.S., Akyildiz M, et al. , *Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol. , 2009.
120. Woods, Y.L., J.R. Petrie, and C. Sutherland, *Dissecting insulin signaling pathways: individualised therapeutic targets for diagnosis and treatment of insulin resistant states*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2009. **9**(2): p. 187-98.
121. Bajaj, M., et al., *Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(1): p. 200-6.
122. Caldwell, S.H., et al., *A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(2): p. 519-25.

123. Promrat, K., et al., *A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2004. **39**(1): p. 188-96.
124. Sanyal, A.J., et al., *A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(12): p. 1107-15.
125. Belfort, R., et al., *A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med, 2006. **355**(22): p. 2297-307.
126. Aithal, G.P., et al., *Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1176-84.
127. Neuschwander-Tetri, B.A., *Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome*. Am J Med Sci, 2005. **330**(6): p. 326-35.
128. Nomura, H., et al., *Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan*. Jpn J Med, 1988. **27**(2): p. 142-9.
129. Kasapoglu, B., et al., *Role of GGT in diagnosis of metabolic syndrome: a clinic-based cross-sectional survey*. Indian J Med Res, 2010. **132**: p. 56-61.
130. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol, 1979. **237**(3): p. E214-23.
131. Tock, L., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease decrease in obese adolescents after multidisciplinary therapy*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006. **18**(12): p. 1241-5.
132. Jeppesen, J., et al., *High triglycerides and low HDL cholesterol and blood pressure and risk of ischemic heart disease*. Hypertension, 2000. **36**(2): p. 226-32.
133. Comert, B., et al., *Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis*. Dig Liver Dis, 2001. **33**(4): p. 353-8.
134. Bacon, B.R., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity*. Gastroenterology, 1994. **107**(4): p. 1103-9.
135. Basaranoglu, M., O. Acbay, and A. Sonsuz, *A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis*. J Hepatol, 1999. **31**(2): p. 384.
136. Bahçecioğlu İH, Ş.H., Mert A, Başaran G., *Karaciğer yağlanması 100 olgu. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Kardiyoloji, Patoloji bilim dalları*. Türk Gastroenteroloji Dergisi, 1996.
137. Chitturi, S., et al., *Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity?* Hepatology, 2002. **36**(2): p. 403-9.
138. Angulo, P., et al., *Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2004. **41**(6): p. 943-9.
139. Musso, G., et al., *Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease*. Hepatology, 2005. **42**(5): p. 1175-83.

140. Chalasani, N., et al., *Does leptin play a role in the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis?* Am J Gastroenterol, 2003. **98**(12): p. 2771-6.
141. Tsochatzis, E., et al., *Serum adipokine levels in chronic liver diseases: association of rezistin levels with fibrosis severity.* Scand J Gastroenterol, 2008. **43**(9): p. 1128-36.
142. Bugianesi, E., et al., *Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(6): p. 3498-504.
143. Hashimoto, N., et al., *Association of hypoadiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses.* Metabolism, 2006. **55**(12): p. 1653-7.
144. Ioannou, G.N., *Implications of elevated serum alanine aminotransferase levels: think outside the liver.* Gastroenterology, 2008. **135**(6): p. 1851-4.
145. Shimada, M., et al., *Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis.* Am J Gastroenterol, 2007. **102**(9): p. 1931-8.
146. Younossi, Z.M., et al., *A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH).* Obes Surg, 2008. **18**(11): p. 1430-7.
147. Wang, A.Y., et al., *High molecular weight adiponectin correlates with insulin sensitivity in patients with hepatitis C genotype 3, but not genotype 1 infection.* Am J Gastroenterol, 2005. **100**(12): p. 2717-23.
148. Nannipieri, M., et al., *Pattern of expression of adiponectin receptors in human liver and its relation to nonalcoholic steatohepatitis.* Obes Surg, 2009. **19**(4): p. 467-74.
149. Ma, H., et al., *Expression of adiponectin and its receptors in livers of morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease.* J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(2): p. 233-7.
150. Kaser, S., et al., *Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis.* Gut, 2005. **54**(1): p. 117-21.
151. Musso, G., et al., *Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH.* Hepatology, 2008. **47**(4): p. 1167-77.
152. Wong, V.W., et al., *Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(9): p. 1154-61.
153. Jarrar, M.H., et al., *Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease.* Aliment Pharmacol Ther, 2008. **27**(5): p. 412-21.

154. Pagano, C., et al., *Increased serum rezistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(3): p. 1081-6.
155. Seo, J.A., et al., *Serum retinol-binding protein 4 levels are elevated in non-alcoholic fatty liver disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **68**(4): p. 555-60.
156. Romanowska, A., et al., *Retinol binding protein-4 as a serum biomarker of intrahepatic lipid content in obese children--preliminary report*. Acta Biochim Pol, 2011. **58**(1): p. 35-8.
157. Kasapoglu B. *Non-obez, non-diyabetik 2058 vakada alkol dışı karaciğer yağlanması varlığının ve alkol dışı karaciğer yağlanmasının klinik pratikte kardiyovasküler ve inşlamatuar belirteçlerle ilişkisinin araştırılması*. Fatih Üniversitesi Tıp fakültesi 2010.

