

T1193

T C

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

T1193 /1-1

ALKOL DIŞI KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN HASTALARDA
HOMA TESTİ İLE İNSULİN RESİSTANSININ ARAŐTIRILMASI

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Dr. Gürhan Günay

Tez Danıőmanı: Doç. Dr. Fahri Iőitan

(Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir)

ANTALYA-1999

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç Dr Fahri Işıtan ve Yard. Doç Dr İnci Süleymanlar'a, istatistiksel analizdeki yardımlarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. M. Kemal Balcı'ya, ultrason aşamasındaki yardımlarından dolayı sevgili eşim Dr. Meltem Özdoğan Günay'a, yetişmemde emeği geçen diğer tüm hocalarım adına Anabilim Dalı Başkanımız Prof Dr Gülşen Yakupoğlu'na teşekkürü borç bilirim

Dr Gürhan Günay

ANTALYA-1999

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	
Nonalkolik steatohepatitis(NASH)(Alkol dışı karaciğer yağlanması)	4
Karaciğer yağlanması ile birlikte olan durumlar	6
Karaciğer yağlanması olan hastalarda serum lipoprotein, apolipoprotein düzeyleri ve vücut kitle indeksi	7
İnsulin resistansı	8
Karaciğer hastalıklarında insulin resistansı	10
Klinik özellikler ve labaratuvar değerlendirmesi	12
NASH'ın histoljik özellikleri	14
Prognoz	16
Tedavi yaklaşımı	16
Görüntüleme yöntemleri ile karaciğer yağlanmasının tespiti	18
İnsulin resistansının değerlendirilmesi	19
MATERYAL METOD	20
İSTATİKSEL ANALİZ	22
BULGULAR	23
TARTIŞMA	31
ÖZET	36
SONUÇ	37
KAYNAKLAR	38

GİRİŞ

Nonalkolik steatohepatitis (NASH), histolojik olarak (alkole bağı) karaciğer yağlanması özelliğini gösteren, önemli derecede alkol almayan kişilerde görülen bir bozukluktur. Bu antite için psödoalkolik karaciğer hastalığı, alcohol like hepatitis, fatty liver hepatitis, diabetik hepatit, nonalkolik laennec's steatonekrozis gibi sinonimler de kullanılmaktadır(1,2). Retrospektif çalışmalarda sıklıkla orta yaş, obez bayanlarda görüldüğü bildirilmiştir(3). Predispozan durum yaratan hiperglisemi ve/veya hiperlipidemi ile NASH birlikteliği siktir(3,4). Diğer risk faktörleri; total parenteral nutrusyon, protein kalori malnutrusyonu, jejunoileal bay-pass ve kullanılan bazı ilaçlardır(5,6). Bir çok çalışmada NASH'lı hastaların %69-100'ünde obezite saptanmıştır. NASH'lı hastalar, ideal ağırlıklarından %10-40 daha fazladır. NASH'lı hastaların %34-75'inde NIDDM ve yüksek kan glukoz değerleri saptanır. Hiperlipidemi bu hastaların %20-81'inde mevcuttur(7,8). Bacon ve arkadaşları ise 33 NASH'lı hastanın 14'ünde; vücut ağırlığı, kan şekeri ve lipid düzeylerini normal olarak saptadılar. NASH klinikte karşılaşılandan daha fazladır ve hastalarda çoğunda risk faktörleri yoktur(9).

NASH çoğunlukla hastalarda klinik olarak sessiz kalmasına rağmen(10), nadiren hastalarda siroz, portal hipertansiyon, hepatik yetmezlikle sonuçlanabilir(4,11).

NASH'ın patogenezi bilinmiyor Aşağıdaki faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

- 1 Karaciğere serbest yağ asidi sunumunda artma
- 2 Yağ asidlerinin karaciğerde sentezinin artması
- 3 Yağ asidlerinin beta oksidasyonun azalması
- 4 VLDL sentez veya sekresyonun azalması

Tüm bu faktörlerin etkisi ile hepatosit sitoplazmasında, trigliseritler makroveziküler şekilde birikmektedir(12) Ayrıca jejunoileal by-pass sonrasında multifaktöryel etkenlerle NASH gelişimine sebep olurlar Bakteryel ürünlerin veya safra asidlerinin kör loop'tan absorpsiyonu, protein malnütrüsyonu, serbest yağ asidi ve E-vitamini eksikliği, kilo kaybı sırasında serbest yağ asidlerinin mobilizasyonu diğer potansiyel mekanizmalardır(13,14)

Wanless'in 1989 yılında insulin ve steatohepatit arasındaki ilişkiyi düşündüren ilk çalışmasından sonra, bu konuda bir çok çalışma gözlendi İnsüline bağımlı diabetes mellitüsde uzun süreli periton dializi sırasında intraperitonel insülin enjeksiyonu karaciğer supkapsüller bölgede steatoz ve steatohepatitis ile sonuçlanabilmektedir. Bu sonuçlar; insülinin NASH'a sebep olabileceğini düşündürmektedir(15). İnsülin yağ asidlerinin oksidasyonunu engelleyerek toksik yağ asidlerinin karaciğerde birikimine sebep olmaktadır. NIDDM'de IDDM'den daha fazla oranda hepatosteatozun görülmesinin hiperglisemiden ziyade kronik hiperinsülinizme bağlı olduğunu düşündürür(16).

Ultrasonografinin tanı metodu olarak yaygın kullanıma girmesinden sonra NASH tanısı da artmıştır Ultrasonografide çoğu vakada diffüz, bazende fokal eko artışı saptanır. Değerlendirmenin subjektif olması sebebi ile, histogram tekniği, karaciğer ve renal kortikal eko amplütüdlerinin karşılaştırılması NASH'ın

ultrasonografik tanısının güvenilirliğini arttırmaktadır(17) Bilgisayarlı tomografi hepatosteatoz tanısında ultrasonografiden daha sensitiftir(18). Karaciğer biyopsisi en sensitif ve spesifik tanı yöntemidir(19)

Hepatosteatozlu hastalarda insülin resistansı olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda insülin resistansı, OGTT sırasında ikinci saat insülin ve glukoz düzeyleri ile değerlendirilmiştir(20,21). İnsülin resistansı en iyi euglisemik klemp, hiperglisemik klemp yöntemleri ile değerlendirilir. Homeostasis model assessment (HOMA) testi ile elde edilen insülin resistansı değerleri, euglisemik klemp ve hiperglisemik klemp ile elde edilen değerlerle koreledir(22). Euglisemik klemp yönteminin grup taramalarında kullanılması çok zaman alır ve oldukça zahmetlidir. Literatürde NASH'lı hastalarda insülin resistansını değerlendirmede etkin bir yöntem olan HOMA testi ile steatohepatitli hastalarda yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı sık rastlanılan bir klinik tablo olan NASH'lı hastalarda, etkin bir yöntem olan HOMA testi ile insülin resistansını değerlendirmektir. Ayrıca NASH'lı olgularda diğer bazı laboratuvar parametreleri ile vücut kitle indeksi ölçümlerinin bir daha karşılaştırılmasını amaçladık

GENEL BİLGİLER

Nonalkolik Steatohepatit(NASH):

Alkolik hepatit kronik alkol kullanan kişilerde kendine özgü histolojik özelliklerle kolaylıkla tanınan bir tablodur. Oluşan histopatolojik bulgular; sıklıkla mallory cisimcikleri (alkolik hyalin) ile birlikte ayırdedilen hepatosit hasarı, nötrofil hakimiyeti olan inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve perivasküler alanda fokal fibrozis veya fibröz septalar şeklinde özetlenebilir. Yağlı değişiklikler olaya sıklıkla eşlik eder. Orta derecede hasar primer olarak perivenüler bölgededir. Fakat hasar şiddetlenince portal alana uzanır, nekroz ve fibrotik bantlar oluşturur, siroz ile sonuçlanabilir. Benzer histolojik bulgular önemli derecede alkol kullanmayan(bayanlarda 20gr/gün, erkeklerde 80gr/günden az) bireylerde de oluşur ve Nonalkolik Steatohepatitis veya Alkol dışı Yağlı Karaciğer olarak isimlendirilir(23)

Bir hastalık antitesi olarak Ludwig ve arkadaşları tarafından 1980 yılında bildirilmesinden beri, NASH olarak tanınmaktadır. Bazı araştırmacıların NASH tanısı koymak için mallory cisimciklerinin ve fibrozisin gerekliliğini vurgulamasına rağmen, diğer araştırmacılar ise mallory cisimciklerinin ve fibrozisin tanı için gerekli olmadığını savunurlar(11).

NASH'ın orta yaş obez bayanlarda, non-insülin dependent diabetes mellituslülerde(NİDDM) ve/veya hiperlipidemilerde sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır(3,4).

NASH'ın patogenezisinde multifaktöryel etiyolojiler suçlanmaktadır. Aminoasid imbalansı, hiperglisemi, portal kanda antiketjenik ve ketojenik hormonların imbalansı, endotoksemi gibi mekanizmalar NASH etiyolojisini açıklamak için önerildi. Bu mekanizmalar metabolizmayı lipolizden çok lipogenezise kaydırılmaktadır(24).

Alkolik karaciğer hastalıklarından öğrendiklerimiz NASH'ın progresyonunu açıklamamızda yol gösterici olabilir. TNF-alfa ve IL-6 ve IL-8 gibi TNF-alfa aracılığı ile salınan proinflamatuvar sitokinler, steatohepatit ve siroz gibi alkole bağlı ilerlemiş karaciğer hastalıklarında yüksek saptanmıştır. Obezite sebebi ile jejunoileal by-pass sonrası steatohepatit ve siroz sıklığıdır. Bu yol portal endotoksemiye ve karaciğer tarafından TNF-alfa salınımını stümüle etmektedir.

TNF-alfa lipoproteinlipaz'ın potent inhibitörüdür. TNF-alfa periferik dokularda lipolizi inhibe etmekte ve trigliseritlerin hepatik sentezini ve karaciğerde birikimini arttırmaktadır. TNF-alfa IL-8'in hepatik sentezini stümüle etmekte, IL-8 de nötrofil kemotaksisini arttırmaktadır. Sonuçta lipid membranlarda peroksidatif hasar oluşmakta ve hepatosit nekrozuna sebep olmaktadır(24). TNF'nin plazma solübl reseptörleri olan TNFRp55 ve p75 konsantrasyonları ağır alkolik karaciğer hastalığında progressif olarak artmakta, sirozla birlikte akut alkolik hepatit vakalarında maximum konsantrasyona ulaşmaktadır(25).

NASH çeşitli ajanlar ve durumlarla birlikte olabilir. Bunlar iki ana gruba ayrılır.

1 İlaç ve toksinler

2 Konjenital ve kazanılmış metabolik anormallikler.

Tablo-1 Karaciğer yağlanması ile birlikte olan durumlar

1. İlaç ve toksinler	2 Metabolik hastalıklar
<p>a) Metaller</p> <p>Antimony</p> <p>Barium salts</p> <p>Borates</p> <p>Carbon disulfide</p> <p>Chromates</p> <p>Phosphorus</p> <p>Thallium</p> <p>b) Antibiyotikler</p> <p>Azaserine</p> <p>Bleomycin</p> <p>Puromycin</p> <p>Tetracycline</p> <p>c) Diğer ilaçlar</p> <p>Amiodarone</p> <p>Estrogens</p> <p>L-Asparaginase</p> <p>Methotrexate</p> <p>Perhexilene</p> <p>Steroidler</p> <p>Warfarin</p>	<p>a) Herediter</p> <p>Abetalipoproteinemia</p> <p>Familial hepatosteatosi</p> <p>Galactosemia</p> <p>Glycogen storage disease</p> <p>Hereditary fructose intolerance</p> <p>Homocystinuria</p> <p>Refsum's disease</p> <p>Schwachman's syndrome</p> <p>Systemic carnitine deficiency</p> <p>Tyrosinemia</p> <p>Wilson's disease</p> <p>b) Herediter</p> <p>Cachexia and starvation</p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Inflammatory bowel disease</p> <p>Jejunioileal bypass</p> <p>Obesity</p> <p>Protein calorie malnutrition</p> <p>Serum lipid abnormalities</p> <p>Total parenteral nutrition</p>

Karaciğer yağlanması olan hastalarda serum lipoprotein, apolipoprotein düzeyleri ve vücut kitle indeksi :

Tacikowski ve arkadaşları değişik tiplerde hiperlipidemisi olan 174 hastaya ultrasonografi yapmışlar. Hiperkolesterolemisi olan hastaların %16 9'unda, mixt hiperlipidemisi olan hastaların %50'sinde karaciğer yağlanması saptamışlar. Her iki hasta grubunda da vücut kitle indeksi oldukça yüksek bulunmuştur. Bu iki grupta da HDL kolesterol konsantrasyonları düşük saptanmıştır. Fakat karaciğer yağlanması olan grupta HDL kolesterol konsantrasyonu 39 2mg/dl gibi çok daha düşük değerde idi. Steatoz derecesi serum trigliserit konsantrasyonu ile korele bulunmuştur(26)

Ultrasonda karaciğerin parlak görünümü; karaciğer yağlanmasının belirtisidir. NASH'lı hastalarda retrospektif olarak yapılan çalışmada, açlık kan şekeri, LDL, AST, ALT, GGT,ALP, total bilirubin, serum safra asidi, HBV ve HCV prevalansı arasında korelasyon saptanmamıştır. Vücut kitle indeksi, yaş, serum total kolesterol, serum trigliserit, APO-B, karaciğer yağlanması için bağımsız risk faktörleridir(27).

Alkolic karaciğer yağlanması olan hastalarda yapılan çalışmalarda; alkolün beta oksidasyonu azaltıp, triaçilgliserol formasyonunu arttırıp, NAD+/NADPH oranını azaltıp, sonuçta karaciğer yağlanmasına sebep olduğu saptanmıştır(28)

Alkolic karaciğer yağlanmasında plazma APO-C3 düzeyi yüksek, APO-A1 ve APO-B düşük saptanmıştır(28)

İnsülin Resistansı:

Pankreas langerhans adacıklarından proinsulin salgılandıktan sonra proteaz enzimleri vasıtasıyla parçalanarak insulin ve C-peptit'e dönüşür. Endojen insulinin dolaşımında yarı ömrü yaklaşık 3-5 dakikadır. Karaciğer, böbrek ve plesantada bulunan insulinaz enzimi tarafından parçalanır. İnsulin portal ven yoluyla karaciğerden bir sefer geçtiğinde yaklaşık olarak %50'si parçalanır. C-peptidin biyolojik aktivitesi tam olarak bilinmemektedir. Pankreastan insulinle aynı eşimolar düzeyde salgılanır. Kanda C-peptit'in yarı ömrü insulinin yaklaşık 3-4 katıdır. İnsulinden farklı olarak karaciğerde metabolize olmaz. Temel olarak böbrekler yoluyla atılır(29).

Kan glukoz düzeyindeki değişiklikler; hem glukoz üretimi hemde normoglisemiyi sürdürmek için glukoz utilizasyonunun etkisi ile, beta hücrelerinden hızlı insulin karşılmasının sonucudur. İnsulin sekresyonundaki değişiklikler hemen plazma glukoz konsantrasyonuna yansıtılır. İnsülin karaciğer glukoz output'unu inhibe ederken periferik glukoz uptake'ini artırır. Bu biyolojik kapalı zincir glukoz homeostasisinde major rol oynar(30).

İnsülinin biyolojik etkilerini göstermesi için; beta hücrelerinden salgılanması, karaciğere geçmesi, dolaşımdan intertisyuma gelmesi, sonuçta hedef hücrede birikmesi gerekir. Daha sonra insulin molekülünün plazma membranındaki reseptörlere bağlanması intrasellüler olayları başlatması gerekir. Bu zincirdeki herhangi bir aksama, bozuk insulin cevabı ile sonuçlanır(31,32).

İnsulin resistansı ile birlikte olan durumlar:

a)Fizyolojik durumlar:

- Puberte
- Gebelik
- Yaşlılık
- Fiziksel inaktivite

b)Patolojik durumlar:

- Obezite
- Diabetes mellitus
- Esansiyel hipertansiyon
- Dislipidemi
- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar
- Ovaryal disfonksiyon

c)İlaçlar:

- Kortikosteroidler
- Bazı kontraseptifler
- Diüretikler

İnsulin sensitivitesi sağlıklı bireylerde farklılık gösterir. İnsulin sensitivitesi gün içinde diyet ve egzersize bağlı olarak farklılık gösterebilir. İnsanlarda insulin etkisini değerlendirebilecek yeterli metod henüz yoktur(33).

Karaciğer Hastalıklarında İnsulin Resistansı:

Bir çok çalışmada; karaciğer sirozunda, glukoz ve insulin metabolizması araştırılmıştır. Sirozlu vakalarda bazal insulin düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Bu olgularda oral glukoz tolerans testine (OGTT) artmış insulin cevabına rağmen; glukoz toleransının bozulduğu bildirilmiştir. Glukoz ve insulin metabolizmasını en iyi değerlendiren euglisemik insulin klemp tekniği ile yapılan çalışmalarda, glukozun kas dokusunda yıkımının ve glukojene dönüşümünün bozulmasının temel sebebinin insulin resistansı olduğu bildirilmiştir.

Sirozlu olgularda hiperinsulinizmin temel sebebinin parankim harabiyeti veya portosistemik şantlar nedeniyle karaciğerde insulin yıkımının azalmasına bağlı olduğu düşünülür. Sirozlu olgularda OGTT sonrası, C-peptid/insulin oranının düşmüş olması bu teoriyi destekler(34).

Çeşitli çalışmalarla, karaciğer yağlanması olan hastalarda insulin metabolizması araştırılmıştır. Plazminojen aktivatör inhibitör tip-1(PAI-1) fibrinolitik kapasitenin anahtar parçasıdır. Artmış PAI-1 aktivitesi; obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi, insulin resistansı olan durumlarla koreledir. Artmış PAI-1 düzeyi; vücut kitle indexi, kan basıncı, trigliserid düzeyi, kan glukoz düzeyi, OGTT öncesi ve sonrası insulin düzeyleri ile de koreledir. Hiperlipidemik hastalarda yüksek PAI-1 düzeyi steatoza sebep olabilir(20).

Karaciğer yağlanması; spesifik olarak yüksek PAI-1, factor VII clotting activity (F-VIIc) ve düşük plasminogen activator(t-PA) activity ile koreledir. Bunların, hipertrigliseridemi ve yüksek insulin konsantrasyonu gibi karaciğer yağlanmasına aracılık ettiği düşünülür(20).

Hiperinsulinemi ve glukoz intoleransı; vücut ağırlığından bağımsız bir faktör olarak karaciğer yağlanması patogeneğinde rol oynamaktadır(35).

Hiperinsulinemi; çocuklardaki karaciğer yağlanması gelişmesinde, antropometrik ölçümler, glukoz ve lipid düzeyinden daha fazla katkısı olan bir faktördür(36).

Hiperinsulineminin; alkol kullanan ve obez hastalardaki hipertansiyon gelişiminde ve karaciğer yağlanması progresyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Hipertrigliseridemi ile birlikte karaciğer yağlanması olan hastalarda insulin resistansı vardır(21)

Daha önce literatürde bildirilen aksine, idyopatik hepatosteatozisi olan ve karaciğer fonksiyonlarını bozacak derecede fibrozis veya siroz olmayan vakalarda glukoz, insulin ve C-peptid metabolizmasında bozukluk olmadığı saptandı(34).

Klinik Özellikler Ve Laboratuvar Değerlendirilmesi:

NASH genellikle sessiz seyreden Hastaların çoğu; hipertansiyon, safra taşı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kanser, periferik damar hastalığı, hipotiroidizm, jinekolojik veya psikiyatrik hastalıklarla prezente olurlar Bu sırada anormal karaciğer testleri tesadüfî olarak saptanır Hastaların %48-100'ünde karaciğer hastalığı bulguları yoktur Çok küçük bir bölümünde, özellikle çocuklarda belirsiz abdominal rahatsızlık veya sağ üst kadranda ağrı veya halsizlik ve kırıklık vardır. Hastaların %69-100'ünde obezite, %36-75'inde diabetes mellitus, %20-81'inde hiperlipidemi saptanır(7,9)

NASH'da en sık saptanan ilk prezentasyon bulgusu, kronik karaciğer hastalığı bulguları olmadan, hepatomegali saptanmasıdır Sıklıkla plazma AST ve ALT düzeyleri 2-3 kat artmıştır İki büyük çalışmada ALT düzeyinin AST düzeyinden yüksek olduğu bildirildi Alkolik hepatitte ise bu paternin tersi görülmekte Alkalen fosfataz(ALP) düzeyi hastaların yarısından azında yüksek saptanır Bilirubin düzeyi nadir olarak yükselir Serum albumin ve protrombin zamanı çoğunlukla normaldir Protrombin zamanı bazı serilerde uzamış olarak saptanmıştır(4,8,9)

Karaciğer demir içeriğinin artması, artmış kollejen sentezi ve fibrozis ile birliktedir Bacon ve arkadaşları 31 olguluk serilerinde histolojik olarak idyopatik hemokromatozis olmayan 18 hastada, serum ferritin ve transferrin saturasyonunu yüksek saptadılar(9)

NASH arasında korelasyon yoktur NASH'da karşılaşılan yağlı değişikliklere hepatit-C virüsü de sebep olabilir NASH'daki inflamasyon, kronik hepatit-C virüs enfeksiyonundakine benzer şekilde, periportal ve lenfositik yerleşimlidir. Kronik hepatit-C enfeksiyonundaki karaciğer yağlanması; viral etkiyle ve vücudun savunma mekanizmasında rol oynayan metabolik faktörlerin etkisiyle olmaktadır.

HCV, tüm dünyada orthotopic karaciğer transplantasyonun en sık sebebidir. Karaciğer yağlanması, transplantasyon sonrası viral rekürrensın spesifik işaretidir. Hastalık rekürrensi için daha az spesifiktir(37).

NASH tanısı aşırı alkol kullanımının olmamasına bağlıdır. Son zamanlarda bazı parametreler alkol kullanımına bağlı karaciğer hastalıklarının indikatörü olarak kullanıldı. Örneğin desialylated transferrin ve AST'nin mitokondrial izoenziminin varlığı, rutin olarak kullanılan, GGT, mean corpuscular volum, AST ve ALT düzeyinden daha sensitif ve spesifiktir. Fletcher ve arkadaşları, son zamanlarda desialylated transferrin(DTf)'in total transferrin(total Tf)'e oranını, 0.013 den büyük olmasının alkol kullanımı için %81 sensitif ve %98 spesifik olduğunu gösterdiler. Aynı zamanda mitokondrial AST'nin total AST'ye oranının, NASH'lı hastaları alkolik bireylerden ayırmak için %50 spesifik olduğunu gösterdiler. Mean corpuscular volum, GGT düzeyi ve AST/ALT oranının 2'den yüksek olması gibi konvansiyonel markırlar NASH'ı alkolik hepatitden ayırmada faydalı değildir. DTf / total Tf oranı kronik alkol kullanımına bağlı karaciğer hastalığını saptamada en iyi markırlardır(19)

NASH'm Histolojik Özellikleri

Alkol kullanmayan hastalarda alkolik karaciğer hastalığındaki histolojik özelliklerin saptanması NASH tanısı için köşetaşdır(38).

NASH PATOLOJİSİ

Stage	Örnek/Özellikler	Score
Yalnız Yağlanma	Makroveziküler	%33'den az hepatositte
	Mikroveziküler	%33-66 hepatositte
	Mixed	%66'dan fazla hepatositte
Steatohepatitis	İntraasiner inflamasyon Hepatositlerde balonlaşma Mallory body Karaciğer hücre nekrozu	Grade 0-3
Fibrozis	Perisellüler Periportal Perivenüler	Grade 0-3
Siroz		

NASH saptanan hastalarda sıklıkla makroveziküler steatozis olmak üzere, orta dereceden şiddetli dereceye kadar karaciğer yağlanması saptanır. Yağlı değişiklikler; diffüz, primer olarak santral zonda lokal veya yağ kistleri

şeklindedir İnflamasyon sıklıkla sentrilobülerdir. Buna rağmen orta derecede portal ve periportal alanda da görülebilir. Hücrel infiltrasyon nötrofil hakimiyeti, lenfosit hakimiyeti veya miks olabilir(11)

Itoh ve arkadaşları, NASH'daki mallory body'lerin ultrastrüktürel olarak incelenmesinde, alkolik hepatitte saptanan hyalin body'lere benzediğini saptadılar. Mallory body'ler; NASH ile birlikte olan Weber-Christian hastalığı, gastroplastisi, aminodaron kullanımı ve biliopankreatik diversiyonda da saptandı. Mallory body jejunal divertikülozise sekonder gelişen NASH'da ise saptanmadı(19)

NASH ile birlikte; perisinüzoidal, santrilobüler veya septal fibrozis saptanabilir. Hafif dereceden orta dereceye kadar fibrozis, NASH'lı hastaların %76-100'ünde saptanır. Şiddetli fibrozis ise ancak hastaların %15-50'sinde saptanır. Yetişkin hastaların %7-16'sında siroz gelişir(4,7,8). Çocuklarda ise siroz gelişmez(19)

Powel ve arkadaşları, histolojik özelliklerin şiddeti ile obezite derecesi, diabet, hiperglisemi arasında korelasyon saptamadılar(4)

Wanless ve Lentz, fibrozis prevalansının obez hastalarda, zayıf hastalardan daha yüksek olduğunu gösterdiler. Bu etki obez hastalarda diabetin sık görülmesi ile açıklandı. NASH'ın histolojik özellikleri geniş bir spektrumda incelenir. Orta derecede steatohepatitden, köprüleşme nekrozu ve siroza kadar değişiklik gösterir(3).

Prognoz:

NASH genel olarak statik bir tablodur veya yavaş progresyon gösterir. Fakat küçük bir kısmında fibrozis gelişmekte hatta sonunda siroz gelişmektedir.

543 karaciğer biopsisinden, NASH saptanan 49 olgunun 38 yıllık izleminden sonra 13 olguya tekrar biopsi uygulandı. Beş hastada fibrozis saptandı ve iki olguda siroz ile birlikteydi. Sekiz hastada hafif morfolojik değişiklikler vardı. Bir hasta hepatik dekompanasyon ve portal hipertansiyondan ex oldu. NASH, genel olarak klinik ve biyolojik olarak sessiz olsada, progresyon gösterip siroza kadar ilerleyebilir. Progresyonu hızlandıran kesin faktörler bilinmemektedir(23).

Prognoz karaciğer histolojik bulgularının şiddetine bağlıdır. Pür karaciğer yağlanması prognoz mükemmeldir. Fibrozis saptananlarda siroz ve hepatik dekompanasyon riski vardır(38).

Tedavi Yaklaşımı:

NASH'in efektif tedavisi için, patogeneze ilerlemelere ve yeni bilgilere ihtiyacımız vardır. Kilo verme, hiperlipidemi ve hipergliseminin tedavi edilmesi, potansiyel toksik ilaçların kesilmesi tedavinin başlıca dayanağıdır. Ne yazık ki bu çabalar hastaların az bir kısmında kür sağlamaktadır. Seçilmiş birkaç hasta grubunda; ursodeoxycholic acid(UDCA), metronidazol, aminoasit desteği, glutamin infüzyonu, glukagon ile ümitlendirici sonuçlar bildirildi(24).

Anormal karaciğer testleri aşırı kilolu hastalarda sıklıkla saptanır Primer karaciğer hastalığı olmayan, aşırı kilolu hastaların, %10 kilo kaybı ile hepatosplenomegalide gerileme, karaciğer testlerinde düzelme izlenmiştir. Kiloda her %1 azalma ile ALT'de %8 l düzelme izlendi Ne yazıkki bu hastalarda kilo vermenin başarılması ve bunun sürdürülmesi güçtür 14 hastanın katıldığı çalışmada kilo verdirilerek, vücut ağırlığı 65kg civarında 15 yıl sabit tutulduğunda hastaların yarısından fazlasında karaciğer histolojisinde düzelme izlendi Bununla birlikte hızlı kilo vermekle karaciğer yağ içeriğinde azalma fakat fibroziste ilerleme olduğu gösterildi(39)

UDCA, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit gibi kronik karaciğer hastalıklarında, semptomatik ve biyokimyasal düzelme sağlar. UDCA, membran stabilizör etki ve sitoprotektif etki ile biyokimyasal ve histolojik parametrelerde düzelme sağlayabilir UDCA'nın NASH'lı hastalarda 13-15mg/kg bir yıl kullanımı ile ALP, ALT, GGT, hepatik steatozis derecesinde önemli düzelme sağladığı gösterildi. Minimal toksik etki yalnızca üç hastada bildirildi UDCA'nın diğer kronik karaciğer hastalıklarında kullanımında, minimal yan etkilerle birlikte mükemmel güvenlik profiline sahip olduğu bildirildi(40).

Clofibrat lipid düşürücü etkiye sahip olmasına rağmen, NASH'lı hastalarda önemli klinik yarar sağlamadığı gösterildi ALT, AST, GGT, kolesterol, bilirubin düzeyinde önemli düzelme olmadı ALP düzeyinde ise anlamlı bir düzelme sağlandı. Histolojik olarak, steatozis, fibrozis, inflamasyonda düzelme izlenmedi(41). Son zamanlarda az sayıdaki çalışmalar, alfa takoferolün sitokin regülasyonu yoluyla karaciğer yağlanmasını iyileştirebileceğini düşündürmektedir(38)

Görüntüleme Yöntemleri İle Karaciğer Yağlanmasının Tespiti:

USG ile karaciğer yağlanması tanısı mükemmel olarak koyulabilmektedir Diffüz karaciğer yağlanması ultrason ile karakteristik olarak gösterilmeden önce, ilk defa alkolik hastalarda, Xe133 scintillation ile gösterildi Magnetic resonance imaging(MR) de karaciğer yağlanması tanısında kullanıldı Ne yazıkki USG, CT, MR karaciğer yağlanmasının derecesini saptamada yeterli bilgi vermemektedir Single-energy CT(SECT), irregüler karaciğer yağlanmasını diffüz karaciğer yağlanmasından ayırmada daha iyi methodtur. Fakat bu gözlemlerin büyük serilerle desteklenmesi gerekmektedir. USG ile karaciğer yağlanması tanısı koyulan 16 hastada, histolojik olarak demir yüklenmesinden bağımsız olarak steatoz tanısı desteklenmiştir(42)

Taylor ve arkadaşları, USG'de karaciğer parankiminde yüksek-yoğun eko saptanmasının karaciğer yağlanmasını gösterdiğini bildirdiler ve bunu parlak karaciğer olarak isimlendirdiler. Değerlendiren kişiye göre farklılıklar gösterir Histogram tekniği kullanılarak eko yoğunluklarının kantitatif değişiklikleri, karaciğer yağlanmasının kantitatif değerlendirilmesi için önerildi Hepatorenal eko yoğunluk farkı karaciğer yağlanması olan hastalarda, karaciğer yağlanması olmayanlardan fazladır Bu metodun sensitivitesi %91.3, spesivitesi %86.7 dir(17)

İnsulin Resistansının Değerlendirilmesi

İnsulin resistansının değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. İnsulin / glukoz oranı, oral glukoz tolerans testi, intravenöz glukoz tolerans testi, euglisemik klemp, hiperglisemik klemp gibi yöntemler insulin resistansını değerlendirmek için kullanıldı. İnsulin resistansını değerlendirmede en iyi test euglisemik klemp tekniğidir. İnsulin resistansının HOMA(Homeostasis Model Assessment) ile değerlendirilmesi, euglisemik klemp, açlık plazma insulin konsantrasyonu, hiperglisemik klemp ile koreledir(22).

HOMA yaklaşımı, bazal plazma glukoz ve insulin konsantrasyonu ile birlikte beta hücrelerinin glukozu yanıt verme özelliklerine dayanmaktadır. İki temel yaklaşımı vardır(30).

1. Bazal glukoz konsantrasyonu insulin eksikliğine cevap olarak artar. Bu da insulinin glukozu normal sekretuar cevabını yansıtır.

2. İnsulin düzeyleri insulin direnci ile doğru orantılıdır.

Plazma insulin derişimlerine karşı plazma insulin düzeylerinin diagramı, varolan insulin eksikliği ve insulin direncini tahmin etmemize mücade verir. Bu yöntem ağırlıklı olarak çoklu denek gruplarının incelenmesinde yararlıdır. Birey hakkında belirli bir süre içinde bir çok örnek alınıp; insulin ve glukoz ortalaması alınmassa kısıtlı bilgi verir. Onbeş dakika boyunca her dakika alınan değerlere ve 0-5-10'uncu dakikalarda alınan değerlere uygulanan HOMA sonuçları koralasyon içindedir. Yani 0-5-10'uncu dakikalarda alınan değerlerle HOMA uygulaması euglisemik klemp ile çok yakın koreledir.

MATERYAL METOD

Çalışmaya üç grup hasta alındı İç Hastalıkları Kliniğinde karaciğer yağlanması saptanan, yaş ortalaması 51.5 ± 8.5 yıl olan (35-66), 3'ü erkek 9 bayan(Grup-1), karaciğer yağlanması ve transaminaz yüksekliği saptanan yaş ortalaması 50.8 ± 6.9 yıl olan (40-62) 7 erkek 3 bayan hasta(Grup-2) ve yaş ortalaması 51.7 ± 3.9 yıl olan(46-58) 3 erkek 6 bayan 9 sağlıklı kontrol(Grup-3) olarak üç grup alınmıştır(Tablo-2) Karaciğer yağlanmasına sebep olabilecek Amiodarone, Glukokortikoid, sentetik östrojen, Tamoxifen, Warfarin, L-asparaginase, Methotrexate, Azaserin, Bleomycin, Tetrasiklin, kalsiyum kanal blokeri gibi ilaçları kullanan, alkol kullanan; karaciğer yağlanmasına sebep olan herediter metabolik hastalığı olan ve diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalığı, jejunoileal bypass operasyonu gibi metabolik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta grublarında kronik HCV ve HBV enfeksiyonu serolojik olarak, otoimmün karaciğer hastalığı ANA, Anti-DNA titrelerinin negatif olması ile ekarte edildi .

Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirilmiş ve çalışmaya dahil olduklarını kabul etmişlerdir.

Ultrasonografide karaciğer yağlanması saptanan hastalar tekrar ayrıntılı değerlendirme için Akdeniz Üniversitesi Radyoloji bölümünde aynı radyoloji uzmanı tarafından Toshiba SSA 240A ultrasonografi cihazı ile karaciğer yağlanması aşağıdaki kriterlere göre derecelendirildi.

1.Hafif derecede yağlanma: Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış, intrahepatik damarların kenarları ve diaframının normalde olduğu gibi görülmesi.

2.Orta derecede yağlanma: Hepatik ekojenitede orta derecede diffüz artış, intrahepatik damarların kenarları ve diaframının çok iyi görülememesi.

3.Şiddetli yağlanma: Hepatik ekojenitede diffüz belirgin artış, karaciğer sağ lop posterior segmentine sesin penetre olmaması veya hepatik damarların ve diaframının görülememesi(42)

Hastalar ve kontrol grubunun boy, ağırlıkları ölçülmüş ve Body Mass Index'leri, $\text{ağırlık(kg)} / \text{boy}^2(\text{m})^2$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Kan örnekleri Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları polikliniğinde alındı. Hasta grubu ve kontrol grubundan 12-14 saatlik açlık sonrası sabah saat 08.00'de kan örnekleri alınmıştır Tüm hastaların ve kontrol grubunun antekübital venlerine kateter konulmuş ve kan örnekleri turnike kullanılmadan ve hastaların avuçlarını sıkıp açmaları engellenerek, hastalar oturur durumdayken alınmıştır Hastalardan ilk etapta glukoz, total kolesterol, LDL, VLDL, HDL, trigiserit, AST, ALI, ALP, GGT, HBSAg, HBSAb,HCVAb, ANA, Anti-DNA, ferritin için antikoagülan içermeyen tüplere kan alınmıştır HOMA testi için 0, 5, 10. dakikalarda insülin ve glukoz için ayrı ayrı kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri soğutmalı santrifüj(Sorvall GT6000B) ile +4 santigrat derecede 15 dakika 3000rpm'de çevrilerek serumlar ayrılmıştır. İnsülin için ayrılan alikotlar -20 santigrat derecede saklanmıştır Diğer kan örnekleri aynı gün çalışılmıştır.

Hastalar ve kontrol grubunun insülin düzeyleri Radioimmunoassay Kit(Diagnostic Products Corporation 1997) kullanılarak tayin edilmiştir Glukoz, lipid parametreleri spektrofotometrik yöntemle(Hitachi 917, Boehringer Mannheim, 1997) çalışılmıştır Ferritin kemiluminesan tekniği yöntemiyle(ACS-180 SE) çalışılmıştır. HBSAg, HBSAb, HCVAb ELISA yöntemiyle(Beckman) çalışılmıştır

İSTATİKSEL ANALİZ

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS sürüm 6.1 istatistik programları kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda dağılımlar normal olduğundan t-testi ve ANOVA testleri kullanıldı Verilerin dağılım normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile sağlandı. Steatozlu ve hepatosteatozlu grupların kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasında unpaired t-testi kullanıldı. Ayrıca bu gruplarda tekrarlanan seri ölçümlerin karşılaştırılmasında Repeated Measure ANOVA testi kullanıldı. Bütün analizlerde anlamlılık sınırı olarak $P < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

1. Karaciğer Boyutu

Karaciğer yağlanması olan hastalarda USG ile karaciğer boyutu normal kontrollere göre anlamlı olarak büyük saptanmıştır

Karaciğer yağlanması ve transaminaz yüksekliği olan hastalarda karaciğer boyutu 163.3 ± 13.58 mm iken normal kontrollerde 142.11 ± 8.64 mm olarak bulunmuştur(P=0.00064)(Tablo-6).

Yalnızca karaciğer yağlanması olan hastalarda karaciğer boyutu 163.00 ± 10.7 mm iken sağlıklı kontrollerin 142.11 ± 8.64 mm olarak bulunmuştur(P=0.00003)(Tablo-7)

Karaciğer yağlanması ve transaminaz yüksekliği olan grup ile yalnızca karaciğer yağlanması olan grup arasında; karaciğer boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı(P=0.9529)(Tablo-8)

2. Vücut Kitle İndeksi

Karaciğer yağlanması ve transaminaz yüksekliği olan hastaların vücut kitle indeksleri 30 ± 4.6 (kg)/(m)² normal kontrollere 24.92 ± 2.83 (kg)/(m)² oranla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(P=0.00014)(Tablo-3)

Yalnızca karaciğer yağlanması olan hastaların vücut kitle indeksleri 33.57 ± 7.12 (kg)/(m)² normal kontrollere 24.92 ± 2.83 oranla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır(P=0.001)(Tablo-4)

Karaciğer yağlanması ve transaminaz yüksekliği olan grup ile yalnızca karaciğer yağlanması olan grup arasında vücut kitle indeksi bakımından anlamlı fark bulunamadı(P=0.1539)(Tablo-5).

3. Lipid profili, karaciğer enzimleri, bilirubin, ferritin

Karaciğer yağlanması olan hastalar ve kontrollerin; total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($P>0.05$)

Steatohepatitli hasta grubunda ALT düzeyleri en fazla normalin üç katı kadar yüksekti. Ancak istatistiksel olarak steatoz ve normal sağlıklı kontrollerden fark bulunamadı($P>0.05$) Steatohepatitli hastaların beş tanesinde en fazla normalin birbuçuk katı kadar AST yüksekliği saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı($P>0.05$)

Karaciğer yağlanması olan hastaların iki tanesinde hafif düzeyde ALP, iki tanesinde hafif düzeyde GGT yüksekliği saptandı. Ancak kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı($P>0.05$)

Bilirubin düzeyleri yönünden hasta grubu ve normal sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($P>0.05$)

Ferritin düzeyleri yönünden hasta ve normal sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($P>0.05$) Sonuçlar topluca tablo-9 ve tablo-10'da gösterilmiştir

4. 0-5-10.dakikalarda glukoz, insülin düzeyleri ve HOMA test

HOMA test uygulaması sırasında karaciğer yağlanması olan grup ile normal sağlıklı kontroller arasında; glukoz 0dk(P=0.153), 5dk(P=0.35), 10dk(P=0.11) dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Tablo-11).

HOMA test uygulaması sırasında karaciğer yağlanması olan grup ile normal sağlıklı kontroller arasında; insülin 0dk(P=0.016), 5dk(P=0.001), 10dk(P=0.029) dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(Tablo-11)

Karaciğer yağlanması olan hastalar ve normal sağlıklı kontrollerden, HOMA test ile elde edilen insülin resistans(R) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(P=0.005)(Tablo-12)

Tablo 2. Deneklerin sayı, cins, yaş özellikleri

Parametre	Steatohepatit	Steatoz	Kontrol
Olgu sayısı	10	12	9
Cinsiyet(E/K)	7/3	3/9	3/6
Yaş(yıl) Aralık	50.8 ± 6.94 40-62	51.58 ± 8.86 35-66	51.77 ± 3.90 46-58

Tablo 3 Steatohepatit ve kontrollerin boy, kilo, body mass indeksleri

Parametre	Steatohepatit	Kontrol	P değeri
Ağırlık(Kg)	80.55 ± 9.62	65.77 ± 9.03	
Boy(m)	162.4 ± 8.59	162.44 ± 44	
BMI(Kg/m ²)*	30 ± 4.6	24.92 ± 2.83	0.000145

*: Ortalama ± Standart Hata

Tablo 4. Steatoz ve kontrollerin boy, kilo, body mass indeksleri

Parametre	Steatoz	Kontrol	P değeri
Ağırlık(Kg)	86.25 ± 16.82	65.77 ± 9.03	
Boy(m)	160.66 ± 8.17	162.44 ± 44	
BMI(Kg/m ²)*	33.57 ± 7.12	24.92 ± 2.83	0.001089

*: Ortalama ± Standart Hata

Tablo 5. Steatohepatit ve steatozların boy, kilo, body mass indeksleri

Parametre	Steatohepatit	Steatoz	P değeri
Ağırlık(Kg)	80.55 ± 9.62	86.25 ± 16.82	
Boy(m)	162.4 ± 8.59	160.66 ± 8.17	
BMI(Kg/m ²)*	30.46 ± 1.98	33.57 ± 7.12	0.153939

*: Ortalama ± Standart Hata

Tablo 6. Steatohepatit ve kontrol grubunun USG ile ölçülen KC boyutu

Parametre	Steatohepatit	Kontrol	P değeri
KC boyutu(mm)*	163.3 ± 13.58	142.11 ± 8.64	0.00064

*:Ortalama ± Standart Hata

Tablo 7 Steatoz ve kontrol grubunun USG ile ölçülen KC boyutu

Parametre	Steatoz	Kontrol	P değeri
KC boyutu(mm)*	163±10.79	142.11 ± 8.64	0.00003

*: Ortalama ± Standart Hata

Tablo 8. Steatohepatit ve Steatoz grubunun USG ile ölçülen KC boyutu

Parametre	Steatohepatit	Steatoz	P değeri
KC boyutu(mm)*	163.3 ± 13.58	163 ± 10.79	0.952966

*:Ortalama ± Standart Hata

Tablo 9. Steatohepatit, steatoz, normal kontrollerin lipid düzeyleri

Parametre	Steatohepatit	Steatoz	Kontrol	P değeri
Total Koi (mg/dl)*	219.9 ± 61.07	253.58 ± 49.11	225.33 ± 29.17	P>0.05
LDL (mg/dl)*	132.23 ± 53.50	153.42 ± 47.32	141.06 ± 26.19	P>0.05
VLDL(mg/dl)*	38.56 ± 23.14	42.08 ± 20.28	30.53 ± 13.82	P>0.05
HDL(mg/dl)*	47.56 ± 20.04	56.80 ± 14.48	51.99 ± 8.99	P>0.05
Trigliserit(mg/dl)*	192.90 ± 115.7	238.50 ± 91.52	160.77 ± 64.33	P>0.05

*Ortalama ± Standart Hata

Tablo 10. Steatohepatit, steatoz, normal kontrollerin AST, ALT, ALP, GGT, ferritin düzeyleri

Parametre	Steatohepatit	Steatoz	Kontrol	P değeri
AST(U/L)*	45.5 ± 17.43	25.08 ± 7.56	21.55 ± 4.66	P>0.05
ALT(U/L)*	82.34 ± 38.73	24.52 ± 9.33	19.95 ± 7.03	P>0.05
ALP(U/L)*	219.3 ± 89.33	191.29 ± 43.75	183.91 ± 50.59	P>0.05
GGT(U/L)*	39.8 ± 15.09	34.91 ± 27.14	17.88 ± 7.83	P>0.05
Ferritin(ng/ml)*	154.8 ± 98.15	85.41 ± 72.21	65.93 ± 73.81	P>0.05

*Ortalama ± Standart Hata

Tablo 11 Karaciğer yağlanması olan hastalar ve kontrol grubunun 0-5-10.dakikalardaki kan glukoz ve insülin değerleri

Parametre	Steatohepatit Steatoz	Kontrol	P değeri
Glukoz-0(mg/dl)* Aralık	89.27 ± 11.14 74-114	83.11 ± 10.06 67-99	0.153
Glukoz-5(mg/dl)* Aralık	90.13 ± 10.74 77-117	81.44 ± 9.11 68-97	0.35
Glukoz-10(mg/dl)* Aralık	90.63 ± 10.27 78-114	84.22 ± 9.31 73-99	0.11
İnsülin-0(mg/dl)* Aralık	15.93 ± 5.79 8.75-33.33	11.48 ± 3.55 8.17-18.23	0.016
İnsülin-5(mg/dl)* Aralık	16.21 ± 5.06 8.26-26.96	10.72 ± 2.72 7.48-14.38	0.001
İnsülin-10(mg/dl)* Aralık	15.93 ± 7.00 8.43-43.27	11.52 ± 3.57 6.47-17.42	0.029

*: Ortalama ± Standart Hata

Tablo 12. Karaciğer yağlanması olan hastalar ve kontrol grubu arasında HOMA karşılaştırması

Parametre	Steatohepatit Steatoz	Kontrol	P değeri
HOMA*	3.63 ± 1.61	2.33 ± 0.78	0.005

*: Ortalama ± Standart Hata

TARTIŞMA

NASH tipik olarak asemptomatik hepatomegali ile birlikte obez, orta yaş bayanlarda, sıklıkla NIDDM ve hiperlipidemi ile birlikte bulunur. Bu tipik faktörlerin yanında; Jejunioileal bypass, total parenteral nutrusyon, ülseratif kolit, wilson hastalığı, kronik hepatit C enfeksiyonu; kalsiyum kanal blokerleri, sentetik östrojenler, metaotreksat, amiodaron gibi bazı ilaçların kullanımı NASH'a sebep olurlar(34) HCV enfeksiyonu tüm dünyada ortotopik karaciğer transplantasyonun major sebebidir Karaciğer transplantasyonu sonrası karaciğer yağlanması, viral rekürrensın spesifik işaretidir HCV enfeksiyonu rekürrensının düşük spesifitede olsa işaretidir(37)

Hepatosteatoz etiyopatogenezi multifaktöryeldir Karaciğere aşırı yağ asidi taşınması, karaciğerde salgılayabileceğinden fazla yağ asidi sentezi, hepatosit mitakondrisinde yağ asiti oksidasyonun bozulduğu durumlarda, hepatosit sitoplazmasında trigliseritler makroveziküler olarak birikir. Ancak hepatositte trigliserit birikimi ile karaciğerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu arasındaki ilişkinin mekanizması tam belli değildir(34) Diabetik ve obez hastalardaki azalmış insülin sensivitesi hiperinsülinemiye yol açar bunun sonucunda toksik serbest yağ asitleri karaciğerde birikir Benzer şekilde endotoksemi de bu tipte hepatosit hasarına sebep olur Çünkü serbest oksijen radikallerinin üretimini tetikler(43) İnflamasyon sırasında nitrik oksid potent bir oksidan olan peroxynitrit'e dönüşür Peroxynitrite proteinlere saldırarak hücre hasarına sebep olur Kronik aktif hepatit ve siroz saptanan karaciğer biyopsi örneklerinde nitrotyrosine antikoları kullanılarak immünohistokimyasal boyama ile peroxynitrite üretiminin arttığı saptanmıştır(44) İndüklenebilir nitrik oksid

oksid sentezinin alkolik ve nonalkolik karaciğer sirozunda arttığı ve artmış nitrik oksidin periferik vazodilatasyon ve hiperdinamik sirkülasyondan sorumlu olduğu bildirilmiştir(45) Bu çalışmada NASH' lı hastalarda plazma nitrik oksid düzeyini ölçmeyi planlamıştık Ancak bunu başaramadık Fakat halen yürümekte olan bir başka çalışmada NASH'lı hastalarda plazma nitrik oksid düzeyleri değerlendirilecek Alkolik ve klasik nonalkolik steatohepatitin benzer histolojik değişiklikler göstermesi, ortak patogenetik mekanizmayı düşündürmektedir Genetik yatkınlık her iki grupta da etken olabilir(38)

NASH'ın kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konulur Histopatolojik bulgular; Mallory cisimcikleri ile birlikte veya olmaksızın, orta derecede yağlı infiltrasyondan özellikle nötrofil öncelikli hücresel infiltrasyon, fibrozis ve siroz özelliğindedir NASH'lı hastalarda artmış hepatik fibrozis riski, hafif düzeyde artmış hepatik demir depoları ile ilgilidir Karaciğer hasarında artmış kollejen üretiminin ana kaynağı aktive hepatik stellate hücreleridir Hepatik demir yüklenmesi lipid peroksidasyonuna sebep olur; 4-hydroxynonenal ve malondialdehid gibi lipid peroksidasyon ürünleri hepatik stellate hücrelerinden kollejen üretimini arttırır NASH'lı hastalarda artmış hepatik demir yükü fibrozis için risk faktörüdür NASH tanısını doğrulamak için karaciğer biyopsisi yapılmasa da hepatik demir depolarını değerlendirmek için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır Artmış karaciğer demir depoları fibrozis riskini arttırdığı için flebotomi karaciğer hücre hasarını geciktirebilir ve hatta geriletebilir(46) Biz bu çalışmada karaciğer demir depolarını değerlendiremedik

Alkol kullanan ve alkol kullanmayan obez hastalardaki hepatik steatozisteki hiperinsülinemi, hepatik stetozisın progresyonu ve sistemik hipertansiyon ile ilişkilidir(21)

Hastaların çoğu asemptomatik olmasına rağmen bir çok seride NASH'lı hastaların %75'inde hepatomegali saptanmıştır(4,7) Bizim çalışmamızda da literatür bilgisi ile uyumlu olarak en sık saptanan muayene bulgusu hepatomegali idi.

Yapılan çalışmalarda hepatosteatozlu hastalarda vücut kitle indeksi yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada da karaciğer yağlanması olan hastalarda vücut kitle indeksi yüksek saptandı(20)

NASH'lı hastalarda bildirilen öncelikli laboratuvar anormalliği transaminaz yüksekliğidir. Transaminazlarda orta derecede yükseklik saptanır. Alkolik karaciğer hastalığında AST, ALT'ye oranla orantısız olarak yükselir. NASH'lı hastalarda ise AST/ALT oranı genellikle birin altında saptanır(19). Bu çalışmada karaciğer enzim yüksekliği yönünden gruplar arasında fark saptanmadı. ALP ve GGT bu hastalarda daha az sıklıkta yüksek saptanır(19). Bu çalışmada iki hastada ALP, iki hastada GGT hafif düzeylerde yüksek saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Biz vaka sayısının artırılması ile anlamlı karaciğer enzim yükseklikleri saptanabileceği kanaatindeyiz.

Yapılan çalışmalarda, karaciğer yağlanması olan hastalarda hipertrigliseridemi ile birlikte insülin resistansı saptanmıştır(20). Bu çalışmada karaciğer yağlanması ile birlikte insülin resistansı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı trigliserit yüksekliği saptanmadı. Ancak vaka sayısının artırılması ile birlikte karaciğer yağlanması olan hastalarda, insülin resistansı ile birlikte hipertrigliseridemini korele olacağı kanaatindeyiz.

LDL kolesterol karaciğer yağlanması olan hastalarda yüksek saptanmıştır. Ancak karaciğer yağlanmasının derecesi ile LDL kolesterol arasında korelasyon

saptanmamıştır(28) Bu çalışmada karaciğer yağlanması olan hastalarda anlamlı LDL kolesterol yüksekliği saptanmadı.

NASH; çeşitli şikayetlerle hastahaneye başvuran hastalarda rastlantısal olarak saptanır(19) Ultrasondaki ekojenite artışı ile hepatosteatozdan şüphelenilir Histogram tekniği, renal kortikal ve hepatik ekojenite karşılaştırılması kullanılarak yapılan çalışmalarda sensitivite %91,3, spesivite %83,8 olarak saptanmıştır(17) CT ve karaciğer biyopsisi objektif ve kantitatif olarak karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesinde gereklidir. Fakat hepatorenal ekojenite farkının değerlendirilmesi temeline dayanarak, karaciğer yağlanması kantitatif olarak daha ucuz değerlendirilebilir Biz bu çalışmada bu bilgilerin doğrultusunda ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması tanısı koyduk

Tüm hastalar klinik olarak stabildi Tüm hastalarımızın karaciğer sentez fonksiyonları normaldi Hiçbir hasta karaciğer yağlanmasına sebep olabilecek ilaç kullanmıyordu

Hiperinsülineminin eşlik ettiği normal veya bozulmuş karbonhidrat toleransı insülin resistansını gösterir Sıklıkla siroz, karaciğer yağlanması, akut ve kronik hepatit, idiyopatik hemokromatozis gibi karaciğer hastalıklarında görülür. Karaciğer hastalıklarındaki insülin resistansı; dolaşan insülin antagonistlerine, reseptör ve postreseptör düzeydeki değişikliklere bağlıdır İnsülinin karaciğerde yıkımının azalması da insülin seviyesinin yükselmesine sebep olan faktördür.

Yapılan çalışmalarda hepatosteatozlu hastalarda insülin resistansı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda insülin resistansı; bazal insülin düzeyleri, OGTT sırasında 2 saat insülin ve glukoz düzeyleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Hepatosteatozlu hastalarda intravenöz glukoz tolerans testinde kan glukoz ve insülin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır(47).

İdyopatik hepatosteatozu olan ve karaciğer fonksiyonlarını bozacak derecede fibrozis ve siroz olmayan vakalarda glukoz, insülin, C-peptit metabolizmasında bozukluk saptanmamıştır(34)

İnsülin resistansı en iyi euglisemik klemp ve hiperglisemik tekniği ile değerlendirilir. Ancak bu testlerin yapılması zaman alır ve zahmetlidir. Grup taramaları için uygun testler değildirler.

Normal ve diabetik hastalarda beta hücre fonksiyonları ve insülin sensitivitesi için HOMA testinden elde edilen değerler, euglisemik klemp ve hiperglisemik klemp ile koreledir. Plazma glukoz düzeyine karşı plazma insülin konsantrasyonu değerleri; insülin eksikliği ve o andaki insülin resistansının tahminine izin verir. Bu bilgiden hareketle 12-14 saat açlıktan sonra 0-5-10'uncu dakikalardaki plazma glukoz ve insülin konsantrasyonlarının ortalamalarının karşılaştırılması insülin resistansı hakkında doğru bilgi verir(22,30).

Karaciğer yağlanması olan hastalarla normal sağlıklı kontrol grubu arasında 0-5-10'uncu dakikalarda glukoz(sırasıyla P=0.919, P=0.658, P=0.901) ve insülin (sırasıyla P=0.236, P=0.193, P=0.481) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu çalışmada karaciğer yağlanması olan hastalarda HOMA testinden elde edilen insülin resistansı(R) değeri 3.63 ± 1.61 , normal sağlıklı kontrol grubunda ise 2.33 ± 0.78 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(P=0.005).

Karaciğer yağlanması ve transaminaz yüksekliği olan grup ile yalnızca karaciğer yağlanması olan grup arasında insülin resistansı yönünden sınırda anlamlılık taşıyan değer elde ettik. Bu sonuçtan hareketle; karaciğer yağlanması

ve inflamasyon şiddetinin insülin resistansı ile paralel olarak arttığını düşünüyoruz Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz

ÖZET

NASH histolojik olarak alkole bağlı karaciğer yağlanmasının özelliklerini gösteren, önemli derecede alkol almayan kişilerde görülen bir bozukluktur Retrospektif çalışmalarda çok yaygın olmamakla birlikte, sıklıkla orta yaş obez bayanlarda görüldüğü bildirilmiştir Predispozan durum yaratan hiperglisemi ve/veya hiperlipideminin NASH ile birlikteliği sıktır

Çeşitli çalışmalarda NASH'lı hastalarda insülin resistansı olduğu bildirilmiştir Bu çalışmalarda insülin resistansı OGTT sırasında 2 Saatteki insülin düzeyleri ile değerlendirilmiştir İnsülin resistansı en iyi euglisemik klemp ve hiperglisemik klemp tekniği ile değerlendirilir HOMA testi ile elde edilen insülin resistansı değerleri, euglisemik klemp ve hiperglisemik klemp ile elde edilen insülin resistansı değerleri koreledir Litaratürde NASH'lı hastalarda insülin resistansını HOMA testi ile değerlendiren çalışmaya rastlanılmadı Bu çalışmanın amacı, NASH'lı hastalarda, insülin direncini saptamada etkin bir yöntem olan HOMA test ile araştırmaktır Ayrıca lipid düzeyleri, karaciğer boyutu, vücut kitle indeksinin karaciğer yağlanması ile ilişkisini de araştırdık

Karaciğer yağlanması ve transaminaz yüksekliği olan hastalarda karaciğer boyutu, normal kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptandı Yalnızca karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması ve transaminaz yüksekliği olan grup arasında karaciğer boyutu yönünden anlamlı fark saptanmadı Her üç grup arasında karaciğer enzimleri, lipid düzeyleri, ferritin

düzeyleri yönünden anlamlı fark gözlenmedi Vücut kitle indeksi; karaciğer yağlanması ve transaminaz yüksekliği olan grup ile yalnızca karaciğer yağlanması olan grupta normal kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu HOMA testi uygulaması sırasında 0-5-10'uncu dakikalarda karaciğer yağlanması olan hastalar ile normal sağlıklı kontroller arasında glukoz yönünden anlamlı fark saptanmadı Ancak iki grup arasında insulin yönünden anlamlı fark gözlemlendi

Karaciğer yağlanması olan hastalar ve normal sağlıklı kontrollerden HOMA test ile elde edilen insulin resistansı(R) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(P=0 005). Karaciğer yağlanması ve transaminaz yüksekliği olan hastalar ile yalnızca karaciğer yağlanması olan hastalar arasında sınırda anlamlılık taşıyan değer elde edildi. Bu sonuç bize insülin resistansı derecesi ile karaciğer yağlanması arasında pozitif korelasyon olduğunu düşündürmektedir

SONUÇ

Karaciğer yağlanması ve transaminaz yüksekliği olan grup ile yalnızca karaciğer yağlanması olan grup arasında insulin resistansı yönünden sınırda anlamlılık taşıyan değer elde ettik. İnsulin resistansı karaciğer yağlanmasının patogenezinde rol oynamaktadır. Steatohepatitli hastalarda insulin resistansının daha belirgin olması, insulin resistansı ile inflamasyon şiddetinin korele olduğunu düşündürmektedir

KAYNAKLAR

- 1- Tororis, J. D., Barwick, K. W., Miller, J. D., et al Nonalcoholic Laennec's: Clinical Characteristics and long term follow up. *Hepatology* 9:237, 1985.
- 2- Diehl, A. M., Goodman, Z., and Ishak, K. G. Alcohol-like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histopathological comparison with alcohol induced liver injury. *Gastroenterology* 95:1056, 1988.
- 3- Wanles, I. R., and Lentz, J. S. Fatty liver hepatitis (Steatohepatitis) and obesity: An otopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 12: 1106, 1990.
- 4- Powell, E. E., Cooksley, W. G. E., Hanson, R., et al The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow up study of forty two patients followed for up to 21 years. *Hepatology* 11:74, 1990.
- 5- Kroyer, J. M., and Talbert, W. M. Jr Morphologic liver changes in intestinal bypass patients. *Am J Surg* 139:855, 1980.
- 6- Lewis, J. H., Ranard, R. C., Caruso, A., et al Amiodaron hepatotoxicity: Prevalance and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 9:679, 1989.
- 7- Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum. Pathol* 1989;20:594-8.
- 8- Itoh S, Yougel I, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:650-4.
- 9- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-9.
- 10- Teli, M., Oliver, F. W., Burt, A. D., et al A natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow up study. *Hepatology* 22: 1714, 1995.

- 11-Ludwig, J, Viggiano, T R, McGill, D B, et al Nonalcoholic steatohepatitis
Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo clin Proc
55: 434, 1980
- 12-Mavrelis PG, Ammon HV, Gleysteen JJ, Komorowski RA, Charaf UK
Hepatic free fatty acids in alcoholic liver disease and morbid obesity
Hepatology 1983; 3: 226-31.
- 13-Drenick EJ, Simmons F, Murphy JF Effect on hepatic morphology of
treatment of obesity by fasting, reduced diets and small bowel bypass N
Eng J Med 1970; 282:829-34
- 14-Moxley RT 3d, Pozefsky T, Lockwood DH Protein nutrition and liver
disease after jejunoileal bypass for morbid obesity. N Engl J Med.
1974;290:921-66
- 15-Wanless IR, Bargman JM, Oreopoulos D, Vas SI Supracapsular steatonecrosis
in response to peritoneal insulin delivery clue to the pathogenesis of
steatonecrosis in obesity. Mod Pathol 1989; 2:69-74
- 16-DeFronzo RA. Insulin secretion, insulin resistance, and obesity. Int J Obes
1982; 66(Suppl 1):73-82
- 17-Hiroyuki Osawa MD, and Yasuaki Mori, MD. Sonographic diagnosis of fatty
liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo
amplitudes J Clin Ultrasound 24: 25-29, January 1996
- 18-EI-Hassan AY, Ibrahim EZ, Al-Mulhim F et al Fatty infiltration of liver:
Analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on
patient management. Br J Radiol 1992; 65:774-8
- 19-Sunil G, Sheth, MD; Fredric D Gordon, MD; and Sanjiv Chopra, MD
Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med. 1997; 126:137-145

- 20-M. Cigolini, G Targher, G Agostino, M Tonoli, M Muggeo, G De Sandre Liver steatosis and its relation to plasma haemostatic factors in apparently healthy men-role of the metabolic syndrome Thrombosis and Haemostasis. 76(1) 69-73(1996)
- 21-Ikai E, Ishizaki M, Suzuki Y, Ishida M, Noborizaka Y, Yamada Y. Association between hepatic steatosis, insulin resistance and hyperinsulinemia as related to hypertension in alcohol consumers and obese people J Hum Hypertens 1995 Feb; 9(2):101-5
- 22-D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher and R. C. Turner Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man Diabetologia (1985):412-419.
- 23-Randall G Lee, MD Nonalcoholic steatohepatitis Human Pathology; volume 20, No:6(June 1989)
- 24-Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease; Pathophysiology/Diagnosis/Management: Nonalcoholic steatohepatitis and focal fatty liver. Chapter 72, 1215-20
- 25-Naveau S, Emilie D, Balian A, Grangeot-Keros L, Borotto E, Portier A, Graud V, Capron F, Galanaud P, Chaput JC Plasma levels of tumor necrosis factor receptors p55 and p75 in patients with alcoholic liver disease of increasing severity J Hepatol 1998 May; 28(5): 7778-84
- 26-Tacikowski T, Milewski B, Dzieniszewski J, Rakoczy A, Klosiewicz-Latoszek L Liver steatosis assessed by ultrasonographic examination in patients with hyperlipoproteinemia Wiad Lek 1994 Oct; 47(19-20): 725-30.

- 27-Lonardo A, Bellini M, Tartoni P, Tondelli E. The bright liver syndrome
Prevalence and determinants of a "bright" liver echopattern. Ital J
Gastroenterol Hepatol 1997 Aug; 29(4):351-6
- 28-Malmendier CL, Mailier EL, Amerijckx JP, Fisher ML. Plasma levels of
apolipoproteins A-1, A-2 and B, in alcoholism Relation to degree of
histological liver damage, and to liver function tests Hepatogastroenterology
1983 Dec; 30(6): 236-239.
- 29-Greenspan FS Basic and clinical endocrinology lance medical Third Ed
1991; 594.
- 30-Andre J Scheen, Nicolas Paquot, Manuel J Castillo and Pierre J Lefebvre
How to measure insulin action in vivo. Diabetes/ Metabolism Reviews, Vol
10, No 2, 151-188(1994).
- 31-Exton JH: Some thoughts on the mechanism of action of insulin. Diabetes
40: 521-526, 1991
- 32-Moller DE, and Flier JS: Insulin resistance Mechanisms, Syndromes, and
implications. N Engl J Med 325: 938-948, 1991.
- 33-Lee A, Ader M, Bray GA, and Bergman RA: Diurnal varriation in glucose
tolerance Cyclic supression of insulin action and insulin secretion in normal
weight, but not obese subjects Diabetes 41: 750-759, 1992
- 34-Dr. Muhsin Kaya, Dr Ali Reşit Beyler, Dr. Murat Faik Erdoğan İdyopatik
karaciğer steatozunda oral glukoz tolerans testine insulin ve C-peptit
yanıtı Türk J Gastroenterol 1998; 9(4): 320-325
- 35-Lee JH, Rhee PL, Lee JK, Lee KI, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Rhee JC,
Choi KW. Role of hyperinsulinemia and glucose intolerance in the

- pathogenesis of nonalcoholic fatty liver in patients with normal body weight Korean J Intern Med 1998 Feb; 13(1): 12-4
- 36-Kawasaki I, Hashimoto N, Kikuchi I, Takahashi H, Uchiyama M the relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children J Pediatr G Transpl surg 1998 Nov; 4(6): 441-7
- 37-Neil Kaplowitz, MD American association for the study of liver diseases
Liver injury update: Clinical implications and mechanistic role of cell of the liver November 7-8, 1997
- 38-Melissa Palmer and Fenton Schaffner Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. Gastroenterology 1990; 99:1408-1413
- 39-JM Laurin, JS Crippin, A Gossard, GI Gores, J Ludwig, DB McGill, J Rakela, KD Lindor, Mayo Clinic, Rochester, MN Ursodeoxycholic acid improves indices of liver injury in nonalcoholic steatohepatitis. The American Gastroenterological Association Digestive Week; Abstract: May 15-18, 1994
- 40-Jacqueline Laurin, Keith D Lindor, Jeffrey S Crippin, Andrea Gossard, Gregory J. Gores, Jurgen Ludwig, Jorge Rakela, and Douglas B. McGill. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. Hepatology Vol. 23, No 6 June 1996
- 41-Carol M Rumack, MD, Stephanie R Wilson, MD, J William Charboneau, MD Diagnostic Ultrasound; Second Edition 110-112.
- 42-Letteron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, Pessayre D Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice J Hepatol 1996; 24: 200-208

- 43-Cuzzocrea S, Zingarelli B, Villari D, Caputi AP, Longo G Evidence for in vivo peroxynitrite production in human chronic hepatitis Life Sci 1998; 63(2): PL 25-30
- 44- Sanchez-Rodriguez A, Criado M, Rodriguez-Lopez AM, Esteller A, Martin de Arriba A, Lopez-Novoa JM. Increased nitric oxide synthesis and inducible nitric oxide synthase expression in patients with alcoholic and non-alcoholic liver cirrhosis Clin Sci(Colch) 1998 Jun; 94(6): 637-43
- 45- D Keith George, Stefano Goldwurm, Graeme A Macdonald, Lex L. Cowley, Neal I Walker, Patrick J Ward, Elizabeth C Jazwinska, and Lawrie W. Powell. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis Gastroenterology 1998; 114: 311-318.
- 46- Şentürk H, Özyazar M, Hacibekiroğlu M, Korugan Ü Glucose and insulin metabolism in fatty liver. I Klin Gastroenteroloji 1992; 3:250-5

ÇALIŞMA VERİLERİ

Kısaltmalar:

AST: Aspartat amino transferaz

ALT: Alanin amino transferaz

GGT: Gama glutamil transpeptidaz

ALP: Alkalen fosfataz

NASH: Nonalkolik steatohepatit

HOMA: Homeostasis model assessment

TNFsRp55, TNFsRp75: Solübl tümör nekrozis faktör reseptörleri

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

UDCA: Ursodeoxycholic acid

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

CT: Bilgisayarlı tomografi

MR: Manyetik rezonans görüntüleme

SECT: Single-energy CT

ANA: Antinükler antikor

Hasta.	Glk-0	Glk-5	Glk-10	İns.-0	İns.-5	İns.-10	Tanı	R
HD	103	100	1001	16.8	15.5	17.01	1	4.11
OA	74	79	80	15.1	16.07	18.2	1	3.16
NS	85	87	84	14.04	15.2	14.9	1	3.1
BA	87	86	89	14.5	15.32	12.3	1	3.03
DG	85	87	89	13.43	14.52	14.3	1	3.03
SÇ	86	90	88	10.97	11.46	8.89	1	2.27
SA	82	87	88	21.16	21.64	18.09	1	4.29
NK	81	77	78	13.29	12.01	14.5	1	2.58
DK	114	117	109	23.36	26.91	16.66	1	6.15
FY	104	100	100	20.84	18.2	19.57	1	4.89
DU	103	106	109	33.33	26.96	43.27	1	9.03
SH	113	112	114	19.3	15.57	19.83	1	5.09
MA	82	82	84	12.62	14.09	16.16	1	2.92
AT	89	89	89	8.75	8.93	9	1	1.95
AB	81	83	82	14.05	15.84	14.06	1	2.97
BS	77	78	78	13.92	19.25	13.49	1	2.98
İÇ	84	84	85	9.61	8.26	8.43	1	1.83
FT	93	93	94	13.33	20.03	20.84	1	4.16
MY	89	91	93	11.36	11.83	12	1	2.64
AO	81	84	85	16.05	17.94	13.91	1	3.29
NS	89	90	94	10.39	10.05	12.1	1	2.44
HS	82	81	81	24.4	21.2	14.15	1	4
IT	67	68	73	11.37	11.28	12.04	2	1.98
HA	92	88	92	10.25	12.63	12.17	2	2.62
EA	76	80	79	9.28	9.03	14.46	2	2.05
RA	87	83	92	12.31	12.34	12.13	2	2.64
IA	85	82	84	18.23	13.81	17.42	2	3.41
EK	99	97	99	16.22	14.38	13.32	2	3.55
SÖ	77	70	77	8.17	8.7	6.47	2	1.43
AD	90	88	89	8.86	7.88	8.88	2	1.88
GA	75	77	73	8.64	7.48	6.83	2	1.42

R: HOMA testinden elde edilen insulin resistans dsđeri

Tanı 1: Karaciğer yağlanması olan hastalar.

Tanı 2: Normal sağlıklı kontroller.

Hastalar	Glk.	T.Kol.	LDL	VLDL	Trigliserit	HDL
HD	103	253	140	69.2	346	43.54
NS	85	292	211.7	29.4	147	50.8
SÇ	95	292	214.2	27.4	137	50.4
GT	114	175	126.38	25	125	23.62
DU	97	220	138	47	236	21
SH	113	123	50	7	35	65.9
MA	72	129	63.39	29	145	36.6
BS	73	260	147.4	70.4	352	42.2
İÇ	87	246	128.26	66.2	331	51.54
NS	99	209	103	15	75	90
OA	74	238	135.23	39.6	198	60.17
BA	97	284	194.7	39	195	50.53
DG	91	270	162.28	29.6	148	78.12
SA	102	282	164	17	254	52
NK	82	223	142.61	39.2	196	41.19
FY	84	195	70.34	75	375	36.66
AT	91	327	234	52	351	88.37
AB	93	225	139	37	184	51
FT	93	206	87.97	67.8	339	50.23
MY	89	250	162	23.8	119	63.35
AO	93	209	133	15	153	53
HS	102	344	216	70	350	57
IT	67	248	166	30.8	154	50.74
HA	92	204	131	17	158	52.62
EA	76	201	119	23	115	58.13
RA	87	209	134.81	22.8	114	51.39
IA	85	266	169.34	59.2	296	37.46
EK	99	250	175	32.2	161	42.21
SÖ	77	179	96.47	13.6	68	68.93
AD	90	249	151	36.6	183	51
GA	75	222	126.93	39.6	198	55.47

Hastalar	TB	DB	Ferritin	AST	ALT	ALP	GGT
HD	1	0.22	141	28	44.2	148.2	30
NS	0.58	0.16	105.9	35	63	244.2	49
SÇ	0.31	0.1	76.2	32	60.8	152.3	26
DT	0.76	0.21	354.9	51	127.5	428.7	73
DU	0.65	0.17	243	67	139	255	44
SH	0.53	0.19	206.9	44	69.8	284.4	43
MA	0.79	0.21	214	67	132.9	194.8	39
BS	0.78	0.2	90.6	71	98.7	175.3	39
İÇ	0.81	0.17	36	25	42.5	184	37
NS	0.66	0.14	79.5	35	45	127	15
OA	0.44	0.1	172.3	33	31.2	237.1	36
BA	0.53	0.1	97.7	19	16.1	176	19
DG	0.3	0.1	59.3	27	32.5	150.6	90
SA	0.74	0.13	41	22	23.8	253.6	23
NK	0.48	0.12	45.3	17	13.9	217.8	26
FY	0.57	0.18	240	36	38.2	161.9	94
AT	0.73	0.17	179.2	22	18.4	211.2	24
AB	0.3	0.12	32.7	23	20.1	237	23
FT	0.35	0.15	26.4	18	11.5	123.1	17
MY	0.61	0.18	23	17	22	136	19
AO	0.53	0.17	37	39	40.1	212	28
HS	0.53	0.11	71.1	28	26.5	169	20
IT	0.28	0.1	134	29	22	285	19
HA	0.47	0.2	27.7	21	25.41	160.7	14
EA	0.41	0.1	8.7	22	13.43	158	7
RA	0.78	0.13	211	22	16.25	189	29
IA	0.78	0.34	131.8	28	35.64	161	31
EK	0.68	0.1	36	18	18.39	175.2	12
SÖ	0.43	0.1	19.3	21	18.6	155.9	13
AD	0.58	0.11	79	19	16.39	247	17
GA	0.89	0.16	17	14	13.45	123.4	19