

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETLİ VE OBEZ OLMAYAN ERKEK
HASTALARDA NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER
HASTALIĞI VE SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Gültekin PEKCAN

KIRIKKALE

2012

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇİĞDANLI HASTALIKLARI A.D.**

**DİYABETLİ VE OBEZ OLMAYAN ERİŞKİN HASTALARDA
NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALILIĞI VE SERUM
ÜRİK ASİT DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr.Gültekin PEKCAN

**ÇİĞDANLI HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hüseyin DEMİR**

**KIRIKKALE
2012**

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Ç HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Ç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışmaya, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04/04/2012

Mza
Prof. Dr. Sefa GÜLTER
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ç Hastalıkları AD
Jüri Başkanı

Mza
Doç. Dr. Hüseyin DEMİRÇİ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ç Hastalıkları AD
Üye

Mza
Doç. Dr. Özcan ÇENEL
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ç Hastalıkları AD
Üye

TE EKKÜRLER

Uzmanlık e itimim süresi boyunca her konuda anlayı ve yardımını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Akın YILDIZ'a, Prof. Dr. Sefa GÜL TER'E, Doç. Dr. Kemal ÜRETEN'e, Doç. Dr. Özcan ÇENEL 'ye, Yrd. Doç. Dr. Hatice Kele 'e te ekkür ederim.

Tezimin tamamlanmasındaki büyük yardımlarından ve özverilerinden dolayı de erli hocalarım Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ'a, Doç. Dr. Hüseyin DEM RC 'ye, beraber çalı maktan keyif aldı m asistan arkadaş larıma ve hem ire arkadaş larımıza; hayatımın her a amasında yanımda olan e im Meryem'e ve aileme sonsuz te ekkürlerimi sunarım.

Dr. Gültekin PEKCAN

KIRIKKALE 2012

ÖZET

Diyabetik ve Obez Olmayan Eri kin Hastalarda Nonalkolik Ya lı Karaci er Hastalı ı ve Serum Ürik Asit Düzeyi Arasındaki İli ki, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi

Nonalkolik ya lı karaci er hastalı ı (NAYKH) alkol almayan hastalarda hepatositlerde ya birikimi ile karakterizedir. Karaci erde ya birikiminin birçok olası nedeni vardır. İnsülin direncine ba lı olarak metabolik dengesizlik ya birikiminin en çok kabul nedenidir ve dislipidemi, tip 2 Diabetes Mellitus, santral obezite ile ili kilidir. Bundan dolayı NAYKH metabolik sendromun karaci er belirtisi olarak dü ünülür.

Serum ürik asit (SÜA), insanlarda pürin metabolizmasının en önemli son ürünüdür. Son çalı malar SÜA seviyesinin önemli ölçüde NAYKH ile ili kili oldu unu ve SÜA seviyesinin NAYKH için ba ımsız bir risk faktörü oldu unu göstermiştir.

Bu çalı manın amacı, nonobez non diyabetik NAYKH olgularında karaci er ya lanması ile ürik asit arası ili kiyi incelemektir. Çalı mamıza katılan 18-70 ya arasındaki 50 NAYKH'lı olguda ve 50 sa lıklı gönüllüde karaci er ya lanmasının ürik asitle ili kisi de erlendirildi. Kontrol grubuyla kar ıla tırıldı ında NAYKH'lı olguların VK $p=0.001$, Bel çevresi ($p=0.014$), total kolesterol <0.001 , LDL <0.001 , trigliserid <0.001 , açlık kan şekeri <0.001 , sistolik kan basıncı <0.001 ve HOMA-IR <0.001 ve Serum ürik asit seviyesi ($p<0.001$) açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı tır. HDL seviyesi NAYKH grubunda kontrol grubuna oranla daha dü ük saptandı tır ($p=0.047$). NAYKH grubunda; serum ürik asit seviyesi ile

AK (r=-0.066, p=0.648), total kolesterol (r=-0.043, p=0.764), LDL (r=-0.166, p=0.249), HDL (r=-0.162, p=0.261), trigliserid (r=0.212, p=0.139) düzeyleri, ya (r=0.028, p=0.844), bel çevresi (r=0.075, p=0.603) ve kalça çevresi (r=0.086, p=0.551) ölçümleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Serum ürik asit seviyesi ile HOMA-IR de eri arasında NAYKH grubunda pozitif korelasyon saptandı (r=0.32, p<0.01), kontrol grubunda ise serum ürik asit ile HOMA-IR de eri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (r=0.135, p=0.272).

Bu sonuçlara göre serum ürik asit düzeyleri ile NAYKH ve insülin rezistansı arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca serum ürik asit düzeyleri ile hepatik steatozun derecesi arasında da anlamlı korelasyon saptadık. Sonuç olarak, artmış SÜA konsantrasyonları NAYKH ve insülin rezistansı varlığını görmeye önemli bir parametre olabilir. Ürik asitin NAYKH patofizyolojisindeki rolünü anlamak için daha geniş olgu katılımlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, ürik asit, insülin direnci.

ABSTRACT

The Relationship Between Fatty Liver and Uric Acid in Nonobese Nondiabetic Patients with NAFLD, Kırıkkale University Medical Faculty, Internal Medicine Department, Speciality Thesis

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by fatty accumulation in hepatocytes of patients with no alcohol intake. There are several possible causes of fatty accumulation in the liver. Metabolic derangement based on insulin resistance is the most acknowledged cause of fatty accumulation, and is commonly associated with dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus, and central obesity. Therefore, NAFLD has been considered as the hepatic manifestation of MS. Serum uric acid (SUA) is the major end product of purine metabolism in humans. Recent studies have shown that SUA level was significantly associated with NAFLD and elevated SUA level was an independent risk factor for NAFLD.

The purpose of this study, to examine the relationship between fatty liver and uric acid in nonobese nondiabetic patients with NAFLD. In 50 NAFLD patients between the ages of 18-70 participated in our study and in 50 healthy volunteered women the relationship between uric acid and fatty liver disease were evaluated.

Compared with control subjects body mass index $p=0.001$, waist circumference ($p=0.014$), total cholesterol <0.001 , LDL <0.001 , triglyceride <0.001 , fasting blood glucose <0.001 , systolic blood pressure <0.001 , HOMA-IR <0.001 and serum uric acid levels ($p<0.001$) there were no statistically significant difference between the two groups. HDL levels were

lower than the kontrol group in NAFLD group ($p=0.047$). In NAFLD group there are no correlation between serum uric acid level and blood glucose level ($r=-0.066$, $p=0.648$), total cholesterol ($r=-0.043$, $p=0.764$), LDL ($r=-0.166$, $p=0.249$), HDL ($r=-0.162$, $p=0.261$), triglyceride ($r=0.212$, $p=0.139$), age ($r=0.028$, $p=0.844$), waist circumference ($r=0.075$, $p=0.603$).

In NAFLD group there was a positive correlation between HOMA-IR and serum uric acid levels, ($r=0.32$, $p<0.01$), in kontrol group there was no correlation between HOMA-IR and serum uric acid ($r=0.135$, $p=0.272$).

According to these results was found significantly positive correlation with serum uric acid levels and NAFLD and insulin resistance. In addition, found a significant correlation between serum uric acid levels and the degree of hepatic steatosis. As a result, elevated SUA concentrations may be an important predicting the presence of NAFLD and insulin resistance. To understand the role of uric acid in the pathophysiology of NAFLD needed wider case participation and multicenter studies.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease, uric acid, insulin resistance

Ç NDEK LER

ONAY SAYFASI	ii
TE EKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
Ç NDEK LER	viii
S MGELER ve KISALTMALAR	ix
EK LLER	xi
TABLolar	xii
1.Giri ve Amaç	1
2.Genel bilgiler	2
2.1.Alkol Dı ı(Nonalkolik) Ya ılı Karaci er Hastalı ı	2
2.2.Ürik asit	40
3.Gereç ve Yöntem	54
3.1.Etik Kurul Onayı	54
3.2.Çalı ma Grubunun Seçimi	54
3.3. Antropometrik Ölçümler, Örneklerin Toplanması,	
Laboratuvar Analiz Yöntemleri	55
3.4. istatistiksel Yöntem	56
4.Bulgular	57
5.Tartı ma ve sonuç	63
6.Kaynaklar	65

S MGE VE KISALTMALAR

NAYKH: Nonalkolik Ya lı Karaci er Hastalı na

NASH: Nonalkolik Steatohepatit

MS: Metabolik Sendrom

USG: Ultrasonografi

VK : Vücut Kitle ndeksi

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bigisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

DM: Diabetes Mellitus

NHANES III: Ulusal Sa lık ve Beslenme Ara tırması 3

ALP: Alkalen Fosfataz

GGT: Gamma-Glutamil Transferaz

PT: Protrombin zamanı

ANA: Anti Nükleer Antikor

HFE: Hemokromotoz geni

OEH: Ortalama Eritrosit Hacmi

HCV: Hepait C virüs

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

DDT: Dikloro Difenol Trikloroethan

VLDL: Çok Dü ük Dansiteli Lipoprotein

IL-10: Interlökin-10

PPAR- : Peroxisome Proliferator Activated Receptor-alfa

CYP: Sitokrom P-450

ROS: Reaktif Oksijen Substratlarına

TGF- : Transforming Growth Factor-beta

FADH2: Flavin Adenin Dinükleotid

ADP: Adenozin Di Fosfat

ATP: Adenozin Tri Fosfat

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

TNF- : Tümör Nekrozis Faktör alfa

MDA: Malonildialdehid

HNE: Hidroksinonenal

PNL: Polimorf Nukleuslu Lökositler

UDKA: Ursodeoksikolik asit

SOD: Süperoksit Dismutaz

NO: Nitrik Oksit

EK LLER

- ekil 1:** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu
- ekil 2:** NASH patogenezi
- ekil 3:** Ürik asit oluşumu
- ekil 4:** NAYKH ile kontrol grubu arasında serum ürik asit seviyeleri arasındaki ilişki

TABLÖLAR

Tablo 1: NAYKH tanısında ipuçları

Tablo 2: Alkolik ve non alkolik karaciğer hastalığında laboratuvar

Tablo 3: NAYKH'nin sınıflandırması

Tablo 4: NASH'te histolojik grade ve stage'leme

Tablo 5: NASH'te tedavi seçenekleri

Tablo 6: Grupların Demografik, Biyokimyasal ve Vücut Kitle İndeksleri Açısından İncelenmesi

Tablo 7: Ultrasonografik Karaciğer Ya İlanma Derecesi ile Parametreler Arasındaki İlişki

Tablo 8: Serum Ürik Asit Seviyesi ile HOMA-IR Arasındaki İlişki

1. G R VE AMAÇ

Klinik hepatolojide nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAYKH) ilgi giderek artmaktadır. Yakın tarihte ABD’de yapılan çalışmaları Amerikan popülasyonunda karaciğer enzim yüksekliği vakalarının % 80’inin NAYKH’abağılı olabileceğini ve her Amerika’lı dört veya beş yeti kinden bir tanesinde aslında NAYKH olduğunu göstermiştir. Benzer veriler İtalyan ve Japon popülasyonlarında da mevcuttur. Vakaların çoğunda NAYKH daha ciddi karaciğer hastalıklarına progresyon göstermese de NAYKH olan hastaların %20 – 30’unda nonalkolik steatohepatit (NASH) varlığına işaret eden fibroz ve nekroinflamasyon gibi histolojik bulgular mevcuttur. Bu hastalarda siroz, terminal karaciğer yetersizliği ve hepatoselüler karsinom gelişme riski yüksektir.

NAYKH en sık obezite, diyabet, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik sendrom (MS) komponentleriyle ilişkilidir. MS’lu bireylerde serum ürik asit seviyeleri sıklıkla yüksektir. Ancak belirlenen tanısal kriterlerden hiçbirisi MS tanımında serum ürik asit düzeylerini içermemektedir. MS komponentleri ile hiperinsülinemi ilişkisini vurgulayan büyük epidemiyolojik çalışmaları, MS tanımında serum ürik asit düzeylerinin yer almasını önermişlerdir (1). Bazı araştırmacılar ürik asit yüksekliğinin, MS’un insülin direncini yansıtan bir komponenti olduğunu düşünmektedir (2).

Günlük alkol alımının 20-30 gramdan daha az olduğu halde yağlı karaciğer hastalığının bulunması NAYKH olarak tanımlanır. NAYKH alkolik karaciğer hastalığına benzer bir şekilde steatoz (yağlı karaciğer infiltrasyonu),

steatoz ile birlikte inflamasyon, nekroz ve fibrozdan oluşmuş alkolik olmayan steatohepatite kadar deşerlenebilir.

Bir zamanlar benign bir süreç olarak kabul edilen NAYKH'nın bazı hastalarda siroza ve hepatoselüler karsinoma yol açtığı saptanmıştır (3). NAYKH'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Karaciğer yağlanması, karaciğerin yağ asidi alımı ve sentezinde ve yağ asitlerinin oksidasyonunda bir dengesizlik olduğunu yansıtır (4). NAYKH sıklıkla MS'un (insülin direnci veya diyabet, dislipidemi, arteriyel hipertansiyon, visseral obezite) ile ilişkilidir (5).

Karaciğer yağlanmasının patogenezinin merkezinde yer alan anormallik insülin direncinin lipolize yol açması ve bunun dolayındaki serbest yağ asitlerini artırması gibi görünmektedir.

Bazı araştırmacılar NAYKH'ın, metabolik sendromun karaciğerdeki belirtisi olduğunu düşünmektedir (6-8). Son çalışmalarına göre, genel popülasyonda yağlı karaciğere %20, steatohepatite ise %3 civarında rastlanmaktadır (9).

2. GENEL B LG LER

2.1. ALKOL DI İ (NONALKOL K) YA LI KARAC İ ER HASTALI İ

2.1.1. Tanımlama ve Önemi:

Karaci er ya lanmaları uzun yıllardan beri biliniyor olmasına ra men 1980 yılına kadar ayrı bir hastalık olarak görülmemi tir. Geçti imiz yüzyılda otopsi serilerine dayanarak, obez hastalarda nedeni bilinmeyen bir siroz olabilece i zaman zaman dikkat çekmi ti. Ama bunun bir neden sonuç ili kisinde oldu u ve olu mekanizması aydınlatılmamı tı. İlk kez 1980 yılında Ludwig ve arkada ları özellikle obez ve/veya diyabetik hastalarda görülen ve 140 gr/hafta miktarın altında alkol kullandı ğı halde tipik olarak alkole ba lı karaci er hastalı ının histolojik bulgularının yer aldı ğı bir hastalık tanımlı ortaya attılar ve buna NASH (Non-alcoholic Steatohepatitis) ismini verdiler. 1968 yılında New England Journal of Medicine’da yayınlanan "Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers" isimli çalı ma ve Ludwig’in yayınından bir yıl önce sunulmu olan "Non-alcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis" ba lıklı yayınlar bu konudaki öncü çalı malar olarak kabul edilebilir (10, 11).

Daha sonraki yıllarda bu hastalı ın NAYKH ya da “ alkole ba lı olmayan karaci er hastalı ı” olarak adlandırılması önerilmi tir; çünkü bu tablo bir ucunda basit karaci er ya lanmasının oldu u di er ucunda ise sirozun yer aldı ğı geni bir spektrumdur ve NASH bu spektrumun sadece bir bölümünü olu turmaktadır (12).

2.1.2. Karaci er ya lanması:

Karaci erde ya lanma görülen bütün durumları kapsayan genel bir kavram olarak dü ünülmelidir. Hepatit C veya Wilson Hastalığı gibi ya lanmanın sıklıkla görüldü ü bazı hastalıklarda karaci er ya lanmasının mevcudiyetinden bahsedilebilir, ancak bu gibi durumlar ya lı karaci er hastalığı olarak de erlendirilemez. Karaci er ya lanması, hepatositlerde %5-10'un üzerinde trigliserid birikmesidir.

2.1.3. Non alkolik ya lı karaci er hastalığı (NAYKH):

Alkol dış ı nedenlere ba lı olarak meydana gelen karaci er ya lanmalarını tanımlar. Bu tanım, kendi içerisinde bazı alt grupları barındırır.

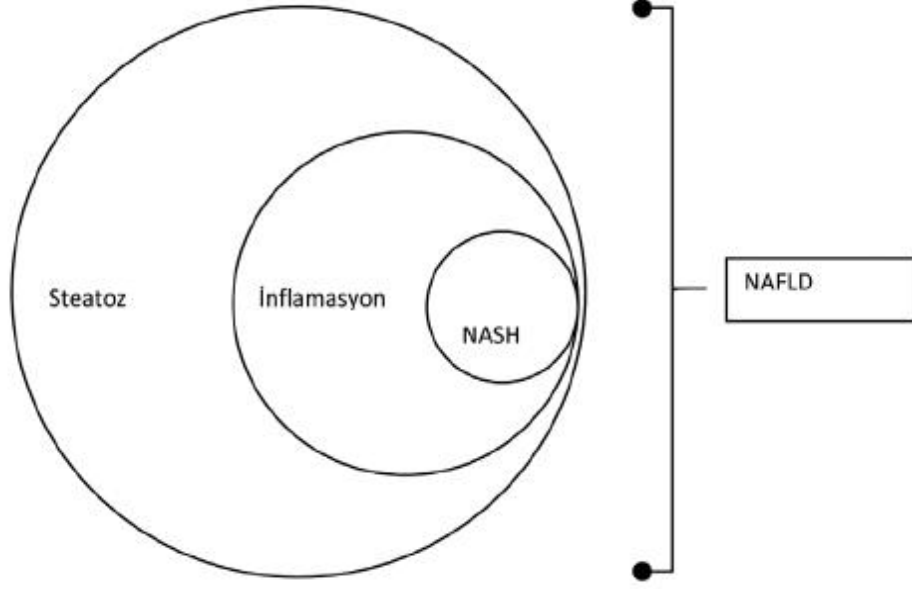
2.1.3.1 Steatoz (Nonalkolik karaci er ya lanması):

Bu hastalarda karaci erde ya lanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.

2.1.3.2 Nonalkolik steatohepatit (NASH):

Karaci erde ya lanma ile birlikte alkolik karaci er hastalığı nda oldu u gibi hepatositlerde balonlaş ma, iltihabi infiltrasyon ve bazı olgularda Mallory cisimcikleri, megamitokondria, fibrozis gibi bulguların mevcut oldu u hastalıktır.

Bu tanımlamaların dışında kalan NASH ve basit ya lanma arasında de i en histopatolojik bulguları gösteren karaci er ya lanmalarının bulunaca ı da dikkate alınmalı ve karaci er ya lanmasının klinik spektrumu a a daki ekilde dü ünülmelidir (ekil 1).



ekil 1: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu

NAYKH, geniş bir yelpazede tanımlanmaktadır; basit yağlanma, izole portal fibroz (zon 3 hepatosellüler hasar olmadan, yağlanma ile birlikte portal/periportal fibroz) ve steatohepatit. Basit yağlanma selim seyirli olmasına karşın NASH, (zon 3 nekroinflamasyon ile birlikte yağlanma) siroza ilerlemektedir (13-16).

NAYKH, karaciğere zarar verecek miktarda alkol tüketmeyen kişilerde histolojik olarak başlıca makroveziküler hepatik steatoz ile karakterizedir. Tartımalı olmakla beraber erkeklerde günde 30, kadınlarda ise 20 grama kadar olan alkol tüketimi nonalkolik olarak kabul edilmektedir (17). Karaciğerle ilgili mortalite ve morbidite nedeni olarak artan sıklıkta tanımlanmaktadır. NAYKH'nin başlıca iki histolojik tipi vardır: inflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği sadece yağlı karaciğer ve steatoz ile birlikte nekroinflamatuvar aktivitenin olduğu NASH.

NAYKH özellikle son 20 yılda artan sıklıkta tanınmaya başlamış ve kronik karaciğer hastalığının önemli ve sık görülen bir formu olmuştur. Klinik anlam kazanmasının iki önemli nedeni vardır (15):

1- Portal hipertansiyon, hepatik yetersizlik ve nadiren hepatosellüler karsinomun da etkilediği siroza ilerlemesi ile sonuçlanan mortalite potansiyeli,

2- Karaciğer enzim anormallikleri olan çocuk ve yetişkin hastaların değerlendirilmesinde bu hastalığın sıklığının artması.

2.1.4. Epidemiyoloji

NASH'in tanımı ve hepatoloji biliminin ilgi alanına girmesinin üzerinden 30 yıl geçmiştir. Bu süre içerisinde hastalığın epidemiyolojisi, patogenezini, doğal seyri ve tedavisini araştıran derinlikte 3000'e yakın çalışmaya yayınlanmış bulunmaktadır. Bütün bu çalışmalarla rağmen hastalığa ilişkin epidemiyolojik verilerin yetersizliği günümüzde de önemli bir sorun olarak durmaktadır. Toplum genelinde ve özel risk gruplarında prevalans çalışmaları mevcut olmakla birlikte bunların değerlendirilmesinde teknik bakımdan önemli sorunlar bulunmaktadır.

Bu güçlüklerin temelinde yatan başlıca nedenler; hastalığın tanımlanmasında belirli bir standardın olmayışı, hastalığın sessiz ve asemptomatik seyrettiği olguların çokluğu, hastalıkla ilgili spesifik diyagnostik testlerin bulunmayışı, karaciğer biyopsisinin tarama amaçlı kullanılacak bir yöntem olmayışında sayılabilir.

Tarama yöntemi olarak ultrasonografi (USG) kullanıldığında hastalık prevalansının %20'ler civarında olduğu, karaciğer biyopsisinin esas alındığı

çalı malarda ise bunun 2-3 kat üzerine çıkabildi i görülmektedir. Buna neden olan temel yanılığ karaci er biyopsisi gibi invaziv bir yöntemin ancak bunu yapmayı gerektirecek özel ko ullarda kullanılmasıdır. Dolayısı ile bu popülasyonda hastalı ın toplum genelinden daha fazla görülmesi kaçınılmaz olacaktır.

Hastalı ın prevalansı için farklı yöntemlerle elde edilmi verilerden de yararlanılabilir. Bariyatrik cerrahi yapılmak üzere ameliyat edilen hastalardan alınan 146 karaci er biyopsisi örne inde NAYKH tanısı %76 olguda do rulanırken, NASH sıklı ının kullanılan tanı kriterlerine göre %25-56 arasında de i ti i bildirilmi tir (18). Bu son çalı manın verilerindeki önemli bir husus cerrahi giri im gerektirecek ölçüde obez olan hastaların bile ¼'ünde karaci er ya lanmasının mevcut olmayı ıdır.

Hindistan'da yapılmı bir çalı mada karaci er hastalı ının di er nedenleri dı landıktan sonra USG bulgularına göre eri kinlerdeki prevalansının %19 oldu u bildirilmi tir (19). Dikkatli bir ultrasonografik incelemenin tanısal do rulu u %80'in üzerinde oldu u hesaba katılırsa ultrasonografik incelemeler neticesinde elde edilmi olan %20 oranı bu gün için do ru bir tahmin olarak kabul edilebilir.

2.1.5. Tanı:

NASH'te kronik olarak enzim yüksekli i, hepatomegali veya her ikisi birlikte mevcuttur. Hikâye, fizik muayene, kan testleri ve radyolojik inceleme di er karaci er hastalıklarının (viral, otoimmün, metabolik) dı lanması için gereklidir. NASH kesin tanısı için di er kronik karaci er hastalıklarının; özellikle a ırı alkol tüketiminin ve serolojik olarak tanımlanabilir di er

karaciğer hastalıklarının tanımlanması arttır (15, 16, 20, 21). NAYKH tam tanısı için etiyoloji kadar hastalığın evre ve sınıfını içeren histoloji de belirtilmelidir.

Cleveland grubu NAYKH'yi basitçe 4 histolojik tipe ayırır (10, 15, 16):

- Tip I: Yaşlı karaciğer,
- Tip II: Yaş + lobüler inflamasyon,
- Tip III: Yaş + balonlaşma dejenerasyonu,
- Tip IV: Yaş + balonlaşma dejenerasyonu ve Mallory hiyalen cisimciği veya fibrozis. NAYKH tanısında önemli ipuçları bir tablo halinde kısaca şu şekilde sıralanabilir.

KLİNİK
Asemptomatik veya özellik göstermeyen semptomların varlığı
Anlamlı miktarda alkol alımının hasta ve yakın aile bireyleriyle görüşülüp dışlanması
Serum aminotransferazlarda hafif-orta devamlı yükseklik hikayesi
Diğer kronik karaciğer hastalığı bulgusu olmaması (NASH'a bağlı siroz hariç)
LABORATUVAR
Serum aminotransferazlarda 2-4 kat yükseklik
Diğer karaciğer fonksiyon testleri normal veya normale yakın
Negatif HBsAg, Anti HCV ve Anti mitokondrial antikor (AMA)
Anti nükleer antikor (ANA)<1/320
Normal seruloplazmin, alfa-1 antitripsin ve transferrin saturasyonu
RADYOLOJİ
USG'de hiperekoik karaciğer
BT'de karaciğer yoğunluğunda dalağa göre azalma, genelde diffüz ama fokal olabilir
Fokal yağ T1 ağırlıklı incelemede parlak görülür
HİSTOLOJİ
Alkolik hepatit benzeri tablo: Balon dejenerasyonu, hepatosit nekrozu, fibrozis olup veya olmaksızın karışık lobüler inflamatuvar infiltrasyon, Mallory cisimciği, lipogranüloma ve glikojenize nukleus.

Tablo 1; NAYKH tanısında ipuçları

2.1.5.1. Tanıda karaciğer biyopsisinin rolü:

Yaşlı karaciğer hastalığı tanısı konmasını takiben karaciğere önemli bir sorun çıkar: Biyopsi yapılmalı mı? Örneğin USG' de yaşlı karaciğer saptanan ve enzimleri ılımlı yüksek bulunan bir hastanın hastalık spektrumunun neresinde olduğunu saptamanın başka bir yolu yoktur. Ancak hastaların çoğunluğu da basit yağlanma evresinde olduğu için biyopsi gerekmez. Ne var ki, bir hastada ilerleyici bir steatohepatit sürecinin varlığı da ancak biyopsi ile gösterilebilir. Karaciğer biyopsisi nekroinflamasyonun şiddetini anlamak, fibrozisin varlığı ve yaygınlığını belirlemek ve zaman içindeki değişiklikleri saptamak için gereklidir. Bu nedenle tanıda altın standarttır.

Ratzui ve arkadaşları biyopsi yapılması gereken hastaları belirleyen vücut kitle indeksi (VK) ($>28 \text{ kg/m}^2$), yaş (>50), ALT ($2 \times$ normal) ve trigliserid ($>1.7 \text{ mmol}$) düzeyi olmak üzere dört deyimkenli bir skor (BAAT skoru) belirlemişler, 0 ve 1 skoru olan hastalarda septal fibrozis gelişmediği, 2 ve üzeri skorların fibrozis riski ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir (22).

Başka araştırmacılar risk faktörlerini morbid obezite ($\text{VK} >35 \text{ kg/m}^2$), hipertansiyon, diyabetes mellitus, AST/ALT oranının 1'den büyük olması olarak belirleyip 2 veya daha fazla risk faktörünün bulunmasının yüksek riskli olduğunu belirlemişlerdir (23).

Karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan obez veya diyabetik hastalara karaciğer biyopsisi öncesi metabolik anomalinin düzeltilmesi, egzersiz, yavaş kilo kaybı ile enzimlerin normale dönmesi için tedavi uygulanmalıdır. Üç ayın üzerinde bir zaman periyodunda enzimler normale dönebilir. Karaciğer enzimleri sürekli yüksek olan hastalara biyopsi uygulanmalıdır (24).

2.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri:

2.1.5.2.1. Ultrasonografi (USG):

Karaci er ekojenitesinde artı , karaci er/böbrek kontrastında artı , vasküler görüntülerde de i iklik, derin planlarda eko artı ı görülür. Diffüz veya lokal ekojenite artı ı tespit edilebilir. Diffüz ekojenite için en az %30 ya lanma gereklidir. Nedeni ne olursa olsun siroz geli iminde USG bulguları benzerdir. Hepatosteatozda USG'nin duyarlılı ı %90'ın üzerindedir ve enzim incelemelerinden daha duyarlıdır.

2.1.5.2.2. Bigisayarlı Tomografi (BT):

BT'de ya lanma, karaci er dansitesinin steatoz ile orantılı olarak azalması ile tanınır. ntrahepatik vasküler yapılar steatozda daha belirgin olur.

2.1.5.2.3. Manyetik Rezonans (MR):

T-1 a ırlıklı kesitlerde ya parlak görülür. Faz kontrast MR histolojik steatozun derecesini en iyi gösteren yöntemdir.

2.1.6. Klinik özellikler:

2.1.6.1. Prevalans:

Günümüzde NAYKH büyüyen bir sorun olarak kar ımızda durmaktadır. Ülkemize ait yeterli istatistiklerin bulunmamasına kar ın bugün batı toplumlarında hastalı ın genel prevalansının %10-24 oldu unu bilmekteyiz (25, 26). Ancak obez popülasyona baktı ımızda bu prevalans %74'e yükselmektedir. Tip 2 DM ve obezitenin bir arada bulunması ya lı karaci er olu ması riskini artırır. Öyle ki eri kinde morbid obez-diyabetik hastaların %100'ünde steatoz, %50'sinde steatohepatit ve %19'unda siroz oldu u ileri sürülmü tür (27). Amerika Birle ik Devletleri'nde NAYKH

prevalansı %20 (%15-39), NASH prevalansı %2-3 (%1.2-4.8) olarak gösterilmiştir. Genel popülasyonda yaşlı karaciğer prevalansı hakkında gerçek bir rakam verilememektedir ve NASH sıklığı halen bilinmemektedir (13, 14, 28).

2.1.6.2. Demografik özellikler:

NASH çocukları da kapsayan tüm yaş gruplarında bildirilmiştir. Yetişkinlerde en yüksek prevalans 5. dekada görülür. İlk yapılan klinik çalışmalarda vakaların çoğu kadındır. Son zamanlarda hemen hemen kadınlara yakın veya daha yüksek oranda erkeklerde de saptandığı bildirilmiştir (12). Bugün için kesin bir kalımsal geçişi saptanmamıştır. Aynı zamanda NASH'in metabolik sendromun hepatic tutulumu olduğu konusunda artan deliller vardır (16). NASH obezlerde % 60-95, tip 2 diyabetiklerde %28-55 ve hiperlipidemiklerde %20-92 sıklıkta görülür (13). Dixon ve arkadaşları VK >35 kg/m² olan obezlerde laparoskopik obezite operasyonu sırasında karaciğer biyopsisi yaparak %25 hastada NASH ve %42 hastada ilerlemiş fibrozis bulmuşlardır (29, 30). NASH, yetişkin, obez, tip 2 diyabet ve hiperlipidemisi olan hastalarla sınırlı değildir. Hastalığın daha geniş bir spektruma sahip olduğunu gösteren çalışmalardan birisi Bacon ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 33 NASH'li hastanın %40'tan azı obez, %58'i erkektir. NHANES III (ulusal sağlık ve beslenme araştırması) çalışmasında tüm yaş gruplarında NASH'de erkek predominansı saptanmıştır.

2.1.6.3. Semptomatoloji:

NAYKH'li hastalar genelde asemptomatiktirler (%45-100). Spesifik bir semptomatoloji yoktur. Yorgunluk, halsizlik, sağ üst kadranda rahatsızlık hissi ve ağrı olabilir (31). Yapılan çalımlarda bu semptomların tanı öncesinde ancak hastaların 1/3'ünde saptandığı belirtilmektedir. Hepatomegali en çok saptanan bulgudur (%75). Siroz olmadıkça klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon bulguları olmaz (21).

2.1.7. Laboratuvar:

Hastaların çoğunda başka bir sebepten dolayı rutin tetkikleri yapılırken saptanan biyokimyasal testlerdeki anormallik sonucu NAYKH'den üphelenilir. En yaygın saptanan anormallik, normalin 2-4 katına kadar çıkabilen aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleridir. Bazı vakalarda 10-15 kat yüksek bildirilmiştir (10, 28). Fakat normal değerlerde de olabilir.

Alkole bağlı karaciğer hastalığının tersine AST/ALT oranı 1'den düştür (NAYKH'de %65-90). AST/ALT oranının 3'ten fazla olması alkolik karaciğer hastalığı için anlamlı olabilir. NASH'te $AST/ALT > 1$ olduğunda, hastalıkta ileri fibrotik aamayı üretir. Fakat sirozda bile oran 2'yi geçmez. Vakaların %50'den fazlasında alkalen fosfataz (ALP) ve gamma-glutamil transferaz (GGT) 2- 3 kat arasında yükselebilir (32, 33, 34). GGT değerindeki yükselme karaciğer yağlanması ile koreledir. Hastalık siroza ilerlemedikçe, serum bilirübin ve albümini normal düzeylerde kalmaktadır. Protrombin zamanı (PT) uzaması ilerlememi hastalıkta beklenmez, bir

çalı mada artımı bulunmu tur (29). ANA (anti nükleer antikor) pozitifli i, nadir hastada bildirilmi tir (35).

Çalı malarda NASH hastalarında serum ferritin ve serum demirinin yükseldi i belirtilmektedir. Bununla birlikte hepatik demir düzeyi ve demir indeksi genellikle normaldir. NAYKH'li hastalarda hemokromatoz geninin (HFE) heterozigotlu u yüksek orandadır ve artımı demir varlı ı prognozu kötü etkilemektedir. Bununla birlikte klinik çalı malarda her hastada olmadı ı bildirilmektedir (31). Hiperferritinemi NASH hastalı ı için bir bulgu olabilir. Çünkü enzim yüksekli i olan ve olmayan birçok hastada ferritin yüksek bulunmu tur ve bunların ço unda da HFE geninde mutasyonlar bulunmamı tır (10, 36). Younossi ve arkadaş ları NAYKH tanısı alan 65 hastaya karaci er biyopsisi yapımı ve ortalama $8,5 \pm 5$ yıl takip etmi lerdir. Sonuçta vakaların ço unda demir birikimi gözlenmemi ve demirin kötü prognozla ili kisi bulunmamı tır (37).

AST/ALT oranı ve ortalama eritsosit hacmi (OEH) gibi laboratuvar parametrelerinin ayırıcı tanıda dü ük duyarlılı ı ve özgüllü ü vardır. Desialylate transferin/ total transferin oranı (>0.013) kronik alkol tüketimi için spesifik ve sensitif bir göstergedir. Ancak bu testin do rulu u 40-60 gr/gün üzerinde alkol kullanan erkek hastalarda geçerlidir ve yaygın kullanılmamaktadır (38).

Hiperlipidemi, NAYKH vakalarında görülen yaygın bir anormalliktir. Literatürdeki hiperlipidemi oranı Ludwig ve arkadaş larının yaptı ı çalı mada %67 (17), Powel ve arkadaş larınıninkinde %81 (39), Itoh ve arkadaş larınıninkinde %63 (40), Bacon ve arkadaş larınıninkinde %21 (31)

bulunmu tur. Dicle Üniversitesi'nden Bayan ve arkadaşlarının 102 hastalık NAYKH çalı masında vakaların %55,8'inde hiperlipidemi tespit edilmi tir. İstanbul Üniversitesi Cerrahpa a Tıp Fakültesi'nde yapılan 100 olguluk bir çalı mada vakaların % 52'sinde trigliserid düzeyleri yüksek bulunmu tur (41).

2.1.8. Di er hastalıkları dı lama:

Hepatik ya oranı, normal karaci erde ortalama %5'tir. Bu oran NAYKH'de oldu u gibi, di er bazı karaci er hastalıklarında da artabilir: HCV enfeksiyonu, alkolik karaci er hastalı ı, Wilson hastalı ı, otoimmün hepatit, galaktozemi. Dolayısıyla NAYKH tanısında hikaye, bulgular, seroloji ve biyopside di er hastalıkların dı lanması önemlidir. ki önemli hastalık olan kronik HCV enfeksiyonu ve alkole ba lı karaci er hastalı ının ayırıcı tanısından bahsetmek yerinde olacaktır (10, 28).

2.1.8.1. Hepatit C:

HCV'nin kendisi core protein aracılı ı ile hepatik steatoz yapabilir. Bu konu birçok çalı mada ara tırılmı ve NAYKH'nin HCV enfeksiyonu ile ili kili olmadı ı gösterilmi tir. Her iki hastalıkta da hepatik steatoz görülse de bazı histolojik farklılıklar nettir. HCV enfeksiyonu daha sık apoptotik cisim, portal lenfoid follükül, periportal fibrozis ve inflamasyon içerir. NASH ise daha sık Mallory cisimci i, perisinüzoidal fibrozis, balonla ma lezyonu ve nükleer vakuolizasyon içerir. Ayrıca serolojik testler de tanıdan önce gereklidir. Kronik hepatit C olan hastalarda %30-70 oranında ya lı de i iklikler görülür. VK artımı olan hepatit C hastalarında karaci erde yüksek oranda steatoz vardır ve fibroze katkısı oldu u dü ünülür. HCV genotip 3 hepatosteatoz için ba ımsız bir risk faktörü iken, genotip 1'de ise hepatosteatoz geli iminde

metabolik faktörler önemlidir. Kronik hepatit C hastalarında steatozun iddeti ile leptin seviyesi arasında uyum bulunmamı tır (28, 29).

2.1.8.2. Alkol:

A ırı alkol alımı varlı ında teorik olarak NAYKH tanısı yapılamaz. Özellikle ya lı karaci er hastalı ı olanların öncesinde aldı ı alkol miktarının normalden fazla mı oldu u ve bu miktarın ne oldu u konusunda ortak bir fikir yoktur. Bazı çalı malara göre alkol tüketiminin miktarı farklılık gösterir (28, 29). Yirmi gr/günlük alkol alımı hepatosteatoz yapabilir ve genel popülasyonda alkolün hepatotoksik dozu kadında günlük 20-30 gr ve erkekte 40 gr gibi dü ük olabilir. Buna kar ın bazı yazarlar sınırı <40 gr/hafta olarak koymaktadır. Öncesinde karaci erde ya lanma olanlarda alkolün hepatotoksik dozu bilinmemektedir. Hastanın hikayesi alınırken mutlaka yakın aile bireylerinden de alkol tüketimi hakkında bilgi alınmalıdır. Çünkü kronik alkol alımını belirlemek için ileri sürülen testler (AST/ALT oranı, GGT, OEH, mitokondriyal AST/total AST oranı, desile transferin/total transferin oranı), de i ik oranda duyarlılık ve özgüllüklere sahiptir ve hiçbiri rutin kullanımda karar verdirici de ildir (16, 28, 30).

Laboratuvar bulguları	Alkolik	Nonalkolik
AST/ALT	Sıklıkla >1	Sıklıkla<1(hafif) >1(şiddetli)
Bilirubin	↑ ya da ↑↑	Normal
ALP	Normal ya da ↑	Normal ya da ↑
Albümin	Normal ya da ↓	Normal
MCV	↑	Normal
ANA/SMA	Negatif	Nadiren, düşük titreler
Transferrin satürasyonu	Normal	Bazen ↑
Serum ferritini	Normal	Bazen ↑

Tablo 2: Alkolik ve non alkolik karaciğer hastalığında laboratuvar (41).

2.1.9. Etiyoloji:

NAYKH birçok klinik durum ve/veya hastalıklarla ilişkili olabilir. Bu nedenle hastalığı primer ve sekonder olarak ikiye ayırmak mümkündür: (29, 43)

PRİMER	SEKONDER	
<p><u>İnsülin rezistans sendromu ile birlikte olan durumlar</u></p> <p>Diabetes mellitus tip II</p> <p>Obezite</p> <p>Hiperlipidemi</p> <p>Metabolik sendrom</p> <p>Leptin eksikliği veya direnci(lipodistrofiler, ailesel sendromlar,insülin reseptör mutasyonları)</p>	<p><u>İlaçlar</u></p> <p>Steroidler</p> <p>Sentetik östrojen</p> <p>Aspirin</p> <p>Amiodaron</p> <p>Perheksilin</p> <p>Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, diltiazem)</p> <p>Tetrasiklin</p> <p>Tamoksifen</p> <p>Methotreksat</p> <p>Bleomisin</p> <p>L-asparaginaz</p> <p>Warfarin</p> <p>Klorokin</p> <p>Antiviral ilaçlar</p> <p>Valproik asit</p> <p>Kokain alışkanlığı</p> <p><u>Genetik</u></p> <p>Abeta-hipobetalipoproteinemi</p> <p>Ailesel hipobetalipoproteinemi</p> <p><u>Cerrahi nedenler</u></p> <p>Aşırı ince barsak rezeksiyon</p> <p>Gastropleksi</p> <p>Jejunuileal by-pass</p> <p>Biliopankreatik diversiyon</p>	<p><u>Metabolik hastalık</u></p> <p>Wilson hastalığı</p> <p>Tip I Gikojen depo hastalığı</p> <p>Galaktozemi</p> <p>Tirozinemi</p> <p>Fruktoz intoleransı</p> <p>Sistinüri</p> <p>Sandhoff hastalığı</p> <p><u>Sistemik Hastalık</u></p> <p>Kaşeksi</p> <p>Isı çarpması</p> <p>İnflamatuvar barsak hast.</p> <p>Weber-Christian hast.</p> <p>Kistik fibrozis</p> <p>HBV,HCV</p> <p><u>Besinsel</u></p> <p>TPN</p> <p>Protein kalori malnütr.</p> <p>Schwachman sendromu</p> <p>Açlık, bulimia</p> <p>Çöliak hastalığı</p> <p><u>Diğer</u></p> <p>Alkolik yağlı karaciğer hastalığı</p> <p>Hepatik iskemi</p> <p>İnce barsak divertikülozisi ve bakteriyel aşırı çoğalma</p> <p>Gebeliğin akut yağlı karaciğeri</p> <p>Hızlı kilo verme</p> <p>Demir depolama bozuklukları</p> <p>Çevresel toksinler (fosfor,organik çözücüler,dimethylformamide,toksik yağ sendromu,mantarlar)</p> <p>Bacillus cereus toksini</p>

Tablo 3: NAYKH'nin sınıflandırması

Obezite, NASH ile birlikteliği en sık bildirilen durumdur. NASH'li vakaların %40-100'ünde obezite, obez vakaların %9-26'sında NASH saptanmıştır. NHANES III'te obez kadınların %30'unda NAYKH bulunmuştur. Wanless ve Lentz NASH'ın prevalansını %2.7, obezlerde %18.5 olarak açıklamışlardır. Obezite; diyabet ve ya tan bağımsız olarak fibrozis iddeti ile

ili kili bir risk faktörüdür (10, 36, 43). Beden ya ıda ılımlı da hepatik steatoz geli mesi için önemlidir. Bel-kalça oranı ile hepatik steatoz derecesi arasında bir ili ki oldu u gösterilmi tir. ntra abdominal veya visseral ya , ya lı karaci er için belirteçtir (44). talya'daki bir çalı mada obezitenin steatoz için alkol alımından daha büyük bir risk faktörü oldu u gösterilmi tir. Çünkü steatoz prevalansı içki içmeyen obez hastalarda içki içen non obez hastalardan 1,6 kat daha fazladır. USG verilerine göre alkol kullanan obezlerde NAYKH % 95 iken obez olmayanlarda % 46'dır (45). NASH'li vakaların % 20-70'inde tip 2 DM ve bozulmu glukoz toleransı tarif edilmi tir. Tip 2 DM anamnezi NASH prevalansında 2-6 kat artma ile birlikte dir. DM, NASH olan hastalarda karaci er fibrozisi için güçlü ba ımsız bir göstergedir (10, 36, 43).Yayınlanmı serilerde NASH ile hiperlipidemi %20-81 oranında tespit edilmi tir. Serum trigliserid ve/veya total kolesterol yükseklikleri görülse de sadece trigliserid yüksekli i ile ili kili bulunmu tur. Hiperlipidemili hastalarda NAYKH normal popülasyona göre 5,6 kat artmı tır (18). Uzun süreli total parenteral nutrisyon (TPN) tedavisi verilen çocuklarda sıklıkla kolestaz geli mesine kar ılıklı eri kinlerde karaci er steatozu ve NASH geli ir. NASH'in mikronodüler siroza ilerledi i bildirilmi tir. TPN verilen hastalarda NASH geli iminde kolin, taurin eksikli i, barsakta a ırı bakteri ço almasının neden oldu u ileri sürülmü se de kesin sebebi anla ılamamı tır (45, 46, 47).

Obezite için uygulanan cerrahi giri imler, geni barsak rezeksiyonları, uzun süreli açlık sonrası hızlı kilo kaybı sekonder bir karaci er hastalı ı varlı ında NASH geli imine yatkınlık olu turabilir. Açlık lipolizi arttırarak ve

karaci erde mitokondriyal glutasyonu azaltarak steatoza neden olur (45, 46, 48).

Jejunoileal bypass sonrası hepatosteatoz, steatohepatit, siroza ilerleyen fibrozis geli ebilir. Steatohepatit maksimum kilo kaybı döneminde olu urken, karaci er fibrozisi kilo kaybı döneminden sonra olu ur. Jejunoileal bypass, kilo kaybı, beslenme eksikli i, fonksiyonsuz barsakta a ırı bakteri ço alması sonucu olu an endotoksinler ile NASH'e neden olur (45, 46, 48, 49).

Gastroplasti, biliyopankreatik diversiyon, gastrik bypass morbid obezite tedavisinde tercih edilen cerrahi giri imlerdir. Bu cerrahi giri imlerde kilo kaybı daha yava ve Jejunoileal bypasssa göre metabolik komplikasyonlar daha azdır (45, 46, 48).

Bir yıldan uzun süreli amiodaron kullanan hastaların yakla ık %1'inde psödoalkolik karaci er hastalı ı geli ir. Bu olguların yakla ık yarısında mallory cisimcikleri bulunur. Amiodaronun sebep oldu u NASH ilaç kesilmesinden sonra devam edebilir (45, 48).

Metastatik prostat kanseri tedavisi için kullanılan stilbestrol NASH olu turabilir. Meme kanseri tedavisinde kullanılan östrojen reseptör antagonisti tamoksifenin hepatosteatoz, NASH ve siroza neden oldu u bildirilmi tir. Yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalarda NASH olu abilmektedir (45, 48).

Elli ya üzeri, obez, tip 2 diyabetik ya da e lik eden karaci er hastalı ı olan hastalarda methotreksat kullanımı NASH olu umu için yatkınlık

olu turur. Methotreksat kullanımının neden oldu u NASH'ın karaci er fibrozisi geli iminde risk faktörü oldu u ileri sürülmü tür (45, 46, 48).

Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin ve diltiazemin NASH'e neden oldu u bildirilmi tir. Avrupa'da angina pektoris tedavisinde yaygın olarak kullanılmı olan perheksilin adlı ilacın, hastaların 1/3'ünde steatohepatitis ve mikronodüler siroza neden oldu u rapor edilmi tir (46, 48).

Solvent kullanılan dimetilformamide adlı endüstriyel hepatotoksinin hepatosteatoz ve fokal hepatosellüler nekroza neden oldu u bildirilmi tir. Karbon tetraklorür, DDT (dikloro difenol trikloroethan) , sarı fosfor içeren maddelerin alımı akut ya lı karaci er yetmezli ine neden olabildi i rapor edilmi tir (45, 46, 48).

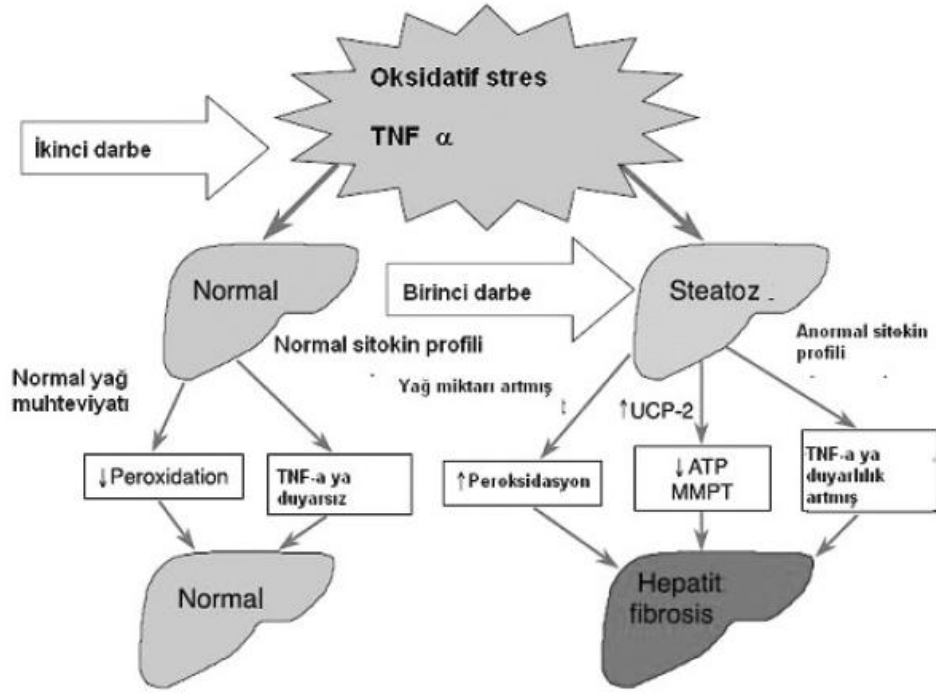
iddetli insülin direnci olan lipodistrofi, insülin reseptör mutasyonları gibi herediter sendromlarda NASH geli ebilmektedir (48).

Lipoprotein B'nin sekresyon kusuru nedeni ile karaci er ve ince barsakta trigliserid toplanmasına neden olan otozomal geçi li abetalipoproteinemili hastalarda NASH geli ebilir. Bu hastalarda orta zincirli trigliserid ile zenginle tirilmi diyet tedavisi sonrası mikronodüler siroz geli ti i bildirilmi tir (49, 50).

Çölyak hastalı nda glutensiz diyet ile tedavi sonrası hızlı kilo alınması NASH'e yol açtı ı rapor edilmi tir. Wilson hastalı nda karaci erde steatoz ve mallory cisimcikleri görülmesi, hastalı ın karakteristik özelli idir (45, 48).

2.1.10. Patogenez:

Steatohepatit ya lı karaci er zemininde buna eklenen zedelenme ile olur. Ya lı karaci er ilerleyici inflamatuvar kronik karaci er hastalı na yol aılmaktan çok NASH'in kurucusudur (45) (ekil 2).



ekil 2: NASH patogenezi

2.1.10.1 Hepatik lipid depolanma yolları:

Lipid dengesindeki bozukluklar hepatic steatozun tüm formlarına neden olabilir. Üç ana faktör karaci erde yağ asid birikimine zemin hazırlar (13, 45, 51):

1. Artmış hepatic yağ asidi alımı: Genel olarak hormon duyarlı lipoprotein lipaz ile periferik yağ dokudan artmış yağ asidi mobilizasyonu ile olur. Daha az oranda ilomikron ekinde diyetdeki trigliseridden gelir.
2. Artmış endojen yağ asidi sentezi

3. Mitokondriyal beta oksidasyonda bozulma sonucu azalmı ya asidi atılımı (peroksizomal beta oksidasyon, mikrozomal ω ve $\omega-1$ oksidasyonu): Hepatositlerden apolipoprotein B'ye ba lı VLDL seklinde azalmı ya asidi sekresyonu.

Ya dokusundan artmı ya asidi mobilizasyonu, santral obezite ve tip 2 diyabete e lik eden insülin direncinden kaynaklanır. Diyabet artmı glikolizis ve trikarboksilik asit siklüs aktivitesi sonucu, karbonhidrat öncü maddelerden hepatik ya asidi sentezini arttırır. Yüksek insülin seviyeleri direkt olarak mitokondriyal beta oksidasyonunu baskılar. Serbest ya asidi yüklenmesinin (özellikle dikarboksilik asid) kendisi sitotoksik olabilir. Hemostatik cevap de i ik bir takım düzenleyici yolların aktivasyonu ile olur. Özellikle ekstra mitokondriyal ya asidi oksidasyonu yeniden düzenlenir. Akut mitokondriyal hasar genelde metabolik yolları ve hepatosit içindeki enerji metabolizmasını oldu u kadar, ya asidi beta oksidasyonunun ana yollarını da engeller. Apolipoprotein B-100 (apoB-100) trigliseridin ve kolesterolün karaci erden periferik dokulara ta nmasında önemlidir ve VLDL olu masında hız belirleyici basamaktır. Lipidler karaci erden ba lıca VLDL halinde salınır. Azalmı apoB-100 sentezi ile karaci erde ya birimi olur. NAYKH'da dü ük apoB-100 seviyesi gösterilmi tir (45, 47).

2.1.10.2. nsülin direnci ve di er humoral faktörler:

nsülin direnci obezitede, tip 2 diyabette ve sirozda olur. Nonalkolik ya lı karaci er hastalarında, kontrol grupları ile kar ıla tırıldı nda belirgin artmı insülin direnci görülür. nsülin direnci periferik lipolizisi ve hepatik ya asidi alımını kolayla tırarak hepatik steatozu kolayla tırır. Ayrıca bazı

humoral de i ikliklerin de insülin direncine e lik ederek patogeneizde etkileri olması mümkündür. Bunlar leptin seviyelerinde, interferon- ve IL-10 gibi sitokinlerin salınımlarındaki de i ikliklerdir. nsülin direnci sadece ya lı karaci er hastalı ı ve NASH'de diyabet olmadan da vardır. Yang ve arkadaşları bu de i iklikler ile hepatositlerin endotoksinlere kar ı duyarlılı ının arttı ını ve obez ki ilerde makrofaj disfonksiyonu ile steatohepatit yaptı ını göstermişlerdir (13, 45, 52).

2.1.10.3. Hiperinsülinemi etkileri:

nsülin direnci NAYKH'nın patogeneizinde esas mekanizma olsa da, hiperinsülineminin karaci erde bu mekanizmaları ba latabilen direkt mevcut faktör oldu unu söylemek de mümkündür. Özellikle mitokondri üzerindeki etkileriyle ya asidi beta oksidasyonunu azaltır. Direkt etki ile lokal subkapsüler steatonekroz yapabilir. nsülin, karnitin palmitoiltransferazın allosterik inhibitörü olan malonil-Co A seviyelerini arttırarak hepatic mitokondriyal ya asidi beta oksidasyonunu inhibe eder. Hiperinsülinemi ve insülin direnci NAYKH'da sıklıkla görülür. Bu durum azalmı hepatic insülin sekresyonundan çok, azalmı insülin duyarlılı ını telafi etmek için artmı pankreatik insülin sekresyonundan kaynaklanmaktadır (52, 53).

2.1.10.4. Sitokrom P-450 2E1 (CYP2E1) ve sitokrom P-450 4A (CYP4A)'nın mikrozomal lipoksijenazlar olarak rolleri:

Mikrozomal lipoksijenazlarda NAYKH da rol oynayabilir. En göze çarpan iki enzim CYP2E1 ve CYP4A proteinleridir. Antipirin metabolizması di er hepatic fonksiyonlara göre NAYKH'da daha fazla etkilenmiştir. Weltman ve arkadaşları 31 NASH hastasının biyopsilerini immünohistokimyasal

yöntemlerle incelemi lerdir. Karaci erde sitokrom P-450'nin baskın formu olan CYP3A'nın azaldı nı ve tam tersine CYP2E1 ekspresyonunun arttı nı göstermi lerdir (13, 45, 54).

CYP2E1'in PPAR- 'nin (peroxisome proliferator activated receptor) baskılanmasındaki rolü, düzenleyici bir yol olarak ileri sürülmü tür. Bu mekanizma ile PPAR- sadece CYP2E1 seviyeleri dü ük ve poliansatüre ya asidleri birikti inde önemli olur. Mikrozomal lipoksijenazlar için mekanizmanın temeli ne olursa olsun, NASH'in patogenezi için öyle bir kanı vardır; mikrozomal lipid peroksidasyonunun fizyolojik yolu (CYP2E1) artmı tır ya da ters yol olan PPAR- 'ya ba lı CYP4A a ırı eksprese edilmi tir (12, 45).

Bugün için NASH ile ilgili mikrozomal lipoksijenazların artmı aktivitesine neyin yol açtı nı göstermek veya sadece hepatosteatoz ve serbest ya asidi birikimi sonucu ile basitçe olu tu unu söyleyebilmek için çalı malara ihtiyaç vardır.

2.1.10.5. Oksidatif stres:

Aerobik hücreler sürekli olarak reaktif oksijen substratlarına (ROS) maruz kalır ve bundan bir dizi antioksidan yollar ile korunur. Hepatositte glutatyon en önemli antioksidandır. Oksidatif stres sadece prooksidan ve antioksidan kimyasallar arası dengesizlik oldu unda olur. Prooksidanlar; mikrozomal CYP2E1, mitokondriyal ROS ve ROS nitro radikallerin salınımı ve ayrıca aktive Kupffer hücreleri, nötrofiller ve makrofajlardan salınan prooksidanlardır. Hasar en güçlü olarak azalmı total glutatyon seviyesi ve mitokondriyal glutatyon alım mekanizmasındaki bir bozukluk sonucu olu an mitokondriyal glutatyon tükenmesi ile olur (45). NASH'de yer alan potansiyel

prooksidanlar; CYP2E1 (PPAR- ekspresyonu arttı nda olu an CYP4A) , mitokondriyal veya peroksizomal kaynaklı hidrojen peroksit ve aktive inflamatuvar hücrelerin ürünleridir (45).

2.1.10.6. NASH'de fibrinogenez:

NASH'de hepatik steatozun patogenezi ve karaci er hasarı için çift darbe mekanizması kabul görse de, bir kronik karaci er hastalı ı olarak en önemli klinik yönü olan ilerleyici hepatik fibrozis mekanizması için bir takım görü ler ileri sürülmü tür. Nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis mekanizması için bir takım görü ler öne sürülmü tür. Nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis aktiviteleri arasındaki kuvvetli ili kili fibrinogenezde inflamatuvar mediyatörlerin rolünü i aret eder. Ayrıca çalı malarda obezite, tip 2 diyabet ve 50 ya üstü için artmış fibrinogenez riskleri bulunmu tur, fakat bunlar arasındaki mekanizmaların tespiti zordur (45, 47).

Sonuç olarak; duyarlı ya lı karaci er antioksidan koruyucu mekanizmalar kritik olarak azaldı nda, mikrozomal, mitokondriyal ve/veya di er hepatoselüler prooksidan yollarla olu an ROS ile hasar görür. nflamasyon, oksidatif strese veya hasara ba lı sekonder geli ebilir veya inflamasyon bazı faktörler sonucu olu an primer olay olabilir ve endotoksemi olu turarak di er bazı proinflamatuvar zarar verici sitokinleri mobilize eder. Hepatik inflamatuvar cevaplardan özellikle TGF- ve leptin en fazla ilgi gören humoral fibrozis mediyatörleridir (12, 45).

2.1.11. Peroksizomal Beta-Oksidasyon ve Steatohepatit

Memelilerde minimal beslenme artlarında ATP olu turmak için öncelikle karbonhidratlar yakılır ve kalan karbonhidratlar ya asitlerine

çevrilerek yağ dokuda triaçilgliserol olarak depolanır. Yağ dokusunda trigliserid birikimi az olsa da, karaciğerde uzamı a ırı enerji tüketimi veya bozuk yağ asidi metabolizması gibi durumlarda anlamlı miktarda lipid depolayabilir. Sonuçta hepatik parankimal hücrelerde steatoz olur. Uzun süren açlıkta glikoz kayna ı az ise, yağ dokuda depo edilmi trigliseridler serbest yağ asidlerine hidrolize olur ve karaciğere ta ınırlar. Karaciğerde ekstrahepatik dokularca enerji kayna ı olarak kullanılmak üzere keton cisimlerine çevrilirler (47, 55).

Karaciğerde artmış yağ asidi de novo sentezi veya hidroliz sonucu artmış yağ asidi giri i oldu unda hepatik steatoz olur ve bu de i iklik karaciğerde yağ asidini etkileyen metabolik veya genetik durumlarda daha da artabilir. Yağ asidleri mitokondriyal ve ekstramitokondriyal oksidasyon sistemleri ile oksidize olurken hepatositler lipid metabolizmasında ana rol oynar. Orta ve uzun zincirli yağ asidlerinin önemli kısmının oksidasyonu mitokondriyal -oksidasyon sistemleri ile olur. Çok uzun zincirli yağ asidleri öncelikle peroksizomlardaki klasik -oksidasyon sistemleri ile oksidize olur. Uzun zincirli ve bazı çok uzun zincirli yağ asidleri sitokrom P450 4A ile katabolize, mikrozomal -oksidasyon yolu ile metabolize olur ve dikarboksilik asid olur, klasik peroksizmal -oksidasyon sistemleri ile parçalanır. Lipid metabolizmasında mitokondri ana rol oynadı ı için, azalmı mitokondriyal yağ asid oksidasyonu karaciğerde steatoza yol açan lipid metabolizma bozukluklarında rol oynayan temel mekanizmadır (47, 55).

PPAR- 'nın karaciğerde mitokondriyal ve ekstramitokondriyal yağ asidi oksidasyonunda gerekli yapısal ve uyarıcı genlerin ekspresyonunu

düzenledi i artık bilinmektedir. Bu enzimlerin indüklenmesindeki herhangi bir bozukluk enerji metabolizması ve hepatik steatoz derecesini etkileyebilir (55).

Memelilerde ya asidleri üç organelde oksidize olur. Mitokondri ve peroksizomlarda -oksidasyon olurken, mikrozoamlarda CYP4A ile katalize olan ω -oksidasyon olur. Mitokondriyal -oksidasyon hücreye enerji sağlayan kısa-orta ve uzun zincirli ya asidlerinin katabolizmasında gerekli esas yoldur. Peroksizmal -oksidasyon daha az oranda rol oynasa da daha toksik ve biyolojik aktif olan çok uzun zincirli ya asidlerinin metabolizmasından sorumlu gözükmektedir. Mikrozoomal ω -oksidasyonu minor bir yoldur ve uzun zincirli diaçilgliserollerin ve di er ω -hidroksile olmu metabolitlerinin oluşmasını sağlar. Ekstramitokondriyal ya asidi metabolizma sistemleri karaci ere artmış ya asidi giri i olan durumlarda önemlidir (55).

2.1.12. Steatohepatitte Mitokondri

Ya metabolizması ve enerji üretiminde mitokondrinin rolü öyle özetlenebilir. Karaci er tarafından alınan veya insitu olarak üretilen serbest ya asidleri ya mitokondride oksidize olur ya da trigliserid ve VLDL sentezinde kullanılır. Karnitin palmitoil transferaz-1mitokondride uzun zincirli serbest ya asidi alımı ve oksidasyonunu düzenler. -oksidasyon ve trikarboksilik asid siklusu ya asidlerini karbondiokside oksidize eder ve NADH ve FADH₂ oluşur. Sonuçta elektronlar solunum zincirine transfer edilir. Bunların bir bölümü süperoksit ve di er ROS'ını oluşturursa da ço u sitokrom C oksidaza gider, oksijen ve proton ile birleşerek su oluşturur. Solunum zincirinde elektron transferi sırasında protonlar mitokondriyal matriksten membran aralığına pompalanır. ADP varlığında bu protonlar matrikse ATP

sentetaz ile yeniden girerler. ADP, ATP'ye fosforilize olur. ATP, adenin nükleotid de i tirici ile sitozolik ADP de i imi için dı arı pompalanır (47, 56).

2.1.12.1. Ya ve glikoz metabolizmasındaki de i iklikler:

Obezitenin de i ik oranlarda ya ve glikoz metabolizmasını nasıl etkiledi i ve neyin insülin direncine yol açtı ı henüz açıkça belli de ildir. Normal olarak zayıf insanlar yemekten sonra ya depolar ve açlıkta serbest ya asidleri salınır. Obez insanlarda ise ya yüklü adipositler yemekten sonra hızlıca trigliserid depolayamaz ve uygun ya depolaması lipoliz ile önlenir. Ayrıca ya yüklü adipositler artmı insülin seviyelerine ra men ara postprandiyal dönemde serbest ya asidi salınımına devam ederler. Obezlerde gözlenen artmı plazma serbest ya asidleri, artmı ya oksidasyonu ile ili kili de ildir. Ayrıca obez ki ilerde kaslarda mitokondriyal ya asidi -oksidasyonu azalmı görünmektedir ve sonuçta miyositlerde trigliseridler birikir. nsülin direncinin, artmı ya asidi oksidasyonu ve dolayısıyla azalmı glikoz oksidasyonu sonucu ile de il, kaslarda glikoz alımında primer bir defekt ile olu tu u dü ünülür (12).

Artmı serum serbest ya asidi ve miyoselüler trigliseridler kaslarda bozulmu insülin sinyalleri ile birlikte dir. Bu da glikoz ta ıyıcılarının miyosit plazma membranına geçi ini azaltabilir ve glikoz sentezi ve alımı azalır (56).

nsülin direnci olan obez ki ilerde karaci erde artmı glikoz/insülin oranları görülür. Bu da serbest ya asidi sentezini arttırabilir. Sürekli ya doku lipolizisi sonucu artmı hepatik alım ile birlikte sonuçta karaci erde serbest ya asidi seviyeleri artar. Bu artmı miktar glikoz/insülin oranının mitokondriyal serbest ya asidi alımındaki normal baskılayıcı etkisi ile kısmen

düzeltilir. Fakat bu oksidatif yol karaci erdeki artımı alım ve ya asidi sentezi için yeterli olmaz. Fazla serbest ya asidleri trigliseridlere esterifiye olur ve kısmen VLDL olarak salınırken kısmen de depolanır (52, 56).

Leptin, ya dokusundan kaynaklanan enerji metabolizmasında yer alan hipotalamik düzenleyici yolları etkileyerek gıda alımını azaltan ve termogenezi arttıran bir tokluk hormonudur. Glikoz metabolizmasının kas, ya doku ve karaci erde düzenlenmesinde ve insülin salgılanmasında direk periferik etkileri vardır. Obez ki ilerde seviyesi yüksektir. NASH olan hastalarda seviyesi artmış ve hastalık iddeti ile leptin seviyeleri orantılı bulunmu tur. Leptinin NAYKH'da fibrinogenezde rol alan ikinci vuru olaylarında yer aldığı ve dolayısı ile steatozdan, steatohepatite ve siroza gidi te katkı sağladığı dü ünülür. Di er çalı malarda NASH olan hastalarda leptin seviyesi ile steatoz arasında ili ki bulunmu , fakat hepatik histoloji, hepatik inflamasyon belirteçleri ve insülin direnci arasında ili ki bulunmamı tır. Buradan yola çıkarak leptin ve steatoz arasındaki ili ki ile leptinin insülin direncinde rolü oldu u ve/veya steatoza karşı koruyucu etkisinde yetersizlik oldu u söylenebilir (45).

2.1.12.2. Lipid peroksidasyonu ve mitokondriyal ROS:

ROS (reaktif oksijen substratları) oluşumu, lipid peroksidasyonuna yol açan hepatik yağ depolarının oksidasyonu ile sonuçlanır ve mitokondriyal DNA ve solunum polipeptidlerini de i tirir. Sonuçta kısmen solunum zinciri boyunca elektronların transferi bozulur ve mitokondriyal ROS oluşumu artar. ROS ayrıca solunum zincirinde elektron akımını bozan TNF- 'yı (tümör nekrozis faktör alfa) uyarır. ROS ve lipid peroksidasyonu hepatik

antioksidanların tükenmesine yol açar ve daha fazla ROS birikir. Sekonder steatozda durum daha kötüdür çünkü altta yatan hastalığın kendisi direkt veya solunum zincirindeki elektron akısını bozarak daha fazla ROS üretir. Hızlanmış mitokondriyal ROS oluşumu tüm primer ve sekonder steatohepatitlerde olabilir (12, 56).

ROS hücre ölümüne ve malondialdehid (MDA) ve 4-hidroksinonenal (HNE) salınımına yol açan lipid peroksidasyonunu tetikler. MDA ve HNE direkt toksiktir ve proteinlere kovalen bağlanarak immün reaksiyonlara yol açar. Bu proteinler Mallory cisimciklerinin oluşumunda yer alabilir. MDA ve HNE ayrıca Ito hücrelerinden kollajen sentezini artırır. HNE nötrofiller için kemotaktiktir. ROS ayrıca hepatosit ve Kupffer hücrelerinden sitokin oluşumunu uyarır. TNF- α ve TGF- β kaskadı aktive ederler ve hepatosit ölümüne neden olurlar. TGF- β hücrelerel proteinlerle reaksiyon veren doku transglutaminazı aktive eder. IL-8 nötrofiller için kemotaktiktir. ROS hepatositlerde Fas ligandlarının ekspresyonuna neden olur. İlk hepatositteki Fas bağı ile etkileşir ve hücre ölümü gerçekleşir (10, 12, 13, 56).

Steatohepatit oluşumunda bazı mekanizmalar sitokin üretimini artırabilir. Birincisi, yağ dokusunun kendisi önemli bir TNF- α kaynağıdır. İkincisi, lipid peroksidasyon ürünleri HNE makrofajlarda TGF- β 1 ekspresyonunu yeniden düzenler ve bu sayede oksidatif hasar ve fibroskleroz arasında köprü kurulmuştur (12, 56).

2.1.13. Genetik Prediapoziyon:

Sorumlu genler; insülin sensitivitesini belirleyen genler (PPAR-gama), hepatik lipid depolanmasını içeren genler (apolipoprotein E), yağ asidi

oksidasyonunu içeren genler (PPAR- , açil-Coa oksidase), sitokin genleri (IL-4, TGF- , IL-10, IFN-gama, TNF-), oksidatif stresi etkileyen genler (HFE, TNF-) ve oksidatif stres cevabında protein kodlamasını içeren genleri (manganaz süperoksit dismutaz, upcoupling protein-2) içerir (57).

2.1.14. Histoloji:

Hastalığın ba langıcında görülen en önemli patoloji yağlanmadır. Zamanla diğer patolojiler gelişebilir (inflamasyon, fibrozis).

2.1.14.1. Yağlanma:

NAYKH'de yağlanma alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi makroveziküler tiptir. Steatozis bütün lobüle dahil olur. Daha ileri evredeki hastalarda mikroveziküler yağlanma da izlenir. Sıklıkla yağlanmanın her iki tipine birlikte rastlanır. Ba langıçta hasar daha çok asiner zon 3'te görülür, zon 1 korunmuştur. Bazı istisnalar bildirilmiştir. Diyabetik steatohepatitlerin %50'sinden fazlasında yağlanma, balonlaşma ve Mallory cisimlerinin zon 1'de olduğu Negore tarafından gösterilmiştir.

2.1.14.2. inflamasyon:

Steatoz dışında NAYKH'da önemli bulgular inflamatuvar infiltratlar, hepatosit zedelenmesi ve parankimal fibrozistir. Steatohepatitte inflamasyon tipik olarak hafif şiddettedir ve portal alandan çok lobüler tutulum gösterir. Lobüler infiltratlar karışık tipte kronik inflamatuvar hücre tipleri ve polimorf nükleuslu lökositler (PNL) ile karakterizedir. PNL'ler intrasitoplazmik Mallory hiyalen cisimcikli hepatositler etrafında yoğunur veya lobülde dağınıktır. Lobüler inflamasyondaki nötrofil hücreler steatohepatit için karakteristiktir.

Portal infiltratlar her zaman yoktur ve mononükleer hücrelerden oluşur (15, 51).

İnflamasyon lipogranülom içerebilir ve portal alan ya da lobüllerde görülür. Lobülde olduğu kadar oldukça küçüktür, tutulan steatotik hepatositlerden oluşur ve çevresinde mononükleer hücreler ve Kupffer hücreleri yer alır. Eozinofil de sıklıkla beraberinde görülür. Lipogranülom tanısal olmasa da anlamlıdır. Daha büyük portal ve perivenüler lipogranümler daha az anlamlıdır ve yağlanmanın olmadığı karaciğer hastalıklarında da olabilir (15, 51).

2.1.14.3. Fibrozis:

Kollajen depolanması başlangıçta perivenüler, perisinüzoidal alanlarda diğer lezyonlarla birlikte görülür. NASH'ın ilerlemesiyle portal fibrozis, santral-portal, portal-portal septumlar (köprüleşme) oluşur ve sonuçta siroz gelişir. İleride karakteristik lezyon olan perisinüzoidal kollajen artık seçilemez. Dahası sirotik karaciğerde steatoz ve inflamasyon gibi diğer karakteristik morfolojik bulgular da kaybolur (58).

Hastalığın histopatolojik olarak değerlendirilmesinde Brunt ve arkadaşları tarafından önerilen sistem en yaygın kullanılanıdır (15) (Tablo 4).

A.Grade	Steatozis	Hepatositlerde balonlaşma	İnflamasyonun derecesi
1	< 33 %	Minimal	Hafif
2	34% - 66%	Mevcut	İlımlı (orta)
3	>66%	Belirgin	Portal ılımlı,lobuler ılımlı
B.Stage	Fibrozis		
1	Perisinüzoidal		
2	Perisinüzoidal ve portal/periportal		
3	Köprüleşen septalar		
4	Yaygın köprüleşme fibrozisi, siroz		

Tablo 4: NASH'te histolojik grade ve stage'leme

2.1.15. Doğal Seyir:

Saf steatoz genelde benign seyrederken, NASH progresif seyrederek karaciğer yetersizliğine, siroza, hepatosellüler kansere ilerleyebilir (59). Üç çalımanın meta analizinde 28 NASH'li hastadan tekrarlanan biyopsiler alınmış ve 9 yıllık takip periyodu sonrasında hastaların % 43'ü fibrozis ve siroza ilerlemiştir, % 4'ünde iyileşme görülmüştür, %53'ünde NASH stabil seyretmiştir. Burada önemli olan nokta hangi hastanın progresyon göstereceğidir. Yüzotuziki NAYKH'li bireydeki 18 yıllık bir takip çalımasında biyopside tip 2, 3, 4 NAYKH olanlarda %22 siroz gelişirken sadece steatoz olanlarda %4 siroz geliştiği saptanmıştır (60). Kriptojenik sirozların yarısının NASH kaynaklı geliştiği düşünülmekle beraber, Evans ve arkadaşları skoçya'da takip ettikleri 10 yıllık bir çalımada NASH hastaları progresif seyir

göstermemi ler ve fibroz progresyon hızına göre siroz geli imi için 45 yıllık bir süre gerekti ini bildirmi lerdir (61).

NASH'te sirozun nokta prevalansı %7-16 olarak bulunmu tur. Bu hastaların bazılarında klinik dekompanzasyon geli mekte ve karaci er tranplantasyonu gerekebilmektedir. Progrese olup karaci er transplanti olan NAYKH yüzdesini belirlemek transplant anındaki nonspesifik histolojik bulgular nedeniyle zordur.

Siroz olu unca karaci erdeki ya kaybolmaktadır. Vaka kontrollü bir çalı mada obezite ve tip 2 diyabetin varlı ı kriptojenik sirozlularda %23, nedeni bilinen sirozlularda %5 olarak saptanmı tır. Ayrıca kriptojenik siroz nedeniyle transplant yapılanlarda yüksek post transplant NASH rekürrensi rapor edilmi tir. Bu verilere dayanılarak kriptojenik sirozlu hastaların önemli bir kısmında karaci er hastalı ının nedeninin NASH oldu u dü ünülmektedir (14, 21, 62).

2.1.16. Takip:

Klinik ve radyolojik olarak NAYKH üphesi olan hastaların karaci er enzimlerine bakılmalıdır. Normal saptanması halinde 6 ayda bir enzim takibi önerilir. Yüksek saptanması durumunda, hastalar risk faktörleri açısından de erlendirilmeli ve bu risk faktörlerine yönelik non-farmakolojik ve farmakolojik tedaviler planlanmalıdır. 6 ay sonra tekrarlanan karaci er enzimlerinin yüksek devam etmesi durumunda veya enzim yüksekli ine yol açacak risk faktörü olmayan hastalara karaci er biyopsisi yapılmalı ve ileri tedavi histopatolojik duruma göre planlanmalıdır.

2.1.17. Tedavi:

Tüm terapötik ölçütlerin hedefi hastalının progresyonunun durdurulması ve mümkünde siroz gelişiminin önlenmesidir. NASH patogenezi iyi bilinmediğinden tedavi ampirik kalmakta ve tip 2 DM, obezite ve hiperlipidemi gibi NASH ile ilişkili durumların tedavisi ve hepatotoksik farmakolojik ajanlardan kaçınılması ile sınırlı olmaktadır (10, 16, 63).

Tedavi seçenekleri
İnsülin rezistans sendromunun tedavisi
- Kilo kaybı
- İnsülin sensitivitesinin artırılması: Metformin, Thiazolidinedione
- Hiperlipideminin azaltılması
Oksidatif stresin tedavisi
UDCA ile tedavi
Demirin azaltılması
Karaciğer transplantasyonu

Tablo 5: NASH'te tedavi seçenekleri

2.1.17.1. İnsülin Rezistans Sendromunun Tedavisi:

Kilo kaybı: Kilolu hastaların tedavisi düşük yağ, düşük karbonhidrat, yüksek protein içeren diyetle kademeli kilo kaybına bağlıdır. Günlük 600-800 kalori içeren; 45-100 gram hayvansal protein, 100 gramdan az karbonhidrat ve 10 gram altı yağ miktarı uygun gibi görünmektedir. Hızlı kilo kaybı, gerçekte serbest yağ asitlerinin karaciğere akmasını artırabilmekte, portal fibroza ve inflamasyona yol açabilmektedir (64). Benzer olarak uzun süren

açlık da perisellüler ve portal fibrozis, safra stazı ve fokal nekroz yapabilir. Kilo kaybı e er yava ve a amalı ise histolojide iyile me sa layabilir. Toplam %10'luk kilo kaybı hedefine ula mak için özellikle normal a ırlı nın %30'unun üzerinde kiloya sahip hastalarda, güvenli ve etkin bir strateji olarak yava kilo kaybı (0.5-1 kg/hafta) önerilmektedir (65). tah azaltan ilaçların ciddi yan etkileri vardır, bu nedenle kar zarar oranları akılda tutulmalıdır. Bugün için sa lık otoritelerince üç ilaç kilo vermek için onay almı tır: Phentermine, sibutramine ve orlistat. Bu ilaçların kilo vermede etkileri kanıtlanı sa da, NAYKH için kanıtlara ihtiyaçları vardır. Obezite için, VK > 30 kg/m² olan ve obeziteye ba lı risk faktörü veya hastalı ı olmayanlara ilaç önerilir. Obeziteye ba lı hastalı ı olanlarda VK > 27 kg/m² olanlara ilaç verilebilir. Visseral ya dokusunu azaltmak ve kilo vermenin devamlılı nı sa lamak için egzersiz tedavinin bir parçası olmalıdır. Obezite için gastrik ve intestinal by-pass cerrahisi ciddi yan etkileri nedeniyle önerilmez (16, 29, 63).

nsülin sensitivitesinin arttırılması:

Metformin, hepatositlerde insülin etkisini güçlendirerek hepatik glukoneogenezi baskılamaktadır. Metforminle farelerde steatozda düzelme gösterilmi tir. Bu etkinin TNF- düzeylerindeki azalma ile oldu u dü ünülmektedir. Coyle ve arkadaşları 3 NASH'li hastada karaci er enzimlerinde ve histolojide düzelme saptamı lardır. Marchesini ve arkadaşları 20 steatozlu hastada metforminle karaci er enzimlerinde ve karaci er volümünde azalma sa lamı lardır (19, 21).

Thiazolidinedione'lar PPAR-gama aktivasyonu üzerinden adipositlerde diferansiyasyon ve insülin sensitivitesini arttırıcı etki gösterirler. TNF- ve

serbest yağ asitlerinin serbestle mesini azaltırlar. Otuz hasta 8 mg roziglitazonla 48 hafta takip edilmiş ve histolojik bulgular, insülin direnci, ALT seviyesinde belirgin düzelme kaydedilmiştir (66). Bir başka çalışmada 64 hasta 4 mg roziglitazon alan, 1000 mg metformin alan ve sadece diyet uygulanan üç gruba ayrılmıştır. Roziglitazonla ALT ve insülin direncinde düzelme, metforminle AST seviyesinde düzelme gösterilmiştir.

2.1.17.2.Hiperlipideminin azaltılması:

Alkolle indüklenen yağlı karaciğer bulunan kobaylarda hepatik trigliserid içeriğini azalttı. 1 saptanan klofibrat, NASH hastalarında 2 gr/gün dozunda kullanılmış ve bir yıl süreli tedaviden sonra etkisiz bulunmuştur. Gemfibrozil, klofibratın aksine yalnızca serumdaki yüksek VLDL'yi değil aynı zamanda periferik yağ dokusundan serbest yağ asitleri mobilizasyonunu da düzenlemektedir ve 4 hafta boyunca 600 mg/gün dozunda kullanıldığında serum transaminazlarında düzelme ile ilişkili bulunmuştur (67, 68). Probukol, antioksidan etkileri olan bir ajan olup 500 mg/gün kullanıldı. 30 olguluk plasebo kontrollü bir çalışmada enzimlerde %50 düzelme tespit edilmiştir (69). 7 hasta atorvastatin tedavisiyle 1 yıl süreyle takip edilmiş ve steatozda, nekroinflamatuvar aktivitede, fibroziste gerileme, ALT düzeylerinde minimal iyileşme saptanmıştır (21).

2.1.17.3. Oksidatif Stresin Tedavisi:

Alfa-Tokoferol (vitamin E) biyolojik membranlarda serbest radikalleri yakalar ve TNF- α , IL-6, IL-8 ekspresyonunu ve hepatik kollajeni kodlayan genin ekspresyonunu baskılar. Fibrojenizde santral bir rol oynadığı düşünülen TGF- β 1'de azalmalara yol açmıştır. Onaltı hastaya 800 mg/gün E

vitamini verilerek 6 ay takip edilmi ve biyokimyasal, ultrasonografik düzelme kaydedilmi tir. Histolojik olarak steatozda düzelme olmu , ancak fibroziste düzelme olmamı tır (57). Betain glukonat karaci erde S-adenozilmetionin konsantrasyonunu arttırmakta ve metil donörü olarak karaci erde lipid birikimini engellemektedir. Sekiz NASH hastasında 1 yıl süreyle 20 gr/gün dozda betainin serum transaminazlarını, hepatik ya içeri ini ve karaci er dokusunda inflamatuvar aktiviteyi ve fibrozu düzeltti i saptanmı tır (27). N-asetil sistein, bir glutatyon ön ilaçtır; glutatyon oksidatif strese kar ı koruyucudur. 11 NASH hastasından olu an bir çalı mada 3 ay süre ile 1 gr/gün dozda N-asetilsistein ile transaminaz düzeylerinde dü ü sa lanmı tır (29).

2.1.17.4. Ursodeoksikolik asit (UDKA):

Primer biliyer sirozlu hastalarda yapılan çalı malarda UDKA'nın sitoprotektif, immunomodülatör ve antiapoptotik özelliklerine ek olarak daha fazla hidrofobik, hepatotoksik safra asitini safra asiti havuzundan çıkardı ı gösterilmi tir. NASH'li toplam 79 hasta ile yapılan dört çalı ma, günde 10-15 mg/kg dozda UDKA'nın özellikle dü ük ya lı bir diyete eklendi inde hastaların %40'ında AST'yi ve %30'unda GGT'yi dü ürdü ü gösterilmi tir. Ek olarak UDKA karaci erde ya içeri ini dü ürmü tür (70, 71).

2.1.17.5. Demirin Azaltılması:

Flebotomi ile demirin azaltılmasının NAYKH'li hastalarda olumlu sonuçlara yol açtı ı (transaminazlarda dü me, histolojik düzelme) bulunmu tur (19).

2.1.17.6. Beslenme Deste i:

Karnitin ve/veya kolin eksikli i VLDL sekresyon ve serbest ya asidi oksidasyonunu azaltarak steatoz ve NASH geli imine katkıda bulunabilir. Uzun dönem TPN yapılan hastalar özellikle risk altındadır. Karaci er enzimleri yüksek olan bu hastalara TPN ile birlikte karnitin verilmesi ile serum transaminaz seviyelerinde dü me oldu u bildirilmi tir (72, 73).

2.1.17.7. İaca Ba lı NASH Tedavisinde Bezafibrat Kullanımı:

İaçlar karaci erde ya asitlerinin beta-oksidasyonunu engelleyerek karaci erde lipid birikmesine ve NASH olu umuna neden olabilirler. Meme kanseri tedavisi için tamoksifen alan ve NASH geli en hastalarda bezafibrat tedavisinin karaci er histolojisini önemli ölçüde düzeltti i gösterilmi tir (74).

2.1.17.8. Karaci er Transplantasyonu:

lerleyerek karaci er sirozu geli en NASH hastalarında endikedir. ABD'de karaci er transplantasyonuna giden hastalardan %3'ü NASH'e ba lı son dönem karaci er yetmezli idir. Bu oranın dü üklü ü kriptojenik sirozluların bir kısmının aslında NASH'a ba lı siroz olu una ve bu hastaların siroz geli meden önce risk faktörlerine ba lı olarak kardiyovasküler, serebrovasküler vb. nedenlerle kaybedilmesine ba lanmaktadır. Post transplant steatoz NASH'e ba lı hastalarda 2/3 iken di er hastalarda sadece %5-15'tir. Post transplant 1. yılda 1/3 hastada NASH tekrarlar ve %12.5 hasta siroza progrese olur. Bununla birlikte bu hastaların klinik gidi leri oldukça iyidir. NASH'in tekrarlamasının nedeni bilinmemekle birlikte hipertrigliseridemi, obezite, DM, kortikosteroidler gibi birçok etmenin rol oynadı ı dü ünülmektedir (19).

2.1.17.9. Alternatif Tedaviler:

Antiendotoksin/sitokin tedaviler üzerinde durulmakta olup anti-TNF-antikorlar ciddi alkolik steatohepatit tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat NAYKH'de yayınlanmış sonuçlar ve kullanım endikasyonu yoktur (14, 57, 62).

2.2. ÜRIK ASİT

2.2.1. Ürik Asit Metabolizması:

Ürik asit, nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. pKa değerleri 5.75 ve 10.3 olan zayıf bir asittir ve ekstrasellüler ortamda sodyum urat şeklinde dağınıktır.

Vücuttaki ürik asit endojen (özellikle kas hücrelerinin nükleik asitlerinin dönüşümü ile oluşan) ve eksojen (gıdalar) kaynaklı olabilir (79). Pürin nükleotidleri; nükleotid oluşturan bileşenlerin sırayla ayrılması sonucu yıkılır. İnsan organizması ürikaz (ürik oksidaz) enzimi içermediğinden bu yıkımın son ürünü ürik asittir. Primatlar dışındaki memelilerde ürik asit; allantoin, üre ve hatta amonyağa kadar parçalanabilir (75). İnsan ve gelişmiş maymunlar dışındaki tüm türlerde ürik asidi daha yüksek çözünürlüklü atık olan allantoin dönüşümüne engelleyen enzim urat oksidaz (ürikaz) bulunur (76). İnsanlarda kromozom 1 üzerinde bulunan urat oksidaz (ürikaz) geni iki non-sense mutasyon sonucunda etkisizdir. Ürik oksidaz aktivitesinin olmaması evrim basamağında geri adım olarak görülse de yüksek ürik asit konsantrasyonu veya azalan urat oksidaz aktivitesi insana önemli avantajlar sağlamaktadır (77). Pürin

nükleotidler tüm dokularda sentezlenip yıkılmalarına rağmen ürat, sadece karaciğer ve ince bağırsak gibi ksantin oksidazın bulunduğu dokularda sentezlenir.

Ürik asidin insan vücudundan bağırsak atılım (2/3) yolu idrarladır (78). Geri kalan 1/3'ü gastrointestinal sistemden elimine edilir. Ürik asit idrarda suya göre daha çok çözünür, bunun muhtemel sebebi üre, proteinler ve mukopolisakkaritlerin varlığıdır. İnsanlarda ürik asitin böbreklerden süzülmesini tanımlayan dört maddelik bir model mevcuttur. Bunlar:

- 1-Glomerüler filtrasyon
- 2-Tubuler geri emilim
- 3-Sekresyon
- 4-Postsekretuar geri emilim

Sarımsıkta insanda renal transport mekanizması özellikle glomerüler tubullerde lokalizedir. Glomerüllerden süzülen üratın yaklaşık %8-12'si idrarda ürik asit olarak atılır (en etkili ürikozürik ilaçlarla bile bu oran ancak %30-50'ye çıkarılabilir). Filtrasyon sonrası üratın %98-100'ü geri emilir. Bu geri emilen üratın yaklaşık yarısı proksimal tubule yeniden sekrete edilir ve sekrete edilen bu üratında yaklaşık %40'ı tekrar geri emilir (79).

Üratlar ürik asitin iyonize formları olup ekstrasellüler ve sinoviyal sıvıda en fazla bulunan formlarıdır; pH 7,4'te plazmada %98'i monosodyum ürat şeklinde serbest olarak dolaşır ve %5'ten azı da proteine bağlıdır (79).

Plazma 37 °C'de 6,8 mg/TL'lik monosodyum ürat konsantrasyonu ile dolgun haldedir. Daha yüksek konsantrasyonlarda, plazma aşırı doymu haldedir ve sürekli yüksek serum düzeylerinde bulunması yumurta

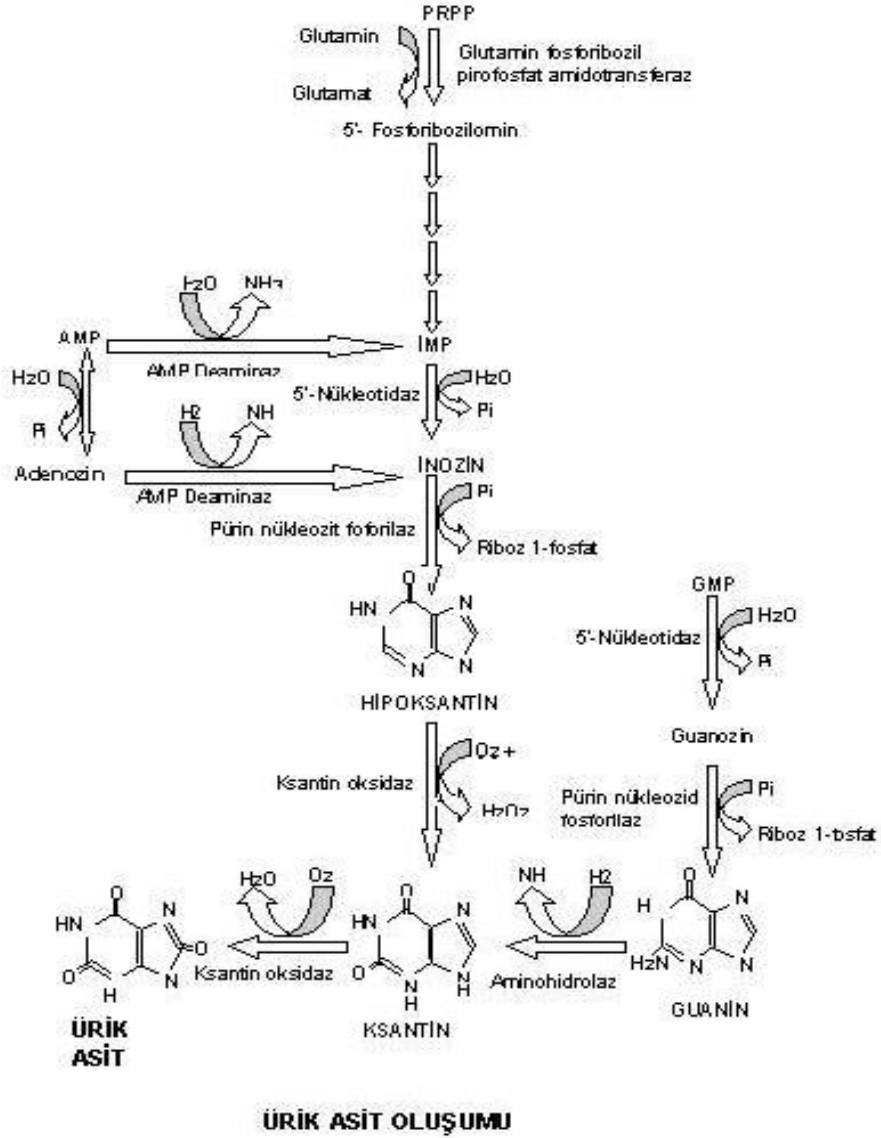
dokularda ürat kristalleri ekinde depolanmasına yol açar (80). Ancak bazen 80mg/dL gibi yüksek konsantrasyonlarda bile çökme meydana gelmez. Bunun muhtemel sebebi plazmada bulunan çözücü maddelerdir.

Birey için ürat konsantrasyonu, pürin metabolizması (hem endojen hem de eksojen) ile renal klirensin etkinli i kombine edilerek belirlenir. Pürin metabolizması günlük besinle oldu u kadar genetik faktörlerin hücre i levini düzenlemesiyle de ilgilidir.

Plazma seviyeleri ya ve cinsiyete ba lı olarak de i kenlik gösterir. Çocukların ço unda serum ürat seviyeleri 3,0-4,0 mg/dL arasında de i ir. Erkeklerde ergenlik sırasında artar ama kadınlarda menopoza kadar dü ük kalır. Bu cinsiyet farklılı ının nedeni tam olarak anla ılmamasına ra men kadınlarda artımı ürat atılımına ba lıdır. Eri kin erkeklerde ve premenopozal kadınlarda ortalama serum ürat seviyeleri sırasıyla 6,8-6,0 mg/dL'dir. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda erkeklerle e it düzeylere çıkar.

Plazma ürat seviyelerindeki bu farklılık renal fraksiyonel ekskresyon farklılı na dayanır, çünkü sa lıklı insanda üratın renal fraksiyonel ekskresyonu kadınlarda (%12) erkeklerden (%8) daha fazladır. Özellikle çocuklarda daha yüksektir (%15-30). Östrojenlerin ürat renal ekskresyonu üzerine etkisi ters yöndedir. Renal ürat klirensinde genetik farklılıkların da rolünün oldu u bilinmektedir (79).

Ürik asit sentezinde yer alan reaksiyonlar ematik olarak aşağıda gösterilmiştir:



ekil 3: Ürik asit oluşumu

Pürinlerin katabolizması ürik asit oluşmasına yol açan ortak bir arayoldan gerçekleşir. Nükleazlar, nükleotidleri nükleik asitlerden ayırır ve bunlar nükleotidazlar tarafından tekrar metabolize edilir. Adenin nükleotidlerinin metabolizması; inozin monofosfat ve adenozin üzerinden inozine çevrilmesini

kapsar. Adenozinin inozine deaminasyonu adenozin deaminaz tarafından kontrol edilir. Hipoksantin ksantine ve ksantin ürik aside çevrilmesi her iki a amada da ksantin oksidaz tarafından kontrol edilir (81).

2.2.1.1. Ürik asitin fazla yapımına ba lı hiperürisemi sebepleri:

-Pürin katabolizmasında artı :

Alkol

Sitotoksikler

Doku hipoksisi, iddetli egzersiz

Fruktoz intoleransı

Vitamin B12 eksikliği (pernisyöz anemi)

-Hücre dönü ümünde artı

Maligniteler

Hemolitik anemi

Psöriazis

Obezite

-Pürinden zengin gıda alımı

Sakatat (karaci er, böbrek, beyin)

Bazı balıklar (ançüez, ringa, sardalye)

Midye, ıstakoz

Ku etleri

Maya

-Konjenital enzim defektleri

PRPP (5-fosforibozil-1-pirofosfat sentetaz) aktivitesinde artı

HGPRT (hipoksantin –guanin fosforibozil transferaz) eksikliği

Glikoz -6-fosfataz eksikliği

2.2.1.2. Ürik asit atılımının azalmasına bağlı hiperürisemi

sebepleri:

-Böbrek hastalıkları

Hipertansif nefropati

Polikistik böbrek hastalığı

Kronik böbrek yetmezliği

Kurulan nefropatisi

-Alkol

- İlaçlar

Diüretikler

Düşük doz salisilatlar

Levodopa

Etambutol

-Hastalıklar

Dehidratasyon, açlık, laktik asidoz, ketoasidoz

Obezite

Hipotiroidi, hipertiroidi, diyabetes insipidus

Bartter's sendromu

Eklempsi

Sarkoidoz

Down sendromu

2.2.2. Serbest Radikaller:

Ürik asid, serbest radikalle reaksiyona giren ve radikal tutucu olarak görev yapan bir molekül scavenger olarak adlandırılır (82). Serbest radikaller yapıları, fiziksel ve kimyasal özellikleri, hücresel kaynakları, rol aldıkları tepkimeler ve etkileri ile çe itli klinik durumların patogenezinde rol oynarlar. Hücre membranındaki doymamı ya asitlerinden hidrojen atomunun uzakla ması ile ba layan lipid peroksidasyonu oksidan stresin en tipik göstergesidir (83).

Serbest radikaller, dı yörüngelerinde bir veya daha fazla e lenmemi elektron içeren ve ba ımsız olarak bulunabilen çok kısa ömürlü kimyasal türlerdir (84). Son derece reaktif bir yapıya sahip olan serbest radikaller, e lenmemi elektronlarını e lemek için di er moleküllerle hızla reaksiyona girerek daha kararlı yapıları olu turur (85). Oksijenin ya amsal öneminin yanında a ırı fazlalı ının doku hasarında potansiyel bir kaynak oldu u fikri 1780'lere dayanmaktadır. Oksijenin fazla miktarda oldu u zaman zararlı etkilerinin oldu u insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan deneylerle gösterilmi tir (86, 87). ki orbitalinde e lenmemi birer elektronu bulunan moleküler oksijene elektronların tek tek eklenmesiyle, bazıları serbest radikal özelli i ta ıyan reaktif oksijen türleri olu maktadır (84, 85). Memeli hücrelerinde aerobik metabolizma sırasında hücreler enerji üretirken moleküler oksijenin % 98'i suya indirgenir, kalanı oksijenaz yoluyla olu an oksidan ürünlere dönü ür (84, 85, 88). Reaktif oksijen türleri; serbest oksijen türleri ve nonradikal oksijen türevlerini içerir. Serbest radikallerden bir dismutasyon reaksiyonu ile nonradikal ürünler olu ur. Bu reaksiyon spontan

olarak veya Süperoksit Dismutaz (SOD) enziminin katalizi ile meydana gelir (84, 85). skemi-reperfüzyon hasarı, ateroskleroz, kanser, kronik enflamasyon gibi hastalıklar, obezite, stres, ya lılık, a ır egzersiz, sedanter ya am, anoreksi, kolestaz, malabsorbsiyon gibi besinsel antioksidanların alınmasını engelleyen ko ullar ve hayvansal proteinlerin fazla tüketilmesi, çok doymamı ya asitlerince zengin beslenme, a ırı alkol tüketimi, az sebze ve meyve yenmesi, a ırı demir ve bakır alınması gibi diyetsel faktörler, sigara dumanı, hava kirlili i, asbest, pestisit gibi di er kirleticiler ve radyasyon gibi çevresel faktörlerle adriamisın gibi anti kanser ilaçlar, asetaminofen, kokain gibi glutatyon tüketen ilaçlar organizmada serbest radikal olu umunu arttıırırlar (82, 88).

Serbest radikallerden etkilenebilecek ba lıca hücrenel komponentler arasında proteinler (enzimler ve kollajen), nörotransmitterler, nükleik asitler, DNA ve hücre membranlarının ba lıca bile enleri olan ya asitleri bulunmaktadır (89). Serbest radikal hasarına en hassas olanı lipitlerdir. Hücre membranları poliansatüre ya asitlerinden ve kolesterolden zengindir, kolaylıkla oksidan radikallerden etkilenirler (89). Ateroskleroz patogenezini aydınlatmaya yönelik çalı malarda reaktif oksijen türlerinin önemli yer tuttu u bildirilmektedir. Oksidan stresin en önemli etkilerinden biri lipit peroksidasyonlarına yol açmasıdır. Yapılan çalı malarda lipit peroksidasyon ürünlerinin düzeyi koroner arter hastalarında yüksek bulunmu tur (90, 91).

2.2.3. Lipid Peroksidasyonu

Hücre membranlarının oksijen radikallerine maruz kalması lipid peroksidasyon reaksiyonlarını uyarır. Peroksidasyona en duyarlı olanlar çok

doymamı ya asitleridir. Lipit peroksidasyonunu başlatan radikaller; süperoksit radikali, hidroksil radikali, peroksil radikali ve alkoksil radikalidir (92). Serbest radikal etkisi ile çok doymamı ya asidi zincirlerinden hidrojen atomunun uzaklaşması, bu ya asidi zincirinin radikal nitelik kazanmasına neden olmaktadır. Böylece oluşan lipid radikali dayanıksız bir yapıya sahip olduğundan bir dizi spontan de i ikli e u ramaktadır. Lipid radikalının moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu lipid peroksit radikali meydana gelmektedir. Bu lipid peroksit radikalleri de zar yapısındaki diğer çok doymamı ya asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumunu sağlamakta, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine dönüşmektedirler. Lipid peroksidasyonu lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşikleri ile etan, pentan gibi 29 uçucu gazlara dönüşmesi ile sona ermektedir. Bunlar da direkt olarak membran yapısına, indirekt olarak da hücre komponentlerine zarar verir (93).

2.2.4. Antioksidan Savunma

Normal metabolik reaksiyonlar sırasında serbest radikallerin endojen olarak ortaya çıkmaları nedeniyle tüm aerobik organizmalar doku hasarından korunmak için antioksidan savunma sistemleri geliştirmiştir. Antioksidanlar, okside edilebilir substrata oranla çok düşük konsantrasyonlarda bile substratın oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen maddelerdir. Fizyolojik koşullarda, organizmada oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Bu dengenin oksidanlar lehine değişmesi ile oksidatif stres olarak adlandırılan doku hasarı oluşmaktadır (86, 87).

Intrasellüler Antioksidanlar

SOD: Süperoksit dismutaz

Katalaz

Glutasyon peroksidaz

Sitokrom oksidaz

Membrandaki Antioksidanlar

E vitamini

β karoten

Koenzim Q

Ekstrasellüler Antioksidanlar

Transferin

Haptoglobulin

Albumin

Seruloplazmin

Bilirubin

Mukus

Glukoz

Askorbik asit

Eritrosit

Ürik Asit (94).

2.2.5. Antioksidan Olarak Ürik Asit

Ürik asidin antioksidan olarak fonksiyonuna bakmadan önce vasküler hasar ve aterosklerozda önemli rol oynayan endotel fonksiyonlarını bilmek gerekir. Normal endotel bütün damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını

kaplayan ince bir skuamoz epitel tabakasıdır. Vazodilatatör ve vasokonstriktör substratların yapımında etkili olarak vasküler homeostazın sağlanmasında temel rol oynayan en küçük endokrin organdır (95). Endotel hücreleri aslında ciddi endokrin fonksiyonları olan özelle mi bir grup hücredir. Görevleri arasında unlar sayılabilir; damar duvarında ba ta düz kas hücreleri olmak üzere birtakım hücreleri korur, düz kas hücrelerinin büyümesini modüle eder, pıhtılaşmayı önlemek için non trombojenik bir yüzey oluşturur, çeşitli hormon ve vazodilatör maddeleri salgılar. Ayrıca lipid oksidasyonunda rol oynaması gibi metabolik aktivitesi de vardır. Kısacası normal bir endotel ateroskleroza karşı koruyucu özellikler taşıırken hasarlanmı endotelin ateroskleroz gelişimi için ilk adım olduğunu düşünülmektedir (96).

Endotel hücrelerinden salgılanan birçok vazodilatatör madde içerisinde en önemlilerinden biri nitrik oksittir (NO). Vazokonstriktörlerden de anjiyotensin ve endotelin bilinen en güçlüleridir. Bu ve bunun gibi birçok mediyatör sayesinde hemostaz ve tromboz dengeli bir şekilde tutulur ve aterosklerozdan korunulur (96). Normal arterlerde bazal NO sayesinde oluşan vazodilatasyon, antiagregasyon ve antitrombotik etkilerle normal yaşam sürdürülürken hasarlanmı endotel varlığında uyumsuz vazokonstriksiyon ve beraberinde proinflamatuar, protrombotik ve prooksidan durum oluşmaktadır. Neticede aterosklerotik plak gelişimi için zemin hazırlanmaktadır (96). Damar duvarında süperoksit anyonu ve NO miktarının dengede olması durumuna redoks hali denir ki bu, normal bir oksidatif metabolizmanın sonucudur.

Yapılan çalışmalar NO ile süperoksit anyon ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türevleri arasında homeostatik bir denge olduğunu göstermiştir

ve bu, normal endotelial fonksiyonun devamı için önemlidir. Ancak oksidatif stres arttı ında daha fazla süperoksit anyonu olu maktadı ve NO miktarı azalmaktadır. Bu durum adezyon moleküllerinin ekspresyonuna, lökosit adezyonunun indüklenmesine ve nihayetinde inflamatuvar sürecin ve dolayısıyla aterosklerozun başlamasına neden olmaktadır (97).

Ürik asit, antioksidan özelliklere sahiptir ve insan serumundaki serbest radikallerin % 60'ının temizlenmesinden sorumludur (98). Ürik asit etkin bir hücre dışı radikal tutucudur (99). Ürik asit aynı zamanda endotele granülosit yapışmasını ve peroksit ve süperoksit serbest radikallerinin serbestleşmesini uyarır. Bu yüzden lökosit aktivasyonu ile endotel üzerine zararlı etkileri olabilir, ilginç olarak yüksek serum ürik asit düzeyleri ile dolaşımdaki inflamatuvar markırlar arasında yakın bir ilişki gözlemlenmiştir (100). Antioksidanlar belirli durumlarda prooksidan olabilmektedir (101). Ürik asitin aterosklerotik sürecin erken safhalarında bir antioksidan gibi davranması ve plazma antioksidan kapasitesinin en güçlü belirleyicisi olduğu bilinmektedir (102). Bununla birlikte aterosklerotik sürecin geç dönemlerinde serum ürik asit seviyeleri kadınlarda 6 mg/dl, erkeklerde 6,5-7,0 mg/dl üstüne çıkmıştı ında bu antioksidan durum paradoksal bir şekilde prooksidan bir hale dönmektedir. Bu paradoksal durum hastalık sürecinin safhası, doku ve substrat lokalizasyonu, asidite, oksidan çevre, diğer lokal antioksidanların azalması, oksidan madde ve enzimlerin ortama salınma ve ortamda bulunma durumu gibi birçok çevresel faktöre bağlı gözükmektedir (103). Son zamanlarda Hink ve arkadaşları ürik asidin; ekstrasellüler bir enzim olan ve endotelial ve vasküler fonksiyonun korunmasında rol oynayan süperoksit dismutaz (SOD)

enziminin degradasyonunu önledi ini ortaya koymu lardır (104). Serbest radikallere kar ı ilk savunma süperoksit dismutaz enzimi ile gerçekleşir. Süperoksit dismutaz enzimi ekstrasellüler bir enzim olup süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönü türmektedir (105). Süperoksit dismutazla süperoksit radikalinin metabolize edilmesi, NO düzeylerinin ve endotel fonksiyonunun korunmasına yardım eder (106).

Endotel, potent bir vazodilatatör olan nitrik oksidin sentez ve salınımını uyararak normal vasküler tonusun sa lanmasında çok önemli bir rol oynar (107). A ırı miktardaki serbest oksijen radikalleri, nitrik oksidin sentezini bozarak ve yıkımını arttırarak endotelyal disfonksiyonu meydana getirebilir (108). Peroksinitrit, süperoksit anyonun nitrik oksit ile reaksiyonu sonucu olu an, hücrelere proteinlerin tirozin artıklarını nitrozille tirerek hasara u ratan toksik üründür (109). Ürik asit peroksinitrit ile birle erek NO olu turur, bu da vasodilatasyonu ve peroksinitritin potansiyel fazla oksidatif hasarının azaltılmasını kontrol eder (110). Böylece ürik asidin oksidatif strese kar ı koruyucu olması beklenir (111). Oksidatif stresin, doku hasarına yol açtı ı ve kanser, diyabet ve ateroskleroz gibi patolojik durumlarda komplikasyonların geli mesinde etken oldu u gösterilmi tir.

Ürik asit artan oksidatif stresin bir göstergesi olabilir. Ksantin oksidaz pürinlerin ürik aside yıkımında önemli bir enzimdir ve süperoksit radikallerinin önemli bir kayna ı olarak gösterilmi tir (112).

Hiperürisemi ve gut; obesite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve aterosklerozla birlikte bulunur. Obesite, renal urat klirensini azaltırken ürik asit yapımını arttırır. Hipertrigliseridemi olan hastaların %80'i hiperürisemiktir.

Hipertansif popülasyonda tedavi edilmemi hastaların % 22-38'inde hiperürisemi vardır. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda renal urat klirensinin dü ük oldu u tespit edilmi tir (113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 07.06.2010 Tarihinde 2010/0028 Numarası ile yazılı onay alınmıştır.

3.2. Çalışma Grubunun Seçimi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine 2010- 2011 yılları arasında çeşitli şikayetlerle başvurmuş ve batin ultrasonografi tetkiklerinde farklı derecelerde yağlı karaciğer hastalığı tespit edilen kişilerden 50 (22 erkek, 28 kadın) tanesi hasta olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak aynı polikliniklere çeşitli şikayetlerle başvurmuş tetkiklerinde yağlanma saptanmamış olan 50 birey alındı.

Çalışmaya alınması planlanan hastaların dışlanma kriterleri:

1. 18 yaşından küçük ya da 70 yaşından büyük olan vakalar,
2. Haftalık alkol tüketimi >40 gr olan vakalar,
3. Diyabet öyküsü olan ya da yeni diyabet tanısı alan vakalar,
4. Serolojik ve histopatolojik inceleme sonucu akut ya da kronik viral hepatit olduğu belirlenen vakalar,
5. Herediter hastalığı olan vakalar (Wilson hastalığı, hemokromatozis, 1-antitripsin eksikliği),
6. Otoimmün hepatit veya primer biliver siroz serolojisi pozitif olan vakalar,
7. Herhangi bir nedenle ilaç kullanan vakalar,

8. Akut veya kronik hastalığı, geçirilmiş jejunioileal bypass veya ince barsak rezeksiyonu, malign hastalığı, sigara kullanım hikayesi olan vakalar,

9. Total parenteral nutrisyon ve gebelik hikayesi olan vakalar çalışmaya kapsamı dışında bırakıldı.

3.3. Antropometrik Ölçümler, Örneklerin Toplanması, Laboratuvar Analiz Yöntemleri

Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı; vakalar cinsiyet, yaş, hipertansiyon anamnezi açısından sorgulandı. Boy, kilo, bel çevresi ölçülerek $\text{BMI} = \frac{\text{Kilo (kg)}}{\text{Boy}^2 (\text{m}^2)}$ formülü ile beden kitle indeksleri hesaplandı. BK 30 ve üstü olan olgular obez olarak değerlendirildi. Alkol alımını belirlemek için hasta ve yakınlarından ayrıntılı bilgi alındı. Haftada 40 gram etanolden fazla içen hastalar dikkat alındı.

NAYKH tanısı için görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi kullanıldı ve çalışmanın amacından ve laboratuvar verilerinden bilgisi olmayan bir radyolog tarafından yapıldı. Karaciğer yağlanması 1-3 arasında derecelendirildi. Buna göre:

- Grade 1: Hafif derecede steatoz,
- Grade 2: Orta derecede steatoz,
- Grade 3: İleri derecede steatoz olarak değerlendirildi.

Çalışmanın laboratuvar ölçümleri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, ultrasonografik değerlendirilmeyse Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Hastaların bel çevreleri (cm), aç iken 12. kosta alt sınırı ile iliak krest arasında kalan mesafenin tam ortasından yere paralel olarak ölçüldü. Hastaların kan

basınçları 20 dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda sağ koldan ideal bir sifingomanometre ile ölçüldü. Kan basıncı ölçümlerinde, Amerikan Hipertansiyon Cemiyeti'nin önerilerine uyuldu. On iki saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde; açlık kan şekeri (AK), total kolesterol, trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), açlık serum insülini ve ürik asit düzeyleri de erlerine bakıldı. Olympus AU 600 oto analizör cihazında Olympus kitleri ile çalışıldı. LDL düzeyi ise Friedewald formülü [$LDL = \text{Total kolesterol} - (VLDL + HDL)$; $VLDL = TG/5$] ile hesaplandı. İnsülin direnci belirlemek için HOMA-IR formülü kullanıldı. Homeostasis model (HOMA) insülin direnci indeksi (HOMA-IR), şu formüle göre hesaplandı: açlık kan şekeri (mmol/l) X açlık insülini ($\mu\text{IU/L}$)/22,5 (114).

3.4. Statistikselsel Yöntem

Statistikselsel değerlendirme, Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 15 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistikselsel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Tek örneklem Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. NAYKH grubu ile kontrol grubunun yaş, biyokimyasal parametreleri, kalça çevresi, bel çevresi, VK, kan basıncı ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Ultrasonografik karaciğer yağlılık derecesine göre serum ürik asit değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Nitelikselsel değişkenlerin (cinsiyet vs.) karşılaştırılmasında Ki-kare kullanıldı. Analiz sonuçları; nitelikselsel değişkenler için yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ($\text{Ort} \pm \text{SS}$) olarak ifade edildi. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistikselsel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalı maya 50 NAYKH vakası ve 50 ya lı karaci er hastalı ı olmayan kontrol vakası ile birlikte toplam 100 olgu dahil edilmi tir.

4.1. Grupların Demografik, Biyokimyasal ve Vücut Kitle ndeksleri:

NAYKH grubunun ya ortalaması 45.64 ± 8.39 yıl, kontrol grubunun ya ortalaması 37.04 ± 15.03 yıl olup, her iki grupta 22 erkek ve 28 kadın hastadan olu maktadıdır.

Vücut kitle indeksi, NAYKH grubunda 25.86 ± 1.57 ve kontrol grubunda 24.30 ± 2.95 olarak saptanmış olup VK açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış tır (Tablo 6).

Her iki grup arasında kalça çevresi, diyastolik kan basıncı de erleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış tır (Tablo 6).

Bel çevresi, NAYKH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.014$).

Her iki grup arasında total kolesterol, LDL, trigliserit, açlık kan şekeri, sistolik kan basıncı ve HOMA-IR de erleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 6).

HDL seviyesi NAYKH grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük saptanmış tır ($p=0.047$).

4.2. Gruplar Arası Serum Ürik Asit Seviyesi Arasındaki İlişki:

NAYKH grubunda serum ürik asit seviyesi ortalaması 5.28 ± 1.15 mg/dl olarak bulunurken, kontrol grubunda 4.16 ± 0.82 mg/dl olarak bulunmuştur.

Serum ürik asit seviyesi ortalaması açısından NAYKH grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (p<0.001) (Tablo 6).

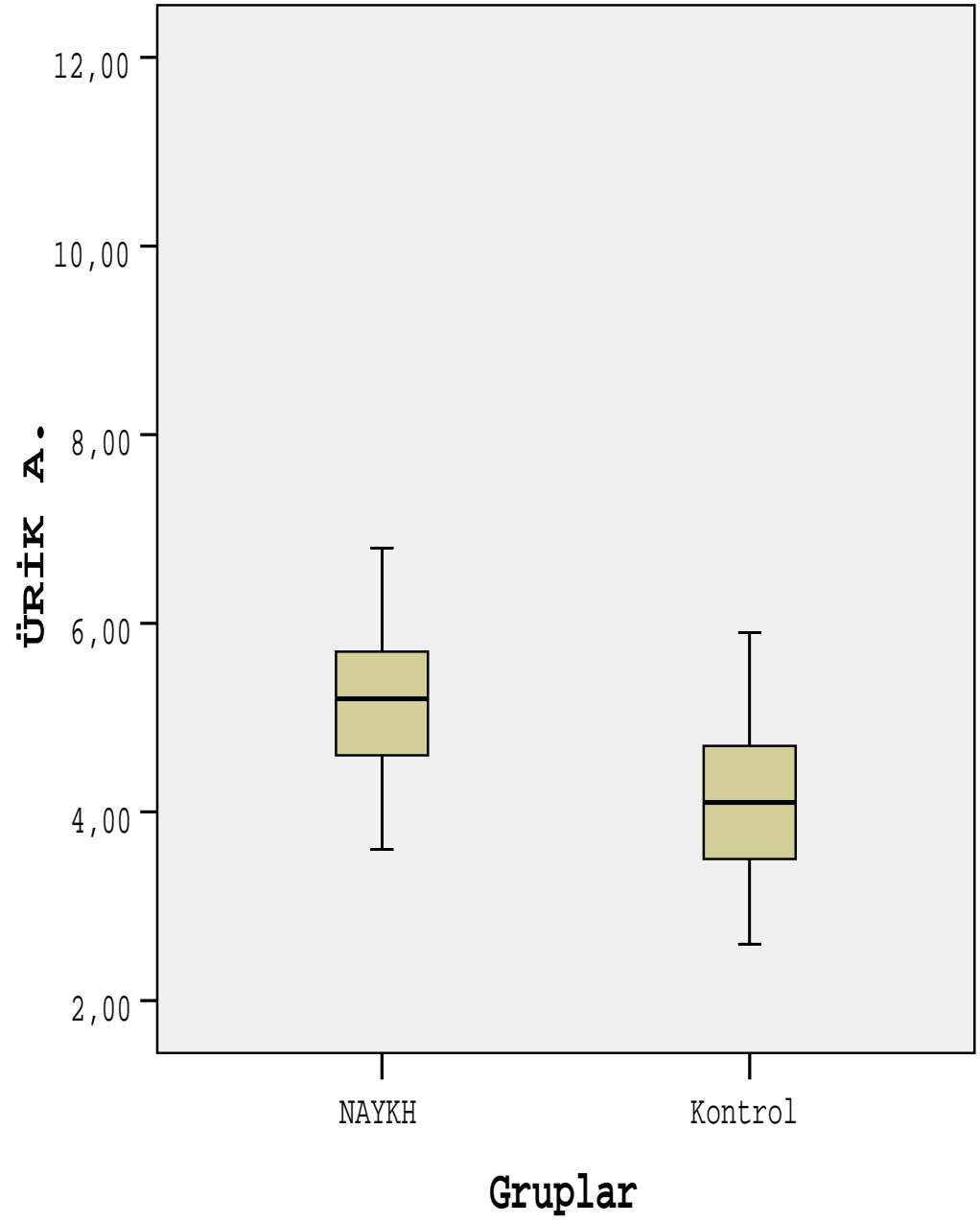
Tablo 6: Grupların Demografik, Biyokimyasal ve Vücut Kitle İndeksleri

		NAYKH	Kontrol	p
		Ort±SD	Ort±SD	
N		50	50	
Ya (yıl)		45.64±8.39	37.04±15.03	0.001*
Cinsiyet	Erkek	22 (%44)	22 (%44)	1**
	Kadın	28 (%56)	28 (%56)	
VK (kg/m²)		25.86±1.57	24.30±2.95	0.001*
Bel Ç. (cm)		87.80±5.73	74.60±6.77	<0.001*
Kalça Ç. (cm)		98.16±4.73	99.12±5.94	0.374*
Sistolik KB (mmHg)		124.80±19.46	114.20±19.19	<0.001*
Diyastolik KB (mmHg)		74.40±6.44	72.80±7.57	0.258*
AK (mg/dl)		99.86±6.44	89.04±6.82	<0.001*
T.Kol. (mg/dl)		202.8±54.6	188.8±44.9	<0.001*
TG (mg/dl)		159.8±33.9	94.4±43.6	<0.001*
LDL (mg/dl)		111.4±28.3	102.4±24.3	<0.001*
HDL (mg/dl)		47.5±10.5	52.4±13.6	0.047*
Serum Ürik A. (mg/dl)		5.28±1.15	4.16±0.82	<0.001*
HOMA-IR(%)		2.72±1.86	1.26±0.55	<0.001*

* :Student t testi

** : Ki-kare testi

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, VK : Vücut kitle indeksi, Bel Ç. Bel çevresi, Kalça Ç: Kalça çevresi, AK : Açlık kan şekeri, T.Kol.: Total kolesterol, TG: Trigliserit, KB: Kan basıncı.



ekil 4. NAYKH ile kontrol grubu arasında serum ürik asit seviyeleri arasındaki ili ki

4.3. Serum Ürik Asit Seviyesi ile Ultrasonografik Olarak Karaci er Ya lanma Derecesi Arasındaki li ki:

NAYKH olguları, karaci er ya lanması açısından USG ile de erlendirilmi olup ultrasonografik olarak gradeleme yapılmı tır. Toplam 24 vaka grade 1, 24 vaka grade 2 ve 2 vaka da grade 3 ya lı karaci er olarak saptanmı tır. USG ile belirlenen karaci er ya lanma derecesi ile serum ürik asit seviyeleri ve HOMA-IR de erleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmu tur ($p<0.001$) (Tablo 7). Ultrasonografik karaci er ya lanma derecesi ile bel çevresi, kalça çevresi, VK , AK , serum lipid parametreleri ve arteriyel kan basıncı de erleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamı tır (Tablo 7).

Tablo 7: Ultrasonografik Karaciğer Yağlanma Derecesi ile Parametreler Arasındaki İlişki

	Grade 1 Ort±SD	Grade 2 Ort±SD	Grade 3 Ort±SD	p*
N	24	24	2	
Serum Ürik A. (mg/dl)	5.5±1.5	5.7±1.2	6.3±1.3	<0.001
Bel Ç. (cm)	87.33±6.87	88.08±4.65	90±2.82	0.730
Kalça Ç. (cm)	97.87±5.39	98.45±4.25	98±2.82	0.978
VK (kg/m²)	25.4±1.9	26.3±0.8	25±2.4	0.421
Sistolik KB (mmHg)	118.3±7.0	118.7±7.97	125±7.0	0.483
Diastolik KB (mmHg)	75.4±6.5	73.3±6.3	75±7.0	0.442
T.Kol. (mg/dl)	170±26.2	174.2±23.9	188.5±4.94	0.643
TG (mg/dl)	117.33±37.7	143.58±29.4	123.5±19.0	0.255
LDL (mg/dl)	99.1±22.6	107±22.4	111.5±16.2	0.584
HDL (mg/dl)	47±10.8	47.5±10.4	52.5±14.8	0.906
AK (mg/dl)	89.7±6.0	89.5±6.99	95±2.82	0.449
HOMA-IR(%)	1.02±0.67	2.43±1.35	3.59±2.84	<0.001

* : Kruskal-Wallis

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, VK : Vücut kitle indeksi, Bel Ç.: Bel çevresi, Kalça Ç.: Kalça çevresi, AK : Açlık kan şekeri, T.Kol.: Total kolesterol, TG: Trigliserit, KB: Kan basıncı

4.4. NAYKH grubunda Serum Ürik Asit Seviyesi ile Serum Lipid Düzeyleri, AK ve Vücut Ölçüm Parametreleri Arasındaki İlişki:

NAYKH grubunda; serum ürik asit seviyesi ile AK ($r=-0.066$, $p=0.648$), total kolesterol ($r=-0.043$, $p=0.764$), LDL ($r=-0.166$, $p=0.249$), HDL ($r=-0.162$, $p=0.261$), trigliserit ($r=0.212$, $p=0.139$) düzeyleri, ya ($r=0.028$, $p=0.844$), bel çevresi ($r=0.075$, $p=0.603$) ve kalça çevresi ($r=0.086$, $p=0.551$) ölçümleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Serum ürik asit seviyesi ile HOMA-IR deeri arasında NAYKH grubunda pozitif korelasyon saptandı ($r=0.32$, $p<0.01$), kontrol grubunda ise serum ürik asit ile HOMA-IR deeri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır ($r=0.135$, $p=0.272$) (Tablo 8).

Tablo 8: Serum Ürik Asit Seviyesi ile HOMA-IR Arasındaki İlişki

	HOMA-IR			
	NAYKH grubunda		Kontrol grubunda	
Ürik asit	$r=0.32$	$p<0.01$	$r=0.135$	$p=0.272$

5. TARTI MA VE SONUÇ

Bu çalı mada, serum ürik asit düzeyleri ile NAYKH ve insülin rezistansı arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca serum ürik asit düzeyleri ile hepatik steatozun derecesi arasında da anlamlı korelasyon saptadık.

NAYKH olan hastaların ço unda insülin rezistansının da olması SÜA düzeyi ve NAYKH arasındaki olası açıklamaların biridir. Son çalı malar göstermi tir ki insülin rezistansı sadece ürik asit sentezi artı ı ile de il ayrıca ürik asit atılımında da azalma ile birlikte dir (115, 116, 117). Ürik asit metabolizması üzerine insülin rezistansının bu etkisi NAYKH olan hastalarda artmı SÜA düzeylerini kısmen açıklayabilir.

Lee ve arkadaş ları 2010 yılında yaptıkları çalı mada ultrasonografik olarak saptadıkları hepatik steatozun derecesi ile serum ürik asit konsantrasyonları arasında anlamlı ili ki saptamı lardır (118). Çalı mamızda biz de benzer sonuçlar bulduk.

Çok sayıda çalı mada metabolik sendromun önemli bile enlerinden insülin rezistansı ile SÜA konsantrasyonları arasında anlamlı ili ki oldu u bildirilmi tir (119, 120). Bizim çalı mamızda da NAYKH grubunda SÜA de erleri ile insülin rezistansı arasında pozitif korelasyon saptandı.

Metabolik sendrom ve NAYKH ile santral obezitenin göstergesi olan bel çevresi, vücut kitle indeksinden daha sıkı ili kili gibi görünmektedir (121). Bizim çalı mamızda ise hem VK hemde bel çevresi NAYKH grubunda

kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak SÜA de erleri ile anlamlı korelasyon saptanmadı.

Yakın zamanda yapılan çalı malarda; multivariete logistic regresyon analizinde SÜA konsantrasyonları ve NAYKH varlı ı arasında ba ımsız ili ki bildirilmi tir (118, 122). Bizim sonuçlarımız da bu bulgular ile uyumlu idi, ek olarak NAYKH olan grupta SÜA konsantrasyonları ile insülin rezistansı arasında da pozitif korelasyon saptandı.

Çalı mamızın bazı sınırlamaları da vardır. Birincisi, hasta ve kontrol grubu sayısının azlı ı ve tek merkeze ba vuran ki ilerden olu ması nedeni ile genel popülasyon sonuçlarını yansıtmayabilir. kincisi, NAYKH karaci er biyopsisi ile do rulanmamı tir. Ancak biyopsi invazivdir, sadece ya lı karaci er varlı ını göstermede standart de ildir. Ultrasonografi ise non-invaziv, kolay ula ılabilir, ya lı karaci eri kalitatif gösterebilen, spesifitesi %94, sensitivitesi ise %84 olan bir yöntemdir.

Sonuç olarak, artmı SÜA konsantrasyonları NAYKH ve insülin rezistansı varlı ını görmede önemli bir parametre olabilir. Ürik asitin NAYKH patofizyolojisindeki rolünü anlamak için daha geni olgu katılımlı ve çok merkezli çalı malara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006; 55(10): 1293-301.
2. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Ryu SH, Keum DG. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69(8): 928-33.
3. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 734-43.
4. 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): 1117-24.
5. entürk O. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH). *Folia* 2004; 4: 12-20.
6. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome. *Hepatology* 2003; 37(4): 917-23.
7. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH

and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35(2): 373-9.

8. Hui JM, Farrell GC. Clear messages from sonographic shadows? Links between metabolic disorders and liver disease, and what to do about them. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(10): 1115-7.

9. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars In Liver Disease* 2001;21(1):17-26

10. Arthur J, McCullough. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *Journal Of Clinical Gastroenterology* 2002;34(3):255-262

11. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a populationbased cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.

12. Harrison SA, Bisceglie AMD. Anvanced in understanding and treatment of fatty liver disease. *Drugs* 2003;63(22):2379-2394

13. Alba ML, Lindor K. Review article: non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics* 2003;17:977-986

14. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002;35(4):746-752

15. Brunt EM, Elizabeth M. Nonalcoholic steatohepatit: Definition and pathology. *Seminars In Liver Disease* 2001;21:3-16

16. AGA technical review on nonalcololic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725

- 17.** Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S. The relative contribution of iron burden, HFE mutations and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:179-187
- 18.** de Oliveira CP, de Mello ES, Alves VA, et al. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severeobesity. *Ann Hepatol* 2007; 6: 255-61
- 19.** Amarapurkar D, Prafull K, Patel N, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol* 2007; 6: 161-3
- 20.** Diehl AM, Goodman Z, Ihsak KG. Alcohol like liver disease in nonalcolics. A clinical and histological comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1998;95:1056-60
- 21.** Powell EE, Cooksley W.G.E, Hanseen R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis. A follow up study of forty two patients follwed for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74
- 22.** Bahçecio lu H, entürk H, Mert A, Ba aran G. Karaci er ya lanması 100 olgu. stanbul Üniversitesi Cerrahpa a Tıp Fakültesi ç Hastalıkları, Kardiyoloji, Patoloji bilim dalları. *Türk Gastroenteroloji Dergisi*. 1996
- 23.** James OFW. Diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis. In Leuschner U,James OFW, Dancygier H (eds.) *Steatohepatitis (NASH and ASH)*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 34-39
- 24.** Chitturi S, Farrel GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2001;21:27-41

- 25.** Wanles IR, Bargman JM, Oreopoulos DG et al. Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insulin delivery: a clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity, *Mod Pathol* 1989;2:69-77
- 26.** Esteban Mezey. Clinical features and management of alcoholic liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. n: Zakim D, Boyer TD, Editors. *Hepatology. A textbook of Liver Disease. Volume 1. 4. Ed. Philadelphia. Saunders* 2003;923-938 62
- 27.** Knober H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver -an addictional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *Q JM* 1999;92:73-9
- 28.** Farrel GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006 Feb;43(2Suppl 1):99-112
- 29.** Carl M Oneta, Jean François Dujour. Nonalcoholic fatty liver disease: treatments options based on pathogenetic considerations. *Swiss med WKYL* 2002;132:493-505
- 30.** Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Companser between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic steatohepatitis. *AM J Gastroenterology* 1987;82:650-4
- 31.** Heiner Wedemeyer, MD, Michael P. Manns, MD. Fatty liver disease-It's more alcohol and obesity. 38 th Annual Meeting of the European Association for the study of the liver, July 3-6, 2003, Geneva, Switzerland.
- 32.** Prof. Dr. Gürbüz Gümü di , Doç. Dr. Ali Kokuluda . Ege dahili tıp günleri özet kitabı. Prof. Dr Yücel Batur. *Ya lı karaci er* 2002:47-72

- 33.** Seki K, Minami Y, Nishikawa M et al. Nonalcoholic steatohepatitis induced by massive doses of synthetic estrogen. *Gastroenterol Jpn* 1983;18:197-203
- 34.** S.D.H. Malnick, M. Beergabel and H. Khobler. Nonalcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *Q J Med* 2003;96:699-709
- 35.** C D J Evans, K A Oien, R N M MacSween, P R Mills. Nonalcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury. *J Clin Pathol* 2002;55:689-92
- 36.** Andersen T, Gluud C, Franzmann MB et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-229
- 37.** Neuschwander-Tetri BA EM, Wehmelr KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-1763
- 38.** Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-1467
- 39.** Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384
- 40.** Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probucof in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A double blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003;38:414-8

- 41.** Brent A, Neuschwander-Tetri and Stephen H Caldwell. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-19
- 42.** Schalm SW, von Hoek B. Treatment of steatohepatitis. Role of ursodeoxycholic acid in Steatohepatitis (NASH and ASH), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001,185-187
- 43.** Guma C, Viola L, Thome M et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997;26:387A(No: 1036)
- 44.** Gulbahar O, Karasu ZA, Erson G, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000;118:A1444
- 45.** Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RTL. Nonalcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000;173:476-479
- 46.** Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122: 1649-1657.
- 47.** Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2004; 24: 3-20.
- 48.** Goren B, Fen T. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25:841-850.
- 49.** Barker KB, Palekar NA, Bowers SP. Nonalcoholic steatohepatitis: the effects of Roux-en-Y gastric by-pass surgery. *American Journal Of Gastroenterology* 2006; 101: 368-373.

- 50.** Shaffer EA. Nonalcoholic steatohepatitis: More than just being fat. *The Canadian Journal of Gastroenterology* 2002; 16(5): 303-307.
- 51.** Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346(16): 1221-1231.
- 52.** Lee JH, Rhee PL, Lee JK, et al. Role of hyperinsulinaemia and glucose intolerance in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver in patients with normal body weight. *Korean J Intern Med.* 1998;13:12–14.
- 53.** Marchesini G, Brizi M, Bianchi G. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999; 107: 450-455.
- 54.** Anna Mae Diehl. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 1999; 19(2): 221-229.
- 55.** Rao SM, Reddy JN. Peroxisomal b-oxidation and steatohepatitis. *Sem in liver dis* 2001; 1:43-45.
- 56.** Peysare D, Berson A, Fromentry B. Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in liver disease* 2001; 21: 57-69.
- 57.** Yakaryilmaz F, Guliter S, Ozenirler S, Erdem O, Akyol G. Vitamin E treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A six-month, open-label study of sixteen patients. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental* 2004; 65(3):266-77.
- 58.** Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalance of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology.* 2000 Oct;32(4 Pt 1):689-92

- 59.** Tomiaga G, Kurata JH et al. Prevalance of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity; an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9
- 60.** Franzese A, Vajro P et al. Liver involvement in obese children. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-32
- 61.** Druseja A, Nanda M, Das A, Das R, Bhansali A, Chawla Y. Prevalance of obesity, diabetes mellitus and hyperlipidaemia in patients with cryptogenic liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol*. 2004 Jan-Mar;25(1):15-7
- 62.** Plombo JD, Schnore F, Bistran BR, Bucharan LM, Blackburn GL. Improvement of liver function tests by administration of L-Carnitine to a canitine deficient patient receiving home parenteral nutrition: A case report. *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:88-92 64
- 63.** Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y et al. Clinical characteristics of patients with cryptogenic liver cirrhosis in Okinawa, Japan. *Hepatogastroenterology*. 2003 Nov-Dec;50(54):2005-8
- 64.** Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA*. 2003 Jun 11;289(22):3000-4
- 65.** Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-98
- 66.** Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G et al. Prospective evaluation of un-explained chronic liver transaminase abnormalities in asytmomatic and sytmomatic patients. *AM J Gastroenterol* 1999;94:3010-14
- 67.** James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis(NASH): A disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998;29:495-501 65

- 68.** Amarapurkar D, Das HS. Chronic liver disease in diabetes mellitus. *Trop Gastroenterol.* 2002 Jan-Mar;23(1):3-5
- 69.** The Chinese University of Hong Kong. Fatty liver disease closely inter-related with diabetes mellitus.2006
- 70.** Okolicsanyi L., Groppo M. , Treatment of primary sclerosing cholangitis with low-dose ursodeoxycholic acid: results of a retrospective Italian multicentre survey *Digestive and Liver Disease* Volume 35, Issue 5, May 2003, Pages 325-331
- 71.** Santos V.N., Lanzoni V.P, Szejnfeld J., Shigueoka D., and Parise E.R. 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*, June 2003, Volume 36(6) 723-729
- 72.** Jeffrey D. Browning and Jay D. Horton Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury *J Clin Invest.* 2004;114(2):147–152.
- 73.** Does Long-Term Home Parenteral Nutrition in Adult Patients Cause Chronic Liver Disease *JPEN J Parenter Enteral Nutr* January 1985 9: 11-17,
- 74.** Eslami L., Merat S., Nasser-Moghaddam S. Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Systematic Review
- 75.** Dantzler W.H.: Comparative Aspects of Renal Urate Transport. *Kidney Int* 1996 Jun; 49(6) :1549-1551.57
- 76.** Yeldandi A.V., Patel Y.D., Liao M., Kao F.T., Rao M.S., Reddy J.K., Le Beau M.M.: Localization of the human urate oxidase gene (UOX) to 1p22. *Cytogenet Cell Genet* 1992; 61:121–122.

- 77.** Wu X., Muzny D.M., Lee C.C., Casker C.T.: Two independent mutational events in the loss of urate oxidase. *J Mol Evol* 1992; 34:78–84.
- 78.** Wright P.A.: Nitrogen excretion: Three end products, many physiological roles. *The Journal of Experimental Bio.* 1995;198: 273-281.
- 79.** Roch-Ramel F., Guisan B.: Renal transport of urate in humans . *News Physiol Sci* 1999; 14 : 80-84.
- 80.** Emmerson B.T.: The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445-51.
- 81.** Beacker B.E.: Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993; 14 (6):615-631.
- 82.** Freeman B.A., Crapo J.D.: Biology of disease, free radicals and tissue injury. *Lab nv* 1982; 47(5):412.
- 83.** Halliwell B., Chirico S.: Lipid Peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *Am J Chin Nutr* 1993;57: 715-725.
- 84.** Cheesman K.H., Slater T.F.: An intraduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin* 1993;49(3):481-493.
- 85.** Reiter R.J.: Oxidative processes and antioxidative defence mechanisms in the aging brain. *The Faseb Journal* 1995; 9:526-553.
- 86.** McCord J.M.: Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993;26:351-357.
- 87.** Cadenas E.:Mechanisms of antioxidant action. NATO Advanced Course on Free Radicals, Oxidative Stress and Antioxidants. Pathological and Physiological Significance, Antalya, Turkey, 24 Mayıs-4 Haziran 1997: 6. 58

- 88.** Cross C.E., Halliwell B., Borish ET.: Oxygen radicals and human disease. Ann. nt. Med. 1987; 107,526-545.
- 89.** Davies K.J.: An intracellüler proteolytic systems may functionas secondary antioxidant defences:an hypothesis. Free Radical Biology Medicine 1986; 2:155-173.
- 90.** Sönmez H., Domaniç N. ve ark.: Koroner arter hastalıklarında plazma karnitin ve lipid peroksidasyon düzeylerinin eritrosit glutatyon düzeyleriyle kar ıla tırılması. stanbul Tıp Fakültesi 14. Kurultay der. 26:147, 1998.
- 91.** Zengin E., Domaniç N.: Koroner arter hastalıklarında antioksidan olarak SOD, GPX ve GSH düzeylerinin tıkalı damar sayısına göre incelenmesi. stanbul Tıp Fakültesi 14. Kurultay der. 27:147, 1998.
- 92.** Aruoma O., Halliwell B., Loughton MJ. Et al.: The mechanism of initiation of lipid peroxidation. Evidence against a requirement for iron complex. Biochem J 1989; 258:617- 620.
- 93.** Wrorow V.R., Winyard P.G., Morris C.J., Blake D.R.: Free radicals in inflamation second messengers of tissue destructions. British Medical Bulletin 1993;49(3):506-522.
- 94.** Skinner K.A., White C.R., Patel R., Tan S., Barnes S., Kirk M., Darley-Usmar V., Parks D.A.: Nitrosation of uric acid by peroxynitrite. Formation of a vasoactive nitric oxide donor. J Biol Chem 1998; 273: 24491–97
- 95.** Vane JR., Anggard EE., Botting RM.: Regulatory functions on the vascular endothelium. N Eng J Med 1990;323:27-36.

- 96.** Enrique Caballero MD, Howard R. Horn MD.: Diabetes and macrovascular disease: risk factor management, CME activity, www.medscape.com.
- 97.** Dzau V.J.: Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. *Hypertension* 2001;37:1047.
- 98.** Maxwell SR, Thomason H, Sandler D., LeGuen C., Baxter MA, Thorpe GH., Jones AF., Barnett AH.:Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and noninsulin- dependent diabetes mellitus.*Eur J Clin Invest* 1997; 27:484-490. 59
- 99.** Basaga H.S.: Biochemical aspect of free radical. *Biochem Cell Biol* 1990; 68: 989-998.
- 100.** Leyva F., Anker S.D., Godsland I.F., Teixeira M., Hellewell P.G., Kox W.J., Poole Wilson P.A., Coats A.J.: Uric Acid in chronic heart failure:a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19:1814-1822.
- 101.** Patterson R.A., Horsley E.T., Leake D.S.: Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL:important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003; 44(3) : 512-521. 136. Nyyssonen K.,Porkkala-Sarataho E., Kaikkonen J., Salonen JT.: Ascorbate and urate are the strongest determinants of plasma antioxidative capacity and serum lipid resistance to oxidation in Finnish men.*Atherosclerosis* 1997,130(1–2):223-233.
- 102.** Naghavi M., John R., Naguib S., Siadaty MS., Grasu R., Kurian KC., van Winkle WB., Soller B., Litovsky S., Madjid M., Willerson JT., Casscells W.: pH Heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques; a new

insight into detection of vulnerable plaque. *Atherosclerosis* 2002; 164(1):27-35.

103. Hink HU, Santanam N., Dikalov S., McCann L., Nguyen AD., Parthasarathy S., Harrison DG., Fukai T.: Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1402–1408.

104. Barıaçık N, Ersan E, Kalkan G, Yalçınkaya M: Antalya diyabet taraması, *Türk diyabet yılı* 5:13:51-65,1983

105. DeFronzo RA, Diabetic Nephropathy: Etiologic and therapeutic considerations, *Diabetes Rev*(1995) 3:510-64

106. Mogensen CE. Progresion of nephropathy in long term diabetics with proteinüria and effect of initial antihypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:383-8

107. Webb D.J. The pharmacology of human blood vessels in vivo. *J Vasc Res* 1995; 32:2-15.

108. Vallance P.: Nitric oxide in the human cardiovascular system- SKB lecture 1997. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:433–39.

109. Squadrito G.L., Cueto R., Splenser A.E., Valavanidis A., Zhang H., Uppu R.M., Pryor W.A.: Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys* 2000; 376: 333–37

110. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J.: Uric Acid as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Q J Med* 2000; 93: 707-13.

- 111.** Zweier J.L., Kuppusamy P., Lutty G.A.: Measurement of endothelial cell free radical generation: evidence for a central mechanism of free radical injury in postischemic tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; 85: 4046-50.
- 112.** Erba T.: Purin metabolizması bozuklukları. Kolo lu S.;*Endokrinoloji temel ve klinik* 1996;15:769-74.
- 113.** Matthews DR,Hosker JP,Rudenski AS,Naylor BA,Treacher DF,Turner RC. Homeostasis model assessment:insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.*Diabetologia* 1985;28:412-419.
- 114.** Matthews DR,Hosker JP,Rudenski AS,Naylor BA,Treacher DF,Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin cöncentrations in man.*Diabetologia* 1985 ; 28:412-419
- 115.** Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid—a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1987;30:713–718.
- 116.** Quinones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995;268:E1–E5.
- 117.** Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Sironi AM, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996;9:746–752.
- 118.** Lee Y-J, Lee H-R, Lee J-H, Shin Y-H and Shim J-Y. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults *Clin Chem Lab Med* 2010;48(2):175–180

- 119.** Lohsoonthorn V, Dhanamun B, Williams MA. Prevalence of hyperuricemia and its relationship with metabolic syndrome in Thai adults receiving annual health exams. *Arch Med Res* 2006;37:883–9.
- 120.** Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism* 2008;57:845–52.
- 121.** Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44–52
- 122.** Lee JW, Cho YK, Ryan M, Kim H, Lee SW, Chang E, Joo KJ, Kim JT, Kim BS, Sung KC. Serum uric Acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut and Liver*, Vol. 4, No. 3, September 2010, pp. 378-383