

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

DİYABETİK VE OBEZ OLMAYAN NONALKOLİK
YAĞLI KARACİĞER HASTALIKLI ERİŞKİNLERDE
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ DÜZEYLERİ

Dr. HATİCE ÖZER

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2012

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

DİYABETİK VE OBEZ OLMAYAN NONALKOLİK
YAĞLI KARACİĞER HASTALIKLI ERİŞKİNLERDE
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ DÜZEYLERİ

Dr. HATİCE ÖZER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SEFA GÜLİTER

KIRIKKALE

2012

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Uzmanlık öğrencisinin adı: Dr. Hatice ÖZER

Çalışmanın Başlığı: Diyabetik ve Obez Olmayan Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalıklı Erişkinlerde Ortalama Trombosit Hacmi Düzeyleri

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04.06.2012

Prof. Dr. Sefa GÜLİTER

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

Yrd. Doç. Dr. Eyüp KOÇ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Üye

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, büyük katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Sefa GÜLİTER başta olmak üzere, tezimde ve eğitimimde emeği geçen Prof. Dr. Akın YILDIZ'a, Doç. Dr. Özcan ÇENELİ'ye, Doç. Dr. Kemal ÜRETEN'e, Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Eyüp KOÇ ' ve Yrd. Doç. Dr. Hatice KELEŞ'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık Eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu yoğun günlerimde sonsuz sevgi ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Nurtaç ÖZER'e, büyümeye çalışan, varlığından büyük mutluluk duyduğum moral kaynağım sevgili kızım Eslem ÖZER'e ve bu günlere gelmemi sağlayan sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Hatice ÖZER

Haziran 2012

ÖZET

ÖZER H. Diyabetik ve Obez Olmayan Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalıklı Erişkinlerde Ortalama Trombosit Hacmi Düzeyleri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2012.

Karaciğer yağlanması uzun yıllardır biliniyor olmasına rağmen yakın zamana kadar özel bir hastalık olarak dikkate alınmamış ve histopatolojik incelemelerde sıklıkla karşılaşılan bu bulgu genellikle sebep olan hastalığın klinik tablosu içerisinde değerlendirilmiştir. Nonalkolik yağlı karaciğer (NAYKH) hastalığı gittikçe daha iyi tanınan bir durumdur.

NAYK'ın klinik önemi, genel popülasyonda sık görülmesinden ve siroza ilerleme olasılığından kaynaklanmaktadır.

Obezite, Tip 2 (insüline bağımlı olmayan) diyabet ve hiperlipidemi sıklıkla NAYK' a eşlik eden durumlardır. NAYK, hiperkolesterolemiden daha çok hipertrigliseridemi ile ilişkilidir. Bu birlikteliklerin dahilinde birçok çalışmada NAYKH ile kardiyovasküler riskin de arttığı gösterilmiştir.

Trombosit, beyaz kan hücreleri, endotel ve düz kas hücreleri ile makrofajlarda oluşan hücresel olaylar aterogenezin önemli bileşenleridir. Artmış trombosit reaktivitesi kanama zamanının kısalmasına ve trombosit hacminin artmasına neden olmaktadır. Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve artmış trombotik potansiyel içerir. Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda MPV, myokard infarktüsü riski ile pozitif bir uyum göstermiştir. Yükselmiş ortalama trombosit hacmi (MPV) ile, myokard infarktüsü geçirenlerde koroner anjioplastiden sonra restenoz gelişme riski önceden tahmin edilebilmektedir.

NAYKH ile MPV arasındaki ilişkiyi gösteren çok az çalışma vardır. MPV, NAYKH olanlarda altta yatan kardiyovasküler risk faktörünün veya kardiyovasküler hastalığın erken dönemde tanısında ve tedavisinde yol gösterici olabilir.

Çalışmaya, Temmuz 2010 - Aralık 2011 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran 19-70 yaş arası, obez ve diyabetik olmayan,

ilk kez USG ile Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı tanısı konulan ve daha öncesinde bu hastalığına yönelik herhangi bir tedavi almamış olan 101 hasta (43 erkek, 58 kadın) alındı. Kontrol grubu olarak yaş ve VKİ bu hastalarla uyumlu hepatosteatozu saptanmayan 103 gönüllü birey (38 erkek, 65 kadın) alındı.

Hasta ve kontrol grubunda MPV değerleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında demografik özellikler açsından anlamlı fark saptanmadı. Kan glukozu her iki grupta benzerdi ($p=0.08$). Üre, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid ve LDL değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksekken, HDL değeri hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (p değerleri sırası ile; ($p=0.05$, $p=0.001$, $p=0.004$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.03$). Trombosit parametreleri karşılaştırıldığında hasta grubunda ortalama trombosit hacmi (MPV) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.01$). Trombosit dağılım aralığı (PDW) ise her iki grupta benzerdi ($p=0.43$).

Sonuç olarak, alışmamızda NAYKH olan hastalarda MPV değerinde önemli bir artış olduğu bulundu. Bu konuda yapılan fazla çalışma olmamasına rağmen MPV artışının aterosklerotik sürece olumsuz katkıda bulunabileceği, daha kesin sonuçlara varabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Hepatosteatoz, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, ateroskleroz, trombosit, ortalama trombosit hacmi, MPV, endotel

ABSTRACT

OZER H. Mean Platelet Volume Levels in non-obese, non-diabetic adults with Nonalcoholic fatty liver disease, Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Speciality Thesis, Kirikkale, 2012

Although fatty liver is known for many years until recently not been considered as a special disease, and histopathologic examination, which is frequently encountered cause of this finding is usually evaluated in clinical disease. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an increasingly well-known disease.

The clinical significances of NASH are high prevalances in the general population and the possibility of progress to cirrhosis

Obesity, Type 2 (insulin independent) diabetes mellitus and hyperlipidemia are often associated with NASH. NASH is associated with hypertriglyceridemia more than hypercholesterolemia. Within these associations also been shown to increase cardiovascular risk in many studies with NAFLD.

Platelets, white blood cells, endothelial and smooth muscle cells and macrophages are important components of the cellular events in atherogenesis. Increased platelet reactivity is caused by shortening of bleeding time and increasing of platelet volume. Large platelets are metabolically and enzymatically more active and contains the potential increased thrombotic events. Platelet volume was associated with platelet function and activation. Studies have shown that the MPV is positive correlated with the risk of myocardial infarction. Elevated mean platelet volume (MPV), predicted in advance of the risk of restenosis after undergoing coronary angioplasty due to myocardial infarction.

There are few studies showing the relationship between NAFLD and MPV. MPV, may be indicators in early diagnosis and treatment of NAFLD patients with underlying cardiovascular disease or cardiovascular risk factors.

One hundred one patients (43 males, 58 females) were included in the study who are non-obese, non-diyabetic and have not received any treatment for nonalcoholic fatty liver disease with ultrasound for the first time and earlier diagnosis of this disease, between the ages of 19-70 applied to Kirikkale University School of Medicine, Departments of Internal Medicine, Gastroenterology between

July 2010 - December 2011. As a control group, non hepatosteatosi 103 volunteers (38 males, 65 females) were included.

MPV values were compared between patients and controls. There was no significant difference in demographic characteristics between the two groups. Blood glucose was similar in both groups ($p=0.08$). Urea, creatinine, AST, ALT, total cholesterol, triglycerides and LDL levels were significantly higher in the patient group, HDL values were significantly lower in the patient group (p values, respectively; $p=0.05$, $p=0.001$, $p=0.004$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.03$). In platelet parameters, the mean platelet volume (MPV) in patient group, was significantly higher than the control group ($p=0.01$). Platelet distribution width (PDW) were similar in both groups ($p = 0.43$).

In conclusion, we found a significant increase in the value of MPV in NAFLD patients. Although there is a few study about this subject, increased MPV may negative affect the atherosclerotic process and further studies are needed to reach more definitive conclusions concluded.

Keywords: Hepatosteatosi, nonalcoholic fatty liver disease, atherosclerosis, platelets, mean platelet volume, MPV, endothelium

İÇİNDEKİLER

ONAY SAFYASI	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etyoloji	6
2.1.4. Patogenez	6
2.1.5. Tanı	12
2.1.6. Doğal Seyir	16
2.1.7. Tedavi	18
2.2. NAYKH VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR	24
2.2.1. NAYKH ve Artmış Kardiyovasküler Hastalık Riski	24
2.2.2. NAYKH ile Artmış Kardiyovasküler Hastalık Riski Arasındaki Bağlantının Mekanizmaları	25
2.3. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	27
2.3.1. MPV ve Koroner Arter Hastalığı (KAH)	28
2.3.2. MPV ve Serebrovasküler Hastalıklar	29
2.3.3. MPV ve Diğer Kardiyovasküler Hastalıklar	30
2.3.4. MPV ve Diyabetes Mellitus	31
2.3.5. MPV ve Obezite	31
2.3.6. MPV ve Metabolik Sendrom	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33

3.1.Hasta Seçimi	33
3.2. Çalışma Yöntemi	33
3.4.İstatistiksel İncelemeler	35
3.5.Etik Kurul Onayı	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ADP : Adenozin Difosfat
AF : Atriyal Fibrilasyon
ALP : Alkalen Fosfataz
ALT: Alanin Aminotransferaz
AMI : Akut Miyokard İnfaktüsü
ANA: Antinükleer Antikor
AST: Aspartat Aminotransferaz
ATP: Adenozin Trifosfat
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CRP: C-Reaktif Protein
DM : Diyabetes Mellitus
EDTA : Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EKG : Elektrokardiyografi
GGT: Gama Glutamil Transferaz
HBV:Hepatit B Virüsü
HCV: Hepatit C Virüsü
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HNE : Hidroksinonenal
IKK- β : İnhibitör Kappa Kinaz β
IL-8: İnterlökin 8
IRS: İnsülin Reseptör Substrat
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KAİMK : Karotid Arter İntima Media Kalınlığı
KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testleri
KY: Kalp Yetmezliği
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDA: Malondialdehit
MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRS : Modifiye Rankin Skalası
NAYK: Nonalkolik Yağlı Karaciğer
NAYKH: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NFκB : Nükleer Faktör kappa beta
PDW: Trombosit Dağılım Aralığı
PPAR: Peroksizomal Proliferatör Aktive Edici Reseptör
RA: Romatoid Artrit
RBP : Retinol Bağlayıcı Protein
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SYA: Serbest Yağ Asitleri
TNF: Tümör Nekroz Faktör
TPO : Tromboprotein
UDCA : Ursodeoksikolik Asit
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

TABLULAR

Tablo 1: NAYKH olası nedenleri:	7
Tablo 2. NAYKH'da histopatolojik lezyonların derecelendirmesi ve evrelemesi....	17
Tablo 3: NAYKH hastaları ile kontrol grubu demografik ve klinik verileri ile karşılaştırmaları.....	36
Tablo 4: NAYKH hastaları ile kontrol grubu biyokimyasal parametreleri ve karşılaştırılması.....	37
Tablo 5: NAYKH hastaları ile kontrol grubu tam kan sayımı parametreleri ve karşılaştırılması.....	37

ŞEKİLLER

Şekil 1: Çoklu-vuruş hipotezi: NAYKH patogenezi	8
Şekil 2: Hasta ve Kontrol gruplarında MPV'nin karşılaştırılması	38
Şekil 3: Hasta ve Kontrol gruplarında trombosit sayısının karşılaştırılması	38
Şekil 4: Çalışmaya alınan hastaların ultrasonografik incelenme ile belirlenen yağlanma derecesinin cinsiyete göre karşılaştırılması	39

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) son dönem karaciğer hastalığına (siroz) progresyon gösterebilen ve her geçen gün önemi daha da fazla fark edilen, klinik ve patolojik bir durumdur. Patolojik özellikleri alkolik karaciğer hasarına benzer olsa da, NAYKH alkol kullanmayanlarda tanımlanmış olan bir durumdur(1, 2).

Klinik hepatolojide NAYKH'na ilgi giderek artmaktadır. NAYKH olgularının çoğu daha ciddi karaciğer hastalıklarına progresyon göstermeyen basit hepatosteatoz şeklinde, %20-30 olguda ise nekroinflamasyon ve fibroz gibi histolojik bulgular ile karakterize nonalkolik yağlı karaciğer (NAYK) şeklinde seyretmektedir. NASH olgularının bir kısmında ise siroz ve ilgili komplikasyonları gelişebilmektedir (1, 2).

NAYKH genel popülasyonda yaklaşık % 10-24 oranında izlenmiştir. NAYKH prevalansı obez bireylerde 4-6 kat artmakta olup % 57,5- 74 oranlarına kadar yükselmektedir. NAYKH çocukların % 2,6'sını etkilemekte, bu oran obez çocuklarda % 22,5-52,8'e yükselmektedir. Diğer nedenler dışlandıktan sonra, NAYKH asemptomatik transaminaz enzim yüksekliğinin % 42-90 oranında sebebidir (1, 2).

NAYKH her yaş grubunda ve hemen her ırkta görülebilen bir hastalıktır. Bazı yayınlar kadınlarda, bazıları ise erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirmiştir (3). Angulo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 144 adet biyopsi ile gösterilmiş NAYKH vakasının % 29 'unda obezite, diyabet veya herhangi bir lipid bozukluğu saptanmamıştır (4).

NAYKH olan hastaların çoğu teşhis sırasında asemptomatiktir. Bazen hastalar yorgunluk, kırgınlık ve sağ üst kadranda ağrı veya dolgunluk hissiyle başvurabilirler. Bacon ve arkadaşları steatohepatitli hastaların üçte birinde bu şikayetlerin olduğunu bildirmişlerdir (5). Birçok hastada hepatomegali tek fizik muayene bulgusudur. NAYKH olanlarda anormal lipid profili (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi) ve yüksek glukoz düzeyi de sık olup, olguların % 25 ile % 75'inde bildirilmiştir (4).

Kriptojenik sirozlu hastalardaki klinik ve demografik özelliklerin çoğu NAYKH olan hastalarla benzerdir. Bu yüzden sebebi bilinmeyen siroz olarak teşhis edilmiş birçok hastada siroz nedeni olarak daha önceden fark edilmemiş NAYKH olması muhtemeldir (6).

NAYKH olan hastalarda en sık rastlanılan laboratuvar bulgusu hafif yada orta derecede transaminaz (ALT, AST) yüksekliğidir. AST/ALT oranı NAYKH ile alkolik karaciğerin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Birçok NAYKH hastasında AST/ALT oranı birden küçüktür, ancak bu oran siroza ilerledikçe yükselir ve NAYKH'ın sirotik dönemde teşhisi açısından geçerliliğini kaybeder.

NAYKH'nın patogenezi henüz netlik kazanmamıştır. Bazı hastalarda sadece steatoz, bazı hastalarda ise steatohepatit ve progresif fibroz gelişmesinin nedenleri bilinmemekle beraber, vücut yağ dağılımı veya antioksidan sistemlerdeki farklılıklar ve genetik yatkınlık suçlanmaktadır. En fazla desteklenen teori, insülin direncinin steatohepatite yol açan kilit mekanizma olduğudur. Bazı yazarlar oksidatif hasarın steatohepatitin nekroinflamatuvar bileşeninin ortaya çıkmasında gerekli olduğunu savunur (2).

Steatohepatit tanısı için, etik nedenlerle, bütün asemptomatik kişilere karaciğer biyopsisi yapılamayacağından, karaciğerdeki inflamasyonu gösteren non-invazif bir metot geliştirilmedikçe toplumdaki gerçek steatohepatit oranının hesaplanması mümkün görünmemektedir. Görüntüleme yöntemleri steatohepatit için riskli kişileri ortaya çıkarmakta yararlıdır. Radyolojik görüntüleme yöntemleri karaciğerdeki inflamasyonun derecesi hakkında bilgi vermeseler de, karaciğer yağlanması tanısında sensitivitesinin %83, spesifitesinin %100 olması nedeniyle ultrasonografi tarama testi olarak kullanılabilir en pratik metottur (7, 8).

NAYKH, erken aterosklerozun göstergesi olan endotelial disfonksiyon ile ilişkili görülmüştür (9, 10). Buna bağlı olarak da NAYKH'nın kardiyovasküler hastalık oluşturmada rolü olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada, elektif koroner anjiyografi yapılan hastalarda NAYKH klasik risk faktörlerinden ve metabolik sendromdan bağımsız olarak koroner arter hastalığının şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (11). Benzer olarak NAYKH bulunan diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda, aynı hasta grubunun NAYKH bulunmayanlara göre obezite ve klasik risk

faktörlerinden bağımsız olarak daha yüksek kardiyovasküler hastalık prevalansına sahip olduğu görülmüştür (12).

Kan hücrelerinin en küçüğü olan trombositlerin ömrü 4-7 gündür. Endotel hasarı sonucu tetiklenen trombosit aktivasyonu, agregasyonu, degranülasyonu aterogeneizde rol oynamaktadır (13). Artmış katekolamin düzeyi, stres ve sigara içimi trombosit agregasyonunu artırarak bu mekanizmayı hızlandırır. Trombositlerin asıl etkisi, ilerlemiş aterosklerotik lezyonun üzerinde trombüs oluşumudur. Trombosit sayısının artışı, artmış vasküler tromboz riskine eşlik etmektedir. Vasküler komplikasyonların oluşumunda artmış trombosit aktivasyonunun rolü olduğu ileri sürülmektedir (14).

Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanılarak ortalama trombosit hacmi (MPV) ölçülür (14). Normal değeri 4.5-8.5 fL (fentolitre), ortalama 6.5fL dir. MPV genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir. Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir ve kadınlarda menstürel siklusedan etkilenmez (15).

Trombosit volüm parametrelerinde değışiklikler trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal önem arz edebilir (16). Trombosit volüm parametreleri trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmada otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir. Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (17).

Aterogeneiz ve trombogeneizde önemli rolü olan trombosit aktivasyon ve agregasyon potansiyeli MPV ölçümü ile gösterilebilir (14, 18). Trombosit fonksiyonunun bir göstergesi olan trombosit volümü myokard infarktüsü riski ile pozitif bir uyum göstermiştir (19). Yükselmiş MPV ile myokard infarktüsü, koroner anjioplastiden sonra restenoz riski gelişmesi önceden tahmin edilebilir (14).

Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda da MPV artışı olduğu gösterilmiştir (14, 20, 21).

NAYKH hastalarında ateroskleroz göstergelerinden biri olan MPV yüksekliği ile ilişkili çalışmalar çok sınırlı sayıda olup, çalışmamızın amacı bu ilişkiyi araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

İlk kez, 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları tarafından alkol kullanım öyküsü olmayan kişilerde alkolik hepatit bulguları gibi steatoz, inflamatuvar infiltratlar, mallory cisimcikleri, fibrozis ve siroz gibi histolojik değişikliklerin görüldüğü bir karaciğer hastalığını tanımlayıp buna “Nonalcoholic steatohepatitis” adını vermesi karaciğer yağlanması konusuna yeni bir yaklaşımın öncülüğünü yapmıştır (22). Sonraki yıllarda tablonun bir ucunda basit karaciğer yağlanması olduğu diğer ucunda ise sirozun yer aldığı geniş bir spektrumun bir bölümünü oluşturduğu düşünüldüğünden dolayı bu hastalığın isminin NAFLD (Non-alcoholic Fatty Liver Disease) ya da “alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı ” olarak adlandırılması önerilmiştir (23).

NAYKH vakaların %90’dan fazlasında tanımlanabilir bir karaciğer hastalığı olmadan (örneğin viral hepatit, kalıtsal karaciğer hastalığı, alkol, ilaca bağlı) artmış karaciğer fonksiyon testleri olduğuna inanılmaktadır (2). NAYKH olan hastaların %20’sinde ileriki yaşamlarında siroz geliştiği gösterilmiştir (24). Genel olarak, insülin direnci NAYKH patogenezinde sorumlu tutulmuştur ve metabolik sendromun özellikleri ile bağlantılıdır. Bu nedenle, güncel tedavi yaklaşımları bu metabolik durumların altında yatan risk faktörlerinin temel tedavisine odaklanmıştır.

Browning ve arkadaşları, ABD’ın çok etnik kökenli toplumunda yapmış olduğu bir çalışmada proton nükleer manyetik rezonans spektroskopisi kullanarak hepatic trigliserit miktarını ölçmüşler ve çalışma popülasyonunun %31’inde karaciğer yağlanması bulunmuş, bu oran obez hastalarda ise %67 saptanmıştır (25). Başka çalışmalardaki bulgular da karaciğer yağlanması ile vücut kitle indeksi, bel kalça oranı arasındaki pozitif korelasyonu desteklemektedir (26, 27).

NAYKH karaciğer nakli için en yaygın endikasyonlardan biri haline gelmiştir. Bu nedenle, obez çocuklarda NAYKH saptanması çok kaygı verici bir durumdur (28). Portal hipertansiyon komplikasyonlarını önlemek, karaciğer nakli

ihtiyacını en aza indirmek ve kardiyovasküler hastalıkları önlemek için iç hastalıkları, gastroenteroloji ve hepatoloji bölümleri bu konuda dikkatli olmalıdırlar.

2.1.2. Epidemiyoloji

NAYKH'nın, dünya çapında yaygınlığı henüz belirlenmemiş olmasına rağmen, çeşitli topluluklarda %10-24 gibi değişen oranlarda rapor edilmiştir (29). NAYKH öncelikle yetişkin hastalığı olmasına rağmen pediatrik yaş grubunda da iyi tanımlanmıştır (30). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bazı çocuklarda tip 1 diyabet olduğu görülmüştür (31).

NAYKH'nın cinsiyete göre prevalansı hakkında çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte erkek ve kadın cinsiyetin eşit oranda etkilendiği kabul edilmektedir. Morbid obez ve Asya toplumlarında erkeklerde kadınlardan daha yaygındır (32, 33). NAYKH, beyaz ve beyaz olmayan ırkın her ikisini de etkilerken, Hispanik popülasyonda beyaz ırk ve Afrika-Amerika ırkına göre daha yüksek prevalansı görülmüştür. Afrikan-Amerikan popülasyonunda beyaz nüfusa oranla NAYKH ve kriptojenik sirozun prevalansı daha düşük izlenmiştir (25, 34). Browning ve arkadaşları bu farklılığın obezite ve insulin direncinin düşük oranından ziyade biyolojik farklılıktan kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir (25).

Trunkal obezitenin vücut kitle indeksi normal kişilerde bile NAYKH için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (35). NAYKH olan Asya kökenli hastaların beyaz ırka göre daha düşük vücut kitle indeksinde (VKİ) daha fazla oranda visseral yağlanma göstermeleri nedeni ile bu antropometrik farklılığı düzeltmek için yeni VKİ kriterleri getirilmiştir (36-38). İnsulin direnci ile ilişkili olan santral obezitenin Asya popülasyonunda beyaz ırka göre daha önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür (37).

NAYKH ve metabolik sendromun özellikleri arasındaki ilişkiyi açıklayan yeterli ve inandırıcı kanıt yoktur. Metabolik sendrom için kesin kriterleri olanlar hastalardan elde edilen karaciğer örneklerinde daha ileri düzeylerde steatoza ait histolojik paternler bulunmaktadır (39). Obezitenin ilerlemiş fibrozisin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (2). Santral obezite (visseral yağlanma), genel obeziteden bağımsız olarak NAYKH gelişiminde etkili olabilir (40). Buna ek olarak,

subkutan adipositler ile karşılaştırıldığında, visseral adipositlerin daha fazla insülin direnci ve inflamatuvar mediatörlerin yüksek düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Aşırı kilo alımı, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi riski taşıyan hipotalamik veya hipofiz disfonksiyonu olan hastalarda ilerleyici NAYKH olduğu saptanmıştır (41).

Bir çalışmada, hiperlipidemili hastaların yaklaşık yarısında ultrasonografik inceleme ile NAYKH saptanmış, NAYKH riskini hiperkolesterolemiden daha çok hipertrigliserideminin arttırdığı görülmüştür (42).

Colicchio ve arkadaşları diyabetik olmayan 187 obez hastadan oluşan çalışmalarında, ultrasonografi ile grade 3 obezite hastalarında ($VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$) şiddetli hepatosteatozun daha sık olduğunu, steatozun insülin direnci ve serum ferritin seviyesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (43).

2.1.3. Etiyoloji

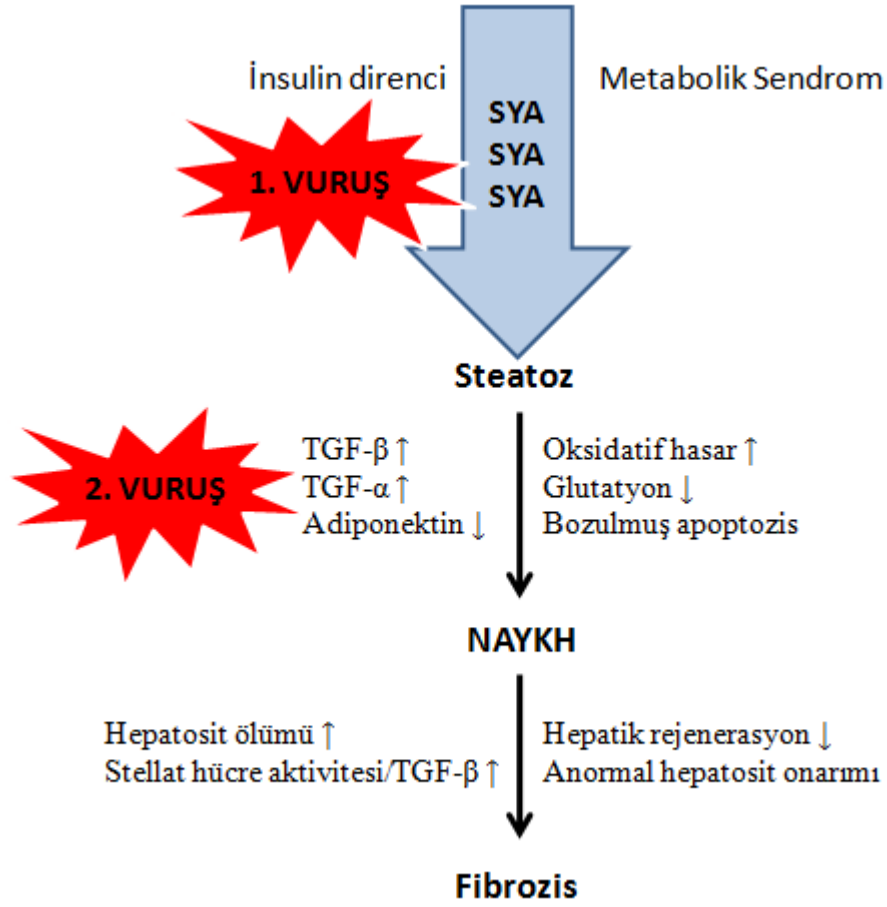
Birçok farklı ajanlar ve koşullar yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Edinsel insülin direnci, doğumsal metabolik hastalıklar, kilo kaybı ile ilişkili tıbbi durumlar ya da cerrahi işlemler, çeşitli ilaçlar ve toksinler bunlar arasında sayılabilir. NAYKH'nın olası nedenleri Tablo 1'de verilmiştir (31).

2.1.4. Patogenez

NAYKH patogenezinde ve progresyonunda insülin direnci, oksidatif stres ve inflamatuvar bir kaskat rol oynamaktadır. Patogenezinde çoklu vuruş (sıklıkla da ikili vuruş) tanımlaması kullanılmaktadır (44). Birinci vuruşta, insülin direnci sonucunda serbest yağ asitlerinin oluşumu artar ve bu da karaciğer tarafından absorbe edilir, sonuçta hepatik steatoz gelişir. Hepatik steatoz temeli üzerine, hepatositler, stellat hücreler, adipoz hücreler, Kupffer hücreleri, inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri arasındaki etkileşimler de eklenerek inflamasyon (steatohepatit) veya siroz ile sonuçlanır, bu da ikinci vuruşu oluşturur (Şekil 1).

Tablo 1: NAYKH olası nedenleri:

-
1. Edinsel insülin direnci ile beraber olan durumlar;
 - Obezite
 - Diyabetes mellitus
 - Hiperlipidemi
 - Hipotalamus-hipofiz disfonksiyonu
 2. Genetik
 - Abeta/hipobetalipoproteinemi
 - Ailesel hipobetalipoproteinemi
 3. Metabolik Hastalık
 - Galaktozemi
 - Tirozinemi
 - Sistinüri
 - Fruktoz intoleransı
 - Sandhoff hastalığı
 - Weber-Christian hastalığı
 - Tip 1 glikojen depo hastalığı
 - Wilson hastalığı
 - Sistemik karnitin eksikliği
 - Refsum sendromu
 4. Beslenme/Cerrahi ile ilişkili durumlar
 - Malnütrisyon
 - Total parenteral beslenme
 - Şiddetli kilo kaybı
 - Jejuno-ileal bypass
 - Gastrik bypass
 - Aşırı ince barsak rezeksiyonu
 - Biliopankreatik diversiyon
 5. İnflamatuvar sebepler
 - İnflamatuvar bağırsak hastalığı
 - İnce bağırsakta divertiküloz ve aşırı bakteri üremesi
 - HIV enfeksiyonu
 - HCV ve HBV enfeksiyonu
 6. İlaçlar
 - Metotreksat
 - Diltiazem
 - Amiodaron
 - Glukokortikoidler
 - Tamoxifen/sentetik östrojenler
 - Nukleozid analogları
 - Kalsiyum kanal blokörleri
 - Aspirin
 - Tetrasiklin
 - Kokain
 - Antiviral ajanlar (Zidovudin, Didanozin, Fialuridin vb)
 7. Otoimmün sebepler
 - Çölyak hastalığı
 - Otoimmün hepatit
 8. Diğer sebepler
 - Hepatik iskemi
 - Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı
 - Çevresel toksinler (fosfor, toksik mantarlar, organik çözücüler)
 - Bacillus cereus toksini
 - Organik solventler
 - Petrokimyasallar
-



Şekil 1: Çoklu-vuruş hipotezi: NAYKH patogenezi

(SYA: serbest yağ asidi)

Birinci vuruş:

Yağ asitleri diyetle alındıktan sonra bağırsaklardan emilerek şilomikronlar aracılığı ile dolaşıma geçer. Şilomikronlardan ayrı olarak diğer bir yağ asidi kaynağı da yağ dokusundan lipoliz ile serbestleşen yağ asitleridir. Karaciğere ulaşan serbest yağ asitleri (SYA) karaciğerde ya fosfolipid, trigliserid, kolesterol esterleri sentezi gibi sentez basamaklarında ya da mitokondriyal, peroksizomal ya da mikrozomal oksidasyonlarda kullanılır. Beta oksidasyonda, orta ve uzun zincirli yağ asitleri mitokondriyal, çok uzun zincirli yağ asitleri ise peroksizomal oksidasyona uğrar. Normalde karaciğerdeki lipidlerin miktarı karaciğer ağırlığının %5'ini geçmez. Bunların içerisinde de kolesterol ve kolesterol esterleri, trigliseridler, fosfolipidler

bulunur. Yağlanma ile birlikte lipidlerin miktarı ve dağılımında trigliserid lehine artış olur. Mitokondriyal yağ asid oksidasyonu azalması ve lipid metabolizmasında bozulma trigliserit sentezini artırarak karaciğer yağlanmasına neden olur. Peroksizomal proliferatör aktive edici reseptör α (PPAR- α) karaciğerde mitokondriyal yağ asid oksidasyonunu düzenler. Bu aşamadaki herhangi bir bozukluk, enerji metabolizmasını etkileyerek yağlanmanın derecesini belirlemektedir.

Yapılan çalışmalar sonucunda steatohepatitin, fibroz ve siroza ilerleme riski nedeniyle, yağlanmanın masum bir olay olmadığını, NAYKH sürecinde ilk basamak olduğunu düşündürmektedir.

İnsülin direnci ilk vuruşu başlatmaktadır. İnsülin iskelet kası ve yağ hücrelerine glikoz girişini artırır, karaciğerde glikojen sentezini artırır ve glikoneogenezisi inhibe eder. İnsülinin diğer önemli bir etkisi de hormon duyarlı lipaz aracılığı ile lipolizi inhibe etmesidir. İnsülin direncindeki asıl mekanizma postreseptör yollardaki bozukluklardır. İnsülin reseptör substrat 1 (IRS-1), insülinin hücre içi etkilerinden sorumlu proteindir ve bunun tirozin fosforilasyonu ile intrasellüler sinyal ileti yolları aktiflenir. IRS-1'in tirozin fosforilasyonundaki bozukluğu ya da defosforilasyonu ve serin kalıntılarının fosforilasyonu insülin direncini ortaya çıkarır (45). Ayrıca olaya katılan tümör nekroz faktör alfa (TNF α), rezistin, leptin, adiponektindeki azalma, anjiotensinojen, plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 insülin direnci gelişiminde rol almaktadır (46).

İnsülin direnci ile lipoliz üzerindeki inhibitör etki ortadan kalkar ve artan lipoliz ile adiposit ve kas hücrelerinden serbest yağ asitleri açığa çıkar bu da karaciğere sunulur. Karaciğere gelen fazla miktardaki yağ asitleri ya esterifikasyon ile trigliserid ve VLDL sentezinde (yağlanma) ya da beta oksidasyonda (mitokondri, peroksizom veya mikozomlarda) kullanılır. Okside yan ürünler çok zararlı olup, karaciğer hasarı oluşturarak inflamasyon fibrozise neden olabilir (24).

Oksidasyonda veya VLDL sentezinde bozukluğa yol açabilen metabolik bozukluklar da steatoz gelişimine katkı sağlamaktadır. Obezite, aşırı karbonhidrat

alımı, hızlı kilo verme, açlık ve total parenteral nütrisyon gibi durumlar karaciğere SYA akümülyasyonunu artırmakta, hepatsteatoz gelişimine yol açabilmektedir.

İkinci vuruş:

İkinci vuruş genellikle, hepatosit membranındaki lipidlerin peroksidasyonuna, sitokin üretimine, Fas ligand indüksiyonu, steatozun NAYKH ve siroza ilerlemesine büyük ölçüde sebep olan oksidatif strese bağlanmaktadır (44, 47). Bu basamaktaki olaylar dizisi iki bölümde özetlenebilir. Bunlardan birincisi lipid peroksidasyonu ve bu zeminde ortaya çıkan oksidatif strestir. Diğeri ise endotoksin-sitokin aracılığıyla gelişen hücre hasarıdır.

Lipid peroksidasyonu NAYKH gelişiminde önemli bir basamaktır. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif stres ile hücre nekrozu ve apoptoz gelişmekte, dev mitokondriler gibi yapısal değişiklikler meydana gelmekte, bir taraftan da bazı toksin ve sitokinler açığa çıkmaktadır. Lipid peroksidasyonu ile oluşan malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (HNE) karaciğer stellat hücrelerini aktive ederek, nötrofil kemotaksisi, Mallory cisimciği oluşumu, kollajen üretimi ve fibrozise yol açar (48, 49). Malondialdehit ayrıca TNF α , IL-8, E-selektin gibi moleküllerin ekspresyonunun kontrolünü sağlayan nükleer faktör kappa beta (NF κ B)'yı aktive ederek inflamasyona katkıda bulunur (50). Peroksizomlarda gerçekleşen oksidatif stres sonucu, mitokondridekinden farklı olarak hidrojen peroksit açığa çıkar, hücre içi serbest demir varlığında hidrojen peroksit reaktif hidroksil radikallerine dönüşür (44). Bu sebeple NAYKH ile hemokromatozis arasındaki ilişki anlamlı kabul edilmekte, NAYKH olgularında hemokromatozis ile ilgili gen mutasyonlarında da artış olduğu ileri sürülmektedir (51).

Endotoksin-sitokin aracılı hücre hasarında esas role sahip olan molekül TNF α 'dır. TNF α , NAYKH hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (52). TNF α oksidatif stres veya endotoksin uyarısı ile makrofajlar tarafından üretilir. İnflamatuvar kaskatın başlangıç molekülleri arasında yer almaktadır. Nötrofil kemotaksisi ve vasküler endotel hücre uyarısı ile adhezyon moleküllerinin artar. Bunun sonucunda o bölgeye gelen nötrofillerin, yeni sitokinler ve serbest radikaller

salgılanmasını uyarıcı, apopitozisi artırıcı, insülin rezistansını artırıcı etkileri vardır (53).

TNF α , inhibitör kapp kinaz β (IKK- β)'yı artırarak, adiposit ve hepatositlerde insülin reseptör substrat 1 ve 2 (IRS-1 ve 2)'nin tirozin fosforilasyonunu azaltır, böylece insülin rezistansına katkı sağlar. Ayrıca artan IKK- β , NF κ B aracılığı ile TNF α 'yı artırır (54). Bu sayede kısır döngü meydana gelir. TNF α ayrıca peroksizomal proliferatör aktive edici reseptör alfa (PPAR α)'yı aktive eder. PPAR'lar yağ asidi ligandları tarafından regüle edilen transkripsiyon faktörlerdir. PPAR α yağ asidi oksidasyonunu artırır. PPAR γ ise adiposit farklılaşmasını, lipogenezi ve lipit depolanmasını artırır, ayrıca adiponektini artırıcı özelliğe sahiptir. Adiponektin insülin duyarlılığını artırır, plazma yağ klirensini artırır, kasta yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırır, karaciğerde ise TNF α yapımını azaltır ve antiinflamatuvar özelliktedir. PPAR β ve δ ise termogenezde rol alır ve yağ asidi oksidasyonunu artırır (54).

Bakteriyel toksinler, sitokinlerin aşırı üretimi (özellikle TNF- α), hepatosit ATP depolarının ve sitokrom P450 (Cyp2E1/Cyp4A) enzim aktivitesinin değişimi, hastalığın ilerlemesi ve fibrogenesis için olası tetikleyicilerdir (55-57).

NAYKH'da leptinin rolü halen tartışmalıdır. Bir çalışma artmış serum Leptin düzeyinin steatoz ve steatohepatit gelişimine neden olduğunu desteklemektedir (58). Başka bir çalışmada da Leptin seviyesinin, inflamasyon ve fibrozis olmadan direkt olarak hepatik steatozun derecesiyle ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır (59). Son zamanlarda retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4), NAYKH patogenezindeki potansiyel rolü için bir araştırma odağı olmuştur. RBP4 adipositler tarafından üretilir ve insülin direnci gelişimiyle ilişkilidir (60). Yüksek RBP4'ün NAYKH gelişiminin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (61).

Son zamanlarda NAYKH patogenezinde Kupffer hücrelerinin rolü üzerinde çalışmalar odaklanmıştır. Kupffer hücreleri, aktif fagositer ajanlar ve T-hücrelerine antijen-sunan hücreler olup karaciğerde doğal ve adaptif bağışıklık üstlenirler. Kupffer hücrelerinin aktivasyonu NAYKH gelişimi ve karaciğerin rejeneratif kapasitesinin bozulması ile ilişkili iken, Kupffer hücrelerinin ortadan kaldırılması

NAYKH'nin iyileşmesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum NAYKH'da gelişen karaciğer hasarının altında Kupffer hücre aracılı bağışıklık yanıtının aşırı aktivasyonunun yattığını destekler (62).

NAYKH histolojik olarak hepatik yağ varlığı olarak tanımlanmış olmasına rağmen, kanıtlar NAYKH'nin da agresif katabolik olaylar ve suboptimal karaciğer savunması ile karakterize olduğunu göstermektedir. Proapoptotik gen olan Bax, NAYKH ve alkolik karaciğer hastalığında upregüledir. Kaspaz seviyeleri ve hücrel apoptozis ürünleri de bu hasta gruplarında artar. Bir organın antioksidan kapasitesinin göstergesi olan glutasyon düzeyleri de NAYKH olan hastalarda azalmıştır (63, 64).

2.1.5. Tanı

Semptom ve Bulgular:

NAYKH olan hastaların çoğu (%48-100) kronik karaciğer hastalığının birçok türünde olduğu gibi asemptomatiktir. NAYK tanısı genellikle rutin laboratuvar testleri esnasında ALT değerinin yüksek çıkması ile konulmaktadır. Hastalarda belirsiz sağ üst kadranda karın ağrısı, diğer spesifik olmayan gastrointestinal sistem belirtileri gibi semptomlarla karşılaşılabılır. Nadiren, kaşıntı, iştahsızlık ve bulantı olabilir. Hepatit C ve diğer kronik karaciğer hastalıkları dışlandığında kalıcı ve açıklanamayan ALT yüksekliğinin en sık sebebi NAYKH olarak belirtilmektedir (65). Sarılık, karın şişliği (asit), gastrointestinal kanama ve konfüzyon (ensefalopati), ilerlemiş karaciğer hastalığı (dekompanse siroz) göstergesidir ve geç dönemlerde ortaya çıkar (7, 22).

Metabolik sendrom ile NAYKH'nin yakın ilişkisi nedeniyle hastalarda diyabet ve hiperlipidemiye sıklıkla rastlanır. Ancak normal kiloda, eşlik eden hastalığı bulunmayanlarda ve hatta çocuklarda bile NAYKH'nin görülebileceği akılda tutulmalıdır (7, 22).

Obezite çeşitli kesitsel çalışmalarda hastaların % 30-100 meydana gelen en yaygın muayene bulgusu olarak saptanmıştır (5, 22, 66). Hepatomegali çeşitli çalışmalarda hastaların %75'inde rapor edilmiştir (22, 67). NAYKH siroza

ilerlediğinde, diğer kronik karaciğer hastalıklarına bağlı gelişen siroz bulguları (örneğin spider anjiomlar, palmar eritem, kaput medusa, asit ve sarılık) görülebilir. Ödem ve obeziteden dolayı sirozlu olgularda kas kaybı gözden kaçabilir (5, 22, 66).

Laboratuvar bulguları:

NAYKH' da en sık görülen laboratuvar anormalliği hafif veya orta derecede yükselmiş serum AST ve ALT değerleridir. Serum aminotransferaz yükselme derecesi ile hepatik inflamasyon veya fibrozisin histolojik şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yoktur (4, 67, 68). Alkole bağlı steatohepatit olanlarda genellikle AST düzeyi ALT seviyesine göre orantısız bir artış gösterirken, NAYKH olan hastalarda genellikle AST/ALT oranı <1 şeklinde artış izlenir. Sirozun gelişimi ile AST/ALT oranı artmakta ve tanısız değerini kaybetmektedir. Serum ALP hastaların 1/3'ünde hafif artış gösterebilmektedir (5). Hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi ve protrombin zamanı uzaması seyrek görülür ve genellikle karaciğer yetmezliği geliştikten sonra ortaya çıkar. Yükselmiş serum lipid profili ve glukoz konsantrasyonları NAYKH olan hastalarda da sık görülür.

NAYKH olan hastaların küçük bir yüzdesinde düşük titrede ($\leq 1:320$) antinükleer antikor (ANA) pozitifliği olabilir (22, 69). NAYKH patogenezinde demirin rolü tartışmalıdır. İlk kez Bacon ve arkadaşları NAYKH olan birçok hastada aşırı demir yüküne dair biyokimyasal kanıtlar olduğunu bildirdi (5). Birkaç çalışmada da transferrin saturasyonu (6-11%) ve serum ferritin düzeyinde artış (yaklaşık %50 oranında) olduğu gösterildi (4, 67). Aşırı demir yükünün varlığı ile NAYKH hastalarında artmış hepatik fibrozis arasında ilişkili olup olmadığı tartışmalı bir konudur. NAYKH olan hastalarda hemokromatozis için rutin tarama yapılmasını destekleyen veriler yoktur (70).

Hepatik yağlanmanın ikincil nedenlerinin dışlanması, primer NAYKH tanısının geçerliliği açısından önemlidir. Yüksek prevalansları nedeni Hepatit C (HCV) ve alkolik karaciğer hastalıklarının dışlanması özellikle önemlidir. HCV NAYKH'dekine çok benzeyen histolojik değişikliklere neden olmaktadır (71). Bu nedenle, viral hepatitleri dışlamak amacı ile yapılacak serolojik testler NAYKH tanısının konabilmesi için önemlidir. Tanım gereği, aşırı alkol tüketimi durumlarında

NAYKH tanısı konamaz. Ancak, araştırmacılar arasında aşırı alkol kullanım miktarının ne olduğuna dair bir fikir birliği yoktur ve genel olarak kabul gören bir eşik değer veya yayın yoktur. Genel olarak, kadınlarda 20 gr/gün ve erkeklerde 30 gr/gün'ün altında alkol tüketiminin yağlı karaciğer gelişimi ile ilişkisi olmadığına inanılmaktadır (7). Orta düzeyli alkol tüketiminin kronik HCV hastalarında steatozis üzerine etkilerini değerlendiren prospektif bir çalışmada, orta düzey veya ağır steatozisi olan hastaların oranının alkol tüketim düzeyi ile aşamalı olarak arttığı saptanmıştır (72). Hastaların bildirimlerine dayanan alkol tüketim düzeyi değerlendirmeleri güvenilir olmayabilir (7). Randomize kan alkol düzeyi ölçümünün, alkol tüketiminin değerlendirmesinde uygun bir yöntem olabileceği savunulmaktadır. Fakat böyle bir ölçümün yapılması güçtür. Kronik aşırı alkol kullanımının değerlendirilebilmesi amacı ile çeşitli belirteçler seçilmiştir. Bunlar; serum GGT düzeyleri, ortalama eritrosit hacmi, AST düzeyleri ve AST/ALT oranı, mitokondrial AST düzeyleri ve desialylated transferin düzeyleridir (73-76). Bu belirteçlerin çoğunun özgülüğü ve duyarlılığı yeterli olmadığı gibi negatif veya pozitif prediktif değerleri de klinik kullanım için yeterli düzeye sahip değildir. Bu belirteçlerden desialylated transferinin total transferine oranı umut verici niteliktedir (77).

Görüntüleme Çalışmaları:

Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi çeşitli noninvaziv görüntüleme tekniklerin NAYKH için tanısal testler olarak kullanılabilceği savunulmaktadır. Bu teknikler içinde USG en ucuz ve pratik olanıdır. Diffüz yağlı değişiklikte görülen ultrasonografik bulgular; diffüz hiperekoik eko paterni (parlak karaciğer=bright liver), karaciğer eko paterninin böbreklere göre artmış olması, vasküler bulanıklaşma ve derinlik azalmasıdır (8). Karaciğerin yağlı infiltrasyonu BT taramasında düşük densiteli hepatik parankim olarak izlenir (78). BT ve USG karşılaştırmasında; USG'nin yağlı değişikliğin saptanmasında daha duyarlı olduğu (79), yağlanmanın yama tarzında veya fokal olduğunda ise BT taraması ve MRG' nin USG'den üstün olduğu gösterilmiştir (77, 78). Manyetik rezonans spektroskopisi, bütün proton türlerinin rezonans frekanslarını değerlendirmeye olanak sağlayan, yağlı karaciğer infiltrasyonunun daha kantitatif bir değerlendirmesinin araştırılabileceği yeni bir

radyolojik tekniktir (80). Karaciğerin diffüz yağlı bozukluklarının tanısında bu görüntüleme yöntemleri kullanılmakla birlikte, bu yöntemlerin hiçbiri hepatik inflamasyonun, fibrozisin veya sirozun saptanmasında yeterli duyarlılığa sahip değildir. NAYKH tanısında farklı radyolojik modalitelerin rolünü değerlendiren prospektif bir çalışmada; USG, BT ve MRG tekniklerinin hiçbirinin hepatik balonlaşma, Mallory cisimcikleri veya fibrozis gibi NAYKH'nın tanısında önemli olan özellikleri saptayamadığı belirlenmiştir (81). Steatohepatitin basit steatozisten ayrılmasında ve hasarın şiddetinin derecelendirilmesinde karaciğer biyopsisi en uygun tanısal testtir (7).

Karaciğer Histolojisi:

Klinik uygulamada NAYKH tanısı için karaciğer biyopsisinin değeri tartışmalı bir konudur. Doku örneği alınmasına karşı olan görüşlerin gerekçeleri; NAYKH'da etkin tıbbi tedavinin olmaması ve biyopsiye bağlı risklerdir (7). Buna rağmen karaciğer biyopsisi NAYKH tanısı için tek kesin yöntemdir ve karaciğer hasarının şiddeti ve uzun dönem prognozunu belirlemede değerlidir. Angulo ve arkadaşları, karaciğer biyopsisi ile prognostik bilgi sağlanabilecek hastaların ayırt edilmesine yardımcı olabilecek, karaciğer fibrozisinin bağımsız belirteçlerini tanımlamışlardır. Bu belirteçler; yaş >45 yaş olması, obezite veya tip II DM varlığı ve AST/ALT oranının >1 olmasıdır (4).

NAYKH'nin histolojik özellikleri alkolle indüklenen karaciğer hastalıklarından ayırt edilemez. NAYKH ile ilişkili iki lezyon vardır:

- 1- Tek başına belirgin makroveziküler steatozis
- 2- Belirgin makroveziküler steatozis ile birlikte değişen miktarlarda sitolojik balonlaşma ve lekeli (spotty) nekroz, dağınık mikst nötrofilik-lenfositik inflamasyon, glukojen çekirdeği, Mallory's hiyalin ve perisünüzoidal fibrozis.

Her steatohepatit olgusunda steatohepatitin bütün özellikleri gözlenmez. Steatozisin şiddeti, katılan parankimin boyutlarına dayanarak derecelendirilir. Brunt sınıflandırması (Tablo 2'de gösterilmiştir), steatotik ve nekroinflamatuvar lezyonları "derecelere" ve fibrozis tipini "evrelere" ayıran bir sistemdir (82). Çok yakın zamanda

“NASH Clinical Research Network” oluşturulmuştur. Bu çok merkezli birlik NAYKH ve NAYK'nin doğal gidişi üzerine ve klinik terapötik yaklaşımlar üzerine çalışmalar yürütmektedir. Planlanan çalışmalarda histolojik değerlendirmelerin uyumunu sağlamak amacı ile 8 katılımcı merkezden patoloğlar NAYKH spektrumu için histolojik bir skorum sistemi geliştirmiş ve geçerlik çalışmasını yapmışlardır. Bu çalışmada, değerlendiriciler arası (inter-rater) ve değerlendiricilerin tekrarlayan değerlendirmeleri arasındaki (intra-rater) tutarlılığın kronik karaciğer hastalıkları için geliştirilen yarı kantitatif sistemlere benzer olduğu bulunmuştur (83).

2.1.6. Doğal Seyir

NAYKH'nin doğal gidişi histolojik hasarın şiddeti ile belirleniyor gibi görünmektedir (2).

NAYKH ile ilgili kesitsel çalışmalar, çoğu olgunun sadece yağlı karaciğere sahip olduğunu, böyle hastaların nadiren steatohepatite veya fibrozise ilerlediğini düşündürmektedir (84). Üç çalışma (bu çalışmalardan biri 20 yılı aşan bir izlem süresine sahiptir) bu bulguyu doğrulamaktadır (67). Tanı sırasında olguların %30-40'ında ileri derecede hepatik fibrozis bulunmakta iken, hastaların %10-15'inde siroz saptanmıştır (5, 22, 67, 85). Hepatasellüler karsinomaya ilerleme olabileceğini ileri süren çalışmalar da vardır (86). Diğer karaciğer hastalıkları ile birlikte (HCV gibi) steatozis varlığı, karaciğer hastalığının progresyonunu hızlandırabilmektedir (87).

NAYKH'nin doğal gidişinin farklı histolojik formlarla ilişkilendirilmesinin önemi retrospektif bir çalışmada vurgulanmıştır (88). “Basit steatozis”, “steatohepatit” ve “fibrozis” olgularının ölüm oranları arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın, histolojik nekroz bulunan NAYKH hastalarında karaciğere bağlı ölüm artmıştır. Bu çalışma, basit steatozisin klinik gidişinin ve histolojik sekelin artışının yavaşlığını da desteklemektedir. Yakın zamanda yayınlanan klinik-patolojik bir doğal gidiş çalışmasında; izlemdeki 22 NAYKH hastasının tekrarlayan biyopsileri (ortalama 5,7 yıl) değerlendirilmiştir. Çoğu hastanın başlangıç biyopsisinde, NAYK saptanmıştır. Değişken histolojik gidiş dikkati çekmektedir. Hastaların, üçte birinde fibrozise ilerleme gözlenmiştir. Fibrozise ilerleyen bu

hastaların 1/3'ünde ileri düzey fibrozise hızlı progresyon izlenmiştir. Histolojik progresyon ile ilişkili tek klinik durum yüksek serum AST düzeyidir (89).

Tablo 2. NAYKH'da histopatolojik lezyonların derecelendirmesi ve evrelemesi

Steatozun derecelenmesi

Grade 1: hepatositlerin %33'den azı etkilenmiştir.

Grade 2: hepatositlerin %33-66'sı etkilenmiştir.

Grade 3: hepatositlerin %66'sından fazlası etkilenmiştir.

Steatohepatitin derecelenmesi

Grade 1: Hafif

Steatoz: baskın olarak makroveziküler, lobüllerin %66'dan fazlasını içermektedir.

Balonlaşma: nadiren zone 3 hepatositlerde gözlenebilir;

Lobüler inflamasyon: dağınık ve hafif akut inflamasyon (polimorfonükleer hücreleri) ve zaman zaman kronik inflamasyon (mononükleer hücreler)

Portal inflamasyon: yok veya hafif

Grade 2: orta derece

Steatoz: Herhangi bir derecede; genellikle karışık makroveziküler ve mikroveziküler

Balonlaşma: Aşikâr ve zone 3'te görülür

Lobüler inflamasyon: Polimorfonükleer hücrelerin balonlaşmış hepatositler ile ilişkili olarak belirtildiği, perisellüler fibrozis, hafif kronik inflamasyon görülebilir

Portal inflamasyon: hafif veya orta derecede

Grade 3: şiddetli

Steatoz: Genellikle %66'dan fazla lobülleri (panasiner) içerir; genel olarak karışık steatoz görülür

Balonlaşma: Ağırlıklı olarak zone 3; işaretli

Lobüler inflamasyon: Dağınık akut ve kronik inflamasyon; balonlaşması ve perisinüzoidal fibrozis ile birlikte polimorfonükleer hücreler zone 3 alanlarda yoğunlaşmıştır

Portal inflamasyon: hafif veya orta derecede

Fibrozis evrelemesi:

Stage 1: Zone 3 perivenular, perisinüzoidal veya perisellüler fibrozis; fokal veya yaygın

Stage 2: Yukarıdaki gibi, fokal veya yaygın periportal fibrozis ile birlikte

Stage 3: Köprüleşme fibrozis; fokal veya yaygın

Stage 4: Siroz

Yakın zamanda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler NAYKH'nın, "kriptojenik" sirozun majör nedeni olabileceğini telkin etmektedir ve kriptojenik siroz nedeni ile karaciğer transplantasyonuna giden çoğu hasta gerçekte NAYK kaynaklı siroza sahiptir (6, 90).

NAYKH hastalarında mortalite riski bilinmemektedir. Bu alanda prospektif çalışmalara gereksinim vardır. Obezite, DM ve bu hastalıklarla ilişkili komplikasyonlar gibi çoğu karaciğer dışı faktör NAYKH hastalarındaki mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Bu faktörlerin göreceli katkıları ve karaciğere özgü komplikasyonların (varis kanaması, asit ve hepatosellüler karsinom) insidansı ile ilgili yayınlanmış veri yoktur (7).

2.1.7. Tedavi

Diğer kronik karaciğer hastalıklarının (kronik hepatit C vb) tersine NAYKH'da tedavi algoritmalarını basitleştiren formal yaklaşımlar yoktur. NAYKH'in günümüzdeki tedavi yaklaşımları; altta yatan risk faktörlerinin modifikasyonu, siroza ilerleyen hastaların saptanması, siroz ile bağlantılı morbidite tedavisi ve terminal dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda ise transplantasyonu kapsamaktadır. Bazı ajanlar, karaciğer testlerinde ılımlı düzelmeler sağlamakla birlikte histolojik parametreleri değerlendiren çalışmalarda örneklem boyutunun küçük ve izlem süresinin kısa olduğu bilinmektedir. Daha büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar yapılana kadar aşağıda sözü edilen ajanlar NAYKH için birincil tedavi yaklaşımları olmaktan çok, risk faktörlerini modifiye etmek amacı ile kullanılmalıdır.

Vücut Ağırlığı Kontrolü

NAYKH' da uygun bir diyet veya egzersiz programı önemlidir. Çeşitli çalışmalarda, orta düzeyde (yaklaşık % 10), uzun sürede ve aşamalı olarak kilo kaybedilmesinin karaciğer biyokimyasında ve histolojisinde düzelmeye sağlayabileceği gösterilmiştir (91, 92). Çeşitli araştırmacılar, hedef kilo kaybının %7'den daha yüksek olması gerektiğini ileri sürmekteyse de NAYKH'nın tedavisinde vücut ağırlığı kontrolünün değerlendirildiği randomize klinik çalışma yoktur. Obez bireyler kilo kaybının kardiyovasküler risk profili üzerine etkileri nedeni ile kilo kaybından

yarar görüyor olabilirler. Kilo kaybının optimal hızının ve derecesinin ne olması gerektiği belirlenmemiştir ve yüksek dereceli yağlı infiltrasyonu olan hastalarda çok kısa süre içinde gerçekleşen kilo kaybının steatohepatitin kötüleşmesine ve karaciğer yetmezliği gelişmesine neden olabileceği gösterilmiştir (93).

Farmakolojik ve bariatrik cerrahi girişimleri kilo kontrolünde agresif modaliteler olarak tanımlanmıştır. NAYKH'da iştah azaltıcı ilaçların kullanımının risk/yarar oranının ne olduğu bilinmemektedir (94). Proksimal gastrik bypass operasyonunun, vertikal bantlı gastroplasti ve jejunoileal bypasstan üstün olduğu gösterilmiştir. Cerrahi sonrasında hızlı kilo kaybı dekompanze karaciğer hastalığı gelişmesine neden olabilmektedir (95).

Karbonhidrat tipinin NAYKH'nı etkileyip etkilemediğini değerlendiren bir retrospektif çalışmada; fruktoz içeren ürünleri yüksek oranda kullanan katılımcılarda NAYKH gelişme riskinin 2-3 kat yüksek olduğu bulunmuştur (96). Fruktoz içeren gıdalar lipogenez, hipertrigliseridemi ve insülin direncini arttırarak NAYKH gelişimine katkıda bulunabilir (97). Diyet ve egzersizin NAYKH üzerine etkilerini değerlendiren bu çalışmaların sonuçları fibroziste belirgin azalma olduğunu göstermemiştir.

Tiazolidinedionlar

İnsülin direnci NAYKH'nin patogeneğinde merkezi bir rol oynamaktadır. PPAR- γ agonisti olan tiazolidinedionların insülin duyarlılığını düzelttikleri ve tip II DM tedavisinde etkin ajanlar olduğu gösterilmiştir.

NAYKH tedavisinde, pioglitazon ve rosiglitazonun etkinlikleri çalışmalarda değerlendirilmiştir. Promrat ve arkadaşları, 18 hastalık bir seride 48 haftalık pioglitazon tedavisinden sonra KCFT'de, steatozisde, inflamasyon ve fibrozisde belirgin düzelme saptamışlardır (98). Ancak, pioglitazonu değerlendiren çalışmalarda fibrozisde düzelme gösterilememiştir. Belfort ve ark. tarafından, bozulmuş glikoz toleransı olan ve biyopsi ile kanıtlanmış NAYK tanısı konan 55 bireyin katılımı ile yapılan randomize, büyük ölçekli bir çalışmada, 6 ay boyunca diyet tedavisi ile pioglitazon kombinasyonu ve tek başına diyet tedavisi uygulanmıştır (99).

Pioglitazon uygulanan bireylerde, KCFT'de, steatozisde ve nekroinflamasyonda belirgin azalma gözlenmiştir fakat fibrozisde düzelme izlenmemiştir. Aithal ve arkadaşları, biyopsi ile kanıtlanmış NAYK'si olan DM'si olmayan 61 hastanın katılımı ile gerçekleştirdikleri diğer bir randomize çalışmada, benzer sonuçlar elde etmiştir (100).

NAYKH tedavisinde tiazolidinedionların kullanımına dair güvenilirlik konuları da dikkate alınmalıdır. Bu gruptaki ilaçlar hepatotoksisite riski dışında kilo alımı (2 kg aşabilir) ile de ilişkilidir. Bu kilo alımı su bileşenindeki artıştan çok yağ dokusu birikimi ile ilişkili gibi görünmektedir (101). Ek olarak, yakın zamanda elde edilen veriler rosiglitazonun artmış miyokard enfarktüsü ve kardiyak ölümlerle ilişkili olabileceğini düşündürmekte ancak araştırmacılar bu çalışmaların yöntemsel sınırlılıkları olduğunu vurgulamaktadırlar (102, 103). Pioglitazon böyle bir duruma neden oluyor gibi görünse de risk altındaki hastalarda kalp yetmezliğinin alevlenmesine yatkınlık oluşturabilir. Bu etki, bu ajanı kullanan hastalarda sıklıkla gözlenen kilo alımına bağlı olabilir (104).

Özetle; tiazolidinedionlar konjestif kalp yetmezliği öyküsü olmayan NAYKH hastalarında tip II DM ile ilişkili hipergliseminin tedavisinde güvenle önerilebilir. Bu grup ilaçlar NAYKH tanısı ile izlenen, farmakolojik olmayan yaklaşımlara dirençli hastalarda kullanılabilir. Bu ilaçlar uygulanmadan önce tiazolidinedionlarla ilişkili potansiyel risklerin dikkatli bir analizi yapılmalıdır. Yakın zamanda yayınlanan bir gözden geçirmede, tiazolidinedion tedavisi uygulanan hastaların bu tedaviye en az 12 ay boyunca devam etmesi gerektiğini ileri sürmektedir (105). Bu grup hastalarda KCFT düzeylerinde azalma ve karaciğer histolojisinde düzelme gibi faydalar gözlenebilir. NAYKH hastaları için DM'si olmayan, biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH tanısı konmuş 247 hastanın pioglitazon, vitamin E veya plasebo tedavisine (96 hafta) randomize edildiği PIVENS çalışmasının sonuçları beklenmektedir. Bu çalışmanın en önemli sonucu kullanılan ajanların NAYK skorlarındaki düzelme üzerine etkisi olacaktır. Bu büyük ölçekli çalışmanın sonuçları, diyabetik olmayan NAYKH hastalarının tedavisinde tiazolidinedionların kullanımı ile ilgili gastroenterolojik yaklaşımlar üzerine belirgin etkide bulunacaktır (106).

Biguanid-Metformin

Metforminin, NAYKH tedavisindeki rolünü değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. NAYK hastalarının tedavisinde metforminin rolünü değerlendiren erken dönem çalışmalardan birinde Marchesini ve arkadaşları, bir yıl boyunca devam ettirilen metformin tedavisinin KCFT’de düzelme sağladığını göstermiştir (107). Nair ve arkadaşları, bir yıl boyunca metformin tedavisi uygulanan 15 hastayı izlemiş ve başlangıçta KCFT düzeylerinde düzelme olduğunu ancak bu etkinin devam etmediğini göstermişlerdir. Bu çalışmada bir yıllık tedaviden sonra ise bazı hastalarda steatoziste ve fibroziste düzelme sağlanmıştır (108). Otuz altı NAYK hastasının kombine metformin ve diyet tedavisine veya tek başına diyet tedavisine randomize olarak dağıtıldığı bir çalışmada, 6 aylık sürede metformin alan bireylerin karaciğer biyokimyasal testlerinde tek başına diyet tedavisi uygulananlara göre belirgin düzelme olduğu gözlenmiştir (109). Çok yakın zamanda, pediatrik hasta grubunda yapılan bir çalışmada Mobili ve arkadaşları 60 hastayı (tek başına steatozis veya NAYK) metformin veya diyet tedavisi gruplarına randomize olarak dağıtmışlar, her iki gruptaki bireylerde de karaciğer biyokimyasal testlerinde, steatozis ve inflamasyonda düzelme sağlanırken fibroziste herhangi bir düzelme olmadığını göstermişlerdir (110).

Metforminin karaciğer biyokimyasal testlerinde düşme ve bazı hastalarda inflamasyon ve fibroziste düzelme ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, metformin tedavisinin değerlendirildiği çalışmalar küçük örneklem boyutu, düşük tedavi etkisi ve kısa izlem süresi nedeniyle sınırlılıklara sahiptir. Metformin ile tedavi edilen hastalarda laktik asidozis potansiyeli de unutulmamalıdır.

Ursodeoksikolik Asit (UDCA)

UDCA, sitoprotektif özellikleri olduğuna inanılan ve küçük çalışmalarda biyokimyasal ve histolojik parametrelerde düzelme sağladığı gösterilen bir ajandır (111, 112).

Laurin ve arkadaşları, biyopsi ile kanıtlanmış 40 NAYK hastasından oluşan bir seride UDCA tedavisi ile gemfibrozil tedavisini karşılaştırmışlardır. Bir yıl boyunca sürdürülen tedaviden sonra, biyopsi tekrarlanmış, sadece UDCA grubunda karaciğer

biyokimyasal testlerinde ve steatoziste anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (111). Santos ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, UDCA ve plasebo grubuna 30 hasta randomize olarak dağıtılmış ve tedavi grubunda karaciğer biyokimyasal testlerinde belirgin bir düzelme olduğu bulunmuş ancak BT ile saptanan steatoziste herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (112). Diğer yandan Lindor ve arkadaşları, günümüze kadar yayınlanmış en büyük ölçekli çalışmada, NAYK tanısı konan 166 hastayı 2 yıl boyunca sürdürülen UDCA tedavisi veya plasebo gruplarına randomize olarak dağıtmışlar, tedavi grubunda steatozis, inflamasyon veya fibroziste anlamlı düzelme gözlenmemiştir(113).

UDCA iyi bir yan etki profiline sahip olmakla birlikte büyük ölçekli çalışmalardan elde edilen kanıtlar UDCA tedavisinin histolojik düzelme sağlamadığı yönündedir. Bu nedenle UDCA, NAYKH tedavisinde tek başına önerilmez.

3-Hidroksi-3-Metilglutaril-Koenzim A (HMG-CoA) Redüktaz İnhibitörleri (Statınler) ve Fibrik Asit Türevleri

Hipertrigliseridemi ile NAYKH genellikle ilişkilidir. Bu nedenle, NAYKH tedavisinde lipid düşürücü ajanların kullanımı akla uygundur. Pilot bir çalışmada, bir yıllık tedaviden sonra klofibratin (2gr/gün) karaciğer testlerinde veya hepatik histolojide yararlı etkileri olmadığı saptanmıştır (111). Diğer bir küçük ölçekli kontrollü çalışmada, gemfibrozil'in (600 mg/gün 4 hafta boyunca) ALT düzeylerinde plaseboya göre belirgin bir düzelme sağladığı gösterilmiş ancak bu çalışmada histolojik değerlendirme yapılmamıştır (114).

Statınlerin kullanımı ile asemptomatik karaciğer biyokimyasal testleri yükselmesinin ilişkili olabileceği ve bazı vakalarda şiddetli hepatotoksisite olabileceği akılda tutulmalıdır. Yine de bu ilaçlar karaciğer hastalığı olan hastalarda ve intirinsik karaciğer hastalığı olmayan anormal karaciğer biyokimyasal testlerine sahip hastalarda da güvenilirdir (115). Statın tedavisinin diğer yan etkileri miyalji ve nadiren miyopatidir. Varolan kanıtlar, statın tedavisinin kolesterol düzeyini düşürmekten başka; vasküler endotel, inflamasyon ve plak stabilitesi üzerine pleiotropik etkileri olduğunu da düşündürmektedir (116). Çalışmaların sonuçları, statın tedavisinin karaciğer biyokimyasal testlerinde azalma ile sonuçlanabileceğini fakat histolojik düzelme sağlamadığını düşündürmektedir (117-119). NAYK

hastalarının katılımı ile yapılan büyük ölçekli çalışmalar gerçekleştirilene kadar statinler NAYKH'nin primer tedavisinde uygulanmamalı ancak risk faktörü modifikasyonu yaklaşımı bir köşe taşı olarak akılda tutulmalıdır.

Antioksidan Tedavi

NAYKH'nin tedavisinde vitamin E ve betainin rolü halen açık değildir. Küçük örneklem boyutu, kısa tedavi süresi ve histolojik değerlendirmeyi kapsamamaları çalışmaların zayıf yönleridir. Vitamin E genel olarak iyi tolare edilmekle birlikte, koagülopati gibi nadir fakat potansiyel olarak önemli yan etkilerle (genellikle altta yatan koagülasyon defektleri olan hastalarda) ilişkilidir (120). Vitamin E ile doz bağımlı mortalite artışı arasında ilişki olduğunu bildiren bir meta analiz de vardır (121). Bu metaanalizde araştırmacı bu sonucu meta analiz için seçilen çalışmaların yöntemsel farklılıklarına, küçük örneklem boyutlarına ve verilerin tam olarak toplanmamış olmasına bağlamaktadır. Özet olarak, vitamin E'nin düşük dozda kullanılması ve bu sayede karaciğer biyokimyasal testlerinde ve histolojide düzelme sağlanması olasıdır. Vitamin E ve betainin NAYKH tedavisindeki yerini belirlemek amacı ile büyük ölçekli randomize çalışmalar gereklidir.

Karaciğer Transplantasyonu

Son dönem karaciğer hastalığı gelişen NAYK hastaları karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmelidir. Yaşamı uzatan bir tedavi alternatifi olmasına karşın, NAYKH'de karaciğer allograft tedavisinin steatoziden steatohepatite hızlı progresyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (122). Transplantasyon sonrasında NAYK'nin tekrarladığını bildiren bu yayın, karaciğer transplantasyonunun tek başına NAYK'nin altında yatan metabolik sorunları düzeltmediğini ve bu sorunların olasılıkla multifaktöriyel olduğunu düşündürmektedir. Bu faktörler devam eden hipertrigiliseridemi, obezite, DM ve kortikosteroid tedavisi olarak sayılabilir. Transplantasyon öncesinde ve sonrasında tedavinin majör hedeflerinin kilo kontrolü, uygun hiperglisemi ve hiperlipidemi tedavisi olması gerektiği açıktır.

2.2. NAYKH VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

2.2.1. NAYKH ve Artmış Kardiyovasküler Hastalık Riski

Çeşitli kesitsel çalışmalar NAYK hastalarında karotid arter intima media kalınlığında (KAİMK) artış olduğunu göstermiştir (123-125). Bu çalışmalarda NAYKH tanısı karaciğer enzimleri veya ultrasonografi değerlendirmesine dayanarak konmuştur. Aslında NAYKH tanısında, “altın standart” karaciğer biyopsisidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Targher ve arkadaşları, biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH’si olan hastalarda KAİMK’nin yaş, cinsiyet ve VKİ açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu araştırmacılar, histolojik olarak değerlendirilen NAYKH’nin insülin direncini kapsayan klasik risk faktörlerinden ve metabolik sendromun bileşenlerinden bağımsız olarak KAİMK ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (126).

Tip II DM’si kontrol altında olan hastalarda hafif ALT yüksekliğinin (NAYKH için bir belirteçdir) azalmış brakial arter akım aracılı vazodilatasyon ve bozulmuş tüm vücut insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir. Tip II DM hastalarındaki gözlemlere paralel olarak, DM’si olmayan NAYKH hastalarında brakial arter akım aracılı vazodilatasyon düzeylerinin eşlenmiş sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu farkın insülin direnci ve metabolik sendromun bileşenlerini kapsayan diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu bildirilmiştir (127). Ioannou ve arkadaşları, ALT ve Framingham risk skoru ile tahmin edilen 10 yıllık koroner arter hastalığı riskinin ilişkisini değerlendirmişlerdir. Yüksek ALT düzeylerine sahip bireylerin Framingham risk skorları normal ALT düzeylerine sahip bireylerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, NAYKH hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (128).

Sınırlı sayıda çalışmada, ALT ile kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin prospektif ilişkisi çalışılmıştır. “Hoorn Çalışması”nda, 50-75 yaşları arasındaki beyaz erkek ve kadınlardan oluşan toplum temelli bir kohort değerlendirilmiş ve başlangıç ALT düzeyleri ile tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler ve koroner kalp hastalığı olaylarının insidansı arasındaki ilişki değerlendirilmiş, metabolik sendrom

bileşenleri ve geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilgili düzeltmeden sonra ALT ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (129). Ancak, ALT ile kardiyovasküler olay ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasında bağımsız ilişki saptanmamıştır. Sözü edilen son sonuçlar, daha önce Arndt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarına paraleldir. Arndt ve arkadaşları, 8043 inşaat işçisinde ALT ile tüm nedenlere bağlı mortalitenin ilişkisini değerlendirmişler ve anlamlı ilişki saptamamışlardır (130). Nakamura ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise Japon erkek ve kadınlarında ALT ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (131). Bu sonuçlar BKİ düzeyi medyan 22.7 kg/m² altında olan bireylerde elde edilmiştir.

2.2.2. NAYKH ile Artmış Kardiyovasküler Hastalık Riski Arasındaki Bağlantının Mekanizmaları

Artmış kardiyovasküler hastalık riski ile NAYKH arasındaki ilişki metabolik sendromun bileşenleri ve tip II DM ile NAYKH arasındaki yakın ilişki ile açıklanabilse de yakın zamanda yapılan çalışmalar NAYKH'nin kendisinin artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunabileceği düşüncesini desteklemektedirler. Karşılıklı yüksek ilişki gösterme olasılığı olan çeşitli faktörler NAYKH'si olan bireylerde DM ve metabolik sendrom riskinin artışına katkıda bulunur.

Oksidatif Stres ve İnflamasyon

Oksidatif stresin önemli bir katkı sağladığı karaciğer hasarı ve hastalık progresyonu ile sonuçlanan ardışık olayların gerçekleşmesi için insülin direncinin aracılık ettiği hepatik steatozis gereklidir (132). Ancak, hastalığın siroza ilerleyişine neden olan faktörler anlaşılamamıştır. Artmış serbest yağ asidi oksidasyonu oksijen radikallerinin üretimini artırır. Daha sonra sırasıyla mitokondrial işlev bozukluğu ve hücre hasarını takiben TNF- α , interlökin-6, C-reaktif proteini kapsayan sitokinler salınır. Kerner ve arkadaşları, ALT ile CRP arasında bir ilişkiyi saptamışlardır (133). Haukeland ve arkadaşları, NAYKH tanısı konan bireylerde sistemik inflamasyonun rolünü sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak değerlendirmişler ve VKİ, yaş, cinsiyet ile

ilgili düzeltmelerden sonra NAYKH hastalarında interlökin-6 düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğunu, CRP düzeylerinde ise anlamlı fark olmadığını saptamışlardır. Bu çalışmada NASH olgularının TNF- α düzeyleri NAYK olgularından daha yüksek bulunmuştur (134). Targher ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, NAYKH'ı olan bireylerde CRP düzeylerinin yükseldiğini fakat bu ilişkinin büyük oranda visseral yağ miktarı ile açıklanabildiği bildirilmiştir (135).

Postprandial Metabolizma Bozukluğu

Diyabetik olmayan ve biyopsiyle tanı konan NAYK olguları ile kontrollerin karşılaştırıldığı, yağdan zengin yiyeceklere postprandial trigliserid ve serbest yağ asidi yanıtlarını değerlendiren çalışmalar NAYK hastalarında postprandial trigliserid düzeylerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (136, 137). Diğer bir çalışmada, anormal ALT ve/veya AST düzeylerine sahip ultrasonografi ile tanı konmuş NAYKH hastalarının 75 gr oral glikoz tolerans testinden sonra normal ALT ve/veya AST'ye sahip NAYKH hastalarına göre daha yüksek glikoz düzeyleri sergilediği belirlenmiştir (138). Toledo ve arkadaşları, tip 2 DM'si olan obez hastalarda BT taraması ile ölçülen artmış hepatik steatozisin serum trigliseridleri ile pozitif korelasyon ve HDL kolesterol ile negatif korelasyon gösterdiğini gözlemişlerdir (139). Düşük densiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve apolipoprotein B100 ile hepatik steatozisin derecesi arasında böyle bir ilişki gözlenmemiş ancak ağır hepatik steatozisi olan grupta LDL partikül büyüklüğü daha küçük bulunmuştur. Bu gözlem, bu hasta grubundaki hepatik steatozisin çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) partiküllerinin trigliserid içeriğini zenginleştirerek, HDL kolesterolü azaltarak ve küçük yoğun LDL partiküllerini arttırarak kardiyovasküler hastalık riskinin artışına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Serum trigliseridleri ile hepatik steatozis arasındaki ilişki düşük dereceli hepatik steatozise sahip bireylerde güçlü, daha şiddetli hepatik steatozis derecesine sahip bireylerde daha zayıftır. Araştırmacılar bu sonuçların trigliseridlerin VLDL'ye aktarılma kapasitesinin sınırlı olması ile açıklanabileceğini ileri sürmektedirler (139).

Adiponektin, Leptin ve Rezistin

Düşük adiponektin düzeyleri NAYKH ile kardiyovasküler hastalıkları arasındaki bağlantıyı yansıtan diğer bir mekanizma olabilir. NAYKH'si olan hastaların adiponektin düzeyleri metabolik sendrom bileşenlerinden bağımsız olarak kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (134, 140, 141). Bu gözlem, bazı çalışmalarda düşük adiponektin düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık arasında gösterilen ilişki nedeniyle önemli olabilir (142). Leptin, esas olarak adipositler tarafından üretilen bir sitokin hormondur. Leptin, besin alımını ve yağ metabolizmasını santral sinir sistemi üzerine etkiyerek düzenler. Leptin, transforme edici büyüme faktörü- β 'yi "upregüle" ederek NAYKH'nin NAYK'ye ilerleyişinin düzenlenmesinde rol alıyor olabilir (143). Ancak, yakın zamanda yapılan bir çalışma, leptin ile karaciğer hastalık şiddeti arasında böyle bir ilişki saptamamıştır (144). Rezistin, yağ dokusunda eksprese edilen ve insülin direnciyle ilişkili olan bir proteindir. Son olarak rezistin, NAYKH ve NAYK ilişkisi bir insan çalışmasında araştırılmıştır. Bu çalışmada, NAYK'si olan bireylerde plazma rezistin düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (145).

2.3. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Trombositler dolaşıma katılan, çekirdeksiz, sayıları 150000-400000/mm³ aralığında değişen disk biçimli parçacıklardır. Trombositlerin ana rolü hemostazı sağlayarak kan damarlarının bütünlüğünü sürdürmektir (146). ADP, kollojen ve adrenalin gibi agonist uyananlarla hızlı bir biçimde agrege olurlar. P-selektin ve GpIIb/IIIa gibi çok sayıda adhezyon moleküllerini eksprese ederler (14, 18). Dolaşımdaki trombositler boyut ve hemostatik potansiyel açısından farklılıklar gösterebilir (146, 147). Büyük boyutlu trombositlerler daha çok sayıda granül içerirler ve tromboksan A2, serotonin ve ATP gibi vazoaktif protombotik faktörleri daha büyük miktarlarda üretirler. Bu aktivitelerin sonucu da daha yüksek hemostatik verimlilik sağlarlar.

Trombosit yaşı ve boyutu trombosit aktivitesinin belirleyicileridir. Ancak bu iki değişken birbirinden bağımsızdır (148, 149). Temel trombosit parametreleri

trombosit üretimi sırasında megakaryositlerde belirleniyor gibi görünmektedir. Aslında aktivasyon bölgelerinde de trombosit biçiminde ve hacminde değişiklikler gözlenebilir. In vitro ortamda serotonin ve ATP gibi agonistlerle temas aktive trombositlerde biçim değişikliği ve psödopod görünümüne neden olur (150). Büyük boyutlu ve daha reaktif (aktive değil) trombositlerin dolaşımdaki varlığı megakaryositlerin fragmentasyonundaki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan farklı bir fenomendir. Fizyolojik koşullar altında, trombosit üretiminin hızı kesintisiz bir biçimde düzenlenmekte ve dolaşımdaki trombosit kütlesi (Trombosit sayısı x MPV) sabit tutulmaktadır (146, 151). MPV ile trombosit sayısı arasında genellikle negatif bir korelasyon saptanır (152). Bu nedenle, inflamatuvar barsak hastalığı ve romatoid artritin aktivasyon fazları gibi ağır akut inflamatuvar durumlarda trombosit sayısında artış ile birlikte MPV değerlerinde azalma izlenir (153, 154). Hipertiroidizmde ise MPV değerlerindeki artışa trombosit sayısındaki azalma eşlik edebilir (155). MPV ve trombosit sayısı birbirinden bağımsız olarak da değişebilir (156).

MPV ve trombosit sayısı arasında fizyolojik negatif ilişkinin ortadan kalktığı en tipik durumlar artmış trombosit sayısı ve normal MPV olduğu bronşial karsinoma, artmış MPV ve normal trombosit sayısının izlendiği aterosklerotik renal arter stenozu ve heterozigot talasemi gibi hastalıklardır (157-159).

Bu karmaşık regülasyon mekanizmalarında tromboprotein (TPO) önemli bir rol oynamaktadır. TPO düzeyleri esas olarak trombosit kütesinden etkileniyor gibi görünmektedir (160). Trombosit kütesi çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından da etkilenebilir ve buna bağlı olarak daha büyük boyutlu ve daha reaktif trombositler üretilebilir (161, 162). Bu mekanizmalar akut koroner sendrom ve inme gibi çeşitli vasküler hastalıklarda önemlidir ve aterosklerotik plak formasyonu ile sonuçlanan süreçlerde bile rol alabilmektedir.

2.3.1. MPV ve Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Ortalama trombosit hacmi akut miyokard infarktüsü (AMI) sırasında ve sonraki birkaç haftada artar (163, 164). Bu bulgu trombosit sayısında geçici bir artış ile sıklıkla ilişki gösterir (163, 165). Ayrıca KAH olan hastalarda yüksek trombosit

hacmine sahip bireylerin AMI riski düşük MPV'ye sahip olanlardan daha yüksek gibi görünmektedir (166).

Bu bulgular Trombosit boyutundaki artışın akut olaydan önce olabileceği ve hastalığın oluşumunda önemli bir role sahip olabileceği sonucuna ulaştırmaktadır. Kristensen ve arkadaşları, AMI'sı olan hastaların kanama zamanının stabil olmayan anjina hastalarından daha kısa olduğunu göstermişlerdir (167). Bu etkiye yüksek MPV düzeyleri varlığında büyük miktarda üretilen tromboksanın aracılık ettiği düşünülmektedir. MPV'nin infarkt boyutu ve bölgesinden bağımsız görünmesi bu parametrenin düzeyinin esas olarak akut olaydan önce belirlendiği izlenimini güçlendirmektedir (168). Büyük boyutlu trombositler en azından kısmen miyokard iskemisine yanıt olarak da dolaşıma salınabilir. Bu görüş egzersiz stres testinden sonra KAH hastalarının MPV düzeylerinde artış olması bulgusu ile desteklenebilir (169).

Muscari ve arkadaşları, $MPV \geq 8.4$ fl ile iskemik EKG değişiklikleri arasında doğrudan bir ilişki bulmuşlardır (170). Pizzulli ve arkadaşları ise kanıtlanmış KAH'ı olan bireylerin MPV düzeylerinin kontrollerden daha yüksek olduğunu ve stabil olmayan anjina hastalarındaki MPV düzeylerinin stabil anjinası olanlardan daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ek olarak, stabil olmayan anjinası olan hastalardan acil revaskülarizasyon uygulanması gerekenlerde MPV düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (171).

Martin ve arkadaşları, 1716 hastada AMI'dan sonraki 6 ay içinde MPV düzeylerini ölçmüşler ve bu hastaları 2 yıl boyunca izlemişler, ikinci iskemik olayı yaşayan hastalarda bazal MPV düzeylerinin diğer hastalardan daha yüksek olduğunu saptamışlardır (172). Daha sonra ölüm gerçekleşen hastaların MPV düzeylerinin ölüm gerçekleşmeyenlerden daha yüksek olduğunu da belirlemişlerdir. Bu bulgular ışığında, trombosit boyutu AMI hastalarında bir risk faktörü ve bir prognostik belirteçtir.

2.3.2. MPV ve Serebrovasküler Hastalılar

MPV ile inme ve inmenin prognozu arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar vardır. O'Malley ve arkadaşları, iskemik inmenin tüm tiplerinde MPV

artışı olduğunu fark etmişlerdir (173). Bu artış akut fazda (belirtilerin başlamasından sonraki 48 saat içinde) saptanabilmekte ve inmeden sonra (ikinci ölçüm 6 aydan sonra yapılmıştır) uzun bir süre boyunca devam etmektedir. Ortalama trombosit ömrünün sadece 8 gün olduğu dikkate alındığında bu bulgu artmış MPV düzeylerinin olasılıkla akut faz öncesinde de var olduğu ve hastalığın oluşumuna potansiyel olarak katıldığı sonucuna ulaştırmaktadır.

PROGRESS çalışmasının sonuçları daha önce serebrovasküler hastalığı olan bireylerde MPV düzeyinin akut olaydan sonraki 4 yıl içinde ikinci bir inme riskinin göstergesi olabileceğini göstermiştir (MPV düzeyinde her bir fentolitre için inme rölatif risk artışı % 11'dir) (174).

Ortalama trombosit hacmi inme hastalarının prognozu ile ilgili de bilgi edinmemizi sağlayabilir. Greisenegger ve arkadaşları, 776 inme hastasını semptomların başlangıcından sonraki ilk 3 gününde yaptıkları ölçümlerde elde edilen MPV değerlerine göre alt gruplara ayırmışlar, olaydan bir hafta sonra hastaları modifiye Rankin skalası (mRS) ile değerlendirilmişlerdir. En üst MPV beşte birindeki bireylerin daha şiddetli inmelerinin olduğu ve prognozlarının daha kötü olduğu belirlenmiştir (175). Muscari ve arkadaşları, iskemik inmenin akut fazında MPV'nin spontan değişkenliğini değerlendirmişler ve laküner olmayan inmede hastalığın şiddetine göre farklı zamanlarda olmakla birlikte ilk hafta içinde MPV'nin progresif bir biçimde artma eğilimi gösterdiğini bulmuşlardır (176). Daha önemli nörolojik bozuklukları olan bireylerin MPV düzeylerindeki artış ılımlı klinik tablolara sahip olanlardan daha erken dönemde gerçekleşmektedir. Buna dayanarak araştırmacılar daha düşük şiddetli iskemik inmelerde bile geç dönemde ortaya çıkan MPV değişimlerine dayanarak MPV'nin prognostik değerinin zaman faktörü dikkate alınarak değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

2.3.3. MPV ve Diğer Kardiyovasküler Hastalıklar

Gebe kadınlarda ölçülen yüksek MPV düzeyleri tanı konulmasından 4,6 hafta önce preeklampsinin prediktörüdür (177).

Paroksizmal atrial fibrilasyon (AF) da MPV, C reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı değerlerinin arttığı bildirilmiştir ve MPV değerleri persistan AF

hastalarında paroksizmal olanlardan daha yüksek bulunmuştur (178, 179). Bu bulgular, bu aritmi ile ilişkili protrombotik durumu açıklamaya katkıda bulunabilir.

Renal arter stenozu olan hipertansif hastalarda da artmış MPV değerleri saptanabilir (158).

2.3.4. MPV ve Diyabetes Mellitus

Çeşitli çalışmalarda, diyabetes mellitus (DM) varlığında ve bozulmuş açlık glikozu saptanan hastalarda MPV düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.

Sharpe ve Trinick, MPV düzeylerinin cinsiyetler arasında veya tip 1 ve tip 2 DM olguları arasında farklılık göstermediğini saptamışlar ve MPV düzeyi ile hastalığın süresi arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir (21). Yakın zamanda, glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyleri \leq % 7 ve $>$ % 7 olan 35'er diyabetik bireyden oluşturulan iki grup ile yapılan bir çalışmada, HbA1c düzeyleri $>$ % 7 olan bireyler diyabetik kontrollerinin sağlanması amacı ile aylık kontrollere çağırılmıştır. Bu çalışmada, HbA1c ve MPV arasında pozitif ilişki saptanmış ve diyabetik kontrolü sağlanan hastalarda MPV düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, vasküler komplikasyonları olan ve olmayan hastalar arasında MPV düzeyleri açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (180). Bu son gözlem, 265 tip 2 DM ve 151 tip 1 DM hastasının dahil edildiği diğer bir araştırma tarafından desteklenmemiştir (181). Sözü edilen son çalışmada, mikrovasküler komplikasyonları (retinopati, mikroalbuminüri) olan hastaların MPV düzeylerinin bu komplikasyonlara sahip olmayanlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak; MPV, DM ile ilişkili vasküler hasara katkıda bulunuyor olabilir. DM' ta dolaşımdaki trombositler sadece büyük boyutlu değil, aynı zamanda tromboksan A2'nin plazma ve idrardaki yüksek konsantrasyonu ve artmış spontan trombosit agregasyonu gibi trombosit aktivasyon belirteçleri ile saptanabilen aktivite artışı göstermektedirler (182-184).

2.3.5. MPV ve Obezite

Obezite kronik metabolik değişiklikler ile karakterize karmaşık bir durumdur ve yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (185). Coban ve arkadaşları, obez

hastalarda MPV düzeylerinin diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden ve hematolojik ve renal hastalık faktörlerinden bağımsız olarak yükseldiğini göstermişler, VKİ ile MPV arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (186). MPV artışı obez bireylerde kardiyovasküler risk artışına katkıda bulunuyor olabilir. Yaşlı popülasyonun değerlendirildiği diğer bir çalışmada, vücut yağ yüzdesinin MPV ile bağımsız ilişkisi olduğu gösterilmiştir (170). Son olarak, 30 obez kadın ve 30 obez olmayan sağlıklı kadının katıldığı bir çalışmada, obez bireylerde MPV düzeylerinin yüksek olduğu bulgusu yanında diyetle indüklenen kilo kaybından sonra trombosit boyutlarında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (187). Daha önceki çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (188). Bu nedenle kilo kaybıyla görülecek trombosit boyutunda ve reaktivitesindeki azalma yolu ile bile kardiyovasküler riskte azalma sağlayabileceği söylenebilir. Bütün çalışmalar birlikte ele alındığında obez ve obez olmayan bireylerin trombosit sayısı arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

2.3.6. MPV ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi çok sayıda kardiyovasküler risk faktörlerinin eş zamanlı olarak bulunması ile karakterize klinik bir durumdur. Metabolik sendrom insülin direnci, protrombotik ve proinflamatuvar durum ve kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir (189, 190). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, MPV'nin metabolik sendrom varlığında arttığı ve MPV değerlerinin sendromun bileşen sayısı ile bağımsız bir ilişkisi olduğu, bel çevresi, VKİ, açlık kan şekeri ve kan basıncı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (191). Kan basıncı ile MPV arasındaki ilişki diğer çalışmalarda da bildirilmiştir (192, 193).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra, Temmuz 2010 - Aralık 2011 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde 19-70 yaş arası, obez ve diyabetik olmayan, ilk kez USG ile Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı tanısı konulan ve daha öncesinde bu hastalığına yönelik herhangi bir tedavi almamış olan 101 hasta (43 erkek, 58 kadın) alındı. Kontrol grubu olarak yaş ve VKİ bu hastalarla uyumlu ultrasonografide hepatosteatozu saptanmayan 103 gönüllü birey (38 erkek, 65 kadın) alındı.

Karaciğer sirozu veya kronik karaciğer hastalığı (viral, otoimmün, alkolik), kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık öyküsü, diyabetes mellitus (insulin bağımlı veya insulin bağımlı olmayan), obezite, başka endokrinolojik bozukluğu, romatolojik bir hastalığı (sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, reiter sendromu, gut hastalığı, ankliozan spondilit), bilinen neoplastik veya infeksiyöz hastalığı olanlar, steroid, immünsupressif ilaç ya da nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç alan hastalar, MPV'i etkileyen ilaç (Aspirin, Propranolol, Alfa blokör, ACE inhibitörü) kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya uygun olduğu düşünülen hastalara bilgilendirilmiş onay formu okutuldu ve hastaların yazılı onayı alındı.

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan hasta grubunda ve kontrol grubunda bireylerin risk faktörlerinin tayini ve metabolik kontrollerinin değerlendirilebilmesi amacıyla ayrıntılı öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı.

Yaklaşık 10 dakika destekli oturur pozisyonda dinlendikten sonra her iki koldan kan basınçları ölçüldü, yüksek olan değer kan basıncı olarak kaydedildi ve EKG'leri çekildi.

Vücut ağırlığı sabah aç, hafifçe giyinmiş olarak, boyları da ayakkabılar çıkartılmış olarak ölçüldü. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kilo (kg) /boy² (metre) olarak hesaplandı ve kaydedildi. Bel çevresi ölçümü; kostalar ve iliak krest arasındaki bölgeden, ayakta en uzun horizontal çevre olarak ölçüldü ve karın kasları gevşek iken ölçüm alındı. Ölçüm esnasında sabit gerilimli destekli mezuro kullanıldı. Kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak ölçüldü.

Hastaların ve kontrol bireylerin kan örnekleri en az 8 saat açlık sonrasında ön kol antekübital fossadan 20 gauge enjektör vakutainer sistemi ile alındı. Biyokimyasal testler için 8,5 ml kan BD Vacutainer Systems, Preanalytical Solutions içeren kuru biyokimya tüpüne alınarak; açlık kan şekeri Roche-Hitachi E170 (New Jersey USA) otoanalizatörü ile, üre, kreatinin, Na, K, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL tetkikleri Olympus AU600 otoanalizatörü ile, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü. Hemogram için 3 ml kan K3 EDTA tüpüne alınarak Beckman Coulter Hmx (Florida USA) cihazında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda tam kan sayımı yapıldı.

Hasta ve kontrol bireylere 8 saat açlığı takiben Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümünde USG cihazına (General Electric Logiq 9, ABD) bağlı 4.0 mHz konveks prob cihazı ile hepatobiliyer ultrasonografik inceleme yapıldı. Yağlanma düzeyi Grade I, Grade II, Grade III olarak ifade edildi:

Grade I (Hafif derecede yağlanma): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış, intrahepatik damar sınırları ve diyafragma net bir şekilde izlenir.

Grade II (Orta derecede yağlanma): Hepatik ekojenitede orta derecede diffüz artış, intrahepatik damarların ve diyafragmanın görünümleri hafif derecede bozulmuştur.

Grade III (Şiddetli yağlanma): Hepatik ekojenite belirgin derecede artış, karaciğer sağ lob posterior segmenti, intrahepatik damarlar ve diyafragma ya hiç görülmez ya da net olamayan bir şekilde izlenir.

3.4.İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Grupların dağılımları Kolmogorov- Smirnov testi ile sınanmıştır. $p > 0,05$ değerleri bulunan veriler parametrik ve bunun altındaki değerler ise nonparametrik dağılımlı değerler olarak kabul edildi. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde düzenli dağılım gösteren parametreler için ise Pearson korelasyon testi uygulandı. Birden fazla grubun birbiri ile karşılaştırılması, unpaired Student t testi ile yapıldı. Kategorik veriler, ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

3.5.Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu Başkanlığı tarafından 02.07.2010 tarih ve 2010/B063 sayılı etik kurul onayı almıştır.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu demografik ve klinik verileri ile karşılaştırmaları Tablo 3'te verilmiştir.

Yaş, cinsiyet, VKİ, kalça çevresi bakımından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (sırası ile $p=0.14$, $p=0.25$, $p=0.15$ ve $p=0.20$).

Hasta grubunda bel çevresi ve diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken (her ikisi için de $p<0.01$), sistolik kan basıncı daha düşük bulundu ($p<0.01$).

Tablo 3: NAYKH ve kontrol grubu demografik ve klinik verileri karşılaştırmaları.

	Hasta (n=101)	Kontrol (n=103)	p değeri
Yaş	42.1±11.3	39.5±13.2	0.14
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	43/58	38/65	0.25
VKİ (kg/m ²)	24.4±1.6	24.1±1.4	0.15
Bel çevresi (cm)	82.5±11.4	77±6.9	<0.001
Kalça çevresi (cm)	99.1±7.4	98.1±3.5	0.20
Sistolik KB (mmHg)	114±13	120±11	<0.001
Diyastolik KB (mmHg)	70±10	64±6	<0.001

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KB: Kan Basıncı

Hasta ve kontrol grubu biyokimyasal parametreleri ve karşılaştırmaları Tablo 4'te verilmiştir.

Kan glukozu her iki grupta benzerdi ($p=0.08$). Üre, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid ve LDL değerleri hasta grubunda kontrol grubundan yüksekken, HDL değeri hasta grubunda daha düşüktü (p değerleri sırası ile; ($p=0.05$, $p=0.001$, $p=0.004$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.03$).

Tablo 4: NAYKH ve kontrol grubu biyokimyasal parametreleri karşılaştırılması

	Hasta (n=101)	Kontrol (n=103)	p değeri
Glukoz (mg/dl)	88.6±6	87.0±7.0	0.08
Üre (mg/dl)	29.2±8.2	26.0±8.0	0.005
Kreatinin (mg/dl)	0.83±0.16	0.76±0.16	0.001
AST	27.8±11.5	23.9±7.2	0.004
ALT	32±17.7	22.1±12.4	<0.001
Total Kolesterol (mg/dl)	198.5±32.2	183.4±28.3	<0.001
Trigliserit (mg/dl)*	133 (92-198)	101 (44-300)	<0.001
LDL (mg/dl)	121.0±25.1	109.5±25.4	0.001
HDL (mg/dl)	46.6±13.3	51.2±16.3	0.03

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

* Trigliserit değeri median olarak belirtilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu tam kan sayımı parametreleri ve karşılaştırmaları Tablo 5’te verilmiştir.

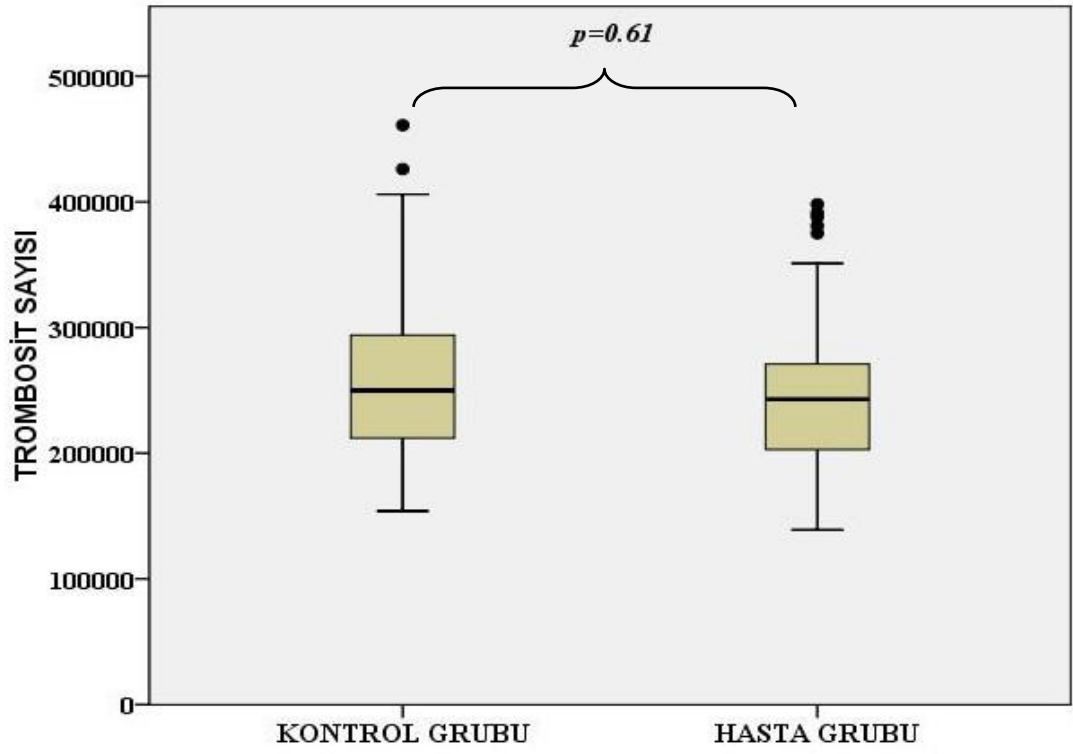
Tablo 5: NAYKH ve kontrol grubu trombosit parametreleri ve karşılaştırılması

	Hasta (n=101)	Kontrol (n=103)	p değeri
Trombosit sayısı ($\times 10^3$ /ul)*	243 (202-273)	250 (212-294)	0.61
MPV	8.7±0.9	8.4±0.8	0.01
PDW	16.1±1.1	16.2±0.6	0.43

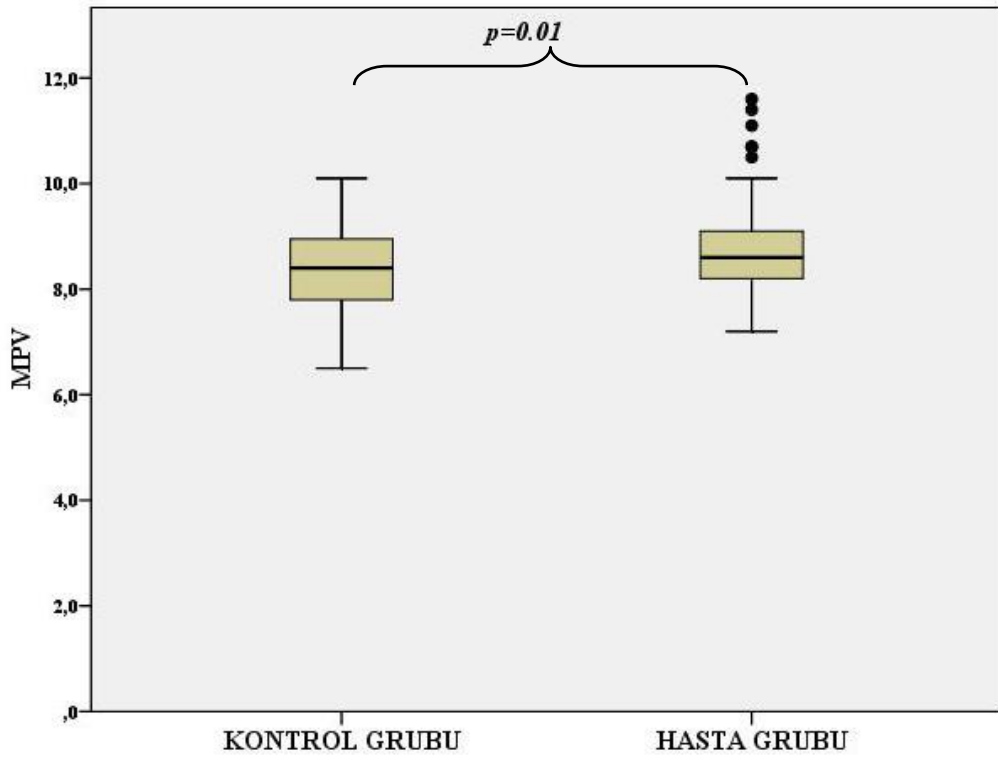
MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PDW: Trombosit dağılım aralığı

*Trombosit sayısı median olarak belirtilmiştir.

Trombosit sayısı her iki grupta benzerken ($p=0.61$), hasta grubunda ortalama trombosit hacmi (MPV) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.01$) (Şekil 2 ve 3). Trombosit dağılım aralığı (PDW) ise her iki grupta benzerdi ($p=0.43$).



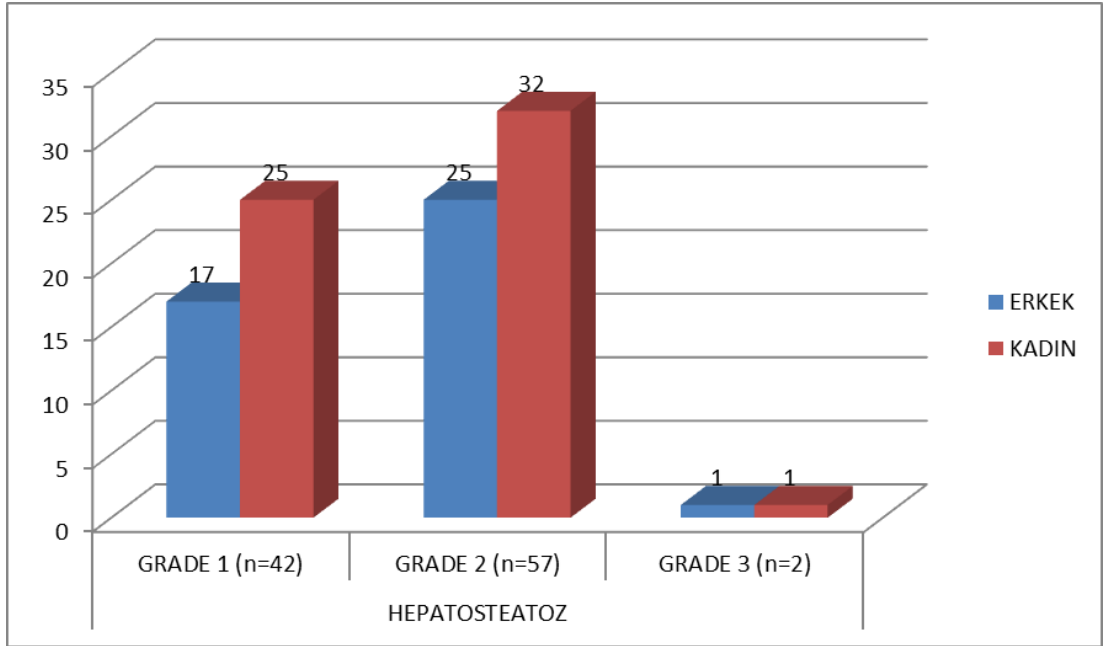
Şekil 2: Hasta ve kontrol gruplarında trombosit sayısının karşılaştırılması



Şekil 3: Hasta ve kontrol gruplarında MPV'nin karşılaştırılması

Korelasyon analizinde, hasta grubu ve kontrol grubu birlikte ele alındığında MPV değeri ile Hepatosteatoz derecesi arasında pozitif korelasyon ($r=0.150$, $p=0.03$) bulunurken diğer biyokimyasal ve demografik parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. ALT değeri ile LDL ($r=0.152$ $p=0.03$), total kolesterol($r=0.249$ $p<0.001$), trigliserit($r=0.340$ $p<0.001$) değerleri arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon izlendi.

Hasta grubunda, cinsiyete göre hepatosteatoz derecesi arasında inceleme yapıldığında cinsiyetler arası hepatosteatoz derecesi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.923$) (Şekil 4).



Şekil 4: Çalışmaya alınan hastaların ultrasonografik inceleme ile belirlenen yağlanma derecesinin cinsiyete göre karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

NAYKH batılı ülkelerde kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir (2). NAYKH sıklıkla obezite, diyabet, metabolik sendrom, ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. NAYKH'nın agresif formu olan NASH' hastalarında artmış oksidatif stres ve sistemik inflamasyona bağlı olarak basit steatozu olan hastalara oranla ateroskleroz riski daha yüksek olabilir (194).

Birçok çalışmada NAYKH ile artmış kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki bildirilmiştir. Bu ilişki metabolik sendromun bileşenleri ve tip 2 DM ile NAYKH arasındaki yakın ilişki ile açıklanmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ise NAYKH'nin kendisinin kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunabileceği düşüncesini desteklemektedirler (11).

Trombositler akut koroner sendroma bağlı morbidite ve mortalitenin patogenezinde önemli rol almaktadır. Trombosit büyüklüğü, yoğunluğu, yaşı ve önceki hemostatik etkileşimler trombosit fonksiyonlarını etkilemektedir (152). Hemostatik olarak reaktif trombositler olan büyük trombositlerin daha fazla granülleri ve adezyon reseptörleri olup azalmış kanama zamanı ve artmış trombosit aktivasyonuna neden olurlar (195). Böyle bir parametrenin rutin olarak otomatik cihazlarda tam kan sayımı ile beraber bakılabiliyor olması büyük avantajdır. MPV'deki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olayların erken tanısı açısından çok önemlidir.

NAYKH' da MPV değerlerini incelediğimiz çalışmamızda obez olmayan NAYKH hastalarında MPV değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk.

Ozhan ve arkadaşlarının NAYKH olan hastalarda MPV değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar (196). Aynı çalışmada NAYKH ve ALT düzeyi ile MPV korele olarak bulunmuş, NAYKH olanlarda ALT artışı hastalığın ilerlemesi ve kötüleşmesiyle ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da NAYKH olanlarda kontrol grubuna göre MPV daha yüksek bulundu ancak MPV ile ALT düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanamadı.

Ozhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (195) hasta grubunun açlık kan şekeri daha yüksek olup ortalama değer bozulmuş açlık glikozu tanımlamasında yer almaktadır. Bu da çalışmaya diyabete eğilimi olan hastaların da alındığını gösterir. Önceki bazı çalışmalarda diyabetik hastalarda nondiyabetik hastalara göre MPV değerinin yüksek olduğu saptanmış olup (21, 180, 197), bu çalışmada saptanan MPV artışının NAYKH'na mı yoksa bozulmuş açlık glikozu durumuna mı bağlı olduğu konusunda tartışmaya neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda farklı olarak hasta grubu ile kontrol grubu arasında açlık kan şekeri değerleri arasında anlamlı fark olmayıp her iki grupta da açlık kan şekeri 100 mg/dl'nin altında olan hastalar seçilmiştir.

Ozhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hasta grubu obez olup bizim çalışmamızda her iki grupta VKİ, 30'un altındaydı. Obez insanlarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak obez olmayanlara göre MPV değerlerinin yüksek olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir (186, 187). Dolayısıyla bizim çalışmamızda NAYKH hastalarında obezite ve açlık kan şekerinden bağımsız olarak MPV değeri yüksek saptanmıştır.

Naim Alkhouri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH olan hastalarda MPV düzeylerini değerlendirmek ve NAYK histolojik özellikleri ile MPV arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır (198). Bu çalışmaya 100 hasta alınmış ve hastalar NAYK (n = 52), basit yağlanma (n = 25), ve normal biyopsi (n = 21) şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında normal biyopsi, basit yağlanma ve NAYK grubunda MPV düzeyinde anlamlı olarak kademeli bir artış saptanmış (sırasıyla 9.5 fL, 10.2 fL, 11.3 fL; p<0,005). Ayrıca, MPV düzeyleri ile NAYKH her bir histolojik özellikleri (inflamasyon, steatoz, balonlaşma ve fibrozis) arasında önemli bir korelasyon saptanmış. Bizim çalışmamızda ise daha genç ve daha büyük hasta popülasyonu kullanılmış olup biyopsi yapılmamıştır.

Woul Young Shin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada obez Kore toplumunda Non-alkolik karaciğer yağlanması ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmaya 6499 sağlıklı birey (yaş aralığı 20-65)

alınmış, 628 obez hasta MPV değerlerine göre 3 gruba ayrılmıştır (T1 : $MPV \leq 7.7$ fL, T2 : $7.7 < \leq 8.4$, T3 : > 8.4). NAYKH prevalansı eşlik eden değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra artan MPV değerlerine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmaya obez hastalar dahil edilmiş ve obez hastalarda NAYKH ile MPV arasında korelasyon saptanmıştır (199). Bizim çalışmamızda ise obez olmayan hastalar alınmış, bu açıdan değerlendirildiğinde obez hastalarda kardiyovasküler mortalitenin daha fazla olduğu zaten bilinmektedir. Obez bireyler arasında hangisinde riskin daha yüksek olduğunu saptamak için MPV erken gösterge olabilir. Biz çalışmamızda obez olmayan NAYKH olan ve olmayan hastalarda kardiyovasküler mortalitenin erken göstergesi olarak MPV ilişkisini araştırdık ve bu bağlamda NAYKH olan hastalarda MPV değerinin daha yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgu da NAYKH hastalarında obez olsun olmasın kardiyovasküler riskin NAYKH olmayanlara göre daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Hae Jin Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının hem normal kilolu (VKI, 18.5 ve < 25) hem de fazla kilolu ancak obez olmayan (VKI , 25 ve < 30) bireylerde, hem insülin direncinin hem de hipertrigliseridemi ve hiperürisemi gibi çeşitli metabolik bozuklukların prediktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada insülin direnci, cinsiyet, bel çevresi, trigliserit seviyesinin normal kilolu hastalarda yağlı karaciğer hastalığıyla bağımsız olarak ilişkisi gösterilmiştir (200). Çalışmamızda VKİ, bel çevresi ve trigliserit düzeyleri ile yağlanma derecesi arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bunun sebebi olarak grade 3 steatoz saptanan hasta sayısının az olması gösterilebilir. Çünkü nonobez hastalar alındığından grade 3 steatoz olan hasta sayısı bulmak oldukça zorlaşmaktadır. Karaciğer yağlanması grade 3'e ilerlemiş bir hastada sıklıkla obezite veya metabolik sendrom eşlik etmektedir.

MPV ve çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri arasında yakın bir ilişki vardır, NAYKH da bu faktörlere etki etmektedir. Mevcut kanıtlar da NAYKH'nın kardiyovasküler hastalık oluşturmada rolü olduğunu düşündürmektedir. Mirbagheri ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, elektif koroner anjiyografi yapılan hastalarda NAYKH klasik risk faktörlerinden ve metabolik sendromdan bağımsız

olarak koroner arter hastalığının şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (11). Bu çalışma da, NAYKH'nın kendisinin, risk faktörlerinden bağımsız olarak aterosklerozda rol aldığını desteklemektedir. Bu çalışmada hastalarda MPV düzeyine bakılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise MPV düzeyine bakılmış olup, NAKYH grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmamızda her ne kadar NAYKH hastalarında MPV değeri anlamlı olarak yüksek çıkmış olsa da ateroskerozu kanıtlayacak ileri tetkikler yapılmamıştır. Fakat MPV, aterosklerozun erken belirteçlerinden biri olduğu düşünüldüğünde NAYKH hastalarında bu risk önceden tahmin edilebilir hale gelmektedir.

Çalışmamızda trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılabilen MPV değerinin NAYKH'da arttığını gösterdik. Bu bulgu NAYKH olan hastalarda kardiyovasküler mortalite riskini artmış olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamız, NAYKH olanlar hastalarda kardiyovasküler hastalıklar için diğer risk faktörlerinin erken dönemde araştırılarak gerekli tedaviye erken başlanmasında yararlı olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüze kadar yapılan çalışmalar trombosit boyutundaki artışın akut trombotik olaylardan önce olabileceğini veya hastalığın oluşumunda önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Bazı patolojik durumlarda daha büyük boyutlu ve daha reaktif trombositler oluşmaktadır. Bu fenomen çeşitli vasküler hastalıklarda önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Diyabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, akut myokard infarktüsü ve inme gibi hastalıklarda MPV düzeylerinin arttığı görülmüştür. İnme ve akut myokard infarktüsünde MPV'nin prognostik önemi vardır. Bu nedenle tam kan sayımı sırasında birçok parametre ile birlikte ölçülen MPV ihmal edilmemeli ve MPV yüksekliği gözleendiğinde kardiyovasküler riskler açısından dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Literatürde NAYKH hastalarda MPV'nin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda NAYKH olan hastalarda MPV değeri artmış olarak bulundu.

Sonuç olarak, NAYKH hastalarında MPV artışının aterosklerotik sürece olumsuz katkıda bulunabileceği, bu hastalarda MPV yüksekliği olması halinde aterosklerozun diğer risk faktörlerinin de dikkatlice araştırılmasının erken ateroskleroz tanısında yararlı olabileceği düşünülebilir. Bu konuda daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C: Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000, 132(2):112-117.
2. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002, 346(16):1221-1231.
3. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M: Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988, 27(2):142-149.
4. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD: Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999, 30(6):1356-1362.
5. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA: Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994, 107(4):1103-1109.
6. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ: Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999, 29(3):664-669.
7. Sanyal AJ: AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002, 123(5):1705-1725.
8. Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M: Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983, 139(1):43-50.
9. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, Zoli M, Marchesini G: Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005, 42(2):473-480.
10. Schindhelm RK, Diamant M, Bakker SJ, van Dijk RA, Scheffer PG, Teerlink T, Kostense PJ, Heine RJ: Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2005, 35(6):369-374.
11. Mirbagheri SA, Rashidi A, Abdi S, Saedi D, Abouzari M: Liver: an alarm for the heart? *Liver Int* 2007, 27(7):891-894.
12. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G: Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007, 30(5):1212-1218.
13. Platelet activation and arterial thrombosis. Report of a meeting of Physicians and Scientists, University of Texas Health Science Center at Houston and Texas Heart Institute, Houston. *Lancet* 1994, 344(8928):991-995.
14. Bath PM, Butterworth RJ: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996, 7(2):157-161.
15. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ: Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets* 2000, 11(7):379-387.

16. Trowbridge EA, Martin JF: The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost* 1987, 58(2):714-717.
17. Öngen Z, Yılmaz Y: Aterosklerozun patogenezi. In: *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma*. Edited by Kültürsay H. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri; 2001: 32-60.
18. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR: Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1983, 101(2):205-213.
19. Soydan İ: Risk faktörleri. In: *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma* Edited by Kültürsay H. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri; 2001: 111-168.
20. Graham SS, Traub B, Mink IB: Automated platelet-sizing parameters on a normal population. *Am J Clin Pathol* 1987, 87(3):365-369.
21. Sharpe PC, Trinick T: Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993, 86(11):739-742.
22. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980, 55(7):434-438.
23. Harrison SA, Di Bisceglie AM: Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2003, 63(22):2379-2394.
24. Edmison J, McCullough AJ: Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis* 2007, 11(1):75-104, ix.
25. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH: Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004, 40(6):1387-1395.
26. Rinella ME, Alonso E, Rao S, Whittington P, Fryer J, Abecassis M, Superina R, Flamm SL, Blei AT: Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transpl* 2001, 7(5):409-414.
27. Sabir N, Sermez Y, Kazil S, Zencir M: Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis: importance of ultrasonographic and anthropometric measurements. *Eur J Ultrasound* 2001, 14(2-3):121-128.
28. Wieckowska A, Feldstein AE: Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr* 2005, 17(5):636-641.
29. Angulo P, Lindor KD: Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17 Suppl:S186-190.
30. Roberts EA: Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? *J Hepatol* 2007, 46(6):1133-1142.
31. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RT: Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000, 173(9):476-479.
32. Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, Leeth RR, Abrams GA: The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. *Obes Surg* 2006, 16(10):1351-1358.

33. Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass NM, Bell BP, Manos MM, Terrault NA: Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005, 41(2):372-379.
34. Caldwell SH, Harris DM, Patrie JT, Hespdenheide EE: Is NASH underdiagnosed among African Americans? *Am J Gastroenterol* 2002, 97(6):1496-1500.
35. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S: The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998, 47(5):699-713.
36. Fan JG, Saibara T, Chitturi S, Kim BI, Sung JJ, Chutaputti A: What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? *J Gastroenterol Hepatol* 2007, 22(6):794-800.
37. Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T, Sakurai Y, Kosaka K: Health risks among Japanese men with moderate body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24(3):358-362.
38. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S: Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obes Rev* 2002, 3(3):141-146.
39. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N et al: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003, 37(4):917-923.
40. Angulo P: NAFLD, obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterology* 2006, 130(6):1848-1852.
41. Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology* 2004, 39(4):909-914.
42. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G: Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000, 45(10):1929-1934.
43. Colicchio P, Tarantino G, del Genio F, Sorrentino P, Saldalamacchia G, Finelli C, Conca P, Contaldo F, Pasanisi F: Non-alcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in South Italy. *Ann Nutr Metab* 2005, 49(5):289-295.
44. Day CP, James OF: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998, 114(4):842-845.
45. Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, Yu C, Moore IK, Pypaert M, Lutz EP, Kako Y, Velez-Carrasco W, Goldberg IJ et al: Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98(13):7522-7527.
46. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995, 95(5):2409-2415.
47. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A: Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in liver disease* 2001, 21(1):57-69.
48. Lee KS, Buck M, Houglum K, Chojkier M: Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 1995, 96(5):2461-2468.

49. Letteron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, Pessayre D: Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 1996, 24(2):200-208.
50. Baeuerle PA, Henkel T: Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annual review of immunology* 1994, 12:141-179.
51. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, Banner BF: Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999, 31(3):421-429.
52. Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, Akyol G, Bozkaya H, Ozenirler S: Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Internal medicine journal* 2007, 37(4):229-235.
53. Maher JJ: Cytokines: overview. *Seminars in liver disease* 1999, 19(2):109-115.
54. Day CP: Pathogenesis of steatohepatitis. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2002, 16(5):663-678.
55. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM: Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997, 94(6):2557-2562.
56. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB: The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995, 95(5):2111-2119.
57. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, Gonzalez FJ, Robertson GR: CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000, 105(8):1067-1075.
58. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Erdil A, Yaman H, Saka M, Deveci MS, Bagci S, Gulsen M, Karaeren N et al: Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000, 95(12):3584-3589.
59. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, Liddle C, Samarasinghe D, George J: Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002, 36(2):403-409.
60. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U et al: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006, 354(24):2552-2563.
61. Wu H, Jia W, Bao Y, Lu J, Zhu J, Wang R, Chen Y, Xiang K: Serum retinol binding protein 4 and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice* 2008, 79(2):185-190.
62. Baffy G: Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol* 2009, 51(1):212-223.
63. Ramalho RM, Cortez-Pinto H, Castro RE, Sola S, Costa A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CM: Apoptosis and Bcl-2 expression in the livers of

- patients with steatohepatitis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2006, 18(1):21-29.
64. Vendemiale G, Grattagliano I, Caraceni P, Caraccio G, Domenicali M, Dall'Agata M, Trevisani F, Guerrieri F, Bernardi M, Altomare E: Mitochondrial oxidative injury and energy metabolism alteration in rat fatty liver: effect of the nutritional status. *Hepatology* 2001, 33(4):808-815.
 65. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003, 98(5):960-967.
 66. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG: Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988, 95(4):1056-1062.
 67. 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, 11(1):74-80.
 68. Sonsuz A, Basaranoglu M, Ozbay G: Relationship between aminotransferase levels and histopathological findings in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000, 95(5):1370-1371.
 69. Tajiri K, Takenawa H, Yamaoka K, Yamane M, Marumo F, Sato C: Nonalcoholic steatohepatitis masquerading as autoimmune hepatitis. *Journal of clinical gastroenterology* 1997, 25(3):538-540.
 70. Reid AE: Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001, 121(3):710-723.
 71. Rubbia-Brandt L, Leandro G, Spahr L, Giostra E, Quadri R, Male PJ, Negro F: Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3. *Histopathology* 2001, 39(2):119-124.
 72. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D: Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: a prospective study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003, 17(8):1031-1037.
 73. Lewis KO, Paton A: ABC of alcohol: tools of detection. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981, 283(6305):1531-1532.
 74. Salaspuro M: Use of enzymes for the diagnosis of alcohol-related organ damage. *Enzyme* 1987, 37(1-2):87-107.
 75. Nalpas B, Vassault A, Charpin S, Lacour B, Berthelot P: Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. *Hepatology* 1986, 6(4):608-614.
 76. Storey EL, Anderson GJ, Mack U, Powell LW, Halliday JW: Desialylated transferrin as a serological marker of chronic excessive alcohol ingestion. *Lancet* 1987, 1(8545):1292-1294.
 77. Fletcher LM, Kwoh-Gain I, Powell EE, Powell LW, Halliday JW: Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis. *Hepatology* 1991, 13(3):455-459.

78. Bydder GM, Chapman RW, Harry D, Bassan L, Sherlock S, Kreel L: Computed tomography attenuation values in fatty liver. *J Comput Tomogr* 1981, 5(1):33-35.
79. Mendler MH, Bouillet P, Le Sidaner A, Lavoine E, Labrousse F, Sautereau D, Pillegand B: Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference to iron overload. *J Hepatol* 1998, 28(5):785-794.
80. Longo R, Pollesello P, Ricci C, Masutti F, Kvam BJ, Bercich L, Croce LS, Grigolato P, Paoletti S, de Bernard B et al: Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995, 5(3):281-285.
81. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002, 123(3):745-750.
82. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999, 94(9):2467-2474.
83. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A et al: Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005, 41(6):1313-1321.
84. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP: The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995, 22(6):1714-1719.
85. Lee RG: Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Human pathology* 1989, 20(6):594-598.
86. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS: NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002, 36(6):1349-1354.
87. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G: Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001, 33(6):1358-1364.
88. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999, 116(6):1413-1419.
89. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH: The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003, 98(9):2042-2047.
90. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, Price LL, Gramlich T, Mayes J, Boparai N: Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2001, 7(9):797-801.
91. Palmer M, Schaffner F: Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990, 99(5):1408-1413.

92. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M, Tanikawa K: Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997, 27(1):103-107.
93. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, Lefebvre PJ: Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998, 22(3):222-226.
94. Alba LM, Lindor K: Review article: Non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003, 17(8):977-986.
95. DeWind LT, Payne JH: Intestinal bypass surgery for morbid obesity. Long-term results. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1976, 236(20):2298-2301.
96. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, Johnson RJ, Abdelmalek MF: Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008, 48(6):993-999.
97. Le KA, Tappy L, D'Alessio DA: Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: a matter of lifestyle? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2007, 10(4):494-497.
98. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y et al: A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004, 39(1):188-196.
99. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J et al: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006, 355(22):2297-2307.
100. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, Austin AS, Freeman JG, Morgan L, Webber J: Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008, 135(4):1176-1184.
101. Balas B, Belfort R, Harrison SA, Darland C, Finch J, Schenker S, Gastaldelli A, Cusi K: Pioglitazone treatment increases whole body fat but not total body water in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007, 47(4):565-570.
102. Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007, 356(24):2457-2471.
103. Diamond GA, Bax L, Kaul S: Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med* 2007, 147(8):578-581.
104. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007, 298(10):1180-1188.
105. McNear S, Harrison SA: Current status of therapy in nonalcoholic Fatty liver disease. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2009, 2(1):29-43.
106. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, Robuck PR, Hoofnagle J, Kleiner DE, Unalp A, Tonascia J: Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for

- the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials* 2009, 30(1):88-96.
107. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N: Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001, 358(9285):893-894.
 108. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Jr., Perrillo RP: Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004, 20(1):23-28.
 109. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K: Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004, 19(5):537-544.
 110. Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, Marcellini M, Marchesini G: Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clinical therapeutics* 2008, 30(6):1168-1176.
 111. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J, McGill DB: Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996, 23(6):1464-1467.
 112. Santos VN, Lanzoni VP, Szejnfeld J, Shigueoka D, Parise ER: A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. *Braz J Med Biol Res* 2003, 36(6):723-729.
 113. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P: Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004, 39(3):770-778.
 114. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A: A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999, 31(2):384.
 115. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR: Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *The American journal of cardiology* 2006, 97(8A):89C-94C.
 116. Liao JK, Laufs U: Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005, 45:89-118.
 117. Gomez-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R: A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006, 23(11):1643-1647.
 118. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F: Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2003, 17(12):713-718.
 119. Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M, Kokkoris S, Giannoulis G: Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2006, 184(1):233-234.

120. Bendich A, Machlin LJ: Safety of oral intake of vitamin E. *The American journal of clinical nutrition* 1988, 48(3):612-619.
121. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005, 142(1):37-46.
122. Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, Rosen CB, Batts KP: Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001, 7(7):608-614.
123. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E: Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005, 25(5):1045-1050.
124. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Zenari L, Zoppini G, Falezza G: Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. *Journal of endocrinological investigation* 2006, 29(1):55-60.
125. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Zoppini G, Falezza G: Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2004, 27(10):2498-2500.
126. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, Cigolini M, Falezza G, Arcaro G: Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006, 29(6):1325-1330.
127. Hultcrantz R, Gabrielsson N: Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. *Journal of internal medicine* 1993, 233(1):7-12.
128. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP: Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006, 43(5):1145-1151.
129. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, Diamant M: Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007, 191(2):391-396.
130. Arndt V, Brenner H, Rothenbacher D, Zschenderlein B, Fraisse E, Flidner TM: Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality. *Int Arch Occup Environ Health* 1998, 71(6):405-412.
131. Nakamura K, Okamura T, Kanda H, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H: The value of combining serum alanine aminotransferase levels and body mass index to predict mortality and medical costs: a 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association* 2006, 16(1):15-20.
132. Videla LA, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J: Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver disease. *Trends in molecular medicine* 2006, 12(12):555-558.

133. Kerner A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Zinder O, Markiewicz W, Levy Y, Brook GJ, Aronson D: Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005, 25(1):193-197.
134. Haukeland JW, Damas JK, Konopski Z, Loberg EM, Haaland T, Goverud I, Torjesen PA, Birkeland K, Bjoro K, Aukrust P: Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol* 2006, 44(6):1167-1174.
135. Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G: Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2005, 22(10):1354-1358.
136. Cassader M, Gambino R, Musso G, Depetris N, Mecca F, Cavallo-Perin P, Pacini G, Rizzetto M, Pagano G: Postprandial triglyceride-rich lipoprotein metabolism and insulin sensitivity in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Lipids* 2001, 36(10):1117-1124.
137. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Faga E, Silli B, Pagano G: Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003, 37(4):909-916.
138. Su CC, Wang K, Hsia TL, Chen CS, Tung TH: Association of nonalcoholic fatty liver disease with abnormal aminotransferase and postprandial hyperglycemia. *Journal of clinical gastroenterology* 2006, 40(6):551-554.
139. Toledo FG, Sniderman AD, Kelley DE: Influence of hepatic steatosis (fatty liver) on severity and composition of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29(8):1845-1850.
140. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, Federspil G, Sechi LA, Vettor R: Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2005, 152(1):113-118.
141. Targher G, Bertolini L, Scala L, Poli F, Zenari L, Falezza G: Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese individuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004, 61(6):700-703.
142. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004, 291(14):1730-1737.
143. Ikejima K, Okumura K, Lang T, Honda H, Abe W, Yamashina S, Enomoto N, Takei Y, Sato N: The role of leptin in progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2005, 33(2):151-154.
144. Pagano C, Soardo G, Pilon C, Milocco C, Basan L, Milan G, Donnini D, Faggian D, Mussap M, Plebani M et al: Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to

- insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, 91(3):1081-1086.
145. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, Scherer PE, Rossetti L: Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2004, 114(2):232-239.
 146. Frojmovic MM, Milton JG: Human platelet size, shape, and related functions in health and disease. *Physiological reviews* 1982, 62(1):185-261.
 147. van der Loo B, Martin JF: Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Bailliere's clinical haematology* 1997, 10(1):109-123.
 148. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR: Platelet size and age determine platelet function independently. *Blood* 1984, 63(6):1372-1375.
 149. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR: Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983, 62(2):487-494.
 150. Jagroop IA, Clatworthy I, Lewin J, Mikhailidis DP: Shape change in human platelets: measurement with a channelyzer and visualisation by electron microscopy. *Platelets* 2000, 11(1):28-32.
 151. Jakubowski JA, Thompson CB, Vaillancourt R, Valeri CR, Deykin D: Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. *Br J Haematol* 1983, 53(3):503-511.
 152. Thompson CB, Jakubowski JA: The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood* 1988, 72(1):1-8.
 153. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M: Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2008, 75(3):291-294.
 154. Kayahan H, Akarsu M, Ozcan MA, Demir S, Ates H, Unsal B, Akpinar H: Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis. *International journal of colorectal disease* 2007, 22(12):1429-1435.
 155. Panzer S, Haubenstock A, Minar E: Platelets in hyperthyroidism: studies on platelet counts, mean platelet volume, 111-indium-labeled platelet kinetics, and platelet-associated immunoglobulins G and M. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1990, 70(2):491-496.
 156. Smith NM, Pathansali R, Bath PM: Platelets and stroke. *Vasc Med* 1999, 4(3):165-172.
 157. Kristensen SD, Bath PM, Gladwin AM, Martin JF: The relationship between increased platelet count and megakaryocyte size in bronchial carcinoma. *Br J Haematol* 1992, 81(2):247-251.
 158. Bath PM, Missouriis CG, Buckenham T, MacGregor GA: Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Sci (Lond)* 1994, 87(2):253-257.
 159. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH: Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood cells* 1985, 11(1):127-135.
 160. Kuter DJ, Rosenberg RD: The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood* 1995, 85(10):2720-2730.

161. Metcalf D, Burgess AW, Johnson GR, Nicola NA, Nice EC, DeLamarter J, Thatcher DR, Mermod JJ: In vitro actions on hemopoietic cells of recombinant murine GM-CSF purified after production in *Escherichia coli*: comparison with purified native GM-CSF. *Journal of cellular physiology* 1986, 128(3):421-431.
162. Jurcut R, Arsenescu I, Puscariu T, Uscatescu V, Jurcut C, Apetrei E, Ginghina C: Is interleukin-18 correlated with endothelial dysfunction and platelet activation in patients with unstable angina? *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne* 2005, 43(3-4):199-209.
163. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH: Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983, 287(6390):449-451.
164. Kilicli-Camur N, Demirtunc R, Konuralp C, Eskiser A, Basaran Y: Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2005, 11(8):CR387-392.
165. Glud T, Schmidt EB, Kristensen SD, Arnfred T: Platelet number and volume during myocardial infarction in relation to infarct size. *Acta medica Scandinavica* 1986, 220(5):401-405.
166. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K et al: Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002, 117(2):399-404.
167. Kristensen SD, Bath PM, Martin JF: Differences in bleeding time, aspirin sensitivity and adrenaline between acute myocardial infarction and unstable angina. *Cardiovascular research* 1990, 24(1):19-23.
168. Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF: Platelet volume subpopulations in acute myocardial infarction: an investigation of their homogeneity for smoking, infarct size and site. *Clin Sci (Lond)* 1985, 68(4):419-425.
169. Yilmaz MB, Saricam E, Biyikoglu SF, Guray Y, Guray U, Sasmaz H, Korkmaz S: Mean platelet volume and exercise stress test. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2004, 17(2):115-120.
170. Muscari A, De Pascalis S, Cenni A, Ludovico C, Castaldini N, Antonelli S, Bianchi G, Magalotti D, Zoli M: Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb Haemost* 2008, 99(6):1079-1084.
171. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B: Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *European heart journal* 1998, 19(1):80-84.
172. Martin JF, Bath PM, Burr ML: Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991, 338(8780):1409-1411.
173. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C: Platelet size in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1995, 26(6):995-999.
174. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B: Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2004, 35(3):622-626.

175. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W: Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2004, 35(7):1688-1691.
176. Muscari A, Puddu GM, Cenni A, Silvestri MG, Giuzio R, Rosati M, Santoro N, Bianchi G, Magalotti D, Zoli M: Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thrombosis research* 2009, 123(4):587-591.
177. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, Erikci AA, Muhcu M, Ergur AR, Atay V, Mungen E: Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenatal diagnosis* 2008, 28(11):1052-1056.
178. Colkesen Y, Acil T, Abayli B, Yigit F, Katircibasi T, Kocum T, Demircan S, Sezgin A, Ozin B, Muderrisoglu H: Mean platelet volume is elevated during paroxysmal atrial fibrillation: a marker of increased platelet activation? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008, 19(5):411-414.
179. Choudhury A, Chung I, Blann AD, Lip GY: Platelet surface CD62P and CD63, mean platelet volume, and soluble/platelet P-selectin as indexes of platelet function in atrial fibrillation: a comparison of "healthy control subjects" and "disease control subjects" in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49(19):1957-1964.
180. Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T: The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications* 2009, 23(2):89-94.
181. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G: Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004, 15(8):475-478.
182. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, Gries FA: Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1991, 17(4):433-438.
183. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, Patrono C: Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990, 322(25):1769-1774.
184. Iwase E, Tawata M, Aida K, Ozaki Y, Kume S, Satoh K, Qi R, Onaya T: A cross-sectional evaluation of spontaneous platelet aggregation in relation to complications in patients with type II diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental* 1998, 47(6):699-705.
185. Poirier P, Eckel RH: Obesity and cardiovascular disease. *Current atherosclerosis reports* 2002, 4(6):448-453.
186. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F: The mean platelet volume in patients with obesity. *International journal of clinical practice* 2005, 59(8):981-982.
187. Coban E, Yilmaz A, Sari R: The effect of weight loss on the mean platelet volume in obese patients. *Platelets* 2007, 18(3):212-216.
188. Toplak H, Wascher TC: Influence of weight reduction on platelet volume: different effects of a hypocaloric diet and a very low calorie diet. *Eur J Clin Invest* 1994, 24(11):778-780.

189. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996, 334(15):952-957.
190. Nieuwdorp M, Stoes ES, Meijers JC, Buller H: Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current opinion in pharmacology* 2005, 5(2):155-159.
191. Tavil Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A: Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thrombosis research* 2007, 120(2):245-250.
192. Coban E, Yazicioglu G, Berkant Avci A, Akcit F: The mean platelet volume in patients with essential and white coat hypertension. *Platelets* 2005, 16(7):435-438.
193. Blann AD, Lip GY, Islim IF, Beevers DG: Evidence of platelet activation in hypertension. *Journal of human hypertension* 1997, 11(9):607-609.
194. Alkhoury N, Tamimi TA, Yerian L, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE: The inflamed liver and atherosclerosis: a link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. *Dig Dis Sci* 2010, 55(9):2644-2650.
195. Sewell R, Ibbotson RM, Phillips R, Carson P: High mean platelet volume after myocardial infarction: is it due to consumption of small platelets? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984, 289(6458):1576-1578.
196. Ozhan H, Aydin M, Yazici M, Yazgan O, Basar C, Gungor A, Onder E: Mean platelet volume in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Platelets* 2010, 21(1):29-32.
197. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G: Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *Journal of diabetes and its complications* 2004, 18(3):173-176.
198. Alkhoury N, Kistangari G, Campbell C, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE: Mean platelet volume as a marker of increased cardiovascular risk in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012, 55(1):331.
199. Shin WY, Jung DH, Shim JY, Lee HR: The association between non-alcoholic hepatic steatosis and mean platelet volume in an obese Korean population. *Platelets* 2011, 22(6):442-446.
200. Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Cha BS: Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 2004, 164(19):2169-2175.