

## NON-ALKOLİK STEATOHEPATİT TEDAVİSİNDE N-ASETİL SİSTEİN KULLANIMI

### N-ACETYL SISTEIN USE IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Bilge BAŞ<sup>1</sup> Erkan OYMACI<sup>2</sup> Haydar ADANIR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Antalya Atatürk Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Antalya.

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka EAH Gastroenteroloji Cerrahisi, İzmir.

**Anahtar Sözcükler:** Karaciğer, non-alkolik yağlı karaciğer, N-Asetil sistein, tedavi

**Keywords:** Liver, non-alcoholic fatty liver disease, N-acetyl cysteine, therapy

Yazının alınma tarihi:15.04.2017, Kabul tarihi:30.06.2017, Online basım:12.07.2017

## ÖZ

**Giriş:** Yağlı karaciğer (hepatosteatoz) terimi trigliseridlerin karaciğer ağırlığının %5'ini geçecek şekilde birikimidir. Hepatosteatoza inflamasyonun eşlik ettiği Mallory hyalin cisimcikleri, fibrozis ve sirozisin eşlik ettiği durumlar non-alkolik steatohepatit (NASH) olarak tanımlanır. Mukolitik etkinliği nedeniyle solunum yolu hastalıklarında kullanılan, ancak antioksidan etkinliği bilinen N-Asetil Sisteinin (NAC), NASH tedavisinde etkin olabileceği düşünülmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Batın ultrasonografisinde hepatosteatoz tespit edilen 12 olgu çalışma kapsamında incelendi.

**Bulgular:** Karaciğer sirozuna dönüşüm potansiyeli nedeniyle klinik olarak son dönem karaciğer yetmezliği riski altında bulunan bu grup hastaların tedavisinde, NAC'ın yerini belirlemek amacıyla, biyokimyasal ve histopatolojik bulguları değerlendirildi.

**Sonuç:** NASH'deki biyokimyasal parametreler ve makroveziküler steatozis üzerine NAC'ın etkisi anlamlı bulunmuştur ve kesin etkilerinin belirlenebilmesi için, daha fazla sayıda vaka içeren, daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SUMMARY

**Introduction:**Fatty liver (hepatosteatoz) is the accumulation of triglycerides that exceeds 5% of the liver weight. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a liver disease characterized by macrovesicular steatosis, hepatocyteneclerosis, inflammation, Mallory bodies, and fibrosis.N-acetylcysteine (NAC) which have an antioxidant effect can improve liver function in patients within on-alcoholic fatty liver disease.

**Material and methods:** Twelve cases with hepatosteatoz detected in the abdominal ultrasonography were evaluated in this study.

**Results:** In our study, we evaluated biochemical and histopathologic findings in the treatment of these group of patients who are clinically suspected of having end-stage liver failure due to the potential for conversion to liver cirrhosis in order to determine the effect of the NAC.

**Conclusion:** The effect of NAC was found to be significant on the biochemical parameters and macrovessel steatosis in NASH. There is a need for longer periods of work with more cases in order to determine their exact impact.

## GİRİŞ

Karaciğer yağlanması çoğu kez başka nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemleri veya transaminaz yüksekliğinin araştırılmasıyla tanınabilen ve etiyolojisinde çeşitlilik gösteren klinik bir durumdur. Lipidlerin karaciğer ağırlığının %5'ini oluşturacak oranda birikmesi ve histopatolojik incelemelerde hepatositlerin %5'inden fazlasında yağ vakuollerinin varlığının tespit edilmesi olarak tanımlanır (1). Karaciğerdeki yağlanma mikrovaziküler, makrovaziküler ve fokal yağlanma şeklindedir. Her üç formun kombine olduğu durumlarda da rastlanmaktadır. En sık etiyolojik faktörler Diabetes Mellitus, obezite ve alkolizmdir. NASH ise alkol dışı nedenlerle meydana gelen, karaciğer biyopsisinde yağlanma izlenen, buna inflamasyonun eşlik etmesiyle fibrozis ve siroza kadar ilerleyen bir hastalıktır ve ilk defa 1980 yılında Ludwig tarafından kullanılmıştır (1). Önceleri bu hastalık için psödo-alkolik karaciğer hastalığı, karaciğer yağlanmasına bağlı hepatit, diyabetik hepatit gibi isimler kullanılmıştır (2). NASH gelişimine yol açan faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir. Ancak hiçbir neden bulunamayan NASH hastaları da mevcuttur. Tüm olgularda dikkati çeken nokta insülin rezistansının varlığıdır. Bununla birlikte NASH hastalarında hepatosteatoza kıyasla insülin rezistansının daha ağır seyrettiği gösterilmiştir (3). NASH hastalarında % 40-100 oranında görülen obezite ve % 20-55 oranında Tip 2 diyabet ve dislipidemi varlığı, bu hastalığın metabolik sendromun bir parçası olabileceği görüşünü güçlendirmiştir (4, 5). Tip 2 diyabet ve obezitesi olup transaminazları yüksek hastalarda prevalans % 18-36 olarak bildirilmiştir (4). Artık NASH'in selim bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır, basit bir yağlanmadan steatohepatit, fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinomaya kadar uzanabilen bir seyir izleyebilir. 1998'de Day tarafından ilk defa ortaya atılan NASH'in patogenezinde iki aşamalı model halen kabul görmektedir (6). Bu modelde ilk aşamayı karaciğerde yağlanma oluşturur. İlk aşamanın önemi yağlanmanın karaciğeri daha sonradan gelecek olan ikinci aşamaya duyarlı hale getirmesidir. İkinci aşama ise karaciğerde hücresel stres ürünleri olan serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması ve bunların karaciğerde fibroza kadar uzanan hasar meydana getirmesidir. Patogeneizde mitokondrial DNA düzeyinde henüz

gösterilememiş bir hasar olduğu ileri sürülmüştür ve karaciğerde sitokrom p450-2E1 (CYP2E1) düzeylerinde artış gösterilmiştir. CYP2E 1 (-/-) farelerde metiyonin ve kolinsiz diyet ile NASH önlenmiştir (7). NASH hastalarında artmış TNF- $\alpha$ , adiposit ve hepatositlerde insülin reseptörünü azaltır. Böylece insülinin antilipolitik etkisi ortadan kalkarak yağ dokusundan serbest yağ asidi salınımı artar böylece daha fazla serbest yağ asidi dolaşıma salınır ve hepatik ve periferik insülin rezistansı gelişir (8). Fibrozisin ilavesiyle olay siroza kadar ilerler.

**Tablo 1.** Non-alkolik steatohepatite yol açan faktörler

|                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| 1. Metabolik :            | Obezite                    |
| Diabetes Mellitus         |                            |
| Hiperlipidemi             |                            |
|                           | Total Parenteral Nutrisyon |
| Metabolik Sendrom         |                            |
| 2. İlaçlar:               | Kortikosteroidler          |
|                           | Sentetik östrojen          |
| Tamoksifen                |                            |
| Amiodoron                 |                            |
| Diltiazem                 |                            |
| 3. Cerrahi Prosedürler :  | Obezite için gastropleksi  |
|                           | İnce barsak rezeksiyonu    |
| Jejunioleal bypass        |                            |
| İleopankreatik diversiyon |                            |
| 4. Diğer Hastalıklar :    | Hipobetalipoproteinemi     |
| Lipodistrofi              |                            |
| Weber-Christian hastalığı |                            |
| Bakterial aşırı çoğalma   |                            |
|                           | İnce barsak divertikülü    |

NASH hastaları sıklıkla kadındır ve yaş aralığı 41-60'dır. Hastaların çoğunluğu asemptomatiktir, fakat bazı hastalarda sağ üst kadranda ağrısı, rahatsızlık hissi ile halsizlik olabilir. Bu hastaların sonraki hastalık tablosu nedeni bilinmeyen sirozdur (9).

N-Asetil Sistein (NAC) bir aminoasit olan L-Sisteinin asetillenmiş şeklidir. Oral alım sonrası iyi ve hızlı absorbe olan ilaç, karaciğerde metabolize olur. NAC ve metabolitleri tam olarak emilir. Plazmapik seviyesine oral alım sonrası bir saatte ulaşır. Yarı ömrü 2.15 saattir. 10-12 saatte tamamen temizlenir (10-11). NAC'ın en sık mukolitik olmak üzere, 30 yıldan uzun süredir klinik kullanımı söz konusudur. Hepatoprotektif aktivitesi nedeniyle asetaminofen hepatotoksitesinde de kullanılır. Akut ağır metal zehirlenmele-

rinde şelatör olarak metal eliminasyonunu artırır, karaciğer ve böbrek zararlarını önler. İntravenöz NAC tedavisinin uygulanması kolay ve hasta uyumu iyidir. Ancak nadiren de olsa bazı yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkilerin çoğu ürtiker, yüzde kızarıklık, kaşıntı gibi minör reaksiyonlardan oluşmasına rağmen, hipotansiyon ve anjiödem gibi ciddi reaksiyonlar ve ölüm de görülebilmektedir.

N-Asetil Sistein'i çalışmamızda kullanmamızın amacı ilacın antioksidan ve hepatoprotektif etkinliğinden yararlanarak, karaciğer fibrozis ve apopitozisine etkilerini belirlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza herhangi bir nedenle yapılan batın ultrasonografisinde hepatosteatoz tespit edilen 12 vaka alındı. Çalışmaya alınan vakalara yapılacak işlemler ve kullanacakları ilaç hakkında gerekli bilgiler verildi ve hepsinin onayı alındı. Çalışma sırasında herhangi bir nedenle devam etmek istemeyen vakalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınmama kriterleri ise alkol kullanımı, HbsAg ve AntiHCV pozitifliği, Tip 1 veya Tip 2 diyabet varlığı, anlamlı titrede (>1/80) ANA, ASMA ve AMA pozitifliği, hepatotoksik ilaç kullanımı, karaciğer biyopsisi açısından kesin veya rölatif kontrendikasyon idi.

Çalışma öncesinde her vakanın boyu, ağırlığı ölçülerek Body Mass Index (BMI)'i saptandı. Çalışma süresince alkol ve bizim dışındaki ilaç kullanılmaları söylendi. Hepatit markerları ELISA yöntemi, serum AST, ALT, GGT ve ALP, T3 ve T4 değerleri enzimatik yöntemle, glukoz, kolesterol, trigliserid, bilirubin değerleri kalorimetrik olarak Olympus AU 5200 otoanalizatörle ölçüldü. Demir ve demir bağlama kapasitesi kalorimetrik olarak belirlendi. Vakalardan lokal anestezi altında, Hepafix (B/BRAUN 17G/1.4 mm) ile alınan biyopsi örnekleri %10'luk formalinle tespit edilerek seri kesitler alındı. Alınan kesitlere hematoksilen-eozin, PAS ve retikulin boyaları yapılarak tedavi öncesi ve sonrası tek gözlemci tarafından mikroskopik olarak incelendi. Knodell'in sayısal değerlendirme sistemi kullanılarak periportal güve yeniği nekrozu, lobuler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal iltihabi infiltrasyon değerlendirilerek (fibrozis dışında tutularak) skor 0-1-2-3-4 olarak değerlendirildi (Tablo 2). Vakalara birinci biyopsi sonrasında NAC 600 mg içeren Mentopin 600 adlı efervesan tablet, sabah aynı anda 2 tablet olmak üzere günde bir kez oral yolla verildi. 4 aylık tedavi periyodu sonrasında vakaların biyokimyasal değerleri ve ikinci karaciğer biyopsi örnekleri tedavi öncesi bulgularla karşılaştırıldı. İnsülin direnci hesaplanmasında Homo IR indeksi kullanıldı. 3,8'in üzerindeki değerler insülin direnci olarak kabul edildi.

**Tablo 2.** Histolojik Aktivite İçin Knodell'in Sayısal Değerlendirme Sistemi

|                                               | Yok | Hafif | Orta | Belirgin | Orta<br>Güve yeniği<br>Nekroz+Köprüleşen<br>Köprüleşen Nekroz | Belirgin<br>Güve yeniği<br>Nekroz+Köprüleşen<br>Köprüleşen Nekroz | Multilobüler<br>Nekroz |
|-----------------------------------------------|-----|-------|------|----------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Periportal<br>Güve yeniği<br>Nekrozu          | 0   | 1     | 3    | 4        | 5                                                             | 6                                                                 | 10                     |
| Lobuler<br>Dejenerasyon<br>ve Fokal<br>Nekroz | 0   | 1     | 3    | 4        |                                                               |                                                                   |                        |
| Portal<br>İltihabi<br>İnfiltrasyon            | 0   | 1     | 3    | 4        |                                                               |                                                                   |                        |
| Fibrozis                                      | 0   | 1     | 3    | 4        |                                                               |                                                                   |                        |

## İstatistiksel İncelemeler

Çalışma verileri değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS for Windows 10,0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında çalışmadaki olgular veri sayısı nedeniyle normal dağılım göstermediğinden tedavi öncesine göre tedavi sonrası değişimler Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda yaşları 18 ile 64 arasında olan 12 olgu değerlendirilmiştir. Vücut kitle indeksi(BMI) ortalama  $24,9\pm1,44$  (22-26) olarak saptanmıştır. Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında GGT, AST, trigliserid, insülin, HbA1c ve HOMA-IR de-

ğerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlara göre insülin sensitivitesinde artış tespit edildi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında ALP, LDL ve kolesterol değerlerinde görülen düşüşler ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında HDL değerinde görülen yükselme anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). ALT ve açlık kan şekeri tedavi öncesine göre tedavi sonrasında değişim anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

Vakaların tedavi öncesi ve sonrasında yapılan karaciğer biyopsileri makroveziküler steatozis açısından ele alındığında anlamlı olarak düzelme saptandı ( $p= 0.011$ ). Vakalarda Knodell'in skorlamasına göre yapılan patolojik sınıflamada ise tedavi öncesi ve sonrasında değişiklik saptanmadı. (Tablo 4).

**Tablo 3.** Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerde görülen değişimler

|                                 | Tedavi öncesi<br>Ort. SD | Tedavi sonrası<br>Ort. SD | p       |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------|
| GGT (U/L)<br>(0-49)             | 70,58 29,69              | 56,33 14,35               | 0,034*  |
| ALP (U/L)<br>(91-258)           | 310,67 64,3              | 252,5 70,08               | 0,002*  |
| SGPT (U/L)<br>(0-41)            | 38,92 16,91              | 37,25 13,50               | 0,386   |
| SGOT (U/L)<br>(0-37)            | 36 21,92                 | 27,92 13,98               | 0,012*  |
| LDL (mg/dl)<br>(80-180)         | 110,67 33,79             | 98,33 24,45               | 0,006*  |
| HDL (mg/dl)<br>(35-55)          | 39,17 14,9               | 45,67 12,26               | 0,004*  |
| Kolesterol (mg/dl)<br>(50-200)  | 216,83 45,31             | 192,75 43,73              | 0,002*  |
| Trigliserit (mg/dl)<br>(50-200) | 274,08 154,19            | 242,08 95,09              | 0,041*  |
| İnsülin<br>(2-6)                | 5 0,95                   | 4,17 0,58                 | 0,026*  |
| AKŞ (mg/dl)<br>(76-115)         | 81,92 8,29               | 79,67 8,52                | 0,141   |
| HbA1c<br>(% 4.8:-6.0)           | 5,14 1,29                | 4,84 1,25                 | 0,034*  |
| Makroveziküler<br>Steatoz (%)   | 49,0931,69               | 33,64 28,2                | 0,011 * |
| HOMA-IR<br>(mIU/ml)             | 1,01 0,22                | 0,81 0,16                 | 0,026*  |

\*  $p<0,05$  anlamlı

**Tablo 4.** Olgularda saptanan histopatolojik değişiklikler

| Histolojik parametreler | Güve yeniği nekrozu | Lobüler dejenerasyon | Portal inflamasyon | Makrosteatozis | Fibrozis |
|-------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|----------------|----------|
| Olgu                    | PrePost             | PrePost              | PrePost            | PrePost        | PrePost  |
| 1                       | --                  | ++                   | ++                 | %30 %5         | ++       |
| 2                       | --                  | ++                   | ++                 | %80 %70        | ++       |
| 3                       | ++                  | +++ +++              | ++                 | %10 %10        | ++       |
| 4                       | --                  | ++                   | ++                 | %65 %50        | ++       |
| 5                       | - -                 | ++                   | ++                 | %5 %5          | ++       |
| 6                       | --                  | ++                   | ++                 | %70 %15        | ++       |
| 7                       | --                  | ++                   | ++                 | %35 %15        | ++       |
| 8                       | --                  | ++                   | ++                 | %10 %65        | ++       |
| 9                       | ++                  | +++ +++              | ++                 | %85 %70        | --       |
| 10                      | --                  | +++ +++              | ++                 | %65 %50        | ++       |
| 11                      | --                  | ++                   | --                 | %55 %10        | --       |
| 12                      | - -                 | ++                   | ++                 | %70 %15        | --       |

Olguların demografik ve klinik özelliklerinin gruplara göre dağılımı incelendiğinde; Grup1 olgularda, YYBÜ yatış sürelerinin ( $76.2 \pm 20.4$  gün) ve mekanik ventilatöre bağlı kalma sürelerinin ( $51.9 \pm 15.4$  gün) istatistiksel olarak anlamlı uzun olduğu ve YYBÜ'nden taburculuk sonrası tekrar yatış için geçen sürenin ( $30.7 \pm 10.8$  gün) istatistiksel olarak anlamlı kısa olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ) (Tablo 2).

## TARTIŞMA

NASH prevelansı genel popülasyonda tam olarak belirlenememiş olmakla beraber karaciğer biyopsisi yapılan hastaların %1-9'unda saptandığı bildirilmiştir. Uzun yıllar NASH selim seyirli bir hastalık olarak değerlendirilmişse de genel popülasyonda otopside % 0,3 ve obezlerde % 1,8 vakada steatohepatit sonucu gelişen siroz saptanmıştır. Literatürde NASH'li hastaların ortalama 1-7 yıl takibinde % 3 vakada düzelme olmuş, %54 vakada herhangi bir değişiklik görülmemiş ve % 43'ünde histopatolojik ilerleme, % 8-17 vakada da siroz geliştiği saptanmıştır (5).

Birçok çalışmada NASH ve steatozisin daha çok kadınlarda görüldüğü bildirilmiştir. Genelde kadın cinsinde daha fazla görülen bu patolojik değişimin belki de obezite derecesinin daha fazla olmasından kaynaklandığı görüşü ağırlık kazanmıştır (12). Steatoz ve NASH sıklıkla orta yaş grubunu

ilgilendiren bir durumdur. Çalışma grubumuzu oluşturan vakalar literatür ile uyumlu olarak 18-64 yaş arasında dağılım göstermektedir. NASH patogenezinde en önemli risk faktörü obezitedir. Obezite oranı ile ilgili olarak Ludwig % 90, Lee % 69- 100'e varan obezite oranı bildirilmiştir (3,5). Diğer önemli risk faktörü de diabetes mellitustur. Tip 2 diyabetli hastalarda görülen steatozis hiperlipidemiden çok, uzun süreli yüksek insülin seviyesine bağlıdır. Artmış insülin seviyesinin dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu inhibe ederek steatozise neden olduğu bildirilmiştir (3,5). Hiperlipidemi yaygın görülen bir başka etkidir (5). NASH'li hastaların yaklaşık %20-81'inde hiperlipidemi bulunduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 7 vakada (%58,33) hiperlipidemi saptanmış olup, daha önceki çalışmalarla uyumludur. NASH'in klinik pratikte sık görülmesine rağmen tedavisi üzerinde fazlaca durulmamıştır. Bunun temelinde hastalığın doğal seyri ve prognozu konusundaki belirsizlikler önemlidir. Diğer taraftan NASH'in başka hastalıklarla birlikte bulunması tedavi çabalarının altta yatan hastalığa yönltilmesine neden olmakta ve karaciğer hastalığı bu durumların doğal bir sonucu olarak değerlendirilmektedir. Buna rağmen araştırmacıları tedavi arayışlarına yönlendiren önemli bir nokta, gerçekte NASH' in selim seyirli bir hastalık olarak görülemeyeceği şeklindeki yayınların varlığı ve tedavi alanında pek az ilacın denenmiş

olduğu gerçeğidir. Obezlerde kilo vermenin NASH'in biyokimyasal bulgularında ve histopatolojisinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (13). Elde edilen bulgular önemlidir ancak bütün NASH olguları obez değildir. Bu tedavi yöntemi de tüm vakalarda genelleştirilebilecek bir yaklaşım değildir. NASH tedavisinde kilo vermenin dışında çeşitli kimyasal ajanlar, özellikle ursodeoksikolik asit (UDCA) ve klofibrat denenmiştir ancak yetersiz sonuçlar elde edilmiştir. Çeşitli hepatotoksik ajanlara (CC14, alkol vs.) bağlı ve/veya total parenteral nutrisyon gibi karaciğerde yağlanmaya neden olan durumlarda gelişen karaciğer yağlanmasında L-karnitin, polimiksin, lesitin, glutamin, colin, vit E, glutatyon da denenmiştir. Bu ajanların seçilmelerinde onların immunomodülatuar ve antioksidan etkilerinden yola çıkılmıştır. Hepatosteatoz ve NASH tedavisinde bizim kullandığımız ajan olan N-asetil sisteini seçme nedenlerimiz; direkt antioksidan ve serbest radikal temizleyici, mikrosirkülasyon düzenleyici, karaciğerde glutatyon seviyelerini arttırması, antifibrotik- antiinflamatuvar etki, leukotrein oluşumunu ve lipooksijenazı inhibe edici etkisinden dolayıdır.

Çalışmamızdaki 12 vakanın tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal bulguları karşılaştırıldığında, ortalama transaminaz değerlerinde düşüş izlenmekle beraber, AST değerinde görülen

düşüş istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ ), ancak ALT değerindeki düşüş anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Trigliserid ve kolesterol değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$ ). Çalışmamızdaki vakaların hiçbirinde histolojide siroz saptanmamıştır. Fibrozis değerlendirildiğinde 12 vakanın da değişmediği görülmüştür. Elde edilen veriler NAC tedavisinin fibrozis açısından etkisiz olduğunu düşündürmektedir.

Daha yüksek hasta sayısı ile çalışılamamış olması ve kontrol grubu oluşturularak NAC tedavisinin uygulanamamış olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak karşımıza çıkmaktadır.

## SONUÇLAR

NAC, antioksidan ve hepatoprotektif etkinliği açısından NASH tedavisinde olumlu etki göstermesi muhtemel bir preparattır. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlarda NAC'in olumsuz bir etkisi saptanmamıştır. Biyokimyasal parametrelerden ALP, GGT, SGOT, LDL, total kolesterol, trigliserid, insülin, HbA1c değerlerinde istatistiksel anlamlı düşüş saptanması ve karaciğer makroveziküler steatozis azalması nedeniyle, NASH'in tedavisinde NAC kullanımının olumlu etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz. N-Asetil Sistein'in NASH'da kesin etkilerinin belirlenebilmesi için, daha fazla sayıda vaka içeren, daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo ClinicProc 1980; 55(7):342 -8.
2. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 1997;126(2) :137- 45.
3. Mirhafez SR, Avan A, Pasdar A, Kazemi E, Ghasemi F, Tajbakhsh A, et al. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  promoter G-308A gene polymorphism with increased triglycerid level of subjects with metabolic syndrome. Gene 2015; 568(1): 81-4.
4. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology 1998; 114(4):842-45.
5. Socha P, Wierzbicka A, Neuhoﬀ-Murawska J. Nonalcoholic fatty liver disease as a feature of the metabolic syndrome. Roczniki Państwowego Zakładu Higieny. 2007;58(1):129-37.
6. Day CP, Saksena S. Nonalcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. J Gastroenterology 2002;17( 3):377-84.
7. Baumgardner JN, Shankar K, Hennings L. A new model for nonalcoholic steatohepatitis in the rat utilizing total enteral nutrition to overfeed a high polyunsaturated fat diet. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;294(1):27-38.
8. Graﬀ M, North KE, Franceschini N, Reiner AP, Feitosa M, Carr JJ, et al. PNPLA3 gene-by-visceral adipose tissue volume interaction and the pathogenesis of fatty liver disease: the NHLBI family heart study. Int J Obes (Lond). 2013;37(3):432-8.
9. Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D. The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features: Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, alanine amino transferase and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment. Hepatol Res. 2016;46(11):1074-87.
10. Salve VT, Atram JS. N-Acetylcysteine combined with home based physical activity: Effect on health related quality of life in stable COPD patients-A randomised controlled trial. J Clin Diagn Res. 2016;10(12):16-19.

11. Jouett NP, Moralez G, White DW, Eubank WL, Chen S, Tian J, et al. N-Acetylcysteine reduces hyperacute intermittent hypoxia-induced sympathoexcitation in human subjects. *ExpPhysiol*. 2016;101(3):387-96.
12. Zhao ZH, Liu XL, Fan JG. Research on the natural history of non-alcoholic fatty liver disease should be taken seriously. *ZhonghuaGanZang Bing ZaZhi*. 2017; 25(2):81-4.
13. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, Patterson B, Grant L, Feirt N, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1564-72.

### **Sorumlu yazar**

Doç. Dr. Erkan Oymacı  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka EAH Gastroenteroloji Cerrahisi  
e-mail: erkan.oymaci@hotmail.com  
Tel. 0505 2692741

