

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA RED
BLOOD CELL DİSTRUBİTİON WIDTH İLE KARACİĞER
YAĞLANMA DÜZEYİ VE KARACİĞER ENZİMLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ali DOĞAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Melih KARINCAOĞLU**

MALATYA-2013

TEŐEKKÖRLER

İç Hastalıkları asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda hoşgörüsünü ve manevi desteklerini yanımda hissettiğim, büyük katkılarını gördüğüm başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Hülya TAŐKAPAN ve tüm hocalarıma teşekkür ediyorum. Tez çalışmama başladığım ilk günden son gününe kadar bana tüm desteklerini esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Melih KARINCAOĞLU'na ayrıca teşekkür ediyorum.

Çalışmaktan büyük keyif aldığım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görevli uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelere ve personellere teşekkür ediyorum. Yetişmemde büyük emeği ve fedakarlığı olan annem ve babama, benden her türlü manevi desteğini esirgemeyen eşim Narin' e ve dünyaya gelerek bana mutlulukların en güzelini yaşatan oğlum Hasan Emre' ye sevgilerimi sunarım.

Dr. Ali DOĞAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Non Alkolik Karaciğer Yağlanması.....	4
2.1.1 Tanımlamalar.....	4
2.1.2 Karaciğer Yağlanması.....	5
2.1.3 Etiyoloji.....	8
2.1.4 Epidemiyoloji.....	11
2.1.5 Histolojik Bulgular.....	12
2.1.6 Patogenez.....	15
2.1.7 İnsülinin Metabolik Etkileri ve İnsülin Direnci.....	20
2.1.8 Karaciğer Yağlanmasında Klinik ve Laboratuvar	27
2.1.9 Nonalkolik Karaciğer Yağlanmasında Radyolojik Bulgular	30
2.1.10 Tedavi.....	32
2.2 Kanın Bileşenleri.....	34
2.2.1 Eritrosit İndeksleri.....	35
2.2.2 Red Cell Distribution Width.....	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	48
6. ÖZET.....	54
7. SUMMARY.....	55
8. KAYNAKLAR.....	56

SİMGELER ve KISALTMALAR

NAYKH	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	: Non Alkolik Steatohepatitis
USG	: Ultrasonografi
NAFLD	: Non Alcoholic Fatty Liver Disease
DM	: Diyabetes Mellitus
ADKY	: Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması
PPAR-α	: Peroxisome Proliferator Activated Receptör-Alfa
TGF-β	: Tümör Growth Faktör- Beta
TNF- α	: Tümör Nekrotizan Faktör- Alfa
HYH	: Hepatik Yıldız Hücreleri
KH	: Kuppfer Hücreleri
FFA	: Serbest Yağ Asitleri
ROS	: Reaktif Oksijen Substratları
IRS	: İnsülin Reseptör Substrat
IR	: İnsülin Direnci
HOMA	: Homeostasis Model Assessment
QICKI	: Quantitative Sensitivity Check İndex
PPAR-γ	: Peroxysome Proliferator Activated Receptor- Gama
HGO	: Hepatic Glucose Output
NCEP	: National Cholesterol Education Program
ATP III	: Adult Treatment Panel III
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
TKS	: Rutin Tam Kan Sayımı
RBC	: Red Blood Cell

Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
RDW	: Red Cell Distribution Width
RDW-CV	: Red Cell Distribution Width-Coefficient Variation
RDW-SD	: Red Cell Distribution Width-Standard Deviation
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	: C Reaktif Protein
Ptz	: Protrombin Zamanı Testi
UDKA	: Ursodeoksikolik Asid
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OSAS	: Obstrüktife Sleep Apne Sendromu

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Karaciğer yağlanması nedenleri	5
Tablo 2: ADYKH' nın primer sebepleri ve risk faktörleri.....	8
Tablo 3: ADYKH'nın sekonder sebepleri	10
Tablo 4: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında histolojik lezyonların derecelendirilmesi ve evrelemesi.....	14
Tablo 5: Fibrosuzun evreleri	15
Tablo 6: NCEP ATP III metabolik sendrom bileşenleri.....	25
Tablo 7: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında laboratuvar incelemeleri.....	30
Tablo 8: Karaciğer yağlanmasında USG bulguları	32
Tablo 9: Çalışmaya alınan tüm vakaların cinsiyet ayrımına göre usg görüntüleri ve yüzdeleri.....	43
Tablo 10: Tüm hastaların sosyodemografik durumu, ortalama laboratuvar değerleri ve referans aralığı.....	44
Tablo 11: Hastaların yağlanma düzeylerine göre sosyodemografik durumu, ortalama laboratuvar değerleri ve hasta gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması	45
Tablo 12: RDW ile değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu.....	7
Şekil 2: Yağlanma düzeyine göre AST ve ALT' in ortalama değerleri	46
Şekil 3: Yağlanma düzeyine göre ALP, GGT, LDH'ın ortalama değerleri	46
Şekil 4: Yağlanma düzeyine göre RDW' in ortalama değerleri	47

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Karaciğer yağlanması, karaciğerde yağ miktarının özellikle trigliseridlerin, karaciğer ağırlığının % 5'inden fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5' ten fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır (1). Yağlı karaciğer sık rastlanılan ve transaminazları yüksek olan hastalar görülmesine karşın genel popülasyonda karaciğer yağlanmasının prevalansı yeterince bilinmemektedir. Karaciğer yağlanmasının başlı başına bir hastalık olarak ele alınması ve bu günkü bakış açımız 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) ismi ile tanımlanmasından sonra şekillenmeye başlamıştır(2).

Vakaların çoğu asemptomatik olduğundan gerçek prevalans bilinmemektedir. Yağlı karaciğer hastalığı son yıllarda özellikle batı toplumlarında en sık görülen karaciğer hastalığıdır ve sıklığı genel olarak %15-20'lere ulaşır. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), kan verenlerde anormal karaciğer enzim sonuçlarını çok sayıda vakada açıklar. Karaciğer hastalığının diğer sebepleri dışlandıktan sonra aminotransferaz seviyelerinde asemptomatik yükselme vakalarının % 90'ının sebebidir (3).

Hiperlipidemi de sık rastlanılan bir anormallik olup, ultrasonografi (USG) ile yapılan bir çalışmada hiperlipidemi, özellikle hipertrigliseridemi olan hastaların yaklaşık yarısında NAYKH saptanmıştır(4).

Karaciğer yağlanmalarının tanısında radyolojik bulguların önemi büyüktür. Ultrasonografi kolay uygulanabilir, ucuz, noninvaziv olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle karaciğer yağlanması şüphesi olan olgularda ilk sırada tercih edilen yöntemdir (5). Ultrasonografinin katkısı sadece yağlanmanın saptanması değil aynı zamanda derecelendirilmesine de olanak sağlamasıdır. Yağlı karaciğer tanısında ultrasonografi incelemesinin genel sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %80-95 ve %90-95 olduğu gösterilmiştir(6). Karaciğerdeki yağlanma düzeyi %10'un üzerine çıktığında bu oran %100'e yükselmektedir(7).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patofizyolojisindeki temel olay insülin direncidir(8). Adipoz dokudan salgılanan Tümör Nekrotizan Faktör-Alfa (TNF- α) proinflamatuvar sitokinlerin salınımına sebep olur(9). NAYKH patogenezinde ve

ilerlemesinde insülin direnci, oksidatif stres, inflamasyon, inflamatuvar sitokinlerin önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Çoklu vuruş hipotezi NAYKH patogenezini açıklamakta kullanılmaktadır(9,10). NAYKH teşhisini koymak için gerekli unsur inflamasyon varlığıdır.

Red Cell Distribution Width(RDW): Eritrosit histogramlarından elde edilen istatistiksel bir değer olup, rutin tam kan sayımında ek bir maliyet gerektirmeksizin bakılabiliyor(11,12). RDW, eritrositlerin büyüklüklerine göre dağılım genişliğini göstermektedir. Eritrositlerin hacim farklılığının bir kantitatif ölçüsüdür. Başka bir tanımlamayla anizositozun objektif bir göstergesidir(13). RDW için normal aralık % 11,8 ila %14,3 arasındadır. RDW' nin kronik inflamasyonun belirteci olduğuna dair bilgiler literatürde bulunmaktadır (14,15).

Karaciğer hastalıkları bir çok hematolojik komplikasyonlarla ilişkilidir (16,17). Patogenezinde eritropoezin azalması, eritrosit ömrünün kısalması, eritrosit yapım defekti, hemoliz, kemik iliğininde sellülarite azalması ve vakualizasyon gibi kemik iliğinin baskılanması, splenomegaliye sebep olduğunda dalakta sekestrasyon, eritrosit membran defekti ve eritrosit olgunlaşma bozukluğu gibi sebepler yer alır(14,18-20). Böylelikle yüksek RDW değeri gözlenir.

Karaciğer hastalıklarında RDW ile inflamasyon arasındaki ilişki bazı çalışmalarda araştırılmış. Sandra Milic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alkolik ve non alkolik karaciğer sirozu ve anemisi olan 241 hasta retrospektif olarak incelenmiş. Her iki hastalık grubunda ortalama RDW değeri yüksek bulunmuş(21). Hu Z. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da farklı sebeplerle oluşan kronik karaciğer hastalığı olan 298 hasta retrospektif olarak incelenmiş. Bu çalışmanın sonucunda karaciğer hastalığında RDW artışı saptanmış. Ayrıca siroz hastalarında Child Pugh skorunun şiddeti ile RDW arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiş. Bu çalışmada RDW karaciğer hastalığının potansiyel bir prognostik belirteçidir görüşü tanımlanmıştır(22).

RDW ile inflamasyon arasındaki ilişki karaciğer hastalıkları dışında daha pek çok hastalıklarda da incelenmiş ve bununla ilgili çalışmalar literatürde fazlaca bulunmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları(23), miyokard infarktüsü(12), kalp yetmezliği(24), böbrek yetmezliği(25), yaşlılarda artmış mortalite(26), meme kanseri(27) ve bazı nörolojik hastalıklarda migren(28), alzheimer hastalığı(29) ve

hipertansiyon(30) gibi hastalıklarda yapılan çalışmalarda RDW ykseklėđi saptanmış. Bu çalışmaların bazılarında hastalığın şiddeti ile orantılı olarak RDW artışı saptanmış ve RDW' in c reaktif protein(CRP) ve sedimantasyon gibi inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir(31).

RDW ile koroner kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği hastalarındaki artmış mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur(12,32). Kardiyovasküler mortalite açısından artmış ölüm oranı ile yüksek RDW seviyelerinin arasındaki fizyolojik mekanizma; oksidatif stres, inflamasyon, serbest radikaller, inflamatuvar sitokinler, zayıf pulmoner fonksiyon, diğer çalışmalarda indirekt olarak gösterilmesine rağmen biyolojik sebebi tam olarak bilinmemektedir (33,34). Altta yatan biyolojik mekanizmalar net olmamakla beraber RDW, kronik inflamasyon ve oksidatif stresin evrensel bir göstergesidir(35). Yapılan bu çalışmaların ortak özelliği RDW artışının inflamatuvar süreçlerin sebep olduğu görüşünde olmalarıdır.

Bu alışmamızda nonalkolik karaciğer yağlanmasına sebep olan inflamasyon, oksidatif stres, serbest radikaller ve inflamatuvar sitokinlerin eritrosit hacim farklılığına etkisi olabileceği düşünülerek RDW ile karaciğer enzimleri ve yağlanma düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Non Alkolik Karaciğer Yağlanması

2.1.1 Tanımlamalar

Karaciğer yağlanması, karaciğerde yağ miktarının özellikle trigliseridlerin, karaciğer ağırlığının % 5' inden fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5' ten fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır(1). Yağlı karaciğer sık rastlanan bir histolojik bulgu olmasına ve transaminazları yüksek olan hastalar görülmesine karşın genel popülasyonda karaciğer yağlanmasının prevalansı yeterince bilinmemektedir.

Karaciğer yağlanmasının başlı başına bir hastalık olarak ele alınması ve bu günkü bakış açımız 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) ismi ile tanımlanmasından sonra şekillenmeye başlamıştır(2). Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olması nedeniyle isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için yeni bir tanımlama olan Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH) kavramı ön plana çıkarılarak NASH'ler bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanmıştır(36).

Karaciğer yağlanması uzun yıllardan beri bilinen bir kavramdır. Değişik nedenlerle yapılan karaciğer biyopsilerinde sıklıkla karşılaşılan bu bulgu klinik tablonun gelişimine göre akut karaciğer yağlanması veya kronik karaciğer hastalığı formundaki karaciğer yağlanmaları şeklinde karşımıza çıkabilir. Histopatolojik bulgulara göre mikroveziküler yağlanma/makroveziküler yağlanma/mikst tipte yağlanma gibi sözcüklere bir çok yerde rastlamak mümkündür. Bu yönüyle baktığımızda karaciğer yağlanması sebep, patogenezi ve klinik seyir bakımından birbiriyle ilişkisiz çok sayıda karaciğer hastalığının ortak bir histopatolojik bulgusu olarak da görülebilir(Tablo 1).

Tablo 1. Karaciğer Yağlanması Nedenleri

Akut yağlanma
Gebeliğin akut karaciğer yağlanması Reye sendromu İlaç ve toksinler Karbon tetraklorür Fosfor bileşikleri Tetrasiklin Valproic asit Amiodarone Kortikosteroidler
Kronik yağlı karaciğer
Alkol Obezite Diyabet Hiperlipidemi Jejunioleal by-pass Protein kalori malnütrisyonu Total parantral beslenme Kronik hepatit C Wilson hastalığı İnflamatuvar barsak hastalıkları AIDS

2.1.2 Karaciğer yağlanması

NAYKH, son dönem karaciğer yetmezliğine ilerleme potansiyeli olan ve giderek daha fazla dikkat çekmeye başlayan bir klinik durumdur. Alkol kullanım öyküsü (kadınlarda >20 g/gün, erkeklerde >30 g/gün), ilaç veya belirlenebilen başka bir belirgin neden olmayan kişilerde, histolojik olarak alkolik hepatitten ayırt edilemeyen bulguların

olması ile karakterizedir(37). Non alkolik Laennec's hastalığı, diyabetik hepatit, alkol benzeri karaciğer hastalığı gibi isimlerde verilmiş olmakla beraber, NAYKH bugün tercih edilen terimdir ve basit steatozdan, steatohepatit, ilerlemiş fibroz ve siroza kadar uzanan geniş bir spektrumu yansıtır. NAYKH, kronik karaciğer hastalığının önemli bir sebebi olarak gösterilmesinin yanında alkol, toksinler, hepatotrofik virüsler gibi nedenlerle olan karaciğer hasarını da artırması açısından önemlidir(4).

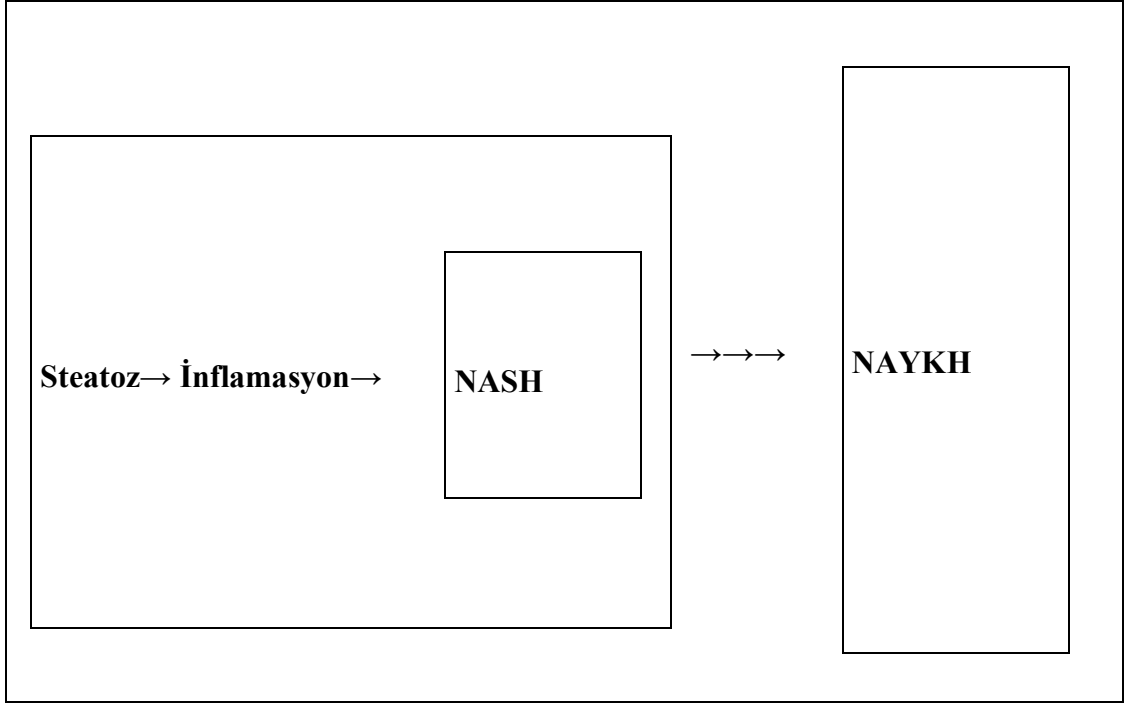
Hangi nedene bağlı olursa olsun (alkol, alkol dışı nedenler) karaciğerde yağlanmanın saptandığı bütün klinik tablolar karaciğer yağlanması olarak tanımlanır.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH): Alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar. Bu tanım, kendi içerisinde bazı alt grupları barındırır. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı karaciğere zarar verecek miktarda alkol tüketimi olmayan bireylerde, yağ miktarının karaciğer ağırlığının %5'den fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin %5'ten fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır. NAYKH inflamasyon ya da fibrozisin eşlik etmediği basit karaciğer yağlanmasından, inflamasyon ve fibrozisin farklı derecelerini içeren non alkolik steatohepatite kadar ilerleyebilen spektruma sahiptir.

a) Nonalkolik Steatoz: (Nonalkolik karaciğer yağlanması): Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.

b) Nonalkolik steatohepatit (NASH): Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis gibi bulguların görüldüğü hastalıktır.

Bu yeni sınıflamanın dışında kalan NASH ve basit yağlanma arasında değişen histopatolojik bulgular taşıyan karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalı ve karaciğer yağlanmasının klinik spektrumu aşağıdaki şekilde düşünülmelidir (Şekil 1).



Şekil 1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Klinik Spektrumu

Yağlı karaciğer hastalığı son yıllarda özellikle Batı toplumlarında en sık görülen karaciğer hastalığıdır ve sıklığı normal popülasyonda % 15 -20'lere ulaşır. NAYKH sıklığı tüm dünyada artan metabolik sendrom sıklığına paralel olarak artış göstermektedir(38). Farklı ülkelerde bildirilen sıklık %10-24 olup, obez veya tip 2 diyabet olanlarda bu sıklık %70-90'lara ulaşmaktadır(38). Vakaların çoğu asemptomatik olduğundan, NAYKH'ın gerçek prevalansı bilinmemektedir. Fakat yapılan çalışmalar, genel popülasyonda karaciğer enzim yüksekliklerinin en sık nedeninin NAYKH olduğunu göstermiştir. Metabolik sendromun bileşenleri; abdominal obezite, tip 2 diyabet, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi NAYKH'a sıklıkla eşlik eden durumlardır(39). Gerçekte NAYKH, metabolik sendromun hepatik manifestasyonu olarak düşünülmektedir(40). Nonalkolik steatohepatit (NASH) zemininde siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebileceği bilinmektedir. Basit yağlanmanın (sadece yağlanma) selim seyirli olmasına karşın, NASH (zon 3 nekroinflamasyon ile birlikte yağlanma) siroza ilerlemektedir(41).

2.1.3 Etiyoloji

Alkol dışı karaciğer yağlanması pek çok klinik durumla birlikte yer alabilir ve daha da önemlisi etyolojide pek çok faktör bulunabilir. Bu nedenle karışıklıkları önlemek için primer sebepleri Tablo 2 'de gösterilmiştir.

Tablo 2. ADYKH' nın Primer Sebepleri ve Risk Faktörleri

1. Diyabet (özellikle tip 2), NIDDM (İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus), aile öyküsü, glukoz intoleransı
2. Obezite
3. Santral obezite (kadınlar için bel/kalça oranı>0,85 ve bel çevresi >85 cm olanlar, erkekler için bel/kalça oranı>0,9 ve bel çevresi >97 cm olanlar)
4. Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve düşük HDL düzeyi
5. 45 yaş üzerinde olma
6. Hızlı kilo verme
7. Leptin düşüklüğü veya direnci

1. Yaş: Çalışmalarda 45 yaş üstü bir risk faktörü olarak ileri sürülse de tartışmalar devam etmektedir.

2. AST/ALT Oranı: Virüslere bağlı hepatitlerde olduğu gibi bu oran ADKYH'da fibrotik evreyi gösterir.

3. Obezite: Obezite hepatik steatoz ve fibrotik karaciğer hastalığı için bir risk faktörüdür. Lipid yüklü hepatositler hepatotoksik ajanlar için kaynak gibi davranır ve ikinci vuruş hasarına daha duyarlı hale gelir(42).

4. Diyabetes Mellitus: Karaciğer hastalığı tip 2 diyabeti olanlarda sıktır ve NAYKH diyabetiklerde %75'e kadar görülebilir. Obez ve diyabetik kişilerdeki hepatik fibrozis, sadece obez olanlara göre daha belirgindir

5. Dislipidemi: Hepatik lipid dengesi NAYKH'da bozuk olabilir. Fakat bunun yağlanma nedeni mi olduğu ya da yağlanma sonucu mu oluştuğu belli değildir (43). Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi veya her ikisi NASH hastalarında %20-81

oranında görülür. Hiperkolesterolemi hastalarının çoğu normal USG bulgularına sahipken, hipertrigliseridemi veya karışık tip hiperlipidemisi olanlarda risk 5-6 kat fazladır. Karaciğer yağlanması sekonder sebepleri tablo 3' de belirtilmiştir.

Tablo 3. ADYKH'nın Sekonder Sebepleri

Genetik ve Metabolik Hastalıklar	Sistemik Hastalıklar	Gıda ile ilişkili
<ul style="list-style-type: none">· Abetahipobetalipoprotei-nemi· Ailesel Hipobetalipoprote inemi· Wilson hastalığı· Tip I Glikojen depo hastalığı· Galaktozemi· Tirozinemi· Fruktoz intoleransı· Sistinüri· Sandhoff hastalığı	<ul style="list-style-type: none">· Kaseksi· Isı çarpması· İnflamatuvar barsak hast.· Weber-Christian hast.· Kistik fibrozis· Hepatit B virüsü· Hepatit C virüsü	<ul style="list-style-type: none">· Total Parantral Beslenme· Protein kalori malnütrisyonu· Schwachman sendromu· Açlık· Çölyak hastalığı
Cerrahi ilişkili nedenler	İlaçlar	Diğer
<ul style="list-style-type: none">· Asırı ince barsak rezeksiyonu· Gastropleksi· Jejunuileal by-pass· Biliopankreatik diversiyon	<ul style="list-style-type: none">· Sentetik östrojen· Steroidler· Aspirin· Amiodaron· Perheksilin· Kalsiyum kanal blokörleri· Tetrasiklin· Tamoksifen· Methotreksat· Bleomisin· L-asparaginaz· Warfarin· Klorokin· Antiviral ilaçlar· Valproik asit· Kokain alışkanlığı	<ul style="list-style-type: none">· Hepatik iskemi· İnce barsak divertikülozisi ve bakteriyel asırı çoğalma· Gebeliğin akut yağlı karaciğeri· Hızlı kilo verme· Demir depolama bozuklukları· Çevresel toksinler (fosfor, organik çözücüler, dimethylformam ide, toksik yağ sendromu, mantarlar)· Bacillus cereus Toksini

Bir çok değişik çalışmada NASH olan hastalarda siroz gelişimi gösterilmiştir ve siroz sıklığının %26'ya kadar yüksek olduğunu gösteren bildiriler vardır(44). 1-7 yıl

izlenen NASH hastalarının karaciğer biyopsilerinde %43'ünde fibrozisde ilerleme ve %3'ünde düzelme görülürken, %54'ünde histolojik değişiklik izlenmemiştir(44).

NAYKH metabolik sendromun bir komponenti olarak kabul görmektedir. Bunun sonucu olarak santral obezite, insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetin artması ile beraber NAYKH insidansının artmış olduğu düşünülmektedir(38). Alkol dışı karaciğer yağlanması için en önemli risk faktörü obezitedir. Aşırı kilolu kişilerin (VKİ>30) %60-90'ında yağlı karaciğer hastalığı görülmektedir(45).

NASH'li hastaların %8-20'sinde lipid metabolizması bozuktur. Hipertrigliserideminin özellikle NASH patogenezi ile ilgili olduğu, hipertrigliseridemi tedavisi ile karaciğer testlerinin düzeldiği bildirilmiştir(46).

Yağ dokusu ile ilişkili iki hormon, leptin ve adiponektin obezitede önemli rol oynar. Leptin besin alımını ve enerji dengesini kontrol eder. Fazla kilolu yağlı karaciğeri bulunan, neredeyse bütün hayvan modellerinde insülin direncinin ifadesi olarak hiperinsülinizm ve hiperglisemi TNF- α 'nın aşırı artışı, leptin eksikliği ile kombine olarak bulunmaktadır(47). Obezitede yağ dokusundan salgılanan TNF- α , rezistin, leptin ve serbest yağ asitleri, periferdeki insülin direncinden sorumlu temel aracı moleküllerdir(48).

2.1.4 Epidemiyoloji

Vakaların çoğu asemptomatik olduğundan gerçek prevalans bilinmemektedir. NAYKH 50-60 yaşlarında ve bayan hastalarda daha sık görülür. Yağlı karaciğer hastalığı son yıllarda özellikle batı toplumlarında en sık görülen karaciğer hastalığıdır ve sıklığı genel olarak %15-20'lere ulaşır. NAYKH prevalansı bazı toplumlarda %35 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır ve obezite ile yakın ilişki içerisindedir. Obezite, tip 2 diyabetes mellitus(DM) ve hiperlipidemi prevalansları sırasıyla % 30-100, % 10-75, % 20-95 arasında değişmektedir. NAYKH, obez olmayan hastalarda görülebilse de olguların çoğu obez ve tip2 diyabetiklerdir. Bu hastaların çoğunda NAYKH gelişir, fakat NAYKH gelişen olguların yaklaşık % 10-15'i gerçek NASH'dir. NASH olgularının % 20- 30'unda ilerleyici fibrozis ve siroz gelişmektedir. Toplumun yaklaşık % 20'sinde NAYKH, % 2-3'ünde NASH görülmektedir(43). NAYKH, kan verenlerde anormal karaciğer enzim sonuçlarını çok sayıda vakada açıklar. Karaciğer hastalığının diğer sebepleri dışlandıktan sonra aminotransferaz seviyelerinde asemptomatik

yükselme vakalarının % 90'ının sebebidir(3). NAYKH, ABD'deki erişkinlerde anormal karaciğer testi sonuçlarının en sık nedenidir(49). Hiperlipidemi de sık rastlanılan bir anormallik olup, ultrasonografi (USG) ile yapılan bir çalışmada hiperlipidemi, özellikle hipertrigliseridemisi olan hastaların yaklaşık yarısında NAYKH saptanmıştır(4).

2.1.5 Histolojik Bulgular

Karaciğer biyopsisi ve histolojisi bazı araştırmacılar tarafından NASH tanısına götüren en önemli tanı adımları olarak kabul edilir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, histolojik olarak, alkol kullanımından kaynaklanan karaciğer hasarından ayırt edilemez. Karaciğer biyopsisinde gözlenen özellikler; steatoz, karma iltihap hücresi infiltrasyonu, hepatosit balonlaşması ve nekrozu, glikojen nükleusları, Mallory cisimciği ve fibrozdur. Bütün bu özelliklerin tek başlarına veya birlikte bulunmaları, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı spektrumunun neden bu kadar geniş olduğunu da açıklar. Portal kanallar iltihaptan nispeten korunmuştur. Steatoz, mononükleer veya polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, hepatosit balonlaşması ve yama tarzında nekroz birarada bulunduğu, bu durum nonalkolik steatohepatit olarak adlandırılır. Bu türde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların çoğunda bir dereceye kadar fibroz vardır.

NASH kesin tanısı için diğer kronik karaciğer hastalıklarının, özellikle aşırı alkol tüketiminin (erkeklerde>30 gr/gün, kadınlarda>20 gr/gün) ve serolojik olarak tanımlanabilir diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması şarttır(50). Steatoza ilaveten hepatik 3. bölge merkezinde aşağıdaki üç özellikten ikisi varsa NASH tanısı konur (51).

1. Mononükleer hücreler ve/veya nötrofiller ile birlikte nekroinflamatuvar odak olması
2. Mallory cismi ile beraber veya olmaksızın hepatositlerde balonlaşma lezyonu
3. Periselüler fibrozis

Nonalkolik Steatohepatitte Histolojik bulgular:

- Mikroveziküler yağlanma
- Makroveziküler yağlanma
- Hepatositlerin balonlaşması

- Karma hücreli periportal infiltrasyon
- Lobüler hepatit
- Tek hücre nekrozları, fokal nekrozlar
- Perisellüler, perisinüzoidal fibroz (chicken wire fibrosis)
- Santral venin çevresinde tel örgüsü fibrozu (chicken wire fibrosis)
- Santral alanlar arasında ve periportal bölgeden diğerine uzanan fibroz septaları
- Karaciğer yapısının tümüyle değişmesi (siroz)
- Daha seyrek olarak sideroz

Tablo 4. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Histolojik Lezyonların Derecelendirilmesi ve Evrelemesi (52)

Steatozun Derecelendirilmesi :
Derece 1: Hepatositlerin %33'ünden azı etkilenmiştir. Derece 2: Hepatositlerin %33-66'sı etkilenmiştir. Derece 3: Hepatositlerin %66'sından fazlası etkilenmiştir
Steatohepatitin Derecelendirilmesi :
- Derece 1, hafif Steatoz: Daha çok makrovezikuler, lobüllerin % 66'ya varabilen bölümünü etkilemiş. Balonlaşma: Zon 3 hepatositlerde zaman zaman görülür. Lobüler enflamasyon: Dağınık ve hafif akut inflamasyon (polimorfonükleer hücreler) ve kronik inflamasyon (mononükleer hücreler). Portal inflamasyon: Yok veya hafiftir.
- Derece 2, orta Steatoz: Her şiddette olabilir; genellikle karışık makroveziküler ve mikroveziküler Balonlaşma: Belirgin ve zon 3'te belirgin Lobüler inflamasyon: Balonlaşmış hepatositlerle birlikte polimorfonükleer hücreler görülebilir; periselüler fibroz; hafif kronik inflamasyon görülebilir. Portal enflamasyon: Hafif ile orta şekildedir.
- Derece 3, şiddetli Steatoz: Tipik olarak lobüllerin %66'sından fazlasını tutar (pansiner); yaygın mixt steatoz vardır. Balonlaşma: Baskın olarak zon 3; belirgindir. Lobüler inflamasyon: Dağınık akut ve kronik enflamasyon; polimorfonükleer hücreler, zon 3'te balonlaşma ve fibroz alanlarında yoğunlaşmış olabilir. Portal enflamasyon: Hafif ile şiddetlidir.

Çoğu yazar NASH hastalığı için karaciğer biyopsisinin gerektiği konusunda hemfikirdir. Karaciğer biyopsisi nekroinflamasyonun şiddetini anlamak, fibrozisin varlığı ve yaygınlığını belirlemek ve zaman içindeki değişiklikleri saptamak için gereklidir.

Klinik tablo masum seyredebileceği gibi, ciddi nekroinflamasyon ve fibrozisle birlikte sirozla da sonuçlanabilir. Cleveland grubu NAYKH histolojik bulgularını basitçe 4 tipe ayırmıştır(50).

. Tip I: Yağlı karaciğer,

Tip II: Yağ + lobuler inflamasyon,

Tip III: Yağ + balonlaşma dejenerasyonu,

Tip IV: Yağ + balonlaşma dejenerasyonu ve Mallory hyalen cisimciği veya fibrozisin herhangi birisi.

Son zamanlarda tablo 5’ de görüldüğü gibi; steatoz ve nekroinflamasyon lezyonlarını ‘derece’ler, fibroz tiplerini de ‘evreler’ halinde birleştiren bir sistem önerilmiştir(53).

Tablo 5. Fibrosuzun Evreleri

Evre 1: Zon 3 perivenüler, perisinüzoidal veya perisellüler fibroz; fokal veya yaygın
Evre 2: Yukarıdaki gibi, ayrıca fokal veya yaygın periportal fibroz
Evre 3: Bridging fibroz, fokal veya yaygın
Evre 4 : Siroz

2.1.6 Patogenez

NASH’ in patogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. ADKY patogenezinde ve ilerlemesinde insülin direnci, oksidatif stres, inflamatuvar sitokinlerin önemli rolleri olduğuna inanılmaktadır. Çoklu vuruş hipotezi ADKY patogenezini açıklamakta kullanılmaktadır(54). Mevcut veriler giderek netleşerek; fazla kilo, tip 2

DM, insülin direnci, hipertrigliseridemi ve hızlı kilo kaybının bir biçimde NASH patogenezi katıldığını ortaya koymaktadır. Öte yandan NASH risk faktörü taşıyan herkeste gerçekten bir NASH oluşmadığı dikkate alınmalıdır, örneğin sadece adipoz kadınlarda değil zayıf erkeklerde de NASH oluşabilmektedir. Bu durum, NASH’de muhtemelen çevre faktörlerinin ve genetik özelliklerin etkisi olduğunu göstermektedir(55).

1998’de Day tarafından ortaya atılan iki darbeli nonalkolik steatohepatit modeli halen patogenezi en çok kabul edilen modeli oluşturur(56). Son zamanlarda hangi faktörlerin rol oynadığı net olarak ifade edilmemiş olsa da ‘three/four hit’ ile de siroz ve hepatosellüler kanserin geliştiği ileri sürülmektedir (57). İlk önce karaciğerde hepatositlerde yağlanma oluşur ve yağlı hepatositler hasar yapabilecek diğer etkenlere karşı duyarlı hale gelir. Yağlanma en yaygın 3. zonda olmak üzere makrovezikülerdir, hastalığın şiddetli formlarında steatozis diffüz de olabilir(58). Sonrasında ikinci vuruş gerçekleşir ve hepatosit hasarı, inflamasyon sonunda da karaciğerde fibroz gelişir (9). NASH teşhisini koymak için gerekli unsur inflamasyon varlığıdır. Sentrlobüler yerleşimlidir. Portal ve periportal inflamasyon yoktur.

İlk Vuruş

Yapılan çalışmalarda yağlanmanın derecesi steatohepatit, fibroz ve siroza ilerleme riski ile kuvvetli ilişkili bulunması, yağlanmanın masum bir olay olmadığını, NAYKH sürecinde ilk basamak olduğunu düşündürmektedir(9).

Normalde karaciğerdeki lipidlerin % 15’ini oluşturan trigliseridler yağlanma ile beraber % 50’ye çıkar. Karaciğerde yağlanmanın nedenini dört esas süreçten herhangi birine bağlamak mümkündür:

1. Karaciğere gelen yağ asid miktarındaki artış; obezite, açlık
2. Karaciğerde yağ asid sentezinin artışı; aşırı karbonhidrat alımı (diyetle veya total parenteral beslenme)
3. Yağ asidlerinin beta oksidasyonunun azalması; karnitin eksikliği, mitokondriyal disfonksiyonu
4. VLDL sentezinin veya salınımının bozulması; apoprotein sentezinde bozukluk, protein malnütrisyonu(58).

Normal koşullar altında memeliler ATP üretmek için karbonhidratları kullanırlar. İhtiyaç fazlası olan karbonhidratlar yağ asidlerine dönüştürüldükten sonra triaçilgliserol şeklinde yağ dokusunda depolanırlar. Uzamış aşırı enerji tüketimi veya bozulmuş yağ asid metabolizması varlığında karaciğerde de önemli miktarda yağ depolanabilir. Bunun sonucu olarak, karaciğer parankim hücrelerinde yağlı değişimler oluşur. Açlıkta veya glikoz kullanılmadığında yağ dokusunda bulunan triaçilgliseroller serbest yağ asidlerine yıkılırlar ve seruma geçerek karaciğere ulaşır. Burada enerji için kullanılmak üzere keton cisimlerine dönüştürülür. Karaciğer hücresinde, diyetle alınan veya yağ dokusundan hidrolize olan ve karaciğere ulaşan serbest yağ asitleri ile birlikte de nova sentezlenen serbest yağ asitlerinin fazlalığı yağlanmaya neden olur.

İkinci Vuruş: Sitokinler ve NAYKH

Basit yağlanmadan steatohepatite geçişte veya hepatositlerde biriken serbest yağ asitleri mitokondri, mikrozom veya peroksizomlarda okside olurlar.

Sitokrom P-450 2E1 (CYP2E1) ve sitokrom P-450 4A (CYP4A)'nın mikrozomal lipoksijenazlar NAYKH da rol oynayabilir. En göze çarpan iki enzim CYP2E1 ve CYP4A proteinleridir. Weltman ve arkadaşları 31 NASH hastasının biyopsilerini immunhistokimyasal yöntemlerle incelemişlerdir. Karaciğerde sitokrom P-450'nin baskın formu olan CYP3A'nın azaldığını ve tam tersine CYP2E1 ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir(41). CYP2E1'in PPAR- α baskılanmasındaki rolü, düzenleyici bir yol olarak ileri sürülmüştür. Bu mekanizma ile PPAR- α sadece CYP2E1 seviyeleri düşük ve poliansature yağ asidleri biriktiğinde önemli olur. Mikrozomal lipooksijenazlar için mekanizmanın temeli ne olursa olsun, NASH'in patogenezi için şöyle bir kanı vardır: Mikrozomal lipid peroksidasyonunun fizyolojik yolu (CYP2E1) artmıştır ya da ters yol olan PPAR- α 'ya bağlı CYP4A aşırı eksprese edilmiştir(59). Bugün için NASH ile ilgili mikrozomal lipoksijenazların artmış aktivitesine neyin yol açtığını göstermek veya sadece hepatosteatoz ve serbest yağ asidi birikimi sonucu ile basitçe oluştuğunu söyleyebilmek için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serbest yağ asitleri lipid peroksidasyonunu katalize eden sitokrom P 4502E1 (CYP2E2)'nin da up regülasyonunu sağlar(60). CYP 2E1'in artmış ekspresyonu süperhidroksit, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin üretiminden sorumludur(58,61). NASH gelişiminde lipid peroksidasyonuna aracılık eden reaktif oksijen radikalleri

önemli rol oynamaktadır. Aerobik hücreler sürekli olarak reaktif oksijen substratlarına(ROS) maruz kalır ve bundan bir dizi antioksidan yollar ile korunur. Hepatositte glutasyon en önemli antioksidandır. Oksidatif stres sadece prooksidan ve antioksidan kimyasallar arası dengesizlik olduğunda olur. Prooksidanlar; mikrozomal CYP2E1, mitokondriyal ROS ve ROS nitroradikallerin salınımı ve ayrıca aktive Kuppfer hucreleri, nötrofiller ve makrofajlardan salınan prooksidanlardır. Hasar en güçlü olarak azalmış total glutasyon seviyesi ve mitokondriyal glutasyon alım mekanizmasındaki bir bozukluk sonucu oluşan mitokondriyal glutasyon tükenmesi ile olur(59). NASH'de yer alan potansiyel prooksidanlar; CYP2E1 (PPAR-a ekspresyonu arttığında oluşan CYP4A) , mitokondriyal veya peroksizmal kaynaklı hidrojen peroksit ve aktive inflamatuvar hücrelerin ürünleridir(59).Plazma ve intrasellüler membranların peroksidasyonu, doğrudan hücre nekrozuna ve/veya apopitozuna ve megamitokondriye neden olarak hücre ölümüne yol açmaktadır.

Lipid peroksidasyonunu son ürünlerinden olan 4-hidroksinonenal (HNE) ve malondialdehit (MDA) karaciğer proteinlerine kovalan bağlanarak hasar yapıcı immun yanıtı başlatır. Aynı zamanda hepatik stallet hücreleri de ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezini uyarır ve fibroz gelişir(9,10). Bu arada nötrofil kemotaksisinin uyarılması hücre infiltrasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonu derecesi ile yağlanma derecesi arasında ilişki bulunmaktadır. NASH patogenezinde serbest yağ asitlerinin mitokondriyal beta oksidasyonunun artışı önemlidir(9,10).

Herhangi sebepten dolayı örneğin portal endotoksemi gibi TNF- α artışı da mitokondriyal serbest oksijen radikalleri üzerinden patogeneizde rol oynar(9). TNF- α oksidatif stres veya endotoksin gibi bir uyarı sonrasında makrofajlar tarafından üretilir. Endotel hücrelerini uyararak çeşitli adezyon moleküllerinin salınmasını sağlar. Doku içine lökosit göçünü kolaylaştırır. Hasarlı dokuya göç eden lökositleri uyararak onların yeni sitokinler ve reaktif oksijen molekülleri salgılamalarına neden olarak akut faz yanıtının alevlenmesini sağlar. Hücre apopitozunu da tetiklemektedir(10). NAYKH'ndaki inflamasyon ve fibrozis artışı TNF- α düzeyi artışı ile paralellik gösterir(9).

Oksidatif stresi arttıran faktörlerden biri de hepatositlerde demir birikimidir. Serbest yağ asitlerinin peroksizomal beta oksidasyonu ile hidrojen peroksid açığa çıkar. Eğer ortamda demir var ise hidrojen radikalleri oluşur(9). Aşırı reaktif oksijen

bileşiklerinin açığa çıkması, hücre membranında lipid peroksidasyonunu tetikleyerek TNF- α ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Sitokinler aracılığıyla olan nötrofil kemotaksisini, hücre apoptozisi ve fibrozis izler. Obezitede kupffer hücre fonksiyonlarında çeşitli bozukluklar tarif edilmiştir. Kupffer hücreleri normalde; interferon gama, TNF- α , interlökin 10, interlökin 12, prostaglandin E2, süperoksit, hidrojen peroksit gibi TNF- α aktivitesini düzenleyen sitokinleri sekrete ederler. IFN gama ve IL 6 proinflamatuvar, IL 10 antiinflamatuvar sitokindir(9).

Şişmanlık, kronik inflamasyon ve diyabet arasındaki bağlantı ilk olarak şişmanlık modellerinde yapılan çalışmalarda, yağ dokudan bol miktarda TNF- α salındığının bulunmasıyla saptanmıştır. Daha sonra hayvan modellerinde ve insanda yapılan çalışmalarda, yağ dokuda yüksek miktarda TNF- α üretiminin şişmanlığın önemli bir tamamlayıcısı olduğu ve insulin direnci/tip II DM ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. TNF- α , proinflamatuvar bir sitokindir ve farklı sinyal iletim kaskadlarını uyarabilir. Şişmanlık modellerinde TNF α ya da reseptörü olmadığına, insülin duyarlılığında ve glukoz homeostazında iyileşme gözlenmiştir.

Duyarlı yağlı karaciğer antioksidan koruyucu mekanizmalar kritik olarak azaldığında, mikrozomal, mitokondriyal ve/veya diğer hepatosellüler prooksidan yollarla oluşan ROS ile hasar görür. İnflamasyon, oksidatif strese veya hasara bağlı sekonder gelişebilir veya inflamasyon bazı faktörler sonucu oluşan primer olay olabilir ve endotoksemi oluşturarak diğer bazı proinflamatuvar zarar verici sitokinleri mobilize eder. Hepatik inflamatuvar cevaplardan özellikle TGF- β ve leptin en fazla ilgi gören humoral fibrozis mediatorleridir(59).

İnsülin direncinin yağlı karaciğer gelişimindeki belirleyici rolü bu hastalığı metabolik sendrom ile yakından ilişkili bir konuma getirmektedir. Gerçekten de karaciğer yağlanması saptanan olguların çoğunda metabolik sendromla ilişkili diğer klinik problemlerin (obezite, Tip II diyabet, hiperlipidemi) varlığı da gözlenmektedir.

Adipoz dokuda yüksek oranda TNF- α üretimi insülin rezistansına neden olur. Yüksek serbest yağ asitleri (NEFA) ve keton konsantrasyonları, hepatositlerde CYP2E1 indüksiyonu için başlıca uyarı oluşturur. Oksidatif stres, hepatosit nekrozisinin ve hepatik yıldız hücrelerinin aktivasyonunun (karaciğer fibrozisinden sorumludurlar) sonucu ile birlikte karaciğer yağlanmasında santral bir mekanizmadır. Bağırsak

kaynaklı endotoksinlerin bir sonucu olarak kuppfer hücrelerinin aktivasyonu karaciğer iltahabına yol açar (HYH: Hepatik yıldız hücreleri, KH: Kuppfer hücreleri).

2.1.7 İnsülinin Metabolik Etkileri ve İnsülin Direnci

İnsülin pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden salgılanır. 21 aminoasit içeren A ve 30 aminoasit içeren B peptit zincirlerinden oluşur. Tüm doku hücrelerinin mebranlarında insülin reseptörleri bulunur. İnsülinin etkisi, insülinin hedef hücre membranı yüzeyindeki bir reseptöre bağlanmasıyla başlar. İnsülin reseptörlerinin, hücre dışı bölgeye uzanan alfa ve daha çok stoplazmik bölgede olan beta alt ünitelerinden oluşan membran glukoproteinleri oldukları gösterilmiştir. B alt ünitesindeki tirozin kinaz reseptöre insülin bağlanmasıyla aktifleşir ve B alt ünitesi otofosforilasyona uğrar. Bu olayın sonucu olarak bu aktive olmuş kompleks, insülin reseptör substrat -1 (IRS - 1) ve insülin reseptör substrat-2 (IRS - 2) 'den başlamak üzere 9 adet hücre içi substrat ağını fosforilasyona uğratar(62). Aktifleşmiş substratların her biri, glukoz transportunda artışa, artmış glukojen ve lipid sentezine ve diğer metabolik yolların uyarılmasına yol açan ve insülin sinyalizasyonunu yayan hücre içi substratları fosforilasyona uğratan, tanımlanmış 7 adet fosfatidil inositol 3 kinaz formundan bir tanesinin aktivasyonuna yol açar.

İnsülinin asıl fonksiyonu sindirilmiş besinlerin depolanmasını sağlamaktır. İnsülin karacigerde glikojen yıkımını engeller, yağ asitlerinin ve aminositlerin ketoasitlere dönüşümünü inhibe eder. Aminoasitlerin glukozu dönüşümünü baskılar. Glukokinaz ve glukojen sentetazı uyarmak ve fosforilazı inhibe etmek yoluyla glukozun glukojen seklinde depolanmasını sağlar. Trigliserit sentezini ve VLDL oluşumunu artırır. Kas dokusunda aminoasit transportunu ve ribozomal protein sentezini artırır. Yağ dokusunda lipoprotein lipaz insülin tarafından uyarılır ve aktive olur, lipoproteinlerden trigliseritleri parçalar. Hücreye glukoz transportu, gliserol fosfatın yağ asitleriyle esterifikasyonuna yardım eder.

Hücre içi lipaz insülin tarafından inhibe edilir. İnsülinin yağ dokusundaki net etkisi trigliserit depolanmasındaki artıştır.

İnsülin Direnci

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patofizyolojisindeki temel olayın insülin direnci olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci(İR), normal metabolik cevabın oluşması için normalden daha fazla insülin konsantrasyonu gerekmesi veya normal insülin konsantrasyonunun normal metabolik cevabı oluşturmada yetersiz kalması şeklinde tanımlanabilir(8). Bu tanımdaki sıkıntılardan bir tanesi insülin aktivitesini ölçen metabolik fonksiyonların hangileri olduğunun açıkça belirtilmemiş olmasıdır. İnsülin direncinin kantitatif ölçümünde, glukoz klemp tekniği (euglycemic clamp technique) , intravenöz glukoz tolerans testi, oral glukoz tolerans testi (OGTT) bazlı ölçütler ile homeostasis model assessment (HOMA) ve quantitative sensitivity check index (QICKI) gibi statik ölçüm ancak bu yöntem zaman alıcı, pahalı ve teknik olarak zordur ve epidemiyolojik çalışmalara uygun değildir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda, insülin direncinin ilk defa gösterilmesinden bu zamana kadar HOMA, NAYKH ile metabolik sendrom arasındaki yakın ilişkinin gösterilmesi amacıyla epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmıştır. İnsülin direnci, ilginç bir biçimde diyabetik olmayan ve metabolik sendrom kriterleri bulunmayan zayıf insanlarda da görülebilmektedir(8) .

İnsülin Direncinin Patogenezi

İnsülinin biyolojik etkisi, insülinin özgün reseptörüyle etkileşimi sonrası gelişen olaylara bağlıdır. İnsülin reseptörü, iki adet ekstraselüler insülin bağlayan alfa alt ünitesi ile iki adet tirozin kinaz aktivitesi gösteren beta alt ünitelerinden oluşan bir tetramerdir. İnsülin reseptör geni 19. kromozom üzerindedir. İnsülin reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörünün (insulin like growth factor) de içinde bulunduğu, insülin afiniteleri farklı, ancak insülin reseptör substrat (IRS) proteinleri olarak bilinen ortak sinyal sonrası hücre içi proteinlerini (postsignaling intraselüler proteins) paylaşan reseptör ailesinin bir parçasıdır.

İnsülin bağlanması reseptörün kendi kendine fosforilasyonunu başlatır ve akabinde hücre içi havuzundan membrana, glukozu özgün bir spesifik glukoz taşıyıcısı olan glukoz transporter 4 'ün translokasyonunu başlatan tirozinin fosforilasyonu gerçekleşir. Glukoz transporter 4, hücre dışı boşluktan sitoplazmaya doğru konsantrasyon gradyanı boyunca glukoz transportunu kolaylaştırır. Bu olaylar

zincirinde insülin bağlanması, IRS proteinleri veya son olarak glukoz transporter 4 safhaları insülin direnci gelişiminde muhtemel rol oynamaktadırlar. Egzersiz, glukoz transportunu fosfoinozin 3 kinaz' dan bağımsız , fakat 5' adenozin monofosfat aktif kinaz 'la bağlantılı olarak artırır.

Hücre sel glukoz alımındaki yetersizliğin nedeni olarak, intraselüler sinyalizasyon ve haberleşmedeki bozukluklar gösterilmektedir. Hiperinsülinemi, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), seramid, ve transkripsiyon faktörlerinin obezite ve tip II diyabette insülin sinyalizasyonunun değişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir Ayrıca artmış serbest yağ asidi konsantrasyonlarında izole edilmiş iskelet ve kalp kasında glukoz kullanımını engellediği bilinmektedir. Yağ dokusu insülin direncine sadece serbest yağ asitleri üreterek değil bir endokrin organ şeklinde de katkıda bulunmaktadır. Yağ dokusundan insülin sinyalizasyonunu etkileyen adipokinler salgılanmaktadır. Adipokinlerden üzerinde en fazla çalışılanları insülin antagonistik özelliği olan TNF- α ile insülin duyarlılığını artıran leptin ve adiponektindir. Adipojenik faktörlerin oluşturduğu bu kompleks ağ ile dokuların insüline cevabının regülasyonu sağlanmaktadır(63). PPAR- γ (peroxysome proliferator activated receptor- gama) adipoz doku gelişimi ve lipid birikiminin çeşitli hücre sel olaylarında rol alan bir çekirdek hormon reseptör grubu içerisindedir. PPAR- γ için ligandlar prostoglandinler, okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) parçacıkları, insülin duyarlılığını artıran antidiyabetik ilaçlar ve tiyazolidinediyonlardır. İnsanlarda PPAR- γ ' yı içeren mutasyonların çeşitli obezite formları ve insülin rezistans sendromlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir(64). Son zamanlarda elde edilen bilgiler, insülin direncinin primer başlangıç yerinin perifer olduğunu, bunu hepatik steatozun takip ettiğini ve bu durumun insülin direncini daha da fazla artırdığını ortaya koymuştur. İnsülin direncinin fenotipik yansımaları genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Bir çok durumda insülin direnci, besin kaynaklarının azaldığı veya enerji ihtiyacının arttığı durumlarda enerji kullanımını azaltıp enerjinin hiperinsülinemi yoluyla yağ seklinde depolanmasını sağlayan bir mekanizma gibi tasavvur edilebilir. İnsülin direncinde obezite, özellikle viseral obezite en önemli çevresel faktördür.

Özetle; insülin direnci ve artmış insülin seviyesi yağ kitlesinde, lipolizde ve serbest yağ asidi seviyelerinde artışa böylece doza bağımlı olarak insülin sinyalizasyonunda bozulmaya ve hepatik glukoz ve lipid üretiminde artışa yol açar.

İnsülin Direncinin Metabolik Etkileri

Bir gecelik açlık durumunda toplam glukoz tüketiminin çoğu % 50 'si beyin, % 25 'i splanknik alanda (karaciğer ve gastrointestinal dokular) olmak üzere insüline bağımlı olmayan dokularda gerçekleşir. Glukoz içeren bir öğünden sonra glukoz tüketiminin büyük kısmı (% 80 - % 85) kas dokusunda gerçekleşir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında, glukoz klemp tekniği ile yapılan çalışmalarda, insülin direncinin görüldüğü asıl bölge kas dokusudur. Nondiyabetik NAFLD hastalarında, glukoz tüketimi tip 2 diyabetlilere benzer bir biçimde sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında, yaklaşık % 50 oranında azalmıştır. İnsülin tarafından uyarılan glukojen sentezi de insülin rezistansı varlığında azalır.

Bir gecelik açlıktan sonra sağlıklı bir kişi beynin ihtiyacı kadar glukoz üretir. Glukoz alımı veya bir öğünden sonra portal vene salınan insülin, hepatik glukoz çıkışını (hepatic glucose output = HGO) baskılar. Karaciğerin bu sinyali algılayamaması, hepatik insülin direncine yol açar. İnsülin direncine yanıt olarak hiperinsülinemi gelişir. Diyabetik olmayan NAYKH tanılı hastalarda, HGO bazal koşullarda normal veya normalden yüksektir. Hiperinsülinemi HGO 'nun güçlü bir inhibitörüdür ve açlık hipoglisemisi varlığında açlık hiperinsülinemisi postabsorptif hepatik insülin direncine işaret eder. İnsülin uygulanmasını takiben HGO daha az baskılanır . İnsülinin uyardığı glukoz alımı yağ dokusunda kas dokusuyla karşılaştırıldığında ihmal edilebilir düzeylerde olsa da , lipolizin regülasyonu ve yağ dokusundan gliserol ve serbest yağ asitlerinin kana verilmesi glukoz metabolizması açısından önemlidir. Artmış serbest yağ asitlerinin varlığı ve kullanılması substrat oksidasyonunun kompetitif inhibisyonu yoluyla kas dokusunda insülin direnci gelişimine katkıda bulunur. Serbest yağ asitleri hem kilit enzimleri uyararak hem de glukoneogenez için enerji sağlayarak HGO 'yu artırırken trigliserit yıkımından elde edilen gliserol glukoneogenez için substrat vazifesi yapar. Vücut ağırlığından bağımsız olarak NAYKH' da sıklıkla artmış serbest yağ asiti düzeyleri bulunur.

Karaciğer Yağlanması İnsülin Direnci İle İlişkisi

Yağların karaciğerde alımı, üretimi, oksidasyonu ve kana verilmesi arasındaki denge bozulduğunda, karaciğerde artmış yağ depolanması ortaya çıkar. Kanda artmış serbest yağ asidi seviyesi ve insülin uygulanmasını takiben lipolizin yeterince

baskılanamaması nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında sıklıkla bulunan bulgulardır. Her iki parametrede karaciğerde yağlanma derecesiyle ilişkilidir. Her zaman olmamakla birlikte sıklıkla viseral obezite, karaciğerdeki yağ miktarı, periferik ve hepatik insülin duyarlılığı ile ilişkilidir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında insülin direncinin anahtar rol oynadığına dair literatürde pek çok yayın mevcuttur(65). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalarındaki insülin direncinin özellikleri en iyi yağlı karaciğeri olmasına rağmen metabolik sendromu olmayan küçük bir yüzde gözlenebilir. Bu hastalarda insülin direncinin endojen glukoz üretimi, glukoz oksidasyonu, oksidatif olmayan glukoz atılımı, lipoliz ve lipid oksidasyonu üzerine ciddi etkileri vardır. Lipid oksidasyonu ile glukoz üretimi ve atılımı arasındaki ilişki, insülin direnci ile ilgili metabolik bozuklukların, insülin direncinin adipoz dokudaki en belirgin etkisi olan lipolizden kaynaklandığını düşündürmektedir. İnsülin direnci adipoz dokuda lipolizi artırır, bu şekilde karaciğere gelen yağ asidi miktarı ve lipid oksidasyonu artar. Bu durum da mitokondride üretilen reaktif oksijen türevlerinin artışı yoluyla karaciğerde oksidatif stresin artışına ve karaciğer hasarına yol açar(66). Son çalışmalarda karaciğerdeki yağlanmanın temel kaynağının (hepatik triasilgliserollerin % 62 - % 82 'lik kısmı) adipoz dokuda lipolize uğrayarak kana karışan ve karaciğer tarafından alınan yağ asitleri olduğu gösterilmiştir. De novo lipogenezin katkısı sağlıklı insanlarda % 5 ' ten az iken, nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında bu oran % 26 'ya çıkar.

Lipogeneizde aktif olan bir çok gen, membran yapısındaki insülin tarafından stimüle edilen SREBP-1c isimli transkripsiyon faktörü tarafından aktive edilir. insülin direncinde hiperinsülinemi bu transkripsiyon faktörlerini daha da fazla stimüle eder ve insülin ile insülin direncinin etkileri birbirinden ayrılamaz hale gelir.

İnsülin Direnci Hesaplama Modelleri

İnsülin direncinin hesaplanmasında, in vivo insülin duyarlılığının doğru olarak ölçümünde referans metod olan glukoz klemp tekniği (euglycemic clamp technique) kullanılabilir. Ancak bu metod son derece yorucu, zaman alıcı ve pahalıdır. Bu nedenle büyük çaplı veya epidemiyolojik çalışmalara uygun değildir. Buradan hareketle son iki dekada insülin duyarlılığını ölçen alternatif yöntemler geliştirilmiştir.

Homeostasis model assessment (HOMA), insülin direnci hesaplamasında açlık glukoz ve insülin konsantrasyonlarının kullanıldığı bir yöntemdir(67). Diyabetik

olmayan ve tip 2 diyabetli hastalarda glukoz klemp tekniğiyle yüksek korelasyon gösterir. Ancak ilerlemiş diyabet olgularında beta hücre rezervinin azalmasıyla güvenilirliği azalır.

HOMA, (açlık plazma glukozu mg / dl x açlık insülin seviyesi μ U/ml) / 405 formülüyle hesaplanır. Sonuç değeri arttıkça insülin direnci de artar.

Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnciyle İlişkisi

Metabolik Sendrom; Tip 2 DM, santral obezite, esansiyel arteriyel hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi, düşük seviyeli high density lipoprotein kolesterol), hiperkoagülopati, endokrin bozuklukları içeren ve en sık koroner arter hastalığı ile sonuçlanan aterosklerozu, barındıran hastalıklar kompleksidir. Hiperinsülinemi ve periferik dokularda insülin etkisini önleyen substrat toksisitesi meydana gelir.

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı [National Cholesterol Education Program (NCEP)] Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunda (ATP III) metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki tablo 6'da belirtilen 5 kriterden en az 3'nün varlığının yeterli olduğunu belirtmiştir(69).

Tablo 6. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Komponentleri

Risk faktörleri	Tanım
Abdominal obezite(bel çevresi)	
. Erkek	> 102 cm
. Kadın	> 88 cm
Trigliserid düzeyi	\geq 150 mg/dl
HDL kolesterol değeri	
. Erkek	< 40 mg/dl
. Kadın	< 50 mg/dl
Kan basıncı	\geq 130/85 mmHg
Açlık plazma glukozu	\geq 110 mg/dl
MS tanısı için beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır.	

ATP III (The National Education Program's Adult Treatment Panel III Report) metabolik sendromu, daha fazla klinik ilgiyi gerektiren kardiyovasküler risk faktörleri topluluğu olarak da tanımladı. ATP III metabolik sendrom kriterleri dışında farklı organizasyonların farklı kriterleri olsa da, ATP III kriterleri yaygın olarak pratikte kullanılmaktadır. ATP III, kardiyovasküler hastalığı metabolik sendromun primer klinik sonucu olarak görse de, metabolik sendromu olanların bir çoğunda insülin direnci mevcut olup bu durum tip II diyabet riskini artırmaktadır. Diyabet klinik olarak belirgin hale geldiğinde kardiyovasküler hastalık riski belirgin bir biçimde artar. Kardiyovasküler hastalık ve tip II diyabetin ötesinde, metabolik sendromu olan bireylerde polikistik over sendromu, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, kolesterol safra taşları, astım, uyku bozuklukları ve çeşitli kanser tiplerinin görülme riski artar.

Abdominal obezite metabolik sendromla ilişkisi en belirgin obezite tipidir. Klinik olarak artmış bel çevresiyle kendisini gösterir. Aterojenik dislipidemi, rutin lipoprotein analizinde artmış trigliserit seviyesi ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesiyle kliniğe yansır. Artmış kan basıncı obezite ile yakından ilişkilidir ve insülin direnci olan bireylerde sıklıkla bulunur. İnsülin direnci metabolik sendromlu bireylerin çoğunda bulunur.

Uzun süreli insülin direnci olan bireylerde sıklıkla glukoz intoleransı gelişir. Metabolik sendromu olan bireylerde kliniğe CRP yüksekliği ile yansıyan proinflamatuar durum sıklıkla görülür. Bu durumun altta yatan sebeplerinden bir tanesi artmış yağ dokusu kitlesinden inflamatuvar stokin salgısındaki artıştır. Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) -1 ve fibrinojen artışıyla karakterize olan protrombotik durumda sıklıkla metabolik sendroma eşlik eder.

Bir çok araştırmacı patogeneizde insülin rezistansına obeziteden daha öncelikli bir önem vermektedirler ve insülin direncine eşlik eden hiperinsülineminin diğer metabolik risk faktörlerinin doğrudan sebebi olduğuna inanmaktadırlar. İnsülin direncine tek başına bir rol yüklenmesi, insülin direncinin obezite ile yakın ilişkisi nedeni ile sıkıntı doğurur. İnsülin direnci genellikle vücut yağ miktarı arttıkça artmakla birlikte aynı yağ kitlelerinde insülin duyarlılığı arasında farklılıklar görülebilmektedir.

İnsüline dirençli kas dokusu, yüksek plazma esteriye olmayan yağ asitleri (NEFA) seviyesi nedeniyle lipidle aşırı yüklendiğinde, fazla NEFA 'nın bir kısmı karaciğere yönlendirilir ve böylece yağlı karaciğer oluşumu ve aterojenik dislipidemi

gelişmesi riski artar. Hiperinsülinemi, VLDL trigliseritlerinin salınımını artırarak trigliserit seviyesini yükseltir. Kas dokusunda insülin direnci ve insüline dirençli karaciğer dokusunda artmış glukoneogenez, glukoz intoleransı gelişmesine sebep olur.

2.1.8 Karaciğer Yağlanması Klinik ve Laboratuvar

Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Klinik Bulgular

Nonalkolik karaciğer yağlanmasına özgü bir klinik bulgu mevcut değildir. Hastaların birçoğunda saptanabilen tek muayene bulgusu karaciğer büyümesidir. Anamnezde üzerinde durulması gereken diğer konu hepatotoksik ve özellikle yağlanma yapıcı etkisi olan ilaçların sorgulanmasıdır.

NAYKH semptomları spesifik değildir. Hastaların çoğu asemptomatiktir (%45–100). Semptomatik olanlarda sağ üst kadranda ağrısı, karında huzursuzluk hissi, yorgunluk veya halsizlik görülebilir. Hepatomegali sıklıkla tek bulgudur. Ancak hastaların % 80'i hastalığın ileri evresinde bile semptomsuzdur. Fizik muayenede karaciğer sağ kosta yayında yumuşak veya kıvamı hafif artmış olarak palpabl olabilir ama siroz gelişmişse başka bulgular da görülebilir. Aminotransferaz seviyelerinde asemptomatik yükselme, yağlı karaciğere ait radyolojik bulguları ve açıklanamayan inatçı hepatomegalisi olan kişilerde NAYKH tanısından şüphelenilir(70). Klinik değerlendirme esnasında üzerinde durulması gereken konulardan birisi hastaların alkol tüketim miktarlarıdır. NAYKH tanısı koyabilmek için karaciğer hastalığının sebebinin aşırı alkol tüketimi olmadığını ortaya koymak gerekir. Kadınlarda günde 20 gr, erkeklerde günde 30 gr kadar düşük dozlar alkolle indüklenen karaciğer hastalığı oluşturmak için yeterli olabilir. Diğer sebepler de (virüsler, otoimmün cevaplar, metabolik veya kalıtsal faktörler, ilaçlar veya toksinler) dışlanmalıdır. Serolojik testlerin ne dereceye kadar yapılacağına hastaya göre karar verilmelidir. Obezite, diyabet, hiperlipidemi, 45 yaş üzerinde olmak ve ALT/AST oranının 1'in üzerinde olması hastalığın progresyonu için risk faktörleri olduğu bilinmektedir (71).

Kriptojenik sirozlu hastaların büyük kısmı, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarla benzer klinik ve demografik özelliklere sahiptir ve bu da etiolojide nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının olduğunu düşündürür(4).

NAYKH özellikle son 20 yılda artan sıklıkla tanınmaya başlamış ve kronik karaciğer hastalığının önemli ve sık görülen bir formu olmuştur.

Nonalkolik Karaciğer Yağlanması ve Biyokimyasal Bulgular

NAYKH genellikle asemptomatik veya diğer hastalıkları nedeniyle tetkik edilen kişilerde anormal karaciğer enzim düzeylerinin saptanması ile tanıda düşünülür. Alkol öyküsü yoktur. Viral, otoimmün markerlar ve kronik hepatitin konjenital nedenleri açısından yapılan testler negatiftir. Serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde artış karaciğer yağlanması olan hastalarda baskın laboratuvar bulgusudur(72).

Karaciğer yağlanmasının biyokimyasal bulguları diğer nedenlerle oluşan kronik karaciğer hastalıklarına benzerlik gösterir. En sık rastlanılan bulgu transaminaz yüksekliğidir. Transaminazların yüksek veya normal olmasına bakarak steatoz /steatohepatit arasında bir ayırım yapmak mümkün değildir. Sirotik evrede olmayan olgularda ALT düzeyi hemen daima AST düzeyinden daha fazladır ve bu durum alkolik karaciğer hastalığından farklı olan bir görünümüdür. Transaminazlardaki artış çoğu olguda normalin 1-5 katı arasındadır.

Asemptomatik transaminaz yüksekliği saptanan bir hastanın tanısındaki en büyük olasılık karaciğer yağlanmasıdır (steatoz/steatohepatit)(72). Genellikle AST, ALT veya her ikisi hafif orta derecede artmıştır. Bu enzimlerin serum düzeyi hepatik inflamasyon veya fibrosisin histolojik ağırlığını tahmin etmekte kullanılamaz(72). AST/ALT oranı genellikle 1'den azdır. Siroz geliştiğinde bu oran artmaya başlar.

Nonalkolik karaciğer yağlanması olanlarda alkalen fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerinde yükseklik olabilir. GGT artışının, insülin direncinin duyarlı bir belirteci olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle GGT artışı, NAYKH için erken biyokimyasal bulgular arasında yer alır(73). GGT ve alkali fosfataz(ALP) düzeyleri olguların yarıdan azında normalden yüksek bulunmaktadır. Burada genelde hafif düzeyli bir yükselme söz konusudur. Bilirubin, albümin ve globülin düzeyleri ve protrombin zamanı sirotik olmayan olgularda normal sınırlardadır. Hastalarda açlık kan şekeri ile birlikte açlık insülin düzeyi ölçülerek Homeostasis Model Assessment (HOMA) yöntemi ile insülin direncinin araştırılması yararlıdır. HOMA, insülin direnci hesaplamasında açlık glukoz ve açlık insülin

konsantrasyonlarının kullanıldığı bir yöntemdir (67). İlerlemiş diyabet olgularında beta hücre rezervinin azalmasıyla güvenilirliği azalır. HOMA, (açlık plazma glukozu mg / dl x açlık insülin seviyesi μ IU/ml) / 405 formülüyle hesaplanır. Sonuç değer 2,5' in üzerinde ise insülin direnci vardır(74).

NAYKH olanlarda anormal lipid profili (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi ve yüksek glikoz düzeyi de sık olup, vakaların % 25 ile % 75'inde bildirilmiştir. Angulo ve arkadaşlarının çalışmasında, NAYKH olan hastalarda, ileri yaş, obezite, DM ve serum AST/ALT oranının 1'den büyük olması histolojik olarak ileri fibrosis ile ilişkili bulunmuştur(75). Fransa'da yapılan diğer bir çalışmada benzer sonuçlar bulunmuş olmakla beraber, risk faktörü olarak hipertrigliseridemi ön planda gösterilmiştir(10). Bu risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu, klinisyenleri biyopsi yapılacak hastaları seçmeleri konusunda yönlendirebilir.

Karaciğer Fonksiyon Testlerinde En Sık Rastlanan Anormallikler

1. ALT ve AST yüksekliği: 2-5 kattır, bazı vakalarda 10-15 kat yüksek bildirilmiştir(42).
2. AST/ALT oranı <1 : NAYKH'da %65-90 görülür.
3. AST/ALT oranı >1 : İlerlemiş NASH vakalarında görülebilir. Fakat sirozda bile AST/ALT oranı asla 2'yi geçmez. AST/ALT >2 olması alkolik karaciğer hastalığını destekler. ALP ve GGT : %50 oranında 2-5 kat artmıştır.
4. Serum bilirubin ve albumin seviyeleri nadiren anormaldir.
5. Protrombin zamanı(PTZ): PT uzaması ilerlememiş hastalıkta beklenmez.
6. ANA pozitifliği: Hastaların bir kısmında düşük seviyelerde bildirilmiştir(76).

NAYKH ile anormal demir birikimi, hepatosellüler demir yükü ve HFE gen mutasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Artmış demir yükü ile NASH klinik seyrinin daha şiddetli olduğu görülmüştür. Artmış ferritin ve transferin seviyeleri de bildirilmiştir(42). Bir çalışmada heterozigot HFE geni NAYKH da artmış oranda bulunmuş ve hasar artışı ile ilgili olabileceği vurgulanmıştır(77). Hiperferritinemi NASH hastalığı için bir bulgu olabilir, çünkü enzim yüksekliği olan ve olmayan bir çok hastada ferritin yüksek bulunmuştur ve bunların çoğunda da HFE gende mutasyonlar bulunmamıştır(43).

Tablo 7. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Laboratuvar İncelemeleri

Karaciğer hastalığının araştırılması için gereken incelemeler	Metabolik bozuklukların araştırılması ve ayırıcı tanı için gereken incelemeler
<ul style="list-style-type: none">• ALT / AST• Alkali fosfataz• GGT,• Laktat dehidrojenaz (LDH)• Bilirubin• Albumin / Globulin• PT	<ul style="list-style-type: none">• Glikoz• Kolesterol (HDL,LDL)• Trigliserid(TG)• OGTT• Açlık insülin düzeyi• Tiroid testleri (T3,T4,TSH)• Demir, Demir bağlama, Ferritin• Seruloplazmin• Hepatit serolojisi• (HBsAg, Anti HBc, Anti HCV)• Otoantikolar• Diğer

2.1.9 Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Radyolojik Bulgular

Karaciğer yağlanmalarının tanısında radyolojik bulguların önemi büyüktür. Klinikte karşılaştığımız yağlı karaciğer olgularının büyük kısmında tanı sürecini başlatan bulgu ultrasonografide karaciğer yağlanması saptanması olmaktadır. Bilgisayarlı tomografi(BT) ve magnetik rezonansın(MR) karaciğer yağlanması tanısı için duyarlılığı ve spesifikliğı daha yüksek olsa da ultrasonografi kadar yaygın olmayışları nedeniyle bu alandaki katkıları daha geri planda kalmaktadır. Ultrasonografinin katkısı sadece yağlanmanın saptanması değil aynı zamanda derecelendirilmesine de olanak sağlamasıdır, ancak bu derecelendirmenin klinik anlamı henüz belirli değildir ve hastalığın takibi için bir değer taşıyacağı kuşkuludur.

Bilgisayarlı tomografide doğrudan karaciğer dansitesinin ölçümü veya kontrastlı çalışmalarda karaciğer dalak dansite farkı ölçüt olarak alınarak karaciğer yağlanmasının tanısı yapılabilir. Karaciğerde biriken yağ miktarı az olduğunda BT ve MR'ın tanı

değeri daha fazla olabilir. Hangi radyolojik yöntem kullanılırsa kullanılsın karaciğer yağlanmasının histopatolojik tipi ve ağırlığı hakkında güvenilir bir veri elde edilmesi mümkün değildir. Bunun anlamı mevcut radyolojik incelemeler ile steatoz/ steatohepatit ayrımının yapılamayacağıdır. Tüm bu görüntüleme yöntemlerinden hiçbiri basit yağlanmayı inflamasyondan ayırt edebilecek özellikte değildir. Henüz karaciğer biyopsinin yerini tutabilecek invaziv olmayan bir teknik belirlenememiştir.

Abdominal Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi kolay uygulanabilir, ucuz, noninvaziv olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle karaciğer yağlanması şüphesi olan olgularda ilk sırada tercih edilen yöntemdir (5). Ultrasonografik olarak normal karaciğer, bağ dokusu ve küçük damarların oluşturduğu kırçilli görünüm veren, homojen ince lineer eko örneğine sahiptir. Ekojenitesi normal renal korteks ekosuna göre izoekoik veya hafif hiperekoik duruma gelir. Dalak ekojenitesinden hafifçe yüksek, pankreas ekojenitesinden daha düşüktür. Normal karaciğerde, transvers seyreden portal venlerin parlak eko veren duvarları bulunur. Hepatik venlerin ekojen duvarları olmayıp kraniale doğru çapları artar ve oblik olarak vena kava inferiora açılırlar. Normalde hepatic arter dalları ve intrahepatik safra yolları ultrasonografik incelemede görülmezler(5).

Yağlı karaciğerin ultrasonografik görünümü yağlanma miktarına, diffüz veya fokal yağlanmaya bağlı olarak değişir. Ultrasonografide, karaciğerdeki diffüz yağlanma, uniform ekojenite artışı şeklinde görülür. Yağlanma derecesi arttıkça, normalde portal venlerin kenarlarındaki glisson kapsülüne ait ekojen görüntüler kaybolur. Yağlı karaciğer sonografik olarak organ büyümesi ve kenarlarının keskin konturlarını kaybetmesiyle saptanır. Karaciğerde yağlanma ultrasonografide parlak bir ekojenite olarak gözlenir. Kontrast en iyi komşu böbreğe bakılarak belirlenir. Lobus caudatus sıklıkla daha az yağ içerir. Ayrıca yağlanma ultrasonik dalgaların doku içinde ilerlerken normalden daha fazla azalmasına neden olur ve karaciğerin arka bölümünde bir karanlık alan oluşmasına ve diafragmanın netliğinin kaybolmasına yol açar(7). Üçüncü bir bulgu da intrahepatik damarların yapılanmasının detaylarının izlenememesidir. Karaciğerde fibrozis olması da ekojenitenin artışına neden olmakla birlikte fibrozisin yağ dokusuna göre daha az dalga atenüasyonuna neden olduğu, daha kaba bir ekojenite görüntüsü verdiği ve portal venlerin fibrotik bölgelerde daha belirginleştiği bildirilmiştir.

Karaciğer yağlanması ultrasonografik olarak derecelendirilmesinde dikkate alınan kriterler Tablo 8’de görülmektedir(78).

Tablo 8. Karaciğer yağlanmasında USG bulguları(79)

Grade 1	Hafif; hepatik ekojenitede minimal diffüz artış, intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma görülebilir.
Grade 2	Orta; hepatik ekojenitede orta derecede diffüz artış. İntrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemez.
Grade 3	Şiddetli; ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobun posterior segmentine ultrasesin zayıf penetrasyonu, intrahepatik damarların kenarları ile diyafragma ayırt edilemez.

Ultrasonografi bulgularının histolojik bulgularla karşılaştırıldığı çalışmalarda; yağlı karaciğer tanısında ultrasonografi incelemesinin genel sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %80-95 (ortalama %89) ve %90-95 (ortalama %93) olduğu gösterilmiştir(6). Karaciğerdeki yağlanma %10’un üzerine çıktığında bu oran %100’e yükselmektedir(7). Ultrasonografide yağlanma şiddetinin değerlendirilmesi subjektiftir. Hepatitli olgularda inflamasyon ve fibrozisin de eşlik etmesi nedeniyle yağlanma değerlendirilmesi zordur.

BT ve özellikle MR incelemeleri ile yağlanma tanısı ve kantitatif olarak değerlendirilmesi, fokal yağlanma ya da yağlanmadan korunmuş alanların yer kaplayıcı kitlelerden ayırılması mümkündür. MR ile yağ dokusunun hacmi de hesaplanabilir. Ancak, görüntüleme yöntemleri ile basit yağlanmanın steatohepatitten ayrımı ve fibrozisin derecelendirilmesi yapılamaz.

2.1.10 Tedavi

NAYKH, son dönem karaciğer hastalığına ilerleyerek portal hipertansiyon ve karaciğer yetersizliği yapabilir. Bazı hastalarda ise selim bir seyir gösterir ve steatoz yıllarca stabil kalır. Bazılarında ise hiç ilerlemez. Dolayısıyla medikal tedavinin kararı hastalığın ilerlemesini durdurmayı amaçlamalı ve ileri karaciğer hastalığı gelişme riski

olan hastaları kapsmalıdır. NAYKH'nda doğal seyir bilinmediğinden ve hastalık için risk faktörleri tam tanımlanamadığından dolayı tedavi kararı klinisyene bağlıdır. Patogenezi de tam aydınlatılamadığı için tedavisi ampiriktir. Genelde eşlik eden hastalıkları kontrol etmek ve hepatotoksik ajanlardan kaçınma esasına dayanır(50).

A. Eşlik Eden Durumların Tedavisi

Klinik ve epidemiyolojik bilgiler, obezite ve tip 2 diyabetin major birlikte görülen hastalıklar ve hastalık sürecine zemin hazırlayan durumlar olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla bunların önlenmesi ve uygun tedavileri de iyileşmeye veya hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcıdır. Kilo kaybı eğer yavaş ve aşamalı ise histopatolojide düzelme sağlanabilir. Karaciğer histolojisini normale döndürmek için gerekli kilo kaybı derecesi tanımlanmamıştır. Yüksek derece yağlı infiltrasyonu olan hastalarda hızlı kilo kaybı ve belirgin yağ azalması portal inflamasyon ve fibrozisi artırır(81). Aşamalı kilo kaybı ortalama 0.45-0.9 kg/hafta olmalı ve toplamda ilk başta normalin % 30 üstünde olanlar için % 10 kilo kaybı hedeflenmelidir. Tip 2 diyabetli ve/veya obez hastalar diyet ve egzersiz programına alınmalıdır. Diyabetiklerde HbA1c mutlaka %7' in altında olmalıdır. Hiperlipidemi kontrol altına alınmalıdır. Klofibrat, gemfibrozil ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kullanılmıştır. Amaç trigliserid içindeki yağ oranının azaltmaktır. Klofibrat çalışmalarda başarılı bulunmazken, gemfibrozil ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile olumlu sonuçlar alınmıştır(83). Obezite için gastrik ve intestinal by-pass cerrahisi ciddi yan etkileri nedeniyle önerilmez. İnsülin direncini düzeltmek için biguanidler ve tiazolidinedionlar kullanılabilir (50). Metforminin mekanizması tam bilinmemekle beraber serum aminotransferazlarda düzelme yaptığı gösterilmiştir, fakat histolojik çalışmalar azdır(84). Tiazolidinedionlar, PPAR- γ reseptörüne etki ederek insülin duyarlılığını artırır. Biyokimyasal ve histolojik iyileşme görülmüştür.

B. Hepatosit koruyucu ajanlar

NAYKH'nda bazı ajanlar kullanılmış ve olumlu bulunmalarından dolayı hepatik koruyucu etkileri olduğuna inanılmıştır. Bunlar ursodeoksikolik asid (UDKA), N-asetilsistein, betain, vitamin E, vitamin C, lesitin, beta-karoten ve selenyumdur(85). UDKA, hepatotoksik endojen safra asitlerini hepatotoksik olmayanlarla değiştirir,

ayrıca membran koruyucu, sitoprotektif ve immünolojik etkileri de vardır. NASH olan hastalarda UDKA tedavisi ile serum aminotransferaz, alkalen fosfataz, GGT seviyelerinin düzeldiği, hepatik steatozun gerilediği gösterilmiş fakat inflamasyon ve fibroziste düzelme olmamıştır(86). NASH patogeneğinde P4502E1 gibi enzim aktivasyonu, karaciğer dokusunda birikimi, serbest radikallere bağlı hepatoselüler hasarın gösterilmiş olması tedavide antioksidanların kullanılabilceği fikrini doğurmuştur. N-asetilsistein hepatositlerde glutasyon seviyelerini arttırarak oksidatif stresi önler. NASH'li hastalarda serum aminotransferaz ve GGT seviyelerinde önemli oranda düşme olmuştur. Vitamin E membran lipid peroksidasyonunu engelleyen ve sitokinleri baskılayan güçlü bir antioksidandır.

Karaciğer demirinin karaciğerde fibrozisi ve oksidatif stresi artırması nedeni ile NASH'te insülin direncine eşlik eden patogenetik bir faktör olduğu düşünülmektedir. NASH hastalarında yüksek serum ferritin seviyeleri ve karaciğer demir boyamalarında pozitiflik sıklıkla görülür. NASH olan metabolik sendromlu hastalarda hiperferritinemi ve orta derece demir yükü sıklıkla bulunur. 6-12 ay flebotomi uygulanan NASH'li hastalarda serum aminotransferaz seviyelerinde önemli oranda düşme, karaciğer biyopsilerinde inflamasyonda önemli bir gerileme gösterilmiştir(87).

2.2. Kanın Bileşenleri

Kan plazma olarak adlandırılan sıvı bölüm ve şekilli elemanlardan oluşan katı bölümden oluşur. Plazma tüm kanın % 55 ini oluşturur. Plazmanın % 90'ı sudur ve plazma içerisinde besinlerin çözünerek taşınmasını sağlar. Plazmanın % 7'sini plazma proteinleri oluşturur. Bunlar; albumin (% 60), globulin (% 36) ve fibrinojendir (% 4). Geriye kalan % 3'ni ise elektrolitler, amino asitler, glikoz ve diğer besinler ile enzimler, antikorlar, hormonlar ve metabolik artıklar oluşturur.

Kanın şekilli elemanları, diğer bir ifadeyle % 45' ini oluşturan katı bölümü kan hücrelerinden oluşur. Kan hücreleri kırmızı kan hücreleri (eritrositler/alyuvarlar), beyaz kan hücreleri (lökositler/akyuvarlar) ve trombositlerdir. Eritrositler % 99, lökositler % 1, trombositler < % 1' ini oluşturur.

Eritrositler kanın şekilli elemanlarının % 99' unu oluşturur. Eritrositlerin şekilleri bikonkav disk şeklinde olup, çapları 6-8 mikronmetredir. Eritrositlerin çekirdeği yoktur. Bir milimetreküp(1 desilitrede) kanda erkeklerde 5.100.000-5.800.000,

kadınlarda 4.300.000-5.200.000 alyuvar bulunur. Sayıları cinsiyet, yaş ve yaşanan yerin yüksekliğine göre değişebilmektedir. Eritrosit üretimi embriyonik yaşamın ilk birkaç haftasında vitellus kesesi, gebeliğin ikinci trimesteri sırasında dalak, lenf düğümleri ve karaciğer, gebeliğin son ayında ve doğumdan sonra kemik iliğinde gerçekleşir.

Eritrosit üretiminin temel düzenleyicisi doku oksijenasyonudur. Oksijenlenmeyi azaltan faktörler düşük kan hacmi, anemi, hemoglobin azlığı azalmış kan akımı ve akciğer hastalığı gibi durumlarda alyuvar yapımını artırır(88).

2.2.1 Eritrosit İndeksleri

Rutin tam kan sayımı (TKS) değerlendirmenin parçası olarak gereklidir ve hemoglobin, hematokrit ve eritrosit indeksleri; ortalama eritrosit volümü (MCV fl), ortalama eritrosit hemoglobin miktarı (MCH pg), eritrosit volümü başına ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC gr/dl) olarak verilir. Yaş, cins, gebelik, sigara içimi ve rakım gibi bir takım fizyolojik faktörler normal TKS değerlerini etkilerler. Yüksek rakımda yaşayan veya ağır sigara tiryakilerinde erkek veya kadınlarda yüksek-normal hemoglobin değerleri alınabilir(89). TKS günümüzde çoğunlukla otomatik hücre sayım cihazlarıyla yapılmaktadır. Bu cihazların verdiği eritrosit indeksleri tanıda ilk basamağı oluşturur.

Red Blood Cell (RBC: Eritrosit Sayımı): En az 10.000 eritrosit sayılarak manuel sayıma oranla daha güvenilir sonuçlara ulaşılır. Sayımların yanı sıra verilen histogramlar da yararlı olabilir. Örneğin RBC normal dağılımının sol tarafında görülen bir tepecik skizositlerin varlığına işaret olabilir. Tersine RBC histogramının sağında kuyruk tarafında bir kümelenme soğuk aglutinine bağlı eritrosit aglutinasyonunu düşündürür. RBC histogramının tümüyle sola kayması mikrositoza, sağa kayması da makrositoza işarettir. Bimodal RBC histogramı farklı morfolojili 2 eritrosit popülasyonuna, kan transfüzyonu sonrasında veya mikrositer ya da makrositer anemide tedaviye yanıtın başladığına ya da miyelodisplaziye erken bir işaret olabilir(90).

Mean Corpuscular Volume (MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi): Direk olarak empedans veya ışık saçılması yöntemiyle ölçülmektedir. Eritrositlerin ortalama hacimleri femtalitre (fl) olarak gösterilir. Normal eritrositlerin hacimleri 80-100 fl'dir. 80 fl altındaki eritrositler mikrositik, 100 fl üzerindeki değerlerde ise makrositik olarak kabul edilir. Anemilerin sınıflamasında en faydalı olan parametredir. Anemi ve MCV düşüklüğünde hipokrom ve mikrositer anemiler akla gelir. Bunlardan da en sık olarak demir eksikliği, talasemiler, kronik hastalık anemileri görülür. $MCV = Htc \times 10 / RBC$ formülü ile hesaplanır. Anemi ve MCV yüksekliğinde megaloblastik anemiler ve miyelodisplastik sendromlar düşünülmelidir(91).

Hemoglobin (Hb): Siyanmethemoglobin yöntemi ile fotometrik olarak okunur. Kanda Hb miktarı çoğunlukla gr/dl olarak verilir. Normal değerler yaşa göre farklılık göstermektedir(90).

Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini): Eritrosit içindeki ortalama Hb miktarını gösterir. Normal değeri 30-34 pikogramdır (pg). MCH eritrositlerin ortalama hemoglobini gösterir. Anemi sınıflamasında MCV ile paralellik gösterir. Mikrositik anemilerde hacmi küçük olan eritrositlerin içerdiği hemoglobin az olduğundan MCH de düşüktür(91).

Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration(MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu): Eritrosit içindeki hemoglobinin yüzde olarak ifadesidir. Normal değeri % 30-36 arasındadır. Kan sayımı aletinin sağlıklı çalışıp çalışmadığını kontrol etmeye yarayan bir parametredir. Herediter sferositozda MCHC yükselir(90).

2.2.2 Red Cell Distribution Width (RDW: Eritrositlerin Büyüklüklerine Göre Dağılım Genişliği)

Eritrosit histogramlarından elde edilen istatistiksel bir değer olup, rutin tam kan sayımında ek bir maliyet gerektirmeksizin bakılabiliyor(11,12). Eritrositlerin büyüklüklerine göre dağılım genişliğini göstermektedir. Dolaşımdaki eritrositlerin heterojen boyutu hakkında bilgi verir. Başka bir tanımlamayla artan RDW anizositozun

objektif bir göstergesidir(13). Kronik inflamasyon ve oksidatif stres sonucu eritrositlerin farklılaşması ve olgunlaşması sırasında meydana gelen karışıklığın ve bozulmanın bir göstergesidir(13,92).

Eritrosit büyüklüğünün dağılımını incelemek için "Red cell distribution width-coefficient variation" (RDW-CV) ve "Red cell distribution width-standard deviation" (RDW-SD) olmak üzere iki istatistiksel yöntem kullanılır. RDW-CV bir standart deviasyondaki (eritrositlerin % 68.26'sının) histogram genişliğinin MCV'ye bölünüp, 100 ile çarpımıyla hesaplanır. RDW-CV'nin normal değer aralığı % 11,8- 14,3' dir. RDW-SD ise eritrositlerin % 20'sinin bulunduğu bölgedeki genişliği göstermektedir. RDW-SD'nin ortalama değeri ise 45 fl'dir. RDW-SD demir eksikliği anemisinin erken dönemi ile talasemi taşıyıcılarını ayırt etmede kullanılır. Talasemi taşıyıcılarında eritrositler mikrositiktir, yani anizositoz demir eksikliğindeki kadar belirgin değildir (RDW normaldir). RDW-SD çok küçük mikrositik veya makrositik bir eritrosit popülasyonunun varlığını gösterebilecek duyarlıktadır. RDW'nin % 17'den fazla oluşuna mikrositoz eşlik ederse demir eksikliği düşünülmelidir. Anemi belirmeden önce en erken RDW yüksekliği olur(90).

$RDW = (RBC \text{ hacminin standart sapması} / \text{mean MCV}) \times 100$ formülü kullanılır.

RDW' nin kronik inflamasyonun belirteci olduğuna ve inflamasyonla RDW artışı olduğuna dair bilgiler literatürde bulunmaktadır(14,15). Bununla ilgili yapılmış pek çok çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda artan RDW' in, kalp yetmezliğinin ve koroner arter hastalığının şiddetinde ve artmış mortalitede prognostik bir faktör olduğu bildirilmiştir(12, 32, 93, 94). Bahsedilen bu çalışmalarda RDW ile inflamatuvar belirteçler olan C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) arasında güçlü korelasyon tespit edilmiştir(31). Yukarıda da belirtildiği gibi kardiyovasküler mortalite açısından artmış ölüm oranı ile yüksek RDW seviyelerinin arasındaki ilişki net olmamakla beraber fizyolojik mekanizma; inflamasyon, oksidatif stres, zayıf pulmoner fonksiyon olarak bildirilmiştir(33,34). Yine yapılan çalışmalarda RDW yüksekliği ile pulmoner hipertansiyon ve periferik arter hastalığı arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir(95,96). Altta yatan biyolojik mekanizmalar net olmamakla beraber RDW, kronik inflamasyon ve oksidatif stresin evrensel bir göstergesidir(35).

RDW' de azalmaya neden olabilecek bir durum mevcut değildir bu nedenle RDW ya normal ya da yükselmiş olarak bulunur.

Normal RDW'nin Önemi

Normal sınırlardaki RDW kırmızı hücrelerin boyutlarının düzenli bir dağılımda olduğunu bize gösterir. Bu da bize bu hücre popülasyonunun homojen şekilde hacimlere sahip olduğunu gösterir. Ya hepsi normaldir, ya da bütün hücreler kalıtsal veya sonradan kazanılmış olgunlaşma problemine (örneğin myelodisplastik sendrom veya aplastik aneminin bazı formları) bağlı bir hastalığın etkisi altındadır. Homojen eritrositlerle karakterize kronik hastalık anemisi, akut kan kaybı, aplastik anemi, talassemi trait, herediter sferositoz, Hb E hastalığı ve taşıyıcılığında normal aralıkta bulunur. Ayrıca RDW'nin normal olmasının ne anlama gelmediğini de bilmek önemlidir.

RDW'nin normal olması normal hücre popülasyonundan çok daha büyük veya çok daha küçük hücrelerin olmadığı ihtimalini ekarte ettirmez.

RDW'nin normal olması kırmızı hücre popülasyonunun kendisinin normal olduğu anlamına gelmez.

Artmış RDW'nin Önemi

Artmış RDW eritrositlerin boyutlarında çeşitlilik olduğunu bize gösterir ve bu duruma anizositoz da denir. Artmış RDW genellikle bir besin eksikliğinde (örneğin demir, folat ve vitamin B12) ortaya çıkar. 24 saatlik gün periyodunda bu besinlerin seviyesi sürekli olarak değişeceğinden kırmızı hücre prekürsörleri değişik seviyelerde besine maruz kalır ve bu da boyutlarında çeşitliliğe yol açar. Bu nedenle artmış RDW değeri bulgusu bir anormal duruma spesifik değildir. Örneğin makrositlerin, mikrositlerin veya retikülositlerin; normositik, normokromik kırmızı hücre popülasyonu içerisinde bulunması normal bir durumda olabilir. Tüm bu nedenlerle RDW en iyi şekilde anizositozun yarı kantitatif bir ölçümü olarak düşünülebilir.

RDW Yüksekliği Görülen Durumlar

Eritrosit hücre çapını değiştiren genellikle nutrisyonel anemiler(demir eksikliği, B12, folik asit eksikliği ve B6 eksikliği), myelodisplastik bozukluklar, megaloblastik anemi, myelofitizik anemi ve sideroblastik anemi, kronik karaciğer hastalığı(makrositoz), homozigot talassemiler, yeni kanamalar, bazı

hemoglobinopatiler, artmış retikülositoz, yenidoğanlar, hamileliğin son aylarında görülür(88,97,98).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızdaki hastaları İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji polikliniğine 2011 ve 2012 yıllarında başvuran hastalar arasından seçtik. Herhangi bir endikasyonla gastroenteroloji uzmanı tarafından yapılan abdomen ultrasonografi ile karaciğer yağlanması saptanan hastalar çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalara nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konmadan önce diğer olası karaciğer hastalıklarını dışlamak amacıyla klinik ve laboratuvar açıdan değerlendirildi.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların hiç biri alkol kullanmıyordu. Ayrıca daha önceden bilinen bazı hastalarda diyabetes mellitus (sadece oral antidiyabetik kullananlar dahil edildi) hariç kronik bir hastalık öyküsü yoktu. Bizde kronik karaciğer hastalıklarını, karaciğer tümör ve kistlerini, hemokromatozis- wilson hastalığı gibi karaciğerin depo hastalıkları ve anemi yapacak hastalıkları dışlamak için laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlandık. Viral hepatitleri dışlamak için HbsAg, antiHBs, antiHBc IgM ve anti HCV markerları incelendi. Otoimmün hepatitleri dışlamak için Anti Mitokondriyal Antikor, Anti Smooth Muscle Antikoru, Antinükleer Antikor, Anti liver/kidney antikor bakıldı. Siroz gibi son dönem karaciğer yetmezliği için albumin düşüklüğü, protrombin zamanının uzaması, hiperbilirubinemi gibi laboratuvar bulgularının olmamasıyla, asit ve portal hipertansiyonun diğer bulgularının fizik muayenede ve görüntüleme yöntemlerinde görülmemesiyle dışlandı. Yine ultrasonla değerlendirmede karaciğerde tümör, kist gibi yer kaplayıcı kitleler ekarte edildi. Hemogram, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 vitamini çalışılarak anemi ekarte edildi. Karaciğer yağlanmasına sebep olacak ilaç kullanım öyküsü dışlandı. Çalışmamıza gebeler dahil edilmedi.

Hastaların hemogram, açlık kan şekeri, açlık insülin, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, VLDL, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, albumin, bilirubin, protrombin zamanı testi(Ptz) ve diğer kan parametreleri çalışıldı.

Hemogram Beckman Coulter LH 780 kan sayımı cihazında hemoglobin spektrofotometri yöntemi ve hücreler empedans yöntemi ile çalışıldı. RDW ve MCV ‘ yi cihaz otomatik olarak kendisi hesaplıyor. RDW için normal aralık % 11,8 ila %14,3 arasında kabul edildi. İnsülin Simens Immulite 2000 cihazında kemilüminesans

yöntemi ile çalışıldı. Glukoz, kan yağları, karaciğer enzimleri Architect C 16000 cihazında spektrofotometri yöntemi ile çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların bel çevresi, kilo ve boyları ölçülerek vücut kitle indeksleri(VKİ) hesaplandı. Bel çevresi erkekte <94 cm ve kadında < 80 cm normal, erkekte 94- 102 cm ve kadında 80- 88 cm riskli, erkekte ≥ 102 cm ve kadında ≥ 88 cm yüksek riskli olarak değerlendirildi. VKİ; (kg) / boy² (m²) formülü ile hesaplandı. VKİ 18,5–24,9 kg/m² normal, 25–29,9 kg/m² fazla kilolu, 30–39,5 kg/m² obez ve ≥ 40 kg/m² aşırı obez olarak değerlendirildi.

Homeostasis model assessment (HOMA) insülin direnci hesaplamasında, (açlık plazma glukozu mg / dl x açlık insülin seviyesi μ U/ml) / 405 formülüyle hesaplandı. HOMA değeri 2,5'in üzerinde olan değerler insülin direnci olarak kabul edildi.

Ultrasonografik görüntüleme gastroenteroloji uzmanı tarafından yapıldı. Yağlanma düzeyi Grade I, Grade II, Grade III olarak değerlendirildi.

Grade I: Hafif; hepatik ekojenitede minimal diffüz artış, intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma görülebilir.

Grade II: Orta; hepatik ekojenitede orta derecede diffüz artış. İntrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemez.

Grade III: Şiddetli; ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobun posterior segmentine ultrasesin zayıf penetrasyonu, intrahepatik damarların kenarları ile diyafragma ayırt edilemez.

Hastaların çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Alkol alımı öyküsü olması, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar,
- Viral, metabolik ve otoimmün hepatiti olan hastalar ve diğer kronik karaciğer hastalığına sebep olacak hastalıklardan bir tanesine yakalanmış olması,
- Demir eksikliği veya diğer anemi çeşitlerinden birinin olması,
- Son 6 ayda istemli veya istemsiz olarak vücut ağırlığının en az yüzde onu kadar kilo verenler,
- Emilimi bozan kronik diyare, inflamatuvar barsak hastalığı veya benzer ciddi sistemik ve malign hastalığı olanlar,
- Östrojen, amiodaron, tamoksifen, aspirin, metotreksat, diltiazem ve nifedipin, glukokortikoid, gibi ilaçları uzun süre kullanım öyküsü olanlar,

·Yakın zamanda operasyon öyküsü olanlar veya mide, bağırsak, karaciğer, safra kesesi ameliyatı olanlar,

·Son altı ay içinde gastrointestinal kanama veya herhangi bir nedenden dolayı müdahale gerektirecek kadar kanaması olanlar, kan transfüzyonu yapılanlar,

·Ciddi psikiyatrik hastalığı olan ve yeni yakalanan hastalar ve gebelik

Çalışmamızın istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 17,0 bilgisayar programı kullanıldı. Tüm değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. $P<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Sayısal veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde spearman's rho korelasyon testi, İndependet sample t testi, tek yönlü varyans analizi ve mann whitney u testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya karaciğerde yağlanma tespit edilen 120 hasta dahil edildi. Bu 120 hasta 63' ü kadın (% 52,5) ve 57' si erkek(% 47,5) hastalardan oluşmaktadır. Hastalar 19 ile 85 yaş aralığında olup tüm hastaların yaş ortalaması $47,52 \pm 11,32$ idi. Tüm hastaların ortalama VKİ değeri $31,24 \pm 6,28$ kg/m² ölçülmüş olup kadın hastaların ortalama VKİ' leri $29,20 \pm 4,41$ kg/m², erkek hastaların ortalama VKİ' leri $33,14 \pm 6,64$ kg/m² olarak bulundu. Yine tüm hastaların ortalama bel çevresi $104,10 \pm 15,41$ ölçülmüş olup kadın hastalarının ortalama bel çevresi $93,69 \pm 15,73$ cm ve erkek hastaların ortalama bel çevresi $114,12 \pm 14,97$ cm olarak bulundu.

Tüm hastaların (n=120) RDW ortalama değeri $14,06 \pm 1,34$ %, hemoglobin ortalama değeri $14,62 \pm 1,13$ g/dl, MCV ortalama değeri $87,54 \pm 4,39$ fL, plateled ortalama değeri $(268,47 \pm 68,6) \times 10^3$ /ML, AST ortalama değeri $42,99 \pm 28,8$ U/L, ALT ortalama değeri $66,05 \pm 43,56$ U/L, ALP ortalama değeri

$81,15 \pm 24,39$ U/L, GGT ortalama değeri $54,75 \pm 40,22$ U/L, LDH ortalama değeri $212,98 \pm 57,78$ U/L, açlık kan glukozu ortalama değeri $107,42 \pm 26,13$ mg/dl, açlık insülin ortalama değeri $15,64 \pm 11,77$ µIU/mL, insülin direnci HOMA ortalama değeri $4,27 \pm 3,41$, trigliserit ortalama değeri $195,70 \pm 124,24$ mg/dl olarak bulundu.

Karaciğerinde yağlanma tespit edilen(n=120) hastaların ultrason görüntülerine göre grade 1(=1), grade 2(=2), grade 3(=3) olarak değerlendirildi. Ultrason görüntülerine göre hastaların ortalama değeri $1,92 \pm 0,57$ olarak hesaplandı. Grade 1 yağlanma düzeyi 25 hasta % 20,8, grade 2 yağlanma düzeyi 80 hasta % 66,7, grade 3 yağlanma düzeyi 15 hasta olup % 12,5 olarak bulundu.

Tablo 9. Çalışmaya Alınan Tüm Vakaların Cinsiyet Ayırımına Göre usg Görüntüleri ve Yüzdeleri

		Batın Usg			Toplam
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Cinsiyet	Kadın	13	41	9	63
	Erkek	12	39	6	57
Toplam		25	80	15	120
Yüzde %		20,8	66,7	12,5	

Tablo 10. Tüm Hastaların Sosyodemografik Durumu, Ortalama Laboratuvar Değerleri Ve Referans Aralığı

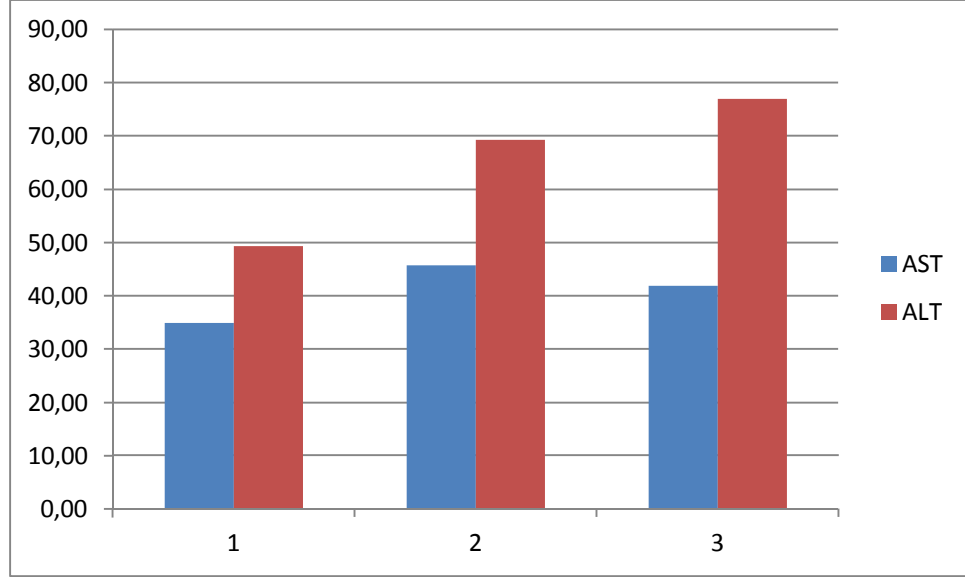
Değişken	Ortalama değer	Minimum- maksimum değeri	Referans aralığı
Yaş(yıl)	47,52	19-85	-
Cinsiyet(n;K/E)	n=120; 63/57	-	-
VKİ	31,24±6,28	23,60-41,82	kg/m ²
Bel çevresi	104,10±15,41	76-136	cm
RDW	14,06±1,34	12,3-19,6	11,8- 14,3 %
Hb	14,62±1,13	13,0-17,7	gr/dL
MCV	87,54±4,39	80-103	fL
Plateled	268,47±68,60	89-439	(156-373)X10 ³ 7ML
AST	42,99±28,28	13-205	5-34 U/L
ALT	66,05±43,56	10-255	0-55 U/L
ALP	81,15±24,39	30-153	40-150 U/L
GGT	54,75±40,22	9-224	9-64 U/L
LDH	212,98±57,78	14-416	125-243 U/L
Trigliserit	195,70±124,24	46-1134	0-149 mg/dL
İndirek bilirubin	0,54±0,19	0,4-1,2	0,2-0,7 mg/dl
Direk bilirubin	0,32±0,12	0,2-0,8	0-0,5 mg/dl
Total protein	7,16±1,52	5,2-10,0	6-8,3 gr/dl
Albumin	4,32±0,62	2,8-6,4	3-4,5 gr/dl
Ptz	11,20±1,82	8-20	10-14 sn
Açlık glukozu	107,42±26,13	75-218	70-105 mg/dL
HOMA	4,27±3,41	0,35-19,60	<2,5

Ultrason görüntülerinde yağlanma tespit edilen hastalar görüntülerine göre grade 1, grade 2, grade 3 olarak sınıflandırıldı. Hastaların yağlanma düzeylerine göre laboratuvar değerleri istatistiksel olarak değerlendirildi.

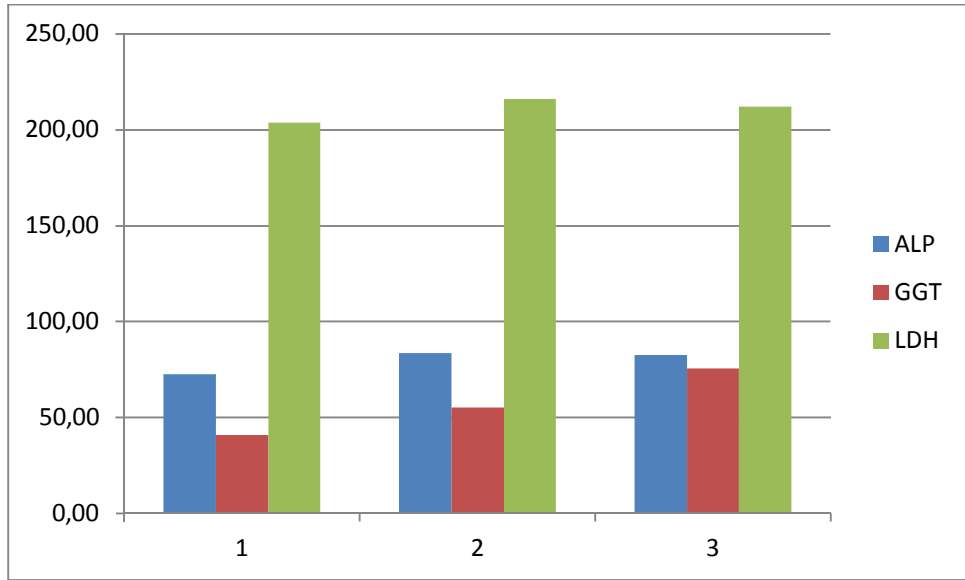
Tablo 11. Hastaların Yağlanma Düzeylerine Göre Sosyodemografik Durumu, Ortalama Laboratuvar Değerleri ve Hasta Gruplarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Değişken	Grade 1 Ortalama± SD	Grade 2 Ortalama± SD	Grade 3 Ortalama± SD	p değeri
Yaş(yıl)	48,20±14,74	47,84±10,39	44,67±9,89	0,036
Cinsiyet(n;K/E)	n=25; 13/12	n=80; 41/39	n=15; 9/6	0,692
Açlık glukoz	111,04±8,85	105,89±27,56	109,53±14,56	0,721
HOMA	4,41±3,61	3,83±2,69	6,39±5,44	0,187
RDW	13,96±0,95	14,02±1,41	14,42±1,55	0,345
Hb	14,69±1,30	14,62±1,02	14,46±1,41	0,548
MCV	87,46±3,93	87,57±4,46	87,56±5,01	0,930
Plateled	269,64±61,80	262,10±69,05	300,47±71,42	0,296
AST	34,92±25,21	45,73±30,91	41,87±12,58	0,298
ALT	49,36±36,57	69,21±46,78	77,00±28,36	0,032
ALP	72,56±18,69	83,56±26,19	82,60±20,47	0,122
GGT	40,80±43,16	55,20±37,01	75,60±44,85	0,008
LDH	203,84±36,91	215,98±63,99	212,20±52,30	0,551
Trigliserit	168,44±65,17	201,60±139,94	209,73±108,10	0,253

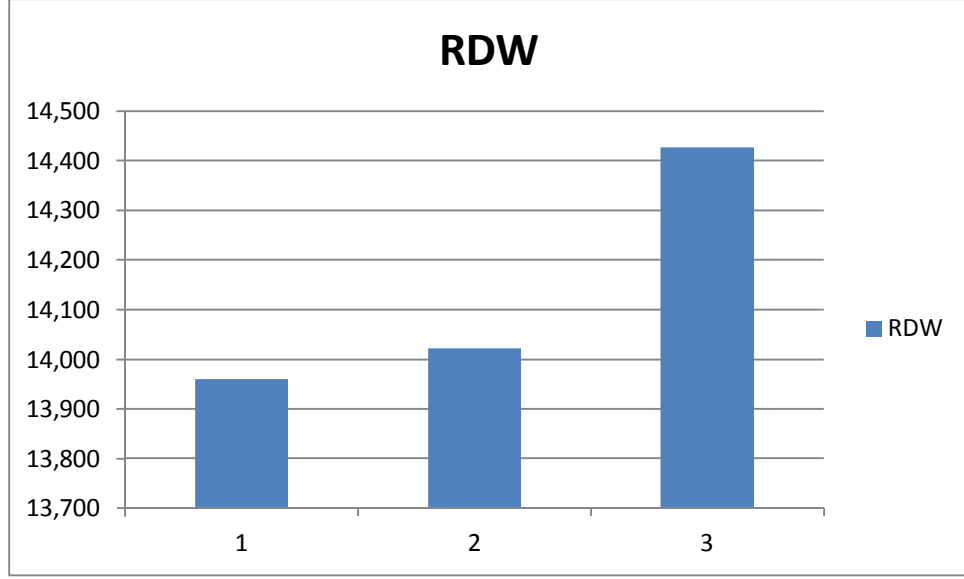
Yağlanma düzeyine göre grade 1(=1), grade 2(=2), grade 3(=3) karaciğer enzimleri, RDW'nin ortalama değerleri aşağıda grafikler halinde ayrı ayrı belirtildi.



Şekil 2. Yağlanma Düzeyine Göre AST ($p>0,05$) ve ALT'nin ($p<0,05$) Ortalama Değerleri



Şekil 3. Yağlanma Düzeyine Göre ALP ($p>0,05$), GGT ($p<0,05$), LDH'nin ($p>0,05$) Ortalama Değerleri



Şekil 4. Yağlanma Düzeyine Göre RDW' in ($p>0,05$) Ortalama Değerleri

Çalışmamızın konusu olan RDW ile karaciğer yağlanması ve karaciğer enzimleri arasındaki ilişkiyi gösteren istatistiksel parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12. RDW İle Değişkenler Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri (Spearman's rho testi)

	USG	AST	ALT	ALP	GGT	LDH
RDW	r:0,035	r:-0,017	r:-0,112	r:0,092	r:0,049	r:0,119
	p:0,704	p:0,856	p:0,223	p:0,318	p:0,597	p:0,195

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer yağlanması, karaciğerde yağ miktarının özellikle trigliseridlerin, karaciğer ağırlığının % 5' inden fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5' ten fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır(1). Karaciğer yağlanmasının başlı başına bir hastalık olarak ele alınması ve bu günkü bakış açımız 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun NASH ismi ile tanımlanmasından sonra şekillenmeye başlamıştır(2). Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olması nedeniyle isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için yeni bir tanımlama olan Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH) kavramı ön plana çıkarılarak NASH'ler bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanmıştır(36). NAYKH bugün tercih edilen terimdir ve basit steatozdan, steatohepatit, ilerlemiş fibroz ve siroza kadar uzanan geniş bir spektrumu yansıtır. NAYKH oluşabilmesi için gerekli unsur inflamasyon varlığıdır.

NAYKH sıklığı tüm dünyada artan metabolik sendrom sıklığına paralel olarak artış göstermektedir(38). Farklı ülkelerde bildirilen sıklık %10-24 olup, obez veya tip 2 diyabet olanlarda bu sıklık %70-90'lara ulaşmaktadır(38). Ortalama toplumun yaklaşık % 20'sinde NAYKH, % 2-3'ünde NASH görülmektedir(43). NAYKH, kan verenlerde anormal karaciğer enzim sonuçlarını çok sayıda vakada açıklar. Karaciğer hastalığının diğer sebepleri dışlandıktan sonra aminotransferaz seviyelerinde asemptomatik yükselme vakalarının % 90'ının sebebidir(3). Vakaların çoğu asemptomatik olduğundan, NAYKH'in gerçek prevalansı bilinmemektedir. Fakat yapılan çalışmalar, genel popülasyonda karaciğer enzim yüksekliklerinin en sık nedeninin NAYKH olduğunu göstermiştir. Hiperlipidemi de sık rastlanılan bir anormallik olup, ultrasonografi (USG) ile yapılan bir çalışmada hiperlipidemi, özellikle hipertrigliseridemisi olan hastaların yaklaşık yarısında NAYKH saptanmıştır(4).

Karaciğer yağlanmalarının tanısında radyolojik bulguların önemi büyüktür. Ultrasonografi kolay uygulanabilir, ucuz, noninvaziv olması ve radyasyon içermemesi nedeniyle karaciğer yağlanması şüphesi olan olgularda ilk sırada tercih edilen yöntemdir(5). Yağlı karaciğer tanısında ultrasonografi incelemesinin genel sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %80-95 (ortalama %89) ve %90-95 (ortalama %93) olduğu

gösterilmiştir(6). Karaciğerdeki yağlanma %10'un üzerine çıktığında bu oran %100'e yükselmektedir(7).

Metabolik sendromun bileşenleri abdominal obezite, tip 2 diyabet, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi NAYKH'a sıklıkla eşlik eden durumlardır (39). Gerçekte NAYKH, metabolik sendromun hepatik manifestasyonu olarak düşünülmektedir(40). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patofizyolojisindeki temel olay insülin direncidir(8). İnsülin direnci, hücrenin insüline yeterli cevap verememesi sonucu hiperinsülinemi ile karakterizedir ve NAYKH için bağımsız risk faktörüdür(99). İnsülin direncine ve proinflatuar sitokinlerin salınımına neden olan TNF- α adipoz dokuda yüksek oranda salgılanır(9). Yüksek serbest yağ asitleri (NEFA) ve keton konsantrasyonları, hepatositlerde CYP2E1 indüksiyonu için başlıca uyarı oluşturur. Oksidatif stres, hepatosit nekrozisinin ve karaciğer fibrozisinden sorumlu hepatik yıldız hücrelerinin aktivasyonunun sonucu ile birlikte karaciğer yağlanmasının merkezi bir mekanizmasıdır. Bağırsak kaynaklı endotoksinlerin bir sonucu olarak kupffer hücrelerinin aktivasyonu karaciğer inflamasyonuna yol açar. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı patogenezinde insülin direnci, oksidatif stres, inflamatuvar sitokinlerin ve inflamasyonun önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Çoklu vuruş hipotezi NAYKH patogenezinin açıklanmasında kullanılmaktadır(9,10).

RDW eritrosit histogramlarından elde edilen istatistiksel bir değer olup, rutin tam kan sayımında ek bir maliyet gerektirmeksizin bakılabiliyor(11,12). Eritrositlerin büyüklüklerine göre dağılım genişliğini göstermektedir. Dolaşımdaki eritrositlerin heterojen boyutu hakkında bilgi verir. Başka bir tanımlamayla artan RDW anizositozun objektif bir göstergesidir(13). RDW bir standart deviasyondaki (eritrositlerin % 68.26'sının) histogram genişliğinin MCV'ye bölünüp, 100 ile çarpımıyla hesaplanır. RDW' in normal değer aralığı % 11.8- 14.3' dir. RDW kronik inflamasyon ve oksidatif stres sonucu eritrositlerin farklılaşması ve olgunlaşması sırasında meydana gelen karışıklığın ve bozulmanın bir göstergesidir(13,92,100). RDW' nin kronik inflamasyonun belirteci olduğuna ve inflamasyonla RDW artışına dair bilgiler literatürde yer almaktadır(14,15).

Karaciğer hastalıkları bir çok hematolojik komplikasyonlarla ilişkilidir(16,17). Patogenezinde eritropoezin azalması, eritrosit ömrünün kısalması, eritrosit yapım defekti, hemoliz, kemik iliğininde sellülarite azalması ve vakualizasyon gibi kemik

iliğinin baskılanması, splenomegaliye sebep olduğunda dalakta sekestrasyon, eritrosit membran defekti ve eritrosit olgunlaşma bozukluğu gibi nedenler yer alır(14,18-20).

Literatürde bazı karaciğer hastalıklarında(siroz, HBV) ve bir çok kronik inflamatuvar hastalıklarda RDW ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırıran çalışmalar yer almaktadır.

Sandra Milic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alkolik ve non alkolik karaciğer sirozu ve anemisi olan (erkeklerde hemoglobin <13 gr/dL, kadınlarda hemoglobin <12 gr/dL' in altında) 241 hasta retrospektif olarak incelenmiş. Her iki hastalık grubunda ortalama RDW değeri yüksek bulunmuş, fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p>0,05$) bulunamamış(21). Hu Z. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada karaciğer hastalığı olan 298 hasta retrospektif olarak incelenmiş. Bu çalışma siroz gelişmeyen kronik hepatit b(HBV), HBV sonrası siroz gelişen hastalar, yeni tanı hepatocellüler kanser, primer biliyer siroz, alkolik karaciğer sirozu gelişen hastalık grubundan oluşmaktaydı. Çalışmanın sonucunda istatistiksel olarak anlamlı RDW artışı saptanmış. Ayrıca siroz hastalarında Child Pugh skorunun şiddeti ile RDW arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiş olup, RDW karaciğer hastalığının potansiyel bir prognostik belirteçidir görüşü tanımlanmış(22). Bu iki çalışmanın ortak sonucu çalışmaya dahil edilen kronik karaciğer hastalıklarında RDW ile inflamasyon arasında pozitif korelasyon gösteren ilişkinin saptanmasıdır.

RDW ile inflamasyon arasındaki ilişki karaciğer hastalıkları dışında bir çok hastalıklarda da araştırılmış ve bununla ilgili çalışmalar literatürde fazlaca bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmaların ortak özelliği RDW artışının inflamatuvar süreçlerin sebep olduğu görüşünde olmalarıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları(23), koroner arter hastalığı(12), kalp yetmezliği(24,93), böbrek yetmezliği(25), yaşlanmayla artan mortalite (26), meme kanseri(27) ve kolorektal neoplazmlar(101), bazı nörolojik hastalıklarda migren(28), alzheimer hastalığı(29) ve hipertansiyon(30) gibi hastalıklarda yapılan çalışmalarda RDW yüksekliği saptanmış. Bu çalışmaların bazılarında hastalığın şiddeti ile orantılı olarak RDW artışı saptanmış ve RDW' in CRP ve sedimantasyon gibi inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (12,31).

Yine yapılan bazı çalışmalarda artan RDW' in, kalp yetmezliğinin ve koroner arter hastalığının şiddetinde ve artmış mortalitede prognostik bir faktör olduğu

bildirilmiştir(12,93). Kardiyovasküler mortalite açısından artmış ölüm oranı ile yüksek RDW seviyelerinin arasındaki fizyolojik mekanizma; oksidatif stres, inflamasyon, serbest radikaller, inflamatuvar sitokinler, zayıf pulmoner fonksiyon, diğer çalışmalarda indirekt olarak gösterilmesine rağmen biyolojik sebebi tam olarak bilinmemektedir(33,34). Altta yatan biyolojik mekanizmalar net olmamakla beraber RDW, kronik inflamasyon ve oksidatif stresin evrensel bir göstergesidir(35). Bazı yayınlarda RDW ile inflamasyon arasındaki ilişkinin TNF- α , IL-6 ve hepcidin gibi sitokinlerin yükselmesi sonucu oluşan inflamasyon ve oksidatif stres moleküler temelini oluşturmaktadır (102,103).

Karaciğer yağlanması temelinde insülin direnci ve obezitenin yol açtığı metabolik sendrom yer alır. Obezite inflamasyon ile ilişkili olup RDW iltihaplı durumlarda artar. Bundan esinlenerek Fujita B ve arkadaşlarının yapmış olduğu normal kilolu ve kilolu olan 13-17 yaş arası 79 erkek ergen vaka ile 15 hafta boyunca diyetle bağlı obezite oluşturulan hayvan deneylerinde obezite ile RDW arasındaki ilişki araştırılmış. Çalışmanın sonucunda kilolu ergenlerde RDW ile obezite arasında pozitif bir korelasyon ($p=0,015$) ve diyet değişikliği yapılan hayvan deneylerinde RDW artışı saptanmış(104).

Yapılan çalışmalarda bazı hastalıklarda da inflamasyon ile RDW arasındaki ilişki araştırılmış, fakat pozitif yönde bir korelasyon saptanamamış. Örneğin Kurt OK ve arkadaşlarının obstrüktif sleep apne sendromu (OSAS) olan 98 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, OSAS ile RDW arasındaki ilişki araştırılmış(68). OSAS kardiyovasküler hastalıklara sebep olabiliyor. OSAS ile kalp hastalıkları arasındaki ilişkinin patogenezinde sempatik sistemin aktive olması, oksidatif stres, vasküler endotelial disfonksiyon, metabolik disregülasyon, hiperkoagülabilité ve inflamasyon etkili olmaktadır(80,82). Bu çalışmanın sonucunda OSAS ile RDW arasında bir ilişki saptanamamış.

Bizim bu çalışmamızın amacı; madem inflamasyon ile RDW artışı oluyor, o halde nonalkolik karaciğer yağlanması patogenezinde yer alan inflamasyon ile RDW değişikliği oluyor mu sorusuna cevap aramaktı.

Çalışmamızda karaciğerinde yağlanma tespit edilen 120 hastanın laboratuvar ve ultrason bulguları istatistiksel olarak analiz edildi. RDW ile yağlanma arasındaki ilişki $p:0,704$, RDW ile AST arasındaki ilişki $p:0,856$, RDW ile ALP arasındaki ilişki

p:0,318, RDW ile GGT arasındaki ilişki p:0,597, RDW ile LDH arasındaki ilişki p:0,195 olarak saptandı(Spearman's rho testi). Bu sonuçlardan görüldüğü gibi çalışmamızın konusu olan RDW ile karaciğer yağlanması ve karaciğer enzimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

NAYKH' da insülin direncinin anahtar rol oynadığına dair literatürde pek çok yayın mevcuttur(65). İnsülin direncinin yağlı karaciğer gelişimindeki belirleyici rolü bu hastalığı metabolik sendrom ile yakından ilişkili bir konuma getirmektedir. Karaciğer yağlanması saptanan olguların çoğunda metabolik sendromla ilişkili obezite, Tip II diyabet, hiperlipidemi gibi diğer klinik problemlerin varlığı da görülmektedir. Çalışmamızda karaciğer yağlanması olan 120 hastanın açlık kan glukozu ortalaması $107,42 \pm 26,13$ mg/dL, açlık insülin ortalama değeri $15,64 \pm 11,77$ μ IU/mL, insülin direncinin ortalama değeri $4,27 \pm 3,41$ ve trigliserit ortalama değeri $195,70 \pm 124,24$ mg/dL olarak saptandı. Çalışmamızdaki bu ortalama değerler öngörülen referans aralığının üzerinde olup sonuçlar literatürle uyumlu idi.

Çalışmamızda yine literatürle uyumlu anlamlı veriler saptandı. Karaciğer yağlanmasında en sık rastlanılan bulgu transaminaz yüksekliğidir. Transaminazlardaki artış çoğu olguda normalin 1-5 katı arasında olup serum transaminaz düzeylerindeki artış karaciğer yağlanması olan hastalarda baskın laboratuvar bulgusudur(72). Çalışmamızda AST ortalama değeri $42,99 \pm 28,8$ U/L, ALT ortalama değeri $66,05 \pm 43,56$ U/L, ALP ortalama değeri $81,15 \pm 24,39$ U/L, GGT ortalama değeri $54,75 \pm 40,22$ U/L olarak saptandı. Bu değerler karaciğer yağlanmasında literatürde mevcut olan enzim yüksekliği ile uyumlu idi.

Yine çalışmamızda literatürle uyumlu yağlanma(USG) ile ALT arasında (Spearman's rho testi, r: 0,252, p: 0,006) pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. NAYKH' da % 50 oranında 2-5 kat GGT düzeylerinde yükseklik olabilir. GGT artışının, karaciğer yağlanmasının patogenezinin temelinde yer alan insülin direncinin duyarlı bir belirteci olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle GGT artışı NAYKH için erken biyokimyasal bulgular arasında yer alır(73). Bizim çalışmamızda da USG ile GGT arasında (Spearman's rho testi, r: 0,345, p: 0,001) pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Sonuç olarak bu çalışmamızdaki ana hipotez inflamasyon ile RDW artışı gözleniyor. O halde nonalkolik karaciğer yağlanmasının patogenezinde rol alan

inflamasyon ile RDW artışı oluyor mu sorusuna cevap aramaktı. Ancak istatistiksel olarak analiz edilen çalışmamızda bulunan RDW değeri ile karaciğer yağlanma düzeyi ve karaciğer enzimleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun sebebini çalışmaya dahil edilen vaka sayısının sınırlı olması ve homojen bir dağılım göstermemesi, yağlanmayı tespit ederken invaziv bir işlem olan biyopsi değil de kolay yapılabilen ve göreceli bir tetkik olan ultrasonun tercih edilmesi gibi faktörlerden dolayı olabileceğini söyleyebiliriz. Bu çalışmamızda nonalkolik karaciğer yağlanmasının patogenezindeki rol alan inflamasyonla artış görülmeyen RDW' in hassas bir bulgu olmadığı, RDW ' ye bakarak yağlanma düzeyi ve karaciğer enzimleri arasında bir ilişki kurulamayacağı sonucuna vardık. Nonalkolik karaciğer yağlanmasında RDW değeri ile ilgili anlamlı bir veri elde edemedik. Kesin sonuca ulaşmak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

İnflamatuvar süreçlerin Red Cell Distribution Width (RDW) artışına neden olduğu literatürde yer almaktadır. Bununla ilgili literatürde inflamasyona bağlı RDW artışının olduğu fazlaca çalışma ve makale bulunmaktadır. Bu çalışma nonalkolik karaciğer yağlanması patogenezinde rol alan inflamasyonun, RDW üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmak için RDW ile karaciğer yağlanma düzeyi ve karaciğer enzimleri arasındaki ilişkiyi saptamak amacı ile yapıldı. Çalışmaya ultrason (USG) ile karaciğerinde yağlanma tespit edilen 120 vaka alındı. Çalışmaya alınan vakalardan kronik karaciğer hastalıkları, kronik inflamatuvar hastalıklar ve anemi çeşitleri ekarte edildi.

Çalışmamızdaki vakaların RDW ortalama değeri % 14,06±1,3 olarak saptandı. Çalışmamızın istatistiksel parametreleri: RDW ile USG (yağlanma) arasındaki ilişki p=0,7, RDW ile AST arasındaki ilişki p=0,8, RDW ile ALT arasındaki ilişki p=0,2, RDW ile ALP arasındaki ilişki p=0,3, RDW ile GGT arasındaki ilişki p=0,5, RDW ile LDH arasındaki ilişki p=0,1 olarak saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda RDW ile nonalkolik karaciğer yağlanma düzeyi ve karaciğer enzimleri arasında ilişkinin olmadığı görüldü. Nonalkolik karaciğer yağlanmasında, RDW' in sensitifitesi ve spesifitesi düşük olup, bu nedenle RDW' in nonalkolik karaciğer yağlanmasında öngörülü bir değer olmadığı sonucuna varıldı. Yine de kesin sonuca varmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Nonalkolik karaciğer yağlanması, RDW, inflamasyon, karaciğer enzimleri

7. SUMMARY

There are many articles about the inflammatory processes leads to red cell distribution width (RDW) increase in the literature. Inflammation plays role in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. This study is conducted to figure out does inflammation have an effect on RDW or not, and to show the relation between RDW, fat deposition status of liver, and liver enzymes. One hundred and twenty patients who were diagnosed as fatty liver disease with ultrasound (USG) and who does not have chronic liver disease, chronic inflammatory disease and anemia included to this study.

The mean RDW level of the study population was $\% 14.06 \pm 1,3$. The statistical significance testing (p values) between RDW- fat deposition status in USG, RDW-AST, RDW- ALT, RDW-ALP, RDW- GGT, and RDW-LDH were as follow 0,7 - 0,8 – 0,2 – 0,3 – 0,5 – 0,1. There were no statistically significant relationship between the RDW, non-alcoholic fatty liver disease and liver enzymes. We found in our study that RDW sensitivity and spesificity in non-alcoholic fatty liver disease is low and we conclude that RDW is not a predictive value for non-alcoholic fatty liver disease. More comprehensive studies are needed to find definite results.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease, RDW, inflammation, liver enzymes

8. KAYNAKLAR

1. Cairns SR, Peters TJ. Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects. *Clin Sci* 1983;65:645–652.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(7): 434-8.
3. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010-3014.
4. Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*, 2002; 16: 1221-31.
5. Haktanır A, Karagöz I. Kronik karaciğer hastalıklarında radyolojik tanı. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004;2:41-6.
6. Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound* 1996;24:25-9.
7. Russo MW, Jacobson IM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Hospital Physician* 2002;67: 36–41.
8. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*, 2005, Vol 42, No: 5.
9. Day CP., James OFW. Steatohepatitis: A tale of two ‘‘hits’’ *Gastroenterology* 1998;114:842-845
10. Ratziu V., Bonyhay L., Di Martino V., et al. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1485-1493
11. Lin CK, Lin JS, Chen SY, Jiang ML, Chiu CF. Comparison of hemoglobin and red blood cell distribution width in the differential diagnosis of microcytic anemia. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 1030 – 1032.

12. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163-168.
13. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. Division of Emergency Medicine, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania 15212, *J Emerg Med.* 1991;9 Suppl 1:71-4.
14. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
15. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2009;104:868-72.
16. Wintrobe MM, Schumacker HS Jr. Occurrence of macrocytic anemia in association with disorder of the liver. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1933;52:387-404.
17. Kimber C, Deller DJ, Ibbotson RN, Lander H. The mechanism of anaemia in chronic liver disease. *Q J Med* 1965; 34:33-64.
18. Smith JA, Lonergan ET, Sterling K. Spur cell anemia. *N Engl J Med* 1964;271:396-8.
19. Seppa K, Sillanaukee P, Koivula T. Abnormalities of hematologic parameters in heavy drinkers and alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:117-21.
20. Cooper RA, Diloy-Puray M, Lando P, Greenberg MS. An analysis of lipoproteins, bile acids and red cell membrane associated with target cells and spur cells in patients with liver disease. *J Clin Invest* 1972;51:3182-92.
21. Milic S, Mikolasevic I, Radic M, Hauser G, Stimac D. Clinical utility of red cell distribution width in alcoholic and nonalcoholic liver cirrhosis. Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Rijeka University Hospital Center, Rijeka, Croatia. *Coll Antropol.* 2011 Sep;35 Suppl 2:335-8.
22. Hu Z, Sun Y, Wang Q, Han Z, Huang Y, Liu X, Ding C, Hu C, Qin Q, Deng A. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Jan 11:1-6.
23. Vermiere S, Assche Gv, Rutgeerts, *Gut*, 55 (2006) 426.

24. Anı C, Ovbiagele B, j Neurol Sci, 277 (2009) 103.
25. Allen La, Pocock Sj, Felker Gm, Shaw Lk, McMurray J Jv, Pfeffer Ma, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson El, Granger Cb, J Am Coll Cardiol, 50 (2007) 40.
26. Kushang V. Patel, Ph.D., M.P.H., Luigi Ferrucci, M.D., Ph.D., William B. Ershler, M.D., Dan L. Longo, M.D., and Jack M. Guralnik, M.D., Ph.D. Red Cell Distribution Width and the Risk of Death in Middle-aged and Older Adults. Arch Intern Med. 2009 March 9; 169(5): 515–523.
27. Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Gemenetzi G, Salemi NS. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity. Data from a pilot study. Breast Surgery Unit, 401 General Army Hospital of Athens, Greece ; Postgraduate Programme of Haemostasis - Transfusion Therapy, Attikon University Hospital, Medical School of Athens, Greece. J Clin Med Res. 2013 Apr;5(2):121-6.
28. Çelikbilek A, Zararsız G, Atalay T, Tanık N. Red cell distribution width in migraine. Department of Neurology, Bozok University, Yozgat, Turkey. Int J Lab Hematol. 2013
29. Öztürk ZA, Ünal A, Yiğiter R, Yeşil Y, Kuyumcu ME, Neyal M, Kepekçi Y. Is increased red cell distribution width (RDW) indicating the inflammation in Alzheimer's disease, Arch Gerontol Geriatr. 2013 Jan-Feb;56(1):50-4.
30. Özcan F , Turak O , Durak A , İşleyen A , Uçar F , Ginis Z , Uçar F , Başar FN , Aydoğdu S. Non dipper hastalarda eritrosit dağılım genişliği ve inflamasyon hipertansiyon . Kardiyoloji Anabilim Dalı, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye. Kan basın. 2013 Nisan; 22 (2) :80-5.
31. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. Arch Pathol Lab Med 2009;133:628-32.

32. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105: 312 – 317.
33. Horne BD, May HT, Muhlestein JB, et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *Am J Med* 2009; 122:550.
34. Garcez ME, Peres W, Salvador M. Oxidative stress and hematologic and biochemical parameters in individuals with Down syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1607.
35. Tsuboi S, Miyauchi K, Kasai T, Ogita M, Dohi T, Miyazaki T, Yokoyama T, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary intervention Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan. *Circ J.* 2013;77(2):456-61.
36. Sonsuz A. Karaciğer yağlanması, Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A (ed) *Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal yayıncılık, 2005. s: 920-927.*
37. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Non alcoholic fatty liver disease: An Agenda for clinical research. *Hepatology*, 2002; 35:746-752.
38. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 99-112.
39. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
40. Musso G, Gambino R, Bo S, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome. A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008; 31: 562-8.
41. Alba ML, Lindor K. Review article: non-alcoholic fatty liver diseases. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics* 2003;17: 977–986.
42. 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.

43. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
44. Elizabeth M, Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatit: Definition and pathology. *Seminars In Liver Disease* 2001; 21: 3-16.
45. Fong D.G., et al., Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*, 2000. 32(1): p. 3-10.
46. Cortez Pinto, H. and M.E. Camilo, Non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004. 18(6): p. 1089-104.
47. Shimomura I., et al., Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev*, 1998. 12(20): p. 3182-94.
48. Bugianesi, E., et al., Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*, 2004. 39(1): p. 179-87.
49. Brancati FL, Clark JM, Diehl AME. Nonalcoholic fatty liver disease: The most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. population. *Gastroenterology* 2001;120:Suppl:A-65.
50. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver diseases. *Gastroenterology* 2002; 123:1705–1725.
51. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2004; 24: 3–20.
52. Uygun A, Kadayifci A. Metformin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics* 2004; 19: 537-544.
53. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647-1654.
54. Jou J., S.S. Choi, and A.M. Diehl, Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*, 2008. 28(4): p. 370-9.
55. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004;279:32345–3235.

56. Demir K. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etyoloji ve patogenez. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed: Beşışık F. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004; 90-94.
57. Tözün N. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2003. Ed: Kaymakoğlu S.. Arset Matbaacılık İstanbul 2003; 241-246.
58. Sentürk Ö. Nonalkolik Yağlı Karaciger Hastalığı (NAYKH). Folia 2004; 1:12-17.
59. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Seminars In Liver Disease 2001; 21: 27-41.
60. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. Pathol Annu 1989;24:275-302.
61. Beyler A.R, Aytaç S. Nonalkolik Steatohepatitis. Gastroenteroloji. Ed:Özden A., Sahin B., Yılmaz U. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbaacılık 2002;593-600.
62. Greenspan FS, Gardner DG. Hormones of endocrine pancreas. Basic and Clinical Endocrinology. Lange Medical Books. Sixth Edition. 2001; 624-633.
63. Shinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulinresistance . Diabetes UK. Diabetic Medicine 2005 ; 22, 674-682.
64. Jarvis FM, Kahn CR. Understanding pathogenesis and treatment of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: what can we learn from transgenic and knockout mice. Diabetes and Metabolism (Paris), 2000; 26, 433- 448.
65. Haque M, Sanjal AJ. The metabolic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. Best Practice and Research Clinical Gastroen-terology, 2002; Vol 16, No 5, pp 709-731.
66. Agarwal N, Sharma C. Insulin resistance and clinical aspects of nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology Research, 2005; Vol 23, Issue 2, 92-96.
67. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi GH, Katz A, Quon MJ, Baron AD. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2001; Vol 86, No 11, 5457- 5464.

68. Kurt OK, Yildiz N. The importance of laboratory parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Department of Chest Diseases Department of Neurology, Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Bolu, Turkey. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013 Jun;24(4):371-4.
69. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486.
70. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes. *Ann Intern Med* 1989;111:473-478.
71. Akyüz F. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed: Besisik F. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;95-99.
72. Diehl AM, Poordad F. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed, Volume 2 ,Philadelphia: Saunders, 2002:1393- 1401.
73. Marchesini G, Brizi M, Morselli Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American Journal of Medicine*, 1999;107:450-455.
74. Kanauchi M. A new index of insulin sensitivity obtained from oral glucose tolerance test applicable to advanced type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1891- 1892.
75. Keach JC, Batts KP, Angulo P, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 1999; 30:1356-62.
76. Loria P, Lonardo A, Leonardi F, Fontana C. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Digestive Diseases And Sciences* 2003; 48: 2173-2181.
77. Manzini P, Bugianesi E, D'Antico S, The relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 179- 187.

78. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):745-50.
79. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW (eds). *Diagnostic Ultrasound*. 2nd edition. St. Lois: Mosby; 1998. 110-2, 8-33.
80. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea : a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1186-1191.
81. Arthur J, McCullough. Update on nonalcoholic fatty liver diseases. *Journal Of Clinical Gastroenterology* 2002; 34(3): 255-262.
82. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stres, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117:2270-2278.
83. Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001; 120: 544.
84. Bruce R.B., Mohammad J.F., Christine G.J. Nonalcoholic steatohepatitis: An Expanded Clinical Entity
85. Siebler J, Gale PR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(14): 2161-2167.
86. Lindor KD, Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.
87. Nitecki J, Jackson FW, Alton M. Effect of phlebotomy on nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000; 188: A147.
88. Cecil Medicine, İç Hastalıkları Kitabı, çev. ed. Ünal S. 23. Baskı, 1. cilt. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011. s.1172- 1175.
89. Adamson JW. Logo DL. cev. Kılinc Y. Anemiler ve polisitemiler. In: Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison iç hastalıkları prensipleri*, cev. ed. Sağlık Y. Cilt 1. 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. s.348-53.

90. Yıldız İ. Kan sayımında otomasyon parametreleri. İ U Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s.117-125.
91. Aydoğdu İ. Kan sayım sonuçlarını nasıl yorumlamalıyız II. Hematoloji İlk Basamak Kursu; 2002 25 Ekim; İstanbul, Türkiye; 2002. s.013-017.
92. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med* 2005; 118: 1288.
93. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distributionwidth as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 50: 40-47, 2007.
94. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sanchez-Mas, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 840 – 846.
95. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JS, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2011; 97: 1054 – 1060.
96. Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1241 – 1245.
97. Donoghue AP. Elevated RDW in alfa-beta. *Patology* 1987; 19(1): 103.
98. Gardner FH, Bessman JD. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:322-6.
99. Pagano G., et al., Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*, 2002. 35(2): p. 367-72.
100. Bessman JD. Detection of iron deficiency anemia. *JAMA* 1991; 266: 1649.
101. Spell Dw, Jones Dv, Harper Wf, Bessman Jd, *Cancer Detection and Prevention*, 28 (2004) 37.
102. Gonzalo-Calvo D, de Luxan-Delgado B, Rodriguez-Gonzalez S, Garcia-Macia M, Suarez FM, Solano JJ, Rodriguez-Colunga MJ. et al. Interleukin 6, soluble

tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: a translational approach. *Cytokine*. 2012;58(2):193–198.

103. Howard LS, Rhodes CJ, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, Wharton J. et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):300–309.
104. Fujita B, Strodthoff D, Fritzenwanger M, Pfeil A, Ferrari M, Goebel B, Figulla HR, Gerdes N, Jung C. Altered red blood cell distribution width in overweight adolescents and its association with markers of inflammation. *Clinic of Internal Medicine I, Friedrich Schiller University, Jena, Germany. Pediatr Obes*. 2012 Dec 13.