

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE
İNSAN LÖKOSİT DOKU GRUBU (HLA) İLİŞKİSİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET ÇELİKBİLEK

TEZ DANIŐMANI: DOÇ. DR. HALDUN SELÇUK

ANKARA-2008

TEŐEKKÜR

Eđitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Nurhan Özdemir, Prof. Dr. Uđur Yılmaz, Prof. Dr. A. Eftal Yücel, Prof. Dr. Sedat Boyacıoğlu, Prof. Dr. Özgür Özyılkan, Doç. Dr. Dr. Nilgün Güvener Demirađ, Prof.Dr. Hakan Özdođu, Doç. Dr. Sema Karakuő, rektörümüz sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal ve tüm hocalarıma her konuda yardım ve desteklerini gördüğüm ailem ve çalışma arkadaşlarıma teőekkür ederim.

Dr. Mehmet Çelikkilek

İÇİNDEKİLER

1 GİRİŞ VE AMAÇ

2 GENEL BİLGİLER

3 YÖNTEM VE GEREÇLER

4 BULGULAR

5 TARTIŞMA

6 ÖZET

7 KAYNAKLAR

KISALTMALAR

NAYKH	non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	non-alkolik steatohepatit
HLA	insan lökosit antijeni
DM	diabetes mellitus
HL	hiperlipidemi
PKOS	polikistik over sendromu
MS	metabolik sendrom
KVH	kardiyovasküler hastalık
KAH	koroner arter hastalığı
AST	aspartat amino transferaz
ALT	alanin amino transferaz

GİRİŞ VE AMAC

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) karaciğer hastalıkları arasında en sık karşılaşılan ve batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalığının en sık sebeplerindedir. NAYKH 1960'ların başında alkol alımı olmadan karaciğerde temelde trigliserid birikimi olarak tanımlanmıştır (1). 1980'lerdeki çalışmalarda bu durum non alkolik steatohepatit (NASH) olarak tanımlanmıştır (2). Güncel tanımla NAYKH basit steatozdan son dönem karaciğer hastalığına ilerleyen steatohepatite kadar değişen durumların tümünü kapsamaktadır (3). Basit steatoz benign bir durum olarak görülse de son dönem çalışmalarda NASH gibi siroz evresine ilerleme potansiyeli olduğu belirtilmektedir (4). Etiyopatogenezi tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen temelinde insülin rezistansı ve oksidatif stres rol almaktadır (5, 6). NAYKH obezite, insülin rezistansı, dislipidemi ve hipertansiyon ile güçlü ilişki göstermektedir ve metabolik sendromun karaciğer bulgusu olarak kabul edilmektedir (7). NAYKH'da artmış kardiyovasküler hastalık riski mevcuttur (7, 8). İki aile çalışmasıyla genetiğin NAYKH etyolojisinde etkili olabileceği belirtilmiştir (9, 10). Ayrıca NAYKH'nın ve NAYKH'na bağlı sirozun değişik etnik gruplarda farklı prevalansa sahip olması da genetik etkinin NAYKH'na yakınlıkta rolünün önemini düşündürmektedir (11, 12).

Altıncı kromozomun kısa kolundaki bazı genlerin kodladığı HLA doku grupları insan immün sisteminin regülasyonundan sorumludur. HLA doku grupları bazı hastalıklara karşı direnç ve hassasiyette rol aldığı biliniyor (13). Çalışmalar birçok otoimmün ve enfeksiyöz hastalığın patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. Metabolik sendrom, koroner arter hastalığı, tip 1 otoimmün hepatitte ve bazı kanser hastalıklarına yakınlıkta HLA'nın rolü saptanmıştır (14-16). HLA hastalıklarda genetik ve ailesel faktörlerin araştırılmasında kullanılan objektif bir genetik belirteçtir (17). Çalışmamızda metabolik sendrom (MS) ve

koroner arter hastalığı (KAH) ile yakın ilişki ve birliktelik gösteren ve genetik komponenti olduğu düşünülen NAYKH ile HLA doku grupları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı hepatositlerde lipit depolanmasıyla karakterize Batı ülkelerinde en sık rastlanılan kronik karaciğer bozukluğudur. Patolojik görünüm alkole bağlı karaciğer hasarını andırırsa da bu hastalarda alkol kullanımı yoktur. NAYKH basit makroveziküler steatozdan steatohepatit, fibroz ve siroza kadar olan geniş spektrumlu karaciğer hasarını içermektedir (18). Giderek artan kanıyla NAYKH'nın bir alt gurubu karaciğer yetmezliğine ilerleme potansiyeli nedeniyle, karaciğere bağlı morbidite ve mortaliteden sorumlu en sık sebep kabul edilmektedir.

Ludwig ve arkadaşları 1980 yılında on yıl boyunca takip ettikleri hastalardaki karaciğer hasarına NASH tanımlamasını kullanmışlar (19). Bu hastaların biyopside histolojik olarak alkolik hepatit bulgularına sahip olmalarına rağmen , hikayelerinde alkol kullanımı olmadığı görülmüş. Bu hastaların %60'ının kadın ve büyük kısmının obez (%90) olduğu görülmüş. Ayrıca bu popülasyonda hiperlipidemi (HL) ve diabetes mellitus (DM) sık rastlanılan komorbidite olarak saptanmış. Daha sonraları bu hastalık psödoalkolik karaciğer hastalığı, alkol benzeri hepatit, diabetik hepatit, non alkolik Laennec hastalığı ve steatonekroz gibi isimlerle anılmış (20). Takip eden yıllarda hastalığın birçok patolojik tabloyu kapsadığı görülüp ilk olarak 1986 yılında bugünde tercih edilen NAYKH tanımlaması kullanılmış (21). Tablo hepatik steatozdan histolojik ve klinik olarak tanımlanan lobüler inflamasyonla birlikte yağlı değişiklik, hepatoselüler hasar, Mallory cisimciği, progresif fibrozis ve siroz ile karakterize NASH a kadar değişmektedir.Günümüzde steatohepatitin fibroz ve siroza ilerlediğine dair histolojik kanıtlar vardır (22).

EPİDEMİYOLOJİ

NAYKH dünya genelinde bildirilmekte ve coğrafi olarak prevelansta belirgin farklılık göstermektedir. Prevelansı değişik populasyonlarda %10-24 aralığında değişmektedir (23). Batı toplumlarında NAYKH en sık karaciğer hastalığı olarak düşünülmekte ve prevelansı giderek artmaktadır. Tüm etnik grupları etkilemekte, yaş veya cinsiyet farklılığı görülmemektedir. Çocukların %2,6 sı etkilenmekte ve bu tablo obez çocuk populasyonunda %22,5 den %52,8'e kadar değişmektedir(24, 25). NAYKH tanılı pediatrik populasyonda 16 yıl süren bir çalışmada bazılarının ilerleme gösterdiği saptanmış ve bu çocukların tip 2 DM açısından yakın takibi önerilmiş (26).

NAYKH, diğer karaciğer hastalıkları ekarte edildikten sonra, aminotransferaz seviyelerinde anormal yükselme gösteren vakaların %42-90'nın sebebidir (27). Obez yetişkinlerde NAYKH'nın oranı %74'e yükselebilmektedir (28). Amerika Birleşik Devletlerinde obez populasyonun üçte ikisinde steatoz görülmektedir ve bu populasyonda NASH %19 olarak saptanmıştır (29). Tip 2 DM'inde NAYKH ile yakın ilişkisi vardır ve bir çalışmada tip 2 DM'li 3000 hastaya ultrasonografi ile yapılan değerlendirmede prevelans %70 olarak bulunmuştur (30,31). NAYKH obezite ve DM olmadan metabolik sendromun diğer özellikleriyle de yakın ilişki göstermektedir (32).

ETYOPATOGENEZ

Birçok etken ve durum yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. NAYKH'nın potansiyel sebepleri tablo 1 de verilmiştir. DM ve HL de olduğu gibi NAYKH'nın da temel mekanizması insülin rezistansı olarak düşünülmektedir (33). Hipotalamopitüiter

disfonksiyonlu, bozulmuş glukoz toleransı olan, aşırı kilolu ve dislipidemili hastalarda NAYKH gelişmektedir (34).

NAYKH da patogenezdaki temel mekanizma tam olarak anlaşılmamasına rağmen hastalığın birkaç basamakla gelişip ileri karaciğer hastalığına ilerleme gösterdiği düşünülmektedir (35).

Tablo 1 NAYKH'nın potansiyel sebepleri

1-İnsülin rezistansı

Obezite

Diabetes mellitus

Hiperlipidemi

Hipotalamik–pituitar disfonksiyon

2-Genetik ve metabolik bozukluklar

Abetalipoproteinemi

Weber–Christian hastalığı

Galaktozemi

Limb lipodistrofi

Tip 1 glikojen depo hastalığı

Wilson hastalığı

Tirosinemi

Sistemik karnitin eksikliği

Refsum sendromu

3-Beslenme ile ilişkili

Cerrahi

Jejunioileal bypass

Gastroplastik morbid obezler için

Biliopankreatik diversiyon

Geniş ince barsak rezeksiyonu

Total parenteral nutrisyon

Hızlı kilo kaybı

Açlık ve kaşeksi

Protein kalori malnutrisyonu: marasmus ve kwashiorkor

İnflamatuvar barsak hastalığı

Bakteriel aşırı çoğalma ile giden Jejunal divertiküloz

4-İlaç ve toksinler

Amiodaron

Metotreksat

Tamoksifen/sentetik östrojenler

Glukokortikoidler

Nükleozid analogları

Kalsium kanal blokerleri

Perheksilin maleat

Fosfor

Organik çözücüler

Petrokimya ürünleri

Dimetilformamid

Birinci basamak makrosviküler steatozistir. İnsülin rezistansı lipitlerin özellikle de trigliseridlerin hepatositlerde birikmesinde merkezi rol oynamaktadır (24, 36). Bu durumun mekanizması tam anlaşılmamış olmasına rağmen bozulmuş beta oksidasyona bağlı yağ asitlerinin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (36). İkinci basamak; hepatosit membranındaki lipitlerin peroksidasyonuna ve sitokin üretimine yol açan oksidatif stres olarak düşünülmektedir (35, 37). Bu basamak büyük ölçüde steatozdan NASH ve siroza ilerlemeden sorumlu tutulmaktadır. Bakteriyel toksinler, özellikle TNF alfa olmak üzere sitokinlerin aşırı üretimi ve hepatositlerdeki ATP depoları ile sitokrom P450 Cyp2E1/Cyp4A enzim aktivitesindeki değişiklikler hastalığın progresyonundan ve fibrozisten sorumlu diğer faktörler olarak düşünülmektedir (38-40). Artmış leptin düzeylerinin de hepatik steatoz ve steatohepatite katkıda bulunduğu belirtilen çalışmalar mevcuttur (41). Başka bir çalışmada leptin düzeyinin hepatik steatozun şiddetiyle korelasyon gösterdiği fakat fibroz ve inflamasyonla ilişkisiz olduğu söylenmiştir (42).

Oksidatif stresi arttıran faktörlerden biri de hepatositlerde demir birikimidir. Serbest yağ asitlerinin peroksizomal β oksidasyonu ile hidrojen peroksid açığa çıkar. Eğer ortamda demir var ise hidrojen radikalleri oluşur. 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 (43,44).

KLİNİK SEYİR

NAYKH'da prognoz alkolik steatohepatitle karşılaştırıldığında belirgin iyidir. NAYKH'nın doğal gidişatı ile ilgili yapılan 13 yıllık prospektif bir çalışmada NAYKH olan hastaların uzun dönem hepatik prognozlarının başvuru anındaki histolojik evreleriyle ilişkili olduğu görülmüş (45). Basit steatozlu hastaların 8-13 yıllık takibinde vakaların %12-40'ı erken evre fibrozla NASH tablosu geliştirmişler. NASH ve erken evre fibrozla başvuran hastaların %15'i siroz ve/veya hepatik dekompanzasyonun bulgularını göstermiş ve bu oranın başvuru anında presirotik ileri evre fibrozis gösteren olgularda %25'e çıktığı saptanmış (45). Başvuru anında yapılan biyopside portal alan fibrozu ve kilo artışının varlığı fibrozun progresyonunun yeterli belirleyicisi olarak görülmüş (45). NAYKH ilişkili sirozlu hastaların %7'si 10 yıl içerisinde hepatoselüler karsinom (HCC) geliştirmekteler ve bunların %50'si transplantasyona gereksinim duymakta veya karaciğer ilişkili sebeplerden ölmekteler (46).

NAYKH'na bağlı sirozda HCC gelişme riski alkol veya hepatit C'ye bağlı sirozdaki riskle benzer bulunmuş (47). Karaciğer transplantasyonu giderek artan oranda yapılmakta ve Birleşik Devletlerde karaciğer transplantasyonlarının %10-12'si NAYKH'na bağlı sirozlara yapılmaktadır (48). Her şeye rağmen nakil karaciğerde hastalık tekrarlayabilmektedir. Benzer yaş ve cinsiyet oranlarına sahip popülasyonlarla karşılaştırıldığında NAYKH daha düşük sağ kalım oranlarına sahiptir. Karaciğer hastalığından ölüm genel popülasyonda 13. sıradayken, NAYKH'na sahip popülasyonda 3. sıradadır (49).

HASTALIĞA YATKINLIK

Hastalığa yatkınlıkta bir çok faktör suçlanmaktadır. Çevresel faktörlerden diyet, egzersiz ve ince bağırsaklardaki bakteriyel aşırı çoğalma NAYKH için riski artırmaktadır. Çalışmalar antioksidanlardan fakir ve doymuş yağ oranı yüksek beslenmenin artmış NAYKH riskiyle birlikte olduğunu göstermektedir (50,51).

Genetik etyolojinin olabileceği iki aile çalışmasıyla düşünülmüştür (9,10). Hastalığa yatkınlıkta etnik varyasyonların olması hastalığın genetik komponentinin olabileceğini düşündürmektedir (11,12). Mikrosomal trigliserid transfer protein, fosfotidiletanolamin transferaz, süperoksit dismutaz 2, CD 14 endotoksin reseptör, TNF alfa, TGF beta ve anjiotensinojeni kodlayan genlerdeki polimorfizmin artmış NAYKH riski ile ilişkili olduğu görülmüş (52). TNF alfa geni HLA sınıf 3 gen bölgesinde bulunmaktadır (83).

DİĞER HASTALIKLARLA İLİŞKİ

Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında NAYKH yüksek ateroskleroz prevalansına sahiptir. Bunun artmış karotid intima kalınlığı, aterosklerotik plak sayısında artış ve artmış plazma endotelial disfonksiyon parametreleriyle ilişkili olduğu görülmüş (53-55). Aynı zamanda çocuklarda otopsi temelli yapılan bir çalışmada yağlı karaciğeri olan çocukların artmış koroner ve aortik aterom prevalansına sahip olduğu saptanmış (56). Bu gözlemler ışığında NAYKH'ndaki artmış mortalite kardiyovasküler olaylar ve karaciğer hastalığına bağlanabilir (57, 58). Bir çalışmada tip 2 DM li NAYKH olan hastalarda kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferel vasküler hastalık prevalansı metabolik sendrom komponenti olmayanlara göre belirgin artış göstermiştir (59). Aynı ilişki nefropati, retinopati içinde kurulmuştur (60).

NAYKH'nın kardiyovasküler hastalık üzerindeki direkt etkisi kesin olmamakla birlikte yağlı karaciğerden salınan aterojenik inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörlerin etkisi üzerinde durulmaktadır (61).

NAYKH'nın metabolik sendromdaki ilişkisi gibi, NAYKH ve polikistik over sendromu (PKOS) arasındaki iyi bilinen ilişkinin de insülin rezistansından kaynaklandığı düşünülmektedir. PKOS hastalarının %30 undan fazlasında artmış ALT seviyeleri görülmüş (62). Yaş ortalaması yirmibeş olan PKOS hasta serisinde NAYKH prevalansı %42 bulunmuş (63). Son dönemlerde PKOS hastalarında fibrotik karaciğer hastalığı rapor edilmiş (64). Bu sendroma sahip hastaların dikkatli karaciğer incelemesi gerektirdiği düşünülmektedir.

Obstrüktif uyku apnesindeki (OSAS) intermittan hipoksi ile insülin rezistansı, KAH ve MS ilişkili bulunmuş (65). Bir kısım obstrüktif uyku apnesi hastasında artmış karaciğer enzimleri ve NAYKH'nın histolojik bulguları saptanmış (66). Histolojik bulgular ve insülin rezistansı apnenin şiddetiyle ilişkili bulunmuş. Obstrüktif uyku apnesi ve NAYKH arasındaki bağ insülin rezistansı ve hipoksik karaciğer hasarına bağlanmaktadır. Bu nedenle obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda hepatik değerlendirme yapılmalıdır.

TANI

Bir çok NAYK hastası asemptomatiktir (67). ALT yüksekliğinin hepatit C ve diğer kronik karaciğer hastalıkları dışlandıktan sonra en sık sebebi NAYKH'dır (68). Spesifik olmayan sağ üst kadranda ağrısı, karında rahatsızlık hissi, halsizlik gibi semptomları mevcuttur (69). Fizik muayenede obezite değişik serilerde %30-%100 e kadar değişen oranlarda görülebilmektedir (2, 67, 70). Hepatomegali %75'e kadar hastalarda görülebilmektedir (2, 71). Alkole bağlı

steatohepatitte AST oranı ALT seviyesine göre daha yüksek bulunurken, NAYKH'nda sıklıkla AST /ALT oranı 1'in altında görülür (2, 70, 71). Serum alkalin fosfataz hastaların üçte birinde hafif yükselme gösterebilir (67). Artmış serum lipit ve glikoz konsantrasyonları NAYK hastalarında sık görülmektedir (72).

NAYKH tanısı koymak için sekonder yağlanma yapan nedenler ayırıcı tanıda düşünülmeli ve özellikle HCV ve alkol dışlanması gereken önemli iki hepatotoksik ajandır (71).

RADYOLOJİ

NAYKH ultrasonografide parlak karaciğer olarak saptanmaktadır. Karaciğer yağlanmasının tanısal yaklaşımında ultrasonografi sensitif, güvenilir bir araçtır. Sensitivitesi %60-94 ve spesifitesi %84-95 olarak görülmektedir (73). Karaciğer yağlanması toplam hepatositlerin %33'ünü geçtiği zaman sensitivite %100'e yaklaşmaktadır (73-75). Sonografik görünüm histolojik hepatik steatozla uyumlu saptanmaktadır (75-77). Ultrasonografi her ne kadar NAYKH ve NASH ayırımı yapamasa da, karaciğer yağ infiltrasyonunun şiddetini tanımlamada değerli, invaziv olmayan, kolay ulaşılabilir bir araçtır (78).

TEDAVİ

NAYKH da bir tek ajan etyolojide sorumlu olmadığı için tedavisinde altta yatan nedenlere yönelik tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır. Spesifik metabolik hastalıkları barındıranlarda, örneğin DM, HT, HL gibi, bu hastalıklara ait tedavi yaklaşımlarında bulunulmalıdır. Sağlıksız yaşam tarzı mevcutsa diyet gözden geçirilip fiziksel aktivite düzenlenmelidir (79, 80).

HLA SİSTEMİ

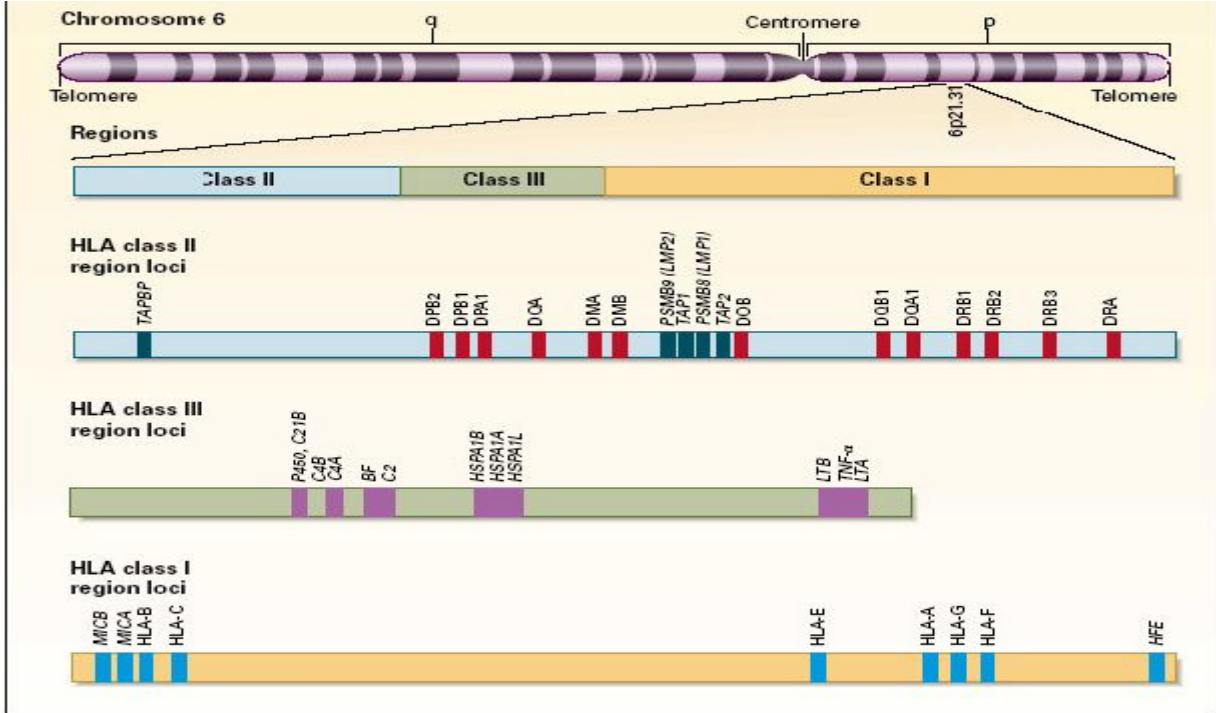
İlk kez lökositlerde gösterilmiş olmalarından dolayı “İnsan Lökosit Antijenleri-Human Leukocyte Antigens (HLA)” olarak adlandırılan, HLA antijenlerinin oluşması, organizmada “Majör Histokompatibilite kompleksi-Major Histocompatibility Complex Gen Region” (MHC) adı verilen bir gen bölgesinin kontrolü altındadır. HLA, plazma membranında yer alan transmembran glikoproteinlerdir. HLA bağışıklığı denetlemekte ve doku uygunluğunda rol oynamaktadır. HLA'nın transplantasyon reddindeki rolünden başka, immünolojik tanıma işleminde de çeşitli görevleri olduğu saptanmıştır (81). 1958'de Daussel tarafından insanlarda doku antijenleri tespit edilmiş, yine aynı yıl Van Rood ve arkadaşları tarafından çok transfüzyon almış lösemi hastalarının ve çok doğum yapmış kadınların %20-30'unun serumlarında lökositlere karşı oluşmuş (lökoaglutinan) antikorlar tespit edilmiştir. Böylece bu antijenlere HLA ismi verilmiştir. HLA aynı tür içinde bireysel farklılık gösteren bir allo antijendir (82).

HLA ANTİJENLERİNİN İSİMLENDİRİLMESİ VE SINIFLANDIRILMASI

İnsanlarda 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerinde yer almakta ve kromozom haritasında p21 pozisyonunda gösterilmektedir (şekil 1) (83). HLA antijenleri yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre 3 farklı sınıfta gruplandırılır:

- a) Sınıf I Antijenler: Bu grupta HLA-A, -B, -C antijenleri yer alır.
- b) Sınıf II Antijenler: Bu grupta HLA-DR, -DQ, -DP antijenleri yer alır.
- c) Sınıf III Antijenler: Bu grupta properdin faktör B (BF), C2, C4A, C4B bulunur.

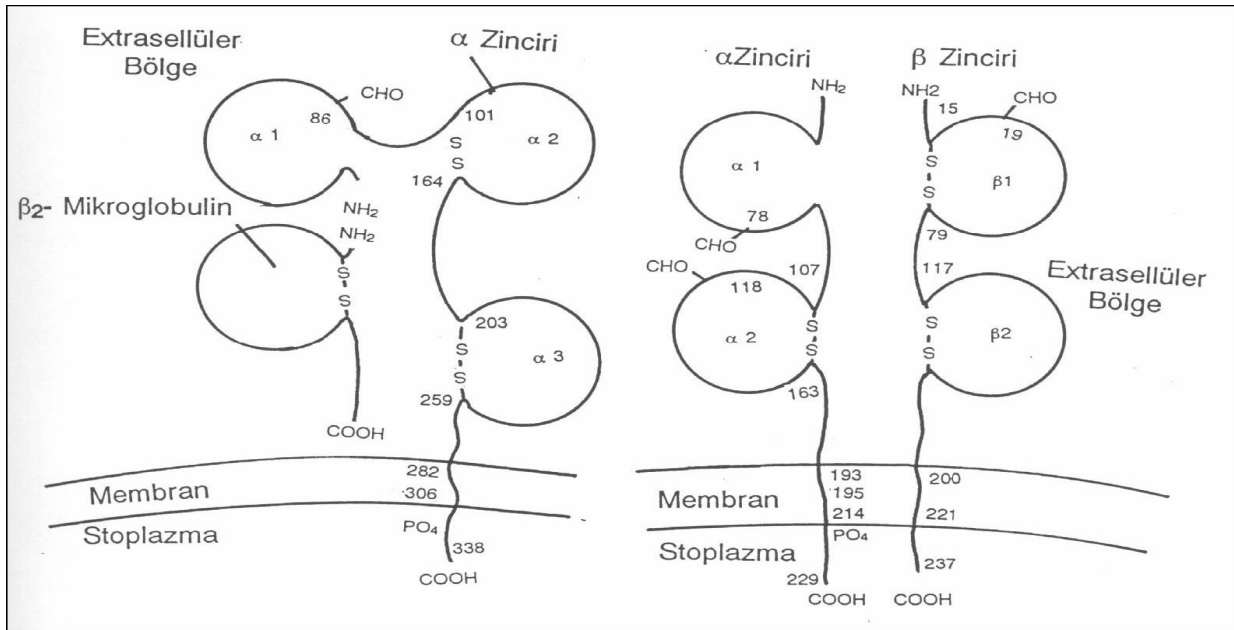
Sınıf I HLA hemen bütün çekirdekli hücrelerin yüzeylerinde bulunur. Buna karşın sınıf II HLA; monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, B hücreleri ve uyarılmış T hücreleri gibi bazı hücrelerin yüzeylerinde bulunur. İnaktif devredeki T hücreler ise Sınıf II HLA taşımazlar (83).



Sekil 1: MHC kompleksi

Sınıf I antijenler, tüm çekirdekli hücrelerin membranında taşınır ve CD8 (sitotoksik / süpresör T) lenfositlerine peptid-MHC sınırlı immün yanıtın ortaya çıkmasını sağlarlar. Sınıf I molekülünün, tüm bireylerde ortak olan, 15. kromozomda kodlanan ve hafif zincir (beta) özelliğinde bir alt birimi vardır: b-2 mikroglobulin. Bunun dışında 6. kromozom üzerindeki MHC bölgesi tarafından kodlanan bir ağır a zinciri bulunmaktadır (Sekil 2). Ağır zincirleri kodlayan Sınıf I genleri HLA-A, -B, -C, -E, -F ve -G işlevsel HLA izoformlarını oluşturur. Bunlardan ilk üçü klasik Sınıf I antijenlerini sentezletir (83).

Sınıf II molekülleri ise, sadece bazı hücrelerin örneğin monositler, aktive T lenfositleri ve B lenfositleri ile Langerhans ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunabilmektedirler. Bu bölge genleri, 6. kromozom üzerinde yerleşmiş olan beş izoform (HLA-DM, -DO, -DP, -DQ ve DR) ve her birinin hem alfa hem beta zincir genleridir. Sonuçta klasik sınıf II antijenleri olan HLA-DR, DQ ve DP'nin sentezlenmesini sağlarlar. Sınıf II antijen ve genlerinin hepsinde ortak D harfinin bulunmasının nedeni bu antijenlerin varlığını gösteren serolojik yöntem dışında, farklı bir yöntem olarak hücre kültürüne dayanan bir çeşit mikst lenfosit kültür (MLC) reaksiyonu ile gösterilen HLA-A, B ve C den sonra gösterilen antijenin, HLA-D olarak adlandırılmasından kaynaklanmaktadır. Daha ileriki tarihlerde HLA-DR ve DQ antijenleri tanımlanabilmiştir (83). HLA-DP için bu yöntem geçerli olamamıştır. HLA-DQ'un a ve b zincirlerini sentezleyen genler, HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 olarak adlandırılır. A1 ve B1 genleri peptid bölgelerini kodlarken, A2 ve B2 bölgeleri ise immunglobuline benzer yapıda molekülleri kodlar (83).



Şekil 2: HLA sınıf I ve II antijenlerinin şematik görünümü

Sınıf III antijenler kompleman sisteminin bileşenleri olup genetik olarak HLA kompleksi içindeki genler tarafından kodlanmaktadır. Bu grupta yer alan antijenler; properdin faktör B (BF), C2, C4A ve C4B antijenleridir. Steroid 21 hidroksilaz A ve B de bu grupta yer alır.

HLA SINIF I VE II ANTİJENLERİNİN FONKSİYONLARI

HLA Sınıf I moleküllerinin bir görevi, hücre içindeki peptidleri hücre yüzeyine taşımaktır. Burada amaçlanan, örneğin bir viral enfeksiyon sırasında sentezlenen viral peptidlerin hücre yüzeyine taşınmasını ve böylece bireye ait olmayan bu moleküllerin sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınmasını sağlayarak enfekte hücrelerin öldürülmesine giden süreci başlatmaktadır (83).

Sınıf II moleküllerinin de, Sınıf I moleküllerine benzer görevleri vardır. Burada en önemli farklılık: Sınıf I moleküllerinin genellikle endojen kökenli peptidleri, Sınıf II moleküllerin ise ekzojen kökenli peptidleri bağlayarak hücre membranına taşınması ve eliminasyonunda rol oynamalarıdır. Ayrıca, Sınıf I ve II moleküllerinin yapısal farklılıkları da bağlayacakları peptidin özelliklerini ve bağlanma gücünü farklı kılmaktadır. Sınıf I' in daha kıvrımlı ve uçları kapalı yapısı, Sınıf II' ye oranla daha küçük peptidleri bağlamaya olanak verir. Oysa, Sınıf II daha açık ve daha düz ucu ile büyük peptidleri, kenarları dışa tassa da, bağlamaya uygundur. Monosit, B lenfosit gibi, Sınıf II molekülleri sentezleyebilen hücrelere fagositozla alınan ve lizozomlarda peptidlere parçalanan proteinler HLA-DM molekülünün yardımı ile Sınıf II molekülüne bağlanır. Oluşan MHC-peptid kompleksi, ekzositozla hücre membranına taşınır. Burada devreye CD4 yardımcı lenfositler girer. T lenfosit reseptörü ile Sınıf II molekülü arasında oluşan köprü sonucunda yardımcı T lenfositinden interferon sentezi başlar.

İnterferon ise uyaran hücreden daha fazla Sınıf II molekülü yapılmasını dolayısıyla daha güçlü bir immün yanıtın ortaya çıkmasını sağlar (83).

HLA SINIF III ANTİJENİNİN FONKSİYONLARI

Sınıf III antijeninin görevleri; inflamasyon oluşumu , yabancı materyalin fagositoz için opsonize edilmesi, çeşitli hücre ve mikroorganizmalara karşı antikora ilişkili sitotoksitenin düzenlenmesi olan kan proteinleri ile ilgili bir kompleksin üyeleridir. C2, C4, BF genleri kompleman komponenti C3 proteinini aktive ederler. TNF (Tümör nekrotizan faktör) ateş yükselmesi, tümörlerin inhibisyonu, kompleman genlerinin transkripsiyonunun uyarılması ve nötrofilik granülositlerin aktivasyonu ile görevlidir. 21-hidroksilaz ise kortizol biyosentezi ve TNF sentezi ile ilgilidir.

HLA HASTALIK İLİŞKİSİ

HLA antijenleri ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda yayın vardır. Bu tür çalışmalar, hastalığın risklerini ve koruyucu faktörleri saptamak, tedavileri planlayabilmek, genetik geçişli olup olmadığını anlamak ve sonuçta moleküler patogeneze ulaşmak amaçlarıyla yapılmaktadır. HLA molekülleri, sadece hastalığa yatkınlığı gösteren bir özellik olup, genellikle hastalığın ortaya çıkmasına çok sayıda faktörün beraber bulunması neden olmaktadır (84).

HLA'nın çeşitli hastalıklarla ilişkisi bazen antijen sunumundaki farklılıklar ile bazen de moleküler benzerlik veya taklit mekanizmaları ile izah edilmeye çalışılmıştır. Bu konuda şimdiye kadar çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür:

- Hastalık ile ilişkili genin HLA ile birlikte taşınması

- Moleküler benzerlik: Patojene ait bir antijen ile HLA arasında çapraz reaksiyon ve buna bağlı

olarak kronik inflamasyonun meydana gelmesi

- HLA molekülüne bağlanan peptid ile HLA molekülünün yeni bir antijenik peptid oluşturarak immün sistemi uyarması sonucu hastalığa neden olması
- *Self* yapıların çeşitli nedenlerle değişikliğe uğrayarak immün sistemi uyarması
- Patojenlere ait antijenlerin HLA tarafından yetersiz sunumu.
- Timüste seleksiyona uğrayan oto reaktif T lenfositleri, *self* immüniteyi HLA düzeyinde değiştirirler ve immün cevabın azalmasına neden olurlar (84,85).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışmada Ocak 2000 - Ocak 2008 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine renal transplantasyon verici adayları olarak başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Verici adaylarından diyabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, dislipidemi, vücut kitle indeksi 30kg/m^2 ve üzeri olanlar, alkol kullananlar, ilaç kullanımı olanlar ve pozitif viral serolojiye sahip olanlar hepatosteatoz oluşturma potansiyelleri nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çevresel faktörleri en aza indirip sadece HLA'nın etkisini artırmak için bu kriterler kullanıldı. Vericilerden 66'sına ultrasonografi ile NAYKH tanısı konularak bir grup oluşturulmuştur. Ultrasonografisinde hepatosteatoz saptanmayan 50 kişi kontrol grubunu oluşturmuştur. Toplamda 116 verici adayları çalışmaya dahil edilmiştir.

Renal transplantasyon verici adayları olan hastalarımıza HLA sınıf 1 ve 2 antijenleri, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri ve batin USG bakılmıştır. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanan hastalarda otoimmün hepatitler, viral hepatitler, metabolik hastalıklar ve biliyer hastalıklar değerlendirilmiştir. Hastaların bu verileri çalışmada kullanılmıştır.

NAYKH tanısı konmadan önce hastalar diğer olası karaciğer hastalıkları açısından değerlendirilmiştir. Alkol kullanımı, viral hepatitler (hepatit B, hepatit C, CMV, HIV), otoimmün hepatitler, ilaç kullanımı ve malignite dışlanmıştır. Siroz tanısı dışlanmıştır.

Hastalarda hepatosteatoz deneyimli radyologlar tarafından yapılan abdominal USG ile karaciğer ekojenitesinde uniform bir ekojenite artışı ve portal venlerin kenarındaki glison kapsülüne ait ekojen görünümlerin kaybolması şeklinde değerlendirilmiştir.

HLA sınıf 1 antijenlerine (A1, A2, A3, A9, A11, A23, A24, A25, A26, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A68, B7, B8, B13, B18, B27, B35, B38, B39, B40, B41, B44, B45, B47, B49, B50,

B51, B52, B53, B55, B56, B57, B58, B60, B61, B62, B63, B64, B65, B75, Bw4, Bw6, cw, Cw1, Cw3, Cw4, Cw6, Cw7, Cw9) standart mikrolenfositotoksosite testi ile bakılmıştır. HLA sınıf 2 antijenleri için (DRB101, DRB10301, DRB10302, DRB104, DRB107, DRB10701, DRB108, DRB110, DRB11001, DRB111, DRB11101, DRB112, DRB113, DRB114, DRB115, DRB11501, DRB116, DRB3, DRB301, DRB303, DRB401, DRB5, DRB501, DRB11, DQB102, DQB104, DQB105, DQB106, DQB10601, DQB108, DQB10301, DQB10302, DQB10303, DQB100301, DR1, DR4, DR7, DR8, DR10, DR11, DR13, DR14, DR15, DR16, DR17, DR51, DR52, DR53, DQ2, DQ4, DQ5, DQ6, DQ7, DQ8, DQ9) düşük çözünürlüklü moleküler metot, PCR-SSP, kullanılmıştır.

Hastaların dosyaları incelendiğinde HLA sınıf 2 antijenlerinden DR ve DQ antijen verilerine NAYKH olan 66 hastanın 27'sinde ulaşılabilirken, kontrol grubunda 50 hastanın 31'inde ulaşılmıştır. DRB ve DQB antijenlerine ise kontrol grubunun hepsinde bakılırken, NAYKH olan 66 vericinin 63'ünde bakılmıştır. HLA sınıf 1 antijenlerine ise her iki grupta tüm vericilerde bakılmıştır.

İstatistiksel veriler Windows için SPSS 13 programı kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanıldı ve p değeri < 0.05 olduğunda sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya sistemik hastalığı olmayan ve vücut kitle indeksi otuzun altında olan 116 renal transplantasyon verici adayı dahil edildi. Abdomen USG de toplam 66 hastada hepatosteatoz saptandı. Bunların %50'si erkek, %50'si kadın idi. karaciğer ekojenitesi normal olan 50 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Bu grubun %40'ı erkek, %60'ı kadındı. USG ile hepatosteatoz saptanan ve NAYKH tanısı konan vericilerin yaş ortalaması 53.8, kontrol grubunun ise 44.6 olarak saptandı. NAYKH olan grupta ortalama AST değeri 22.8, ortalama ALT değeri 27.1 saptandı. Kontrol grubunda ise ortalama AST değeri 18.6, ortalama ALT değeri 20 saptandı. NAYKH grubunda AST ve ALT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.05$) (tablo 1).

HLA'nın NAYKH gelişimindeki etkisini anlamak için, çalışmamızda NAYKH tanısı konan hasta grubuyla normal verilere sahip grubun HLA antijenleri karşılaştırıldı. HLA B65 ve HLA DQ5 antijenlerinin ekspresyonu NAYKH'da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HLA B65 NAYKH olan 19 (%28.8) vericide saptanırken kontrol grubundaki hastalarda hiç saptanmadı ($p < 0.001$) (tablo 3). HLA DQ5 antijeni, NAYKH grubunda antijenin bakıldığı 27 hastanın 11 tanesinde görülürken, kontrol grubunda antijenin bakıldığı 31 hastanın 5 tanesinde saptanmıştır ($p < 0.05$) (tablo 5).

Aşağıdaki tablolarda HLA antijenlerinin sıklığı ve P değerleri verilmiştir.

Tablo 1:

	NAYKH var	NAYKH yok	P değeri
Cinsiyet	%50 kadın %50 erkek	%60 kadın %40 erkek	.286

Yaş	53.8	44.6	.000
AST	22.8	18.6	.003
ALT	27.1	20.04	.009

Tablo 2: HLA A allelleri

	NAYKH var %	NAYKH yok %	P değeri
A1	21	22	.919
A2	40.9	46	.585
A3	19	30	.201
A9	1.5	0	.384
A11	10.6	14	.580
A23	6.1	4	.621
A24	30.3	26	.613
A25	1.5	2	.843
A26	13.6	10	.553
A29	6.1	0	.078
A30	4.5	6	.727
A31	0	2	.251
A32	13.6	12	.796
A33	6.1	2	.288
A34	1.5	0	.384
A68	7.6	12	.423

Tablo 3: HLA B ve C allelleri

	NAYKH var %	NAYKH yok %	P değeri
B7	13.6	6	.183
B8	6.1	10	.434
B13	6.1	10	.434
B18	10.6	24	.055
B27	6.1	4	.621
B35	34.8	26	.310
B38	13.6	8	.343
B39	3	4	.778
B40	1.5	0	.384
B41	3	2	.730
B44	9.1	16	.260
B45	0	2	.251
B47	0	2	.251
B49	9.1	6	.539
B50	6.1	12	.261
B51	22.7	30	.378
B52	7.6	8	.933
B53	1.5	4	.406
B55	4.5	2	.459
B56	1.5	0	.384
B57	6.1	2	.288
B58	3	2	.730

B60	3	2	.730
B61	1.5	0	.384
B62	4.5	2	.459
B63	3	8	.233
B64	1.5	0	.384
B65	28.8	0	.000
B75	1.5	4	.406
Bw4	63	78	.097
Bw6	71	74	.740
cw	0	4	.103
Cw1	6.1	6	.989
Cw3	3	4	.778
Cw4	18.2	6	.054
Cw6	18.2	14	.548
Cw7	1.5	2	.843
Cw9	0	4	.103

Tablo 4: HLA DRB ve DQB alleleri

	NAYKH var %	NAYKH yok %	P değeri
DRB101	12.7	4	.107
DRB10301	15.9	16	.985
DRB10302	0	2	.262
DRB104	31.7	36	.636

DRB107	14.3	16	.801
DRB10701	3.2	4	.814
DRB108	1.6	4	.430
DRB110	6.3	2	.266
DRB11001	0	2	.262
DRB111	38.1	40	.837
DRB11101	1.6	0	.373
DRB112	0	6	.050
DRB113	19	16	.675
DRB114	11.1	10	.850
DRB115	15.9	26	.186
DRB11501	1.6	0	.373
DRB116	9.5	2	.101
DRB3	31.7	46	.123
DRB301	44.4	32	.180
DRB303	0	2	.262
DRB401	44.4	48	.708
DRB5	12.7	10	.657
DRB501	15.9	18	.765
DRB11	1.6	4	.430
DQB102	27	34	.421
DQB104	1.6	4	.430
DQB105	34.9	22	.135
DQB106	31.7	36	.636

DQB10601	1.6	0	.373
DQB108	1.6	0	.373
DQB10301	47.6	52	.645
DQB10302	23.8	32	.335
DQB10303	4.8	0	.119
DQB100301	0	2	.262

Tablo 5: HLA DR ve DQ allelleri

	NAYKH var %	NAYKH yok %	P değeri
DR1	14.8	3.2	.120
DR4	29.6	41.9	.335
DR7	25.9	29	.794
DR8	0	3.2	.351
DR10	7.4	6.5	.887
DR11	48.1	38.7	.473
DR13	3.7	19.4	.070
DR14	14.8	9.7	.553
DR15	14.8	16.1	.891
DR16	11.1	0	.059
DR17	11.1	12.9	.836
DR51	25.9	16.1	.362
DR52	74.1	71	.794
DR53	51.9	61.3	.473

DQ2	25.9	41.9	.205
DQ4	3.7	0	.284
DQ5	40.7	16.1	.038
DQ6	14.8	32.3	.125
DQ7	55.6	48.4	.589
DQ8	18.5	38.7	.095
DQ9	7.4	0	.126

TARTIŞMA VE SONUC

Çalışmamız HLA'nın NAYKH ilişkisini araştıran bir çalışmadır. Bize HLA'nın bu hastalıkta etkili olabileceğini düşündüren, ilişkili olduğu koroner arter hastalığı, metabolik sendrom ve obstrüktif uyku apnesi sendromu gibi hastalıkların HLA doku gruplarıyla olan ilişkisidir. Ayrıca iki aile çalışması örneğinde olduğu gibi genetiğin NAYKH etyolojisinde etkili olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (9,10). Bu etki NAYKH'nın genetik geçişi iyi bilinen risk faktörlerine bağlı olabilir. Bununla birlikte NAYKH'nın ve NAYKH'na bağlı sirozun değişik etnik gruplarda farklı prevalansa sahip olması genetik etkinin, NAYKH'na yatkınlıkta risk faktörlerinden daha önemli olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir (11,12).

KAH ve HLA doku grupları arasındaki ilişki geçmiş yıllarda birçok çalışmada araştırılmıştır. Doğan Y. ve arkadaşlarının Türk popülasyonu üzerinde yaptığı bir çalışmada HLA-A2, HLA-DQ4 ve HLA-DQ7 ile KAH arasında ilişki bulunurken, Rusya'da Khaitov ve arkadaşları koroner arter hastalığı ile HLA-B12, -DR1 ve -DR4 arasında, Balliuzek ve arkadaşları koroner arter hastalığı ile -A2, -B7, -B14, -B15 ve -CW4 arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (86-88). Sewdarsen, Jonasson ve arkadaşlarının çalışmaları herhangi bir ilişki gösterememiştir (89,90). Bir başka çalışmada Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda DRB1 allellerinin KAH da risk oluşturduğu saptanmış ve yine aynı çalışmada DRB109, DRB112, ve DRB115 allellerinin MS ile ilişkili olduğu saptanmış (14). OSAS hastalarında İtalya da yapılan bir çalışmada kontrol gruplarına göre HLA B65 anlamlı yüksek bulunmuş (91). OSAS ile ilgili Japonya da yapılan bir başka çalışmada HLA A2 hastalarda anlamlı yüksek bulunmuş (92). Ayrıca NAYKH da kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı, metabolik sendromun tüm bileşenlerinin NAYKH ile yakın ilişkisi bilinmektedir (7,8). Tüm bu veriler ışığında bizim çalışmamızda HLA antijenleriyle NAYKH ilişkisi araştırılmıştır.

Biz çalışmamızda HLA B65 ve DQ5 allellerini anlamlı olarak yüksek bulduk. Özellikle HLA B65 sadece NAYKH olan grupta pozitif saptandı. Yukarıda da değinildiği gibi NAYKH ile ilişkili olduğu bilinen OSAS hastalarında yapılan çalışmadaki HLA B65 sıklığının yüksek olması bizim çalışmamızla ilginç bir şekilde örtüşmektedir.

NAYKH ile HLA grupları arasındaki bu ilişki bir çok altta yatan fenomeni akla getirmektedir. Bunlardan birincisi gerçekten bu antijenler kendileri bu hastalığa yatkınlıktan sorumlu olabilirler. Başka bir açıklama olarak HLA sisteminin parçası olmayan, kromozomun HLA bölgesinde bulunan hastalıkla ilgili bir gen alanının bulunması şeklinde yapılabilir. Bu durumda hastalık lokusu ve HLA antijeni arasında bağlantı dengesizliği olması gerekir. Bunun sonucu olarakta patogeneizde bir rolü olmamasına rağmen hastalar bu haplotipi taşırlar. Yani iki yakın komşu allel beklenenden daha fazla birliktelik göstermektedir. Son olarak ta HLA B65 ve HLA DQ5 antijenlerinin kontrol grubundan fazla olmasının nedeni düşük örneklem sayısı ile ilişkili midir? Başka çalışmalar ve geniş gruplarda teyit edilmelidir.

NAYKH ile ilişkisi bilinen diğer hastalıklarla etkileşimi azaltmak için başta diyabet olmak üzere koroner arter hastalığı, hipertansiyon, dislipidemi gibi bilinen sistemik hastalığı olmayan, vücut kitle indeksi otuzun altında olan hastalar çalışmamıza alınmıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması hasta sayısının az olması olarak gösterilebilir. Buna rağmen çalışmamız NAYKH da HLA ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma olması ve ileride yapılacak çalışmalara zemin oluşturma niteliği taşıması nedeniyle önemlidir.

ÖZET

Bir çok aile çalışmaları ve etnik varyasyonları gösteren makaleler genetik faktörlerin NAYKH gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda objektif genetik belirteç olan HLA antijenlerinin NAYKH gelişimine muhtemel etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada ocak 2000 ve ocak 2008 tarihleri arasında Hastanemize böbrek nakil verici adayı olarak başvuran kişilerin verileri kullanılmıştır. Her böbrek nakil verici adayı olarak kabul edilen kişilere batın ultrasonografisi, HLA sınıf 1ve 2 antijenleri, karaciğer fonksiyon testleri, viral testler rutin olarak yapılmaktadır. Diyabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, dislipidemi, vücut kitle indeksi 30 ve üzeri olanlar, alkol kullananlar, ilaç kullanımı olanlar ve pozitif viral serolojiye sahip olanlar dışlandıktan sonra 116 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Bunlardan 66 kişiye ultrasonografi ile NAYKH tanısı konmuştur. Geri kalan doku grubu çalışılmış ama USG ile hepatosteatoz saptanamamış 50 kişi ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HLA B65 ve DQ5 antijenleri NAYKH grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$, $p < 0.05$). Özellikle HLA B65 antijeninin kontrol grubunda hiç saptanmaması dikkate değerdir.

Bizim çalışmamız HLA'nın NAYKH gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. Bu ilişki NAYKH'da etyopatogenezdaki karanlık noktalardan birini aydınlatmaktadır.

ABSTRACT

Several studies emphasized the role of genetic factors in susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The aim of this study was to investigate the possible influence of human leukocyte antigen (HLA) in the development of NAFLD.

Between January 2000 and January 2008, all renal donor candidates' data examined because of routinely made ultrasonography (US) and blood tests [include aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), hepatitis B, C, CMV, HIV, hepatic functions, HLA class 1 and 2 antigens] and 116 healthy [excluding criteria diabetes mellitus, dislipydemi, hypertension., coronary artery disease, body mass index over 30 kg/m², alcohol abuse, those taking medication, individuals with positive for viral seromarkers] candidates' data included in this study at our center. NAFLD were diagnosed in 66 individuals with US data and 50 individuals, whose US data did not show hepatosteatosis, were control group.

HLA B65 and DQ5 were found significantly more expressed in NAFLD as compared with controls ($p < 0.001$, $p < 0.05$). Especially HLA B65 antigen was not positive in any control group.

Our preliminary study suggests that HLA plays a role in the pathogenesis of NAFLD; however more studies are needed to clarify this data.

KAYNAKLAR

1. Grant LM, Lisker-Melman M. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2004;3:93-99
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438
3. Saadeh S, Younossi ZM. The spectrum of nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to nonalcoholic steatohepatitis. *Cleve Clin J Med* 2000;67:96-97, 101-104
4. E. Ahishali, K. Demir, B. Ahishali, F. Akyuz, B. Pinarbasi, S. Poturoglu, D. Ibrism, M.Gulluoglu, S. Ozdil, F. Besisik,S. Kaymakoglu, G. Boztas, Y. Cakaloglu, Z. Mungan, Y.Canberk,A. Okten. Electron microscopic findings in nonalcoholic fatty liver disease; is there any difference between hepatosteatosi and steatohepatitis? *Journal of hepatology* 2008; 48(2):341
5. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, *et al.*: Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40(9): 2002–2009
6. Day CP, James OF: Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998;114(4): 842–845
7. N.M.W. de Alwis, C.P. Day: Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *Journal of Hepatology* 2008;48:104–112
8. Lizardi-Cervera J, Chavez-Tapia NC, Pérez-Bautista O, Ramos MH, Uribe M: Association among C-reactive protein, Fatty liver disease, and cardiovascular risk. *Dig Dis Sci* 2007;52 (9):2375-2379
9. Struben VM, Hespeneide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000;108:9-13
10. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2957-2961
11. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:292-298
12. Caldwell SH, Harris DM, Patrie JT, Hespeneide EE. Is NASH underdiagnosed among African Americans? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1496-1500
13. Singh N., Agrawal S., Rastogi A.K. Infectious diseases and immunity: special reference to major histocompatibility complex. *Emerg Infect Dis* 1997;3(1):41-49
14. Giger JN, Strickland OL, Weaver M, Taylor H, Acton RT. Genetic predictors of coronary heart disease risk factors in premenopausal African-American women. *Ethn Dis* 2005;15(2): 21-32

15. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Clinical significance of HLA DRB103-DRB104 in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2006;26(10):1201-1208.
16. Cabrera T, López-Nevot MA, Gaforio JJ, Ruiz-Cabello F, Garrido F. Analysis of HLA expression in human tumor tissues. *Cancer Immunol Immunother* 2003;52(1):1-9
17. Lechler R, and Warrens A. Eds. A Book called HLA in Health and Disease. Published by Academic Press, 2000.
18. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346(16):1221–1231
19. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434–438
20. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126(2):137–145
21. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986;8:283–298
22. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP: The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22(6):1714–1719
23. Angulo P, Lindor KD: Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl):186–190
24. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40(9):2002–2009
25. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42(7):1428–1432
26. Feldstein AE, El-Youssef M, Freese DK, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 16 years. *Gastroenterology* 2003 (abstr);124(4;Supplement1):A-701
27. 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(10):3010–3014
28. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(3):222–226
29. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12(5):1106–1110

30. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relation between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006;29:1325–1330
31. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212–1218
32. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917–923
33. Russo MW, Jacobson IM: Nonalcoholic fatty liver disease. *Hosp Phy* 2002;67:36–41
34. Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology* 2004;39(4):909–914
35. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998;114(4):842–845
36. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121(3):710–723
37. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):57–69
38. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(6):2557–2562
39. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95(5):2111–2119
40. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, Gonzalez FJ, Robertson GR. CYP2E1 and CYP4Aas microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000;105(8):1067–1075
41. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95(12):3584–3589
42. Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002;36(2):403–409
43. Demir K. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etiyoloji ve patogenezi. *Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004* Ed: Beşışık F. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;90-94
44. Tözün N. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Çapa Gastroenteroloji Günleri 2003*. Ed: Kaymakoglu S. Arset Matbaacılık İstanbul 2003;241-246

45. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–873
46. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682–689
47. Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perillo R. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002;36:150–155
48. McCullough A. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:521–533
49. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–121
50. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Faga E, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909–916
51. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, et al. Long term nutritional intake and the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007;47:711–717
52. De Alwis N, Day CP. Genes and non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Diab Rep* 2008;8(2):156-163
53. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relation between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006;29:1325–1330
54. Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in nondiabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med* 2005;22:1354–1358
55. Fracanzani A, Burdick L, Raselli L, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008;121:72–78
56. Schwimmer J, Deutsch R, Behling C, Lavine J. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology* 2005;42:610A.
57. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–873

58. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682–689
59. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212–1218
60. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease is independantly associated with an increased prevalence of Chronic kidney disease and proliferative/ laser treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008;51:444-450
61. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007;191:235–240
62. Schwimmer J, Hhorram O, Chiu V, Schwimmer W. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:494–497
63. Cerda C, Perez-Ayuso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sir-Petermann T, et al. Non-alcoholic fatty Liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol* 2007;47:412–417
64. Setji T, Holland N, Sanders L, Pereira K, Diehl A, Brown A. Non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1741–1747
65. Volk R, Somers V. Obesity related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabet Obes Met* 2005;8:250–260
66. Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005;41:1290–1296
67. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107(4):1103–1109
68. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):960–967
69. Reid AE: Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121(3):710–723
70. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG: Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcoholinduced liver injury. *Gastroenterology* 1988;95(4): 1056- 1062
71. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW: The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11(1):74–80

72. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S: Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126(2):137–145,
73. Quinn SF, Gosink BB. Characteristic sonographic signs of hepatic fatty infiltration. *Am J Roentgenol* 1985;145:753–755
74. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745–750
75. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1986;292:13–15
76. Vehmas T, Kaukiainen A, Luoma K, Lohman M, Nurminen M, Taskinen H. Liver echogenicity: measurement or visual grading? *Comput Med Imaging Graph* 2004;28:289-93
77. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26–31
78. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120:1183–1192
79. Bugianesi E, Marzocchi R, Villanova N, Marchesini G. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:1105-1116
80. Tilg H, Kaser A. Treatment strategies in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2:148-55.
81. Snell g.d. Studies in histocompatibility. *Science* 1981;213:172-178
82. Sebik f. HLA sistemi. *Aktüel Tıp Dergisi*. 1998;3(2):86-89
83. Klein J., Sato A., HLA System First of Two Parts. *N. Eng J Med* 2000;343:702-709
84. Shiina, T., Inoko, H., Kulski, J.K, An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations. *Tissue Antigens* 2004;64:631-639
85. Klein, J., Sato, A., HLA System Second of Two Parts. *N Eng J Med* 2000;343:782-785
86. Doğan Y., Ural D, Domaniç N, Yilmaz E. Relation of HLA antigens and myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Dergisi* 2001;1(2):80-84
87. Khaitov RM, Polianskaia IS, Alekseev LP. The HLA system antigens in patients with cardiovascular diseases. *Ter Arkh* 1990;62:70-74
88. Balliuzek MF, Serova LD. Immunogenetic characteristics of patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya* 1984;24:77-81

89. Sewdarsen M, Hammond MG, Vythilingum S, Appadoo B. Histocompatibility antigens in Indian patients with myocardial infarction. *Tissue Antigens* 1987;29:21-25
90. Jonasson L, Eriksson T, Dahlen GH, Lindblom B. Lipoprotein (a) and HLA-DRB1 and -DQB1 genes in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;133:111-114
91. Brunetti L, Francavilla R, Leonardo Miniello V, Leone M, Rana M, Colazzo D, Logrillo P, Favoino B, Armenio L. Influence of HLA antigens and OSAS in childhood: a preliminary report. *J Sleep Research*. 2005;14(2):157-162
92. Yoshizawa, T., Akashiba, T., Kurashina, K., Otsuka, K. and Horie, T. Genetic and obstructive sleep apnoea syndrome: a study of human leukocyte antigen (HLA) typing. *Int Med* 1993;32: 94–97