



**T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALKOL DIŞI KARACİĞER YAĞLANMASINDA
KARACİĞERDEKİ İLERİ EVRE FİBROZİSİ VE
STEATOHEPATİTİ GÖSTERMEDE SERUM PARAOXONASE-1,
KASPAZ KIRILMIŞ SİTOKERATİN-18 VE PENTRAXİN-3
DÜZEYLERİNİN YERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ümit AKYILDIZ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. F. Cansel TÜRKAY**

Ankara- 2014



**T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALKOL DIŞI KARACİĞER YAĞLANMASINDA
KARACİĞERDEKİ İLERİ EVRE FİBROZİSİ VE
STEATOHEPATİTİ GÖSTERMEDE SERUM PARAOXONASE-1,
KASPAZ KIRILMIŞ SİTOKERATİN-18 VE PENTRAXİN-3
DÜZEYLERİNİN YERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ümit AKYILDIZ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. F. Cansel TÜRKAY**

Ankara- 2014

ÖNSÖZ

Turgut Özal Üniveristesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ihtisasıma başladığım günden itibaren samimiyetini ve güvenini daima yakından hissettiğim, bilgi ve klinik tecrübesini her fırsatta aktararak üzerimde büyük emeği olan, hastalar karşısında öğrencilerine ve hekim arkadaşlarına olan etik yaklaşımını meslek hayatım boyunca örnek alacağım tez danışmanım ve çok değerli hocam Prof. Dr. Cansel TÜRKAY'a,

Benden destek ve bilgilerini esirgemeyerek İç Hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde büyük katkıları olan ve beni her zaman aile ortamında hissettiren saygı değer hocalarım ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ali AKÇAY, Prof. Dr. Ali KOŞAR, Prof. Dr. Hamide Kart KÖSEOĞLU, Prof. Dr. Osman KAFTAN, Doç. Dr. Işıl NADİR, Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ, Doç. Dr. Özlem Şahin BALÇIK, Doç. Dr. Nüket RÜZGARESEN, Doç. Dr. Mukadder Ayşe BİLGİÇ'e,

Kardiyoloji, Radyoloji, Enfeksiyon hastalıkları ve Göğüs hastalıklarında rotasyonel olarak geçirdiğim toplam 8 aylık süre zarfında bilgilerinden faydalandığım kıymetli hocalarıma ve 4 yıl boyunca uyum içinde çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Yaptıkları onca fedakarlıkla beni günlere getiren canım ailem, annem Sevim AKYILDIZ, babam Mehmet AKYILDIZ, ablam Dilek KAÇMAZ'a ve hayatımın bu en yoğun çalışma döneminde hoşgörüsünü, sevgisini ve desteğini her zaman kalbimde hissettiğim, güç kaynağım, hayat arkadaşım Melda AKYILDIZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ümit AKYILDIZ

NİSAN 2014

ÖZET

Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması Karaciğerdeki İleri Evre Fibrozisi ve Steatohepatiti Göstermede Serum Paraoksonase-1, Kaspaz Kırılmış Sitokeratin-18 ve Pentraxin-3 Düzeylerinin Yerinin Değerlendirilmesi

AMAC: Bu çalışmada, fibrozis patogenezindeki önemli basamakların belirteci olan ve karaciğer biyopsisine alternatif yöntem oluşturma amacıyla ölçüm metodları geliştirilen, lipit peroksidasyon belirteci paraoksonase-1 (PON-1), yeni doku inflamasyonu belirteci pentraxin-3 (PTX-3) ve apoptozis belirteci kaspaz kırılmış sitokeratin-18'in (CTK-18) serum düzeylerinin, alkol dışı karaciğer yağlanmasında (ADKY) ileri evre hastalığı göstermedeki başarılarını karaciğer biyopsisiyle karşılaştırarak, non-invazif yöntem geliştirme çalışmalarına katkıda bulunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya yaşları 22 - 74 arasında değişen biyopsi ile alkol dışı steatohepatit (ADSH) tanısı konmuş 30'u diyabetik olmayan ve 14'ü diyabetik olan toplam 44 hasta ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan 42 kontrol olmak üzere toplam 86 vaka dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun bel çevreleri, beden kitle indeksleri, karaciğer fonksiyon testleri, lipit profilleri, açlık insülin düzeyleri (HOMA indeksi), açlık kan şekeri, serum kaspaz kırılmış sitokeratin 18, paraoksonase-1 ve pentraxin-3 düzeyleri ölçüldü ve karaciğer biyopsi bulgularıyla karşılaştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Sonuç olarak ADSH olan grupta serum AST, ALT, GGT, TG, PTX-3 ve kaspaz kırılmış CTK-18 düzeylerinin ve HOMA indekslerinin sağlıklı erişkinlere göre anlamlı derecede yüksek, serum PON-1 düzeyinin de anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Buna ek olarak hasta grupları tek tek ele alındığında ADSH'de, steatoz, balonlaşma dejenerasyonu ve fibrozis evreleri arttıkça serum PTX-3 ve kaspaz kırılmış CTK-18 düzeylerinin de arttığı istatistiksel olarak gösterildi. Öte yandan serum PON-1 düzeyleri için bu durum geçerli değildi. Ayrıca serum AST ve ALT düzeyleriyle, steatoz ve fibrozis evreleri arasında ve diyabetik olmayan hastalarda HOMA indeksiyle fibrozis evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

SONUÇ: Bu sonuçlara göre serum AST, ALT, GGT, TG, PTX-3, PON-1 ve kaspaz kırılmış CTK-18 düzeyleri, ADKY hastalığında ADSH belirteci olarak kullanılabilir. Buna ek olarak serum PTX-3 ve kaspaz kırılmış CTK-18 düzeylerinin ADSH'de fibrozis şiddetini belirlemek amacıyla kullanılabileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler

1. Alkol dışı karaciğer yağlanması
2. Alkol dışı steatohepatit
3. Fibrozis
4. Kaspaz kırılmış sitokeratin 18
5. Paraoksonase-1
6. Pentraxin-3

ABSTRACT

The Role of Serum Paraoxonase-1, Caspase Cleaved Cytokeratin 18 and Pentraxin-3 Levels In Determination of Improved Stages of Fibrosis Among Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Aim: In this study we compared the diagnostic accuracy of serum levels of paraoxonase-1, a lipid peroxidation marker, pentraxin-3, a new tissue inflammation marker and caspase cleaved cytokeatin 18, a new apoptosis marker, which are the markers of important steps in fibrosis pathogenesis and developed as an alternative of liver biopsy, in determining improved stages of disease in non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), with liver biopsy and by this way we aimed to support the studies for developing non-invasive methods.

Material and Method: Forty four patients, 14 diabetic and 30 non-diabetic, diagnosed with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with liver biopsy, aged between 22 – 74 years and 42 healthy controls without any known systemic diseases, totally 86 cases, were included in the study. Waist circumference, body mass index, liver function tests, lipid profiles, fasting insulin levels (HOMA index), fasting blood glucose, serum caspase cleaved cytokeatin-18, paraoxonase-1 and pentraxin-3 levels were studied and compared with the findings of liver biopsy. The results are evaluated statistically.

Results: In NASH group, serum AST, ALT, GGT, TG, PTX-3 and caspase cleaved CTK-18 levels and HOMA indices were statistically significantly higher than healthy adults and serum PON-1 levels were significantly lower. Additionally, when patients were evaluated separately, in NASH group, with an increase in steatosis, ballooning degeneration and fibrosis stages, serum PTX-3 and caspase cleaved CTK-18 levels were also statistically significantly increasing. On the other hand, this condition was not accurate for serum PON-1 levels. Moreover, there was a statistically significant correlation between serum AST and ALT levels and steatosis and fibrosis stages; and HOMA index in non-diabetic cases and fibrosis stage.

Conclusion: According to these results, serum AST, ALT, GGT, TG, PTX-3, PON-1 and caspase cleaved CTK-18 levels may be used as the NASH marker in

NAFLD. Additionally, serum PTX-3 and caspase cleaved CTK-18 levels may be used in determination of fibrosis stage in NASH.

Key words

1. Non-alcoholic fatty liver disease
2. Non-alcoholic steatohepatitis
3. Fibrosis
4. Caspase cleaved cytokeratin 18
5. Paraoxonase-1
6. Pentraxin-3

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİL DİZİNİ.....	IX
TABLO DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2. Hastalığın doğal seyri.....	5
2.3. Etiyoloji.....	7
2.4. Patogenez.....	11
2.5. Klink bulgular ve tanı.....	18
2.6. Karaciğer biyopsisi.....	21
2.7. Tedavi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Hasta seçimi.....	29
3.2. Klinik değerlendirme ve biyokimyasal analiz.....	30
3.3. ELİSA testleri.....	30
3.4. Karaciğer biyopsisi.....	31
3.5. İstatistiksel analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

- ADKY : Alkol dışı karaciğer yağlanması
ADSH: Alkol dışı steatohepatit
PON-1: Paraoxonase-1
PTX-3: Pentraxin-3
Kk. Ctk18: Kaspaz kırılmış sitokeratin-18
Gr: Gram
DM: Diyabetes Mellitus
BKİ: Beden kitle indeksi
Kg: Kilogram
M²: Metrekare
Dl: Desilitre
AST: Aspartat aminotransferaz
ALT: Alanin aminotransferaz
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
NHANES: Ulusal sağlık ve beslenme araştırması çalışması
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
IL-6: İnterlökin-6
PPAR- δ : Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör delta
RBP-4: Retinol binding protein-4
ROS: Reaktif oksijen radikalleri
ATP: Adenozin trifosfat
MDA: Malondialdehit
TGF- β : Transforming growth factor beta
CRP: C-reaktif protein
CTGF: Bağ doku büyüme faktörü

HBV: Hepatit B virüsü
HCV: Hepatit C virüsü
HOMA: Homeostasis model assessment index
USG: Ultrasonografi
BT: Bilgisayarlı tomografi
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
ARFI: Acoustic radiation force impulse
AMPK: Adenozin monofosfat protein kinaz
UDKA: Ursodeoksikolik asit
ACEİ: Anjiyotensin convertting enzim inhibitörü
ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri
ELISA: Enzim linked immunosorbent assay
DPAS: Diastazlı periyodik asit schiff
HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni
HbcAg: Hepatit B kor antijeni
AFABP: Adiposit fatty asit binding protein
FGF: Fibroblast growth factor

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. ADKY’de Patogenez ve Çift Vuruş Hipotezi. Normal ve Yağlanma Gelişmiş Karaciğer Dokusunun Histopatolojik Görünümleri

Şekil 2. ADKY Progresyonu ve Histopatolojik Görünümleri

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. ADKY’de Fibrozis Gelişeceğini Gösteren Klinik Durum ve Belirteçler

Tablo 2. ADKY Etiyolojisi

Tablo 3. ADKY’de Brunt Klasifikasyon Skorlama Sistemi

Tablo 4. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik ve Biyokimyasal Özellikleri

Tablo 6. Fibrozis Evrelerine Göre Hasta Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Özellikleri ve Karaciğer Biyopsi Bulguları

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubu PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 8. ADSH’de Evre 1 ve evre 2 Fibrozisi Olan Hastaların PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzey Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 9. ADSH’de Evre 1 ve Evre 3 Fibrozisi Olan Hastaların PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzey Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 10. Fibrozis Evrelerine Göre Serum PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzeylerinin Ortalamaları

Tablo 11. ADSH’de Evre 1 ve Evre 4 Fibrozisi Olan Hastaların PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzey Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 12. ADSH’de Evre 2 ve Evre 4 Fibrozisi Olan Hastaların PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzey Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 13. ADSH’de Evre 2 ve Evre 3 Fibrozisi Olan Hastaların PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzey Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 14. ADSH’de Evre 3 ve Evre 4 Fibrozisi Olan Hastaların PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzey Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 15. Serum PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler ve Karaciğer Biyopsisi Bulgularıyla Korelasyonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol dışı karaciğer yağlanması (ADKY), tüm dünyadaki insidansı günden güne artan ve kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni olan bir sağlık problemidir [1]. ADKY tanımlaması basit steatozla, ADSH arasında kalan çok geniş bir klinik spektrumu tarif etmek amacıyla kullanılır [2]. Basit yağlanma sıklıkla iyi huylu bir seyre sahiptir. Ancak steatohepatit tablosu karaciğer fibrozisi ve sirozla sonuçlanabileceğinden, ADSH gelişen ya da gelişme riski yüksek olan hastaların erken dönemde belirlenmesi hayati önem arz etmektedir.

Alkol dışı karaciğer yağlanması tanısı koymada ve ADSH'nin basit yağlanmadan ayırımını yapmada bugün için kabul edilmiş tek yöntem karaciğer biyopsisidir. Ancak bu işlemin bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle invazif bir işlemdir ve karaciğer biyopsisinin hastalar tarafından kabul edilebilirliği, invazif olmayan testler kadar yüksek değildir. Nadiren de olsa ciddi komplikasyonlara sebep olabileceği gibi, biyopsi alınan bölgenin tüm karaciğerin histopatolojik durumunu yansıtmama riski mevcuttur. Patolog tecrübesi de biyopsinin yol göstericiliği açısından büyük öneme sahiptir [3,4]. Tüm bu sebepler göz önüne alındığında, karaciğer fibrozisini gösterebilmek amacıyla geliştirilecek non-invazif tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla üzerinde çalışılan ve sayıları günden güne artan biyolojik belirteçlerin, ADKY hastalarında ADSH yönünden tarama yapma, tanı koyma, prognoz belirleme ve tedaviye yanıtı izleme açısından, önümüzdeki yıllarda karaciğer biyopsisinin yerini alabileceği düşünülmektedir [5]. Günümüzde bu görevi üstlenebilecek ideal bir biyolojik belirteç yoktur. Bir biyolojik belirtecin klinik kullanımda yer edilebilmesi için iyi standardize edilmiş olması, uygun maliyette olması, kolay yorumlanması, ADSH tanısı koyma yönünden sensitivite ve spesifitesinin yüksek olması gerekmektedir [4].

Alkol dışı karaciğer yağlanmasında fibrozis göstergesi olabileceği düşünülen proteinlerden olan Paraoxonase-1 (PON-1), son yıllarda keşfedilen bir lipit peroksidasyon belirtecidir. Yeni geliştirilmiş doku inflamasyon belirteci olan pentraxin-3 (PTX-3), uzun zincirli pentraxine proteinlerinin prototipidir. Kaspaz kırılmış sitokeratin-18 (Kk. CTK-18) ise ağırlıklı olarak apoptotik dokudan sentezlenmesiyle, nekrotik do-

kudan da sentez edilen sitokeratin 18'den ayrılan bir apopitoz belirteçidir. Bu çalışmamızda, fibrozis patogenezindeki önemli basamakların belirteci olan bu 3 biyobelirtecin serum düzeylerinin, ADKY'de fibrozisi ve ileri evre hastalığı göstermedeki başarılarını karaciğer biyopsisiyle karşılaştırarak, non-invazif yöntem geliştirme çalışmalarına katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

1980 yılına kadar otopsi sonuçlarına dayanılarak yapılan tanımlamalarda, şişman hastalarda nedeni bilinmeyen bir siroz olabileceği ifade edilmekteydi. Ancak sirozun oluşum mekanizması ve sebebi gösterilememiştir. 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları, 30 gr/gün'den daha az alkol kullanan ve sıklıkla obez ve/veya diyabetik olan hastalarda görülen, histopatolojik olarak alkole bağlı karaciğer hastalığının özelliklerinin yer aldığı alkole bağlı olmayan steatohepatit adında bir hastalık tanımladılar. Bu hastalığın günümüzdeki karşılığı olan alkole bağlı olmayan (non-alkolik) yağlı karaciğer hastalığı tanımlaması ise 1986 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır [6].

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen karaciğer hastalığı ADKY'dir. Tıbben anlamlı olarak kabul edilen düzeyde alkol kullanımı olmamasına rağmen, karaciğer biyopsisinde alkolik karaciğer bozukluklarıyla benzer histopatolojik bulgular ile kendini gösteren bir hastalıktır [7]. ADKY, lipit birikimine bağlı minimal karaciğer hasarı olarak ifade edilen hafif karaciğer yağlanması, kompanze ve ilerleyen dönemlerde dekompanze karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilen bir klinik yelpazede kendini gösterir. Hastalığın ilerlemesinde en önemli risk faktörleri, hastalığın oluşumunda da önemli rol oynayan insülin direnci varlığı ve obezitedir [8].

Alkol dışı karaciğer yağlanması, histolojik olarak 4 tipe ayrılmıştır. Tip 1 ve 2 ADKY, basit yağlı karaciğer veya yağlanma ile birlikte hafif inflamasyonlu karaciğer dokusu olarak tarif edilir. Tip 3 ve 4 ADKY ise daha ciddi klinik patoloji olan steatohepatiti ifade eder. Tip 1 ve 2 ADKY nadiren siroza ilerler, öte yandan tip 3 ve 4 ADKY yani ADSH olan hastaların ortalama %15-20'lik bir kısmı siroza ilerler. İlerleme gösteren ADKY'de karaciğer fonksiyon testleri yüksek olarak beklenirken, paradoksal olarak normal de seyredebilir. İleri dönemlerde tipik biyopsi bulguları kaybolan hastalar genellikle "kriptojenik siroz" tanısı alırlar. Daha sonra portal hipertansiyon, asit, varis kanamaları, hepatik ensefalopati gibi siroz komplikasyonları tabloya eklenir. Geç komplikasyon olarak hepatosellüler karsinomanın da gelişebileceği son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [9].

ADKY son yıllarda giderek artan sıklıkta tanı almaya başlamış ve kronik karaciğer hastalığının en önemli ve sık görülen sebeplerinden biri olmuştur. Klinik önem verilmeye başlanmasının iki ana nedeni vardır.

1- Karaciğer enzim anormallikleri olan çocuk ve yetişkin hastaların değerlendirilmesinde bu hastalığın sıklığının artması.

2- Karaciğer sirozu ve nadiren hepatosellüler karsinomaya ilerlemesi nedeniyle ölüm hızı artışına sebep olması. Bugünkü verilere göre sirotik ADSH hastalarının 5 ve 10 yıllık sağkalımları sırasıyla yaklaşık % 67 ve % 59 olarak tahmin edilmektedir [10].

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Alkol dışı karaciğer yağlanması, gelişmiş ülkelerde genel popülasyonda % 20-40 oranında görülen, bilinen en yaygın karaciğer hastalığıdır [11]. Diyabetes mellitus (DM) tanısı olanlarda ve obezlerde (BKİ >30 kg/m²) ADKY daha sık görülmektedir. ADSH, tüm ADKY olan grupta % 10 civarında görülmektedir. ADSH prevalansı batı ülkelerinde yaklaşık % 2-6'dır. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) bu oranın yaklaşık % 5-6 olduğu tahmin edilmektedir. ADKY, fibrozisin eşlik ettiği ADSH'ye ilerleyebilir ve bu durum ilerleyen dönemlerde siroz ve hepatosellüler karsinom ile sonuçlanabilir. Kriptojenik siroz tanısı konmuş hastaların % 50'sinden fazlasının ADSH zemininde siroza ilerlediği ileri sürülmektedir. ADKY, ABD'de erkeklerde kadınlardan 3-5 kat daha fazla görülmektedir. Bu durum erkeklerin beden kitle indeksinin (BKİ) daha fazla olmasına ve genel anlamda belirttikleri dozlardan daha yüksek miktarda alkol alıyor olmalarına bağlanmıştır [1]. Çünkü bugün için elde olan verilere göre her iki cinsin yaklaşık olarak eşit oranda ADKY olduğu bilinmektedir [12]. Tüm dünyada obezitedeki hızlı artıştan dolayı ADKY ve ADSH prevalansında da dramatik artışlar olmaktadır. ABD'de obez çocuklarda % 50 oranında ADKY görülmektedir ve çoğu ülkede ADKY tanısı olan hastaların % 80'inden fazlasında BKİ artmıştır. Bu hastaların % 30- 40'ı obez olmakla birlikte, yaklaşık yarısında insülin rezistansı bulunmaktadır. % 20-30'unda Tip 2 DM hastalığı vardır, % 80'i hi-

perlipidemik, % 30-60'ı hipertansiftir. Tip 1-2 ADKY hastalarına göre ADSH hastaları daha ileri yaşlıdır ve daha obezdir. Ayrıca ADSH hastalarında karaciğer enzim yüksekliği sıklığı, metabolik sendrom ve DM sıklığı da daha fazladır [1].

Son yıllarda sonuçları açıklanan Dallas Heart çalışmasında Amerikalı yetişkinlerin %30'unda ADKY saptanmıştır [11]. Ayrıca, ortalama BKİ'nin daha düşük olması nedeniyle ADKY açısından düşük riskli olduklarına inanılan Japon ve Çinli yetişkinlerde de yaklaşık %15 oranında ADKY olduğu gösterilmiştir. Buradan hareketle ADKY'nın epidemik özelliğe sahip olduğunu düşünülmüştür [13]. ADKY prevalansı çocuklarda daha az bilinmekle birlikte eldeki bazı veriler çocukların %2.6-9.6'sında ADKY olduğu ve obez çocuklarda bu oranın %38-53'e çıktığını göstermektedir [11]. ADKY, Tip 2 diyabetiklerde (%34-74) ve obezlerde (%75), kontrol gruplarına (%16) göre daha fazla görülmektedir. Morbid obezlerde ADKY %75-95, ADSH %20-47 arasında görülmektedir [3,14]. Obezite prevalansı artmasına bağlı olarak, obeziteyle birebir ilişkili olduğu gösterilmiş olan ADKY de giderek artmaktadır. İlerleyen dönemlerde karaciğer sirozuna bağlı ölümler gelişebilmesi sebebiyle ADKY evrensel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Ayrıca Tip 2 diyabeti olan obez hastalarda sıklıkla ADKY görülmektedir. Prevelans İspanyollarda beyaz Amerikalılara göre daha siktir. Amerikalı siyahilerde ise daha da az sıklıkla görülmekle birlikte ilerleyen yaşla birlikte prevelansta artış dikkat çekmektedir [15].

Alkol dışı karaciğer yağlanması, tüm diğer nedenler dışlanan hastalarda mevcut olan asemptomatik karaciğer enzim yüksekliklerinin % 42-90'ından sorumludur. Karaciğer enzim yüksekliği sebebini araştırmak amacıyla karaciğer biyopsisi yapılan hastaların %11'inde ADKY tanısı konmuştur [16].

2.2. HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ

Alkol dışı karaciğer yağlanması ile ilerleyen yıllarda ADSH, siroz ve hepatosellüler kansere dönüşebildiği bilinmektedir. Progresyon süresinin uzun yıllarla ifade edilmesi sebebiyle hastalığın doğal seyrini kısa bir zaman diliminde belirlemek güçtür [11]. Dam-Larsen ve arkadaşlarının Danimarka'da yaptığı kohort çalışmasında,

morbid obez ve Tip 1-2 ADKY olan 109 hasta 17 yıl boyunca takip edilmiştir. Açıklanan sonuçlara göre mortalitenin normal popülasyondan farklı olmadığı gösterilmiş ve siroz insidansının %1'den az olduğu raporlanmıştır. Buna göre tip 1-2 ADKY olan grupta prognoz daha iyi olduğu söylenebilir. Tip 3-4 ADKY (diğer adıyla ADSH) ve kriptojenik sirozu olan hastalar ise daha kötü bir prognoza sahiptir. Yapılan çalışmalarda 4-10 yıl kadar izlenmiş olan hastalarda bu süre içindeki ölüm oranı %9-26 olmuştur ve bu ölümlerin çoğunun sebebi son dönem karaciğer hastalığı olarak açıklanmıştır [17]. Adams ve arkadaşları, toplum tabanlı örneklem kullanarak, ADKY olan diyabetik hastaların yaşam süresinin ADKY olmayan diyabetik genel popülasyona göre daha az olduğunu göstermiştir [18]. Ekstedt ve arkadaşları ise ADSH tanısı olan hastaların, kontrol gruplarına göre yaşam süresinin kısaldığını bildirmişlerdir [19]. Bu çalışmalar genel popülasyonu tam olarak yansıtmıyor olmakla birlikte hastalığın yaşam süresini kısalttığı konusunda fikir vermektedir. Ulusal sağlık ve beslenme araştırması çalışması (NHANES) III veritabanının kullanıldığı ve Ong ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise ADKY saptanan ve diyabetik olmayan hastalarda karaciğer ilişkili komplikasyonlar nedeniyle ölüm riskinin karaciğer hastalığı olmayan normal popülasyona göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Diyabetik olan ADKY grubunda ise karaciğer sebepli ölümler daha da artmaktadır [20].

Tip 1-2 ADKY olanların yaklaşık %20'sinde zaman içinde ADSH gelişir [21]. ADSH olan grubun %20'lik bir kısmı da siroza ilerler. Siroz olan hastaların %30-49'unda dekompanseasyon gelişir ve 10 yıl içinde karaciğer sebepli ölümle sonuçlanabilir [22].

Alkol dışı karaciğer yağlanmasında hangi durumlarda fibroze ilerleme olacağı konusunda birçok klinik durum ve belirteç üzerinde çalışılmış ve bir kısmı sensitivite ve spesifitelerinin düşüklüğüne rağmen kısmen fikir vermeleri nedeniyle çoğu otoriteler tarafından kabul görmüştür. Bahsedilen klinik durum ve belirteçler tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. ADKY’de Fibrozis Gelişeceğini Gösteren Klinik Durum ve Belirteçler

- Yaş > 50 yıl
- Tip 2 diyabet
- Obezite (BKİ > 30kg/m²)
- Trigliserit (TG) > 150 mg/dl
- İnflamasyon derecesinin artması
- Sistemik hipertansiyon
- Steatozun derecesi, artmış serbest yağ asitleri
- AST/ALT > 1 (sirozu düşündürmesi nedeniyle)
- ALT > 2 X normal
- Demir birikimi

Alkol dışı karaciğer yağlanmasına bağlı tüm ölüm sebepleri içerisinde en önemli yeri kardiyovasküler hastalıklar ve malignensi tutmaktadır. Aynı yaş ve cinsiyete sahip olmak koşuluyla, ADKY olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, ADKY olanlarda yaşam süresi daha kısadır. Bu farklılığın ana sebebi kardiyovasküler sebeplerdir [23]. Framingham Heart Study, Hoorn Study ve Valpolicella Heart Diabetes Study gibi birçok toplum tabanlı çalışmalar, karaciğer enzim yüksekliği ve kalp-damar hastalıkları arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermektedir. Bu ilişki, metabolik sendromdan bağımsız olarak gösterilmiştir [24]. Kriptojenik sirozun en önemli sebebi olan ADKY (bu hastaların yarısında DM ve/veya obezite bulunmaktadır), hemokromatozis, kronik hepatit B/C ve alkole bağlı karaciğer hastalığı gibi durumlarla eş zamanlı olarak bulunduğu, bu hastalıkların şiddetini arttırmaktadır [3,11]

2.3. ETİYOLOJİ

Alkol dışı karaciğer yağlanması birçok etiyolojik faktöre bağlı olarak görülebilir ve çeşitli sistemik hastalıklarla birliktelik gösterebilir. En sık suçlanan faktörler

obezite, insülin direnci, tip 2 DM varlığı ve hiperlipidemi olup, bunlar dışında da çok sayıda hastalığa bağlı olarak ADKY gelişebilir.

Alkol dışı karaciğer yağlanması ve metabolik sendrom komponentleri arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda delil mevcuttur. Metabolik sendromun tüm kriterlerini karşılayan hastalardan alınan karaciğer biyopsilerinde çok daha fazla histolojik belirtece rastlanmıştır [25]. Günümüzde ADKY metabolik sendromun komponentlerinden biri olarak kabul gördüğünden dolayı, santral obezite, insülin direnci ve tip 2 DM'nin artmasıyla ADKY insidansının da artmış olduğuna inanılmaktadır [26].

Obezite, ADKY için en önemli risk faktörüdür. Aşırı kilolu kişilerde (VKİ > 30kg/m²) yaklaşık %60-90 oranında ADKY saptanmıştır [27]. NHANES-III'te, ADKY obez kadınlarda %40 oranında görülürken , obez erkeklerde bu oran %30 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmada santral obezite (bel/kalça oranı kadınlar için > 0.84, erkekler için > 0.89 ya da bel çevresi kadınlarda > 85 cm, erkeklerde > 97 cm), BKİ'ye göre daha belirleyici bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [28].

Yağlanmanın lokalizasyonu ve ADKY arasındaki ilişkinin araştırıldığı Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre histolojik olarak hastalık gösterilmiş 483 hastada fibrozisi belirleme açısından periferik yağlanma (kol ve kalça), santral yağlanmadan (bel çevresi) daha önemli bulunmuştur [29]. Colicchio ve arkadaşları tarafından 187 non-diyabetik obez hastada yapılan çalışmada BKİ 40'ın üzerinde olan bütün hastalarda ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması gösterilmiş olup sonrasında yapılan testlerde bu bireylerin hepsinde insülin direnci olduğu tespit edilmiştir [30]. Bu görüşü destekler nitelikte olan bir diğer delil ise Angulo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada da ADKY olan hastaların büyük bir kısmında obezite ve/veya Tip 2 DM saptanmıştır [31].

İnsülin direnci, hücrelerin endojen insüline yeterli cevabı verememesi olarak tanımlanmaktadır. Bunun sonucunda hiperinsülinemi tablosu gelişmektedir ve hiperinsülineminin ADKY için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [32]. Co-mert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez ve diyabetik olmayan ADKY olan hastalarda ciddi insülin direnci saptanmıştır. ADKY, diyabetik hastalarda %75'lere varan oranlarda bildirilmektedir. Diğer faktörlerin etkisi olmadan DM tek başına steatohepatit gelişim riskini 2-6 kat arttırmaktadır ve fibrozisin ilerlemesinde de ba-

ğimsiz bir risk faktörüdür. Kriptojenik karaciğer sirozu olan hastaların %60-80'inde glukoz intoleransı ve yarısına yakınında Tip 2 DM olduğu gösterilmiştir [33].

Ulusal sağlık ve beslenme araştırması çalışmasında (NHANES-III) benzer yaşta ve beden kitle indeksinde olan , aynı zamanda diyabet ve cinsiyet faktörleri açısından da fark olmayan grupta TG düzeyi >200 mg/dl olan bireylerde ADKY 3 kat artmış sıklıkta saptanmıştır. Bir diğer risk faktörü de yüksek LDL ve düşük HDL düzeyleri olarak belirtilmiştir [34].

Alkol dışı karaciğer yağlanması açısından sayılabilecek diğer risk faktörleri hasta yaşının 45'ten büyük olması, uzun süreli açlık, kaşeksi, eş zamanlı medikal hastalıklar, konjenital ve edinsel metabolik hastalıklar, ilaçlar, gastrointestinal sisteme yönelik bazı cerrahi girişimler ve hızlı kilo kaybıdır [35].

Alkol dışı karaciğer yağlanmasının tüm sebepleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. ADKY Etiyolojisi

Kazanılmış insülin direnci	Beslenme ve gastrointestinal cerrahiye bağlı faktörler
<ul style="list-style-type: none"> - Obezite - Diabetes Mellitus - Hiperlipidemi 	<ul style="list-style-type: none"> - Jejenoileal By-Pass - Geniş ince barsak rezeksiyonu - Biliopankreatik diversiyon - Morbid obezite için gastroplasti - Kaşeksi - Total parenteral nütrisyon - Hızlı kilo kaybı - Protein enerji malnütrisyonu
Konjenital/edinsel genetik ve metabolik hastalıklar	Kullanılan ilaçlar ve maruz kalınan toksik maddeler
<ul style="list-style-type: none"> - Abetalipoproteinemi - Wilson hastalığı - Weber-Cristian hastalığı - Refsum hastalığı - Tirozinemi - Galaktozemi - Lipodistrofi - Tip 1 glikojen depo hastalığı - Sistemik karnitin eksikliği - Fruktoz intoleransı - Sistinuri - Sandhoff hastalığı 	<ul style="list-style-type: none"> - Kortikosteroidler - Bakteriyel aşırı çoğalma ile jejenal divertiküloz - Kalsiyum kanal blokerleri - Tamoksifen - Amiodaron - Metotreksat - Tetrasiklin - Warfarin - Klorokin - Valproik asit - Fosfor - Nükleozid analogları - Petrokimyasallar - Perheksilen maleat
Sistemik hastalıklar	
<ul style="list-style-type: none"> - İnflamatuar barsak hast. - Kistik fibrozis - HBV,HCV - Çölyak hastalığı - Vitamin D eksikliği - Hepatik iskemi - Gebeliğin akut yağlı karaciğer 	

2.4. PATOGENEZ

Karaciğer, yağ dokusundaki trigliseritlerin (TG) lipoliziyle, barsaktan emilen şilomikronların hidroliziyle ya da kendisi sentezleyerek serbest yağ asidi elde edebilir. Serbest yağ asitleri hepatosit mitokondrilerinde oksidasyona uğrar, daha sonra TG içerisine esterleştirilir, daha sonra kolesterol esterleri ve fosfolipitler sentez edilir. Son olarak çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) karaciğerden sekrete edilir. Yağ asidi metabolizması, insülinin temel rol oynadığı ve birçok hormonun etkili olduğu sıkı bir düzen içerisinde yürütülür. Yağ asit metabolizmasında iki temel mekanizma lipoliz ve lipogenezdır. Normal şartlar altında bu iki mekanizma denge içinde yönetilir. Bu dengenin lipogenez yönüne kayması durumunda karaciğerde TG birikimi meydana gelir. Bu birikim aynı zamanda karaciğerden lipit çıkışının engellendiği ve lipoprotein sentezinin azaldığı durumlarda da gerçekleşir [36].

Alkol dışı karaciğer yağlanmasıyla, metabolik sendromun diğer komponentleri olan obezite, hiperlipidemi, diyabet gibi hastalıkların benzer patogeneze sahip olduğu düşünülmektedir. Tüm bu hastalıkların ortak özelliği ise insülin direncidir [37]. İnsülin direnci durumunda aynı doz insüline hedef organlar tarafından verilen cevap daha az olmaktadır. Serbest yağ asitlerinin arttığı durumlarda ve hiperglisemi tablosunda, insülinin reseptörlerine bağlanması ve glukozun periferik dokularca kullanılması ciddi oranda sekteye uğramaktadır. Ayrıca artmış yağ asitleri insülin reseptör substrat düzeyini azaltarak insülin direncini daha da arttırmaktadır [38]. İnsülin direnci, yağ asitlerinin hepatosit mitokondrilerinde uğradığı oksidasyonu azaltır, yağları karaciğer dışına taşıyan apolipoprotein B100 ve VLDL'nin düzeyini azaltarak yağ içeren moleküllerin karaciğerden çıkışını engeller. Sonuç olarak insülin direnci sonucunda ortaya çıkan hiperinsülinemi tablosu karaciğerde TG birikimine katkıda bulunur. Aynı zamanda yağ dokusundaki hücrelerden serbest yağ asidi salınımını arttırarak plazma yağ asidi düzeyini arttırır [39].

Alkol dışı karaciğer yağlanması, plazmaya yüksek miktarda yağ asidi çıkışına neden olan insülin direnci ve hipertrigliseridemi ile yakından ilişkilidir [40]. Visseral yağlanmanın insülin direncine yol açma mekanizması henüz tam olarak netliğe ka-

vuşmamıştır. En çok suçlanan moleküllerin başında, adipokin olarak tanımlanmış bir grubun en sık çalışılmış üyeleri olan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gelmektedir. Bu iki maddenin insülin reseptör substratlarını bloke ederek ve lipoliz yoluyla plazma yağ asidi miktarını artırarak, insülin direncine neden oldukları tahmin edilmektedir [41]. Bu maddelerden TNF- α 'nın, makrofajdan salınım miktarının obezite durumunda arttığı bilinmektedir.

İnsülin direncinden sorumlu olduğu düşünülen bir diğer madde de peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- δ (PPAR- δ)'dır. PPAR- δ hepatosit içinde insülin tetikleyici gen-1 yapımını artırır ve bir dizi reaksiyon sonucu lipogenezi azaltır. PPAR ailesi agonisti ilaçların dislipidemi ve insülin rezistansını düzelttikleri ispatlanmış olup, bu ilaçlar insülin direnci kırıcı özellikleriyle diyabet tedavisindeki yerini almıştır [42]. TNF- α 'nın potent bir inhibitörü olan adiponektin ise, yağ dokusundan salınım peptid yapıda bir mediatördür. Yapılan çalışmalarda insülin direnci ve insülin direnci sonucu gelişen hastalıklarda adiponektin düzeyi anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır [43]. Bu çalışmaların birinde serum adiponektin düzeyinin düşüklüğünün karaciğer yağlanması ve hepatosit hasarını arttırdığı gösterilmiştir [44].

Yağ dokusu hücrelerinden salınan ve insülin direncinden sorumlu olabileceği düşünülen bir diğer mediatör ise leptindir. Leptin, insülin sinyalinde ve periferik dokuda glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde aktif rol alır. Karaciğerde yağların okside edilmesi ve TG sentezinin dengelenmesinde payı vardır [45].

İnsülin direncinde rolü olduğuna dair deliller bulunan diğer adipokinler rezistin, RBP-4 (retinol binding protein-4) ve visfatin olarak sıralanabilir [46].

Son yıllarda serum Vitamin D düzey düşüklüğünün, santral obezite ve insülin direnciyle ilişkili olduğu konusunda yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Buna ek olarak vitamin D düşüklüğünün metabolik kemik hastalığı, kemik tümörleri, metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır [47,48]. İnsülin direnci haricinde vitamin D düzey düşüklüğünün oksidatif stres ve inflamasyonu artırıcı bir parametre olduğu, dolayısıyla aktif vitamin D'nin anti-inflamatuar özellikte bir molekül olduğu üzerinde de durulmaktadır. Anti-inflamatuar etkisini, mRNA stabilitesini artırarak ve nükleer faktörü azaltarak, makrofajlar üzerinden göstermektedir [49]. Tüm bunlar

göz önüne alındığında vitamin D düzey düşüklüğüyle ADKY ilişkilendirilmiş ve sonuçlarıyla bu fikri doğrulayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır [50,51].

Karaciğer yağlanması karaciğer dokusunun %5'inden fazlasının yağdan oluşması şeklinde ifade edilmektedir [52]. Yukarıda sebepleri açıklanan insülin direnciyle birlikte oksidatif stres ve inflamatuvar reaksiyonların ADKY oluşumunda ve progresyonunda asıl görevi üstlendiği düşünülmektedir.

Alkol dışı karaciğer yağlanması patogenezinin açıklanması için genellikle çift vuruş hipotezi kullanılmaktadır [53]. İlk vuruş, diyetle aşırı alıma ve/veya insülin direncine sekonder olarak miktarı artan serbest yağ asitlerinin karaciğer tarafından absorbe edilmesi ve bunun ardından gelişen karaciğerdeki yağlanmayı; ikinci vuruş ise, hepatositler, stellat (yıldızsı) hücreler, yağ doku hücreleri, kupffer hücreleri, inflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen radikallerinin katıldığı karmaşık reaksiyonlar sonucu inflamasyon ve fibrozisle sonuçlanan olaylar dizisini ifade etmektedir. Çift vuruş hipotezi şekil 1'de gösterilmektedir.

Karaciğer tarafından absorbe edilen serbest yağ asitleri lipogenez yoluyla trigliseritlere dönüştürülebilir ve/veya mitokondrilerce oksidasyona uğrayabilir. Aşırı oksidasyon sonucu gelişen oksidatif stres sonucu ortamda reaktif oksijen radikalleri (ROS) artar [54]. Aşırı oksidatif fosforilasyon sonucu ATP miktarı azalır. Azalan ATP ve artan ROS, lipid peroksidasyonuna ve mitokondriyal bozukluklara neden olur. Bunun sonucunda karaciğer hasarı, inflamasyon ve fibrozisin meydana geldiği yaygın olarak kabul edilmiş bir görüştür. ROS artışının başka bir nedeni de obezite nedeniyle yağ doku makrofajlarının genişlemesi sonucu salınımı artan proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF- α) tetiklediği hepatosit inflamasyonudur [55]. ROS ortamda fazla miktarda bulunan lipitlerin peroksidasyonunu tetikler. Lipit peroksidasyonu ise malondialdehit (MDA) düzeyini arttırmak suretiyle, karaciğerde hücre ölümü ve fibrozisten sorumlu tutulan stellat hücre artışına neden olan Transforming Growth Factor- β (TGF- β) ekspresyonunu hızlandırır. Sonuç olarak lipit peroksidasyonuna bağlı apoptozis ve bunun sonucunda nekroz ve fibrozis artmaktadır [56].

Nekroz ve fibrozisten sorumlu olduğu bilinen lipit peroksidasyonununun belirteçlerinden olan PON-1, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda lokalize olan PON gen ailesinin birbirine komşu üç geninden birincisidir. Bu üç genin içerikleri insan-

larda %60-70, tüm memeli ailesinde ise %80-90 oranında aynıdır [57]. PON-1, karaciğer dokusunda sentezlenmekte olup, kalsiyum bağımlı ve HDL ile ilişkili bir esterazdır [58]. HDL ile bağlanarak lipit peroksidasyonunu azalttığı ve antioksidan görev üstlendiği düşünülmektedir. Kan HDL düzeyinin düşmesi yada HDL molekülündeki şekil bozuklukları sonucu HDL'nin PON-1 bağlama kapasitesi düşmekte ve bu durum antioksidan kapasitenin azalmasına yol açmaktadır [59]. HDL ile bağlanan PON-1, antioksidan görevini paraoxon, fenil asetat, lipit peroksitleri, kolesterol esterleri ve hidroperoksitler gibi substratları hidrolize ederek gösterir [60]. Serum PON-1 düzey düşüklüğünün lipit peroksidasyonunu arttırması nedeniyle, ADKY'de fibrozis ve ADSH ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır ancak bu çalışmaların sayısı oldukça azdır. Bu nedenle daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Pentraxin ailesi proteinleri, proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-6) etkisiyle gelişen inflamasyona cevap olarak sentezlenen moleküllerdir [61]. Pentraxin ailesi proteinleri, molekül uzunluklarına göre iki subgrup olarak sınıflandırılmıştır. Kısa pentraxin molekülleri, insanda akut faz proteinleri olan C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P'dir [62,64]. Yüksek sensitiviteli CRP yüksekliğinin ADSH tanısında yardımcı bir parametre olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Öte yandan, uzun zincirli pentraxin moleküllerinin prototipi ise PTX-3 proteindir [61]. PTX-3; TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlere cevap olarak sentezlenen veya monosit, makrofaj, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, fibroblastlar, yağ doku hücreleri gibi birçok çeşit hücreden salınabilen uzun zincirli bir pentraxin proteindir [63]. 70 ADKY hastasıyla yapılan bir çalışmada PTX-3'ün salınımının, patogenezdaki en güçlü sitokinler olan TNF- α ve IL-6'ya cevaben artmasından yola çıkarak, ADKY'de Tip 3-4'te daha fazla olmak üzere tüm tiplerde düzeyinin anlamlı derecede yükseldiği ve bu yönüyle karaciğer biyopsisi yapılmaksızın ADSH ve fibrozisi yansıtabileceği öngörülmüştür [62,64]. Buna ek olarak, vaskülit, akut miyokard enfarktüsü, sistemik inflamasyon ve sepsis durumlarında da PTX-3'ün yüksekliği bilinmektedir [65,66].

Alkol dışı karaciğer yağlanması progresyonunda suçlanan bir diğer mekanizma ise apoptozun kontrolsüz bir şekilde artmasıdır. Serbest yağ asitleri, lizozom aktivasyonunu ve proapoptotik bir gen olan Bax geninin ekspresyonunu arttırarak apopto-

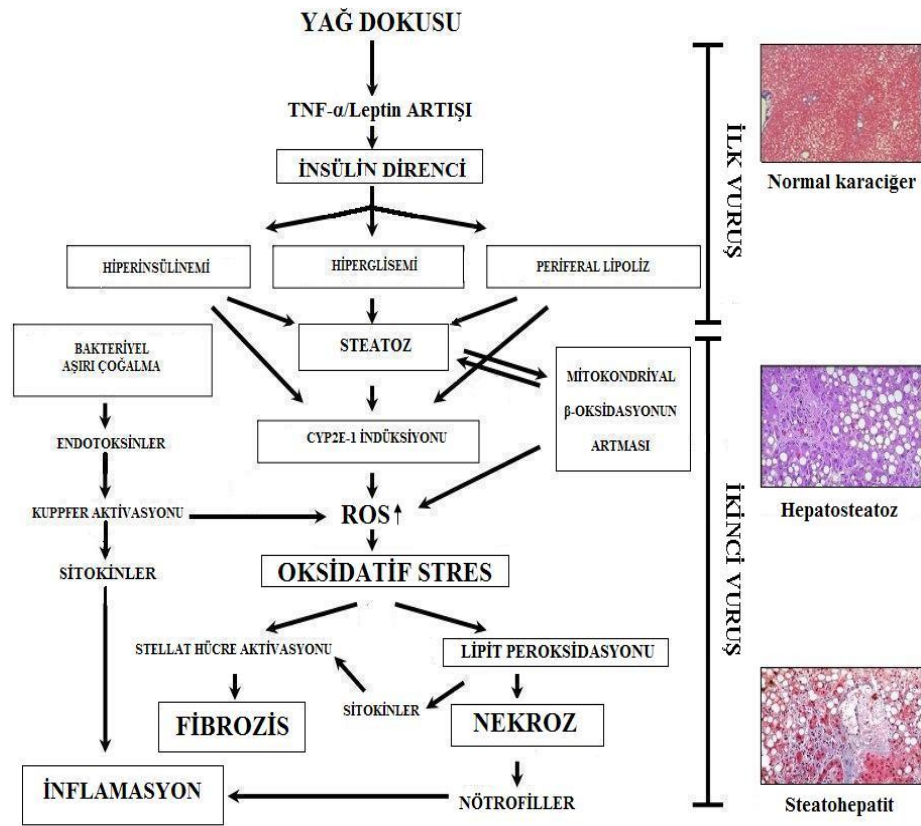
tozu uyarır. Hücresel apoptozda yan ürün olarak sentezlenen kaspaz aktivitesi, ADKY'de artmıştır. Kaspaz aktivitesinin artışına bağlı olarak IL-8 ve IL-22 transkripsiyonunu uyararak serbest yağ asitleri, hepatositlerin apoptoza gidişini hızlandırmaktadır. Apoptozun başlamasıyla gerçekleşen ilk olaylardan birisi epitele özgün ve karaciğerdeki majör ara filaman proteini olan CTK-18 molekülünün kaspazlar (özellikle kaspaz 3 ve 6) tarafından 3 bölgeye kırılmasıdır [67]. Bu olay sonucu oluşan CTK-18 fragmanı M30 antijeni yada Kk. CTK-18 olarak adlandırılır ve bu molekül aynı ismi taşıyan M30 monoklonal antikoru tarafından tanınabilir [66]. Yapılan çalışmalarda Kk. CTK-18'in, ADKY olanlarda normal sağlıklı popülasyona göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir [68]. Hatta Kk. CTK-18 düzeyinin özellikle Tip 3-4 ADKY'de yükseldiğini gösteren ve bu molekülü ADSH belirteci olarak niteleyen çalışmalar yayınlanmıştır [69].

En sık epitel kaynaklı dokulardan salgınmakta olan sitokeratin ailesinin bugüne kadar saptanmış yirmiden fazla üyesi olup bunlar kabaca 2 tipe ayrılmıştır. Tip 1 , sitokeratin 9-20'yi kapsarken; Tip 2, sitokeratin 1-8'den oluşmaktadır. Çalışmamızda kırılmış fragman düzeyini ölçtüğümüz CTK-18, intrauterin hayatta salgılanan ilk sitokeratin olup, eriskinde akciğer, ince barsak, kolon, meme, endometrium, karaciğer, ter bezleri, serviks gibi çok farklı epitel hücrelerinden salgılanmakla birlikte, bu miktar sağlıklı bireylerde oldukça düşüktür. Fazlaca salındığı hücreler ise apoptotik hücreler ve anormal mitozla çoğalan hücrelerdir. Bu sebepten ötürü bahsi geçen dokuların malign tümörlerine sahip hastalarda serum CTK-18 düzeyi yüksek bulunur. Yükseldiği bir diğer durum ise apoptozun patogeneze eşlik ettiği karaciğer hastalıklarıdır (örneğin ADKY). Total CTK-18 anormal çoğalan hücrelerde çok fazla üretilir ve nekroz sonrasında dolaşıma salınır. Kk. CTK-18 ise sadece apoptotik hücrelerden salınmaktadır. Bu sebeple malign tümör varlığında total CTK-18 kadar düzeyi yükselmez. Sadece bazı tümör hücrelerinin sekonder nekroza uğraması sonucunda bir miktar yükselir. Bunun haricinde Kk. CTK-18 apoptoz mekanizmasının baskın olduğu durumlarda serumda artmaktadır ve apoptotik biyobelirteç olarak kullanılması gündemdedir [70,71].

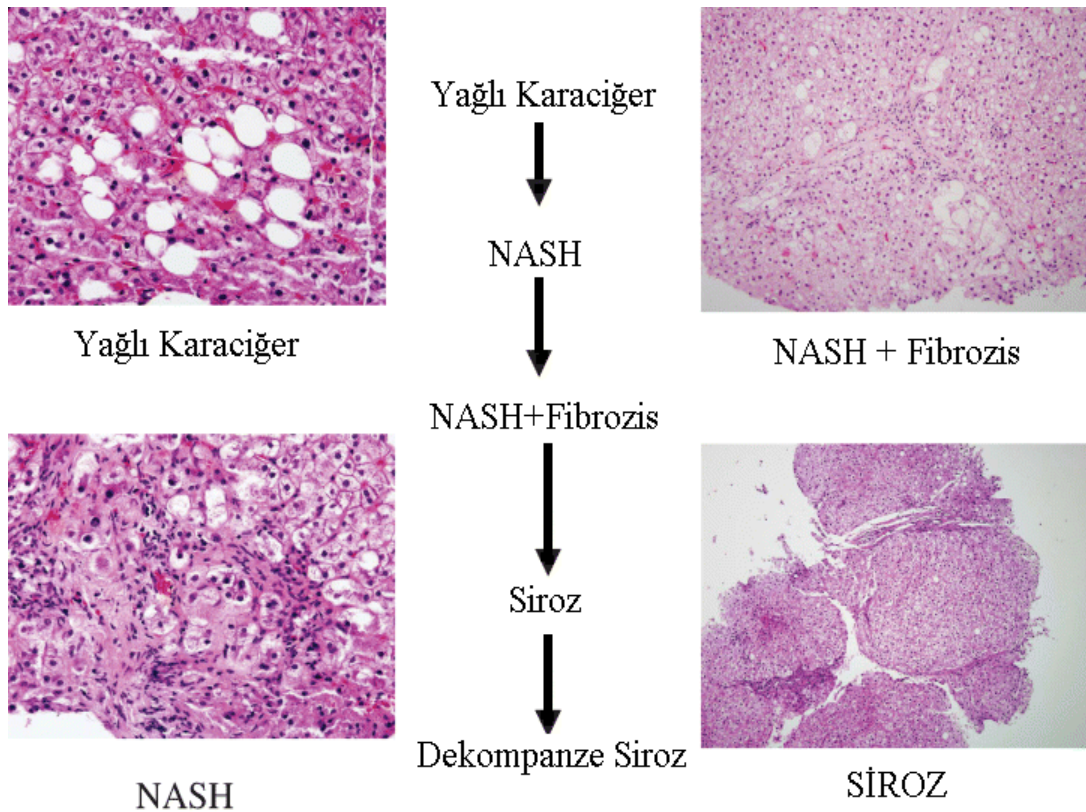
Karaciğer stellat hücreleri disse boşluğunda hepatositlerle endotel arasında yerleşmiş olup, sitokin sentez özelliğinde olan hücrelerdir. Aktive stellat hücreler, fibro-

ze yol açan ekstrasellüler matriks proteini ve kollajen üretirler. Bu aktivasyonu sağlayacak durumlar ise artmış TGF- β , CTGF (bağ doku büyüme faktörü) düzeyleri ve oksidatif stres olarak sıralanabilir. Proinflamatuvar sitokinler de stellat hücreleri aktive eder ve sitokrom P2E ve P2A'nın aktif olduğu bölgelerde daha fazla olmak üzere zon 3'teki tüm perivenüller alanlarda fibrozis süreci başlar [72].

Bunların dışında genetik yatkınlığın da ADKY oluşumunda ve fibrozis gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir. Bazı gen polimorfizmlerinin ADKY hastalarında anlamlı oranda yüksek bulunduğu dair kanıtlar bulunmaktadır [73]. ADKY olanlarda gelişebilecek en ölümcül komplikasyon, bu hastalığa bağlı oluşum mekanizması henüz tam açıklanamamış olan hepatosellüler karsinomdur [74]. ADKY'de normal ve yağlanma gelişmiş karaciğer dokusunun histopatolojik görünümleri şekil 2'de gösterilmektedir [75].



Şekil 1. ADKY’de Patogenez ve Çift Vuruş Hipotezi. Normal ve Yağlanma Geleşmiş Karaciğer Dokusunun Histopatolojik Görünümleri



Şekil 2. ADKY Progresyonu ve Histopatolojik Görünümleri

2.5. KLİNİK BULGULAR VE TANI

Alkol dışı karaciğer yağlanması olan hastalarda diğer karaciğer hastalıklarında olduğu gibi çoğunlukla (%48-100) herhangi bir semptom görülmez. Hastaların çoğu rutin kontroller sırasında ya da başka organa yönelik tetkik edilirken istenen karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek saptanması ve bunun ardından yapılan görüntüleme işlemleri sonucunda tanı alır. Diğer tüm nedenler dışlandıktan sonra (alkol, HBV, HCV gibi), açıklanamayan transaminaz yüksekliklerinin en sık sebebi ADKY olarak karşımıza çıkmaktadır. Semptomatik olan hasta grubu en sık sağ üst kadran ağrısı, halsizlik ve yorgunluk gibi spesifik olmayan şikayetler tarif ederler. Kaşıntı, anoreksia ve bulantı daha nadir olarak görülen semptomlardır. İleri aşamada kliniğe başvuran hastalarda ise sarılık, batında asit, özafagus varis kanamaları ve hepatik ensefalopati gibi dekompanze siroz bulguları görülebilir [76].

Alkol dışı karaciğer yağlanması tanısı koyduran patognomonik fizik muayene ve laboratuvar bulgusu olmamakla beraber; fizik muayenede en sık gözlenen özellik %30-100 oranında saptanan obezitedir. Hastalarda hepatomegali %75-%95 oranında görülürken, splenomegali oranı %25 olarak bildirilmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselmeler en sık görülen laboratuvar bulgusudur. Normalin 4 katını geçmeyen transaminaz düzeyleri sıktır. AST/ALT oranı genellikle 1'in altındadır. Bu oran genellikle alkolik karaciğer hastalığı varlığında 1'in üzerine çıkmaktadır ve 2'nin üzerine çıktığında siroza ilerlediği düşünülür. Alkalen fosfataz ve/veya GGT yüksekliği nadiren ADKY'de tek laboratuvar bulgusu olabilir. Albumin düşüklüğü, bilirubin yüksekliği, protrombin zamanının uzaması ise siroz gelişmiş vakalarda görülebilir [77].

Alkol dışı karaciğer yağlanmasında kan şekeri ve lipit seviyeleri % 25-75 sıklıkla yüksektir. Hastalık patogenezindeki temel mekanizma olması sebebiyle insülin direncinin hesaplanması birçok otorite tarafından önerilmektedir. Bu amaçla geliştirilmiş yöntemlerden altın standart olanı uygulaması pahalı ve güç olan glukoz klemp tekniğidir. Bu yöntemin zorlukları nedeniyle tüm dünyada uygulaması daha kolay olan homeostasis model assessment indeks (HOMA) benimsenmiştir. HOMA indeksi açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyi kullanılarak hesaplanır ve kontrolsüz diyabet hastaları haricinde glukoz klemp tekniğine çok yakın sonuçlar verdiği gösterilmiştir. ADKY'de HOMA indeksi yüksekliği %30-60 civarındadır. Hastalık progresyonu arttıkça bu oran da artmaktadır [78].

Alkol dışı karaciğer yağlanmasında serum ve karaciğer demir içeriği artarken, bazı hastalarda antinukleer antikor pozitifliği (1/40-1/320) saptanmıştır. Duz kas antikoru da nadiren pozitifleşebilir ancak seruloplazmin ve alfa-1 antitripsin seviyeleri normaldir. Ayrıca antimitokondriyal antikor ve mikrozomal antikorlar negatiftir [79].

Alkol dışı karaciğer yağlanması tanısının konabilmesi için öncelikle diğer nedenler dışlanmalıdır. Alkol kullanımının öncelikle dışlanması gerekir. Günümüzde alkol alımı için eşik bir değer olmamakla birlikte bu konuda en sık kabul gören düzey erkekler için 30 gr/gün, kadınlar için 20 gr/gündür. Başka bir kabul görmüş doz ise 140 gr/haftadır. Bu düzeylerin altında alkole bağlı karaciğer yağlanması olmayacağı kabul edilmiştir. Ancak yine de alkolün karaciğer için kesin gösterilmiş toksik

dozu yoktur [80]. Dışlanması gereken bir diğer önemli hastalık ise kronik hepatit C'dir. HCV'nin karaciğerde yaptığı histolojik değişiklikler ADKY ile çok benzer olabilmektedir.

Alkol dışı karaciğer yağlanması tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). En ucuz yöntem olan USG'deki diffüz yağlı değişiklikler, diffüz hiperekoik ekojenite (parlak karaciğer) ve böbreklerle karşılaştırıldığında artmış karaciğer ekojenitesidir. BT'de ise yağlı karaciğer bulgusu düşük dansiteli parankimdir. Diffüz yağlanmayı saptamada USG, BT'den daha etkindir [81]. Yamalı ya da fokal yağlanmada ise BT ve MR daha üstün bulunmuştur. Ancak pahalı olmaları kullanımlarını kısıtlamaktadır. Ayrıca BT'de hastaya kontrast madde verilmesi bir diğer dezavantajdır. MRG ile %3 gibi düşük düzeydeki yağlanmanın teşhis edilebileceği Fishbein ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir [82].

Ultrasonografi, BT ve MRG yöntemlerinde yağlanma gösterilebilir ancak bu işlemlerle hastalıkta asıl klinik önemi olan fibrozis konusunda bilgi sahibi olmak mümkün değildir. Bu açıdan son yıllarda kullanıma giren transient elastografi (fibroscan) umut vermektedir. Fibroscan cihazının çalışma prensibi, yumuşak doku elastisitesini (sertlik) ultrasonografik dalgalarla sayısal olarak ölçmeye dayanmaktadır [83]. Karaciğer biyopsisine çok yakın doğruluk payıyla fibrozisi saptadığını gösteren çalışmalar mevcuttur [84]. Non-invazif olması ve daha büyük karaciğer alanı hakkında bilgi sahibi olunabilmesi yönüyle biyopsiye üstün olduğu belirtilmektedir [85]. Ancak dezavantajları da mevcuttur. Batında asit olması durumunda elastik dalgaların yayılımı değişeceğinden dolayı kullanılamaz. Ayrıca gebelerde ve tıbbi implant taşıyan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Nekroinflamatuvar aktivitesi artmış olan kronik karaciğer hastalığı olgularında yanlış sonuçlar verebildiğinden önerilmemektedir [86]. Bir diğer dezavantajı da obez hastalarda cilt altı yağ dokusunun fazlalığı nedeniyle ses dalgalarının yavaşlamasının ölçüm kalitesini bozmasıdır. Bu sebeple fibroscan, morbid obez hastalar (özellikle BKİ>40kg/m² olanlar) için uygun bir yöntem değildir [87]. Bu hastalar için BKİ'den bağımsız olarak ölçüm yapabilen MR elastografi yöntemi geliştirilmiştir ancak bugün için çok az merkezde kullanılabilmektedir [88]. Fibroscan cihazına alternatif olarak geliştirilen ARFI sonoelastografi

yöntemi (Acoustic radiation force impulse), rutin uygulanan USG cihazına entegre edilebilmesiyle maliyeti düşürmesi beklenen bir yöntemdir. Fibrozisi saptadığını gösteren çalışmalar olsa da henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır [89].

2.6. KARACİĞER BİYOPSİSİ

Alkol dışı karaciğer yağlanması tanısı koymak için non-invazif yöntemler üzerindeki çalışmalar tüm hızıyla devam etse de, günümüz için kesin olarak tanı koydu- ran ve hastalığın evresi hakkında bilgi veren, tüm otoritelerce kabul edilmiş tek yön- tem karaciğer biyopsisidir [90]. Laboratuvar testleri veya radyolojik yöntemler kara- ciğer biyopsisinin yerini almayı henüz başaramamıştır. Karaciğer biyopsisi tanı koymakla beraber, başka hastalıkları dışlamak için, steatohepatiti ve fibrozisi gös- termek için oldukça güvenilir bir yöntemdir [91]. Ancak karaciğer biyopsisinin inva- zif bir işlem olması nedeniyle birtakım dezavantajları bulunmaktadır [90]. Gelişebi- lecek en sık komplikasyon ağrıdır, buna rağmen hastaların çok küçük bir kısmında medikal müdahaleye ihtiyaç duyulur. Oluşabilecek en ciddi komplikasyon ise kana- ma olup, ağrı komplikasyonu gibi nadiren girişimsel işleme gerek duyulur. Biyopsi işlemi sonrası ölüm vakaları nadiren bildirilmiştir, bu hastaların çoğunun siroz veya malign tümör tanısı bulunmaktadır. Biyopsi yapılan ekibin tecrübe düzeyinin yüksek oluşu komplikasyon gelişme riskini azaltabilmektedir. Öte yandan, biyopsi iğnesi çeşidinin komplikasyon sıklığıyla ilişkisi gösterilememiştir.

Karaciğer biyopsisi karaciğerin sadece küçük bir bölümünden alındığı için özellikle fokal ya da yamalı tutulum gösteren ADKY'de yanlış sonuçlar alınabilir. Tüm karaciğeri temsil etmemesi, işlemin en ciddi kısıtlılığıdır. Biyopsi materyalini inceleyen patoloğun tecrübesine veya yorum farkına göre sonuç raporunun farklılık gösterebilmesi de başka bir önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır [3]. Tüm bun- lara ek olarak hastaların büyük bir çoğunluğu biyopsi işleminden korkmaktadır. Buna bağlı olarak, ilk biyopsinin ardından geçen süre sonunda hastalığın takibi, tedavi ka- rarı, tedavi cevabı gibi amaçlar için tekrar biyopsi gerekmesi durumunda işlemin kabul edilebilirliği ciddi oranda düşmektedir. Biyopsi sonrası tanı koyulan hastalara

uygulanacak spesifik bir tedavinin olmayışı kabul oranını düşüren bir diğer faktördür.

Patolojik değerlendirme sırasında ADKY, Cleveland grubu önerilerine göre basitçe 4 histolojik tipe ayrılabilir.

- 1) Tip 1: Yağlı karaciğer
- 2) Tip 2: Yağlanmaya ek olarak lobuler inflamasyonun varlığı
- 3) Tip 3: Yağlanmaya balonlaşma dejenerasyonunun eşlik etmesi
- 4) Tip 4: Tip 3'e ek olarak Mallory hyalen cisimciği veya fibrozisin izlenmesi

Ayrıntılı değerlendirme amacıyla öne sürülmüş birçok sınıflandırma tekniği bulunmaktadır. Günümüz için en çok kabul görmüş yaklaşım, aşağıda Tablo 3'te belirtilen Brunt ve arkadaşlarının derecelendirme ölçütüdür [92].

Tablo 3. ADKY'de Brunt Klasifikasyon Skorlama Sistemi

<p>A) Steatozun derecelendirilmesi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Hepatositlerin %5-33'ü etkilenmiş 2) Hepatositlerin %33-66'sı etkilenmiş 3) Hepatositlerin %66'sından fazlası etkilenmiş <p>B) Nekroinflamatuvar aktivitenin derecelendirilmesi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Hafif: Steatoz makroveziküler olup, hepatositlerin %66'sından azı etkilenmiştir. Balonlaşma nadiren görülür. Sıklıkla zon 3'teki hepatositler balonlaşır. Dağınık ve az sayıda akut polimorfonükleer hücreler ile lobüler inflamasyon izlenir. Nadiren mononükleer hücrelerle olan kronik inflamasyon görülür. Tabloya portal inflamasyon eşlik etmez (nadiren hafif şekilde görülebilir). 2) Orta: Steatoz makroveziküler ve mikroveziküler olup, her şiddette görülebilir. 3) Balonlaşma Zon 3'te belirgin olarak izlenir. Polimorfonükleer hücreler ve balonlaşmış hepatositler görülür. Hafif kronik inflamasyon ve fibrozis mevcuttur. Portal inflamasyon hafif-orta düzeydedir. 4) Şiddetli: Panasiner tutulum gösteren steatoz vardır. Balonlaşma Zon 3'te yoğun olarak gözlenir. Akut-kronik inflamasyon bulguları ve zon 3'te şiddetli balonlaşma ve periportal fibrozis mevcuttur. Portal inflamasyon her düzeyde olabilir ancak genellikle şiddetlidir. <p>C) Fibrozisin derecelendirilmesi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Evre 1: Fokal veya yaygın olarak Zon 3'te görülen periventriküler, perisinuzoidal veya perisellüler fibrozis 2) Evre 2: Evre 1'e ek olarak fokal veya yaygın periportal fibrozis 3) Evre 3: Fokal veya yaygın köprüleşme fibrozisi 4) Evre 4: Siroz

2.7. TEDAVİ

Günümüzde geçerli olan tüm tedavilerin ortak hedefi ADKY progresyonunun durdurulması ve siroza ilerlemenin önlenmesidir. Uygulanan tedaviler, kilo kontrolü, egzersiz, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, insülin direncinin kırılmaya çalışılması, hiperlipideminin düzeltilmesi, hepatotoksik ilaçların yasaklanmasından oluşmaktadır.

Obez hastalarda yağ ve karbonhidrattan fakir, proteinden zengin diyetle kademeli kilo kaybı, tedavi seçenekleri içinde hastalık aktivitesini geriye döndürdüğü gösterilmiş en önemli yöntemdir. Günlük 1200-1400 kalorilik, 45-100 gr hayvansal protein, 10 gramın altında yağ ve 100 gramdan az karbonhidrat içeren diyetler başlangıç için uygundur. Güvenli olan kilo kaybı hedefi haftada 1 kg'ı aşmamalıdır. Hızlı kilo vermenin de hastalığın patogenezinde yer aldığı, portal fibrozis ve inflamasyona yol açabildiği unutulmamalıdır. Ayrıca uzun süreli açlık da benzer şekilde fibrozis ve fokal nekroz yapabilir, safra akışının yavaşlamasına yol açabilir. Kilo kaybını kolaylaştırmak, kaybedilen kiloları korumak ve cilt altı yağ dokusunu azaltmak için egzersiz de mutlaka diyetle eşlik etmelidir. Haftanın en az 5 günü, en az 30 dakikalık tempolu yürüyüş başlangıç için yerinde bir yaklaşımdır. Obez hastalardan seçilmiş 25 kişilik bir çalışma sonucunda diyet düzenlemesi ve egzersiz içeren 3 aylık tedaviyle hastaların karaciğer fonksiyon testleri, total kolesterol ve açlık kan şekeri seviyelerinin belirgin bir şekilde düzeldiği gösterilmiştir. Gastrik ve intestinal bypass cerrahisi ile kilo kaybı sonucunda hastalık aktivitesinde düzelmeler gösterilmiş olsa da bu işlemlerden sonra gelişebilecek ciddi yan etkiler nedeniyle morbid obez hastalar dışındaki gruba cerrahi tedavi önerilmez [93].

Alkol dışı karaciğer yağlanması patogenezindeki temel mekanizmaların başında insülin direnci gelmektedir. Bu nedenle insülin direncinin kırılmaya çalışılması en çok kabul gören farmakolojik tedavi yöntemidir. İnsülin direncini kırma konusunda en etkili olan ilaç metformindir. Üzerinde çalışılmış ve günümüz koşullarında piyasada olan bir diğer ilaç tiyazolidinediyonlardan pioglitazondur.

Metformin 5'adenozin monofosfat (AMP) üzerinden protein kinaz (AMPK) yolağı aktivasyonu yaparak insülin duyarlılığını artırır. Ayrıca karaciğerde glukone-

ogenezi baskılar ve kas dokusuna glukoz alımını arttırır. ADKY patogenezinde önemli role sahip olan TNF- α düzeyini düşürdüğü de belirtilmektedir [94]. Bunlara ek olarak kilo kaybına da yardımcı olmaktadır. Metformin ile tedavi edilen 25 ADKY olan hastada biyokimyasal yanıt görülmüş olup, ALT düzeyi hastaların yarısından fazlasında normal sınırlara düşmüştür [95]. Ancak metforminin ADKY tedavisinde etkin olmadığını savunan yayınlar da mevcuttur. 12 ay boyunca metformin verilen 22 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalarda anlamlı kabul edilebilecek histolojik ve biyokimyasal yanıt gözlenmemiştir [96]. Sonuç olarak bugün için elde olan tüm verilere bakıldığında metforminin ADKY tedavisinde etkili olduğunu savunan yayınlar çoğunluktadır. Etki mekanizması yönünden metforminin ADKY tedavisindeki etkisi umut vericidir ancak bu konuda daha geniş hasta grupları üzerinde yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tiyazolidinedionlar PPAR aktivasyonu yaparak insülin duyarlılığını arttırır ve yağ doku hücrelerinin farklılaşmasını hızlandırır. Ayrıca yağ dokusundan serbest yağ asidi ve TNF- α salınımını azaltırlar [97]. Bu grup ilaçların adiponektin düzeyini arttırdığı ve ayrıca AMPK yolağı üzerinden de insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir [98]. Tiyazolidinedionların ADKY üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılmış çalışmaların en dikkat çekeni Aithal ve arkadaşlarının yaptığıdır. Bu çalışmada ADKY tanısı olup diyabeti olmayan 74 hastaya standart diyet ve egzersize ek olarak plasebo ve pioglitazon verilmiştir. Tedavi sonucunda 61 hastanın karaciğer biyopsisi tekrarlanmış ve pioglitazon alan grupta karaciğer enzim düzeyi düşmüş, insülin direncinin kırılmış, histolojik olarak nekroinflamatuvar belirteçler gerilemiş ve fibroziste anlamlı düzelme olmuştur [99]. Bu grup ilaçlardan roziglitazonla da yapılmış ve anlamlı yanıt alınmış çalışmalar mevcuttur. Ancak bilindiği gibi roziglitazon molekülü kardiyak yan etkileri nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Sonuç olarak bu grup ilaçlarla yapılmış çalışma sayısı az olduğu için, eldeki veriler yetersizdir.

İnsülin duyarlılığını arttıran bir diğer ajan, pankreastan insülin salınımını uyarak etkisini gösteren, glukagon benzeri peptid-1'in reseptör agonisti olan exenatid-dir. Ayrıca kilo kaybına da yardımcı olmaktadır. Hayvan deneylerinde steatozisi geriletmediği gösterilmiştir [100]. Ancak insanda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Alkol dışı karaciğer yağlanması patogeneğinde suçlanan bir diğer durum olan hiperlipideminin azaltılması da tedavi modaliteleri arasında yer bulmuştur. Antihiperlipidemik ilaç grubunun en temel üyeleri olan statinlerle ilgili yapılan bir çalışmada obez hastalara 12 ay boyunca atorvastatin verilmiştir. Çalışma sonucunda transaminazlarda anlamlı derecede düşme saptanmıştır, ancak fibrozis ve inflamasyon aktivitesi üzerine etkisi gösterilememiştir. Hiperlipidemiye yönelik kullanılan diğer ajan gemfibrozil, yağ dokusundan serbest yağ mobilizasyonunu azaltan ve serum TG, LDL ve VLDL düzeyini düşüren bir ilaçtır. 600 mg/gün dozunda 4 hafta kullanıldığında karaciğer enzimlerinde düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. Bir diğer molekül olan Klofibrat ise 2 gr/gün dozunda 1 yıl kullanılmasına rağmen etkili bulunmamıştır. Antihiperlipidemik görevinin yanında antioksidan özelliği de olan Probukol 30 hastalık plasebo kontrollü bir çalışmada 500 mg/gün dozunda kullanılmış ve karaciğer enzimlerinde anlamlı derecede düşme gözlenmiştir [101].

Oksidatif stres ADKY gelişiminde etkili olan bir başka mekanizmadır. Bu sebeple hastalık tedavisinde antioksidan ilaçlar denenmiştir. En çok üzerinde çalışılan preparat, serbest radikalleri yıkan, ayrıca TNF- α , IL-6, IL-8 ve fibrojenizde suçlanan TGF- β düzeyini azaltan E vitamini olmuştur. Steatohepatit tanısı almış 16 hastaya 6 ay boyunca 400 mg/gün dozunda E vitamini verilen bir çalışmada biyokimyasal, ultrasonografik düzelmeye gözlenmiş olup, fibroziste anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Karaciğerde S-adenozilmetionin düzeyini arttırarak yağ birikimini önleyen, ayrıca antioksidan özellikteki glutatyonun içeriğine katılan betainle yapılmış bir çalışmada ise, 1 yıl süreyle 20 gr/gün dozunda betainin verilen 8 ADHS hastasının karaciğer enzimlerinde ve yağ içeriklerinde belirgin düzelmeye olmuş, ayrıca inflamatuvar aktivite ve fibrozis de gerilemiştir. Oksidatif strese karşı koruyucu olan glutatyonun öncül maddesi olan N-asetil sistein, 3 ay boyunca 1gr/gün dozunda 11 ADHS hastasına verilmiş ve transaminazlarda belirgin düzelmeye sağlanmıştır. Oksidatif strese yönelik verilen tüm bu ilaçlarla yapılan çalışmalar yukarıda belirtildiği gibi çok az sayıda hasta gruplarıyla yapılmıştır. Ayrıca yapılan çalışma sayıları da oldukça azdır. Bu tedavilerin ADKY tedavisindeki etkinliklerinin kesin olarak gösterilebilmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [101].

Ursodeoksikolik asit (UDKA) karaciğer dokusu için sitoprotektif, immunomodülatör ve antiapoptotik özellikleri olduğu bilinen bir ajandır. Ayrıca safra asitlerinin hidrofobik özelliğini ve hepatotoksik safra asitinin akış hızını artırır. ADSH tanısı olan hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda 10-15 mg/kg/gün dozunda UDKA verilmesiyle karaciğer enzimlerinin normal seviyelere indiği ve karaciğer yağ içeriğinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak tedavinin sonlandırılmasından sonra kalıcı cevap görülmemiş olup transaminazlar tedavi öncesindeki düzeylerine yükselmiştir . 2 yıllık takiplerde de histolojik yanıt görülmemiştir. UDKA'nın da ADKY üzerindeki etkinliği tam olarak bilinmemektedir ve yapılan çalışmalar ışığında bugün için ADKY tedavisinde kullanımı önerilmemektedir [102].

Hepatik fibrozis patogeneğinde son dönemde araştırılmaya başlanan Renin-anjiotensin-aldosteron sistemini (RAAS) bloke eden anjiotensin converting enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB), ADKY tedavisinde denenmişlerdir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada plaseboya kıyasla transaminazlarda düzelmeye ve insülin direncinde azalma saptanmıştır [103]. Başka bir çalışmada ADSH tanısı olan 7 hipertansif hastaya 48 hafta boyunca losartan verilmiş, sonuç olarak karaciğer enzimlerinde, histolojik olarak inflamasyon ve fibroziste düzelmeye gösterilmiştir [104]. Bu bilgiler ışığında ACEİ ve ARB grubu ilaçlar ADKY tedavisinde umut verici olmakla birlikte, bu ilaçlarla yapılacak olan çalışmaların da çok sayıda hastayla yapılması gerekmektedir.

Alkol dışı steatohepatit tedavisinde denenmiş olan diğer yöntemler; flebotomi ile demir yükünün azaltılması, silymarin, vitamin C, kolin ve karnitin desteği, tamoksifen ilişkili ADSH olanlarda bezafibrat, orlistat ve pentoksifilin şeklinde sıralanabilir [102]. Gastrointestinal lipaz inhibitörü olan orlistatla yapılan bir çalışmada hastalarda biyokimyasal ve ultrasonografik düzelmeye izlenmiştir [105].

Pentoksifilin, TNF- α düzeyini azaltarak etki gösteren bir ilaçtır. Toplam 38 hastayla yapılan 2 farklı çalışmada pentoksifilin tedavisiyle biyokimyasal düzelmeye sağlanmıştır [106]. ADKY tedavisinde denenmekte olan tedavilerin çoğu tıpkı pentoksifilin gibi, patogeneşte oynadıkları önemli rol nedeniyle, sitokinlerin yönettiği mekanizmayı bozmayı hedeflemektedir. Yeni nesil anti-TNF ilaç tedavisi şiddetli ADSH vakalarında denenmiş olup sonuçları yayınlanmamıştır. Antiapoptotik özelliklerinden

faydalanarak ADKY oluşumunu azaltmak üzere verilmeye başlanan oral kaspaz inhibitörü ilaçlar da umut verici tedavi seçeneklerindedir. Son seçenek olan karaciğer nakli, dekompanze siroz hastalığı gelişen ADSH vakalarında endikedir. Nakil yapılmış grupta klinik gidişi iyi olmakla birlikte ilk yılda %30, uzun dönemde ise %70 oranında ADSH tekrar gelişmektedir [101].

3. YÖNTEM VE GEREÇ

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışma protokolümüz Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Protokol no:99950669/899 Tarih:23/09/2013) ve çalışmaya katılan tüm bireylerden aydınlatılmış onam alındı. Çalışmamız 14'ü diyabetik olmak üzere 44 adet ADSH olan ve grup olarak eşleştirilmiş 42 adet sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 86 hastayla yapılmış (44 erkek ve 42 kadın, ortalama yaş $45,6 \pm 25,1$ yıl) bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya alınan hastalar, Ekim 2013 – Mart 2014 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniklerinde takip edilen, karaciğer biyopsisi ile tanı konulmuş hastalardı. Kontrol grubu ise aynı tarihlerde Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniklerine başvuran, tetkikleri yapıp herhangi bir kronik hastalığa rastlanmayan bireylerden oluşturuldu.

Yaşları 18-75 arasında olan ve karaciğer biyopsisiyle ADKY tanısı konmuş, 14 hastada mevcut olan tip 2 diyabet haricinde bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan bireyler çalışmaya dahil edildi. Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri ise Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

<ol style="list-style-type: none"> 1. Erkeklerde 30 gr/gün,kadınlarda 20 gr/günden fazla alkol kullanımı olanlar 2. Bilinen kronik karaciğer hastalığı olanlar 3. Gebe ya da gebelik şüphesi olan hastalar 4. Onkoloji hastası olanlar ve onkolojik tedavi görenler 5. ADKY ile ilişkili olduğu gösterilmiş ilaç kullanımı olan hastalar 6. Son 6 ay içinde major operasyon geçirenler 7. Herhangi bir sebeple parenteral beslenme öyküsü olan hastalar
--

Yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kişilerden seçilen kontrol grubundaki tüm kişiler, normal karaciğer fonksiyon testleri, normal lipit profilleri ve normal karaciğer ultrasonografi bulguları olan bireylerdi.

3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME VE BİYOKİMYASAL ANALİZ

Çalışmaya katılan bütün bireylerin ayrıntılı olarak fizik muayenesi, antropometrik ölçümleri yapıldı. Biyokimyasal parametreler (Karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, HOMA indeksi, lipit profili, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi) ve ELİSA testleri Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. 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 ve inceleme için sadece bir defa çözüldü

Kan şekeri değeri Time-endpoint metod ile Bosch Integra 800 cihazı ile ölçüldü. Normal değer 70-100 mg/dl kabul edildi.

AST ve GGT enzimatik metod, ALT ve ALP kinetik metod Bosch Integra 800 cihazı ile ölçüldü. Örnek değişkenliği AST için 1-32 U/L, ALT için 1-31 U/L, ALP için 35-104 U/L, GGT için 5-40 U/L olarak kabul edildi.

Hastaların serum bazal kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri Bosch Integra 800 cihazı ile ölçüldü. Örnek değişkenlikler HDL için 35-60 mg/dl, LDL için <130 mg/dl, TG için <200 mg/dl olarak kabul edildi.

HOMA indeksi, açlık kan şekeri (mg/dl) x açlık insülin düzeyi (uIU/mL) / 405 formülüne göre, BKİ ise ağırlık (kg) / boy² (metre) formüllerine göre hesaplandı.

3.3. ELİSA TESTLERİ

Serum Kk. CTK-18, PON-1 ve PTX-3 seviyeleri elisa microplate strip yıkayıcı (ELX50; BioTek Instruments, ABD) ve eliza microplate okuyucu (ELX 808; BioTek

Instruments, ABD) kullanılarak analiz edildi. Kk. CTK-18, Eastbiopharm Human CK 18-M30 ELİSA kit kullanılarak çalışıldı. Örnek değışkenliği 10-200 ng/ml arasında idi. PON-1 düzeyi çalışılırken, Eastbiopharm Human Paraoxonase-1 ELİSA kiti kullanıldı,örnek değışkenliği 0,6–36 ng/ml arasındaydı. Pentraxin-3 ise, Aviscera Bioscience Human Pentraxin-3 ELİSA kitiyle analiz edildi. Bu testte ise örnek değışkenliği 0,055–14 ng/ml idi.

3.4. KARACİĞER BİYOPSİSİ

Ultrasonografide karaciğer yağlanması saptanan ve işlemleri kabul edenlere karaciğer biyopsisi, Girişimsel Radyoloji Bölümünde, ultrasonografi eşliğinde, hepafiks iğne ile perkutan olarak yapıldı. En az 15 mm boyutundaki örnekler alınmaya çalışıldı. Örnekler Turgut Özal Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Elde edilen biyopsiler formalin ile fikse edilip, parafinde bloklanarak seri kesitler elde edildikten sonra histokimyasal olarak PAS, DPAS, masson-trichrom, demir, gümüş, immunohistokimyasal olarak HbsAg, HbcAg ile boyandı. Patoloji preparatları yağlanma yönünden Brunt Klasifikasyon Skorumuna göre değerlendirildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS for windows 20.0 istatistik paket programı kullanıldı. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama +/- standart sapma olarak verildi. Karşılaştırmalarda Student T testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $45,6 \pm 25,1$ yıl olan 42 kadın, 44 erkek olmak üzere toplam 86 gönüllü dâhil edildi. Vakaların 44 tanesi karaciğer biyopsisi ile tanı konmuş ADSH olan hastalar ve 42'si de sağlıklı kontrol grubuydu. ADSH olan grubun 30'u diyabetik olmayan ve 14'ü diyabetik hastalardan oluşmaktaydı. Diyabetik olmayıp ADSH olanların içinde evre 1 fibrozisi olanlar 15, evre 2 fibrozisli 6, evre 3 fibrozisi olanlar 7 ve evre 4 fibrozisi olanlar 2 kişiydi. Diyabetik olan ADSH grubunda ise evre 1 fibrozisi olanlar 4, evre 2 fibrozisi olanlar 4, evre 3 fibrozisi olanlar 3 ve evre 4 fibrozisi olanlar 3 kişiydi. Biyokimyasal parametrelerle yapılan istatistiksel analizde, ALT, GGT ve TG düzeyleri için hasta ve kontrol gruplarının ortalamaları arasındaki farkların anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,01$). Tablo 5'te hasta ve kontrol grubuna ait olan HOMA indeksi, yaş ve BKİ ile AST, ALT, ALP, GGT, HDL, LDL, TG düzeylerinin ortalamaları ve P değerleri gösterilmektedir.

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik ve Biyokimyasal Özellikleri

	HASTA (N:44)	KONTROL (N:42)	P
YAŞ (yıl)	$48,18 \pm 12,8$	$42,33 \pm 13,0$	0,040
BKİ (kg/m^2)	$29,9 \pm 3,5$	$22,13 \pm 1,9$	0,032
AST (U/L)	34 ± 13	$17,8 \pm 6,2$	<0,01
ALT (U/L)	$53,2 \pm 21$	$16,1 \pm 5,3$	<0,01
ALP (U/L)	$72,0 \pm 26,1$	$67,7 \pm 20,7$	0,345
GGT (U/L)	$48,3 \pm 19,2$	$19,1 \pm 8,4$	<0,01
HDL (mg/dl)	$46,8 \pm 12,1$	$54,05 \pm 17,1$	0,119
LDL (mg/dl)	$128,5 \pm 41$	$112,1 \pm 29,6$	0,043
TG (mg/dl)	$154,9 \pm 67,2$	$107,7 \pm 45,3$	<0,01
HOMA	(N=30) $4,55 \pm 2,5$	$2,02 \pm 0,6$	0,342

Hasta grubunda fibrozis evrelerine göre inceleme yapıldığında, fibrozis evreleriyle HOMA indeksi ortalamalarının korele olduğu görüldü. Tablo 6’da hasta grubunun fibrozis evrelerine göre ortalama yaş, BKİ, AST, ALT, ALP, GGT, HDL, LDL, TG düzeyleriyle HOMA indekslerinin dağılımı ve Brunt skorlama sistemine göre karaciğer biyopsi bulguları gösterilmiştir.

Tablo 6. Fibrozis Evrelerine Göre Hasta Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Özellikleri ve Karaciğer Biyopsi Bulguları

	EVRE 1 (N:19)	EVRE 2 (N:10)	EVRE 3 (N:10)	EVRE 4 (N:5)
YAŞ (yıl)	50,1±10,2	48,9±12,5	41,9±10,9	62±11
BKİ (kg/m ²)	28,8±3,4	30,4±3,7	31,7±3,6	30,05±3,47
HOMA	(N=15) 4±2,4	(N=6) 3,5±1,9	(N=7) 5,94±2,73	(N=2) 6,32±1,48
AST (U/L)	25,3±9,2	40,2±20,5	43,8±22,9	36,2±6,76
ALT (U/L)	42±29	71,9±29,5	67,4±34,6	39,2±12,1
ALP (U/L)	71,8±21,08	63,9±12,5	74,1±24,5	88,2±26,3
GGT (U/L)	39,6±28,1	63,2±26,2	54,6±21,3	50,2±20,3
HDL (mg/dl)	45±8,7	45,7±8,2	49,2±8,6	43,6±24,6
LDL (mg/dl)	142,9±34,7	112±34,4	149,2±55,2	124±39,8
TG (mg/dl)	159,1±64,5	165,1±93,8	141,2±52,2	167,8±65,6
STEATOZ (EVRE)	2,53±0,63	2,7±0,67	2,90±0,31	3
BALONLAŞMA (EVRE)	0,77±0,24	1,50±0,53	1,40±0,54	2
LOBULER İNF. (EVRE)	1,22±0,44	1,62±0,51	1,60±0,53	2,4±0,58
PORTAL İNF. (EVRE)	0,66±0,21	0,87±0,32	1,20±0,33	1,4±0,57

Alkol dışı steatohepatit olan grubun ve kontrol grubunun ortalama PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 düzeyleri karşılaştırıldığında, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grubunun PTX-3, PON-1, Kk. CTK-18 düzeylerinin ortalamaları ve p değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubu PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	HASTA (N:44)	KONTROL (N:42)	P
PTX-3 (ng/ml)	0,33±0,09	0,15±0,07	0,015
PON-1 (ng/ml)	3,09±1,1	14,6±3,5	0,026
Kk. CTK-18 (ng/ml)	52,4±26,9	32,43±22,3	0,020

Alkol dışı steatohepatitte serum PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 düzeyleri her fibrozis evresi için ayrı ayrı değerlendirildi. Evre 1 ve evre 2 fibrozisi olan hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında, iki grup arasında PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 düzeyleri yönünden anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. ADSH’de Evre 1 ve Evre 2 Fibrozisi Olan Hastaların PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzey Ortalamalarının Karşılaştırılması

	FİBROZİS 1 (N:19)	FİBROZİS 2 (N:10)	P
PTX-3 (ng/ml)	0,20±0,15	0,16±0,12	0,72
PON-1 (ng/ml)	1,81±1,65	5,52±3,24	0,08
Kk. CTK-18 (ng/ml)	19,88±5,82	30,02±7,31	0,12

Evre 1 ve evre 3 fibrozisi olan hastaların serum PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 düzeyleri karşılaştırıldığında, aradaki farklar PTX-3 ve Kk. CTK-18 için istatis-

tiksel olarak anlamlı bulundu. Tablo 9’da Evre 1 ve evre 3 fibrozisi olan hastaların PTX-3, PON-1, Kk. CTK-18 düzey ortalamaları ve p değerleri gösterilmektedir.

Tablo 9. ADSH’de Evre 1 ve Evre 3 Fibrozisi Olan Hastaların PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzey Ortalamalarının Karşılaştırılması

	FİBROZİS 1 (N:19)	FİBROZİS 3 (N:10)	P
PTX-3 (ng/ml)	0,20±0,15	0,54±0,16	0,019
PON-1 (ng/ml)	1,81±1,65	3,19±1,25	0,17
Kk. CTK-18 (ng/ml)	19,88±5,82	103,58±27,18	<0,01

Evre 1 fibrozisi olan hastaların serum PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 düzeyleri, son olarak evre 4 fibrozisi olan hastalarla karşılaştırıldı. İki grup arasındaki fark PTX-3 ve Kk. CTK-18’de istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, bu durum serum PON-1 düzeyleri için geçerli değildi. Evre 2 ve evre 4 fibrozisi olan hastalar karşılaştırıldığında da benzer şekilde aradaki fark PTX-3 ve Kk. CTK-18’de istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Evre 2 ve evre 3 fibrozisi olanların karşılaştırılmasıyla, evre 3 ve evre 4 fibrozisi olan grubun karşılaştırılmasında da aynı sonuç elde edildi. Tablo 10’da tüm fibrozis evrelerindeki serum PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 düzeylerinin ortalamaları özetlenmiştir. Bahsi geçen karşılaştırmalar ise Tablo.11-14’te gösterilmektedir.

Tablo 10. Fibrozis Evrelerine Göre Serum PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzeylerinin Ortalamaları

	FİBROZİS 1 (N:19)	FİBROZİS 2 (N:10)	FİBROZİS 3 (N:10)	FİBROZİS 4 (N:5)
PTX-3 (ng/ml)	0,20±0,15	0,16±0,12	0,54±0,16	0,85±0,17
PON-1 (ng/ml)	1,81±1,65	5,52±3,24	3,19±1,25	1,98±0,65
Kk. CTK-18 (ng/ml)	19,88±5,82	30,02±7,31	103,58±27,18	121,19±23,37

Tablo 11. ADSH'de Evre 1 ve Evre 4 Fibrozisi Olan Hastaların PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzey Ortalamalarının Karşılaştırılması

	FİBROZİS 1 (N:19)	FİBROZİS 4 (N:5)	P
PTX-3 (ng/ml)	0,20±0,15	0,85±0,17	0,006
PON-1 (ng/ml)	1,81±1,65	1,98±0,65	0,82
Kk. CTK-18 (ng/ml)	19,88±5,82	121,19±23,37	<0,01

Tablo 12. ADSH'de Evre 2 ve Evre 4 Fibrozisi Olan Hastaların PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzey Ortalamalarının Karşılaştırılması

	FİBROZİS 2 (N:10)	FİBROZİS 4 (N:5)	P
PTX-3 (ng/ml)	0,16±0,12	0,85±0,17	0,002
PON-1 (ng/ml)	5,52±3,24	1,98±0,65	0,21
Kk. CTK-18 (ng/ml)	30,02±7,31	121,19±23,37	<0,01

Tablo 13. ADSH'de Evre 2 ve Evre 3 Fibrozisi Olan Hastaların PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzey Ortalamalarının Karşılaştırılması

	FİBROZİS 2 (N:10)	FİBROZİS 3 (N:10)	P
PTX-3 (ng/ml)	0,16±0,12	0,54±0,16	0,001
PON-1 (ng/ml)	5,52±3,24	3,19±1,25	0,28
Kk. CTK-18 (ng/ml)	30,02±7,31	103,58±27,18	<0,01

Tablo 14. ADSH'de Evre 3 ve Evre 4 Fibrozisi Olan Hastaların PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzey Ortalamalarının Karşılaştırılması

	FİBROZİS 3 (N:10)	FİBROZİS 4 (N:5)	P
PTX-3 (ng/ml)	0,54±0,16	0,85±0,17	0,04
PON-1 (ng/ml)	3,19±1,25	1,98±0,65	0,15
Kk. CTK-18 (ng/ml)	103,58±27,18	121,19±23,37	0,03

Yapılan korelasyon çalışmasında serum PTX-3 düzeylerinin, HOMA indeksiyle, AST ve ALT düzeyleriyle korele olduğu istatistiksel olarak gösterildi ($p<0,05$). Ayrıca PTX-3 düzeyleri, steatoz, balonlaşma dejenerasyonu, lobuler inflamasyon ve fibrozis evreleriyle de korele bulundu ($p<0,05$). Serum PON-1 düzeylerinin ise çalışmamızda bakılan hiçbir değerle istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu yoktu. Serum Kk. CTK-18 düzeyleriyle yapılan çalışmada ise, serum AST, ALT düzeyleriyle ve steatoz evresi dışında Brunt skorlama sisteminde ölçüt alınan biyopsi bulgularının hepsiyle istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$). Tablo 15'te serum PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 düzeylerinin biyokimyasal parametreler ve biyopsi bulgularıyla korelasyonu topluca gösterilmektedir. Biyokimyasal parametreler ve Brunt skorlama sisteminde ölçüt alınan kriterler arasında yapılan korelasyon çalışmasında ise, serum AST ve ALT düzeyleriyle, steatozis ve fibrozis evreleri arasında ve HOMA indeksiyle fibrozis evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$).

Tablo 17. Serum PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler ve Karaciğer Biyopsisi Bulgularıyla Korelasyonu

	PTX-3	PON-1	Kk. CTK-18
HOMA	.+	-	-
AST	+	-	+
ALT	+	-	+
ALP	-	-	-
GGT	-	-	-
Steatoz	+	-	-
Balonlaşma	+	-	+
Lobuler İnf.	+	-	+
Portal İnf.	-	-	+
Fibrozis	+	-	+

5. TARTIŞMA

Alkol dışı karaciğer yağlanması toplumda sık görülen ve kronik karaciğer hastalığı, hepatosellüler karsinoma gibi hastalıklara neden olabilmesinden ötürü klinik önemi giderek artan bir hastalıktır. Günümüzde ADKY’de ADSH ve fibrozis gelişimini göstermek için doğruluğu kabul edilmiş tek yöntem olan karaciğer biyopsisi, uygulaması ve hastalığın takibi açısından tekrar edilmesi zor bir işlemdir. Bu sebeple non-invazif yöntem arayışına girilmiştir.

Karaciğer biyopsisine alternatif yöntem geliştirmek için, ilk olarak ADKY olan hastaların rutin kontrollerinde bakılan biyokimyasal parametreler kullanılarak ADSH varlığının ve fibrozis düzeyinin belirlenmesi hedeflenmiş ve bu amaçla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Dixon ve arkadaşları, karaciğer biyopsisiyle tanı konulmuş ADKY’si olan ve obezite cerrahisine giden 105 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada , insülin rezistansı olarak ifade edilen HOMA indeksinin ve yükselmiş ALT düzeyinin, ADSH ve fibrozis belirteci olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir [107]. Benzer şekilde, Ulitski ve arkadaşları da rutin biyokimyasal parametrelerle, ADSH açısından skorlama sistemi geliştirmek amacıyla, bariatrik cerrahi sırasında alınan karaciğer biyopsisiyle ADKY tanısı konulmuş 253 hastayla yaptıkları çalışmada, serum ALT ve TG yüksekliğini ADSH açısından bağımsız risk faktörü olarak rapor etmişlerdir [108]. Sookoian ve arkadaşları da karaciğer biyopsisiyle tanı almış 101 ADKY hastasıyla yaptıkları çalışma sonucunda, antropometrik ölçümlere ek olarak, serum AST, ALT, GGT ve CRP düzeyleriyle HOMA indeksi kullanılarak oluşturdukları bir skorlama sistemiyle ADSH olan hastaların basit yağlanma olan gruptan ayırt edilebileceğini bildirmişlerdir [109]. Bizim çalışmamızda serum AST, ALT, GGT, TG düzeylerinin ADSH olanlarda anlamlı derecede yüksekti. Yaptığımız korelasyon çalışmasında ise serum AST ve ALT düzeyleriyle HOMA indeksi olarak ifade edilen insülin direncinin, karaciğer biyopsisindeki fibrozis şiddetiyle korelasyon gösterdiği sonucuna ulaştık. Çalışmamızda baktığımız diğer biyokimyasal parametrelerle, herhangi bir biyopsi bulgusu arasında korelasyon saptamadık.

Günümüzde elde olan veriler, kontrolsüz hepatosit apoptozunun ADKY patogenezinde ve ADSH gelişiminde önemli bir yere sahip olduğunu işaret etmektedir ve apoptozun şiddetiyle karaciğer fibrozisi derecesinin korelasyon gösterdiği düşünülmektedir [110]. Normal şartlarda karaciğerde apoptozu hücre rejenerasyonu takip etmekteyken, aşırı miktarda apoptozun ADSH vakalarında doku hasarının ve fibrozisin gelişiminde temel patolojik mekanizmalardan olduğu düşünülmektedir [111]. Bu nedenle karaciğerdeki apoptoz şiddetinin belirlenmesi, ADKY’de fibrozise ve siroza ilerleyişi öngörmede önemli bir yere sahiptir. Apoptoz mekanizmasının temel yönetici moleküllerinden olan kaspaz 3 ve 6’nın, karaciğerin majör ara filamanı olan CTK-18 proteinini parçalamasıyla ortaya çıkan Kk. CTK-18’in ölçümüyle, apoptoz şiddetinin ve buna bağlı olarak da ADSH mevcudiyetinin biyopsiye gerek duyulmadan belirlenmesi amaçlanmış ve bu konuya yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Diab ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, karaciğer biyopsisi yöntemiyle ADKY tanısı konan ve bariatrik cerrahi yapılan 99 hastanın cerrahi öncesinde ve 6 ay sonrasında ELİSA yöntemiyle serum Kk. CTK-18 düzeyleri ölçülmüş. Sonuç olarak histopatolojik olarak şiddetli fibrozise sahip hastaların Kk. CTK-18 düzeyleri, ılımlı fibrozise sahip olan veya fibrozisi olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Ayrıca cerrahiden 6 ay sonra bakılan Kk. CTK-18 düzeyleri şiddetli fibrozisi olan hasta grubunda anlamlı olarak azalmış olup bunun cerrahiye bağlı kilo kaybı sonrası histopatolojik bulguların düzelmesine bağlı olduğu düşünülmüş [112]. Bu çalışmanın sonuçları, serum Kk. CTK-18 yüksekliğinin ADKY’deki fibrozis şiddetiyle korele olduğunu ve bu sebeple ADSH varlığı için iyi bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Feldstein ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir kohort çalışmasında, 8 ayrı merkezde karaciğer biyopsisiyle ADKY tanısı konmuş 139 hastanın serum Kk. CTK-18 düzeyleri ölçülmüş. ADSH tanısı olan ve olmayan hastaların serum Kk. CTK-18 seviyeleri karşılaştırılmış. ADSH ve fibrozis olan hasta grubunda Kk. CTK-18’in anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış ve ADSH belirteci olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir [69]. Bizim çalışmamızda serum Kk. CTK-18 düzeyleri ADSH olan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Cao ve arkadaşlarının biyopsi ile doğrulanmış 44 ADSH ve 51 ADSH olmayan ADKY tanılı hasta grubuyla yaptığı çalışmada ELİSA yöntemiyle serum Kk. CTK-18 düzeyleri ölçülmüş. Çalışma sonucunda Kk. CTK-18 seviyesinin, steatoz yaygınlığı, balonlaşma, lobüler inflamasyon ve fibrozis evresiyle pozitif korelasyon gösterdiği raporlanmış ve serum Kk. CTK-18 fragmanı ölçümünün ADSH göstergesi olarak kullanılması önerilmiştir [113]. Kim ve arkadaşları da benzer şekilde 67 ADSH ve 41 ADSH olmayan karaciğer biyopsisi yapılmış ADKY hastasının serum Kk. CTK-18 fragmanları düzeylerini ölçmüş ve bu maddenin yüksekliğinin balonlaşma, lobüler inflamasyon ve fibrozis düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği sonucuna varmıştır [114]. Bizim çalışmamızda, serum Kk. CTK-18 düzeyleri, balonlaşma, lobüler inflamasyon, portal inflamasyon ve fibrozis evresiyle korele bulundu. Buna ek olarak Kk. CTK-18 düzeyleri, transaminaz düzeyleriyle de pozitif korelasyon gösterdi.

Shen ve arkadaşları, yaptıkları prospektif kohort çalışmasında ADKY tanısı olan 146 hasta ve 74 erişkin sağlıklı kontrol grubunda serum Kk. CTK-18, adiposit fatty asit binding protein (AFABP) ve FGF-21 (Fibroblast growth faktör) düzeylerini ölçmüşler ve sonuç olarak Kk. CTK-18 fragmanlarının ADSH ile en iyi korelasyon gösteren biyobelirteç olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak aynı çalışmada Kk. CTK-18 düzeyi düşük saptanan hastaların %29'unda ADSH olması ve Kk. CTK-18 düzeyi yüksek saptananların %23'ünde ADSH olmaması nedeniyle birden fazla biyobelirtecin kombine edilerek çalışılmasıyla (bu çalışmada Kk. Ctk18 ile FGF-21, 2 aşamalı yaklaşımla kombine edilmiş) daha isabetli sonuç elde edilebileceği belirtilmiştir [115]. Bu çalışmayı destekler nitelikte olan başka bir çalışmada Cusi ve arkadaşları 2014'te yayınladıkları bir çalışmada serum Kk. CTK-18 fragmanları düzeyinin ADKY'de fibrozisi göstermedeki spesifitesini %85, sensitivitesini %54 bulmuşlar ve sensitivitesinin düşük olması nedeniyle başka metotlarla desteklenmesi gerektiğini savunmuşlardır [116]. 101 obez ve karaciğer biyopsisi yöntemiyle ADKY tanılı hasta ile yapılan bir başka çalışmada serum Kk. CTK-18, adiponektin ve rezistin ölçümleri ADSH tanısı için %95 sensitif ve %75 spesifik bulunmuştur [117]. Yunanistan'da yapılan ve 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada ADSH olan hastaları ADSH olmayanlardan ayırmak için Kk. CTK-18 fragmanları serum düzeylerinin ≥ 225 U/L, \geq

250 U/L, veya ≥ 300 U/L olarak kabul edilmesi durumunda, sensitivite sırasıyla %70, %60 ve %53, spesifite sırasıyla %82, %93 ve % 100 olarak saptanmıştır [118].

Alkol dışı karaciğer yağlanması hücre hasarı, inflamasyon ve fibrozis gelişimindeki bir diğer önemli mekanizmanın oksidatif stres ve lipit peroksidasyonundaki artma olduğu bilinmektedir. Pro-oksidan ve antioksidan maddeler arasındaki dengenin bozulması oksidasyonun artması sonucu oksidatif stres oluşmaktadır. Bilinen en güçlü pro-oksidanlar reaktif oksijen radikalleridir (ROS) ve bu maddelerin karaciğerdeki en önemli kaynağı solunum zinciri bozulmuş mitokondrilerdir [119]. Karaciğer dokusunda serbest yağ asitlerinin aşırı artması, mitokondrial solunum zincirinin bozulmasıyla ROS artışına sebep olmaktadır. Ayrıca artmış serbest yağ asitleri, karaciğerdeki peroksisomal oksidasyonu artırarak hidrojen peroksit yapımını da arttırmaktadır [120]. Oksidatif stresin azaltılması ve reaktif oksijen radikallerinin temizlenmesi için tanımlanmış çeşitli antioksidan maddeler bulunmaktadır. Bunların içinde hepatositler için en iyi bilinenleri glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve katalaz enzimleridir [121]. PON-1, karaciğer başta olmak üzere birçok dokuda sentezlenen, peroksidaz aktivitesi olan, bahsi geçen antioksidan maddelere göre daha sonradan keşfedilen ve daha az bilinen HDL ilişkili serum ve hücre içi antioksidanıdır [122]. Reaktif oksijen radikallerinin ADKY'de nekroz ve fibrozisi hızlandırıldığı göz önünde bulundurulursa, hepatik antioksidan PON-1 ekspresyonunun azalmasının, oksidatif stres ve lipit peroksidasyonunun artmasına sebep olacağı düşünüldüğünde, serum PON-1 düzeyiyle hepatosit hasarı ve fibrozis şiddetinin ters orantılı olduğu sonucuna varılabilir. Sayıları az olmakla birlikte ADKY'de ADSH olan grupta PON-1 düzeyinin düşük bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [126-128,132].

Garcia-Heredia ve arkadaşları yüksek yağ ve yüksek kolesterolü diyet verilen ratların, PON-1 defisiti olan grubunda daha sık ADKY geliştiğini göstermiştir [123]. Bu durum PON-1 ekspresyonunun düşüklüğüne bağlı antioksidan etkinin azalmasının, ADKY gelişimini tetiklediğini desteklemektedir.

Diyabetes mellitus , kronik böbrek yetmezliği, iskemik inme ve romatoid artrit gibi hastalıklarda da PON-1 düzeyinin düştüğü rapor edilmiştir [124,125]. Bu hasta-

lıkların toplumda sık görülüyor olması, PON-1'in ADKY'de fibrozis belirteci olarak kullanılmasını kısıtlayıcı bir faktör olarak düşünülebilir.

Desai ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınlanan çalışmasında, karaciğer biyopsisi yöntemiyle ADSH tanısı konan pediatrik hastalarda PON-1, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzim düzeyleri ölçülmüş. Çalışma sonucunda serum PON-1 düzeyi anlamlı düzeyde düşük bulunmuş , glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzim düzeylerinde ADSH ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamış [126]. Bu çalışmaya göre serum PON-1 düzey düşüklüğünün ADSH belirteci olarak kullanılmasının, diğer antioksidan enzimlerin serum düzeylerinin ölçümüne üstün olduğu çıkarımı yapılabilir.

Başkol ve arkadaşlarının yaptığı 23 biyopsi tanılı ADSH ve 23 sağlıklı kontrol grubunu içeren kohort çalışmasında hastaların serum PON-1 ve peroksidasyonun son ürünü olması sebebiyle lipit peroksidasyon belirteci olan MDA düzeyleri ölçülmüş. Sonuç olarak serum MDA düzeyi ADSH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş. Öte yandan serum PON-1 düzeyi ADSH olanlarda anlamlı düzeyde düşük bulunmuş. Ancak PON-1 ve MDA seviyeleriyle hastalık şiddeti ve fibrozis düzeyi arasında anlamlı korelasyon kurulamamış [127].

Atamer ve arkadaşlarının 25 sağlıklı gönüllü ve ADKY tanısını biyopsiyle almış 49 hasta üzerinde yaptığı çalışmada benzer şekilde serum MDA ve PON-1 düzeylerine bakılmış. ADKY grubundaki ADSH olanların sayısı belirtilmemiş. Bu çalışmada da ADKY hastalarında kontrol grubuna göre serum MDA düzeyleri anlamlı olarak yüksek ve PON-1 düzeyleri düşük bulunmuş. MDA ve PON-1 düzeylerinin birbirleriyle ters orantılı olduğu saptanırken, bu belirteçlerin fibrozis düzeyi veya hastalık şiddetiyle korele olup olmadığı belirtilmemiş [128].

Samy ve arkadaşlarının ultrasonografik olarak ADKY gözlenmiş 50 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada hastaların PON-1 düzeyleri ölçülmüş. ADKY tanısı olan hastalarda serum PON-1 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuş [129]. Hashemi ve arkadaşlarının İran'da ultrasonografik olarak ADKY tanısı konan 83 hasta ve 138 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptığı çalışmada ise iki grup arasında serum PON-1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamış [130]. Bu iki çalışmanın en önemli kısıtlılığı hastalara karaciğer biyopsisinin yapılmamış olmasıdır. Bu durum

PON-1 düzeyinin NAYH'de ADSH veya fibrozis belirteci olarak kullanılabilirliğinin sorgulanmasını engellemektedir.

Ferre ve arkadaşlarının karaciğer biyopsisi yöntemiyle tanı konmuş, ADKY veya başka herhangi bir etiyolojik sebep belirtilmemiş, minimal hepatik değişikliği olan 25 hasta, kronik hepatit olan 51 hasta ve karaciğer sirozu olan 17 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların tümünün PON-1 serum düzeyi ELİSA yöntemiyle ölçülmüş. Bu çalışmada PON-1 serum konsantrasyonu karaciğer patolojisinin şiddetiyle doğru orantılı olarak bulunmuş. Bu çalışmada ayrıca paraoxon molekülünün hidroliz hızını ölçmek suretiyle PON-1 enzim aktivite düzeyi ölçülmüş. Sonuç olarak PON-1 aktivitesi karaciğer patolojisinin şiddetiyle ters orantılı olarak bulunmuş [131]. Jiang ve arkadaşları da 68 ADSH tanısı olan hasta üzerinde serum PON-1, MDA ve superoksit dismutaz(SOD) düzeylerinin ADSH ile ilişkisini çalışmışlar ve sonuçta ADSH olan grupta PON-1 ve SOD düzeylerini anlamlı derecede düşük olduğunu raporlamışlardır [132].

Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, serum PON-1 düzeyleri, ADSH olan grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu. Ancak fibrozis şiddetini saptama konusunda anlamlı sonuç elde edilemedi.

Yüksek duyarlı CRP'nin ADSH tanısında kullanılabileceği konusunda yapılan çalışmaların sonrasında [62], diğer akut inflamatuvar faz yanıtı belirteçlerinin de bu amaçla kullanılabileceği gündeme gelmiş ve bu konuda üzerinde durulmuş maddelerden biri de uzun pentraxin ailesinin prototipik üyesi olan Pentraxin-3 olmuştur. Pentraxin-3 kısa zincirli pentraxin ailesinden olan serum amiloid-P ve CRP'ye kimyasal yapı olarak benzese de, dokudaki salınım şekli bakımından bu grupta belirgin farklılıklar taşımaktadır. Kısa pentraxinler, lokal inflamasyona karşı gelişen sistemik yanıt sonucu karaciğerde sentezlenmektedir. Öte yandan pentraxin-3'ün sentezi hasar görmüş birçok dokudan çok hızlı bir şekilde olabilmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak Pentraxin-3'ün doku inflamatuvar yanıtını direk olarak kısa pentraxinlerden daha iyi yansıttığını, başka bir deyişle dokuya daha spesifik bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz [133]. Salınımındaki en güçlü uyaranların ADSH patogenezinde de en önemli sitokinler olması, Pentraxin-3'ün non-invazif olarak ADSH varlığını göstermede önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini akıllara getirmiştir. Ayrıca Pent-

raxin-3'ün, daha önce ADSH ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olan CRP'nin aksine metabolik sendrom risk faktörlerinden bağımsız bir parametre olduğu bilinmektedir[134]. Ancak vaskülit, akut miyokard enfarktüsü, sistemik inflamasyon ve sepsis durumlarında da yükseldiğini gösteren yayınların olması, Pentraxin-3'ün ADSH tanısında kullanılabilmesi için seçilecek grubun eşlik eden hastalıklarının da göz önünde bulundurulmasını zorunlu kılmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinde, öncelikle bu hastalıklar dışlanmıştır.

Literatürde Pentraxin-3 ve ADKY arasındaki ilişkiyi inceleyen tek yayın bulunmaktadır. Yoneda ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları 42 ADSH ve 28 ADSH olmayan 70 ADKY olan hasta üzerinde yaptıkları bu çalışmada karaciğer biyopsisindeki çeşitli parametrelerin şiddetiyle Pentraxin-3'ün serum düzeyi arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçlar analiz edildiğinde, 1,61 ng/ml değeri eşik kabul edilirse, Pentraxin-3 düzeyinin %66 sensitivite, %78 spesifite ile ADSH'yi basit yağlanmadan ayırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada Pentraxin-3 eşik değeri olarak 2,45 ng/ml kabul edildiğinde Tip 3-4 ADKY, %70 sensitivite ve %94 spesifite ile Tip 1-2 ADKY'den ayırt edilmiştir. Öte yandan yağlanma ve nekroinflamasyon derecesiyle korelasyonu incelendiğinde, Pentraxin-3 düzeyinin bu iki parametreyle anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır [64]. Pentraxin-3'ün ADKY'de fibrozis belirteci olarak kullanılabileceğini destekleyen somut tek delil bu çalışmadır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde, serum PTX-3 düzeyleri, ADSH olanlarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca bu çalışmadan farklı olarak, PTX-3 düzeyleriyle, HOMA indeksi, AST-ALT düzeyleri, steatoz, balonlaşma, lobüller inflamasyon ve fibrozis evreleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Alkol dışı steatohepatit tanısında karaciğer biyopsisine alternatif metot bulmak amacıyla ölçüm yöntemleri geliştirilen ve ADKY patogeneğinde ana rolü oynayan basamakların birer göstergesi olan Kk. CTK-18, PON-1 ve PTX-3 ile rutin kontroller sırasında bakılan biyokimyasal parametrelerin serum düzeylerinin, ADKY'de ADSH ve fibrozis belirteci olarak kullanılabilirliğini araştırdığımız bu çalışmada, serum AST, ALT, GGT, TG, PTX-3, PON-1 ve Kk. CTK-18 düzeylerinin ADKY hastalığında fibrozis belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna vardık. Çalışmamızın sonu-

cuna göre, bu belirteçlerden PTX-3 ve Kk. CTK-18 fibrozis düzey belirleyicisi olarak da kullanılabilir. Ancak PON-1 için bu durum geçerli değildir.

Gelecekte biyobelirteçlerin karaciğer biyopsisi yönteminin yerini alacağı öngörüsü göz önüne alınırsa, çalışmamızın sonucunu doğrulayabilmek ve çalışmamızdaki belirteçlerin hasta grubundaki cut-off değerini belirleyebilmek için, bu konuda daha geniş hasta popülasyonu üzerinde yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

- Karaciğer fonksiyon testlerinden AST, ALT ve GGT'nin serum düzeyleri, ADSH olan grupta sağlıklı erişkinlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu.
- Karaciğer biyopsisi bulgularından olan steatoz ve fibrozis evreleriyle, serum AST ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.
- Serum TG düzeyleri, ADSH olan grupta sağlıklı erişkinlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu.
- İnsülin direncini ifade eden HOMA indeksi, ADSH'li hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca HOMA indeksiyle fibrozis evresi arasında, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu görüldü.
- Yeni lipit peroksidasyon belirteci olan PON-1'in serum düzeyleri, ADSH olan grupta sağlıklı erişkinlere göre anlamlı derecede düşük bulundu.
- Yeni apoptozis belirteci olan Kk. CTK-18'in serum düzeyleri, ADSH olan grupta sağlıklı erişkinlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Buna ek olarak, balonlaşma dejenerasyonu, lobuler inflamasyon, portal inflamasyon ve fibrozis evreleriyle, serum Kk. CTK-18 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.
- Yeni doku inflamasyon belirteci olan PTX-3'ün serum düzeyleri, Kk. CTK-18'e benzer şekilde, ADSH olan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca PTX-3'ün steatoz, balonlaşma dejenerasyonu, lobuler inflamasyon ve fibrozis evreleriyle korelasyonu vardı.

7. KAYNAKLAR

- [1] Erickson S.K. (2009). Nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Lipid Research*, 50, 412-416.
- [2] Sass D.A., Chang P., Chopra K.B. (2005). Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. *Digestive Diseases and Sciences*, 50, 171-180.
- [3] Brunt E.M. (2009). Histopathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Clinics in Liver Disease*, 13, 533-544.
- [4] Yilmaz Y., Kedrah A.E., Ozdogan O. (2009). Cytokeratin-18 fragments and biomarkers of the metabolic syndrome in nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 15, 4387-4391.
- [5] Yilmaz Y., Ulukaya E., Dolar E. (2008). A biomarker biopsy for the diagnosis of NASH: promises from CK-18 fragments. *Obesity Surgery*, 18, 1507-1508.
- [6] Sonsuz. A. (2007). Non Alkolik Karaciğer Yağlanması. *İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sempozyum dizisi*, 58.
- [7] *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. (2011). Sixth edition, 1031.
- [8] Shifflet A., Wu G.Y. (2009). Non-alcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Journal of the Formosan Medical Association*, 108, 4-12.
- [9] *Schiff's Diseases of the Liver*. (2007). *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*, tenth edition, volume two, 1117.
- [10] James O.F.W. (2001). Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. *Kluwer Academic Publishers*, Dordrecht, 34-39
- [11] Bellentani S., Marino M. (2009). Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology*, 8, 4-8.
- [12] Roberts E.A. (2007). Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A growing problem?. *Journal of Hepatology*. 46, 1133-1142.
- [13] Argo C.K. (2009). Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, 13, 511-531.
- [14] Almeda-Valdés P., Cuevas-Ramos D., Aguilar-Salinas C.A. (2009). Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology*, 8, 18-24.
- [15] Ong J.P., Younossi Z.M. (2007). Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clinics in Liver Disease*, 11, 1-16.
- [16] Angulo P. (2002). Non alcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*, 16, 1221-1231.
- [17] Dam-Larsen S., Becker U., Franzmann M.B. (2009). Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 44, 1236-1243.
- [18] Adams L.A., Harmsen S., Sauver J.L. (2010). Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk of Death Among Patients With Diabetes: A Community-Based Cohort Study. *The American Journal of Gastroenterology*, 105, 1567-1573.
- [19] Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L. (2006). Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*; 44, 865-873.

- [20] Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. (2008). Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 49, 608-612.
- [21] McCullough A.J. (2005). The epidemiology and risk factors of NASH. *Fatty Liver Disease, NASH and Related Disorders*, Oxford, Blackwell, 23–37.
- [22] McCullough A.J. (2004). The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in Liver Disease*, 8, 521–533.
- [23] Lizardi-Cervera J., Aguilar-Zapata D. (2009). Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Annals of Hepatology*, 8, 40-43.
- [24] Schindhelm R.K., Diamant M., Dekker J.M. (2006). Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 22, 437-43.
- [25] Marchesini G., et al. (2003) Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37, 917-923.
- [26] Farrell G.C., Larter C.Z. (2006). Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*, 43, 99-112.
- [27] Fong D.G., et al. (2000). Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*, 32, 3-10.
- [28] Treeprasertsuk S., Romero-Corral A., Lopez-Jimenez F. (2008). 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*.
- [29] Suzuki A., Abdelmalek M.F. (2009). Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Womens Health*, 5, 191-203.
- [30] Colicchio P., et al. (2005). Non-alcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in South Italy. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 49, 289-295.
- [31] Angulo P. (2002). Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England Journal of Medicine*, 346, 1221-1231.
- [32] Pagano G., et al. (2002). Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*, 35, 367-372.
- [33] Bugianesi E., et al. (2004). Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*, 39, 179-187.
- [34] Santoliquido A., et al. (2005). Hepatic steatosis and vascular disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 9, 269-271.
- [35] Farrell G.C. (2003). Nonalcoholic steatohepatitis :What is it, and why is it important in the Asia- Pasific region?. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 18, 124-138
- [36] Pessayre D., Berson A., Fromenty B. (2001). Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease*, 21, 57-69,
- [37] Russo M.W., Jacobson I.M. (2002). Nonalcoholic fatty liver disease. *Hosp Phy*, 67, 36–41

- [38] Schmitz-Peiffer C. (2000). Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: Mechanism induced by lipid oversupply. *Cell Signal*, 12, 583.
- [39] Boden G. (2002). Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5, 545.
- [40] Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. (2001). Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 50, 1844–1850.
- [41] Bruce C.R., Dyck D.J. (2004). Cytokine regulation of skeletal muscle fatty acid metabolism: effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. *The American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 287, 616–621.
- [42] Chen W., Wang L.L., Liu H.Y., et al. (2008). Peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist, GW501516, ameliorates insulin resistance, improves dyslipidaemia in monosodium L-glutamate metabolic syndrome mice. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 103, 240–246.
- [43] Czaja M. (2004). Liver injury in the setting of steatosis: Crosstalk between adipokine and cytokine. *Hepatology*, 40, 19.
- [44] Hui J., Hodge A., Farrell G., et al. (2004). Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin?. *Hepatology*, 40, 46.
- [45] Harrison S. Di Bisceglie A. (2003). Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs*, 63, 2379.
- [46] Greenberg A.S., Obin M.S. (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 461-465.
- [47] Kim M.K., Baek K.H., Song K.H. (2011). Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96, 3250-3256.
- [48] Chagas C.E., Borges M.C., Martini L.A. (2012). Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients*, 4, 52-67.
- [49] Haussler M.R., Haussler C.A., Bartik L. (2008). Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutrition Reviews*, 66, 98-112.
- [50] Targher G., Bertolini L., Scala L. (2007). Associations between serum 25 hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 17, 517-524.
- [51] Manco M., Ciampalini P., Nobili V. (2010). Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 51, 2229.
- [52] Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. (2005). Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 41, 1313-1321.
- [53] Jou J., Choi S.S., Diehl A.M. (2008). Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in Liver Disease*. 28, 370–379.
- [54] Edmison J., McCullough A.J. (2007). Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clinics in Liver Disease*. 11, 75–104.

- [55] Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., et al. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 114, 1752–1761.
- [56] Browning J.D., Horton J.D. (2004). Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *Journal of Clinical Investigation*, 114, 147–152.
- [57] Lazaros L., Markoula S., Kyritsis A. (2010). Paraoxonase Gene Polymorphisms and Stroke Severity. *European Journal of Neurology*. 17, 757-759.
- [58] Sozmen E.Y., Sozmen B., Girgin F.K., et al. (2001). Antioxidant enzymes and paraoxonase show a co-activity in preserving low-density lipoprotein from oxidation. *Clinical and Experimental Medicine*, 1, 195–199.
- [59] Liu J.L., Li J.P., Wang X.L. (2010). Relationship between Q192R Polymorphisms in Paraoxonase 1 gene and young ischemic stroke. *Zhonghua yi xue za zhi*, 90, 912-916.
- [60] Ferre N., Camps J., Prats E., et al. (2002). Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage. *Clinical Chemistry*, 48, 261–268.
- [61] Garlanda C., Bottazzi B., Bastone A. (2005). Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *The Annual Review of Immunology*, 23, 337-366.
- [62] Yoneda M., Mawatari H., Fujita K. (2007). High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis and also of the severity of fibrosis in NASH. *Journal of Gastroenterology*, 42, 573-582.
- [63] Klouche M., Peri G., Knabbe C. (2004). Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 175, 221-228.
- [64] Yoneda M., Uchiyama T., Kato S., et al. (2008). Plasma pentraxin3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterology*, 8, 53
- [65] Latini R., Maggioni A.P., Peri G., et al. (2004). Lipid Assessment Trial Italian Network Investigators: Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*, 110, 2349-2354.
- [66] Muller B., Peri G., Doni A., et al. (2001). Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 29, 1404-1407.
- [67] Ueno T., Toi M., Linder S., et al. (2005). Detection of epithelial cell death in the body by cytokeratin 18 measurement. *Biomed Pharmacother*, 59, 359-362.
- [68] Wieckowska A., Zein N.N., Yerian L.M., et al. (2006). In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 44, 27–33.
- [69] Feldstein A.E., Wieckowska A., Lopez A.R., et al. (2009). Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology*, 50, 1072–1078.
- [70] Ueno T., Toi M., Biven K., et al. (2003). Measurement of an apoptotic product in the sera of breast cancer patient. *European Journal of Cancer*, 39, 769-774.

- [71] Kramer G., Erdal H., Mertens HJ., et al. (2004). Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18. *Cancer Research*, 64, 1751-1756.
- [72] Ikejima K., Takei Y., Honda H., et al. (2002). Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology*, 122, 1399-1410.
- [73] Musso G., Gambino R., De Michieli F., et al. (2008). Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology*, 47, 1167-1177.
- [74] Bugianesi E., Leone N., Vanni E., et al. (2002). Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 123, 134-140.
- [75] Maheshwari A., Thuluvath P.J. (2006). *The American Journal of Gastroenterology*, 101, 664-668.
- [76] Sanyal A.J. (2002). AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 123, 1705-1725
- [77] Pantsari M.W., Harrison S.A. (2006). Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 40, 633-635.
- [78] Yann Y., Adachi Y. (2001). Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 24, 362- 365.
- [79] Bacon B.R., Farahvash M.J. (1994). Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*, 107, 1103-1109.
- [80] Xiong M.A., Zhiping L.I. (2006). Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Chinese Journal of Digestive Diseases*, 7, 7-11.
- [81] Mendler M.H., Bouillet P., Le Sidaner A., et al. (1998). Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference to iron overload. *Journal of Hepatology*, 28, 785-794.
- [82] Fishbein M., Castro F., Cheruku S., et al. (2005). Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 39, 619-625.
- [83] Sandrin L., Tanter M., Catheline S. (2002). Shear modulus imaging with 2D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Control*, 49, 426-435.
- [84] Fukuzawa Y., Kizawa S., Ohashi T., et al. (2007). Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantification- evaluation by liver elasticity measurement in nonalcoholic steatohepatitis- comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis. *The 58th Annual Meeting of the Association for the Study of Liver Disease*.
- [85] Rockey D.C., Bissell D.M. (2006). Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology*, 43, 113-120
- [86] Corradi F., Piscaglia F., Flori S., et al. (2009). Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Digestive and Liver Disease*, 41, 217-225.

- [87] Kelleher T.B., Afdhal N. (2005). Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Clinics in Liver Disease*, 9, 667-683.
- [88] Yin M., Talwalkar J.A., Glaser KJ., et al. (2007). Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5, 1207-1213.
- [89] Fierbinteanu-Braticevici C., Andronescu D., Usvat R., et al. (2009). Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*, 15, 5525-5532.
- [90] Wieckowska A., Feldstein A.E. (2008). Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Seminars in Liver Disease*, 28, 386-395.
- [91] Oh M.K., Winn J., Poordad F. (2008). Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 28, 503-522.
- [92] Brunt E.M., Elizabeth M. (2001). Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Seminars in Liver Disease*, 21, 3-16.
- [93] Clark J.M. (2006). Weight Loss as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40, 39-43.
- [94] Zhou G., Myers R., Li Y., et al. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *Journal of Clinical Investigation*, 108, 1167-1174.
- [95] Duseja A., Das A., Dhiman R.K., et al. (2007). Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease not responding to lifestyle interventions. *Annals of Hepatology*, 6, 222-226.
- [96] Omer Z., Cetinkalp S., Akyildiz M., et al. (2010). Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22, 18-23.
- [97] Woods Y.L., Petrie J.R., Sutherland C. (2009). Dissecting insulin signaling pathways: individualised therapeutic targets for diagnosis and treatment of insulin resistant states. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets*, 9, 187-198.
- [98] Bajaj M., Suraamornkul S., Piper P., et al. (2004). Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 200-206.
- [99] Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V., et al. (2008). Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 135, 1176-1184.
- [100] Ding X., Saxena N.K., Lin S., et al. (2006). Exendin-4, a glucagon-like protein-1 receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology*, 43, 173-181.
- [101] Tolman K., Dalpiaz A.S. (2007). Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3, 1153-1163.
- [102] Santos V.N., Lanzoni V.P., Szejnfeld J., et al. (2003). A randomized double blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36, 723-729.

- [103] Georgescu E.F., Ionescu R., Georgescu M., et al. (2008). Are angiotensin-receptor blockers candidates for the first choice treatment in non-alcoholic steatohepatitis with mild-to moderate hypertension. *43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver*. Milan, Italy.
- [104] Yokohama S., Yoneda M., Haneda M., et al. (2004). Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 40, 1222–1225.
- [105] Zelber-Sagi S., Kessler A., Brazowsky E., et al. (2006). A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic Fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4, 639.
- [106] Adams L.A., Zein C.O., Angulo P. (2004). A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *American Journal of Gastroenterology*, 99, 2365.
- [107] Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.H. (2001). Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, 121, 91-100.
- [108] Ulitsky A., Ananthakrishnan. A.N., Komorowski R., et al. (2010). A noninvasive clinical scoring model predicts risk of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Obesity Surgery*, 20, 685-691
- [109] Sookoian S., Castario G., Burgueno A.L., et al. (2009). A diagnostic model to differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis based on the likelihood ratio form of Bayes theorem. *Clinical Biochemistry*, 42, 624-629.
- [110] Feldstein A.E., Gores G.J. (2005). Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Frontiers in Bioscience*, 10, 3093–3099.
- [111] Canbay A., Friedman S., Gores G.J. (2004). Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology*, 39, 273–278.
- [112] Diab D.L., Yerian L., Schauer P. (2008). Cytokeratin 18 Fragment Levels as a Noninvasive Biomarker for Nonalcoholic Steatohepatitis in Bariatric Surgery Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6, 1249–1254.
- [113] Cao W., Zhao C., Shen C. (2013). Cytokeratin 18, Alanine Aminotransferase, Platelets and Triglycerides Predict the Presence of Nonalcoholic Steatohepatitis. *PLoS One*, 8, issue 12.
- [114] Kim Y.S., Jung E.S., Hur W., et al. (2013). Noninvasive predictors of nonalcoholic steatohepatitis in Korean patients with histologically proven nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*, 19, 120-130.
- [115] Shen J., Chan H.L., Wong G.L. (2012). Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. *Journal of Hepatology*, 56, 1363-1370.
- [116] Cusi K., Chang Z., Harrison S., et al. (2014). Limited value of plasma cytokerin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 60, 167-174.
- [117] Younossi Z.M., et al. (2008). A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis. *Obesity Surgery*, 18, 1430-1437.
- [118] Papatheodoridis G.V., Hadziyannis E., Tsochatzis E., et al. (2010). Serum apoptotic caspase activity in chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44, 87–95.

- [119] Perez-Carreras M., Del Hoyo P., Martin M.A., et al. (2003). Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 38, 999–1007.
- [120] Schrader M., Fahimi H.D. (2006). Peroxisomes and oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1763, 1755–1766.
- [121] Lubos E., Loscalzo J., Handy D.E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 15, 1957–1997.
- [122] Marsillach J., Mackness B., Mackness M., et al. (2008). Immunohistochemical analysis of paraoxonases-1, 2, and 3 expression in normal mouse tissues. *Free Radical Biology and Medicine*, 45, 146–157.
- [123] Garcia-Heredia A., Kensicki E., Mohny R.P., et al. (2013). Paraoxonase-1 deficiency is associated with severe liver steatosis in mice fed a high-fat high-cholesterol diet: a metabolomic approach. *Journal of Proteome Research*, 12, 1946–1955.
- [124] Tanimoto N., Kumon Y., Suehiro T., et al. (2003). Serum paraoxonase activity decreases in rheumatoid arthritis. *Life Sciences*, 72, 2877–2885.
- [125] Paragh G., Asztalos L., Seres I., et al. (1999). Serum paraoxonase activity in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron*, 83, 126–131.
- [126] Desai S., Baker S.S., Liu W., et al. (2014). Paraoxonase 1 and oxidative stress in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Liver International*, 34, 110–117.
- [127] Başkol M., Başkol G., Deniz K., et al. (2005). A new marker for lipid peroxidation: serum paraoxonase activity in non-alcoholic steatohepatitis. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 16, 119–123.
- [128] Atamer A., Bilici A., Yenice N., et al. (2008). The Importance of Paraoxonase 1 Activity, Nitric Oxide and Lipid Peroxidation in Hepatosteatosis. *Journal of International Medical Research*, 36, 771–776.
- [129] Samy W., Hassanian M. (2011). Paraoxonase-1 activity, malondialdehyde and glutathione peroxidase in non-alcoholic fatty liver disease and the effect of atorvastatin. *Arab Journal of Gastroenterology*, 12, 80–85.
- [130] Hashemi M., Bahari A., Hashemzahi N., et al. (2012). Serum paraoxonase and arylesterase activities in Iranian patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Pathophysiology*, 19, 115–119.
- [131] Ferre N., Marsillach J., Camps J., et al. (2006). Paraoxonase-1 is associated with oxidative stress, fibrosis and FAS expression in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 45, 51–59.
- [132] Jiang X., Zhang J., Liu S. (2009). Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hepatosteatosis. *Sichuan Medical Journal*, 12, 54.
- [133] Mantovani A., Garlanda C., Bottazzi B. (2003). Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine*, 21, 43–47.
- [134] Inoue K., Sugiyama A., Reid P.C., et al. (2007). Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin-3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 27, 161–167.

