

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**KRİPTOJENİK SİROZLU HASTALARIN, AÇIKLANAMAYAN KCFT YÜKSEKLİĞİ OLAN HASTALARIN VE HEPATOSTEATOZLU BİREYLERİN LİZOZOMAL ASİT LİPAZ EKSİKLİĞİ YÖNÜNDEN ARAŞTIRILMASI**

**DR. ÖZLEM KAÇAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA 2017**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRİPTOJENİK SİROZLU HASTALARIN, AÇIKLANAMAYAN KCFT  
YÜKSEKLİĞİ OLAN HASTLARIN VE HEPATOSTEATOZLU BİREYLERİN  
LİZOZOMAL ASİT LİPAZ EKSİKLİĞİ YÖNÜNDEN ARAŞTIRILMASI**

**DR. ÖZLEM KAÇAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. HÜSEYİN ATASEVEN**

**KONYA 2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitiminin sürecinde, eğitime büyük katkıları olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hüseyin Ataseven'e ; çalışmamın spesifik testlerinin yapılması ve değerlendirilmesi esnasında desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan sayın Uzm. Dr. Merve Sibel Güngören'e; uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan araştırma görevlisi, hemşire, personel, sekreter arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde desteklerini sürekli yanımda hissettiğim çok kıymetli ailem; annem Fatma Vatan, babam Durmuş Vatan ve kardeşim Levent Vatan'a; varlıkları ve sevgileri ile hayatımı aydınlatan sevgili eşim Dr. Halil İbrahim Kaçar ve canım kızım Meryem Kaçar'a en içten teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Özlem KAÇAR

## ÖZET

**Kaçar Ö. Kriptojenik Sirozlu Hastaların, Açıklanamayan Kcft Yüksekliği Olan Hastaların ve Hepatosteatozlu Bireylerin Lizozomal Asit Lipaz Eksikliği Yönünden Araştırılması, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya, 2017**

**AMAÇ:** Sebebi bilinmeyen siroz hastaları; non-diyabetik non-obez karaciğer yağlaması tespit edilen hastalar ve açıklanamayan KCFT yüksekliği olan hastaların genel özelliklerini değerlendirmek ve hastalık etyolojisinde yer alabilecek etmenlerden lizozomal lipaz eksikliğinin araştırılmasını amaçladık.

**YÖNTEM:** N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi Gastroentroloji ve Hepatoloji Polikliniği'ne başvuran; 66'sı kriptojenik karaciğer sirozlu, 23'ü KCFT yüksekliği olan ve 11'i hepatosteatoz tespit edilen toplam 100 hastada hastada lizozomal asit lipaz aktivitesi bakılması ve etiyolojiye yönelik tetkiklerin ve skorlamaların değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışma 01.10.2016-01.10.2017 tarihleri arasında yapılmış olup çalışmada hastaların yapılan kan tetkiklerine ve alınan kan örneğinde lizozomal asit lipaz eksikliğine yönelik değerlendirmelere yer verilmiştir.

**BULGULAR:** Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması 53,20(±17,84) idi. Yaş ortalaması 59,91(±14,64) olan siroz grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Vücut kitle indeksleri arasında siroz, KCFT yüksekliği ve steatoz hastaları arasında anlamlı farklılık yok idi. Laboratuvar değerlerinden lipit paneline bakıldığında siroz grubunda total kolesterol anlamlı olarak daha düşük, HDL değeri açıklanamayan KCFT yüksekliği grubunda daha yüksek, trigliserid ise steatoz grubunda daha yüksek saptandı. LDL değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Siroz hastalarının 20 'si (%30,3) Child A, 33'ü (%50) Child B ve 13'ü (%19,7) Child C grubunda idi. Lizozomal asit lipaz eksikliği bir hastada tespit edildi. Bu hasta kriptojenik siroz grubunda, 51 yaşında idi. Ek hastalığı yok idi. 120 aydır kriptojenik siroz tanısı mevcuttu.

**SONUÇ:** Kolesterol ester depo hastalığı, lizozomal asit lipaz eksikliği nedeni ile ortaya çıkan; genel popülasyonda sıklığı az olsa da çalışmamızdaki gibi spesifik hasta gruplarında araştırıldığında daha sık karşımıza çıkacağı düşünülmektedir. Özellikle kriptojenik karaciğer sirozu hastalarında etiyolojiye yönelik araştırmalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar kelimeler** : kriptojenik siroz, hepatosteatoz, kolesterodepo hastalığı, lizozomal asit lipaz



## ABSTRACT

**Kaçar. Ö. Investigation of Lysosomal Acid Lipase Deficiency in Patients with Cryptogenic Cirrhosis, Unexplained High Liver Function Test Patients and Hepatosteatosi Individuals. Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Master Thesis. Konya, 2017**

**OBJECTIVE:** We aimed to evaluate the general characteristics of cryptogenic cirrhosis patients, non-obese non-diabetic hepatosteatosi patients and unexplained high liver function test patients also we aimed to investigate the lysosomal lipase deficiency from factors that may be involved in disease etiology

**METHOD:** 100 patients who applied to the gastroenterology and hepatology polyclinics between 01.10.2016 - 01.10.2017 were included to research. It was planned to evaluate the lysosomal acid lipase activity in the patients and to evaluate the test results and scoring.

**RESULTS:** The mean age of the patients participating in the study was 53.20 years ( $\pm 17.84$ ). The mean age was found to be significantly higher in the cirrhosis group ( $59.91 \pm 14.64$ ). There was no significant difference at the body mass indexes between cirrhosis patients and high liver function tests patients and the steatosi patients. The total cholesterol was significantly lower in the cirrhosis group, the HDL value was higher in the unexplained high liver function test group and the triglyceride was higher in the steatosi group. There was no significant difference between the groups in terms of LDL value. 20 (30.3%) of the cirrhotic patients were in child A, 33 (50%) were in child B and 13 (19.7%) were in child C group. Lysosomal acid lipase deficiency was detected in one patient. This patient was in the cryptogenic cirrhosis group and he was 51 years old. . He had cryptogenic cirrhosis for 120 months.

**CONCLUSION:** Cholesterol ester storage disease is caused by deficiency of lysosomal acid lipase enzyme. Although it is low in the general population, it is thought to be more frequently encountered when investigated in specific patient groups as in our study. Lysosomal acid lipase deficiency should be considered in etiologic studies, especially in patients with cryptogenic liver cirrhosis.

**Key words:** cryptogenic cirrhosis, hepatosteatorosis, cholesterol ester storage disease, lysosomal acid lipase



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
TABLolar .....	xi
ŞEKİLLER .....	Xii
KISALTMALAR .....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. KARACİĞERİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ.....	3
2.2. KARACİĞER HASTALIKLARI .....	3
2.3. KARACİĞER TESTLERİ VE YÜKSEKLİĞİ.....	4
2.3.1. Karaciğer Transaminazlarını Arttıran Nedenler.....	6
2.4. KARACİĞER SİROZU .....	10
2.4.1. Karaciğer Sirozu Etiyolojisi.....	10
2.4.2. Kriptojenik Karaciğer Sirozu .....	12
2.4.3. Karaciğer Sirozu Patofizyolojisi.....	13
2.4.4. Karaciğer Sirozunda Patolojik Bulgular.....	13
2.4.5. Karaciğer Sirozunda Tanı.....	14
2.4.6. Karaciğer Sirozunda Hastalık Seyri.....	15
2.4.7.Karaciğer Sirozunda Prognozu Belirlemek İçin Kullanılan Sınıflamalar.....	16
2.4.8. Karaciğer Sirozunda Komplikasyonlar.....	17
2.5.YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI.....	18
2.5.1. Karaciğer Lipit Metabolizması.....	18
2.5.2. Karaciğer Steatozunun Fizyopatolojisi Ve Kliniği.....	20
2.6. KOLESTEROL ESTER DEPO HASTALIĞI.....	22

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1. Lizozomal Asit Lipaz Aktivitesi Tayini Yöntemi</b> .....	<b>26</b>
<b>3.2. İstatistiksel Analiz</b> .....	<b>27</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>28</b>
<b>4.1 Demografik Özellikler</b> .....	<b>28</b>
<b>4.2. Klinik Özellikler</b> .....	<b>28</b>
<b>4.3. Laboratuvar</b> .....	<b>30</b>
<b>4.4. Görüntüleme</b> .....	<b>32</b>
<b>4.5. Steatoz Hastaları Bulguları</b> .....	<b>33</b>
<b>4.6. Siroz Hastaları Bulguları</b> .....	<b>34</b>
<b>4.7. Lizozmal Asit Lipaz Düzeyi</b> .....	<b>36</b>
<b>4.8. Lal Eksikliği Saptanan Hastaların Bulguları</b> .....	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>39</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>44</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>45</b>

## TABLÖLAR

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo-1.</b> Ülkemizde Karaciğer Sirozunun Nedenleri.....	<b>10</b>
<b>Tablo-2.</b> Karaciğer Sirozu Etiyolojisi.....	<b>11</b>
<b>Tablo-3.</b> Child Skorlaması.....	<b>17</b>
<b>Tablo-4.</b> Karaciğer Sirozunda Görülen Komplikasyonlar.....	<b>18</b>
<b>Tablo-5.</b> Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	<b>28</b>
<b>Tablo-6.</b> Ek Hastalık Varlığı.....	<b>29</b>
<b>Tablo-7.</b> Kullanılan İlaçlar .....	<b>30</b>
<b>Tablo-8.</b> Başvuru Şikayetleri .....	<b>30</b>
<b>Tablo-9.</b> Laboratuvar Değerleri Ortalamaları .....	<b>31</b>
<b>Tablo-10.</b> Alt Gruplara Göre Laboratuvar Değerleri Ortalamaları .....	<b>32</b>
<b>Tablo-11.</b> Ultrasonografi Bulguları.....	<b>33</b>
<b>Tablo-12.</b> Siroz Hastalarının Child Kategorileri.....	<b>35</b>
<b>Tablo-13.</b> Child Skorlaması Ve Yaş Dağılımı .....	<b>35</b>
<b>Tablo-14.</b> Child Kategorileri Ve Laboratuvar değerleri.....	<b>36</b>
<b>Tablo-15.</b> Alt Gruplara Göre LAL Enzim Düzeyleri .....	<b>37</b>

## ŞEKİLLER

Sayfa

**Şekil-1.** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Klinik Spektrumu..... 19



## KISALTMALAR

- A1AT:** Alfa 1 Antitripsin Eksikliği  
**ALP:** Alkalen Fosfataz  
**ALT:** Alanin Aminotransferaz  
**AST:** Aspartat Aminotransferaz  
**BT:** Bilgisayarlı Tomografi  
**DBS:** Dried Blood Spot  
**DM:** Diyabetes Mellitus  
**DNA:** Deoksiribonükleik Asit  
**GGT:** Gama Glutamil Transferaz  
**GIS:** Gastrointestinal Sistem  
**HAV:** Hepatit A Virüsü  
**HBV:** Hepatit B Virüsü  
**HCC:** Hepatoselüler Karsinoma  
**HDV:** Hepatit D Virüsü  
**HEV:** Hepatit E Virüsü  
**INR:** Internional Normalized Ratio  
**KCFT:** Karaciğer Fonksiyon Testleri  
**KEDH:** Kolesterol Ester Depo Hastalığı  
**LAL:** Lizozomal Asit Lipaz  
**LDL:** Low Dansity Lipoprotein  
**MELD:** Model For End Stage Liver Disease  
**MRI:** Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**NASH:** Non-Alkolik Steatohepatit  
**PBS:** Primer Biliyer Siroz  
**PSK:** Primer Sklerozan Kolanjit  
**TSH:** Tirotropin Sitümulan Hormon

**UDKA:** Ursodeoksikolik Asit

**USG:** Ultrasonografi

**VLDL:** Very Low Dansity Lipoprotein

**VKI:** Vücut Kitle İndeksi



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, vücutta önemli fonksiyonları olan bir organ olup, birçok etiyolojik faktör nedeniyle karaciğerde farklı hastalık oluşumları belirlenmiştir. Karaciğerin başlıca fonksiyonları arasında karbonhidrat yağ ve pottein metabolizmasında görev almak, albumin pıhtılaşma faktörleri sentezinde, safra sekresyonunda bulunmak, bilirubin ekskresyonu, ilaç detoksifikasyonu sayılabilir.

Karaciğer yağlanması, toplumda en sık görülen karaciğer bozukluklarından olup en sık diyabet ve obezite ile ilişkilendirilmektedir. Karaciğer enzim yüksekliği sık saptanan bir laboratuvar bulgusu olmakla beraber her zaman karaciğer hastalığı göstergesi olmayıp, karaciğerle ilişkili aminotransferaz yüksekliklerinde etyolojik nedenler alkol tüketimi, kronik hepatitler, hepatotoksik ilaç kullanımı, karaciğer yağlanması olabilmektedir. karaciğer sirozu da önemli morbidite ve mortalitesi nedeni ile önemli karaciğer hastalıklarındandır. viral hepatitler, alkol, otoimmün hepatitler siroz nedenlerinden olabilmekle beraber önemli bir grup siroz hastasında etiyoloji belirlenememekte ve kriptojenik siroz olarak değerlendirilmektedir.

Kolesterol ester depo hastalığı; otozomal resesif geçiş gösteren, lizozomal asit lipaz geninde mutasyonun sebep olduğu lizozomal asit lipaz aktivitesinde azalmaya neden olan bir hastalıktır. Sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışma ile, tüm lizozomal asit lipaz a mutasyonuna sahip bireylerde, heterozigot kolesterol ester depo gen mutasyonunun 1/100 , LAL eksikliği olan hasta popülasyonun ise 1/40000 olduğu saptanmıştır

Kolesterol ester depo hastalığı LAL eksikliğine bağlı olup birçok organda kolesterol ester birikimi ile giden, nadir görülen ancak çoğunlukla tanı konmayan ya da yanlış tanı konan bir hastalıktır. Klinik belirtileri yenidoğan döneminden erişkin yaş grubuna kadar çeşitli dönemlerde ortaya çıkabilmektedir. Non alkolik steatohepatit, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ya da kriptojenik karaciğer sirozu hastalıkları ile sıklıkla karışabilmektedir.

Dislipidemi; plazmadaki lipitlerin sayısal olarak normal aralık dışında veya işlevsel olarak bozuk olmasıdır. Dislipidemi, LAL eksikliğinin sık bir bulgusu olup ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve erken mortaliteye neden olabilmektedir. İlerleyici karaciğer hastalığı, LAL eksikliğinin diğer önemli bir özelliği olup hastalar

sıklıkla hepatomegali, transaminaz yüksekliği ve/veya mikroveziküler hepatosteatoz ile presente olabilmektedir.

LAL eksikliğine yönelik dried blood test (özel filtre kağıdına alınan kan numuneleri aracılığı ile bakılan) ile hastalıkta tanıya gidilebilmekte yada ekatre edilebilmektedir. KEDH tanısı ayrıca, LIPA genindeki mutasyonların gösterilmesi ile konur. Biyopsi ve radyolojik bulgular diagnostik değildir ancak LAL şüphesi oluşmasında yardımcı olur.

Biz de bu çalışmamızda, Türkiye'de henüz tanı almamış, sıklığı tanısından daha çok olduğu düşünölen lizozomal lipaz eksikliğine bağlı kolesterol ester depo hastalığını; risk grubunda araştırmayı planladık



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 KARACİĞERİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ**

Karaciğer; 1200-1500 gram ağırlığıyla vücut ağırlığının 1/50 sini oluşturan ve organizmanın birçok önemli fizyolojik/biyokimyasal fonksiyonlarının gerçekleştiği organdır.

Karaciğerin vücudun hemen bütün sistemleriyle ilişkisi olup, son derece karmaşık ve önemli fonksiyonları vardır (1). Fonksiyonları arasında, vücudun ihtiyaç duyduğu besin maddelerini (çeşitli proteinler, glukoz, vitaminler ve yağlar) metabolize etmek, safra üretimi (safra, yağların ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi), lenf üretimi, plazma proteinlerinin sentezi, keton bileşiklerinin yapımı, alkol, amonyak, nikotin, çeşitli tipteki ilaçlar ve sindirim sonucu ortaya çıkan zararlı toksinlerin zararsız hale çevirimi (detoksifikasyon), gastrointestinal sistemden kaynaklanan bakterilerin filtre edilmesi, üre yapımı, bazı hormonların inaktivasyonu, dalakla birlikte yaşlı eritrositlerin dolaşımdan alınması ve demir içeriklerinin kemik iliğine yönlendirilmesi yer almaktadır.

### **2.2 KARACİĞER HASTALIKLARI**

Bugüne kadar çok sayıda karaciğer hastalığı tanımlanmıştır. Bunlar arasında Alfa-1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit, biliyer atrezi, kronik hepatit, karaciğer Kanseri, siroz, kistik karaciğer hastalıkları, galaktozemi, karaciğer yağlanması, Gilbert sendromu, hemokromatozis, primer biliyer siroz, Reye sendromu, tip 1 Glikojen depo hastalığı, tirozinemi, wilson hastalığı sayılabilir.

Karaciğer hastalıklarına yol açan etkenler arasında viral enfeksiyonlar, ilaçlar, toksinler, safra yolları lezyonları, metabolizma bozuklukları, hipoksi ve tümörler yer almaktadır.

Karaciğer ayrıca, hemen her karsinomanın metastaz yapabildiği bir organdır; bu nedenle, metastatik karaciğer tümörleri, primer karaciğer tümörlerinden daha sık görülmektedir.

## 2.3 KARACİĞER TESTLERİ VE YÜKSEKLİĞİ

Karaciğer ile ilgili testler başlıca üç ana kategoriye ayrılmaktadır: bunlar karaciğer hasarını, karaciğerin fonksiyonel durumunu ve karaciğer hastalığının etiyojisini saptamaya yönelik testlerdir. Karaciğer testleri denilince alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin, albumin ve total protein akla gelir

Klinik biyokimyada 1950 yıllarında kullanılmaya başlanmış olan enzim testleri bundan sonra büyük bir hızla gelişmiştir. Bunlardan klinik önemi olan ve yaygın bir diagnostik kullanımı bulunan iki enzim; ALT ve AST' dir. Serum aminotransferazları,  $\alpha$ -aminoasitlerin  $\alpha$ -keto asitlere dönüşümünü gerçekleştiren enzimlerdir. Serumda her iki aminotransferaz da normalde düşük konsantrasyonlarda bulunur (30-40 U/L). Hepatosit yıkımının artması ile artan permeabilite sonucu bu enzimler hücre zarı dışına çıkar ve serum düzeyleri yükselir. Aminotransferazlar organizmada plazma gibi dağılım göstererek interstisyel sıvılara geçer. Her ikisi de karaciğer sinüzoidal hücreleri ve diğer retiküloendotelyal hücrelerce katabolize edilir. Bu nedenle biliyer ve üriner yol ile AST ve ALT 'nin atılımı söz konusu değildir (2).

Birçok çalışmada ALT 'nin erkeklerde normal olarak daha yüksek olduğu ve vücut kitle indeksi ve yaş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İlk kez 1955 yılında de Ritis ve arkadaşları viral hepatitlerde AST yüksekliğine dikkat çekmişlerdir. Daha sonra Wroblewski ve Ladue diğer birçok karaciğer hastalığında da bu enzimin yüksek olduğunu saptamışlar. Sonraki çalışmalarda da AST yüksekliği ile birlikte ALT yüksekliği de saptanmış bu enzimlerin karaciğer hücre hasarının göstergeleri olduğu düşünülmüştür. Ancak bu enzim testlerindeki yükseklik, birçok karaciğer hastalığında mevcut olup hastalıkların ayırıcı tanısında sınırlı bir değere sahiptir.

AST vücutta yaygın olarak sırasıyla kalp, karaciğer, iskelet kası, böbrek, pankreas, dalak, akciğer, eritrosit ve serumda azalan miktarlarda bulunmaktadır. ALT ise karaciğerde daha fazla bulunurken böbrek, kalp, iskelet kası, pankreas, dalak, akciğer, eritrosit ve serumda ise daha az oranlarda bulunmaktadır. AST başlıca; miyokart enfarktüsü, karaciğer ve kemik hastalıklarının tanısında kullanılır ve organ

spesifik bir enzim değildir. Tüm hayvanlarda yumuşak doku nekrozunun spesifik olmayan indikatörüdür.

AST ve ALT' nin serumdaki yükselmiş aktiviteleri genellikle klinik pratikte ve sağlık taramalarında karaciğer hastalıklarının belirteci olarak kullanılır. Bu bozukluklar yüksek alkol alımı ve hepatit virüsü enfeksiyonu olmadan rastlanan, non-alkolik karaciğer yağlanması tanımıyla önemlidir.

Serum aminotransferaz düzeylerindeki artışlar hepatosit hasarının en hassas göstergeleri olup hepatosellüler hastalıkların ortaya çıkarılmasında önemli testlerdir. Her iki enzim de intrasellüler enzimler olup oldukça yüksek miktarlarda hepatositlerde bulunmaktadır. Bu nedenle serum düzeylerindeki artış, karaciğer hücre hasarına işaret etmektedir.

Pek spesifik olmayan karaciğer hastalıklarında transaminaz değerlerinde 300 U/L'ye kadar yükselmesi görülebilir. Eğer transaminazlar 1000 U/L 'yi aşarsa ciddi karaciğer hasarı anlamına gelmektedir. Genellikle akut viral hepatitler, iskemik karaciğer hastalıkları, toksik ve ilaca bağlı karaciğer hastalıklarında böylesine yüksek transaminaz değerlerine rastlanabilir.

AST ve ALT yükselme şekilleri farklı karaciğer hastalıklarında değişik özellikler gösterebilir. Örneğin çoğu karaciğer hastalıklarında ALT, AST'den daha yüksektir. Bir kronik karaciğer hastalığında AST/ALT oranı 1'i geçiyorsa olayın siroza ilerlediği düşünülebilir. Alkolik hepatitlerde AST/ALT oranı 2, hatta 3'ü geçer, AST nadiren 300 U/L' den yüksektir, ALT normale yakın bulunur. Tıkanma sarılıklarında genellikle transaminazlar çok yüksek değerlere çıkmaz. Bunun en önemli istisnası koledok taşı ile ani obstrüksiyon meydana gelmesidir. Böyle bir durumda bir gün içinde enzimler 1000'i aşmakta ve yine 1-2 günde beklenen seviyelere inmektedir (3).

Aminotransferaz yükselmeleri ile ilgili bilinmesi gereken bir başka şey de fulminan hepatik yetmezlikteki transaminaz düzeyinin gidişidir. Bu hastalıkta yükseldikten sonra birden azalma eğilimine giren ALT, AST düzeylerinin hastalığın iyileşeceğini değil kötü prognozu gösterdiğinin bilinmesi gerekir. Son olarak akılda tutulması gereken diğer nokta da son dönem böbrek hastalarında transaminaz düzeylerinin olması gerekenden daha düşük olduğudur (4).

Yakın zamanda karaciğer dışı neden olarak çöliak hastalığının da kronik aminotransferaz yükselmesine yol açtığı bildirilmiştir.

### 2.3.1. KARACİĞER TRANSAMİNAZLARINI ARTTIRAN NEDENLER

#### I. Enfeksiyonlar:

##### Viral Hepatitler :

Akut viral hepatit, başlıca karaciğeri etkileyen sistemik bir hastalıktır. Akut viral hepatitlerde en sık etkenler; hepatit A (HAV), hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), hepatit D (HDV) ve hepatit E (HEV) virüsleridir. DNA virüsü olan HBV dışındakilerin hepsi rna virüsüdür. Moleküler ve antijenik açıdan tamamen farklı virüsler olmalarına karşın tümü de benzer klinik tablo meydana getirmektedir. Kronik viral hepatit, virüslere bağlı kronik hepatitlere denir. Bütün kronik hepatitlerin %90' ını teşkil eder. HBV, HDV (delta) ve HCV kronik hepatit yaptığı bilinen başlıca virüslerdir. Kronik viral hepatit sık-yaygın bir hastalık olup, siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi ciddi sonuçlara neden olur (5).

**Bakteriyel Enfeksiyonlar:** Gram (-) ve (+) sepsis, Bakteriyemi, Tifo, Brusellozis, Streptokokkal enfeksiyonlar, Sifiliz, Tüberküloz, Lyme hastalığı, Leptospirosis.

**Viral:** Sitomegalovirus, Epstein-barr, Herpes simpleks, Kızamık, Kızamıkçık, Varicella zoster, Cocksackie virüsü.

**Parazitik:** Entemoeba histolitika, Kist hidatik, Askariasis, Toksokariasis, Fasiola hepatika, Leishmaniasis,

**Fungal:** Kandidiasis, Histoplazmozis, Aspergillozis.

#### II. Otoimmün Hepatitler:

Otoimmün hepatit, kronik iltihabi ve ilerleyici bir karaciğeri hastalığıdır. Başlıca özellikleri; kadınlarda daha sık görülmesi, otoantikörlerin mevcut olması, gama-globulin düzeyleri yüksekliğidir. Coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Kuzey Avrupa ve Amerika'da kronik hepatitlerin %10-20 sini oluştururken Türkiye'de %2 civarındadır. Otoimmün hepatitler immunoserolojik göstergelerin dağılımına göre üçe ayrılır: tip 1 ototimmün hepatit (ana ve/veya sma pozitifliği), tip 2 otoimmün hepatit (anti-İkm1 pozitifliği) ve tip 3 otoimmün hepatittir (anti sla pozitifliği). Otoimmün hepatitlerin %50-70'i genellikle halsizlik, çabuk yorulma ve hafif sarılıkla karakterli belirtilere sahiptir. Sinsi fakat ilerleyici bir tabla söz konusudur. Yaklaşık %25 vaka, akut hepatik atak ile doktora başvurur. Bunlar tıpkı bir akut hepatitdeki gibi genel

semptomların yanı sıra sarılık, hepatomegali bazen splenomegali ve periferik hepatosellüler yetmezlik bulguları ile biyokimyasal incelemelerde aminotransferaz seviyelerinde 10 katı aşan yükseklikler, gama globulin düzeyinde ve eritrosit sedimentasyon hızında yükselme saptanır. Otoimmün hepatit birbirinden farklı 6 klinik tablo halinde karşımıza çıkabilir; asemptomatik (%15-20), akut hepatik atak (%20-30), fulminan karaciğer yetmezliği (<%1), subfulminan karaciğer yetersizliği (<%1), kronik hepatit, karaciğer sirozudur. Otoimmün hepatitin tedavisi immunsupresif ilaçlarla olur .

### **III. Metabolik hastalıklar:**

#### **A. Alfa-1 antitripsin eksikliği**

Alfa-1 antitripsin önemli bir proteaz inhibitörüdür ve plazmada alfa-1 globülün fraksiyonunda bulunur. A1AT eksikliği 800 canlı doğumda bir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu hastalık sırasında proteazlar inhibe edilemediği için alveol duvarı ve hepatosellüler çatıda hasar meydana gelir. Doğumdan sonraki haftalar içinde neonatal hepatit bulguları ile kendini gösterebilir. Hastaların %25' inde belirgin karaciğer hastalığı meydana gelirken, %75' inde sadece karaciğer enzim yüksekliği görülür. Alfa-1 antitripsin eksikliği; asit, ödem, varis gibi portal hipertansiyon bulguları ile ortaya çıkabilir. (6).

#### **B. Hemokromatozis**

Otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır. Bazı HLA molekülleri ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte gastrointestinal demir absorpsiyonunda artış yada hücre içindeki demir transportunda bozukluk sonucu oluşmaktadır. Karaciğer, pankreas, kalp gibi çeşitli organlarda parankimal demir birikimi ile karakterlidir. Demirin parankimal organlarda progresif birikimi ile ortaya çıkan hasar muhtemelen oksidatif stresle oluşur. Ayrıca demirin kendisi nekroinflamasyona yol açmadan direkt olarak fibrozis gelişimini uyarmaktadır.

Klinik bulgular nonspesifiktir. Hasta semptomatik hale geldiğinde ortaya çıkan bulgular genellikle geç evrede görülür. Bronz diabet geç ve sık olmayan bir klasik bulgudur ve %10'dan az görülür. Karın ağrısı %16, eklem ağrıları %11, halsizlik %9 oranında görülür. Erkeklerde impotans %38 hastada görülür. Karaciğer hastalığı bulguları %84, artrit %11 ve %2 diabet tablosu ile hasta hekime başvurulur. Karaciğer genellikle ilk tutulan organdır. En sık karaciğer hastalığı bulgusu hepatomegalidir.

Histolojik olarak karaciğerde inflamasyon ve nekroz yoktur. Mikst tip siroz gelişir. Hepatosellüler kanser %30 oranında gelişebilmektedir.

Laboratuvarda ALT ve AST'de hafif yükseklikler ortaya çıkar. Hastalarda tarama, demir depolarını gösteren serum ferritin, transferin saturasyonu ve serum demiri ile yapılır. Serum demiri, ferritin ve transferin saturasyonu düzeyi yüksektir. Bu hastalarda genetik analiz için C282Y ve H63D mutasyonları araştırılabilir. Bu mutasyonların varlığı tanıyı yüksek oranda kesinleştirir. Hemokromatozis tanısı için karaciğer biyopsisi yapılması gerekli değildir fakat karaciğerdeki siroz, fibrozis ve HCC varlığını göstermede bize önemli bilgiler sağlar. Tarama testi olarak anormal karaciğer enzimleri ve semptomları olan hastalarda veya aile öyküsü olanlarda transferin saturasyonu ve serum ferritin kullanılabilir. Yüksek ferritin düzeyi ve Transferrin saturasyonu > % 45 ise Hemokromatozis tanısını kuvvetle destekler Görüntüleme yöntemleri içinde BT ve MRI orta ve ciddi demir birikimini saptayabilir (7).

### C. Wilson hastalığı

Bakır metabolizmasının otozomal resesif kalıtsal bir hastalığıdır. Diyetteki bakır progresif olarak birikir ve karaciğer, beyin, böbrek, göz ve diğer organlarda toksik etki yapar. İlk olarak karaciğerde birikim ortaya çıkar. Bakırın safraya atılmasında azalma ve hepatik lizozomlarda bakır birikimi vardır. Wilson geni 13. Kromozomun uzun kolunda identifiye edilmiştir. Karaciğer hastalığı bulguları, motor bozukluklar ve psikiyatrik semptomlarla ortaya çıkabilir. Karaciğer hastalığının şiddeti hafif transaminaz yüksekliğinden fulminan hepatite kadar değişebilir. Bulgular genellikle büyük çocuk, adolesan ve genç erişkin dönemde ortaya çıkar.

Klinik olarak açıklanamayan akut ve kronik karaciğer hastalığı, nedeni bilinmeyen nörolojik bulgular, akut hemoliz, psikiyatrik bozukluk, davranış değişikliği gibi durumlarda Wilson hastalığı düşünülmelidir. En iyi tarama testi serum seruloplazmin düzeyidir. Hastaların çoğunda serum seruloplazmin düzeyi düşüktür, fakat normal olması hastalığı ekarte ettirmez. Serum bakır düzeyi normal ya da artmış olabilir. İdrarda bakır düzeyi ise artmıştır. Normalde <40 µg/24 saat olan idrar bakır 100 µg/24 saatten yüksektir ve 1000 µg'a kadar çıkabilir. Şelasyon tedavisi verildikten sonra bakır atılımında artış gözlenmesi tanı için yararlı olabilir. Gözde kayser-fleischer halkası görülebilir. Karaciğer biyopsisinde histopatolojik olarak spesifik bulgular olmamakla beraber doku bakır ağırlığı için çok değerlidir. Karaciğer kuru bakır ağırlığı normalde <10 µg/gr (kuru ağırlık) iken wilson hastalarında 250 µg/gr'ı aşar. Wilson

hastalarının aile bireylerinde hastalığın taranması gereklidir. Bu amaçla serum seruloplazmin ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyi ölçülmelidir

D. Fruktoz- galaktoz metabolizması doğumsal hastalıkları

F. Glikojen depo hastalıkları

G. Aminoasit metabolizmasının doğumsal bozuklukları

H. Lipit metabolizmasının doğumsal bozuklukları

Wolman hastalığı

Kolesterol ester depo hastalığı

I. Safra asit metabolizmasının doğumsal bozuklukları sentez bozukluğu

Safra asit sentez bozukluğu

Safra asit taşınma bozuklukları (Byler ve Alagille sendromu)

J. Kistik fibrozis

#### **IV. Toksik nedenler:**

A. İlaçlar

- Hepatotoksisite yolu ile

- Metabolik idiyosenkrazi ile

- Hipersensitivite yolu ile

B. Diğer maddeler: alkol, mantar entoksikasyonu, ağır metaller.

#### **V. Sistemik hastalıklar:**

- Kalp hastalıkları

-Hematolojik hastalıklar

.-Kollajen doku hastalıkları

- Endokrin hastalıklar

- Nöromusküler hastalıklar

- Amiloidozis

- Gastrointestinal hastalıklar

## VI. Malign hastalıklar

## VII. Alkolik karaciğer hastalığı

## VIII. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

### 2.4. KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu; karaciğerin diffüz fibrozisi ve normal karaciğer dokusunun anormal nodlüler yapıya dönüşmesiyle seyreden, karaciğer fonksiyonlarının kaybı ile sonuçlanan ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık ileri aşamalarında çoğunlukla irrevesibl seyreder, tek tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur. Ancak özellikler erken safhalarda altta yatan etiyolojik nedene göre geri dönüşü olabilmektedir. Siroz hastalığının birçok komplikasyonları olup hayat beklentisinin kısılmasına sebep olabilmektedir.

Karaciğer sirozu dünyanın pek çok ülkesinde önemli bir mortalite nedenidir. ABD’de yapılan çalışmada 1996 yılında en sık ölüm nedenleri arasında 10. Sıradadır (8)

#### 2.4.1 KARACİĞER SİROZU ETİYOLOJİSİ

Karaciğer sirozu pek çok kronik aktif karaciğer hastalığının son evresidir. . Başlıca iki neden kronikleşen viral hepatitler ve alkoldür. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımınıdır. Uzakdoğu, orta-doğu ve ülkemizde ise başlıca neden kronik viral hepatitlerdir (Tablo-1)

**Tablo-1:** Ülkemizde karaciğer sirozunun nedenleri

Siroz nedeni	Görülme oranı
Viral hepatitler (B, C, delta)	% 60
Alkol	% 11
Alkol+viral hepatit	% 4
Diğer nedenler	% 9
Kriptojenik	% 16

Karaciğer sirozu etiyojisinde rol alan hastalıklar Tablo-2' de belirtilmiştir.

**Tablo-2:** Karaciğer sirozu etiyojisi

A. Nedeni kanıtlanmış olanlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik hepatitler viral hepatitler (B, C, D)</li><li>• Otoimmün hepatitler</li><li>• Alkol</li><li>• Primer/Sekonder biliyer siroz</li><li>• Primer sklerozan kolanjit</li><li>• Hemokromatozis</li><li>• Wilson hastalığı</li><li>• Alfa-1 antitripsin eksikliği</li><li>• Kistik fibrozis</li><li>• Glikojen depo hastalığı</li><li>• Galaktozemi</li><li>• Herediter tirozinemi</li><li>• Herediter fruktoz intoleransı</li><li>• Porfiry</li><li>• Byler's hastalığı</li><li>• İlaç ve toksinler</li><li>• Budd-chiari sendromu</li><li>• Venooklüziv hastalık</li><li>• Sağ kalp yetmezliği</li><li>• Triküspit yetmezliği</li><li>• İntestinal by-pass cerrahisi jejunoileal by-pass</li><li>• Sarkoidoz</li><li>• Kolesterol ester depo hastalığı</li><li>• Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı</li><li>• Mikotoksinler</li><li>• Malnütrisyon</li></ul>
C- Nedeni bilinmeyenler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kriptojenik (idiopatik) siroz</li><li>• Indian çocukluk sirozu</li></ul>

## 2.4.2 KRİPTOJENİK KARACİĞER SİROZU

Etyolojinin belirlenen nedenlerle açıklanamadığı vakalar kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır. Hastalar kriptojenik siroz olarak kabul edilmeden önce: viral belirteçlerin ( HBsAg, HBV-DNA, anti-HCV ve HCV-RNA) negatif olduğu; parenteral kan veya kan ürünlerine, alkole ve hepatotoksik ilaca maruz kalmadıkları; seruloplazmin, alfa-1 antitripsin, ferritin kan düzeylerinin normal olduğu; ANA, AMA ve liver/kidney mikrozom tip 1 (anti-LKM-1) antikorumun tespit edilmediği; primer biliyer siroz (PBS) ve primer sklerozan kolanjit (PSK)' in ekarte edildiği gösterilmelidir. Eski serilerde tüm sirotik olguların %5 ile %30'unu kriptojenik sirozun teşkil ettiği bildirilmekteydi. Jeffers Ij ve ark.; kriptojenik kronik hepatitli ve sirozlu vakalarda yaptıkları retrospektif çalışmada (9) hastaların yarısından fazlasının serumunda hepatit C virüsüne karşı antikor oduğu tespit edilmiş ve kriptojenik hepatitli vakaların etyolojisindeki major faktörün Hepatit C virüsü olduğunu belirtmişlerdir. Kriptojenik siroz oranı birçok çalışmada hala % 10'ları aşmaktadır. Bu vakalarda altta yatan olası etiyolojiye yönelik çeşitli yorumlar yapmak mümkündür. Örneğin, bu hastaların gizli alkol tüketicisi olabileceği, tespit edilemeyen gizli viral bir etken bulunabileceği (non-B, non-C), sessiz seyirli oto-immün hepatit olabilecekleri veya NASH'ın ilerlemiş formu olabileceği düşünülebilir.

Son yıllarda kriptojenik sirozla ilgili olarak birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Yapılmış olan araştırmalar sonucunda karaciğerde demir birikimi, obezite ve tip 2 diyabet en yaygın görülen risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (10). Ayrıca, şeker hastalığı, hiperlipidemi ve obezite gibi hastalıklar nedeniyle ortaya çıkan; alkol kaynaklı olmayan yağlı karaciğer oluşumu, idiyopatik sirozlu hastalarda görülen risk faktörlerindedir (11)

Hastalarda sirotik histopatolojik morfoloji şekillendikten sonra NASH'e ait histopatolojik bulgular ortadan kalktığından, kriptojenik sirozlu hastaların geçmişte NASH olabileceği iddia edilmektedir. Bu iddialar kriptojenik karaciğer sirozunun zeminindeki temel patolojinin sessiz seyredebilen bir antite olan NASH olabileceği düşüncesini doğurmuştur (12). NASH' li hastalarda, seri biyopsilerle yapılan çalışmalarda siroza ilerleyenlerin karaciğerindeki yağlı infiltrasyonun kaybolduğu gösterilmiştir.

### **2.4.3 KARACİĞER SİROZU PATOFİZYOLOJİSİ**

Kronik hepatosit kaybı, karaciğer sirozu gelişiminde primer neden olarak görülür. Akut nekrotizan viral hepatit veya asetaminofen toksisitesi gibi kısa süreli parankim kayıpları genellikle tamamen iyileşir. Parankim kaybı uzarsa fibröz septa, rejeneratif nodül ve skar oluşumu ile iyileşir fakat sirotik transformasyona neden olan progresif bir süreç oluşturmaz.

Sürekli karaciğer hücre kaybı, hepatositlerin büyümesi ve proliferasyonu için ve fibrojeniz için uyarı oluşturur. Karaciğer hasarı, immün mekanizmalara (virüsle enfekte hepatosite sitotoksik lenfosit atağı gibi), inflamatuvar reaksiyonlara (nötrofiller ve makrofajların aracılık ettiği), toksik faktörlere (oksidatif stres ve kalsiyum aracılı hücre toksisitesi) veya iskemik parankimal nekroza bağlı oluşabilir. Fibrozis karaciğerde nodül oluşumunda kritik bir rol oynar, ancak sirozla eşit tutmamak gerekir, siroz oluşması için karaciğer hücre kaybı ve dolaşım bozukluğu gibi patogenetik faktörlerin de bulunması gerekmektedir. Parankim hasarı, fibrotik strangülasyon ve vasküler değişikliklerle beraber hepatoselüler büyümede değişiklikler, karaciğerin nodüler transformasyonuna katkıda bulunur.

Sirotik karaciğerde hepatosit proliferasyonu hücre kaybından sonra reaktif rejeneratif bir süreç gibi gözükmemektedir. Ancak rejenerasyon kusurludur, bu yüzden normal hepatik yapı tekrar oluşturulamaz.

### **2.4.4.KARACİĞER SİROZUNDA PATOLOJİK BULGULAR**

Sirotik karaciğerin makroskopik görünümü, etiyoloji ve patogenezi hakkında kesin bilgi vermez. Morfolojik olarak aynı görünen durumların sebepleri farklı olabilir. Bu yüzden karaciğer sirozunun etiyolojik, patogenetik ve morfolojik kriterleri ayrı ancak tamamlayıcı kategorilerdir. Sirozun kolay ve anlaşılabilir bir sınıflaması nodülün boyutuna göredir. Bu sınıflandırmada siroz; mikronodüler, makronodüler ve mix form olmak üzere ayrılır.

Karaciğer histolojisi, siroz tanısı için altın standarttır. Histolojik bulgular inflamatuvar aktiviteyi değerlendirmeyi ve siroz etiyolojisine yönelik ipuçları sağlar. Septal konnektif doku ve parankim arasında ileri derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu olması sirozun aktif ve progresif olduğunu gösterir. Lobüler parankim boyunca apoptotik ve nekrotik süreçler olabilir. Portal-portal ve portal-santral fibröz

köprüler, daha önceki parankim nekrozunun göstergesidir. Rutin hematoksilen eosin boyalarının yanı sıra, mason trikrom, retikülin, peryodik asit shift (pas), demir ve bakır boyaları da kullanılabilir.

#### 2.4.5 KARACİĞER SİROZUNDA TANI

Etiyolojisi ne olursa olsun siroz genelde subklinik bir hastalıktır ve ileri evrelere ulaşmadan klinik belirti ve bulguları fazla değildir. Hastaların önemli bir bölümünün tanısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra konulabilmektedir. Daha küçük bir bölümde ise tanıya tesadüfen başka nedenlerle yapılan muayene ve testler sırasında saptanan bulguların irdelenmesiyle konur. (13)

Genel olarak şikayetler halsizlik, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun ve diş eti kanamaları, ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, erkekte libido azalması, empotans, kıllanmada azalma ve dağılımında bozukluk, jinekomasti, kadınlarda menstruasyon değişiklikleri, karında şişlik ve ödemdir. Fizik muayene bulguları ise dil papillarında atrofi, ikter, ekimoz, pigmentasyon artışı, parotis bezinde büyüme, spider anjiomalar, kas atrofileri, beyaz tırnak, çomak parmak, tenar-hipotenar atrofi, dupuytren kontraktürü, jinekomasti, testiküler atrofi, siyanoz, dispneik solunum, ödem, asit splenomegali, karın venlerinde belirginleşmedir. (13). Dekompanse sirozlu hastalar, genellikle asit ve sarılık ile başvururlar. Her yıl kompanse hastaların %10 u dekompanse hale geçer .

Karaciğer sirozu şüphesi olan hastalarda rutin olarak öncelikle hepatik transaminazlara bakılmalıdır. Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz hepatoselüler hasarın sensitif göstergeleridir. Genelde özgün bir tanı koymada fayda göstermez iken hastanın klinik monitorizasyonunda değerlidir (14). AST/ ALT oranı asteaminofen hepatotoksitesi, akut viral hepatit, karaciğerin yağlı infiltrasyonu ve kronik hepatitte karaciğer fibrozisini ve siroz gelişimini belirlemek için kullanılmıştır. Giannini ve arkadaşları da düşük maliyetli ve kolaylıkla uygulanabilen bir test olarak AST/ ALT oranının fibrozisin derecesini göstermede faydalı olabileceğini bulmuşlardır. (15)

Karaciğer sirozu şüphesi olan hastanın değerlendirilmesinde tam kan sayımı, protrombin zamanı, ast, alt, ggt,alp, bilirubin, albumin, globulin, serum sodyumu gibi rutin biyokimyasal tetkikler bakıldıktan sonra yapılacak testler şöyle sıralanabilir: Enfeksiyon hastalıkları için hepatit virüsleri (B, C ,Delta) , Sitomegalovirüs ve Epstein

Barr virüsü için serolojik tetkikleri yapılmalıdır. Metabolik karaciğer hastalıkları için A1AT düzeyi, açlık kan şekeri, idrarda redüktan madde, serum ve idrar aminoasitleri, serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin, ter testi bakılmalıdır. Wilson hastalığı için serum bakır, serum seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır tayini ve kayser fleischer halkası için göz muayenesi yapılmalıdır. Otoimmün inflamatuvar hastalığın değerlendirilmesinde otoimmün belirleyiciler taranmalıdır. Abdominal ultrasonografi ile safra taşları , koledok kisti, caroli hastalığı, yağlı karaciğer saptanabilir. Anatomik yapı, karaciğer ve dalak boyutu, safra yolları, karaciğer parankimi, hepatic arteriyel ve venöz sistem kan akımı, asit varlığı değerlendirilebilir. Portal hipertansiyon varlığında abdominal ve doppler ultrasonografi ile karaciğer parankiminde değişiklik, splenomegali, assit, portosistemik şantlar, hepatic venler ve vena cava inferioradaki obstrüksiyonlar saptanabilir.

Siroz tanısının doğrulanmasında histolojik kanıt gerekmektedir. Biyopsi, klinik bulgular ışığında siroz düşünüldüğünde, tanıyı doğrulamak için veya kronik karaciğer hastalığının sebebi bulunmadığında yapılabilir. Biyopsi yapılamayan hastalarda klinik, labaratuvar ve/veya sonografik endoskopik bulgular ile tanı konabilir.

#### **2.4.6 KARACİĞER SİROZUNDA HASTALIK SEYRİ**

İlerlemiş siroz, kronik karaciğer hastalığının son evresidir. Sirotik karaciğerdeki fibrozis durgun değildir, aksine ekstrasellüler matriksin sürekli yapımı, yıkımı ve remodelingi ile giden dinamik bir süreçtir. Bu süreç ekstrasellüler matrikste kalitatif ve kantitatif değişikliklere neden olur ve sirotik karaciğerde normale göre on kata kadar artabilir. Belli bir dereceye kadar bağ doku yıkılarak sirotik karaciğerdeki fibrozis gerileyebilir (16). Ancak sirotik yapısal değişiklikler kalıcıdır.

Komorbit hastalıklar prognozu etkiler ve sirozdan şüphelenilen hastada akılda tutulmalıdır. Sirotik hastalarda safra taşı insidansı fazladır, hastaların %10-15'inde beraberinde tip-2 dm (hiperinsülinemi ile insülin direnci) ve gastro-duodenal ülserler vardır.

Minimal hepatic ensefalopatide ani ve beklenmeyen bir kötüleşme, enfeksiyonları, gastrointestinal kanamaları, böbrek yetmezliğini, elektrolit bozukluklarını veya HCC'yi araştırmaya sevk etmelidir. Etiyoloji ne olursa olsun, uzun süredir siroz olan hastalarda HCC gelişme riski artmıştır. Toplumda yüksek oranda bulunmaları nedeni ile tip-2 DM ve obezite de önemlidir. Tip-2 DM ve obezite (vücut kitle indeksi > 30 kg/m<sup>2</sup>), hem siroz hemde HCC gelişimi için bağımsız risk

faktörleridir (17). Bu yüzden karaciğer sirozlu, obez ve diyabetik her hasta, USG ile uzun dönem rutin HCC taraması yapılmalı ve 6 ayda bir serum AFP seviyesi ölçülmelidir.

Siroz nedeni ile mortalite oranları, alkol tüketimi ve hepatit B-C oranları düşük olan ülkelerde daha iyi bir seyir izler. İngiltere’de, Doğu ve Orta Avrupa’da siroza bağlı toplum bazlı mortalite oranlarında son 35 yılda ciddi bir artış tespit edilmiştir. Mortalite oranlarındaki bu artış eğilimi, alkol tüketiminde artışa atfedilmektedir. Alkolik siroz hastaları arasında kaza, intihar ve mental problemler nedeni ile ölümlerin çok olması, prognozun fiziksel patoloji kadar davranışsal bozukluklarla da etkilendiğini göstermektedir (18). Bu nedenle karaciğer sirozu, çok kötü prognozlu bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Sirozun doğal seyri kompanse faz ve dekompanse faz olarak ayrılabilir. Kompanse faz; asit, varis kanaması, ensefalopati gibi komplikasyonların olmaması ve karaciğerin sentez ve ekskretuar kapasitesinin korunması (albumin  $\geq 3,5$  g/dl, INR  $\leq 1,5$ , total bilirubin  $\leq 1,5$  mg/dl) ile karakterizedir. Bu evreyi portal basıncın artması, karaciğer fonksiyonlarının azalması, asit oluşumu, portal hipertansif gastrointestinal kanamaların görülmesi, ensefalopati ve sarılık görülmesi izler. Bu komplikasyonlardan herhangi birinin görülmesi kompanse fazdan dekompanse faza geçiş olarak tanımlanır. Yıllık kompanse fazdan dekompanse faza geçiş oranı %5-7’dir. Kompanse viral sirozun 10 yıllık izlemi boyunca vakaların %21- 32’sinde HCC, %19.5-23’ünde asit, %17’sinde sarılık, %4.5-6’sında gastrointestinal kanama, %1-2 oranında da ensefalopati geliştiği izlenmiştir (19).

Kompanse sirozlu hastanın yaşam süresi dekompanse olana göre oldukça uzundur, yaşam süreleri sırasıyla 12 yıl ve 2 yıldır. Mortalite riski, hastalığın evresi ve komplikasyon olaylarının sayısı arttıkça artar .

#### **2.4.7 KARACİĞER SİROZUNDA PROGNOZU BELİRLEMEK İÇİN KULLANILAN SINIFLAMALAR**

Sirozik hastalardaki prognozu, kısa ve uzun dönemdeki survival tahmin etmek için birçok kimyasal ve klinik parametre önerilmiştir. Kırk yıldan daha uzun bir süre önce tanımlanmış olmasına rağmen ilk çalışmaları Child ve Turcotte tarafından yapılan ve Pugh ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiş child pugh sınıflaması hala sirotik hastaların değerlendirilmesinde en çok kullanılan sınıflamadır (20) (tablo-3)

**Tablo-3:** Child skorlaması

Puan	1	2	3
Assit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin	1-2 Mg	2-3 Mg	>3 Mg
Albumin	>3,5 G	2,8-3,5 G	<2,8 G
Pt Uzaması	1-4 Saniye	4-6 Saniye	>6 Saniye
<b>Child A: 5-6</b>	<b>Child B: 7-9</b>	<b>Child C: 10-15</b>	

Child Pugh sınıflaması, A, B ve C olarak 3 kategoriye ayrılmaktadır. Ortalama yaşam süresi Child A'da 40, Child B'de 32, Child C'de ise 8 ay olarak bildirilmiştir. Child-Pugh sınıflaması, karaciğer rezervini belirlemede güvenli bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Skorum sisteminin basit, kolay uygulanabilir, ucuz ve kısa dönem hayatta kalım tahmini için oldukça iyi bir gösterge olması kullanımını yaygınlaştırmakla beraber, özofagus varis kanaması ve renal fonksiyonları değerlendirmedeki yetersizliği ve ensefalopati gibi subjektif kriterler içermesi sorun oluşturmaktadır. Modifiye End Stage Liver Disease (MELD) Skoru, 2002 yılından beri kullanılmakta olan matematiksel bir modeldir.

MELD skoru=  $3,78 \times \log_e(\text{bil mg/dl}) + 11,2 \times \log_e(\text{inr}) + 9,57 \times \log_e(\text{cr mg/dl}) + 6,4$  formülü ile hesaplanmaktadır. (21)

Renal fonksiyonların skorlamada yer alması üstünlük oluşturmakla beraber Child skorunda olduğu gibi varis kanaması skorlamaya dahil edilmemiştir. Child B ve MELD skoru 14' ün üzerindeki olgular dekompanse olarak değerlendirilip sıkı takip edilmeli ve transplanasyon yönünden değerlendirilmelidir.

Hastanın prognozunu belirlemede önemli olan diğer parametreler, malnütrisyon, DM veya bozulmuş oral glukoz tolerans testi varlığı, düşük HDL kolesterol seviyesidir (<30 mg/dl) ve hepsi kötü prognoz ile korelasyon gösterir. HDL kolesterol, kolestatik olmayan sirotik hastalarda, karaciğer fonksiyon testi olarak kabul edilebilir.

#### **2.4.8 KARACİĞER SİROZUNDA KOMPLİKASYONLAR**

Hastalarda hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızlı ve hemen müdahale edilmezse ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (15).

**Tablo-4:** Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

- 1- Özefagus Varis Kanamalar
- 2- Asit
- 3- Spontan Asit Enfeksiyonlar
- 4- Hepatik Ensefalopati
- 5- Hepatoselüler Karsinoma
- 7- Hepatorenal Sendrom
- 8- Hepatopulmoner Sendrom
- 9- Hipersplenizm Ve Hematolojik Bozukluklar
- 10- Enfeksiyonlar
- 11- Endokrin Sistem: Diyabet, Hipoglisemi, Feminizasyon, Hipogonadizm
- 12- Gastrointestinal Sistem (Peptik Ülser, Safra Taşları )

## **2.5 YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI**

### **2.5.1 KARACİĞERİN LİPİD METABOLİZMASI**

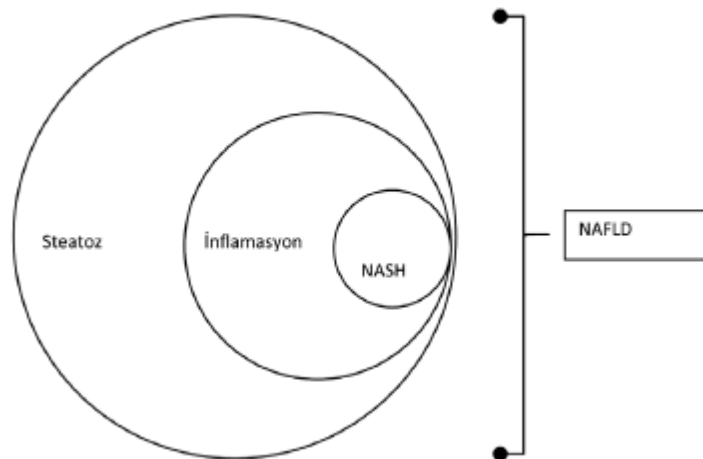
Lipitler, hidrofobik yapıları nedeni ile suda çözünmeyen veya çok az çözünen organik moleküllerdir. Hücrenin bütünlüğünü ve sitoplazmanın spesifik organellere bölünmesini sağlayan membranlarda bulunurlar. Lipitler, depolanmış major besin maddeleri (trigliserid) olmaları, adrenal ve sex steroid hormonları yapımında ana madde olarak kullanılmaları , safra asitlerinin ön maddesi fonksiyonu ve intraselüler habercilik gibi birçok işlev sahibidirler. Lipoproteinler, kanda kompleks lipitlerin, suda çözünür makromoleküller kompleksler halinde taşınmasında bir araç görevi görür. Böylece lipitleri vücuttaki tüm hücrelere taşırlar. Yağ asitleri karaciğer için önemli bir enerji kaynağı olduğu kadar, karaciğerde ve başka dokularda enerji depolanmasında da rol oynarlar. Yağ asitlerinin metabolizması ve üretimini birçok faktör düzenler, bunda karaciğer merkez rol üstlenir. Aşırı glikoz, ileride kullanılmak üzere yağ asitlerine çevrilebilir ve adipoz doku gibi distal bölgelerde depolanır. Yağ asitleri, mitokondri ve peroksizomda beta oksidasyona uğrar. Yağ asidi sentezinin regülasyonu ve lipoproteinlerle diğer organlara taşınması, vücudun tüm metabolik gereksinmelerini yöneten karaciğerin bir diğer merkezi rolüdür. Bu nedenle karaciğer yağ metabolizmasından önemli rol oynar. (22)

Hepatosteatoz lipidlerin karaciğer ağırlığının % 5' inden fazlasını oluşturması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5' inden daha fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi şeklinde tanımlanabilir. Bu hastalığı ifade etmek için, yağlı karaciğer hepatiti, nonalkolik karaciğer hastalığı, laennec hastalığı, diyabetik hepatit, nonalkolik steatohepatit gibi çeşitli terimler kullanılmaktadır.

Hepatosteatoz, toplumda sık olarak görülmektedir. Genel popülasyondaki oranı %20'dir. Çoğunlukla 5. ve 6. dekatta görülmektedir. Her ne kadar erkeklerde daha sık görüldüğünü belirten çalışmalar da olsa genel olarak kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir. Obezite, hiperlipidemi ve diyabetes mellitus önemli risk faktörleridir.

Non alkolik steatohepatitte ise, etiolojisinde anlamlı derecede alkol alımı olmayan (erkeklerde 30 gr/gün'ün, kadınlarda 20 gr/gün'ün altında) kişilerde hepatositler içerisinde trigliseridlerin birikimi ile ortaya çıkan, karaciğer histolojisinde makroveziküler yağlanmadan , inflamasyon, portal fibrozis ve siroza kadar ilerleyebilen karaciğerin kazanılmış bir metabolik hastalığı olarak tanımlanmıştır. Karaciğer yağlanması olmasına rağmen, histopatolojik olarak nekroinflamasyon bulgularının olmaması nonalkolik karaciğer yağlanması ya da basit steatoz olarak isimlendirilir. Nonalkolik karaciğer yağlanması ile birlikte nekroinflamasyonun birlikteliği nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak isimlendirilir (23) Bu tanımlamaların dışında kalan NASH ve basit yağlanma arasında değişen histopatolojik bulguları gösteren karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalı ve karaciğer yağlanmasının klinik spektrumu aşağıdaki şekildeki gibi düşünülmelidir (Şekil-1 )(24)

**Şekil-1:** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu



1962 yılında Thaler, çok az alkol kullanılmasına rağmen alkolik karaciğer hastalığı bulgularını taşıyan bir olguyu yayınlamış, 1979 yılında ise Miller ve arkadaşları alkolik hepatiti taklit eden bulgular gösteren bir olgu serisini bildirmişlerdir (25,26). Bu iki çalışma ile konuya dikkat çekilmiş ve ardından, 1980 yılında Ludwig ve arkadaşlarının alkolik hepatit bulgularına benzemesine rağmen alkol kullanmayan kişilerde görülen bir karaciğer hastalığını tanımlayıp buna ‘nonalcoholic steatohepatitis’ ismini vermesi karaciğer yağlanması konusuna bugünkü bakışımızın başlangıcını teşkil etmiştir (27,28).

Non alkolik steatohepatitin prevalansı hakkında az şey bilinmektedir. Bunun nedeni semptomatik hastalarda biyopsi delillerinin az olmasındandır. Eğer biyopsi örneği elde edilmiş ise , morfolojik tanımlamadan yağlı değişikliklerin veya steatohepatitin var olup olmadığını saptamak sıklıkla zordur. Biyopsi alınması ile incelenmesi arasında geçen süre uzar ise çoğu yağlı değişikliklerde kaybolmaya sebep olabileceği için NASH tanısı konamayabilir ki bu da hepatit veya sirozun kriptojenik olarak düşünülmesine neden olur. Yine de kabaca bir ayırım yapılabilir. NASH karaciğer biyopsilerinin %1,2-9 ‘unda görülür. Genel popülasyonda otopside %0,3 , obezlerde %1,8 vakada steatohepatit sonucu gelişen siroz saptanmıştır (29). Alkol tüketimi olmayan ve viral hepatit için serolojik tetkikleri negatif sonuçlanan asemptomatik hastalarda NASH prevalansı yüksek olabilir. Böyle hastalarda NASH’ı da seçenekler arasında bulundurmak gerekir.

NASH pek çok klinik durum ile birlikte dir. Bunlar arasında obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi, hızlı kilo alıp verme, morbid obezite için jejunioleal by-pass cerrahisi, ilaç toksitesi, protein-kalori malnütrisyonu, HIV’e bağlı karaciğer hastalığı ve kalıtsal hastalıklar bulunmaktadır. NASH tanısı için; önemli miktarda alkol alımının olmaması, kronik karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin ekarte edilmesi ve karaciğer yağlanması ve alkolik karaciğer hastalığında esas olan histopatolojik özelliklerin bulunması gerekmektedir.

## **2.5.2 HEPATOSTEATOZUN FİZYOPATOLOJİSİ VE KLİNİĞİ**

- 1- Karaciğere fazla miktarda yağ asidi gelmesi: obezite, açlık, östrojen, kortikosteroid
- 2- Karaciğerde aşırı yağ asidi sentezi: karbonhidrat fazlalığı, total paranteral nutrisyon
- 3- Mitokondiyal beta oksidasyonda azalma : karnitin eksikliği,

- 4- Tirgliseridlerin VLDL'ye inkorporasyonunda bozukluk: alipoprotein sentez bozukluğu, , kolesterol esterifikasyon bozukluğu, protein malnutrisyonu
- 5- Karaciğerde VLDL taşınmasında bozukluk
- 6- Lizozomal asit lipaz enzim yokluğu: Kolesterol ester depo hastalığı

NASH hastalarında hastaların büyük oranında (%48-100) karaciğer hastalığına ait semptom yoktur. Önemi belirsiz abdominal rahatsızlık hissi olabilir. Hastaların çoğunda herhangi bir semptom yokken dahi %75'inde hepatomegali ve %25'inde splenomegali vardır (30)

En sık belirlenen labaratuvar bulgusu plazma serum transaminaz düzeylerinin 2-3 kat artmış olmasıdır. Nadiren 5 kat artabilir. ALP ve GGT seviyeleri hastaların yarısından daha azında yüksektir. Hiperkolesterolemi hipertrigliseridemi ve yüksek serum glikoz seviyeleri NASH'lı vakaların %25-75'inde vardır. Serum ve hepatic demir depoları da NASH'de yükselmiş olabilir. Serum transferrin saturasyonu ve serum ferritini hastaların % 10-60'ında patolojiktir ama hemokromatozla belirli bir histolojik ve genetik ilişki yoktur. Karaciğer biyopsilerinde sadece yağlanma olan hastaların uzun dönem takipleri oldukça iyi seyir gösterir. NASH ise seyri açısından steatozdan farklıdır. Fibrozise ilerleyerek sonuçta siroza ve hatta terminal dönem karaciğer hastalığından ölme neden olabilir. Genel olarak NASH'lı hastaların yaklaşık yarısında fibroz gelişirken, %15'inde siroz ve %3'ünde karaciğer yetmezliği gelişir veya karaciğer transplantasyonuna ilerler (30)

Tedavi, hastalığın histolojik şiddetine ve altta yatan etiyolojik faktörlere bağlıdır. Sadece karaciğer yağlanması söz konusu ise karaciğerle ilgili laboratuvar testlerindeki anormallik çok uzun sürse dahi tedavi gerekmez. NASH için kesin bir tedavi şekli yoktur. Yeterli nutrisyonel alım, neden olan ilaçlardan uzaklaşma, ilişkili olabilen metabolik hastalığın düzeltilmesi, diyabetin kontrol altına alınması, yavaş ve uzun süreli kilo kaybı tedavinin esasını oluşturur. Hiçbir ilacın kilo kaybından bağımsız olarak karaciğer hasarını azalttığı veya giderdiği ispatlanmamıştır. Ancak bu tür ilaçlara ihtiyaç vardır.

Gemfibrozil, e vitamini ve metforminin karaciğer testlerinin sonuçlarını düzelttiği gösterilmiştir. Ursodekosikolik asit (UDKA) , betain, e vitamini ve troglitazon (tiyazolidinedion) karaciğer testlerinin sonuçlarında ve histolojik bulgularda düzelmeye sağlamaktadır. Bu ilaçlar, dikkatle kontrol edilmiş, yeterli istatistikî güce sahip ve klinik

olarak ilişkili son noktalar içeren çalışmalarla daha iyi değerlendirilmelidir. Bu konudaki tedavi edecek ajanlar çalışma aşamasında devam etmektedir (4)

## 2.6 KOLESTEROL ESTER DEPO HASTALIĞI

Kolesterol ester depo hastalığı (KEDH), lizozomal asit lipaz ekikliği sonucu oluşan otozomal resesif geçiş gösteren, karaciğer dalak ve diğer organlarda progresif kolesterol esteri ve trigliserid birikimi ile karakterize bir lizozomal depo hastalığıdır.

KEDH, geniş bir semptom ve klinik bulgu çerçevesi olan ve progresyon hızı kişiden kişiye büyük değişiklikler gösteren bir hastalıktır. Hastalık ilk defa 1956 yılında bir infantta tanımlanıp Wolman hastalığı olarak adlandırılmıştır. Birkaç yıl sonra Frederickson tarafından 12 yaşında bir erkekte hiperkolesterolemi hepatomegali ve karaciğer biyopsisinde kolesterol esterlerinin birikimi gösterilip , geç başlangıçlı bu duruma kolesterol ester depo hastalığı denmiştir. (31-32), Dislipidemi, KEDH' da hızlı ateroskleroz gelişimi, kardiyovasküler hastalık ve prematür mortalite ile ilişkilendirilen sık bir bulgudur. Progresif karaciğer hastalığı, KEDH'nın karakteristik bir özelliği olup hastalar sıklıkla hepatomegali, transaminaz yüksekliği ve/veya mikroveziküler steatoz ile prezente olurlar. (33-35) wolman hastalığı, hastalığın daha şiddetli formu olup infant dönemde hepatosplenomegali, adrenal kalsifikasyon, gelişme geriliği ile presente olur. (36)

KEDH insidansının genetik çalışmalarda 1:40.000 olduğu tahmin edilmekle beraber klinik olarak tanımlanan olgu sayısı daha azdır (37).

KEDH, az bilinen bir hastalık olup, hastalıklı birçok kişi tanısız ya da heterozigot ailesel hiperkolesterolemi, ailevi kombine hiperlipirdemi, non alkolik steatohepatit, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı veya kriptojenik karaciğer hastalığı gibi yanlış tanılarla takip edilmektedir (38-40).

Hastalık, lizozomal asit lipaz enzimini kodlayan LIPA genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Bu enzim LDL içindeki trigliserid ve kolesterol esterlerinin parçalanmasından sorumludur. LAL aktivitesi azalmış ya da yok olunca kolesterol esterleri ve trigliserid degrade edilemez ve lizozomlarda birikir. İntraselüler serbest kolesterol üretilmemesi sonucu sterol düzenleyici element bağlayıcı protein aracılığıyla

regülasyonla HMG-CoA redüktaz enzimi ile endojen kolesterol yapımı uyarılır. Apolipoprotein b nin sentezinde artış, VLDL kolesterol üretiminde artış meydana gelir.

Hastalardaki hastalık progresyon hızındaki farklılıkların hastalığa sebep olan mutasyonların natürü ve rezidüel enzim aktivitesinin derecesi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra çevresel etkiler gibi diğer faktörlerin de hastalık progresyonuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Hastalık çocuk ve yetişkinlerde infantlardan daha değişken bir klinik seyir gösterir. 5 yaşından 68 yaşına kadar olgular bildirilmiştir (33). Hepatomegali ile birlikte karaciğer disfonksiyonu tanındaki en önemli bulgudur.

KEDH tanısı, LAL aktivitesinin gösterilmesi veya LIPA genindeki mutasyonların gösterilmesi ile konur. Biyopsi ve radyolojik bulgular diagnostik değildir ancak LAL şüphesi oluşmasında yardımcı olur.

Lal enzim eksikliği ile ilgili olarak geliştirilen filtre kağıdına kan emdirme testi (Dried Blood Spot Test- DBS), LAL aktivitesini ölçmede kullanılmaya başlanılmıştır. Bu metod ile sağlıklı ve hastalıktan etkilenmiş bireyler çok iyi ayırt edilebilmektedir. KEDH şüphesi olan hastaların genetik durumları LIPA kodlayan bölgelerin tamamen incelenmesi ile karakterize edilebilir. Karaciğer biyopsisindeki mikroveziküler steatoz KEDH için spesifik olmayıp tanıyı konfirme etmek için başka histolojik bulgular da gerekmektedir. Hipertrofik kupffer hücreleri, köpüksü portal makrofajlar , taba renkli sitoplazma, LAL enzim eksikliğinde görülen histolojik özelliklerdir.

KEDH 'da tedavide güncel olarak düşük yağ içerikli diyet, statinler ve kolestiramin gibi lipit düşürücü ilaçlar verilmektedir. Statinler kardiyovasküler riski azaltmakta kullanılır (41) statin tedavisi çoğu hastada, ldl seviyelerini düşürse ve kardiyovasküler riski azaltsa da, karaciğer hasarını devam etmekte olduğu hala söylenmektedir. Statin tedavisi alan bazı hastalarda karaciğer boyutlarında azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak karaciğer fibrozisinin devam ettiği uzun dönem takiperde tüm hastalarda gösterilmiştir. (42)

Enzim replasman tedavileri, diğer lizozomal depo hastalıklarında başarı ile kullanılmakta olup, KEDH hastalarında potansiyel tedavidir ve çalışmalar devam etmektedir (43) KEDH hastalarında enzim replasman tedavisinin hedefi fizyolojik

enzim seviyelerini sağlayarak kolesterol esterleri ve trigliseridlerin birikimini önlemek ve normal organ fonksiyonlarını restore etmektir. Lal eksik hale getirilen fare modellerinde, enzim replasman tedavisinin etkinliği gösterilmiştir (44-45)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ilaç ve tıbbi cihaz dışı araştırmalar etik kurulu; 2016/649 kurul kararı alınarak yapılmıştır. Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı 'nda 01.10.2016-01.10.2017 tarihleri arasında Gastroenteroloji ve Hepatoloji polikliniklerine başvurmuş, 18 yaşını dolduran hastalarla yapılmıştır.

Hastalar çalışmaya dahil edilirken; siroz hastalarında çalışmanın yapıldığı 12 ay içinde Gastroenteroloji ve Hepatoloji polikliniklerine başvuran 842 siroz hastasından etiyolojisi belli olanlar alınmayıp kirptojenik olarak takip edilen ya da tespit edilen 66 siroz hastası çalışmaya alındı. KCFT yüksekliği grubunda alkole bağlı, yağlanmaya bağlı, toksik maddelere bağlı KCFT yüksekliği ekarte edilerek hasta seçimi yapıldı. Steatoz grubunda da alkol kullanmayan ve obez olmayan (VKI <30 kg/m<sup>2</sup>) hastalar çalışmaya dahil edildi, diğer steatoz hastaları çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların isimleri, cinsiyetleri, yaşları, hasta gruplarının hangisine dahil edildikleri not edildi. Standart ölçüm cihazları ile boy ve kilo tayini yapılarak vücut kitle indeksleri hesaplandı. Kronik hastalığı olup olmaması, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, alkol/ sigara kullanıp kullanmama durumları, şikayetleri sorgulandı. Sadece siroz hastalarında tanıdan beri geçen süre hesaplandı. Hastalarda hemogram, lipit paneli AST, ALT, ALP, GGT, ; sadece siroz hastalarında AFP; sadece steatoz ve açıklanamayan KCFT yüksekliği grubunda açlık kan şekeri, TSH, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve otoimmün hepatit paneli bakıldı. Siroz hastalarında Child ve MELD skorları hesaplandı. Hastalarda bahsedilen parametreler Meram Tıp Fakültesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında çalışıldı.

Hastaların batın USG' leri Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Bilim dalı tarafından yapıldı. Hastalarda; assit, hepatomegali, splenomegali, steatoz ayrı bulgular olarak değerlendirmeye alındı. Steatoz derecelendirmesinde ise; grade 1: Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış; grade 2: Hepatik ekojenitede orta düzeyde artış; grade 3: Ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobunun posterior segmentine sesin penetre olamaması veya hepatik damarların, diyafragmanın görülememesi olarak kategorize edildi.

Başlangıçta çalışmaya alınması planlanan ancak verilerimin eksik olduğu tespit edilen 19 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.1 LİZOZOMAL ASİT LİPAZ AKTİVİTESİ TAYİNİ YÖNTEMİ

DBS testte, hastadan EDTA'lı tüpe kan alınıp filtre kağıdına (Whatman Grade 903 Schleicher&Schuell) emdirilip gece boyu oda sıcaklığında kuruması için bekletildi.

Bahsedilen yöntem, inhibe edilen ve edilmeyen iki reaksiyonu içerir. Her kuyucuğa, 40 µL örnek konulur. İnhibe edilen reaksiyon için her kuyucuğa 10 µl 30 µm Lalistat eklenir, inhibe edilmeyen reaksiyon için her kuyucuğa 10 µl distile su eklenir. Plak yapışkan bantlı alüminyum film ile kaplanıp 2 dakikalığına plate shaker'a konulur Daha sonra 37° C'ye 10 dakika inkübasyona bırakılır. 37° C'de bekletilen substrat-tampon solüsyonundan her kuyucuğa 150 µl eklenir. Plak tekrar yapışkan bantlı alüminyum film ile kaplanır. 2 dakikalığına plate shaker'a konulur Daha sonra 37° C'ye 3 saatliğine inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 100 µl 15 mm HgCl<sub>2</sub> eklenerek reaksiyon Floresans ölçümü, florometre ile yapılır. 355 nm dalga boyunda eksitasyon yapılır. 460 nm dalga boyunda emisyon ölçülür. Çift ölçüm yapılır.

Sonuç olarak LAL aktivitesi: LAL aktivitesi = İnhibe edilmeyen reaksiyon aktivitesi. - İnhibe edilen reaksiyon aktivitesi .hesaplanarak tespit edilir,

Sonuçlar, nanomol/punch/saat olarak verilir.

Test sonuçları değerlendirilirken, kolesterol ester depo hastalığı tespit edilen 150 hastada DBS yöntemi ile bakılan lizozomal asit lipazın tüm hastalarda <0,03 nmol/punch/saat aktivitesine sahip oldukları belirlenmiştir (46). 0,03 ile 0,1 arasındaki etkinlik değerinin ise kolesterol ester depo hastalığının onaylanamayacağı veya dışlanamayacağı belirsiz bir alan olarak tespit edilmiştir. Biz KEDH tanısı koymak için <0,03 nmol/punch/saat düzeyini kabul ettik.

### 3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçların değerlendirilmesinde spss 24.0 bilgisayar programı kullanıldı. Tüm değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi. Tüm sayısal veriler ortalama $\pm$ sd olarak verildi. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde sürekli değişkenler bakımından grupları karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi (one-way anova) , kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede ise ki-kare testi kullanılmıştır. Testlerin homojenliği levene statistic ile değerlendirilmiş, çoklu karşılaştırma testleri ise tukey testi ile yapılmıştır.



## 4. BULGULAR

### 4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Araştırmaya 100 hasta katılmış olup hastaların 66' sı siroz, 23' ü açıklanamayan KCFT yüksekliği, 11' i de non-diyabetik , non-obez steatoz grubunda idi. Hastaların 51' i erkek, 49' u da kadın idi. Hasta alt gruplarındaki cinsiyet dağılımına bakıldığında kadın erkek oranları birbirine yakın idi ( Tablo-5 )

**Tablo-5:** Hastaların cinsiyet dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
Siroz	33	33	66
KCFT Yüksekliği	12	11	23
Steatoz	6	5	11
Toplam	51	49	100

Hastaların yaş aralığı 19-89 arasında değişirken, yaş ortalaması 53,2(±17.48) olarak hesaplandı. Hasta alt gruplarının yaş ortalamalarına bakıldığında siroz hastalarının yaş ortalaması 59,91(±14,64), açıklanamayan KCFT yüksekliği hastalarının yaş ortalaması 39.43(±16,15), steatoz hastalarının yaş ortalaması 41.73 (±13,4) olarak bulundu. Siroz grubunda diğer gruplara göre yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

### 4.2 KLİNİK ÖZELLİKLER

Vücut kitle indekslerine bakıldığında ortalama vücut kitle indeksi 23,2(±1,67) kg/m<sup>2</sup> olarak bulunurken alt gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Hastaların ek hastalık açısından değerlendirilmesinde 58 hastanın çalışmaya alınan primer hastalığı dışında ek hastalığı yok iken 42 hastanın ek hastalığı yada hastalıkları mevcut idi. Siroz hastalarında ek hastalığı olan ve olmayan hasta sayıları eşit iken, KCFT yüksekliği ve steatoz hastalarında eşlik eden ek hastalık daha az oranda saptandı (Tablo:2)

**Tablo-6:** Ek hastalık varlığı

		Siroz	KCFT Yüksekliği	Steatoz
Kronik Hastalık Varlığı	Yok	33	17	8
	Var	33	6	3

Ek hastalıklar açısından bakıldığında bazı hastalarda birden çok ek hastalık olabilmekle beraber en sık saptanan ek hastalık 21 hastada saptanan diyabetes mellitus, 19 hastada hipertansiyon ve 4 hastada hipotiroidi idi. En sık saptanan ek hastalık olan diyabetes mellitus siroz grubunda 19 hastada (%28,8), KCFT yüksekliği hasta grubunda 2 hastada (%8,7) saptandı. Çalışmaya dahil edilen steatoz hastaları non-diyabetik kişilerden seçildiği için steatoz grubunda DM' li hasta yok idi. Tüm hastalara bakıldığında sadece DM olan 11 hasta, sadece hipertansiyonu olan 7 hasta saptandı. Ek hastalığı olan 8 hastada ise DM ve hipertansiyon hastalıkları birlikte mevcut idi.

İlaç kullanımı açısından hastaların değerlendirilmesinde ise siroz hastalarının tümünün primer hastalığı ve/veya ek hastalığı ile ilgili ilaç kullandığı, KCFT yüksekliği hastalarının 10'unun (%43,5) ilaç kullandığı, steatoz hastalarından ise 8' inin (%72,7) ilaç kullandığı saptanmıştır. En sık kullanılan ilaçlara bakıldığında beta blokör ve diüretiklerin daha çok siroz grubunda, ursodeoksikolik asidin ise açıklanamayan KCFT yüksekliği ve steatoz grubunda yer aldığı görüldü (Tablo-7).

**Tablo-7:** Kullanılan ilaçlar

Kullandığı ilaç	N
Diüretik	41
Proton pompa inhibitörü	28
Beta blokör	50
Ursodeoksikolik asit	26
Oral antidiyabetik	7
İnsülin	13
Levotiroksin sodyum	4
Beta blokör harici anti-hipertansif	18
Anti-hiperlipidemik	2
Diğer	14

Hastaların sigara alkol kullanma durumlarına bakıldığında 80 hasta sigara ve alkol kullanmaz iken 16 hasta sadece sigara, 4 hasta sadece alkol kullanmakta idi. Alkol kullanan 4 hastanın hepsi steatoz grubunda idi. Siroz hastalarından sadece kriptojenik olanlar çalışmaya kabul edildiğinden bu gruba alkol kullanan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların ilk başvuru şikayetleri Tablo-8' de gösterilmiştir.

**Tablo-8:** Başvuru şikayetleri

Başvuru şikayeti	N
Yok	45
Karın ağrısı	17
Karında şişlik	28
Kaşıntı	2
Kanlı kusma	8
Toplam	100

Açıklanamayan KCFT yüksekliği hastalarının 21 inde (%91,3) başvuru şikayeti yok iken, steatoz hastalarının 10'unda (%90,9) başvuru şikayeti yok idi. Kriptojenik

siroz hastaları daha çok başvuru şikayeti belirtilmekte olup, en sık görülen şikayetler; 28 hastada (%42,4) karında şişlik ve 15 hastada (%22,7) ise karın ağrısı idi.

### 4.3 LABORATUVAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar değerleri incelendi. Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve lipit değerleri ortalamaları, en düşük ve en yüksek değerleri aşağıdaki tabloda belirtildi (Tablo-9)

**Tablo-9:** Laboratuvar değerleri ortalamaları

Özellikler	Ortalama±sd	En düşük	En yüksek
Lökosit sayısı (sayı/ml)	4852,29 (2840,14)	2300	14700
Hemoglobin (gr/l)	12,6 (2,77)	6,9	18,7
Trombosit (sayı/ml)	166450 (95758,19)	29000	389000
Total kolesterol (mg/dl)	156,89 (55,66)	38	273
Hdl (mg/dl)	47,22 (43,1)	5,6	130
Ldl (mg/dl)	44,82 (20,63)	5,8	128
Trigliserid (mg/dl)	118,70 (74,97)	28,0	470,0
AST (u/l)	46,53 (30,09)	13	192
ALT (u/l)	49,78 (45,40)	6	225
ALP (u/l)	111,83	28	494
GGT (u/l)	87,73	11	387

Alt gruplara göre laboratuvar değerleri aşağıdaki tabloda belirtildi (Tablo-10).

**Tablo-10:** Alt gruplara göre laboratuvar değerleri ortalamaları

Özellikler	Siroz	KCFT yüksekliği	Steatoz
Lökosit sayısı (sayı/ml)	6209,03	7352,17	8072,72
Hemoglobin (gr/l)	11,6	14,6	14,6
Trombosit (sayı/ml)	126580	259390	230180
Total kolesterol (mg/dl)	139,30	195,30	182,09
Hdl (mg/dl)	40,25	68,71	44,16
Ldl (mg/dl)	42,79	68,92	42,27
Trigliserid (mg/dl)	105,72	119,69	194,46
AST (u/l)	41,50	58,78	51,09
ALT (u/l)	27,97	100,48	74,64
ALP (u/l)	122,20	96,43	81,82
GGT (u/l)	92,70	80,09	93,91

Alt grupları incelediğimizde beyaz küre değerleri arasında anlamlı fark saptanmaz iken; hemoglobin ve trombosit değerleri siroz grubunda KCFT yüksekliği ve steatoz grubuna göre beklendiği gibi daha düşük idi ( $p<0,05$ ).

Lipit profilleri açısından alt gruplar incelendiğinde siroz grubunda total kolesterol oranı KCFT yüksekliği ve steatoz gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük iken diğer gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. HDL değerleri, siroz ve KCFT yüksekliği grupları arasında, KCFT yüksekliği grubunda daha yüksek iken diğer gruplarda anlamlı fark saptanmadı. LDL oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark yok idi. Trigliserit değerlerine bakıldığında ise steatoz grubu lehine olmak üzere KCFT yüksekliği ve siroz grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark mevcut idi.

Karaciğer enzimleri açısından alt gruplar değerlendirildiğinde AST beklendiği üzere KCFT yüksekliği grubunda siroz grubunda göre anlamlı derecede yüksek iken, steatoz grubunda anlamlı fark saptanmadı. Siroz ve steatoz gruplarında da AST açısından anlamlı bir fark yok idi. ALT yüksekliğinde ise yine beklendiği gibi KCFT grubuna göre sirozdan daha yüksek değerler saptanmış iken bu kategoride siroz ve steatoz grubunda da steatoz grubunda daha yüksek değerler saptanmış olup anlamlı fark

bulundu. KCFT yüksekliği ve steatoz gruplarında ise ALT değeri açısından anlamlı fark bulunmadı. ALP ve GGT değerleri arasında her u grupta anlamlı fark bulunmadı.

Açlık kan şekeri ve TSH değerlerine bakıldığında, KCFT yüksekliği grubunda TSH değerleri ortalaması 1,88( $\pm$ 1,79) uIU/ml , steatoz grubunda da TSH ortalaması 2,09 ( $\pm$ 1,70) uIU/ml olarak bulundu. Açlık kan şekeri açısından değerlendirildiğinde ise KCFT yüksekliğinde 95,65( $\pm$ 10,25) mg/dl, non diyabetik steatoz hastaların dahil edildiği steatoz grubunda ise 105,00( $\pm$ 16,77) mg/dl olarak bulundu.

Çalışmaya dahil edilen siroz hastaları kriptojenik siroz hastaları olduğu için bu grupta hepatit markerları negatif idi, diğer gruplarda da hepatit markerları bakıldı.

Steatoz hastalarında HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve otoimmün hepatit markerları negatif saptanırken, KCFT yüksekliği hastalarında da HBsAg, Anti-HCV ve otoimmün hepatitler negatif iken Anti-HBs 8 hastada (%34,8) pozitif olarak tespit edildi.

#### 4.4 GÖRÜNTÜLEME

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda batın ultrasonografisi değerlendirmeleri yapıldı. Görüntüleme sonuçları Tablo-11' de belirtilmiştir.

**Tablo-11:** Ultrasonografi bulguları

Ultrasonografi bulguları	N
Normal	14
Grade 1 steatoz	4
Grade 2 steatoz	9
Grade 3 steatoz	6
Assit	38
Splenomegali	50
Hepatomegali	1

#### **4.5 STEATOZ HASTALARININ BULGULARI**

Ultrasondaki steatoz derecelerine göre hastaları gruplandırıldığında grade 1 steatoz olan 4, grade 2 steatoz olan 9, grade 3 steatoz olan 6 hasta saptanmaktadır. Steatoz hastaları grubunda 11 hasta olduğu dikkate alındığında ultrasonografi bulguları steatozla uyumlu olan 19 hastanın 8'inin KCFT yüksekliği grubunda olduğunu saptandı.

,Ultrasonda steatoz derecesine göre hastalar kategorize edildiğinde hastaların yaş ortalaması grade 1 steatoz grubunda 31,75 ( $\pm 11,52$ ) grade 2 steatoz grubunda 48,00 ( $\pm 14,17$ ) grade 3 steatoz grubunda 43,67 ( $\pm 7,17$ ) idi. Gruplar arasında yaş bakımından anlamlı farklılık yoktu.

Ultrasonografik bulguları steatozla uyumlu olan hastaların ortalama VKI 22,99 ( $\pm 1,42$ )  $\text{kg/m}^2$  olarak bulundu. Steatoz grubuna non obez hastalar alındığından bu sonuç beklenen bir değer idi. Alt gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Steatoz hastalarının ortalama total kolesterol düzeyleri 193,79( $\pm 50,35$ )mg/dl ; HDL düzeyleri 46,01 ( $\pm 13,18$ ) mg/dl, LDL düzeyleri 44,92 ( $\pm 13,23$ ) mg/dl ve trigliserid düzeyleri 172,42 ( $\pm 75,85$ ) mg/dl olup; grade 1 steatoz , grade 2 steatoz ve grade 3 steatoz hastaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Steatoz hastalarının AST değerleri ortalaması 48,68 ( $\pm 34,27$ ) U/L, ALT değeri ortalaması 82,11 ( $\pm 34,44$ ) U/L, ALP değeri ortalaması 84,00 ( $\pm 34,45$ ) U/L, GGT değeri ortalaması 69,84 ( $\pm 39,51$ ) U/L, açlık kan şekeri ortalaması 103,26 ( $\pm 14,77$ ) mg/dl ve TSH değeri ortalaması 2,18 ( $\pm 2,21$ ) uIU/ml olarak bulundu. Grade 1 steatoz , grade 2 steatoz ve grade 3 steatoz grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Karaciğer enzim yüksekliği olan hastalar alt gruplara ayrılarak incelenmedi. Bu gruba ait hastaların verileri yukarıdaki paragraflarda analiz edilmiştir.

#### **4.6 SİROZ HASTALARI BULGULARI**

Yukarıda bahsedilen demografik laboratuvar ve klinik bilgilere ek olarak kriptojenik karaciğer sirozu hasta grubuna spesifik bulgular bu başlık altında incelenmiştir.

Siroz hasta grubunun tanıdan beri geçen sürelerine bakıldığında ortalama 50,55 ay ( $\pm 38,42$ ) takip edilmekte olduğu görülmüştür. Çalışmaya alındığında en kısa süreden beri takip edilen hasta 2 aydır, en uzun süreden beri takip edilen hasta 158 aydır kliniğimizde takip edilmekte idi.

Siroz hastalarının ortalama Child Pugh skorları 7,80 ( $\pm 2,19$ ) bulunmuş olup çoğunluğu Child B kategorisinde idi. Kriptojenik siroz hastalarının Child skorlamaları tablo-11 'de gösterildi. Yine 66 siroz hastasında bakılan MELD skoru ortalama değeri 12,88 ( $\pm 0,70$ ) olarak saptandı.

**Tablo-12:** Siroz hastalarının Child kategorileri

	N	Yüzde
Child A	20	30,3
Child B	33	50
Child C	13	19,7

Siroz hastalarında bakılan AFP ise ortalama 5,98 ( $\pm 17,58$ ) ng/ml olarak bulundu en küçük değer 0,36 ng/ml iken en büyük değer 111,00 ng/ml idi. Ultrasonografik görüntüleme de bu hastada HCC ile uyumlu lezyon mevcuttu. Bu hastaya karaciğerden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış, patolojisinde malin bulgu saptanmayıp AFP ve görüntülemelerle takip edilmekte idi.

Kriptojenik karaciğer hastaları child kategorisine göre değerlendirildi.

Child A hasta grubunun yaş ortalaması 51,80 ( $\pm 14,52$ ), Child B grubunun yaş ortalaması 63,09 ( $\pm 13,91$ ), Child C grubunun yaş ortalaması 64,31 ( $\pm 12,39$ ) idi. Child A grubu; Child B ve Child C gruplarına göre anlamlı olarak daha ileri yaşta saptandı. (Tablo-13)

**Tablo-13:** Child skorlaması ve yaş dağılımı

	Ortalama $\pm$ sd	En düşük	En yüksek
Child A	51,80 (14,52)	25	73
Child B	63,09 (13,91)	30	89
Child C	64,31 (12,39)	32	81

Kadın erkek oranları açısından Child skorlarına göre siroz hastaları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Siroz hastalarının vücut kitle indeksi ortalaması 23,51 ( $\pm 1,58$ ) olarak bulundu. Child skorlamasına göre alt gruplar açısından fark bakıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların 1,51'i zayıf, 36,36'sı normal, 42,42'si fazla kilolu, 16,69'u obez olarak tespit edildi.

Tanıdan beri geçen süre Child A grubu hastalarda 56,05 ay ( $\pm 41,55$ ), Child B grubu hastalarda 48,79 ay ( $\pm 38,89$ ), Child C grubu hastalarda 46,54 ay ( $\pm 33,93$ ) bulundu. Gruplar arası anlamlı farklılık yoktu.

MELD skor ortalaması beklendiği gibi Child skorlaması ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Child A' dan Child C' ye gidildikçe MELD skor ortalaması artmakta idi.

Child kategorilerine göre gruplama yapıldığında, gruplar arasında hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemekle beraber, lipit panelinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara ulaşıldı. Child kategorileri ve laboratuvar değerleri ortalamaları Tablo 14'de gösterilmiştir.

**Tablo-14:** Child kategorileri ve laboratuvar değerleri

Özellikler	Child A	Child B	Child C
Lökosit sayısı (sayı/ml)	5445,00	6724,24	6076,93
Hemoglobin (gr/l)	12,96	10,93	11,37
Trombosit (sayı/ml)	117410	138060	111530
Total kolesterol (mg/dl)	166,40	127,15	128,46
Hdl (mg/dl)	49,34	35,48	38,36
Ldl (mg/dl)	49,32	40,57	38,36
Trigliserid (mg/dl)	139,10	91,54	90,38
AST (u/l)	39,15	42,27	43,15
ALT (u/l)	34,60	26,09	22,54
GGT (u/l)	132,10	77,36	71,00

Lipit paneline bakıldığında total kolesterol HDL ve trigliserid değerleri Child gruplarına göre anlamlı farklılık göstermekte idi ( $p<0,05$ ). Fark özellikle Child A ve Child B gruplarında ortaya çıkmakta idi.

#### 4.7 LİZOZOMAL ASİT LİPAZ DÜZEYİ

Çalışmamıza dahil edilen 100 hastanın ortalama LAL düzeyi 0,31 ( $\pm 0,17$ ) nmol/punch/saat idi. Alt grupların LAL enzim düzeyleri ve standart sapmaları Tablo 15'te gösterilmiştir.

**Tablo-15:** Alt Gruplara Göre LAL Enzim Düzeyleri

	Ortalama (nmol/punch/saat) $\pm$ sd	En düşük (nmol/punch/saat)	En yüksek (nmol/punch/saat)
Siroz	0,25 ( $\pm 0,13$ )	0,02	0,60
KCFT yüksekliği	0,45 ( $\pm 0,20$ )	0,21	0,98
Steatoz	0,41 ( $\pm 0,16$ )	0,30	0,77
Toplam	0,31( $\pm 0,17$ )	0,02	0,98

Child sınıflamasına göre siroz alt grupları arasında yada steatoz derecelerine göre yağlı karaciğer hastaları grubunda LAL düzeyleri açısından belirgin bir fark bulunmadı.

#### 4.8 LAL EKSİKLİĞİ SAPTANAN HASTANIN BULGULARI

Çalışmadaki hastaların birinde LAL düzeyi  $<0,02$  nmol/punch/saat ve kontrol enzim değeri de aynı şekilde düşük gelmiş olup, bu hasta kriptojenik karaciğer sirozu grubunda yer alan bir hasta idi.

51 yaşında erkek hasta, 10 yıldır kriptojenik karaciğer sirozu nedeni ile takip edilmekte idi. Anne babasında akraba evliliği yoktu. Vücut kitle indeksi  $23,0 \text{ kg/m}^2$  idi. Bel çevresi 88 cm idi. Halsizlik nedeni ile tetkik edilen hastada karaciğer enzimleri yüksek saptanmış, karaciğer yağlanması ve splenomegali tespit edilmiş, viral markerları, hepatit markerları bakılmış, patoloji saptanmamış. Seruloplazmin düzeyi normal olan hastada Kaiser Flescher bakılmış, saptanmamış. Hastaya üst GIS endoskopi yapılmış ve evre 1 özofagus varisleri saptanmış. Hastada şimdiye kadar siroz

komplasyonlarından özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati, asit saptanmamış, kompanse siroz olarak izlenmiş. Hastanın kriptojenik karaciğer sirozu ile eş zamanlı diyabetes mellitus ve hipertansiyon tanıları da mevcut. Diyabetes mellitus nedeni ile metformin sabah akşam kullanmakta. Hipertansiyon nedeni ile ise perindopril ve indapamid kombinasyonlu ilaç kullanmakta. Siroz açısından ise özofagus varisi nedeni ile günde yarım tablet propranolol kullanmaktadır. Aterosklerotik kalp hatalıkları açısından diyabet önemli bir risk faktörü olduğundan ve ek olarak hipertansiyon hastalığı da bulunduğundan hastaya anti-hiperlipidemik tedavi olarak atorvastatin de başlanmış. Hastaya, hastalığının etiolojisinin belli olmaması nedeni ile karaciğer harabiyetinin derecesin tespit etmek açısından karaciğer biyopsisi de yapılmış. Biyopsi sonucu 'rejenerasyon nodüllerinin yanı sıra bu nodüllere komşu mononükleer hücrelerle infiltre fibrozis sahaları izlendi' olarak raporlanmış. Hastanın sadece tanısıl amaçlı bir defa hastane yatışı mevcut. Ameliyat öyküsü yok. İnme, miyokard enfarktüsü öyküsü yok.

Hastanın LAL tetkiki ile eş zamanlı bakılan kan tetkiklerinde beyaz küre: 5100 sayı/ml, hemoglobin 15,6 gr/L trombosit: 68 bin sayı/ml idi. INR :1,2 idi. Laboratuvar tetkiklerinden lipit paneli anti-hiperlipidemik tedavi altında iken bakıldı. Total kolesterol 217 mg/dl, HDL: 42,5 mg/dl, LDL: 42,5mg/dl, trigliserid: 117 mg/dl tespit edildi. Hastanın karaciğer enzimleri değerlendirildiğinde AST: 68 U/L ALT: 71 U/L, ALP: 157 U/L, GGT: 333 U/L idi. AFP değeri ise 0,87 ng/ml saptandı. Batın ultrasonografisinde kronik karaciğer hastalığı bulguları ve splenomegali mevcuttu.

Hasta, hastalığı hakkında bilgilendirildi, halen tarafımızca takip edilmekte olup enzim replasman tedavisi açısından değerlendirilmektedir. Hastamızda KEDH saptadıktan sonra ailesi de tarama amaçlı çağrıldı, oğlunda LAL düzeyi 0,02 nmol/punch/saat olarak belirlendi. kuvvetle KEDH düşünülen hastanın oğlunda da enzim düzeyini teyit için kontrol ve sonrasında KEDH açısından takip planladık

## 5. TARTIŞMA

Kolesterol ester depo hastalığı; lizozomal asit lipaz enzimi eksikliği nedeni ile oluşan, yenidoğandan erişkin yaşa kadar birçok yaş grubunu etkileyen, otozomal resesif geçişli; özellikle erişkin yaş grubunda kriptojenik karaciğer sirozu, yağlı karaciğer hastalığı veya açıklanamayan karaciğer fonksiyon testleri ile prezente olabilen bir hastalıktır. KEDH olan 135 hastayı ele alan bir retrospektif çalışmada tahmini prevalansı 1/90,000-170,000 olarak belirtilmiş olmakla beraber çoğu vaka tanısız kalmaktadır (33) . Yaptığımız bu çalışma ile , KEDH' nın sıklığının, özellikle spesifik hasta gruplarında daha fazla olacağı varsayımı ile kriptojenik karaciğer sirozu, açıklanamayan KCFT yüksekliği ve yağlı karaciğer hastalarında filtre kağıdına emdirilen kan örneğinde lizozomal asit lipaz aktivitesi bakmak sureti ile kolesterol ester depo hastalığı aramayı amaçlandı. Hastalar çalışmaya dahil edilirken; siroz grubunda, çalışmanın yapıldığı dönemde Gastroenteroloji ve Hepatoloji polikliniklerine başvuran 842 siroz hastasından etiyolojisi belli olanlar alınmayıp kriptojenik olarak takip edilen ya da tespit edilen 66 siroz hastası, KCFT yüksekliği grubunda alkole bağlı, yağlanmaya bağlı, toksik maddelere bağlı KCFT yüksekliği ekarte edilen hastalar, steatoz grubunda da alkol kullanmayan ve obez olmayan (VKI <30 kg/m<sup>2</sup>) hastalar çalışmaya dahil edildi, kriterleri sağlamayan diğer hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca belirtilen hasta gruplarının klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri açısından tetkikler de analiz edilip değerlendirildi.

Öncelikle spesifik hasta gruplarının verilerini değerlendirecek olursak . Stephen H. Caldwell ve ark. yaptığı bir çalışmada (9) kriptojenik sirozlu hastaların %70'i kadın iken bizim çalışmamızda kadın erkek oranı eşit idi. Bizim çalışmamızda siroz hastalarının yaş ortalaması 59,9 iken aynı çalışmada hastaların yaş ortalaması 63 bulunmuştu. Ong J ve ark' ın yaptığı bir çalışmada (47) kriptojenik siroz hastalarının vücut kitle indeksi 27.33 kg/m<sup>2</sup> . bizim çalışmamızda ise siroz hastalarının ortalama vücut kitle indeksi 23,51 kg/m<sup>2</sup> idi. Aynı çalışmada siroz hastalarının %34'ünde ek hastalık olarak en sık diyabet görülürken bizim çalışmamızda 19 hastada (%28.8) en sık ek hastalık olarak diyabetes mellitus saptandı. Kriptojenik siroz hastalarında en sık görülen ek hastalığın diyabet olması; kriptojenik siroz hastalarının etyopatogenezinde diyabetin yol açtığı inflamatuvar kaskad sonucu NASH ve siroz ile sonuçlanan süreç olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir.

Lipit profili ve karaciğer harabiyetinin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada (48), hastaların %22'si Child A, %28'i Child B, % 50'si ise Child C grubunda saptanmış. Bizim çalışmamızda ise hastalar ağırlıklı olarak (%50'si) Child B grubunda idi. Bu çalışmada Child kategorisi arttıkça total kolesterol HDL ve LDL değerlerinde azalma görülürken serum trigliserid seviyesi ile anlamlı ilişki gözlenmemişti. Bizim çalışmamızda da Child A' dan Child C' ye doğru gidildikçe serum total kolesterol, trigliserid, HDL değerlerinde anlamlı olarak düşüklük saptanmış iken LDL seviyesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. M.R.Ghadir ve ark. çalışmasında siroz hastalarının lipit profili sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında dört lipit değişkeninin de (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid) siroz grubunda daha düşük olduğu saptanırken diğer birçok çalışma gibi bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edildi.

Steatoz hastalarının verileri ile literatür verilerini karşılaştırdığımızda 2287 hastanın yer aldığı bir hepatik steatoz çalışmasında (49) non-obez beyaz erkeklerin non obez beyaz kadınlardan daha sık olduğu (%27 ile %13) bulunmuşken, bizim çalışmamızda erkek kadın oranları arasında anlamlı farklılık yok idi (%54,5 ile %45,5). Aynı çalışmada hepatik steatozlu beyaz hastalarda ortalama vücut kitle indeksi  $29 \pm 6$   $\text{kg/m}^2$  iken bizim çalışmamızda steatoz hastalarının ortalama vücut kitle indeksi  $23,2 \pm 1,54$  bulundu ancak bizim çalışmamızdaki steatoz hastaları grubuna vücut kitle indeksi  $< 30$   $\text{kg/m}^2$  olan non obez hastalar dahil edilmişti. Açlık kan şekeri mevcut çalışmada  $92 (\pm 24)$  mg/dl iken bizim çalışmamızda  $105,55 (\pm 16,77)$  mg/dl saptandı. Lipit paneli değerlendirmelerinde ise Jeffrey D. ve ark. çalışmasında yine beyaz steatoz hastalarında bakılan ortalama trigliserid seviyesi  $139 (\pm 109)$  mg/dl ve HDL seviyesi  $49 (\pm 15)$  mg/dl iken bizim çalışmamızda trigliserid ortalaması  $194 (\pm 126)$  mg/dl ve HDL seviyesi  $44 (\pm 14)$  mg/dl saptandı. Aynı çalışmada karaciğer enzimlerinden sadece AST ve ALT bakılmış olup ortalamaları sırasıyla  $24 (\pm 17)$  U/L ve  $24 (\pm 16)$  U/L iken bizim çalışmamızda AST ve ALT değerleri sırası ile  $51 (\pm 44)$  U/L ve  $74 (\pm 39)$  U/L olup iki katı kadar daha yüksek saptandı. Stefano Bellentani ve ark. çalışmasında da (50) yüksek ALT ve serum trigliserid seviyelerinin steatozda en güvenilir laboratuvar tetkiki olduğu bildirilmişken steatoz hastalarındaki ALT ve trigliserid değerleri bizim çalışmamızda da diğer hasta grupları olan siroz ve KCFT yüksekliği gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Açıklanamayan KCFT yüksekliği alt grubu, literatür verileri ile karşılaştırıldı. 1124 hasta katılımlı Daniel S.ve ark. çalışmasında (51) da bizim çalışmamızdaki gibi

karaciğer enzim yüksekliği olup viral, oroimmün markerları negatif, alkol ve hepatotoksik ilaç kullanımı ekarte edilen hastalara yer verilen çalışmada hastalar arasında cinsiyet ve semptomlar yönünden anlamlı fark bulunmamış. Bizim çalışmamızda da hastalar arasında cinsiyet açısından belirli fark yok iken çoğu hasta asemptomatik idi. Aynı araştırmada karaciğer biyopsisi ile en çok hepatosteatoz ve steatohepatit bulunmuş iken bizim hasta grubumuzda da patolojik bulgu olarak en çok ultrasonografideki steatoz varlığı saptandı (8 hasta, %34,8) Maeve M.S. ve ark tarafından yapılan bir araştırmada da (52) açıklanamayan karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olan hastalarda karaciğer biyopsisi yapılmış, biyopsi sonucunda hastaların %32'sinde non alkolik steatohepatit veya yağlı karaciğer saptanmış. Açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği olan hastaların ultrasonografik incelemesi yapılması ve gerekli görülürse karaciğer biyopsisi yapılmasının klinik ve laboratuvar olarak bulgu vermeyen steatohepatit gibi durumların erken tanınmasına imkan sağlayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Kriptojenik siroz hastalarının assit için kullandığı diüretikler ve varis tedavisi için kullandığı beta blokör tedavileri takiben araştırmamızda en sık kullanılan ilaç grubunun açıklanamayan KCFT yüksekliği grubunda %13, steatoz grubunda %45 olmak üzere ursodeoksikolik asit (UDKA) olduğu görüldü. UDKA, normalde insanda bulunan doğal bir safra asitidir. Çoğunlukla kolestatik karaciğer hastalıklarında kullanılsa da kolestatik dışı karaciğer hastalıklarında da; karaciğer enzimlerinde düzelme, steatozda azalma gibi etkileri ve düşük yan etki profili nedeni ile sık kullanılmaktadır. Laurin ve ark 24 NASH'li hastaya 1 yıl süreyle UDKA vermişler, tedavi sonunda steatoz, ALT, ALP ve GGT düzeylerinde önemli oranda azalma saptamışlardır. Bunu UDKA'nın membran stabilizan ve sitoprotektif etkilerine bağlamışlardır. (57) Lindor ve arkadaşlarının yaptığı 168 hastanın katıldığı çalışmada ise UDKA tedavisi alan grupla plasebo grubu arasında histolojik değişiklikler bakımından anlamlı farklılık saptanmadığı karaciğer enzimlerinde ise her iki grupta da stabilite veya iyileşme olduğu ve tedavinin iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Bu gibi çalışmaların varlığı, araştırmamızdaki KCFT yüksekliği ve steatoz gruplarındaki sık UDKA kullanımını destekler niteliktedir.

Kolesterol ester depo hastalığı ile ilgili verilere gelindiğinde, konu ile ilgili en geniş meta-analizin sahibi Bernstein ve ark. yaptığı çalışmada (33) hastalık yaş grubu yenidoğan ile 68 yaş arasında değişmekte idi. Bizim çalışmamızda LAL eksikliği tespit ettiğimiz hastanın yaşı ise 51 idi. Bernstein ve ark. çalışmasında 131 hastanın 5'i (%4)

41-58 yaş grubu aralığında idi. Bernstein ve ark. çalışmasında hastaların 134'ünde (%99,3) hepatomegali, %74'ünde splenomegali saptanmış iken bizim sadece bir hastamızda hepatosplenomegali ve 50 hastamızda splenomegali saptanmıştır. Bu organomegaliler çoğunlukla serum transaminaz yüksekliği etiyolojisi ya da ateş etiyolojisi araştırılırken bulunmuş idi. Bizim LAL eksikliği olan hastamızın ultrasonografisinde ise kronik karaciğer hastalığı bulguları ve splenomegali mevcuttur.

Chora J.R. ve ark tarafından yapılan (53) ailesel hiperkolesterolemileri araştıran bir çalışmada bu gruplarda KEDH da aranmış ve 3 hasta saptanmış. Bu hastaların en erken verileri 4, 10 ve 10 yaşlarına ait. Total kolesterol düzeyleri takibe başlandığında 259 ; 356; 280 mg/dl , LDL düzeyleri 188; 282; 216 mg/ dl , HDL düzeyleri 52; 48; 31 mg/dl; trigliserid düzeyleri ise 96; 129; 152 mg/dl saptanmış. Hastalardan ilkinde 13 yıl sonra 17 yaşında , ikincisine 3 yıl sonra 13 yaşında üçüncüsüne de 2 yıl sonra 12 yaşında statin tedavisi başlanmıştır. Statin tedavilerine başlandığında hastaların lipit profili şu şekilde imiş: ilk hastanın total kolesterol 189 mg/dl; LDL 122 mg/dl ,HDL 57 mg/dl ve trigliserid 67 mg/dl; ikinci hastanın total kolesterol 263 mg/dl, LDL 213 mg /dl, HDL 31 mg/dl ve trigliserid 103 mg/dl; üçüncü hastanın total kolesterol 266 mg/dl, LDL 195 mg/dl, HDL 44 mg/dl, trigliserid 134 mg/dl saptanmış. İlk hastanın 1 yıllık tedavi sonunda değerleri : total kolesterol 185 mg/dl, LDL 115 mg/dl HDL 58 mg/dl trigliserid 62 mg/dl iken ikinci hastanın 9 yıllık statin tedavisi sonunda değerleri : total kolesterol 217 mg/dl, LDL 163 mg/dl, HDL 47 mg/dl, trigliserid 85 mg/dl bulunmuş. Üçüncü ve 16 yıl ile en uzun süreli statin tedavisi almakta olan hastanın lipit değerleri de total kolesterol 177 mg/dl, LDL 121 mg/dl, HDL 36 mg/dl ve trigliserid 100 mg/dl saptanmış. Bahsedilen çalışma pediatrik yaş grubunda tedavi almaya başlamış olan hastalar olsa da bizim hastamız ile karşılaştırma yapacak olursak LAL eksikliği saptanan hastamız 10 yıldır statin tedavisi altında olup son bakılan lipit profilinde total kolesterol 217 mg/dl, LDL 42,5 mg/dl HDL 42,5 mg/dl ve trigliserid değeri 117 mg/dl saptanmıştır.

Hoffman E.nin yaptığı bir derleme çalışmasında (54) KEDH'da serum total kolesterol, LDL ve trigliseridin yüksek, HDL' nin düşük olduğu ancak Drebbler ve ark (55) vaka takdimini referans göstererek lipit seviyeleri normal aralıkta olup da KEDH tanısı alan hastaların olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada splenomegalinin eşlik ettiği ya da etmediği hepatomegalinin makrofajlarda kolesterol ester ve trigliserid birikimi sonucu sıklıkla görüldüğü, splenomegaliye bağlı hipersplenizmden dolayı

anemi ve /veya trombositopeni görülebileceği bildirilmiştir. Bizim vakamızda da hepatomegali görülmemekle beraber splenomegali ve hipersplenizme bağlı trombositopeni mevcut idi. Çalışmada bahsedilen lipit depolanmasına bağlı ksantalezma, barsak duvarında lipit depolanmasına bağlı diyare ve kilo kaybı gibi bulgular hastamızda yoktu.

Pediyatrik yaş grubu hastaların değerlendirildiği bir derlemede hastaların %18,8' inde persistan karın ağrısı, %12,5' inde kronik diyare gibi şikayetler olduğu saptanmış, bizim KEDH hastamızda ise halsizlik dışında belirgin bir şikayeti yok idi. halsizlik nedeni ile yapılan tetkikler esnasında karaciğer fonksiyonlarında bozulma tespit edilmiş idi.

Tanı amaçlı kullanılan filtre kağıdına emdirilmiş kan tetkiki ise lizozoma lasit lipaz eksikliğini sağlıklı ve etkilenmiş bireyler arasında anlamlı olarak ayırt edebilen bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. LAL için yapılan bu kan testi geniş populasyonlarda tarama imkanı ve KEDH için populasyon bazlı çalışmalara imkan verebilecek bir metoddur. Filtre kağıdıyla yapılan kan tetkikinde bakılan LAL aktivitesinin diyagnostik olarak yeterli olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (56). DBS yöntemi ile ilgili bir diğer yapılan çalışmada da (46), 11 KEDH hastası ve 140 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada KEDH olan hastaların hepsinde LAL aktivitesi sifira yakın ve doğru tespit edilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Yaptığımız çalışma, toplumda sıklığı az olarak bildirilen lizozomal asit lipaz eksikliğinin yol açtığı kolesterol ester depo hastalığını; sıklığını daha çok beklediğimiz siroz, yağlı karaciğer ve açıklanamayan KCFT yüksekliği alt gruplarında aramaya yönelik idi. Bu çalışma planlandığında Türkiye'de henüz KEDH rapor edilmemişti. Siroz yağlı karaciğer ve steatoz hastalarının verileri literatürle önemli ölçüde benzerlik gösterdi. Lizozomal asit lipaz eksikliği 100 hastadan birinde tespit edilmiş olup hastalığın toplumda tanısız kalmış birçok hastada var olduğunu düşündürebilir. KEDH ile ilgili farkındalığın artırılması ve özellikle kriptojenik karaciğer sirozu gibi ekartasyon sonucu tanı konan bir hastalıkta etiyolojide göz önünde bulundurulması önemlidir. . Hastalığın tansında kolay bir yöntem olan DBS yöntemi ile çok sayıda hasta tetkik edilebilmektedir. Çalışmanın daha geniş popülasyon ve spesifik hasta gruplarında yapılması anlamlılığını artıracaktır



## KAYNAKLAR

- 1) Noyan A., Yasam Ve Hekimlikte Fizyoloji., Onbirinci Baskı, 1999; 882-885
- 2) Uygun A., Polat Z., Viral Hepatit Dışı Serum Transaminaz Düzeyinde Artışa Neden Olan Hastalıklar; Güncel Gastroenteroloji 13/4 , 2009.
- 3) Erol Ç., Gastroenteroloji;(1.Basım) Nobel Tıp Kitap, 2008.
- 4) Dolar E. İç Hastalıkları.(1.Basım ) İstanbul. Nobel Tıp, 2005.
- 5) Lal P, Fernandes H, Koneru B, Albanese E, Hameed M, C282y Mutation And Hepatic İron Status İn Hepatitis C And Cryptogenic Cirrhosis., Arch Pathol Lab Med, 2000.
- 6) Ökten A. Türkiye'de Kronik Hepatit, Siroz Ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi, Güncel Gastroenteroloji, 2003.
- 7) Bayram Y., Türkay Cansel , Herediter Hemokromatoz Tanı Ve Tedavi, Güncel Gastroenteroloji, Haziran 2010
- 8) Centers For Disease Control, And Prevention/National Center For Health Statistics. Monthly Vital Statistics Report 1997.
- 9) Jeffers Lj, Hasan F, De Medina M, Reddy R, Parker T, Silva M. Prevalence Of Antibodies To Hepatitis C Virus Among Patients With Cryptogenic Chronic Hepatitis And Cirrhosis. Hepatology 1992; 15: 187-190.
- 10) Stephen H. Caldwell, David H. Oelsner, Julia C. Iezzoni, Eizabeth E. Hespeneide, Emily H. Battle, Carolyn J. Driscoll. Cryptogenic Cirrhosis: Clinical Characterization And Risk Factors For Underlying Disease. Hepatology. 1999; 29 (3): 664-669.
- 11) Duseja A, Nanda M, Das A, Das R, Bhansali A, Chawla Y. Prevalence Of Obesity, Diabetes Mellitus And Hyperlipidaemia İn Patients With Cryptogenic Liver Cirrhosis. Trop Gastroenterol. 2004; 25 (1): 15-17.
- 12) Powell Ee, Cooksley Wg, Hanson R, Searle J, Halliday Jw, Powell Lw. The Natural History Of Nonalcoholic Steatohepatitis: A Follow-Up Study Of Forty-Two Patients For Up To 21 Years. Hepatology 1990; 1174-1180.
- 13) Memik F, Dolar E . Karaciğer Sirozu. Klinik Gastroenteroloji.2004.
- 14) J Ohnson De. Special Considerations İn Interpreting Liver Function Tests. Am Fam Physician 1999; 59: 2223-2230

- 15) Giannini E, Botta F, F Asoli A Ve Ark. Progressive Liver Functional İmpairment İs Associated With İncrease İn Ast/Alt Ratio. Dig Dis Sci 1999; 44: 1249-1253
- 16) Friedman Sl, Arthur Mj. Reversing Hepatic Fibrosis. Sci Med 2002;8:194–205.
- 17) Calle Ee, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun Mj. Overweight, Obesity, And Mortality From Cancer İn A Prospectively Studied Cohort Of U.S. Adults. N Engl J Med 2003;348:1625–38.
- 18) Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski Wa, Negri E, La Vecchia C. Worldwide Mortality From Cirrhosis: An Update To 2002. J Hepatol 2007;46:827–39.
- 19) Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural History Of Compensated Viral Cirrhosis: A Prospective Study On The İncidence And Hierarchy Of Major Complications. Gut 2004;53:744–9
- 20) S.Abdullah, Karaciğer Sirozunda Hasta Takibi Ve Klinik Sorunlar, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 2007
- 21) Wiesner R, Edwards E, Freeman R Et Al. The United Network For Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model For End-Stage Liver Disease (Meld) And Allocation Of Donor Livers. Gastroenterology 2003: 124: 91.
- 22) Mayes Pa: Yağ Asitlerinin Oksidasyonu. Harper'ın Biyokimyası (Murray Rk,Mayes Pa, Granner Dk, Rodwell Vw,Editörler) Çeviri: Menteş G, Ersöz B, 22. Baskı, Barış Kitabevi, İstanbul, 1990; 258-271.
- 23) Çolak Y, Tuncer İ. Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Ve Steatohepatit. İst Tıp Fak Derg 2010; 73(3): 85-89, 2010.
- 24) Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer Yağlanması Ve Non Alkolik Steatohepatit. Güncel Gastroenteroloji 15(2): 98-105, 2011.
- 25) Thaler H:Die Fettleber Und Ihre Pathogenetische Beziehung Zur Leberzirrhose. Virchows Arc. 1962 ; 335- 180.
- 26) Miller Dj, İsimaru H, Klatskin G: Non Alcoholic Liver Disease Mimicking Alcoholic Hepatitis And Cirrhosis. Gastroenterology 77: 27, 1979.
- 27) Ludwig J, Viggiano Tr, Mcgill Db, Oh Bj: Nonalcoholic Steatohepatitis:Mayo Clinic

- Experiences With A Hitherto Unnamed Disease. *Mayo Clin Proc* 1980 ; 55: 434- 438.
- 28) Sonsuz A, Uraz S. Karaciğer Yağlanması Ve Nonalkolik Steatohepatit. Göksoy E (Ed)  
*Aktuel Gastroenteroloji Ve Hepatoloji* 1, 2. Baskı, İstanbul, Bilimsel Medikal Yayıncılık, 2003:131- 46.
- 29) Wanless Ir, Lentz Js, Fatty Liver Hepatitis And Obesity: An Autopsy Study With Analysis Of Risk Factors *Hepatology* 1990;11 : 1106-10
- 30) Sheth Sg, Gordon Fd, Chopera S, Nonalcoholic Hepatitis. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 137-145
- 31) Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized Xanthomatosis With Calcified Adrenals. *Am J Dis Child* 1956;91:282e6.
- 32) Fredrickson Ds. Newly Recognized Disorders Of Cholesterol Metabolism. *Ann Intern Med* 1963;58:718.
- 33) Bernstein Dl, Hulkova H, Bialer Mg, Desnick Rj. Cholesteryl Ester Storage Disease: Review Of The Findings In 135 Reported Patients With An Underdiagnosed Disease. *J Hepatol* 2013;58:1230e43.
- 34) Elleder M, Chlumska A, Hyanek J, Poupetova H, Ledvinova J, Maas S, Et Al. Subclinical Course Of Cholesteryl Ester Storage Disease In An Adult With Hypercholesterolemia, Accelerated Atherosclerosis, And Liver Cancer. *J Hepatol* 2000;32:528e34.
- 35) Elleder M, Chlumska A, Ledvinova J, Poupetova H., A Novel Storage Site In Human Cholesteryl Ester Storage Disease. Autopsy Report Of An Adult Case With A Long-Standing Subclinical Course Complicated By Accelerated Atherosclerosis And Liver Carcinoma. *Virchows Arch* 2000;436:82e7.
- 36) Assmann G, Seedorf U. Acid Lipase Deficiency: Wolman Disease And Cholesterol Ester Storage Disease. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, Editors. *The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 3551–72
- 37) Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Et Al. Prevalence Of Cholesteryl Ester Storage Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1866–8.
- 38) Hulkova H, Elleder M. Distinctive Histopathological Features That Support A Diagnosis Of Cholesterol Ester Storage Disease In Liver Biopsy Specimens. *Histopathology* 2012;60:1107e13.

- 39) Gasche C, Aslanidis C, Kain R, Exner M, Helbich T, Dejaco C, Et Al. A Novel Variant Of Lysosomal Acid Lipase In Cholesteryl Ester Storage Disease Associated With Mild Phenotype And Improvement On Lovastatin. *J Hepatol* 1997;27: 744e50.
- 40) Chatrath H, Keilin S, Attar Bm. Cholesterol Ester Storage Disease (Cesd) Diagnosed In An Asymptomatic Adult. *Dig Dis Sci* 2009;54:168e73.
- 41) Quinn Ag, Burton B, Deegan P, Di Rocco M, Enns Gm, Guardamagna O, Et Al. Sustained Elevations In Ldl Cholesterol And Serum Transaminases From Early Childhood Are Common In Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Mol Genet Metab* 2014;111:S89.
- 42) Leone L, Ippoliti Pf, Antonicelli R. Use Of Simvastatin Plus Cholestyramine In The Treatment Of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr* 1991;119:1008e9.
- 43) Grabowski Ga. Therapy For Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Replacing A Missing Link. *Hepatology* 2013;58:850e2
- 44) Enns G, Balwani M, Deegan P, Et Al. Initial Human Experience With Sbc-102, A Recombinant Enzyme Replacement Therapy In Adults With Lysosomal Acid Lipase Deficiency Abstracts. *Mol Genet Metab* 2012;105:S29.
- 45) Du H, Cameron Tl, Garger Sj, Et Al. Wolman Disease/Cholesteryl Ester Storage Disease: Efficacy Of Plant-Produced Human Lysosomal Acid Lipase In Mice. *J Lipid Res* 2008;49(8):1646–57.
- 46) John Hamilton , Iain Jones, Rajeev Srivastava, Peter Galloway , A New Method For The Measurement Of Lysosomal Acid Lipase In Dried Blood Spots Using The Inhibitor Lalostat 2, *Clinica Chimica Acta*, 2012
- 47) Ong J, Younossi Zm, Reddy V, Price Ll, Gramlich T, Mayes J, Boparai N. , Cryptogenic Cirrhosis And Posttransplantation Nonalcoholic Fatty Liver Disease., *Liver Transplantation*, 2001
- 48) Mohammad Reza Ghadir , Ali Akbar Riahin , Abbas Havaspour , Mehrdad Nooranipour , Abbas Ali Habibinejad , The Relationship Between Lipid Profile And Severity Of Liver Damage In Cirrhotic Patients, *Hepat Mon.* 2010
- 49) Jeffrey D. Browning, Lidia S. Szczepaniak, Robert Dobbins, Pamela Nuremberg, Jay D. Horton, Jonathan C. Cohen, Scott M. Grundy, Helen H. Hobbs, Prevalence Of Hepatic Steatosis In An Urban Population In The United States: Impact Of Ethnicity, *Hepatology*, 2004

50) Stefano Bellentani, Md, Phd; Gioconda Saccoccio, Md; Flora Masutti, Md; Lory S. Crocè, Md; Giovanni Brandi, Md; Franco Sasso, Md; Giovanni Cristanini, Md; Claudio Tiribelli, Md, Phd, Prevalence Of And Risk Factors For Hepatic Steatosis In Northern Italy, *Annals Of Internal Medicine*, 2000)

51) 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

52) Maeve M.Skelly. Author Links Open The Author Workspace.Peter D.James. Author Links Open The Author Workspace.Stephen D.Ryde, Findings On Liver Biopsy To Investigate Abnormal Liver Function Tests In The Absence Of Diagnostic Serology, *Journal Of Hepatology*, 2001)

53) Joana Rita Chora, Msc, Ana Catarina Alves, Phd, Ana Margarida Medeiros, Msc, Cibelle Mariano, Msc, Goreti Lobarinhas, Md, Phd, Antonio Guerra, Md, Phd, Helena Mansilha, Md, Phd, Helena Cortez-Pinto, Md, Phd, Mafalda Bourbon, Phd, , Lysosomal Acid Lipase Deficiency: A Hidden Disease Among Cohorts Of Familial Hypercholesterolemia?, *Journal Of Clinical Lipidology* (2017) 11, 477–484

54) Erin P Hoffman, Ms, Cgc, Marci L Barr, Scm, Monica A Giovanni, Ms, Cgc, And Michael F Murray, Md., *Lysosomal Acid Lipase Deficiency* , *Genereviews*, 2015

55) Uta Drebber, Matthias Andersen, Hans U Kasper, Peter Lohse, Manfred Stolte, And Hans P Dienes, Severe Chronic Diarrhea And Weight Loss In Cholesteryl Ester Storage Disease: A Case Report, *World J Gastroenterol.* 2005

56) Zeljko Reiner A, Ornella Guardamagna B, Devaki Nair C, Handrean Soran, *Lysosomal Acid Lipase Deficiency E An Under-Recognized Cause Of Dyslipidaemia And Liver Dysfunction*, *Atherosclerosis*,2014)

57) Laurin , Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludvvig ), et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23:1464-1467.

58) Lindor KD, Kowdey KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: result of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-8.