



T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA (NAYKH) OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet AKTAŞ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Tekin YILDIRIM

YOZGAT – 2017

T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NON-ALKOLİK YAĞLI
KARACİĞERHASTALIĞINDA (NAYKH)
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet AKTAŞ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Tekin YILDIRIM

Bu araştırma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 6601-TF/17-111 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

YOZGAT – 2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca desteğini esirgemeyen, yanında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi yetişmem için yardımlarını esirgemeyen, yanında çalışmış ve kendisini tanımış olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum çok kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Hilmi ATASEVEN'e

Tezimi hazırlamamda büyük yardımlarını ve desteğini aldığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Tekin YILDIRIM'a

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hemen her konuda manevi desteklerini aldığım Prof. Dr. Yalçın ARAL'a, Yrd. Doç. Dr. Elif BÖREKÇİ'ye, Yrd. Doç. Zeynep Tuğba OZAN'a, Yrd. Doç. Dr. Elif TURAN'a,

Rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve yetişmemde emeği olan Kardiyoloji Bölüm Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Yaşar TURAN'a, Enfeksiyon Hastalıkları Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Şebnem Eren GÖK'e, Göğüs Hastalıkları Bölüm Başkanı Prof. Dr. Bülent ÇİFTÇİ'ye,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım Dr. Mustafa KOZAN, Dr. Adem KARA, Dr. Emre ÖZDEMİR, Dr. Fatih EKER, Dr. Muhittin ATAR başta olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tezimin laboratuvar çalışması kısmında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Neziha YILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Müjgan KARADÖL'e, Tayfur YÜKSEL'e, Serkan CERİT'e,

İstatistik konusunda yardımlarını esirgemeyen Muhammed Raşit BAKIR'a,

Sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatımın her döneminde yanımda olan aileme,

Ve asistanlığım boyunca sevgi ve sabırla yanımda olan, yardımlarını eksik etmeyen, her zaman yanımda olan, en büyük destekçim sevgili eşim Raziye AKTAŞ'a ve biricik kızım Duru AKTAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygı ve sevgilerimle.

Dr. Ahmet AKTAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Tanımlama ve Önemi	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Risk Faktörleri.....	4
2.1.4. Patogenez	5
2.1.4.1. Trigliserid Birikimi.....	5
2.1.4.2. İnsülin Direnci(IR)	6
2.1.4.3. Mitokondri Fonksiyon Bozukluğu	6
2.1.4.4. Oksidatif Stres	7
2.1.4.5. Demir.....	8
2.1.4.6. Diğer Nedenler	8
2.1.5. Tanı.....	9
2.1.5.1. Belirti ve Bulgular	9
2.1.5.2. Karaciğer Görüntüleme Yöntemleri	10
2.1.5.3. Karaciğer Biyopsisi	10
2.1.6. Yaşam Beklentisi	10
2.1.7. Tedavi	11
2.1.7.1. Risk Faktörlerinden Korunma	11
2.1.7.1.1. Kilo Kaybı	11
2.1.7.2. IR'ye Yönelik Tedavi	11
2.1.7.3. Hiperlipidemi Tedavisi	12

2.1.7.4. Diğer Tedavi Yöntemleri	12
2.1.7.4.1. Ursadeoksikolik Asit.....	12
2.1.7.4.2. Antioksidanlar	12
2.1.7.4.2.1. Vitamin E	12
2.1.7.4.2.2. N-Asetil Sistein	12
2.1.7.4.3. Demir Yükünün Azaltılması	13
2.1.7.4.4. Karaciğer Nakli.....	13
2.2. SERBEST RADİKALLER	13
2.2.1. Endojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları.....	14
2.2.2. Ekzojen Serbest Radikal Oluşum Kaynaklar	14
2.2.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	14
2.2.3.1. Süperoksit Radikalleri (O_2^-)	15
2.2.3.2. Hidroksil Radikalleri ($HO^\cdot$)	15
2.2.3.3. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	16
2.2.4. Serbest Radikallerin Etkileri	16
2.2.5. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri	16
2.2.6. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri.....	18
2.2.7. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri	18
2.2.8. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri.....	19
2.2.9. Antioksidan Savunma.....	19
2.2.9.1. Enzimatik Antioksidanlar	20
2.2.9.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	20
2.2.9.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX).....	20
2.2.9.1.3. Katalaz	20
2.2.9.1.4. Glutation-S-Transferaz (GST)	20
2.2.9.1.5. Myeloperoksidaz (MPO)	21
2.2.9.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	21
2.2.9.1.7. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	21
2.2.9.1.7.1. C Vitamini (Askorbik Asit)	21
2.2.9.1.7.2. β -Karoten	21
2.2.9.1.7.3. E Vitamini (Alfa Tokoferol).....	22
2.2.9.1.7.4. Transferin ve Laktoferrin	22

2.2.9.1.7.5. Seruloplazmin	22
2.2.9.1.7.6. Albümin.....	22
2.2.9.1.7.7. Diğerleri	22
2.2.10. Total Oksidan Status (TOS)	23
2.2.11. Total Antioksidan Status (TAS).....	23
2.2.12. Oksidatif Stres İndeksi (OSI).....	23
2.2.13. NAYKH İle Oksidatif Stress	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	25
3.1.1. Hasta alım ve dışlanma kriterleri.....	25
3.2. YÖNTEM	25
3.2.1. Antropometrik Ölçümler	25
3.2.2. Biyokimyasal Ölçümler	26
3.2.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanısı.....	27
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER	27
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	387
6.SONUÇ	42
7.ÖZET	43
8.SUMMARY	45
9. KAYNAKLAR	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I.	NAYKH metabolik risk faktörleri	5
Tablo II.	Hasta ve Kontrol grupları'nın Demografik verileri	29
Tablo III.	Hasta ve Kontrol grupları'nın Biyokimyasal parametreleri	30
Tablo IV.	NAYKH olanlar ile kontrol grubunun TAS, TOS, SOD, LPO, OSI düzeyleri	31
Tablo V.	Karaciğer yağlanma derecesine göre demografik ve biyokimyasal veriler....	Error!
	Bookmark not defined.1	
Tablo VI.	Karaciğer yağlanma derecesine göre biyokimyasal veriler	372
Tablo VII.	Karaciğer Yağlanma Derecesine göre TAS, TOS, SOD, LPO, OSI düzeyleri ...	33
Tablo VIII.	Steatohepatit durumuna göre demografik ve klinik özellikler	34
Tablo IX.	Steatohepatit durumuna göre biyokimyasal özellikler	35
Tablo X.	Steatohepatit durumuna göre TAS, TOS, SOD, LPO ve OSI düzeyleri	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	NAYKH da tanısal yaklaşım.....	11
Şekil 2.	NAYKH ve kontrol gruplarının TAS, TOS, SOD ve LPO düzeyleri.....	31
Şekil 3.	Karaciğer yağlanma derecesine göre TOS; TAS; SOD ve LPO düzeyleri	343
Şekil 4.	Steatohepatit hastalarında TAS, TOS, SOD ve LPO düzeyleri.....	376



SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CRP	: C Reaktif Protein
Cu	: Bakır
CYP2E1	: Sitokrom P4502E1
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
Fe	: Demir
FFA	: Serbest Yağ Asitleri
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GSH	: Glutasyon
GSH Px	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutation-S-Transferaz
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HO_2^-	: Perhidroksil Radikali
H ₂ O ₂	: hidrojen peroksit
IgG	: İmmün Globülin G
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IR	: İnsülin Direnci
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LPO	: Lipid Hidro Peroksit
MDA	: Malondialdehit
Mn	: Mangan
Mo	: Molibden
MPO	: Myeloperoksidaz
NASH	: Non- Alkolik Steatohepatit
NAYKH	: Non- Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NO_2	: Azot Dioksit
NO^{+2}	: Nitronyum İyonu
O_2^-	: Süperoksit anyonu
OH	: hidroksil radikali
$ONOO^-$	: Peroksinitrit
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PUFA	: Poliansature Yağ Asitleri
RNS	: Reaktif Nitrojen Ürünleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SH	: Sülfidril Grubu
SOD	: Süperoksid Düsmutaz
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
TAS	: Total Antioksidan Status
TG	: Trigliserid
TGF- β	: Transforming Growth Faktör Beta
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TOS	: Total Oksidan Status
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus

USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VLDL-K	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol almayan kişilerde görülen alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özellikleri gösteren bir karaciğer hastalığıdır. Non-alkolik steatohepatit (NASH) ise inflamasyon, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar progresyon gösteren geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını ifade eder (1).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), hafif form olan basit yağlı karaciğer (steatoz) ile inflamasyon ve hepatosit hasarının da bulunduğu daha ağır form olan “non-alkolik steatohepatit” (NASH) olmak üzere iki şekilde kendini gösterir. NASH hastalarının %20-30’unda progresif fibrozis ve siroz gelişme riski olmasına karşın basit steatozun prognozu iyidir (1).

NAYKH’nın patogenezi halen tam bilinmemektedir. “çift darbe teorisinin” ön planda olduğu patogenez ile birlikte çeşitli çalışmalar mevcuttur. “çift darbe teorisine” göre ilk lezyonların meydana geldiği birinci darbe döneminde trigliseridlerin (TG) yıkımıyla oluşan serbest yağ asitlerinin karaciğerde aşırı artışı ve bunu takiben karaciğeri oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinlerin (Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α), Transforming Growth Faktör Beta (TGF- β), İnterlökin 6 (IL-6) ve İnterlökin 8 (IL-8) gibi) neden olduğu ikinci darbeye karşı tehlikeli duruma getirdiği öne sürülmektedir. Bunun neticesinde, hepatositlerde inflamasyon ve fibrozisin oluşması ile birlikte hepatik steatozun steatohepatite dönüşmesine sebep olmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin direnci iki darbe teorisi’nin ilk darbesinden sorumlu olan metabolik durumdur. İnsüline karşı direnç gelişimi obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve metabolik sendromun bir parçasıdır. Adipositlerdeki insülin duyarsızlığı adipoz dokuda lipaz regülasyonunu inhibe etmesinden dolayı çok fazla miktarda yağ asiti serbest kalmaktadır. Bu mekanizma karaciğerde steatoza neden olan temel mekanizmadır(1).

Serbest radikaller; bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren atomveya moleküller olup bu ortaklanmamış elektronları nedeniyle oldukça reaktif yapılardır. Süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikallerinden (OH) oluşmaktadırlar (2,3). Serbest radikallerin aşırı miktarlarda üretilmesi, hücrede oksidan/antioksidan oranının değişmesine, toksik etkileri ortadan kaldırılamayan radikallerin hücrede farklı yapıları oksidasyona uğratmasına ve bunun neticesinde birçok hastalığın oluşumuna sebep olmaktadır(4). Birçok savunma sistemleri serbest radikallerin artışının neden olduğu oksidatif hasara ve gelişen hasarı önlemeye yönelik olarak devreye girer. Süperoksit

dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz enzimleri ön planda olmak üzere kısa isim olarak antioksidanlar olarak da bilenen bu enzimler savunma sisteminin önemli bir parçasıdır (5).

Reaktif oksijen ve nitrojen türleri; ateroskleroz, kanser, inflamatuvar hastalıklar, diyabet gibi birçok hastalığın patolojik medyatörleri olarak bilinmektedir. Endojen ve eksojen kaynaklı serbest radikallerin hücre membranlarındaki lipidlerin doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girmesi membranlarda oksidatif yıkıma neden olur. Oksidatif stresin belirteci olarak en yaygın kullanılan bileşik malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonundan ve prostaglandin biyosentezinden endojen olarak açığa çıkar. MDA, enzimatik ve oksijen radikali indükleyen lipid peroksidasyonunun endojen genotoksik ürünüdür. DNA hasarına ve mutasyonuna MDA'nın önemli katkıları olduğu saptanmıştır (6,7).

Bu çalışmada Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında oksidan ve antioksidan düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylelikle NAYKH olan hastaların oksidan ve antioksidan durumları ve NAYKH evreleri ile oksidatif stres arasındaki ilişki ve basit steatozdan NASH'e geçişte oksidatif stresin rolü değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.1.1.Tanımlama ve Önemi

Karaciğerde aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan NAYKH'da, önemli miktarda alkol tüketmeyen kişilerde (erkekler için haftada 140 g etanol, kadınlar için haftada 70 g etanol) hepatositlerin en az %5'inde lipid damlacıkları görülür (8). Karaciğer yağlanmasında hepatositlerde morfolojik olarak makroveziküler veya mikroveziküler intrasitoplazmik yağ damlacıkları görülebilir. Makroveziküler yağlanmada, hepatosit sitoplazmasını dolduran ve nükleusu periferite iten tek büyük bir yağ vakuölü bulunmaktadır. Mikroveziküler yağlanmada ise hepatosit sitoplazmasında ve nükleusda periferite itilmeyen çok sayıda lipid damlacıkları bulunur(9).

NAYKH, inflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği basit yağlanma veya yağlanma ile birlikte nekroinflamatuvar aktivitenin olduğu steatohepatit (NASH) olmak üzere iki ayrı patolojiyi ifade etmek için kullanılır(9). NAYKH, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir kronik karaciğer hastalığıdır. %20 oranında NASH hastası siroza ilerlemektedir (10,11).

NAYKH, altta yatan nedene göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer NAYKH insülin rezistansı ve metabolik sendrom ile ilişkilidir. NAYKH ile ilişkili sekonder durumlar arasında total parenteral nutrisyon, akut açlık, abdominal cerrahi girişim, bazı ilaçların kullanımı (amiodaron, glukokortikoid, sentetik östrojenler, diltiazem, aspirin ve metotreksat gibi) sayılabilir (12).

2.1.2.Epidemiyoloji

NAYKH, ülkelere göre değişken olmakla birlikte genel nüfusun %10-24'ünü etkilemektedir. Obez kişilerde hastalığın prevalansı %58-74'e kadar çıkabilmektedir (13). Diğer nedenler ekarte edildiğinde asemptomatik aminotransferaz yüksekliği durumunda %42-90 vakada NAYKH tespit edilmiştir (14). NAYKH obez çocuklarda %23-53'e kadar bulunabildiği gibi zayıf çocuklarda %2,6 oranında görülmektedir (15).

NAYKH; Obezite, tip 2 diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi metabolik durumlar ile tek başına veya kombine halde sıklıkla ilişkilidir (16). Obez insanlarda NAYKH prevalansı

4.6 kat artmıştır ve bu gösteriyor ki obezite derecesi ile NAYKH prevalansı ve şiddeti arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır (13).

Basit steatozlu hastalarda siroz gelişme oranı %1,5 ve karaciğere bağlı ölüm oranı %1 olduğu için nispeten iyi prognoza sahip (17) ise de steatohepatitli hastaların %15'inde fibrozis, %3'ünde son dönem karaciğer yetmezliği gelişmektedir (18).

NAYKH vakalarında hepatosellüler karsinoma (HCC) da rastlanmaktadır; birçok çalışmaya göre HCC vakalarının en az %13'ünü NAYKH hastalarının oluşturduğu gösterilmiştir (19). Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre en az 2 milyon insanda hepatik steatozdan dolayı siroz gelişecektir. Karaciğer transplantasyonu endikasyonları arasında NAYKH üçüncü sıradadır ancak düşünceler şudur ki NAYKH ilerleyen yıllarda en önemli endikasyon olacaktır(20). Bu nedenle obez çocukların NASH yönünden taranması önemlidir (21).

2.1.3.Risk Faktörleri

NAYKH, en yüksek oran 40-65 yaş arası erkeklerde olmakla birlikte prevalansı yaşla beraber artmaktadır. Afrika kökenli Amerikalılarda oran düşük iken Hispaniklerde oran yüksek olduğu saptanmıştır (22-25). NAYKH riski aile hikeyesine göre arttığı saptanmıştır. Bu risk artışının yaş ve vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olduğu görülmüştür (26).

NAYKH'nin bilinen en sık nedenleri aşırı kilo, visseral yağlanma, T2DM, hipertrigliseridemi ve hipertansiyonla birlikte ortaya çıkan insülin direncidir (27,28).

Obezlerde NASH sıklığı, normal kilolulara göre 4,6 kat fazla bulunmuştur (29). Aşırı obezlerin %75'inden fazlasında karaciğer yağlanması olduğu, bunların %24'ünde NASH ve %3-11'inde siroz geliştiği, ayrıca obezitenin diyabet ve yaştan bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30,31). NASH hastalarının tanı anında %30'undan fazlasında T2DM tespit edilmiştir (32).

Özellikle hipertrigliserideminin NAYKH patogenezi ile ilgili olduğu ve buna yönelik tedavi ile karaciğer testlerinin düzeldiği bildirilmiştir (33). Primer NAYKH metabolik risk faktörleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I.NAYKH metabolik risk faktörleri(34)

Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
Düşük HDL-K (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
Hiperglisemi (açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl)

Uzun süreli total parenteral beslenme (35), hızlı kilo kaybı (36), jejunoileal bypass (37), uzun süreli amiodaron kullanımı (38), stilbestrol, tamoksifen (39), yüksek doz kortikosteroid, metotrexat (40), kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin ve diltiazem, lipodistrofi ve insülin reseptör mutasyonları (41), abetalipoproteinemi, çölyak hastalığında diyet sonrası hızlı kilo alımı (42) ve Wilson hastalığı sekonder NAYKH nedenleri arasında sayılabilir.

2.1.4.Patogenez

NAYKH'nın ciddi karaciğer hasarına ilerlemesinin nedenleri halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Patogeneizde en çok desteklenen teori insülin direncidir(43). Önerilen bir diğer model ise çift darbe hipotezidir. Burada birinci vuruş karaciğerde yağ birikimini, ikinci vuruş ise oksidatif stresi ifade eder. Bu yağ birikimi karaciğere zarar veren faktörlere karaciğerin hassasiyetini artırarak steatohepatit ve fibrozis gelişimine neden olur (44).

2.1.4.1.Trigliserid Birikimi

Karaciğer yağlanması, karaciğerde aşırı trigliserid (TG) birikiminin bir tezahürüdür. Bu durum, yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin (FFA) aşırı salınması, karaciğerden FFA sekresyonunda azalma (azalmış çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) sekresyonu veya sentezine sekonder) veya bozulmuş FFA beta-oksidasyonu sonucu oluşabilir. TG'lerin majör kaynağı yağ dokusunda depolanan yağ asitleri ve karaciğerde yeniden sentezlenen yağ asitleridir (45).

Abetalipoproteinemi, protein malnütrisiyonu veya kolin eksikliği, bozulmuş VLDL sentez ve sekresyonuna neden olabilir. Yemek sonrası Apo B sekresyonundaki defekt NASH'li hastalarda trigliserid birikimi ile sonuçlanabilir (46). Ek olarak Apo B lipidasyonunda defekt olması, mikrozomal trigliserid transfer proteininin inhibisyonuna neden olabilir. Bu durum ilaç alımına sekonder gelişen NAYKH'de kilit rol oynayabilir (47).

Obezite ile ilişkili durumlarda hepatik adenozin trifosfat üretim kabiliyetinde bozulmaya, bu da diğer etkenlerle oluşacak karaciğer hasarına yatkınlığın artmasına neden olabilir (48).

Adiponektin, yağ asidi oksidasyonunun düzenlenmesi ve sentezinin azaltılmasında merkezi rol oynar (49). Leptin eksikliği olan obez farelere adiponektin verildiğinde hepatomegali, yağlanma ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde düzelme olmuştur. Ayrıca yağlanma ile kannaboid reseptör tip 1 ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada farelere kannaboid reseptör antagonisti verildiğinde karaciğer yağlanmasında hızlı bir iyileşme, ALT seviyelerinde düzelme, proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde azalma ve adiponektin düzeylerinde artma gözlenmiştir (50).

2.1.4.2. İnsülin Direnci (IR)

Karaciğer yağlanması ve potansiyel NASH gelişiminde IR'nin kilit rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır (51-54). Periferik insülin direnci ile ilişkili olan obezite ve T2DM NAYKH olanlarda sıklıkla gözlenmektedir. Bununla birlikte obez olmayan ve normal glikoz toleransı olan NAYKH olgularında da IR saptanmıştır (55-57). Ayrıca glikoz tolerans bozukluğu olan NAYKH'lı olgularda karaciğer yağlanması olmayanlara göre IR artmış olarak tespit edilmiştir (58,59). Bir başka çalışmada da hepatik yağ içeriğinin standart klinik değerlendirme ile tespit edilemeyen IR hastalarını tanımlayabileceği vurgulanmıştır (60).

Visseral ve intrahepatik yağ artışı; glukoneogenez, FFA seviyeleri ve IR'de artış ile korele bulunmuştur (61). NASH'li olgularda visseral yağlanmanın IR'den bağımsız olarak karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisle ilişkili olduğu gözlenmiş, bu etkilenmenin muhtemelen bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6 aracılığı ile geliştiği belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada artmış hepatik IL-6 düzeyleri ile IR korele bulunmuştur (62,63). IR saptanan olgularda periferik yağ yıkımı, trigliserid sentezi, hepatik yağ asidi alımı artmıştır. Bu durumun da karaciğerde trigliserid birikimine neden olabileceği belirtilmiştir (64). Başka bir çalışmada NAYKH olan T2DM'li olgularda FFA düzeylerinin NAYKH olmayanlardan anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur (65).

2.1.4.3. Mitokondri Fonksiyon Bozukluğu

Mitokondriyal disfonksiyon NASH'de anahtar rol oynamaktadır (66). Aşırı miktardaki intrasellüler yağ asitleri, oksidatif stres, adenozin trifosfat azalması ve mitokondriyal disfonksiyon yağlanmış karaciğerde hepatosellüler hasarın önemli sebepleridir.

Mitokondriyal disfonksiyon yalnızca yağ birikime katkıda bulunmaz ayrıca reaktif oksijen türleri (ROS) oluşmasına sebep olur. Sonuçta çeşitli kısır döngüler; lipid peroksidasyonu, mitokondriyal hasar, ROS oluşumu, antioksidanların azalması ve sitokin salınımının neden olduğu oksidatif stres genetik olarak yatkın bireylerde nekroinflamasyon ve fibrojenize neden olmaktadır (67).

2.1.4.4.Oksidatif Stres

Lipit peroksidasyonu ve serbest ROS; glutatyon, vitamin E, beta-karoten ve vitamin C gibi antioksidanların azalmasına ve böylece karaciğerin oksidatif hasara duyarlı hale gelmesine neden olur (68). ROS oluşumunu katalize eden bir enzim olan ksantin oksidazın serum düzeyleri NAYKH olanlarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek, buna karşın pek çok antioksidan enzim düzeyleri ise düşük bulunmuştur (69).

Weltman ve ark. metionin-kolinden fakir diyetle oluşturdukları deneysel NASH modelinde steatohepatit ile oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (70). İnsanlardaki oksidatif stres ile NAYKH arasındaki ilişki, NAYKH olanların plazma ve karaciğer biyopsilerindeki lipit peroksidasyon ürünlerinin immunohistokimyasal olarak tespit edilmesi ile desteklenmiştir (71,72). Albano ve ark.(73)167 NAYKH olan olguda yapılan retrospektif bir çalışmada lipit peroksidasyonu sırasında oluşan antijenlerine karşı oluşan immunglobulin Gantikor titrelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca lipit peroksidasyonu ile ilgili antikorların Vücut Kitle İndeksi (VKİ), yaş, Aspartat Amino Transferaz/Alanin Amino Transferaz (AST/ALT) oranının, diyabet varlığından bağımsız olduğu ve yağlanmanın ciddiyetinden de etkilenmediği gösterilmiştir. IR hepatosit sitokrom P4502E1 (CYP2E1)'in post transkripsiyonel up regülasyonuna neden olur (74). Farelerde yapılan çalışmalar NASH'de oksidatif hasarlanma nedeni ile olan CYP2E1 birikmesini takiben ROS'nin ortaya çıktığını göstermiştir (75).

NAYKH olanlarda CYP2E1 birikimi hem karaciğer biyopsilerinin immunohistokimyasal boyanması, hem de klor oksazon oksidasyonunun fonksiyonel testlerle ölçülmesi ile ortaya konmuştur (76,77). Bununla birlikte, mitokondri tarafından fazla miktarda ROS oluşturulması ve hepatik demir birikmesi gibi diğer faktörlerin yağlı karaciğerde oksidatif hasarı artırıcı rolleri olabilir (78). Dahası NASH tanısı olanlarda askorbik asit ve alfa tokoferolün günlük alımının anlamlı şekilde sınırlandırılması oksidatif hasara olan duyarlılığı artırabilir (46).

Antioksidanların faydalı etkilerinin gösterilmesi karaciğer hasarında oksidatif stresin rolüne dolaylı bir kanıt olabilir. Karaciğer yağlanması olan çocuklarda vitamin E verilmesinin serum transaminaz düzeylerini normalleştirdiği gözlenmiştir (79). Altı ay süre ile vitamin E ve vitamin C'nin kombine verildiği bir başka çalışmada histolojik olarak belirgin düzelme olduğu saptanmıştır (80).

2.1.4.5.Demir

IR artmış hepatik demir düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (81). Ayrıca iyi bir glisemik kontrol serum ferritin ve karaciğer demir konsantrasyonundaki düzelme ile ilişkilidir (82). Yine hemokromatozis için heterozigot gen mutasyonu sıklığı NASH'lı hastalarda artmış olabilir ve bu da artmış karaciğer demir konsantrasyonu ve ALT düzeyleri ile ilişkilidir (83). Karaciğer fibrozisinin şiddeti ile artmış karaciğer demir konsantrasyonu da korele olarak bulunmuştur (84).

Hepatik demirin nekroinflamasyona olan katkısını hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği tam olarak bilinmemektedir. Bu etki +3 değerli demirden +2 değerli demir (indirgenmiş demir) oluşumu sürecinde üretilen ROS ile ilişkili olabilir (85). NASH hastalarında karaciğerde serbest radikal düzeylerinin basit steatoz olanlara göre anlamlı yüksek olduğu ve bunun karaciğerde aşırı demir yükü, insülin-glikoz metabolik anormalliği ve yağlanmanın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha dikkat çekici olan bulgu, demir azaltıcı (flebotomi ve demirden fakir diyet) tedavi sonrası karaciğerdeki serbest radikal düzeylerinin belirgin olarak azalması ve buna da ALT düzeylerinde azalmanın eşlik etmesidir (86).

Bacon ve ark. NASH'lı hastalarda serum ferritin ve/veya transferin saturasyon anormalliği ve artmış hepatik demir konsantrasyonu olduğunu göstermiştir (87).

Japonya'dan bildirilen iki çalışmada NASH tanısı olan olgularda serum ferritin ve hepatik demir düzeylerinin yüksek olduğu ve bunun fibrozisin şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir (88,89).

2.1.4.6.Diğer Nedenler

Lipid metabolizması üzerine etkili olan ve adipoz doku tarafından salgılanan adiponektin, karaciğerde TNF-alfa üretimini baskılayarak doğrudan antiinflamatuvar etki göstermektedir (90). NAYKH olanlarda plazma adiponektin seviyelerinin azalmış olduğu belirtilmiştir (91).

Rezistin; IR gelişmesinde rol oynamaktadır. Fare modellerinde aşırı rezistin üretiminin glukoz intoleransına ve hiperinsülinemiye neden olduğu gösterilmiştir. Rezistin düzeylerinde artma NAYKH ile ilişkili bulunmuştur (92,93).

Plazma leptin düzeylerinin düşüklüğü veya leptin direnci (94,95), intestinal bakteriyel aşırı çoğalma (96) gibi durumlarda NAYKH patogenezinde rol alabilir.

2.1.5.Tanı

2.1.5.1.Belirti ve Bulgular

NAYKH tanısı olan hastalar genellikle asemptomatiktir, bununla beraber bazı olgular halsizlik ve sağ üst kadranda rahatsızlıktan yakınabilir. Sağ üst kadranda ağrısı olanlara yanlışlıkla safra kesesi hastalığı veya irritabl barsak sendromu tanısı konabilir. Bunun yanı sıra hastalar obezite ile ilişkili olan osteoartrit, spresifik olmayan vücut ağrısı, uyku düzensizliği, egzersiz intoleransı, terleme artışı ve sosyal ayrışma gibi sorunlardan yakınabilir. Buna bağlı olarak hastaların yaşam kalitesinde azalma olabilir ve depresyon gelişebilir. Daha ağır karaciğer hastalığı olanlarda kas atrofisi, sarılık, gastrointestinal sistem kanaması ve asit gelişebilir. Fizik muayenede sıklıkla hepatomegali vardır (97).

NAYKH'da sıklıkla hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve karaciğer enzimlerinde yükseklik bulunur. Aynı zamanda NAYKH ayırımında karaciğer enzim yüksekliği duyarlı bir belirteç değildir. Çünkü hastaların %78'inde normal düzeylerde ALT bulunabilir. Normal ALT düzeyi olan hastalar NAYKH'nın tüm histolojik spektrumuna sahip olabilir (98). Enzim yüksekliği olanlarda genellikle ALT ve aspartat aminotransferaz (AST) artmıştır. Gama glutamil transferaz ve alkalen fosfataz normal veya hafif yükselmiş olabilir. AST ve ALT yüksekliği genellikle normal değerlerin 1.5 katı kadardır, nadiren 10 katın üzerine çıkar (99). Bu kadar yüksek enzim düzeylerinde akut hepatit veya kronik karaciğer hasarının akut alevlenmeleri olabileceği unutulmamalıdır.

Hiperglisemi hastaların yaklaşık üçte birinde, hiperlipidemi (genellikle hipertrigliseridemi) ise hastaların yaklaşık %20-25'inde saptanır. Hastaların yaklaşık %25'inde IgA düzeyleri yükselmiştir. Yine olguların yaklaşık üçte birinde anti nükleer antikor titreleri pozitif bulunabilir, ancak bu pozitiflik sıklıkla beraber bulunan bir otoimmün durumla ilişkili değildir. Serum demiri ve bununla ilgili parametrelerde anormallikler saptanabilir, ancak bu durum genellikle hemokromatozis için genetik araştırmayı gerektirmez. Klinik değerlendirmede metabolik risk faktörlerinin varlığı ve ileri karaciğer hastalığı yönünden risk

faktörlerinden olan 45 yaş üzeri olmak, diyabet varlığı, artmış VKİ ve AST/ALT oranının birin üzerinde olması gibi durumlara dikkat edilmelidir (99).

2.1.5.2.Karaciğer Görüntüleme Yöntemleri

Karaciğer yağlanması tanısında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bu yöntemler yağlanmanın varlığını saptamanın yanında karaciğer enzim yüksekliğine neden olan biliyer hastalıklar ve fokal karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında da yararlıdır. Son yıllarda kullanıma giren ve hepatik yağlanmayı kantitatif olarak gösteren manyetik rezonans spektroskopi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerine göre daha avantajlı bir tanı aracıdır (100). Bununla birlikte sayılan görüntüleme yöntemlerinden hiçbirinin karaciğer yağlanması olanlarda NASH veya NASH-fibrozis ayırımını yapmada tanısız değeri yoktur (101).

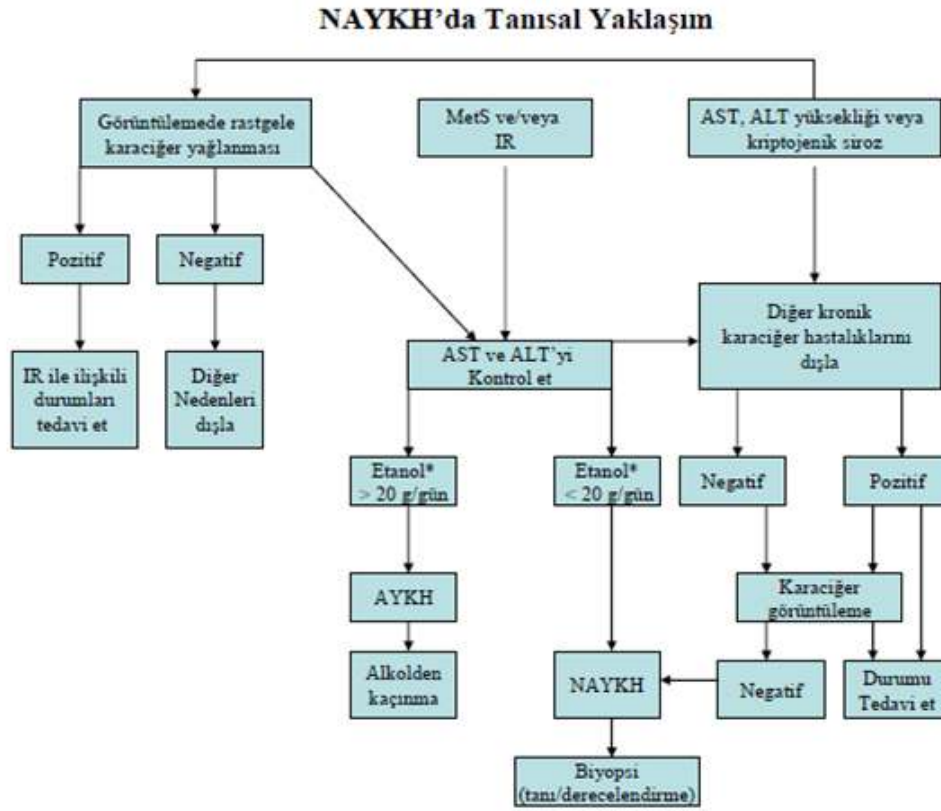
2.1.5.3.Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi ilk olarak 1923 yılında yapılmıştır. Son 50 yıldır karaciğer hastalıklarının tanısında ve evrelemede primer olarak kullanılmıştır (102). Basit yağlanma ile NASH ayırımında ve NASH evreleme ve derecelendirmesinde hala altın standart karaciğer biyopsisidir (103-105). NAYKH olanlarda biyopsinin klinik değerlendirmedeki rolü tartışmalıdır. Karaciğer biyopsisi NASH varlığını doğrulayabilir, fibrozis veya siroz olup olmadığını gösterebilir ve ayrıca kronik karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanmasında faydalı olabilir (106). Bununla birlikte örnekleme hatası, fibrozis evrelemede yanlış pozitiflik veya yanlış negatiflik, patoloğlar arasındaki uyumsuzluk, istenmeyen etkiler (hastanede yatacak kadar ciddi komplikasyon gelişme olasılığı %1-5, %0.1-0.01 oranında da ölüm), maliyet ve istenen ölçüde doku örneğinin alınamaması (optimal boyut 40 mm olmalıdır, ancak tecrübeli doktorlar tarafından yapılan biyopsilerin bile %16'sının boyutu 20 mm'dir) işlemin yapılmasını sınırlar (107,108).

2.1.6.Yaşam Beklentisi

İzole yağlanma genel veya karaciğer ile ilişkili mortaliteyi yükseltmez (109,110). NASH tanısı olan hastalarda yapılan uzun dönem takip çalışmalarında ise yaş ve cinsiyet uyumlu genel popülasyonla karşılaştırıldığında hasta grubunda tüm nedenlere bağlı mortalitenin %35-85 arttığı gözlenmiştir. Karaciğer ile ilişkili mortalite sirozda 9-10 kat

artmıştır. Yine NASH tanısı alan hastalarda kardiyovasküler mortalite 2 kat artmıştır (111,112).



Şekil1. NAYKH da tanısal yaklaşım(8)

2.1.7.Tedavi

2.1.7.1.Risk Faktörlerinden Korunma

2.1.7.1.1. Kilo Kaybı

Yavaş ve devamlı kilo kaybının NASH hastalarında karaciğer histolojisini ve serum transaminaz seviyelerini düzelttiği gösterilmiştir. Altı ayda vücut ağırlığının %10'u kadar kilo verilmesi ve bunun devam ettirilmesi gereklidir. Günlük klinik uygulamada bunu sağlamak zor olsa da, özellikle obez hastaların bunu başarması için sürekli teşvik edilmelidir (113).

2.1.7.2. IR'ye Yönelik Tedavi

NAYKH olanlarda anormal glukoz toleransı, IR ve hiperinsülinemisinin varlığı buna yönelik tedavi seçeneklerinin de araştırılması ile ilgili çalışmaları teşvik etmiştir. Metforminin karaciğer yağlanması olan hayvan modellerinde yağlanmayı düzelttiği, hepatik tümör nekrozis faktör ve lipojenik transkripsiyon faktörlerini azalttığı gösterilmiştir.

İnsanlarda yapılan pek çok küçük pilot çalışma karaciğer enzimlerini düşürme, insülin direncinde düzelme gibi bazı yararlı etkileri olduğunu gösterse de histolojik düzelme üzerine olan etkileri tartışmalıdır (114-116).

Thiazolidinedion tedavisi sonrası karaciğer enzimlerinde gerileme olduğu saptanmıştır. Rosiglitazon ve pioglitazon tedavide güvenli görünse de, rosiglitazonun ciddi hepatotoksiste yapabileceği bildirilmiştir (117,118).

2.1.7.3. Hiperlipidemi Tedavisi

Gemfibrozilin Trigliserid (TG) oluşumunu azaltarak ve Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL) klirensini artırarak normal veya yüksek trigliserid düzeyi olan NASH'lı hastalarda serum transaminaz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (119).

Küçük hasta gruplarında yapılan bazı çalışmalarda atorvastatinin, biyokimyasal ve histolojik parametreleri düzelttiği gösterilmiştir (120,121). Buna karşılık plasebo kontrollü bir çalışmada ise histolojik olarak anlamlı bir düzelme olmadığı belirtilmiştir (122).

2.1.7.4. Diğer Tedavi Yöntemleri

2.1.7.4.1. Ursadeoksikolik Asit

Ursadeoksikolik asit tedavisi ile serum transaminaz, alkalen fosfataz ve GGT düzeylerini düzeldiği, hepatik yağlanmanın gerilediği gösterilse de nekroinflamasyon ve fibroziste düzelme olmamıştır (123).

2.1.7.4.2. Antioksidanlar

2.1.7.4.2.1. Vitamin E

Vitamin E'nin serum transaminaz, alkalen fosfataz ve GGT düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak histoloji üzerine etkilerinin olup olmadığı bilinmemektedir (124).

2.1.7.4.2.2. N-Asetil Sistein

N-asetil sistein glutatyon seviyelerini yükselterek karaciğeri oksidatif stresten korur. NASH'lı hastalarda serum transaminaz ve GGT düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (125).

2.1.7.4.3. Demir Yükünün Azaltılması

Altı-oniki ay flebotomi uygulanan NASH'lı hastalarda serum transaminaz seviyelerinde düşme, tedavi sonrası yapılan karaciğer biyopsilerinde inflamatuvar reaksiyonda önemli oranda gerileme olduğu saptanmıştır (126). Ayrıca başka bir çalışmada flebotomi sonrası serum ALT düzeylerinin normale geldiği ve plazma insülin düzeylerinin azaldığı izlenmiştir (127).

2.1.7.4.4. Karaciğer Nakli

Son dönem karaciğer hastalığı olanlarda karaciğer nakli yapılan NASH hastalarının oranı düzenli olarak artmaktadır. 1995-2000 arası %0.01 iken 2000-2005 arası %3.5 olmuştur. Burada unutulmaması gereken konu nakil sonrası NAYKH'nin tekrar edebileceğidir. Çünkü patogeneizde rol alan mekanizmalar karaciğer nakli ile düzelmemektedir (128,129).

2.2.SERBEST RADİKALLER

Ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanırlar. Ancak Fe^{+3} , Cu^{+2} , Mn^{+2} ve Mo^{+5} gibi geçiş metalleri de ortaklanmamış elektronlara sahip oldukları halde serbest radikal olarak kabul edilmezler, fakat serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar. Serbest radikaller pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya elektriksel olarak nötral olabilirler (130). Serbest radikalde bulunan eşleşmemiş elektron, herhangi bir kimyasal bağ içinde başka bir elektronla paylaşmadığından bu radikaller, ekstra elektronları başka atomlara lokalize olana kadar ya da başka atomlardan elektron alıncaya kadar oldukça reaktiftirler. Bu reaktif maddeler, diğer atom ve moleküllerle elektron alışverişine girerek onları da kararsız hale getirirler (131).

Serbest radikaller yaşam süreleri çok kısa olmasına karşın, yüksek aktiviteleri nedeniyle organizmada yüksek düzeyde tahrip edicidirler. Serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında denge olduğu sürece, organizma bundan etkilenmemektedir. Bu denge bozulduğunda, oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizma oksidatif strese maruz kalır. Bunun sonucunda, hücresel metabolizma işleyişi bozulur, oluşan moleküler yıkım ile kalp, böbrek, karaciğer, mide, akciğer, beyin gibi birçok yaşamsal öneme sahip organlarda doku hasarı meydana gelir (132). Serbest radikal oluşturan kaynaklar, endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

2.2.1.Endojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları

Organizmada çoğu fizyolojik olay sırasında küçük miktarlarda serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri meydana gelmektedir. Bunlar antimikrobiyal savunma, sinyal iletimi gibi işlevlerde rol oynadıktan sonra antioksidan savunma sistemleri tarafından etkisiz hale getirilirler. Hücrenin tüm bileşenleri radikal oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Özellikle mitokondriyal elektron transport zinciri endojen kaynaklı radikallerin oluştuğu en önemli yerdir (133). Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda ise serbest radikal üretimi, membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklanmaktadır. Elektrontransport sistemlerinin aktivitesi sırasında sadece oksijen türevi radikaller meydana gelirken, ksenobiyotiklerin metabolizması sırasında ek olarak yüksek toksik özelliğe sahip karbon merkezli radikaller de meydana gelebilir. Nükleer membran kaynaklı radikaller özellikle Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) hasarına neden olabilirler. Peroksizomlar, önemli hücre içi hidrojen peroksit kaynağıdır. Ancak katalaz aktivitesi çok yüksek olduğu için bu organelden sitozole ne kadar Hidrojen Peroksit (H_2O_2) geçtiği bilinmemektedir (134).

2.2.2.Ekzojen Serbest Radikal Oluşum Kaynaklar

Serbest radikal oluşumunun ekzojen kaynakları arasında sigara, pestisitler,çözücüler, petrokimya ürünleri, alkol, ilaçlar, stres, güneş ışınları, X-ışınları hatta yiyeceklerde bulunan bazı bileşikler en önemlilerindendir. Ağır fiziksel aktivite de oksijen kullanımındaki artışla beraber radikal oluşumunu artırmaktadır (135).

Kimyasal ve organik maddelerin yanması ile açığa çıkan özel maddelerin,radikallerin olası kaynakları ve taşıyıcıları olduğu düşünülmektedir. Sigara dumanı, akciğerlere alınan başlıca yanmış organik materyaldir. Sigara dumanı gaz fazının, invitro poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) otooksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir (130).

Sigara dumanındaki azot dioksitin (NO_2) ilk formu nitrik oksit, hemoglobinin hem demiri ile oldukça hızlı reaksiyon verir. Böylece eritrositlerde artan methemoglobinkonsantrasyonu, bu kan hücrelerini oksidasyona predispozisyon oluşturur(130).

2.2.3.Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Serbest oksijen radikalleri; singlet oksijen radikali, süperoksit radikali, hidrojenperoksit, hipoklorik asit ve hidroksil radikali olup bu radikaller oksijenli solunum

metabolizması esnasında meydana gelirler. Bu radikallerin yarılanma ömürleri birkaç mili saniye ile saatler arasında değişmektedir (136).

Moleküler oksijenin toksik etkisi yoktur. Aerobik hücre metabolizmasında moleküler oksijen serbest oksijen radikallerine dönüşür. Enzim reaksiyonları da ROS oluşmasına sebep olmaktadır (136).

2.2.3.1. Süperoksit Radikalleri (O_2^-)

Hemen hemen tüm aerobik hücrelerde, oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle süperoksit radikal anyonu (O_2^-) meydana gelir. Süperoksit nitrik oksitle reaksiyona girerek azot dioksit (NO_2), hidroksil radikali (OH^-), nitronyum iyonu (NO^{+2}) gibi toksik ürünlere dönüşebilen peroksinitriti ($ONOO^-$) meydana getirir (137).

Süperoksit radikali mitokondriyal solunum sırasında oluşur. Mitokondrilerde kullanılan oksijenin %2'si süperoksit haline gelir. Oksijen mitokondride indirgenmediğinde primer ürün sudur. Süperoksit anyonu ve hidroksil radikali diğer moleküllerin elektronlarını çekerek enerji gereksinimlerini karşılarlar, hem oksitleyici hem de redükleyici anyonlar olarak bilinirler (138). Süperoksit düşük pH'da protonlanarak perhidroksil (HO_2^-) radikalini oluşturur. Süperoksit ve perhidroksil radikali süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aracılığı ile etkileştiğinde biri okside olurken diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunda O_2 ve H_2O_2 oluşur (139).

Fagositik hücreler (nötrofiller, monositler, makrofajlar, eozinofiller) bazı biyolojik hedeflerin tahrip olmasına sebep olan ve enfeksiyonlara karşı hücresel cevabı başlatan hücrelerdir. Nötrofillerde süperoksit radikali nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz enzimi aracılığı ile yapılır. Önce fagosit uyarılır ve sonra NADPH oksidaz enzimi aktive olur, redükte piridin nükleotidlerinden iki elektron iki molekül oksijene transfer edilir. Böylece iki molekül O_2 oluşur (138).

2.2.3.2. Hidroksil Radikalleri ($HO^\cdot$)

Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikal olarak bilinir. Hidroksil radikalının en güçlü serbest radikal olmasının nedeni hücre nükleusundaki membran bariyerleri kolayca geçmesi ve mutajenik olarak DNA'yı etkilemesidir. Bu nedenle in vivo oluşan bir $OH^\cdot$ radikali hemen her moleküle saldırır ve olduğu yerde de büyük hasara neden olur. Radikal olmayan biyolojik moleküllerle zincirleme reaksiyonları başlatır (140).

Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda dahidroksil radikali oluşur. Bir hidroksil radikali, yüzlerce yağ asidini ve yan zincirini lipid hidroperokside çevirebilir. Bu oluşan hidroperoksitler birikerek membran bütünlüğünü bozar ve hücrenin kollabe olmasına sebep olur. Ayrıca bu hidroperoksitlerden son ürün olarak toksik ve reaktif olan aldehitler de meydana gelebilir (141).

Bunlardan en önemlilerden biri de Malondialdehit (MDA)'dır. Hidroksil radikali, organik ve inorganik bileşiklerde elektron transfer tepkimelerine neden olur. Ancak normalde OH[•] radikali oluşmaz. Çünkü OH[•] oluşumu için moleküler oksijenin üç değerlikli olarak indirgenmesi gerekir ki, bu oldukça zordur.

OH[•] meydana gelebilmesi için O₂[•] ve H₂O₂ gereklidir. Bunlarda SOD veya Glutasyon Peroksidaz (GSH Px) enzim sistemiyle uzaklaştırılır. Böylece fizyolojik şartlarda fazla miktarda OH[•] oluşmaz. Bu üç enzim intrasellüler major antioksidanlardır (142).

2.2.3.3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından aslında bir radikal değildir. Süperoksit anyonunun (O₂^{•-}) hidrojenle yaptığı reaksiyona Dismutasyon reaksiyonu adı verilir ve Dismutasyon hızı asidik pH değerlerinde hızlanır. Bazı enzimler ya tekli (NADPH oksidaz) ya da çiftli (Glukoz oksidaz) elektron eklenmesini katalize ederek O₂^{•-} veya H₂O₂ oluşmasını sağlarlar (143).

2.2.4. Serbest Radikallerin Etkileri

Vücutta serbest radikaller ile antioksidan savunma mekanizması arasında bir homeostasis vardır. Bu denge oksidanlar lehine bozulduğunda, serbest radikaller karbonhidrat, lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküller ile etkileşerek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere sebep olur (144).

2.2.5. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri

Tüm biyomoleküller serbest radikal atağına maruz kalır fakat bunların içinde lipitler en kolay etkilenenlerdir. Hücre, membranı ve diğer komponentleri ile serbest radikal atakları ve peroksidasyon için potansiyel bir hedeftir. Tüm biyolojik zarlar çoklu doymamış yağ asitleri ile amfipatik lipitler ve zar proteinlerinin birleşmesinden oluşur. Lipit peroksidasyonu serbest oksijen radikalleri tarafından başlatılan ve zar yapısındaki çoklu

doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonunu içeren kimyasal bir otokatalitik zincir reaksiyonu olup, lipid peroksidlerinin aldehit türevleri, hidrokarbon radikalleri ve uçucu bazı ürünlere çevrilmesi şeklinde sonlanır (145).

Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu membranlara yakın bölgelerde ortaya çıkan OH[•] radikalinin membran fosfolipitlerinin yağ asidi yan zincirlerine saldırması ile oluşur (146).

Lipid Hidroperoksit genellikle çoklu doymamış yağ asidi (PUFA)' dir.

Başlangıçta yüksek enerjili bir elektronlu (OH[•] gibi) radikal yağ asidi zincirinden bir hidrojen çekerek karbon merkezli bir radikal (L[•]) oluşturur. Oluşan lipid radikali dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğraması ile molekül içi çift bağların değişmesi sonucu konjuge dien yapıları oluşur. Oluşan değişikliklerin ardından lipid radikali hemen dioksijenle reaksiyona girer ve lipid peroksil radikalini oluşturur. Lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek yeni karbon merkezli radikaller oluştururken, kendileri de açığa çıkan hidrojen parçacığı ile birleşerek lipid hidroperoksitlerine dönüşürler. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam eder (144).

Lipid peroksidasyonu ya toplayıcı antioksidan reaksiyonlarla sonlandırılır ya da otokatalitik yayılma tepkimeleri ile devam eder. Lipid hidroperoksitlerinin membranlarda birikimi sonucu, membran fonksiyonları bozulur ve hücre kollebe olur. Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan çeşitli aldehitlerden en iyi bilinenleri MDA ve 4-hidroksinonenaldir. MDA ölçümü ile lipid peroksidasyonu değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Bu bileşikler ya hücrenel olarak metabolize olurlar ya da başlangıçta etkili oldukları bölgeden diffüze olup hasarı hücrenin diğer bölgelerine yayarlar. Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması dolayısı ile reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Peroksil radikalleri ve aldehitler, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Böylece membranlarda, reseptörleri ve membrana bağlı enzimleri inaktive etmek suretiyle membran proteinlerinde de ciddi hasarlar meydana getirebilirler. İyon transportunu etkileyebilirler. Plazma lipoproteinleri ve özellikle düşük dansiteli lipoproteinler de oksidasyona uğrayabilir. Okside lipoproteinler hücre fonksiyonlarının bozulmasına aracılık edebilirler (146).

Araşidonik asit metabolizması sonucu lipidlerden serbest radikal üretimine “enzimatik lipid peroksidasyonu”, diğer radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna ise “enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu” adı verilir (144).

2.2.6.Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine g redeğişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino grupları ile serbestradikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler   e ayrılır. 1)Amino grup asitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmentasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalardır (147).

Aromatik aminoasitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılarolduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü amino grup asitler olan sistein ve sistin de serbest radikal atağına hassas amino grup asitlerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir (147).

Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler. Bunula birlikte enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (148).

Serbest radikaller etkisiyle immün globülin G (IgG) ve albümin gibi çok sayıda disülfid bağıbulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylelikle normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar g r rl r. Özellikle oksihemoglobinin O_2^- veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (149).

2.2.7.Nükleik Asitler ve DNA  zerine Etkileri

 yonize edici radyasyona bağlı hücre ölümünün başlıca nedeni nükleik asitlerin reaktif oksijen türleri ile reaksiyonudur. Reaktif oksijen türleri DNA  ift sarmalının ayrılmasına veya nükleik asit baz değişimlerine sebep olabilir. Bu da kromozal mutasyonlar ve sitotoksisite ile sonuçlanır (150).Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir. DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içerdiğinden, çeşitli katyonları bağlama yeteneğine sahip büyük bir anyondur. $Fe^{2+/3+}$ ve $Cu^{1+/2+}$ iyonları negatif yüklü DNA'ya sürekli bağlı bulunabildikleri gibi oksidatif stres altında hücre içinde bulunan demirli ve bakırlı proteinlerden serbestleşerek de DNA'ya bağlanabilmektedirler.

DNA'ya bağlı metal iyonları ile H_2O_2 'in DNA üzerinde reaksiyonlaşmasından oluşan OH radikalleri, OH radikal temizleyicileri tarafından uzaklaştırılmamaktadır. Ayrıca, OH radikal temizleyicilerinin oluşturduğu radikaller de DNA'ya hasar verebilmektedir(151).

OH radikali deoksiriboz ve bazı bazlarla kolayca reaksiyona girer vedeğişikliklere yol açar. Eğer OH radikali DNA' nın yakınında meydana gelirse pürin ve pirimidin bazlarına atak yapabilir ve mutasyonlara sebep olabilir. OH radikali, nükleik asitlerde doymuş karbon atomlarından hidrojen çıkarır veya çift bağlara katılma tepkimeleri ile sonuçlanan tepkimelere girer. Singlet oksijenin nükleik asitlerle tepkimeye girme yeteneği daha sınırlıdır. Süperoksit anyonu güçlü bir oksitleyici olduğundan guanin gibi yüksek elektron yüklü yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle daha kolay tepkimeye girer (152).

DNA'da oksidatif hasar ile ilk oluşan lezyon dal kırıklarıdır. Dal kırıkları DNA onarımı sırasında nükleaz aktivitesi ile de oluşabileceğinden her zaman oksidatif DNA hasarını göstermemektedir. Tek dal kırıklarında, diğer daldaki bilgi doğru okunarak “hasarlı dal onarıcı enzimlerle” onarılabildiğinden çift dal kırıkları daha önemlidir. OH radikali pürin ve pirimidin bazlarında modifikasyonlar meydana getirmektedir (152).

2.2.8.Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Glukoz otooksidasyonu, taşıyıcı metallerin katalizlediği reaksiyonlar sonucunda glukozun kısmen radikal olan anyonları oluşturması ile meydana gelir. Bu radikaller,daha sonra O_2 'i indirgeyerek O_2^- anyonunu meydana getirirler. Bu da diğer ROS 'ların oluşumunu tetikler. Proteinlerin glikolizasyonu, glukozun, proteinlerin amino grubuna bağlanmasıyla başlar. Bunun ardından bir seri kimyasal modifikasyon geçirerek, daha kararlı bir yapı olan protein-glukoz kompleksine dönüşür. Biyokimyasal reaksiyonlarsonucunda oluşan glikolize proteinler ise, Cu ve Fe varlığında, O_2 'ye elektron vererek ROS' ların oluşmasına neden olurlar (151).

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda H_2O_2 , peroksitler veokzoaldehitler meydana gelir. Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı çeşitli hastalıkların patolojisinde önemli rol oynarlar (145).

2.2.9.Antioksidan Savunma

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi oksideolabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelereantioksidanlar, gerçekleşen bu olaya ise antioksidan savunma denir (153).

Oksidanlara karşı mücadelede yapılması gereken ilk girişim oksidanlarınorganizmadaki düzeylerini arttırıcı etkenlerin ve risk faktörlerinin iyi belirlenmesi

ve bunlardan uzak durulması olmalıdır. İkinci girişim ise ROS'larla tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir yada birkaç basamağında kırmaktır. Üçüncü adım, oluşan mediyatörlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyonahücumunu ve orada aşırı birikimini engellemektir. Oksidan moleküllerlemücadelede üzerinde durulacak esas girişim ise belirli düzeyi aşan oksidanlaradirekt olarak etki edip onları inaktif hale getiren antioksidanlardır (153).

2.2.9.1.Enzimatik Antioksidanlar

2.2.9.1.1.Süperoksit Dismutaz(SOD)

SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunukatalizler.SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşanhasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır (154).

2.2.9.1.2.Glutatyon Peroksidaz (GSH-PX)

Glutatyon Peroksidaz enzimi H_2O_2 'lerin indirgenmesinden sorumlu birenzimdir. Glutatyon peroksidaz enzimi reaksiyon esnasında redükte glutatyonu(GSH) elektron alıcısı olarak kullanır ve sonuçta oluşan okside glutatyon(GSSG) NADPH bağımlı glutatyon redüktaz enzimi tarafından rejenere edilir.Glutatyon peroksidazın katalizlediği reaksiyonla, membran lipitlerinin vehemoglobinin peroksitlerle oksidasyonuna karşı koyulur (155).

2.2.9.1.3.Katalaz

Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (156).

2.2.9.1.4.Glutation-S-Transferaz(GST)

GST' lar geleneksel olarak üç sitozolik bir de mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar. Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar Selenyum bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar. Bu enzimler katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi başlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak yabancı maddeleri glutatyondaki(GSH) sisteine ait sülfidril (SH) grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Böylece organizmadan atılabilir veya daha ileri

metabolize olurlar. Bu yol, GST'ların kanserojen, mutajen ve diğ er zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda rolleri olduğunu gösterir (157).

2.2.9.1.5. Myeloperoksidaz (MPO)

Myeloperoksidaz (MPO), memeli nötrofillerinin granüllerinde yer alan birenzim olup, fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde önemli roloynamaktadır. MPO, H₂O₂ ile birlikte tiyosiyonat iyonların veya halojeniyonlardan (iyodit, bromit, klorit) birinin de beraber bulunduğu bir ortamda antibakteriyel etki (oksijene bağımlı) göstermektedir. H₂O₂ ve diğ er halojenlerin konsantrasyonlarındaki artış antibakteriyel etkiyi artırmaktadır (158).

2.2.9.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz s peroksiti detoksifiye eder (158).

2.2.9.1.7. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.2.9.1.7.1. C Vitamini (Askorbik Asit)

C vitamini lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek lipitleri oksidasyona karşı korur. C vitamini, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını önler. E vitaminin rejenerasyonunda g revalarak tokoferoksil radikalının alfa tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylelikle E vitamini ile birlikte Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) oksidasyonunu etkili bir şekilde önlemiş olur. C vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş, oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin bakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında birazalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği izlenmiştir (157). Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını önler. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini engeller (159).

2.2.9.1.7.2.  -Karoten

 -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak, serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları engelleyebilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu engeller (160).

2.2.9.1.7.3.E Vitamini (Alfa Tokoferol)

Alfa tokoferol yağda çözünen ve zincir kırıcı bir antioksidandır ve en önemligörevi membran lipidlerindeki yağ asitlerini oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı korumaktır (161).

2.2.9.1.7.4.Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır(162).

2.2.9.1.7.5.Seruloplazmin

Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonunu engeller. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer (161).

2.2.9.1.7.6.Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albuminyüzeyinde oluşacak olan OH⁻ radikali albumin tarafından temizlenir. Ayrıca myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'yi hızlı bir şekilde temizler (162).

2.2.9.1.7.7.Diğerleri (161)

Polifenoller

Ürik asit

Melatonin

Bilirubin

Glutation

Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Ferritin

Mannitol

Ubikinon (Koenzim Q)

Allopurinol/Oksipurinol

Sistein/Asetilsistein

Haptoglobin

Adenozin

Hemopeksin

Lipoik asit

Histidin

Selenyum

Sitokinler

2.2.10. Total Oksidan Status (TOS)

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidatif-antioksidatif dengenin antioksidanlar aleyhine bozulması sonucu meydana gelen patolojik bir durumdur. Bu durum, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi sonucu veya antioksidan seviyelerinde azalma sonucu meydana gelir (164).

2.2.11. Total Antioksidan Status (TAS)

Total antioksidan kapasiteyi (TAK) gösterir. Normal koşullarda organizma, endojen ve eksojen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir (163).

Vücutta oluşan oksidan durumların tamponize edilmesinde kan çok önemli bir rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların tüm vücuda dağıtılması sağlar (163). TAS/TAK'ye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşim nedeniyle bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki meydana gelmektedir. Bu sinerjik etkiye; glutathioneun askorbat ile askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesi örnek olarak verilebilir (164).

Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların ayrı ayrı seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir (164).

2.2.12. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

Total oksidanların, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSI'nin yüksek bulunması oksidatif stresin arttığını gösterir (165).

$$OSI = TOS / TAS$$

2.2.13.NAYKH İle Oksidatif Stress

Metabolik parametrelerdeki bozulma, endotoksin ile indüklenen sitokin salınımı ve oksidatif stres (OS) gibi bir dizi faktör NAYKH' nın çok faktörlü doğasını göstermektedir. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve peroksizomlardan salınan Reaktif Oksijen Ürünleri (ROS) veya Reaktif Nitrojen Ürünleri (RNS), NAYKH patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (163).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

3.1.1. Hasta alım ve dışlanma kriterleri

Çalışma tek merkezli, prospektif olarak tasarlandı. 1 Aralık 2016 ile 30 Haziran 2017 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran USG ile karaciğerde steatozis saptanan 60 hasta ile 20 sağlıklı çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 18 yaş altı hastalar,
2. Alkol alımının kadınlarda 15 gr/gün, erkeklerde 20 gr/gün'den fazla olması
3. Viral nedenlere bağlı karaciğer hastalığı olanlar,
4. NAYKH'ın tedavisinde kullanılan ilaçlardan herhangi birisini son altı aydan beri almış olanlar (biguanidler, tiazolidinedionlar, gemfibrozil, ursodeoksikolik asit, vitamin E, beta karoten, N-asetil sistein ve selenyum),
5. Gebelik,
6. Son üç ayda vücut ağırlığının %20'sini kaybedenler,
7. Gastrointestinal cerrahi operasyonlar; gastropleksi, jejunoileal by-pass, ince barsak rezeksiyonu, biliopankreatik diversiyon operasyonlarından birini olanlar,
8. Böbrek yetmezliği ve aterosklerotik damar hastalığı saptanan olgular,
9. Diabetes Mellitus olan hastalar.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Antropometrik Ölçümler

Tüm olguların boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı.

Vücut ağırlığı giysilerle, aç karna ölçüldü. Boy ölçümleri çıplak ayakla, ayakta dik dururken ve derin inspirasyon sırasında yapıldı. Beden Kitle İndeksi (BKİ), vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması formülünden elde edildi (ağırlık/boy^2 , kg/m^2). Bel çevresi, en alt kosta ile spina iliaka anterior superior prosessus arasındaki en küçük bel çevresi, göbek üzerinden yere paralel mezura ile ölçülerek kaydedildi.

Olguların kan basıncı ölçümü Uluslararası Hipertansiyon Derneği'nin Kılavuzuna göre yapıldı. Bir dakika aralıklarla üç kez kan basıncı ölçüldü ve ikinci ve üçüncü ölçümlerin sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları alındı.

3.2.2. Biyokimyasal Ölçümler

Tüm hastaların serum AST, ALT, alkalen fosfataz, gamaglutamil transferaz, total bilirubin, albumin, ferritin, viral, metabolik ve otoimmün belirteçleri Bozok Üniversitesi Merkez Laboratuvarında standart yöntemlerle 24 kanallı otomatize kimyasal analizör ile ölçüldü. LDL kolesterol direk yöntemle, HDL kolesterol direk immünojenik olmayan yöntemle, trigliserid triüder reaksiyonu ile Roche Modular otoanalizöründe spektrofotometrik olarak, hs-CRP Dade Behring BN II cihazında nefelometrik olarak ölçüldü. Açlık insülin düzeyi ise Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında insülin IRMA KİT (Immunotech, Prague, Czech Republic) ile belirlendi. Total Oksidan Status (TOS) ve Total Antioksidan Status (TAS) Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Rel Assay Diagnostic kiti kullanılarak ve Abbott Architect ci 4100 otoanalizöründe spektrofotometrik olarak, Süperoksid Dismutaz (SOD) Cayman Assay kiti kullanılarak ve Lipid Hidro Peroksit (LPO) Cayman Assay kiti kullanılarak Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Biotek ELx 808 cihazında 490 nanometre dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Total oksidan status düzeyi test prensibi; numunedeki oksidanlar ferrik iyonla birleşik ferröz iyon kısılacını oksitler. Oksidasyon reaksiyonu reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan moleküller ile prolone edilir. Ferrik iyon asidik ortamda kromojen ile renkli bileşik oluşturur. Spektrofotometrede ölçülen rengin koyuluğu numunedeki oksidan moleküllerin toplam miktarını verir.

Total antioksidan status düzeyi test prensibi; numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli 2,2 –azinobis 3-etilbenzotiazolin-sulfonik asit (ABTS) standartını renksiz hale indirirler. Spektrofotometrik olarak ölçülen 660 nanometredeki absorbans değışikliğı total antioksidan kapasite ile ilişkilidir.

İnsülin rezistansı; Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi ile belirlendi. Hesaplama, (açlık plazma glukoza mg / dl x açlık insülin seviyesi µU/ml) / 405 formülü kullanıldı.

ALT değeri 45'in üzerinde olan hastalar steatohepatit olarak değeriendirildi.

3.2.3.Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanısı

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

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

1. Hafif yağlanma (grade 1): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış mevcuttur ve intrahepatik damar kenarları ve diyafram normal şekilde görülür.
2. Orta derecede yağlanma (grade 2): Hepatik ekojenitede orta düzeyde artış ve intrahepatik damar kenarları ve diyafram tam istenildiği kadar seçilemez.
3. Şiddetli yağlanma (grade 3): Karaciğer organ ekojenitesinde belirgin artış vardır ve karaciğer sağ lobunun posterior segmentine ultrasonografik sesin tam olarak ilerleyemeyip penetre olamaması, hepatik damarların, diyaframın seçilememesi durumudur.

3.3.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Verilerin analizi için SPSS 18 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Dağılımların normalliğine bakıldı. Grup sayısı iki olan verilerde dağılım normal ise t testi, normal değilse Mann Whitney-u testi kullanıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda dağılım normal ise ANOVA, normal değilse Kruskal Wallis testi kullanıldı. Yapılan test sonucunda bulunan p değeri anlamlı bulunduğunda, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 22 ile 70 arasında değişmekte olan; 37'si erkek (%46,3) ve 43'ü kadın (%53,8) olmak üzere toplam 80kişi dâhil edildi. Bireylerin ortalama yaşı 47.55 ± 10.21 olarak saptandı. Kontrol grubu olan sağlıklı bireyler; 10'u kadın (%50) ve 10'u erkek (%50) olmak üzere toplam 20 kişi ve ortalama yaş $47,2 \pm 8,4$ olarak saptandı. Hasta grubu olan NAYKH saptanan bireyler; 33 kadın(%55), 27 erkek(%45) olmak üzere 60 kişi ve ortalama yaş $48,3 \pm 11,3$ olarak saptandı.

NAYKH saptanan 60 hastanın 20'sinde (%33) grade 1, 20'sinde (%33) grade 2, 20'sinde (%33) grade 3 hepatosteatoz mevcuttu.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda karaciğer yağlanması olan grupta kontrol grubuna göre BMI, bel çevresi, kilo, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II. Hasta ve Kontrol grupları'nın Demografik verileri

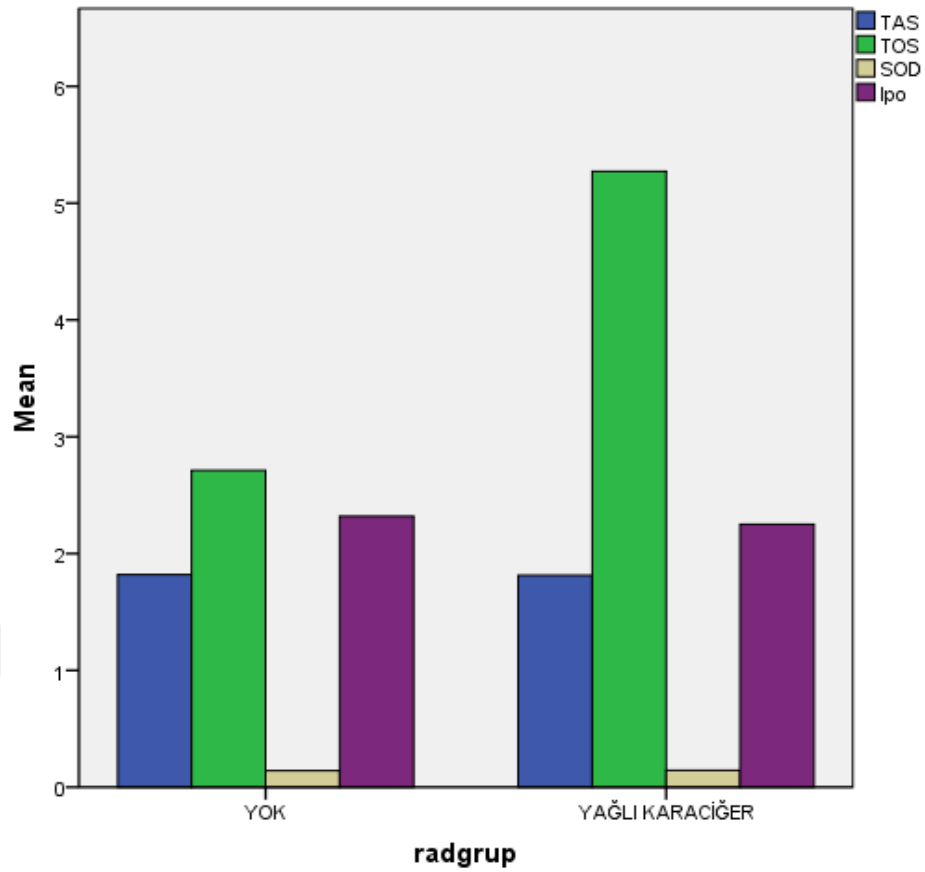
	KONTROL (N:20)	HASTA (N:60)	p değeri
YAŞ (yıl)	$47,2 \pm 8,4$	$48,3 \pm 11,3$	0,72
CİNSİYET (K/E)	10/10	33/27	0,68
BOY (cm)	$166,6 \pm 6,1$	$166,7 \pm 10,2$	0,80
KİLO (kg)	$71,2 \pm 7,9$	$88,9 \pm 12,6$	0,008
BEL ÇEVRESİ (cm)	$94,4 \pm 9,6$	$108,5 \pm 12,4$	0,004
BMI (kg/m ²)	$25,7 \pm 3,2$	$32,2 \pm 5,4$	0,001
SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	$118,2 \pm 9,8$	$125,8 \pm 12,7$	0,002
DİYASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	$63,1 \pm 8,1$	$77,5 \pm 10,5$	0,001

Karaciğer yağlanması olan bireylerde yağlanması olmayan bireylere göre AST, ALT, ALP, GGT değerleri ve lipid parametreleri anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$). Açlık kan şekeri, insülin düzeyi, hesaplanan insülin direnci ve ürik asit düzeylerinde de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseklik mevcuttu ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri Tablo III'de verilmiştir.

Tablo III. Hasta ve Kontrol grupları'nın Biyokimyasal parametreleri

	KONTROL (N:20)	HASTA (N:60)	p değeri
AKŞ	94,0±7,6	109,4±29,0	0,012
AST	16,4±3,8	39,2±35,5	0,007
ALT	16,9±8,2	58,5±50,6	0,003
ALP	58,8±12,4	80,2±25,4	0,01
GGT	19,1±10,8	54,4±45,4	0,005
BİLİRUBİN TOTAL	0,6±0,3	0,8 ±1,1	0,58
BİLİRUBİN DİREKT	0,2±0,1	0,2±0,1	0,47
ALBUMİN	4,1±0,3	4,4±0,3	0,64
KREATİNİN	0,7±0,1	0,8±0,1	0,78
TSH	1,6±0,9	1,8±1,7	0,612
SEDİMENTASYON	11,0±7,2	13,1±9,8	0,484
CRP	3,3±0,2	6,4±6,6	0,52
HDL	46,8±10,8	42,9±7,6	0,48
LDL	99,1±31,7	131,8± 29,6	0,037
TG	137,8±80,0	186,6± 81,3	0,042
KOLESTEROL TOTAL	172,4±38,6	210,0±32,4	0,012
ÜRİK ASİT	4,7±0,9	5,8±1,3	0,039
İNSÜLİN	8,5±4,0	15,0±16,3	0,022
HOMA-IR	2,0±1,0	4,2±5,4	0,032

NAYKH grubunda Total Oksidan Status (TOS) düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Lipid hidroperoksid düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,33$). Total Antioksidan Status (TAS) ve Süperoksid Dismutaz (SOD) düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,91$; $p=0,49$) (Şekil 2).



Şekil 2. NAYKH ve kontrol gruplarının TAS, TOS, SOD ve LPO düzeyleri

TOS düzeyi kontrol grubunda $2,71 \pm 0,75$, yağlı karaciğer grubunda $5,27 \pm 2,80$ ($p < 0,05$); LPO düzeyi kontrol grubunda $2,319 \pm 0,320$, yağlı karaciğer grubunda $2,251 \pm 0,254$ ($p = 0,33$) olarak saptandı. TAS düzeyi kontrol grubunda $1,820 \pm 0,158$, yağlı karaciğer grubunda $1,813 \pm 0,232$ ($p = 0,91$); SOD düzeyi kontrol grubunda $0,144 \pm 0,036$, yağlı karaciğer grubunda $0,140 \pm 0,025$ ($p = 0,49$) olarak saptandı (Tablo IV).

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) yağlı karaciğer grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Yağlı karaciğer grubunda OSI $2,90 \pm 1,36$, kontrol grubunda $1,51 \pm 0,46$ bulundu ($p < 0,05$) (Tablo IV)

Tablo IV. NAYKH olanlar ile kontrol grubunun TAS, TOS, SOD, LPO, OSI düzeyleri

	KONTROL (N:20)	HASTA (N:60)	p değeri
TOTAL OKSİDAN KAPASİTE (TOS)	$2,71 \pm 0,75$	$5,27 \pm 2,80$	0,014
LİPİD HİDROPEROKSİD (LPO)	$2,319 \pm 0,320$	$2,251 \pm 0,254$	0,33
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE (TAS)	$1,820 \pm 0,158$	$1,813 \pm 0,232$	0,91
SÜPEROKSİD DİSMUTAZ (SOD)	$0,144 \pm 0,036$	$0,140 \pm 0,025$	0,49
OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSI)	$1,51 \pm 0,46$	$2,90 \pm 1,36$	0,014

Karaciğer yağlanma şiddetine göre gruplar ayrı ayrı incelendiğinde demografik verilerde her 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Karaciğer yağlanması saptanan hastalar, yağlanmanın şiddetine göre gruplandırıldığında bulunan demografik veriler Tablo V’de verilmiştir.

Tablo V. Karaciğer yağlanma derecesine göre demografik veriler

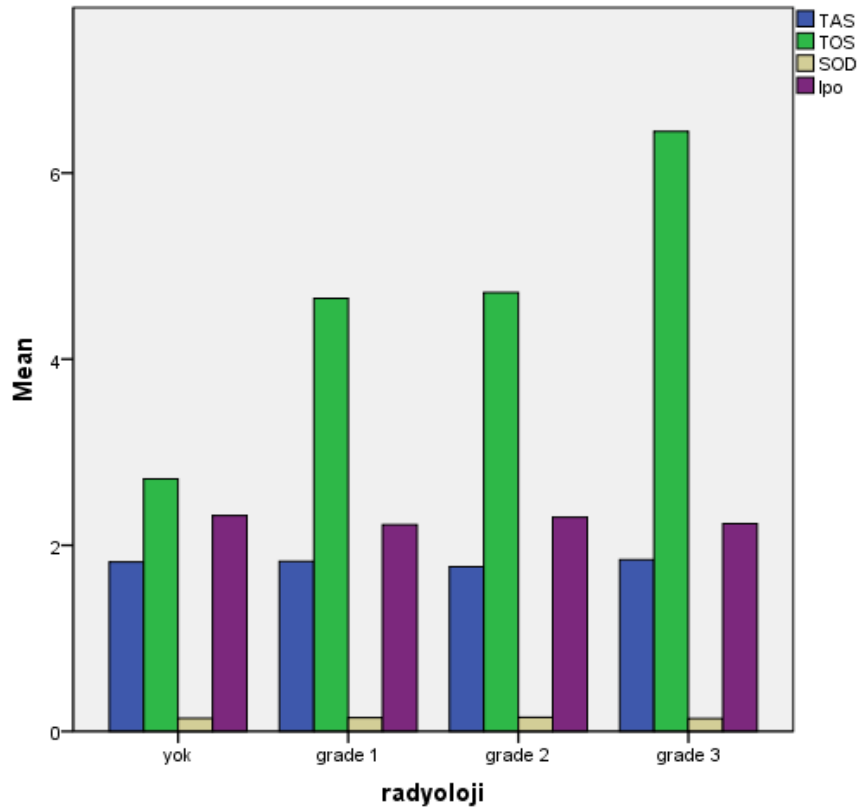
	Grade 1 (N:20)	Grade 2 (N:20)	Grade 3 (N:20)	p değeri
YAŞ (yıl)	50,53	47,52	48,73	0,289
CİNSİYET (K/E)	10/10	10/10	13/7	0,72
BOY (cm)	168,95±10,75	166,40±7,98	163,30±10,07	0,58
KİLO (kg)	82,53±11,42	84,65±14,42	81,90±11,17	0,49
BEL ÇEVRESİ (cm)	104,25±15,98	108,70±13,67	109,45±14,93	0,62
BMI (kg/m2)	31,05	32,87	31,03	0,05
SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	124,25±11,84	124,75±15,85	128±11,52	0,16
DİYASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	77,25±12,19	77,75±13,42	76±7,71	0,19

Karaciğer yağlanma şiddetine göre gruplar ayrı ayrı incelendiğinde yağlanma şiddeti arttıkça GGT düzeylerini azalmış, LDL, TG ve total kolesterol düzeylerini de artmış olarak bulundu ve istatistiki olarak fark saptandı ($p<0,05$). Karaciğer yağlanması saptanan hastalar, yağlanmanın şiddetine göre gruplandırıldığında bulunan demografik veriler Tablo VI’da verilmiştir.

Tablo VI. Karaciğer yağlanma derecesine göre biyokimyasal veriler

	Grade 1 (N:20)	Grade 2 (N:20)	Grade 3 (N:20)	p değeri
AKŞ	108,6±7,20	106,1±6,58	118,05±15,12	0,58
AST	42,24±6,1	39,59±3,5	33,00±9,2	0,54
ALT	63,41±8,4	59,44±6,5	46,36±8,07	0,15
ALP	87,18±9,8	76,65±7,9	87,09±8	0,308
GGT	60,59±5,6	54,59±8,1	44,36±7,8	0,019
BİLİRUBİN TOTAL	0,79±0,12	0,70±0,15	0,66±0,11	0,335
BİLİRUBİN DİREKT	0,32±0,1	0,35±0,09	0,24±0,12	0,448
ALBUMİN	4,36±1,6	4,48±1,4	4,54±1,5	0,412
KREATİNİN	0,83±1,1	0,79±0,6	0,82±0,7	0,103
TSH	1,58±1,2	2,31±0,8	1,42±2,1	0,102
SEDİMENTASYON	10,35±6	14,70±4,5	13,20±5	0,232
CRP	6,85±1,8	6,98±5	5,93±4,2	0,113
HDL	45,25±8,2	44,35±6	43,35±4,6	0,97
LDL	117,70±15	123,75±12	145,45±10,8	0,003
TG	176,55±6,9	182,90±12	168,75±9,7	0,007
KOLESTEROL TOTAL	197,3±12	201,1±15,4	223,4±18,2	0,012
ÜRİK ASİT	5,77±0,9	5,76±0,8	5,29±1,6	0,48
İNSÜLİN	18,71±9	14,17±6,4	12,47±12	0,301
HOMA-IR	4,0±1,1	4,2±0,8	5,1±1,4	0,416

Karaciğer yağlanması şiddeti arttıkça TOS ve LPO düzeylerini artmış olarak, TAS ve SOD düzeylerini azalmış olarak bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 3).



Şekil 3.Karaciğer yağlanma derecesine göre TOS; TAS;SOD ve LPO düzeyleri

TOS düzeyi NAYKH grade 1 de $4,65 \pm 1,2$, grade 2 de $4,716 \pm 2,1$, grade 3 de $6,447 \pm 1,6$ bulundu ($p=0,59$). LPO düzeyi NAYKH grade 1 de $2,221 \pm 1,04$, grade 2 de $2,300 \pm 1,42$, grade 3 de $2,332 \pm 0,78$ bulundu ($p=0,141$). TAS düzeyi NAYKH grade 1 de $1,827 \pm 1,16$, grade 2 de $1,768 \pm 0,89$, grade 3 de $1,845 \pm 1,46$ bulundu ($p=0,457$). SOD düzeyi NAYKH grade 1 de $0,146 \pm 0,12$, grade 2 de $0,140 \pm 0,10$ grade 3 de $0,131 \pm 0,18$ bulundu ($p=0,57$)(Tablo VII).

Karaciğer yağlanmasının şiddeti arttıkça OSI düzeylerini artmış olarak bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. OSI NAYKH grade 1 de $2,54 \pm 1,2$, grade 2 de $2,72 \pm 2,1$, grade 3 de $3,45 \pm 2,4$ bulundu ($p=0,15$) (Tablo VII).

Tablo VII. Karaciğer Yağlanma Derecesine göre TAS, TOS, SOD, LPO, OSI düzeyleri

	Grade 1 (N:20)	Grade 2 (N:20)	Grade 3 (N:20)	p değeri
TOS	$4,650 \pm 1,2$	$4,716 \pm 2,1$	$6,447 \pm 1,6$	0,59
LPO	$2,221 \pm 1,04$	$2,300 \pm 1,42$	$2,332 \pm 0,78$	0,141
TAS	$1,827 \pm 1,16$	$1,768 \pm 0,89$	$1,845 \pm 0,78$	0,457
SOD	$0,146 \pm 0,12$	$0,140 \pm 0,10$	$0,131 \pm 0,18$	0,57
OSI	$2,54 \pm 1,2$	$2,72 \pm 2,1$	$3,45 \pm 2,4$	0,15

NAYKH olan hastalar steatohepatit durumuna göre gruplandırıldığında yapılan istatistiki değerlendirmede steatohepatit olan grupta steatohepatit olmayan NAYKH grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede sistolik ve diastolik tansiyonda yükseklik saptandı ($p<0,05$). Steatohepatit ve steatohepatit olmayan NAYKH grubunun demografik ve klinik zellikleri Tablo VIII’de verilmiştir.

Tablo VIII. Steatohepatit durumuna göre demografik ve klinik özellikler

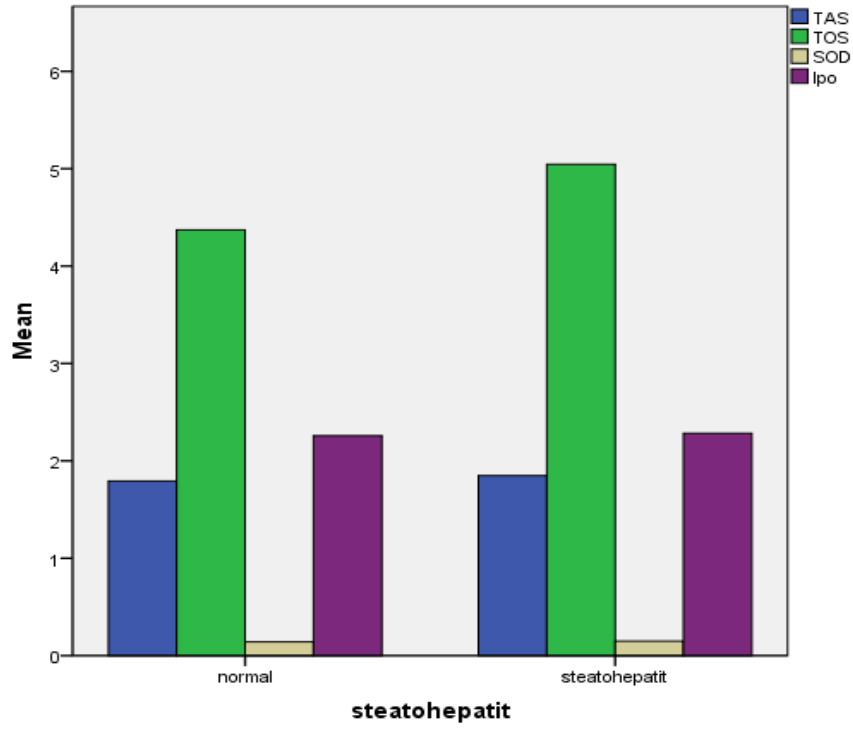
	STEATOHEPATİT(n=27)	STEATOHEPATİT OLMAYAN NAYKH(n=33)	P değeri
YAş (yıl)	46,25±11,77	47,33±9.18	0,77
CİNSİYET (K/E)	15/12	18/15	0,343
BOY (cm)	166±12,13	166,39±7,54	0,878
KİLO (kg)	89,09±12,05	83,51±17,89	0,172
BEL ÇEVRESİ (cm)	110,74±11,66	104,78±16,66	0,123
BMI (kg/m2)	32,55±4,78	30,30±6,91	0,158
SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	129,07±13,01	122,87±9,71	0,048
DİYASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	80,37±10,86	73,03±10,01	0,011

Steatohepatit olan grupta steatohepatit olmayan NAYKH grubuna göre AST, ALT, GGT ve ürik asit seviyelerinde istatistiki olarak anlamlı şekilde yükseklik saptandı ($p<0,05$.)Steatohepatit ve steatohepatit olmayan NAYKH grubunun biyokimyasal zellikleri Tablo IX’da verilmiştir.

Tablo IX. Steatohepatit durumuna göre biyokimyasal özellikler

	STEATOHEPATİT(n=27)	STEATOHEPATİT OLMAYAN NAYKH(n=33)	p değeri
AKŞ	119±42,56	103±17,61	0,063
AST	47,71±26,8	20,06±8,2	0,002
ALT	82±42	22,63±10,8	0,007
ALP	80,59±22,64	76,33±21,67	0,45
GGT	64,29±48,06	35,23±24,05	0,04
BİLİRUBİN TOTAL	0,78±0,30	0,65±0,28	0,08
BİLİRUBİN DİREKT	0,28±0,12	0,25±0,12	0,27
ALBUMİN	4,51±0,39	4,41±0,37	0,30
KREATİNİN	0,81±0,13	0,77±0,15	0,38
TSH	1,80±1,22	1,73±1,39	0,82
SEDİMENTASYON	11,29±9,47	13,11±10,23	0,30
CRP	6,05±5,9	7,01±7,3	0,58
HDL	42,66±7,36	45,66±9	0,17
LDL	133±27,9	125±33,6	0,36
TG	170,74±72,1	180,42±85,7	0,64
KOLESTEROL TOTAL	208,9±35,9	205,9±34,5	0,74
ÜRİK ASİT	6±1,4	5,2±1,2	0,02
İNSÜLİN	11,79±4	17,8±2,1	0,16
HOMA	4,4±4	4,1±3,4	0,21

Steatohepatit grubunda steatohepatit olmayan NAYKH grubuna göre TAS, SOD, TOS ve LPO değerlerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı (Şekil 4).



Şekil 4. Steatohepatit hastalarında TAS, TOS, SOD ve LPO düzeyleri

TOS değeri steatohepatit grubunda $5,37 \pm 3,42$, steatohepatit olmayan NAYKH grubunda $5,18 \pm 2,23$ ($p=0,793$); LPO düzeyi steatohepatit grubunda $2,26 \pm 0,27$, steatohepatit olmayan NAYKH grubunda $2,23 \pm 0,27$ ($p=0,644$) bulundu. TAS değeri steatohepatit grubunda $1,85 \pm 0,22$, steatohepatit olmayan NAYKH grubunda $1,77 \pm 0,23$, ($p=0,190$); SOD değeri steatohepatit grubunda $0,149 \pm 0,18$, steatohepatit olmayan NAYKH grubunda $0,141 \pm 0,04$ ($p=0,378$) olarak saptandı (Tablo X).

OSI steatohepatit grubunda steatohepatit olmayan NAYKH grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunmadı. OSI steatohepatit grubunda $2,93 \pm 1,18$, steatohepatit olmayan NAYKH grubunda $2,87 \pm 1,58$ ($p=0,872$) olarak bulundu (Tablo X).

TabloX.Steatohepatit durumuna göre TAS, TOS, SOD, LPO ve OSI düzeyleri

	STEATOHEPATİT(n=27)	STEATOHEPATİT OLMAYAN NAYKH(n=33)	p değeri
TOS	5,37±1,6	5,18±1,8	0,793
LPO	2,26±1,9	2,23±1,72	0,644
TAS	1,85±0,89	1,77±0,72	0,190
SOD	0,149±0,12	0,141±0,09	0,378
OSI	2,93±1,12	2,87±1,24	0,872

5. TARTIŞMA

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) alkol kullanımı olmadan, başka nedenlerden dolayı yağ depolanmasına (steatoz) bağlı ortaya çıkan yağlı karaciğerin nedenlerinden birisidir. NAYKH, basit steatoz, steatohepatit (NASH), karaciğer fibrozu, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi karaciğer hastalıklarının geniş bir spektrumunu kapsar. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol almayan kişilerde görülen alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini gösteren bir karaciğer hastalığıdır. Non-alkolik steatohepatit (NASH) inflamasyon, ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını ifade eder (1).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), hafif form olan basit yağlı karaciğer (steatoz) ile inflamasyon ve hepatosit hasarının da bulunduğu daha ağır form olan “non-alkolik steatohepatit” (NASH) olmak üzere iki şekilde kendini gösterir. NASH hastalarının %20-30’unda progresif fibrozis ve siroz gelişme riski olmasına karşın basit steatozun prognozu iyidir (1).

NAYKH’nın patogenezi halen tam bilinmemektedir. “iki darbe teorisinin” ön planda olduğu patogenezi ile birlikte çeşitli çalışmalar mevcuttur. “İki darbe teorisine” göre ilk lezyonların meydana geldiği birinci darbe döneminde trigliseridlerin (TG) yıkımıyla oluşan serbest yağ asitlerinin karaciğerde aşırı artışı ve bunu takiben karaciğeri oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , TGF- β , IL-6 ve IL-8 gibi) neden olduğu ikinci darbeye karşı tehlikeli duruma getirdiği öne sürülmektedir. Bunun neticesinde, hepatositlerde inflamasyon ve fibrozisin oluşması ile birlikte hepatic steatozun steatohepatite dönüşmesine

sebeptir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci iki darbe teorisinin ilk darbesinden sorumlu olan metabolik durumdur. İnsüline karşı direnç gelişimi obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve metabolik sendromun bir parçasıdır. Adipositlerdeki insülin duyarsızlığı adipoz dokuda lipaz regülasyonunu inhibe etmesinden dolayı çok fazla miktarda yağ asiti serbest kalmaktadır. Bu mekanizma karaciğerde steatoza neden olan temel mekanizmadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda oksidatif stresin NAYKH'nın patolojik sürecinde rol oynadığı belirtilmektedir. Oksidatif stres ve yetersiz antioksidan cevap hastalığın aktivitesinde önemli role sahiptir (166).

Reaktif oksijen türleri (ROS), normal oksijen metabolizması sırasında az miktarda oluşan süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali' dir. Reaktif oksijen türleri, çeşitli serbest radikallerin oluştuğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller, peroksit radikalleri, alkoksi radikalleri, tiyol peroksit radikalleri gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna sebep olurlar.

Metabolik parametrelerdeki bozulma, endotoksin ile indüklenen sitokin salınımı ve oksidatif stres (OS) gibi bir dizi faktör NAYKH'nın çok faktörlü doğasını göstermektedir. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve peroksisomlardan salınan Reaktif Oksijen Ürünleri (ROS) veya Reaktif Nitrojen Ürünleri (RNS), NAYKH patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Son yapılan çalışmalarda oksidatif stresin basit yağlı karaciğer hastalığından NASH'e ilerlemeye katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmada NAYKH oksidan ve antioksidan düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

NAYKH'da oksidatif stres rolünün öneminin artmasına yönelik yayınlanan çalışmaların sayısı artmaktadır (167). ROS ve lipid peroksidasyonu; membranlar, proteinler ve DNA'yı etkileyerek hepatositlere doğrudan hasar verir. Oksidatif stresin sonuçları hücre membranlarında lipid peroksidasyonu, karaciğerde fibroze yol açan satellit hücre aktivasyonu, kronik inflamasyon ve apoptozisi içerir (168). Lipit peroksidasyonun neden olduğu membran hasarının yanı sıra protein hasarı, oksidatif stresin bir sonucudur. Serbest radikal üretimi oranı ile antioksidan savunma arasındaki dengesizlik, protein oksidasyonu ile sonuçlanan hücre hasarına neden olur. Proteinler proteolize dirençli çapraz bağ ve agregasyon ürünleri oluşturan oksidan aracılı hasara duyarlıdır (169).

Kumawat ve ark. (170) diabette hipergliseminin oksidatif stresi tetiklemesinin hastalıkta gelişen komplikasyonların ana nedeni olabileceğini düşünerek yaptıkları çalışmada MDA ve bazı antioksidan enzim düzeyleri ile diabet arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır.

Çalışmaya 300 diabet hastası (150 diabet tip1, 150 diabet tip 2) ve 150 kontrolden oluşan iki grup alınmıştır. Tip 2 DM de antioksidan enzim düzeyleri önemli düzeyde düşük bulunmuştur (Glutasyon, GSH-Px, Glutasyon Redüktaz, SOD). Katalaz aktivitesi ve MDA düzeyleri ise artmış olarak bulunmuştur. Çalışmanın neticesinde araştırmacılar, diabette görülen komplikasyonların oksidatif stres düzeyinde artma ve antioksidan savunma mekanizmasında azalmadan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. NAYKH; DM olan hastalarda birlikte görüldüğünden NAYKH olan hastalarda antioksidan düzeyi düşük, oksidan düzeyi yüksek olabilmektedir.

Oksidatif stresin non alkolik yağlı karaciğer hastalığında hipertansiyon gelişiminde önemli bir faktör olduğuna inanılmaktadır. Lau ve ark. (171) tarafından artmış kan basıncının artmış alanin transaminaz konsantrasyonlarına sahip hastalarda NAYKH ile ilişkili olduğu bulunmuştur. NAYKH ile artan kan basıncı arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizma hala açıklığa kavuşmamış olmasına rağmen, kısa bir süre önce Cassidy ve ark.(172) tarafından NAYKH'da lipid peroksidasyonunun ve sol ventriküler duvarın genel olarak kalınlaştığı gösterilmiştir. Çalışmamızda NAYKH olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede sistolik ve diyastolik tansiyon yüksekliği saptadık. Sistolik tansiyon; NAYKH grubunda $125 \pm 12,7$, kontrol grubunda $118,2 \pm 9,8$ ($p=0,002$), diastolik tansiyon NAYKH grubunda $77,5 \pm 10,5$, kontrol grubunda $63,1 \pm 8,1$ ($p=0,001$) olarak bulduk.

Horoz ve ark.(175) NASH'li hastalarda OSI düzeylerinin arttığını ve fibroz skorlarıyla korele olduğunu bildirmiştir. NASH ve kontrole sahip kişilerde OSI'nin sırasıyla 64 ± 14 ve 19 ± 11 olduğunu saptamışlar ($p < 0.05$). Horoz ve arkadaşları çalışmasında, NASH ve kontrole sahip hastalarda TAS düzeylerinin sırasıyla 0.85 ± 0.11 ve 1.88 ± 0.32 olduğunu bulmuşlardır ($p < 0.05$). Başkol ve ark. (176) yaptıkları çalışmada NAYKH grubu ile kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve NAYKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede TOS yüksekliği bulmuşlar (NAYKH grubunda 8.9, kontrol grubunda 5.9, $p = 0,019$). Çalışmamızda NAYKH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde TOS yüksekliği saptadık (NAYKH grubunda 5,27, kontrol grubunda 2,71, $p = 0,014$). Ayrıca NAYKH'li hastalarda OSI değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. TAS düzeyleri ile negatif korelasyon ve TOS düzeyleri ile pozitif korelasyon vardı. Bu korelasyonlar NAYKH'de artmış oksidatif strese işaret etmektedir. Steatohepatit grubunda kontrol grubuna göre TOS ve LPO değerleri daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak fark saptanmadı. TOS değeri steatohepatit grubunda $5,04 \pm 3,31$, steatohepatit olmayan NAYKH grubunda $4,37 \pm 2,21$

($p=0,279$), LPO düzeyi steatohepatit grubunda $2,28\pm0,27$, steatohepatit olmayan NAYKH grubunda $2,25\pm0,27$ ($p=0,68$) bulundu. OSI steatohepatit grubunda,steatohepatit olmayan NAYKH grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak fark saptamadık (Steatohepatit olan NAYKH grubunda 2,93, Steatohepatit olmayan NAYKH grubunda 2,87 $p=0,49$).

Park ve ark. (173) NASH hastalarında artmış TAS düzeylerini bildirmiştir. Chitapanarux ve ark. (174), NASH'li hastalarda peynir altı suyu proteinleri ile oral yoldan takviye edildikten sonra artan TAS düzeyleri bulmuşlar. Musso ve ark. (69), NASH'li hastalarda TAS düzeylerinde belirgin bir azalmanın olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda NAYKH grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında NAYKH grubunda daha düşük olarak saptadık ancak istatistiksel olarak fark saptamadık (kontrol grubunda $1,820\pm0,158$, yağlı karaciğer grubunda $1,813\pm0,232$ ($p=0,91$)). Ancak steatohepatit olan grupta steatohepatit olmayan NAYKH grubuna göre TAS değerlerinin daha yüksek saptadık ama istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (steatohepatit grubunda $1,85\pm0,22$, steatohepatit olmayan NAYKH grubunda $1,77\pm0,23$ ($p=0,190$)). Çalışmamızda steatohepatit tanısı; NAYKH olan ve ALT düzeyi normalin üzerinde (>45) olanlar olarak tanımlanmış olup patolojik veriye dayanmadığı için önceki çalışmalardan farklı sonuçlar bulmamıza sebep olmuş olabilir.

Süperoksit dismutaz süperoksit anyonunun hidrojen peroksit dismutasyonunu katalizler. SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. NAYKH etyolojisinde yer alan oksidatif stresin patogeneğinde SOD enziminin karaciğer yağlanması arttıkça düşük olması beklenmektedir(177). Krautbaher ve ark.(178) yaptıkları 31 kontrol 40 yağlı karaciğer hastasının alındığı çalışmada SOD düzeyleri arasında kontrol grubu ve NAYKH olan grupta istatistiksel olarak fark saptamamışlar. Luis ve ark.(179) yaptıkları 31 NAYKH olan ve 25 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada NAYKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük SOD düzeyleri bulmuşlar. Çalışmamızda SOD düzeyleri kontrol grubunda NAYKH grubuna göre yüksek bulmamıza rağmen istatistiksel olarak fark saptamadık (NAYKH grubunda $0,140\pm0,025$, kontrol grubunda $0,144\pm0,036$ ($p=0,556$)). Ayrıca yağlı karaciğer derecesi arttıkça SOD düzeylerinde azalma saptadık ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (NAYKH grade 1 de 0,146, grade 2 de 0,140 grade 3 de 0,131 ($p=0,57$)).

Lipid Hidroperoksit genellikle çoklu doymamış yağ asididir (PUFA). Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipit peroksidasyonu

membranlara yakın bölgelerde ortaya çıkan OH[·] radikalinin membran fosfolipitlerinin yağ asidi yan zincirlerine saldırması ile oluşur (180). Çalışmamızda LPO düzeylerini NAYKH grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulmamıza rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (NAYKH grubunda $2,251 \pm 0,254$, kontrol grubunda $2,319 \pm 0,320$, $p=0,350$).

Musso ve ark. (181) yaptıkları çalışmalarında NAYKH olan grupta OSI kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar. (NAYKH grubunda 16.32 ± 2.16 , kontrol grubunda 7.36 ± 2.14). Çalışmamızda NAYKH da OSI düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk (NAYKH grubunda $2,90 \pm 1,36$, kontrol grubunda $1,51 \pm 0,46$, $p= 0,014$).



6. SONUÇ

Sonuç olarak bulgularımız, NAYKH olan hastalarda oksidatif stresin arttığını ve TOS düzeyinde artış olduğunu göstermektedir. Yağlı karaciğer derecesinde artmaya bağlı olarak TAS ve SOD düzeylerinde azalma, TOS ve LPO seviyelerinde artma saptadık ancak istatistiksel olarak sadece TOS seviyesinde anlamlı artış saptadık. Bu nedenle, oksidatif stres yoluyla protein oksidasyonunun önlenmesi NAYKH patogenezinin oluşturulması için güçlü bir araç olarak kullanılabilir. Bu nedenle, protein oksidasyonunu inhibe etmek için etkili antioksidan tedavinin ve artmış oksidatif stres altında olan NAYKH'lı hastalarda TAS düzeylerinin yükselmesini terapötik bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

7. ÖZET

GİRİŞ:Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol almayan kişilerde görülen alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özellikleri gösteren bir karaciğer hastalığıdır. NAYKH'nın patogenezi halen tam bilinmemektedir. Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere NAYKH sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Oksidatif stres, NAYKH patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. NAYKH' da oksidatif stres rolünün öneminin artmasına yönelik yayınlanan çalışmaların sayısı artmaktadır. Bu çalışmada Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında oksidan ve antioksidan düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Böylelikle NAYKH olan hastaların oksidan ve antioksidan durumları ve NAYKH evreleri ile oksidatif stres arasındaki ilişki gösterilebilecektir.

MATERYAL-METOD: Çalışmaya USG ile karaciğerde steatozis saptanan 60 hasta ile 20 sağlıklı dahil edildi. Hepatosteatoz saptanan hastalar USG de ekojenite artışına göre grade1, grade2, grade3 olarak 3 gruba ayrıldı. NAYKH olanlar ve kontrol grubunda rutin biyokimyasal ölçümler ve Total Oksidan Status (TOS), Total Antioksidan Status (TAS), Süperoksid Dismutaz (SOD) ve Lipid Hidroperoksit(LPO) düzeyleri çalışıldı ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplanarak SPSS 18 programı kullanılarak veriler karşılaştırıldı. Yapılan test sonucunda bulunan p değeri anlamlı bulunduğunda, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Yapılan istatistik verilerine göre karaciğer yağlanması olan grupta kontrol grubuna göre BMI, bel çevresi, kilo, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Total Oksidan Status (TOS) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$). Total Antioksidan Kapasite (TAS) ($p=0.91$) ve Süperoksid Dismutaz (SOD) ($p=0,49$) düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Lipid hidroperoksit düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,33$). Oksidatif Stres İndeksi (OSI) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).Karaciğer yağlanmasının şiddeti arttıkça TOS ve LPO düzeylerini artmış olarak, TAS ve SOD düzeylerini azalmış olarak bulduk ancak istatistiksel olarak fark bulunmadı. Steatohepatit grubunda steatohepatit olmayan NAYKH grubuna göre TOS ($p= 0,793$) ve LPO

($p= 0,644$) değerleri daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak fark saptanmadı. OSI steatohepatit grubunda steatohepatit olmayan NAYKH grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p= 0,872$).

SONUÇLAR: Oksidatif stres yoluyla protein oksidasyonunun nlenmesi NAYKH patogenezinin oluşturulması için güçlü bir araç olarak kullanılabilir. Bu nedenle, protein oksidasyonunu inhibe etmek için etkili antioksidan tedavinin ve artmış oksidatif stres altında olan NAYKH'lı hastalarda TAS düzeylerinin ykseltilmesi teraptik bir seenek olarak değerlendirilebilir.



8. SUMMARY

BACKGROUND: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a liver disease that shows histologic features of alcohol-induced fatty liver disease in non-alcoholics. The pathogenesis of NAFLD is still unknown. Especially in advanced countries, the frequency of NAFLD is increasing all over the world. Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of NAFLD. The number of published studies on the increase of the oxidative stress role of nitric oxide synthase (NAFL) in NAFLD is increasing. In this study, it is aimed to evaluate oxidant and antioxidant levels in Non Alcoholic Fatty Liver Disease. Thus, the relationship between oxidant and antioxidant status and oxidative stress and NAFL stages of patients with NAFLD may be demonstrated.

MATERIALS and METHODS: Sixty patients diagnosed with USG and steatosis in the liver were included in the study and 20 healthy controls were included. Patients diagnosed with hepatosteatosis were classified as grade 1, grade 2, grade 3 according to the increase in echogenicity in USG. Routine biochemical measurements and total antioxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), superoxide dismutase (SOD) and lipid hydroperoxide levels were studied and Oxidative Stress Index (OSI) was calculated and compared using SPSS 18 program in the patients with NAFLD and control group. When the p value found in the test result was significant, multiple comparison tests were used to find out which groups the difference originated from. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS: BMI, waist circumference, weight, systolic and diastolic blood pressure were significantly higher in the liver fat group compared to the control group ($p < 0.05$). Total Oxidant Status (TOS) was significantly higher than control group ($p < 0.05$). Total Antioxidant Capacity (TAS) ($p = 0.91$) and Superoxide Dismutase (SOD) ($p = 0.49$) levels were not statistically significant compared to the control group. Although lipid hydroperoxide level was higher than control group, it was not statistically significant ($p = 0.33$). Oxidative Stress Index (OSI) was found to be statistically significantly higher than control group ($p < 0.05$). We found that TAS and LPO levels increased as the severity of liver fat increased, but TAS and SOD levels decreased, but we could not detect a statistical difference. There was no statistically significant difference between the steatohepatitis group

and the non-steatohepatitis groups in terms of TOS ($p = 0,793$) and LPO ($p = 0.644$). Although OSI steatohepatitis group was higher than non-steatohepatitis group, there was no statistically difference ($p = 0.872$).

CONCLUSIONS: The inhibition of protein oxidation by oxidative stress can be used as a powerful tool for the formation of the pathogenesis of NASH. Thus, elevating TAS levels in patients with NASH with increased antioxidant treatment and increased oxidative stress to inhibit protein oxidation may be considered a therapeutic option.



9.KAYNAKLAR

- 1- Machado MV, Ravasco P, Jesus L, Marques-Vidal P, Oliveira CR, Proença T, Baldeiras I, Camilo ME, Cortez-Pinto H. Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet. Scand J Gastroenterol. 2008 Jan;43(1):95-102
- 2- Cheeseman KH, Slater TF. An intraduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 1993; 49(3): 479-480.
- 3- Preedy VR, Reilly ME, Mantle D. Oxidative damage in liver disease. JIFCC 1998;10(1): 16-20.
- 4- Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyolojik etkileri. Mimoza Basın yayın dağıtım. Konya 1995; 32-42.
- 5- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human. Am J Med 191; 91: 314-22.
- 6- Kim HK, Park SK, Zhou JL, Taglialatela G, Chung K, Coggeshall RE, et al. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in rat model of neuropathic pain. Pain 2004;111:1116-24.
- 7- Seaton TA, Cooper JM, Schapira AH. Free radical scavengers protect dopaminergic cell line from apoptosis induced comple I inhibitors. Brain Research 1997;777:110-8.
- 8- Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. Diabet Med 2005; 22:1129–33.
- 9- Alba ML, Lindor K. Review article: non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:977- 86.

- 10- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221- 31.
- 11- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Non-alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202- 19.
- 12- Pachos P, Paletas K. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrom. *Hippokriata* 2009;13:9-19.
- 13- Ballentini S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalance and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann. Intern. Med.* 2000;132:112-7.
- 14- Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010-3014.
- 15- Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, Brunetti F, Rubino A. Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in a Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-1432.
- 16- James O, Day C. Nonalcoholic steatohepatitis: Another disease of affluence. *Lancet* 1999;353:1634-6.
- 17- Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med.* 2005;22:1129-33.
- 18- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.

- 19- Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002;36:1349-54.
- 20- Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2474-86.
- 21- Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:636-41.
- 22- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, ve ark. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103–9.
- 23- El-Hassan AY, Ibrahim EM, al-Mulhim FA, ve ark. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 1992; 65:774–8.
- 24- Frith J, Day CP, Henderson E, ve ark. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009; 55:607–13.
- 25- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, ve ark. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of 42 patients follow for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74–80.
- 26- Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, ve ark. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136:1585–92.
- 27- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, ve ark. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107:450–5.
- 28- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, ve ark. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917– 23.

- 29- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (Steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12:1106- 10.
- 30- Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis. Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000; 26:98-106.
- 31- Ratziu V, Giral P, Charlotte F, ve ark. Liver fibrosis in over weight patients. *Gastroenterology* 2000; 118:1117-23.
- 32- James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998; 29:495-501.
- 33- Fiatarone JR, Coverdale SA, Batery RG, ve ark. Nonalcoholic steatohepatitis: Impaired antipyrine metabolism and hypertriglyceridaemia may be clues to it is pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:585- 90.
- 34- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, ve ark. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.
- 35- Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, ve ark. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; 104:286-301.
- 36- Fong DG, Nehra V, Lindor KD, ve ark. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000; 32:3-10.
- 37- Hocking MP, Davis GL, Franzini DA, ve ark. Long-term consequences after jejunoileal bypass for morbid obesity. *Dig Dis Sci* 1998; 43:2493-9.

- 38- Ferrel GC. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. In: Lewis JH, ed. Drug Induced Liver Disease. 5th ed. Edinburgh: Churchill Living Stone; 1994. s.59-67.
- 39- Pratt DS, Knox TA, Erban J. Tamoxifen-induced steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1995; 123:236.
- 40- Angulo P, Keach JC, Batts KP, ve ark. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356-62.
- 41- Powell EE, Searle J, Mortimer R. Steatohepatitis associated with limb lipodystrophy. *Gastroenterology* 1989; 97:1022-4.
- 42- Petit JM, Guiu B, Terriat B, ve ark. Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4103-6.
- 43- Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147–52
- 44- Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two hits? *Gastroenterology* 1998; 114: 842–5.
- 45- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, ve ark. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115:1343-51
- 46- Musso G, Gambino R, De Michieli F, ve ark. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatosis. *Hepatology* 2003; 37: 909–16.

- 47- Letteron P, Sutton A, Mansouri A, ve ark. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice. *Hepatology* 2003; 38:133-40.
- 48- Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP, ve ark. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *JAMA* 1999; 282:1659-64.
- 49- Xu A, Wang, Y, Keshaw, H, ve ark. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003; 112:91-100.
- 50- Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, ve ark. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology* 2007; 46:122-9.
- 51- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, ve ark. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:722–8.
- 52- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, ve ark. NASH and insulin resistance: insulin secretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35:373–9.
- 53- Pagano G, Pacini G, Musso G, ve ark. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35:367-72.
- 54- Willner IR, Waters B, Patil SR, ve ark. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: Insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2957-61.
- 55- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, ve ark. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358:893-4.

- 56- Marchesini G, Pagotto U, Bugianesi E, ve ark. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5674-9.
- 57- Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 204:521-5.
- 58- Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, ve ark. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:906-16.
- 59- Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122:931-9.
- 60- Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, ve ark. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology* 2008; 134:1369–75.
- 61- Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, ve ark. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007; 133:496-506.
- 62- van der Poorten D, Milner KL, Hui J, ve ark. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 2008; 48:449-57.
- 63- Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, ve ark. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1372-9.

- 64- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, ve ark. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120:1183-92.
- 65- Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, ve ark. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:906-16.
- 66- Neuschwander-Tetri BA, Cadwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of a AASLD single topic conference. *Hepatology*, 2003;37:1202-19.
- 67- Gören B, Fen T. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25:841-50.
- 68- Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; 136:727-33.
- 69- Baskol G, Baskol M, Kocer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Biochem* 2007; 40:776-80.
- 70- Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996; 111:1645–53.
- 71- Seki S, Kitada T, Yamada T, ve ark. In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2002; 37: 56–62.
- 72- Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1497–502.

- 73- Albano E, Mottaran E, Vidali M, ve ark. Immune response toward lipid peroxidation products as a predictor of the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) to advanced fibrosis. *Gut* 2005; 54: 987–93.
- 74- Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signalling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression. *Hepatology* 2002; 35: 263–73.
- 75- Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996; 111:1645–53.
- 76- Weltman MD, Farrell GC, Hall P, ve ark. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27: 128–33.
- 77- Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS, ve ark. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 544–50.
- 78- Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, ve ark. Hyperferritinemia, iron overload and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2448–55.
- 79- Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000; 136:734-8.
- 80- Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, ve ark. Vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2485-90.
- 81- Mendler MH, Turlin B, Moirand R, ve ark. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117:1155-63.
- 82- Vigano M, Vergani A, Trombini P, ve ark. Insulin resistance influences iron metabolism and hepatic steatosis in type 2 diabetes. *Gastroenterology* 2000; 118:986-7.

- 83- Bonkovsky HL, Jawaide Q, Tortorelli K, ve ark. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:421-9.
- 84- George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, ve ark. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114:311-8.
- 85- Woods JR Jr, Plessinger MA, Fantel A. An introduction to reactive oxygen species and their possible roles in substance abuse. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25:219-36.
- 86- Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, ve ark. Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18:424-32.
- 87- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, ve ark. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-9
- 88- Okanoue T, Yamauchi N, Furutani M ve ark. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in Japanese patients: thioredoxin and NASH. In: Okita K, ed. *NASH and Nutritional Therapy*. Tokyo: Springer, 2005; 64-72.
- 89- Sumida Y, Nakashima T, Yoh T ve ark. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic liver disease. *J Hepatol* 2003; 38:32-8.
- 90- Xu A, Wang, Y, Keshaw, H, ve ark. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003; 112:91-100.
- 91- Leclercq IA, Lebrun VA, Starkel P, ve ark. Intrahepatic insulin resistance in a murine model of steatohepatitis: effect of PPARgamma agonist pioglitazone. *Lab Invest* 2007; 87:56-65.

- 92- Muse ED, Obici S, Bhanot S, ve ark. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2004; 114:232-9.
- 93- Satoh, H, Nguyen, MT, Miles, PD, ve ark. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest* 2004; 114:224-31.
- 94- Asilmaz E, Cohen P, Miyazaki M, ve ark. Site and mechanism of leptin action in a rodent form of congenital lipodystrophy. *J Clin Invest* 2004; 113:414-24.
- 95- Crespo J, Rivero M, Fabrega E, ve ark. Plasma leptin and TNF-alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. *Dig Dis Sci* 2002; 47:1604-10.
- 96- Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, ve ark. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48:206-11.
- 97- Neuschwander-Tetri BA, Cadwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of a AASLD single topic conference. *Hepatology*, 2003;37:1202-19.
- 98- Mofrad P, Contos MJ, Haque M, ve ark. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37:1286-92.
- 99- Angulo P, Keach JC, Batts KP, ve ark. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356-62.
- 100- Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, ve ark. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288:462-8.

- 101- Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:539-43.
- 102- Kelleher TB, Afdhal N. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Clin Liver Dis* 2005; 9:667-83.
- 103- Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, ve ark. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16:421-7.
- 104- McCullough AJ. Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:17-29.
- 105- Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steato-hepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330:326-35.
- 106- Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1316-20.
- 107- Gronbaek K, Christensen RB, Hamilton-Dutoit S, ve ark. Interobserver variation in interpretation of serial liver biopsies from patients chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002; 9:443-9.
- 108- Kelleher TB, Afdhal N. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Clin Liver Dis* 2005; 9:667-83.
- 109- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, ve ark. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865-73.
- 110- Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, ve ark. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53:750-5.
- 111- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, ve ark. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865-73.

- 112- Ong J, Pitts A, Younossi Z. Increased overall mortality and liver-related mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49:608–12.
- 113- Sanyal AJ. Insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis: Fat or fiction? *Am J Gastroenterol* 2001; 96:274-6.
- 114- Magalotti D, Marchesini G, Ramilli S, ve ark. Splanchnic haemodynamics in non-alcoholic fatty liver disease: effect of a dietary/pharmacological treatment. A pilot study. *Dig Liver Dis* 2004; 36:406-11.
- 115- Nair S, Diehl AM, Wiseman M, ve ark. Metformin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:23-8.
- 116- Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Ve ark. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:871-9.
- 117- Roberts EA. Steatohepatitis in children. *Best Pract Clin Gastroenterol* 2002; 16:749-65.
- 118- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346:1221- 31.
- 119- Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine/adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006 ; 131:934-45.
- 120- Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, ve ark. Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol*. 2004; 23:131-4.
- 121- Kiyici M, Gulten M, Gurel S, ve ark. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2003; 17:713-8.
- 122- Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis*. 2004; 174:193-6.

- 123- Gung G, Viola L, Thome M, ve ark. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997; 326-87.
- 124- Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000; 136:734-8.
- 125- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, ve ark. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-9.
- 126- Nitecki J, Jackson FW, Alton M, ve ark. Effect of phlebotomy on nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000; 188:A147.
- 127- Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, ve ark. Venesection therapy of insulin resistance associated hepatic iron overload. *J Hepatol* 2001; 35:344-9.
- 128- Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, ve ark. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002; 33:1098-104.
- 129- Ong J, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation: a case of nurture and nature. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:621-3.
- 130- Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants: How do we know that they are working? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1995;(35): 21-29
- 131- Karafakoğlu YS. Tütün çalışanlarında oksidan - antioksidan durum. *The Medical Journal of Kocatepe*.2004; 5: 7-10. Freeman BA, Crapo JD. Biology of Disease Free Radicals and Tissue Injury. *Lab. Invest.*, 1982; 4: 412-426.
- 132- Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayıroğlu F, Gültekin F. Blood lipoperoxidation and antioxidant enzymes in healthy individuals: relation to age, sex, exercise, air pollution and life habits. *J. Environ. Sci. Health*, 1997; 32: 2101-2109.

- 133- Kargın F, Fidancı U R. Serbest oksijen radikalleri ve oksidatif hasar. Türk Vet. Hek. Derg.1997; 9: (2) 26–28.
- 134- Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. Baskı, Mimoza Yayınları, Konya., 1995,3:124-134
- 135- Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie. Pesticides and oxidative stres: a review. Med. Sci. Monit., 2004; 10: 141-147
- 136- Wang,L.H., Wu, S.H., Hou, L.A., Ma, H., Tsai, L.Y. Superoxide anion radical,lipid peroxides and antioxidant status in the blood of patients with breast cancer.Clinica Chimica Acta, 2005; 25:175-181
- 137- Halliwell B., Packer L., Cadenas E. Handbook of Antioxidants. Taylor and Francis Groups. 2002; 9–10.
- 138- Kılınç K., Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Temel Tıptan Kliniği. Hacettepe Tıp Derg., 2002; 33(2):110-118.
- 139- Karabulut Bay A. Hepatit B'li hastalarda eritrosit ve lenfosit antioksidan enzimler, nitrik oksit düzeyleri ve plazma stokinleri. Doktora Tezi, Malatya. 2001
- 140- Yanbeyi, S. Aspirin ve Antioksidant Buthylated Hydroxyanisole'ün Tavşanlarda Eritrosit Total Katalaz, Süperoksit Dismutaz ve Glutasyon Peroksidaz Aktiviteleri Üzerine Etkileri. Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Samsun, 1999
- 141- Fırat, S. Kobaylarda Radyasyonla Oluşan Akciğer Hasarında Doku Glutasyon, Glutasyon Peroksidaz, Glutasyon- S-Transferaz Düzeyleri ve N-Asetil Sistein'in Bu Sistem Üzerindeki Etkisi. Gazi Üni. Tıp Fak. Biyokimya A.B.Dalı, Uzm. Tezi, Ankara, 1997;

- 142- Wheeler, C. R. and Salzman, J. A., Automated Assays for Superoxide Dismutase, Catalase, Glutathione Peroxidase and Glutathione Reductase Activity. *Analytical Biochemistry*, 1990; 184:193-199
- 143- Southorn P, Powis G. Free radical in medecine I. Chemical nature and bidogical reactions. *J. Mayo Clin. Proc.* 1988; 63 (3): 381 – 8.
- 144- Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem* ,1995; 41(12):1819-28.
- 145- Tekkes, Y. Streptozotisin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve e vitamininin dokularda lipit peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş, 2006
- 146- Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids I, and The Oxidative Strees Study Graup: Oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease. *J. Respir Crit Care Med.* 1997; 156(26): 341–347.
- 147- Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J. Biochem* 1992; 286(35): 607-11.
- 148- Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26(4): 351-7.
- 149- Halliwell, B., Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet.*, 1994; 344(8924):721-4.
- 150- Burçak, G. Andican, G., Oxidative DNA damage and aging. *Cerrahpaşa J Med*, 2004; 35: 159–169.

- 151- Robertson, R. P. Harmon, J. Tran, P. O., Tanaka, Y. ve Takahashi, H., Glucose Toxicity in Cell: Type II Diabetes, Good Radicals Gone Bad, and The Glutathione Connection. Diabetes, 2003; 52:581-587.
- 152- Halliwell, B., Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? Lancet., 1994; 344(8924):721-4.
- 153- BEKEREÇOĞLU, M., UĞRA, S., DİLEK, ON, TERCAN, M., ÖZYAZGAN,, (1998). Serbest Radikaller. Sendrom;10(3):85-94.
- 154- SEVEN, A., İNCİ F., CİVELEK S., BURÇAK G., İNCİ E., KORKUT, N. (1998). Larenks Kanseri olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Stat, Göstergelerinin Dokuda incelenmesi. Türk ORAL Arşivi; 36:33-36. 186.
- 155- YALÇIN, A.S. (1998). Antioksidanlar. Klinik Gelişimi II ;342-346
- 156- NOTARJAN, D. (1994). Oxidants and signal transduction in vascular endothelium. J Clin Med;125:26-37.
- 157- ANDERSON, ME., MEISTER, A. (1989). Glutathione moesters. J. Anal. Biochem.183:16-20
- 158- JOHNSON, N.W. (1991). Crevicular Fluid-Based Diagnostic Test. Cur. Opin. Dent. 1:52-65.
- 159- BURTON, G., TRABER, M. (1989). Antioxidants action of carotenoids. J Nutr;119: 109-111
- 160- MURRAY, RK., GRANNER, DK., MAYES, PA., RODWELL, VW. (1991). Harpers biochemistry. 2nd edition.
- 161- HALLIWEL, B. (1991). Reactive Oxygen Species in Living Systems: Biochemistry and Role in Human Disease. Am J Med;91:14-22.

- 162- HATA, T., HASHIMOTO, M., MANABE, A., AOKI, S., IIDA, K., MASUMURA, S. (1998). Maternal and fetal nitric oxide synthesis is decreased in pregnancies with small for gestational age infants. *Hum Reprod*;13:1070- 1073.
- 163- GHISELLI, A., SERAFINI, M., NATELLA, F. (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*; 29(11): 1106-14.
- 164- EREL, O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*; 37(2): 112-9.
- 165- HARMA, M., EREL, O. (2005). Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 192(2): 656-57.
- 166- Krautbauer S, Eisinger K, Lupke M, Wanninger J, Ruemmele P, Hader Y, Weiss TS, Buechler C. *Exp Mol Pathol*. 2013 Dec;95(3):330-5.
- 167- Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of Non-alcoholic Steatohepatitis: Human Data. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 75-104.
- 168- Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 59-69
- 169- Kalousová M, Zima T, Tesar V, et al. New markers of advanced damage caused by oxidative and carbonyl stress. *Sb Lek* 2001; 102: 465-72
- 170- KUMAWAT, M., SINGH, N., SINGH, S. (2005). Status of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus with neuropathy. *Annals of Neurosciences*, Volume 12, Issue 3.
- 171- Lau K, Lorbeer R, Haring R, Schmidt CO, Wallaschofski H, Nauck M, et al. The association between fatty liver disease and blood pressure in a population-based prospective longitudinal study. *J Hypertens*. 2010;28:1829–1835

- 172- Cassidy S, Hallsworth K, Thoma C, MacGowan GA, Hollingsworth KG, Day CP, et al. Cardiac structure and function are altered in type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease and associate with glycemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:23
- 173- Park KS, Jang BK, Kwon KM, et al. Antioxidant status in nonalcoholic steatohepatitis. *Korean J Hepatol* 2005; 11: 135-43.
- 174- Chitapanarux T, Tienboon P, Pojchamanwiputh S, et al. Openlabeled pilot study of cysteine-rich whey protein isolate supplementation for nonalcoholic steatohepatitis. *JGHF* 2009; 24; 1045-50.
- 175- Horoz M, Bölükbaş C, Bölükbaş F, et al. Measurment of the total antioxidant response using a novel automated method in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterology* 2005; 5: 35.
- 176- Mevlut Başkol , Kıymet Dolgun Seçkin , Gülden Başkol Advanced oxidation protein products, total thiol levels and total oxidant/antioxidant status in patients with nash *Turk J Gastroenterol* 2014; 25 (Suppl.-1): 32-7
- 177- Federico A, Conti V, Russomanno G, Dallio M, Masarone M, Stiuso P, Tuccillo C, Caraglia M, Manzo V, Persico M, Filippelli A, Loguercio C. A Long-term Treatment with Silybin in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis Stimulates Catalase Activity in Human Endothelial Cells In Vivo. 2017 Jul-Aug;31(4):609-618
- 178- Krautbauer S, Eisinger K, Lupke M, Wanninger J, Ruemmele P, Hader Y, Weiss TS, Buechler C *Exp Mol Pathol*. 2013 Dec;95(3):330-5
- 179- Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quiñones L, Varela N, Contreras J, Lazarte R, Csendes A, Rojas J, Maluenda F, Burdiles P, Diaz JC, Smok G, Thielemann L, Poniachik J. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Mar;106(3):261-8

- 180- Kučera O, Endlicher R, Roušar T, Lotková H, Garnol T, Drahota Z, Cervinková Z. The effect of tert-butyl hydroperoxide-induced oxidative stress on lean and steatotic rat hepatocytes in vitro. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:752506
- 181- Giovanni Musso, Roberto Gambino, Franco De Michieli, Giampaolo Biroli, Emanuela Fagà, Gianfranco Pagano & Maurizio Cassader (2008) Association of liver disease with postprandial large intestinal triglyceride-rich lipoprotein accumulation and pro/antioxidant imbalance in normolipidemic non-alcoholic steatohepatitis, *Annals of Medicine*, 40:5, 383-394

