

# Diyabet ve Karaciğer Yağlanması

## DIABETES MELLITUS AND FATTY LIVER: REVIEW

Dr. İlhan SATMAN,<sup>a</sup> Dr. Gönenç KOCABAY<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İSTANBUL

### Özet

Metabolik sendrom, günümüzde oldukça sık görülen, yaşam standartlarında yükselme ile birlikte önemi giderek artan ve artacak olan genel bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. İlk kez 1988 yılında Reaven tarafından santral obezite, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve glukoz metabolizması bozukluklarının birlikteliğine işaret etmek için “Ölümcül Dörtlü (Deadly Quartet)” olarak tanımlanan bu sendrom, “Sendrom X”, “Yeni Dünya Sendromu” veya “İnsülin Rezistans Sendromu” gibi birçok isimle anılmaktadır.

Özellikle kardiyovasküler hastalıkların ve tip 2 diyabet sıklığının artması ile önem kazanan insülin rezistans sendromu, son yıllarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı genellikle basit yağlanma (hepatosteatoz) olarak karşımıza çıkar, ancak bazı olgularda non-alkolik steatohepatit (NASH) olarak adlandırılan daha ciddi forma da ilerleyebilir.

Bu yazıda alkole bağlı olmayan, yağlı karaciğer hastalıklarının gelişme sürecinde diyabet ve alta yatan insülin rezistansının katkıları ve sorunun tedavisindeki yeni gelişmeleri irdelemeyi hedefledik.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 2 diyabet, karaciğer yağlanması

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:176-188**

### Abstract

Metabolic syndrome, which is common recently and is increasing steadily due to the high standards of living, has become a community health problem throughout the world. For the first time in 1988, Reaven described this syndrome with the clusters of central obesity, dyslipidemia, cardiovascular diseases and different abnormalities of glucose metabolism. The syndrome was first defined as “Deadly Quartet” and synonyms of “Syndrome X”, “New World Syndrome” or “Insulin Resistance Syndrome” are also used.

Insulin resistance syndrome is a significant condition particularly by increasing the incidence rates of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. The syndrome has been implicated with another common health problem, known as nonalcoholic liver diseases recently. Non-alcoholic liver diseases usually manifest as the simple form of hepatosteatoz or may progress to a more serious form named as non-alcoholic steato hepatitis (NASH). In this article, we discussed the contribution of diabetes and insulin resistance on the development process of non-alcoholic liver diseases and evaluated new trends in the treatment of this common problem.

**Key Words:** Diabetes mellitus, type 2, fatty liver

**M**etabolik sendrom, günümüzde oldukça sık görülen, yaşam standartlarında yükselme ile birlikte önemi giderek artan ve artacak olan genel bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. İlk kez 1988 yılında Reaven tarafından santral obezite, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve glukoz metabolizması bozukluklarının birlikteliğine işaret etmek için “Ölümcül Dörtlü (Deadly Quartet)” olarak tanımlanan bu sendrom, “Sendrom X”, “Yeni Dünya Sendromu” veya

“İnsülin Rezistans Sendromu” gibi birçok isimle de anılmaktadır. Özellikle kardiyovasküler hastalıkların ve tip 2 diyabet sıklığının artması ile önem kazanan insülin rezistans sendromu, son yıllarda yağlı karaciğer hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir.<sup>1-3</sup>

Bu yazıda alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalıklarının gelişme sürecinde diyabet, alta yatan insülin rezistansının katkıları ve sorunun tedavisindeki gelişmeler ele alınacaktır.

### Karaciğer Yağlanması (Hepatosteatoz)

Hepatosteatoz 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.<sup>4</sup>

**Geliş Tarihi/Received:** 11.11.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.06.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. İlhan SATMAN  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hst. BD, İSTANBUL  
satmandiabet@superonline.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Karaciğer yağlanması çok değişik nedenlere bağlı olarak gelişebilmesinden dolayı “Yağlı Karaciğer Hastalıkları” terminolojik olarak 3 ana grupta toplanabilir.

### 1. Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalıkları (AYKH)

- Alkolik yağlı karaciğer (alkolik steatoz)
- Alkolik steatohepatit (ASH)

### 2. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalıkları (NAYKH)

- Non-alkolik yağlı karaciğer (non-alkolik steatoz)
- NASH

### 3. Yağlı Siroz

NAYKH, alkole bağlı olmayan tüm karaciğer yağlanmalarını kapsar. Hastalığın, “Psödoalkolik Karaciğer Hastalığı”, “Yağlı Karaciğer Hepatiti”, “Diyabetik Hepatit”, “Non-alkolik Laenneck Hepatiti”, “Steatonekroz” gibi çok değişik adları olmasına rağmen, günümüzde en çok kullanılanı, “Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı”dır. Bu genel tanım içerisinde yer alan ‘steatoz’ selim seyirlidir, karaciğerde basit yağlanma vardır, ancak iltihabi infiltrasyon henüz gelişmemiştir. Buna karşılık, NASH ise hiç alkol kullanmayan veya az miktarda (günde 20-30 gr’ın altında) alkol kullanan, histolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığından ayırt edilemeyen, yağlanma ile birlikte nekroinflamasyon ve fibrozun geliştiği kronik seyirli klinik tabloyu ifade eder. Mikst tipte iltihabi infiltrasyonun dışında, hepatositlerde balonlaşma ve bazılarında Mallory cisimcikleri (zon-3’te balonlaşmış hepatositler içinde yer alan asidofilik yapılar) ve fibroz gibi bulgular gelişmiştir.

Her ne kadar bu 2 grup birbirinden farklı gibi görünürse de, klinik spektrumun ilk basamağını steatoz oluşturmaktadır. Daha sonra çeşitli faktörlerin etkisiyle gelişen inflamasyon, klinik olarak daha önemli olan, siroza kadar ilerleyebilen, hatta ölüme yol açabilen olaylar dizisini başlatmaktadır.

Son yıllarda yapılan sınıflamaya göre, NAYKH etiyolojik faktörlerine göre 3 gruba ayrılabilir.<sup>5</sup>

### 2.1. Primer NAYKH

- İnsülin rezistans sendromu ile ilgili hastalıklar; tip 2 diyabet, obezite ve hiperlipidemi nedeniyle ortaya çıkan karaciğer yağlanması.

### 2.2. Sekonder NAYKH

- İlaçlar
- Cerrahi
- Metabolik/Genetik
- Diğer faktörlere bağlı ortaya çıkan karaciğer yağlanması

### 2.3. Gruplandırılmayan NAYKH

- İntestinal bakteriyel aşırı gelişim
- Demir yüklenmesi
- Kronik HCV hepatitinde görülen karaciğer yağlanması

NAYKH’nın ilaçlar, cerrahi prosedürler ve metabolik/genetik faktörlere bağlı sekonder nedenleri Tablo 1’de görülmektedir.<sup>6-8</sup>

NASH, ilk kez 1980 yılında, Ludwig ve ark.nın “Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease” adlı yayınlarında hiç alkol kullanmadıklarını veya haftada 140 gr’ın altında alkol aldıklarını ifade eden, ancak karaciğer histolojisi alkolik hepatit ile uyumlu olan, çoğunluğu obez ve diyabetik bir grup kadın hastada tarif edilmiştir.<sup>9</sup>

NAYKH, basit steatozdan, siroza kadar ilerleyebilen geniş bir klinik spektrumu içerir (Şekil 1). Hepatik steatoz, iyi huylu bir seyire sahipken, son yıllarda yapılan çalışmalarda NASH’ın birçok klinik olumsuz sonuçları olduğu anlaşılmıştır. NASH olan hastaların %25’inde siroz ve bunların da %10 kadarında karaciğer sorunlarına bağlı ölüm görülmektedir.<sup>10,11</sup>

### Prevalans

NAYKH yaygın bir sorundur. Hastalığın sıklığı, asemptomatik olması nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalara dayanarak NAYKH ve NASH prevalansları aşağıda gösterilmiştir.<sup>11-14</sup>

**Tablo 1.** NAYKH'nın sekonder nedenleri.

Metabolik/Genetik	İlaçlar	Cerrahi	Diğer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disbetalipoproteinemi</li> <li>• Parsiyel lipodistrofi</li> <li>• Weber-Christian hastalığı</li> <li>• Wolman hastalığı</li> <li>• Gebeliğin yağlı karaciğeri</li> <li>• Wilson hastalığı</li> <li>• Galaktozemi</li> <li>• Glikojen depo hastalığı</li> <li>• Hızlı kilo verme</li> <li>• Total parenteral beslenme (özellikle glukozlu)</li> <li>• Akut açlık</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortikosteroidler</li> <li>• Sentetik östrojen</li> <li>• Tamoksifen</li> <li>• Amiodaron</li> <li>• Perheksilin</li> <li>• Diltiazem/Nifedipin</li> <li>• Valproik asit</li> <li>• Kokain</li> <li>• Aspirin</li> <li>• Ca kanal blokerleri</li> <li>• Tetrasiklin</li> <li>• Metotreksat</li> <li>• Antiviral ajanlar (Zidovudin, Didanosin, Fialuridin)</li> <li>• Warfarin</li> <li>• L-asparaginaz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obezite tedavisinde gastropleksi</li> <li>• Geniş ince bağırsak rezeksiyonu (%40)</li> <li>• Jejun-ileal bypass</li> <li>• Biliopankreatik diversiyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İnce bağırsak divertikülozu</li> <li>• Çevresel toksinler (zehirli mantarlar, organik çözücüler, fosfor)</li> <li>• AIDS</li> <li>• İnflamatuvar bağırsak hastalığı</li> </ul>

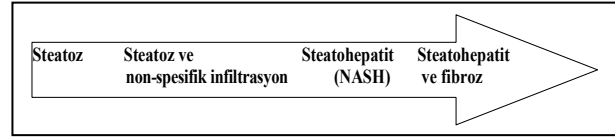
### NAYKH ve NASH Prevalansı

	NAYKH (%)	NASH (%)
Genel popülasyon (USG ile)	16-23	-
Karaciğer biyopsisi	15-39	1.2-4.8
Otopsi serileri	16-24	2.1-2.4

NAYKH içerisinde yer alan, aynı zamanda steatohepatitin ilk evresi olan hepatosteatoz genel toplumda çok sık görülmekte, çocuklarda bile %2.6 oranında saptanmaktadır. NAYKH sıklığı bazı gruplarda daha fazladır.

	Steatoz (%)	NASH (%)
Genel popülasyon	10-24	5
Obezite/Tip 2 diyabet	55-74	25-75
Hipertrigliseridemi	-	10-29

ABD'de genel popülasyonda yaklaşık %5 sıklıkta görülen NAYKH en yaygın karaciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır.<sup>10</sup> Son yıllarda yapılan TURDEP çalışmasının sonuçlarına dayanarak erişkin Türk toplumunun %7.2'sinin tip 2 diyabetli ve %22.3'ünün obez olduğu gerçeği göz önüne alındığında, ülkemizde NAYKH sıklığının küçümsenmeyecek oranlarda olması gerektiği görülmektedir.<sup>15-17</sup> İstanbul Tıp Fakültesi Diyabet Bilim Dalı'nda 2002 yılında polikliniğe yeni başvuran tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada hepatosteatoz sıklığı %17.8 bulunmuştur.



Şekil 1. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalıkları spektrumu.

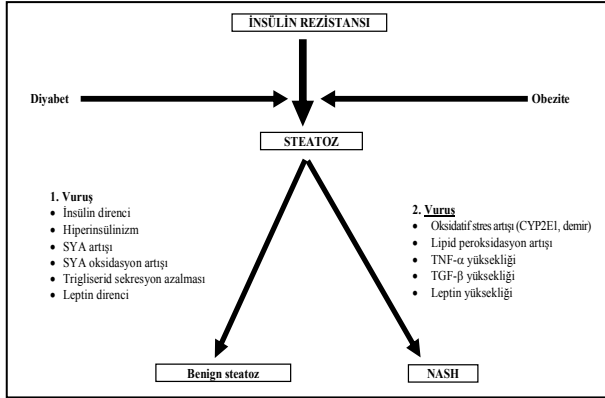
Bütün bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere bazı faktörler NAYKH sıklığını arttırmaktadır. NAYKH risk faktörleri aşağıda görülmektedir:

#### NAYKH risk faktörleri

- Tip 2 diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı
- Obezite (BKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, santral obezite)
- Dislipidemi (hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyi)
- İleri yaş (>45)
- Ailede steatohepatit öyküsü
- Hızlı zayıflama

#### Fizyopatoloji

NAYKH'nın patogenezi halen tam olarak belli değildir. Günümüzde temel fizyopatolojik faktörün insülin direnci olduğu kabul edilmektedir. İnsülinin -normalde olması gereken- lipolizi suprese edici (antilipolitik) etkisine karşı gelişen periferik direnç nedeniyle, dolaşımda serbest yağ asitleri (SYA)



**Şekil 2.** Tip 2 diyabetik veya obez olan kişilerde bulunan insülin direnci, hepatik steatoza yol açar ve NAYKH fizyopatolojisinde temel rol oynar. Steatoz gelişiminden sonra olay iyi seyirli olarak kalabilir veya NASH tipine ilerler.

seviyesi artar. Hepatik steatoza yol açan olaylar 3 ana başlık altında toplanabilir:

- **Yağ alımının fazla olması** (obezite, insülin direnci ve beslenme alışkanlıkları)
- **Trigliserid sentezinin artması** (hiperinsülinizm, aşırı karbonhidrat alınması ve leptin yetersizliği ya da direnci)
- **Lipid metabolizmasındaki değişiklikler** (VLDL yapımı ve sekresyonunun azalması, ilaçlar, insülin direnci, jejunoleal bypass ve total parenteral nütrisyon vb. faktörlere bağlı trigliserid atılımında azalma veya hiperinsülinizm, ilaçlar, leptin yetersizliği/direnci vb. nedenlerle yağ asidi oksidasyonu azalması)

Bu olaylar sonucunda birbirinden çok farklı kliniği olan 2 değişik histolojik formdan birisi gelişebilir (Şekil 2).

Normalde karaciğerde lipidlerin %15'ini oluşturan trigliseridlerin yapımı %50'ye kadar varan oranda artar. Kolesterol ve esterlerinin artışı daha geri plandadır. Karaciğerde basit yağlanmadan sonra oluşan seyir farklılığı, fizyopatolojinin daha karmaşık olduğu ve insülin direncine ek olarak başka etkenlerin de rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Bu nedenle ileri atılan “İki Aşamalı Hasar Hipotezi”ne (two hits hypothesis) göre ilk darbe hepatosteatoza yol açan insülin direnci iken, ikinci darbe gelişirse lipid yüklü hepatositlerin, mikrozomal CYP2E1 enzim indüksiyonu, serbest

radikallerin salınımı, çeşitli sitokin ve endotoksinler ile oluşan oksidatif stres sonucu gerçekleşmektedir. Bu ikinci darbe ile steatoz, steatohepatite dönüşür.<sup>18</sup>

Genetik ve çevresel faktörlerin bir arada oluşturduğu insülin direnci sendromu hiperglisemi veya bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve bunun klinik göstergesi olan mikroalbuminüri, hipofibrinoliz ve generalize inflamasyon ile yaygın ateroskleroza yol açmaktadır. Dolayısıyla temelinde insülin direncinin olduğu metabolik sendroma, “aterojenik faktörler ağı” da denilebilir. Metabolik sendrom, ayrıca hiperürisemi, polikistik over sendromu, kardiyak sendrom-X, uyku-apne sendromu, safra kesesi hastalıkları ve son olarak NASH ile de ilişkili görülmektedir.<sup>3</sup>

Metabolik sendromun tanısı, WHO veya NCEP ATP-III kriterleri ile belirlenmiştir (Tablo 2).<sup>19,20</sup>

NASH, NAYKH'nın daha ileri formudur. Histolojik olarak sinüzoidal ve perisellüler fibroz, hepatositlerde balonlaşma, Mallory cisimcikleri ve polimorfonükleer (PNL) infiltrasyon bulunur. Bu hastaların %10-25'inde siroz ve siroz gelişen olguların 10 yıllık takibinde %10-12 oranında karaciğer kaynaklı ölüm görülebileceği ileri sürülmüştür.<sup>11</sup> NAYKH olgularının neden sadece %15-20'sinde

**Tablo 2.** Metabolik sendrom tanı kriterleri.

WHO Kriterleri	NCEP ATP-III Kriterleri
<b>Bozulmuş glukoz metabolizması</b> Tip 2 diyabet veya IGT/IFG	<b>Hipertansiyon</b> Tedavi altında veya TA>130/85 mmHg
<b>Hipertansiyon</b> Tedavi altında veya TA>160/90 mmHg	<b>Dislipidemi</b> TG>150mg/dL HDL E: <40, K: <50 mg/dL
<b>Dislipidemi</b> TG>150 mg/dL HDL E: <35, K: <39 mg/dL	<b>Obezite</b> Bel çevresi E: >102, K: >88 cm
<b>Obezite</b> BKİ>30 kg/m <sup>2</sup> B/K E: >0.90, K: >0.85	<b>Açlık glisemisi</b> >110 mg/dL
<b>Mikroalbuminüri</b> >20 µg/dk. veya Albumin/kreatinin >30 mg/g Tanı için IGT/IFG veya tip 2 diyabete ek olarak ≥2 kriter gereklidir.	- Tanı için ≥3 kriter gereklidir.

WHO: Dünya Sağlık Örgütü, NCEP ATP-III: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli-III, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, IFG: Bozulmuş açlık glisemisi, TA: Kan basıncı, BKİ: Beden kitle indeksi, B/K: Bel-Kalça oranı, E: Erkek, K: Kadın.

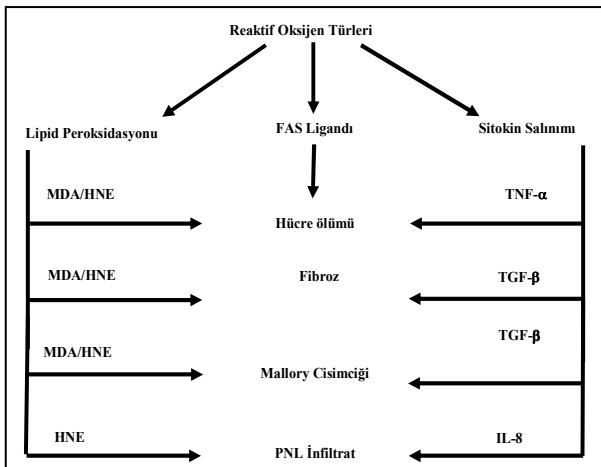
NASH geliştiği tam olarak bilinmemesine karşın, bu durum, lipid yüklü hepatositlerin endotoksin, sitokin ve çevresel toksinlerin neden olduğu ikinci darbe hasarına daha yatkın olması ile açıklanabilir.

Steatohepatit, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir. Oksidatif stres ile:

- **Mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyon:** Kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin,
- **Peroksizomal  $\beta$ -oksidasyon:** Çok uzun zincirli yağ asitlerinin,
- **Mikrozomal  $\alpha$ -oksidasyon:** Uzun ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin sitokrom P450 CYP2E1 ve CYP4A enzim sistemleri ile oksidasyonu oluşur.<sup>10</sup>

Oksidatif işlemler sırasında, glutasyon ve E-vitamini gibi etkili antioksidanlar tükenirken, serbest elektronlar, hidrojen peroksit ve reaktif oksijen türleri oluşur. Oksidatif stres hem nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) ile hem de peroksidasyon yan ürünleri malondialdehid (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) ile sitokin sentezini indükler. Sonuçta oksidatif stresin indüklediği lipid peroksidasyonu ve sitokinler, hücrede kollajen sentezinde artışa ile inflamasyona ve hepatositlerin hasara uğramasına yol açar (Şekil 3).

Steatohepatitten fibroza gidişte, beslenme davranışını inhibe eden ve enerji tüketimini arttıran



**Şekil 3.** Oksidatif stres ve hücre hasarı. (MDA: Malondialdehid, HNE: Hidroksinonenal, PNL: Polimorf nüveli lökosit, TGF: Biçim değiştiren büyüme faktörü, TNF: Tümör nekroz faktörü, IL-8: İnterlökin-8).

doyma hormonu olan leptin de rol oynayabilir. Leptin, gıda alımını azaltır, enerji kullanımını artırır. Hepatosit ve kas hücresinde trigliserid miktarını azaltır.

Ağır lipodistrofli hastalarda leptin, insülin rezistansını ve steatohepatiti düzeltmede etkili görülmüştür.<sup>21,22</sup> Aktive olmuş stellat hücrelerin leptin üretmesi ve HCV'li kadın hastaların fibroz derecesinin kan leptin seviyesi ile korele olması, steatohepatit fibrogenezinde leptinin rolünü destekler niteliktedir.<sup>23</sup>

NASH'ın uygun genetik zeminde geliştiği sanılmaktadır. Aşağıda görüldüğü gibi bir dizi aday gen üzerinde durulmuştur.

- **Obezite genleri:** 11- $\beta$  HSD-I,
- **İnsülin duyarlılık genleri:** P4PAR- $\gamma$ ,
- **Hepatik lipid depolanması ve dağıtımını belirleyen genler:** Apolipoprotein-E, mikrozomal trigliserid transfer proteini,
- **SYA oksidasyonuna etkili genler:** PPAR- $\gamma$ , Açıl-CoA oksidaz,
- **Oksidatif stres ve strese adaptasyon ile ilgili genler:** CYP2E1, CYP4A HFE, TNF- $\alpha$ , MnSOD, UCP-2,
- **Sitokin genleri:** IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$

(11- $\beta$  HSD-I: 11-beta hidroksi steroid-I, MnSOD: Manganez süperoksit dismutaz, UCP-2: Uncoupling protein-2)

NASH patogenezinde özetle, hepatositlerde trigliserid birikmesiyle karakterize steatoza neden olan insülin direnci ve daha sonra inflamasyonun gelişmesini sağlayan oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri, aşırı sitokin salınımı, mikrozomal CYP2E1 enzim ekspresyonunda artma, peroksizomal  $\beta$ -oksidasyonda artma, mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyon kusuru ve enerji homeostazında bozulma (UCP-2) rol oynamaktadır. Son olarak, bazı faktörlerin (belki de leptin) rol oynadığı sanılan fibrojenik aktivite artışı sonucu siroz gelişmektedir.

## Patoloji

NAYKH'nın kesin tanısı karaciğer biyopsi ile konulmasına rağmen, hastalığın etkili bir tedavi

yönteminin bulunmaması nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Ancak hastalığın şiddeti ve prognozunun belirlenmesinde yardımcıdır. NAYKH, histolojik olarak alkole-bağlı karaciğer hastalığından ayırt edilemez.

Biyopside makroveziküler yağlanma daha fazla olmak üzere, ağırlıklı olarak zon-3'te yoğun karışık inflamatuvar infiltrasyon saptanır. Lobüler inflamasyon ile hepatositlerde balonlaşma tanı için şarttır. Hepatosit nukleuslarında glikojen cisimcikleri, lipogranülomlar, Mallory cisimcikleri, dev mitokondriler ile demir birikimi eşlik edebilir. Başlangıçta zon-3'te perivenüler ve perisinüzoidal alanlarda fibroz saptanırken, daha sonra köprüleşme fibrozu ve siroz oluşur.<sup>10,11</sup>

### Klinik Özellikler

Genellikle 4.-5. dekadlarda saptanan NAYKH, ilk zamanlar kadınlarda daha sık olarak bildirilmesine karşın, günümüzde kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir. Obezite, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi en önemli 3 risk faktörüdür. Hastaların çoğunda (%45-90) tanı anında karaciğer hastalığı ile ilgili semptom yoktur. Semptomatik olanlarda ise sağ üst kadranda ağrısı, yorgunluk ve halsizlik mevcuttur. Hepatomegali hemen daima tek fizik muayene bulgusu olup hastaların yaklaşık %12-75'inde saptanır.<sup>14</sup> Hastaların %25'inde splenomegali görülebilir.<sup>24,25</sup> Özellikle çocuklarda insülin direncinin varlığını düşündüren 'acanthosis nigricans' bulunabilir. Kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları, son dönem karaciğer hastalığı gelişinceye kadar saptanamaz.<sup>26</sup>

Kriptojenik sirozlu hastaların büyük bir kısmı, NAYKH'na benzer klinik özellikler taşıdığından, bu hastaların tanısı konamamış NAYKH olguları olduğu düşünülmektedir. Kriptojenik sirozda diyabet ve obezite siktir. Bu hastalarda karaciğer transplantasyonu yapıldıktan sonra NASH rekürrensi izlenmektedir. Bu bulgular ışığında kriptojenik sirozların önemli bir kısmının NASH olduğunu söylemek yanlış olmaz.<sup>27,28</sup> Ayrıca siroz geliştiğinde NASH histolojisinin kaybolabileceği de bilinmektedir.

Hastalığın tanısı, hasta genellikle başka bir nedenle değerlendirilirken fizik muayenede

hepatomegali saptanması veya yapılan testlerde karaciğer enzim düzeylerinin yüksek bulunması ile konur.

### Laboratuvar

Çoğu zaman saptanan tek laboratuvar bulgusu alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST) veya her ikisinde normalin üst sınırının (NÜS) 2-3 katını aşmayan artışlardır. AST/ALT oranının 1'den küçük olması alkolik karaciğer hastalığından ayırımında yardımcıdır. Ancak fibrozun ilerlemesi ve siroz gelişimi ile de bu oran 1'den büyük olabilir.<sup>29</sup> Olguların yarısından azında alkalen fosfataz (ALP) ve  $\gamma$ -glutamil transpeptidaz (GGT) NÜS'ün 2-3 katı civarına yükselebilir. Sirotik dönemde hipalbuminemi, hiperbilirubinemi ve protrombin zamanında uzama saptanabilir. Saptanan biyokimyasal bozuklukların yağlanmanın ağırlığı veya iltihabi infiltrasyonun mevcudiyeti ile bir ilişkisi yoktur. Karaciğer biyopsisinde sadece steatoz görülen hastalarda transaminaz yüksek bulunabileceği gibi, steatohepatit saptanan hastalarda da normal enzim düzeyleriyle karşılaşılabılır. Hepatik steatozu olan hastaların %35'inde ALT yüksek iken, NASH'i olan hastaların %20'sinde ALT normal sınırlardadır.

NASH'de serum ve karaciğer demir içeriği artar. Hastaların %53-60'ında serum ferritin düzeyi ile %6-11'inde transferrin saturasyonu artmıştır. Fibroza ilerleyen NASH hastalarında C282Y/H63D mutasyon prevalansı artmıştır. Ancak bu olguların hiçbirinde genetik hemokromatoz tespit edilmemiştir.<sup>14,30</sup> Ayrıca Türk popülasyonunda C282Y mutasyonu tespit edilememiştir.<sup>31</sup> Buna karşılık hepatik demir artışına dair herhangi bir kanıt saptanamamıştır. Aşırı demir yüklenmesine dair kanıt bulunan hastalarda HFE gen mutasyonunun araştırılması yararlı olabilir.

Bazı olgularda, antinükleer antikor (ANA) değeri, 1/40 ile 1/320 oranında pozitif bulunabilir. Seruloplazmin ve alfa-1 antitripsin seviyeleri normaldir. Antimitokondriyal antikor (AMA), düz kas antikoru (SMA) ve karaciğer böbrek mikrozomal antikorları negatiftir.<sup>14</sup>

Alkolik kisileri, non-alkolik olanlardan ayırt etmede, özellikle desialylate transferrin/total transferrin oranı en iyi göstergedir. Oranın 0.013'ten yüksek olması alkolik karaciğer hastalığı lehinedir.<sup>31</sup>

Ayrıca AST/ALT oranının 3'ten büyük olması, MCV, GGT düzeylerinde yükselme de ASH'ı destekler. Alkol tüketimi fazla olanlarda mitokondriyal izoenzim olan AST yükselir. Ayrıca diğer laboratuvar bulguları da alkolik karaciğer hastalığı tanısını destekler (Tablo 3).

Wilson hastalığı, HCV enfeksiyonu, otoimmün karaciğer hastalığı, galaktozemi, alkolik karaciğer hastalığı gibi birçok karaciğer hastalığında da karaciğer yağ miktarı artar. Bu nedenle primer NAYKH tanısını koymadan önce, Tablo 1'de verilen sekonder NAYKH nedenlerinin ekarte edilmesi gereklidir. NASH tanısı diğer kronik karaciğer hastalıkları dışlanarak yapılmalıdır. Kronik HCV, NASH patogenezinde rol oynamaz.

### Görüntüleme Yöntemleri

Radyolojik bulgular, karaciğer yağ birikiminin %25'in altında olduğu olgularda yararı azalmakla beraber, tek başlarına veya biyokimyasal bulgular ile birlikte değerlendirilse de, histopatolojik tiplerin ayrımı için anlam taşımamaktadır.<sup>10,12</sup>

**Ultrasonografi (USG):** Karaciğer ekojenitesinde artış, karaciğer/böbrek kontrastında artış, vasküler görüntülerde değişiklik, derin planlarda eko artışı görülür. Difüz veya lokal ekojenite artışı

tespit edilebilir. Difüz ekojenite için en az %30 yağlanma gereklidir. Nedeni ne olursa olsun, siroz gelişiminde USG bulguları benzerdir. Hepatosteatozda USG'nin duyarlılığı %90'ın üzerindedir ve enzim incelemelerinden daha duyarlıdır. Yağ infiltrasyonunun derecesini belirler. Ancak non-homojen yağ infiltrasyonlarının USG görünümü yanlışlıkla fokal lezyon olarak değerlendirilebilir.

**Bilgisayarlı tomografi (BT):** BT'de yağlanma, karaciğer dansitesinin steatoz ile orantılı olarak azalması ile tanınır. İntrahepatik vasküler yapılar steatozda daha belirgin olur. En sık difüz tutulum olmakla beraber, fokal tutulumda malign kitlelerin ayrımında yanlışlık yapılabilir.

**Manyetik rezonans (MR):** T-1 ağırlıklı kesitlerde yağ parlak olarak görülür. Faz kontrast MR, histolojik steatozun derecesini en iyi gösteren yöntemdir. Fokal tutulumda, tümör ayırıcı tanısında yararlıdır.

**Radyonüklid inceleme:** Tc99m sülfür klorid fokal yağlı alanlar tarafından alınmaz. Ksenon retansiyonu, yağ ile artar.

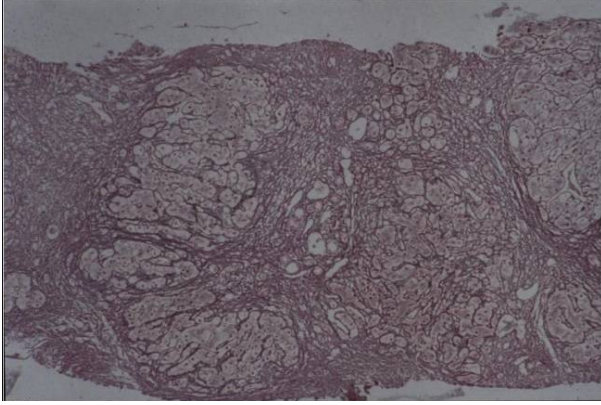
### Biyopsi

NASH'ında klinik ve laboratuvar bulguları tanı açısından belirleyici değildir. Biyopsi, kronik hepatite yol açan diğer nedenlerin dışlanması yanında, steatozu, inflamasyonu ve fibrozu saptayan ve derecesini belirleyen güvenilir bir yöntemdir. Görüntüleme yöntemleri steatozu tespit edebilir, ancak inflamasyonu ve fibrozun derecesini saptayamaz. NASH histopatolojisi, hepatositlerde makroveziküler yağlı değişiklik, hepatositlerde balon dejenerasyon, Mallory cisimcikleri, zon-3 perisinüzoidal fibroz veya sirozun çeşitli kombinasyonları ile karakterizedir (Resim 1). Histolojik olarak alkolik karaciğer hastalığından ayırt edilemez.

Yaşı 45'in üzerinde olan hastalarda aminotransferazlarda yükselme var ise, tip 2 diyabetik, BKİ>30 kg/m<sup>2</sup> ise, USG'de grade 2-3 steatoz var ise, hastalığın evresi, tedavisi ve prognozunun tayini için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Buna karşılık 45 yaşın altında olan, belirgin obezitesi veya tip 2 diyabeti olmayan olgularda fibroz ve

**Tablo 3.** Alkolik ve non-alkolik karaciğer hastalığı ayırıcı tanısı.

Laboratuvar	Alkolik	Non-alkolik
AST/ALT	Sıklıkla>1	Sıklıkla<1
Bilirubin	↑↑↑	Normal
Alkalen fosfataz	Normal/↑	Normal
Albumin	Normal/↓	Normal
Protrombin zamanı	↑	Normal
GGT	↑	↑
MCV	↑	Normal (<98 fl)
Kanda etanol	Var	Yok
Kolesterol	Sıklıkla ↑	Sıklıkla ↑
Transferrin saturasyonu	Normal	Bazen yüksek
Ferritin	Normal	Bazen yüksek
ANA/SMA	Negatif	Düşük titrede ↑



**Resim 1.** NASH'te histopatolojik görüntü (H&E x 20).

siroz görülme ihtimali azdır. Bu gruba biyopsi yapmak gereksizdir.

Hastalığın histopatolojik olarak değerlendirilmesinde Brunt ve ark.nın önerdiği steatozu derecelendirme ve fibrozu evrelendirme sistemi en yaygın kullanılanıdır.<sup>32</sup>

### Brunt Sınıflaması

#### A. Steatozun Derecelendirilmesi

• **Grade 1 (Hafif):** Biyopsi materyalinin %66'sına kadar makroveziküler yağlanmanın ön planda olduğu steatoz, zon 3 hepatositlerde balonlaşma nadir, polimorf nüveli lökositlerin bazen de lenfositlerin varlığı ile karakterize intraasiner inflamasyon. Portal inflamasyon yok veya hafiftir.

• **Grade 2 (Orta):** Herhangi bir derecede yağlanma, biyopsi materyalinin %66'sını geçebilir. Zon 3 hepatositlerde balonlaşma belirgin, intraasiner infiltrasyon daha yoğun, zon 3 perisellüler fibrozis, hafif-orta derecede portal inflamasyon vardır.

• **Grade 3 (Ciddi):** >%66 hepatositte, panasiner steatoz, zon 3 hepatositlerde balonlaşma ve düzensizlik, intraasiner ve portal inflamasyon daha yoğundur.

#### B. Fibrozun Evrelendirilmesi

• **Evre 1:** Zon-3 ile sınırlı (perivenüler, perisinüzoidal, perisellüler; fokal veya yaygın)

• **Evre 2:** Evre 1'e ek olarak, fokal veya yaygın periportal fibroz

• **Evre 3:** Fokal veya yaygın köprüleşen fibroz

• **Evre 4:** Siroz

### Prognoz

Prognoz karaciğer histolojisine bağlıdır. Basit steatoz en sık tip olup selim seyirlidir. Buna karşılık NASH progresyonu yavaş olmakla beraber %50 oranında fibroza ve %15 oranında siroza ilerler. Siroz gelişenlerin %3'ünde de dekompanse karaciğer sirozu gelişir.<sup>10</sup> Kesin tanı sadece karaciğer biyopsisi ile konabilir. NASH prognozu HCV'den kötüdür. Beş yıl içinde siroz gelişimi HCV'de %10'lar civarındayken, NASH'da bu oran %10-15'tir. Beş yıl içinde dekompanasyon ise, HCV'de %5-10 iken, NASH'da %10-15 arasındadır.<sup>10,29</sup> NAYKH'lı hastalarda progresif fibroz göstergeleri aşağıda özetlenmiştir:

#### NAYKH'ında fibrozun göstergeleri

- İleri yaş (>50 yaş)
- Obezite
- Tip 2 diyabet
- İnflamasyon derecesinde artma
- Sistemik hipertansiyon
- AST/ALT >1
- Karaciğer demir yükünde artış
- Steatoz derecesi
- SYA yüksekliği
- Trigliserid >150 mg/dL
- ALT artışı (>NÜS x 2)
- Yüksek C-peptid seviyesi
- Leptin seviyesi (?)
- Yüksek C-peptid düzeyi

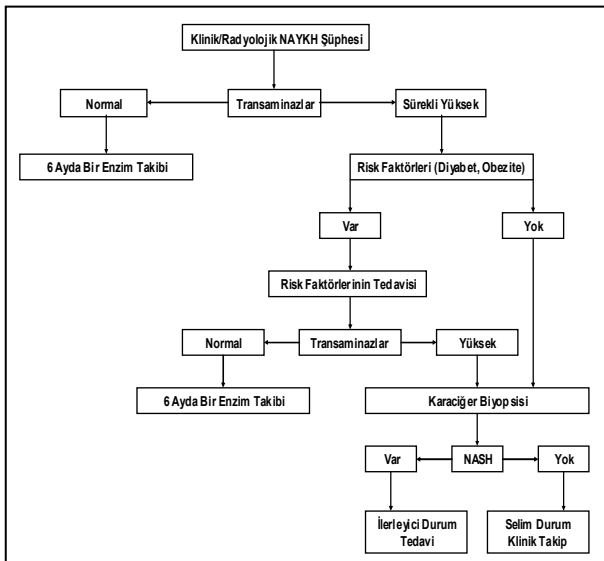
Sadece yağlanma ve yağlanma ile beraber non-spesifik inflamasyonun bulunduğu histolojik tiplerde progresyon saptanmazken, yağlanma ile beraber olan balonik dejenerasyonun ve yağlanma ile alkolik hepatit benzeri lezyonların (sinüzoidal fibrosis, PNL infiltrasyonu, Mallory hiyalini) sap-



tağığı hastaların toplam %11'inde karaciğer ile ilişkili ölüm saptanmıştır.<sup>10</sup>

Tüm olumsuzluklarına rağmen, NASH hastalarının mortalitesi, alkolik hepatitli hastalara göre daha düşüktür. Yapılan bir çalışmada, 42 NASH olgusundan 1'inde takibin 4. yılında hepatosellüler kanser tespit edilmiştir. Bu çalışma ışığında hepatosellüler kanser, NASH'ın çok geç bir komplikasyonu olarak kabul edilebilir.<sup>29,33</sup> Az sıklıkta olması, bu hastaların daha önce, genelde 10-15 yılda, kardiyovasküler nedenlerle kaybedilmesinden kaynaklanabilir.

Klinik ve radyolojik olarak NAYKH şüphesi olan hastaların, karaciğer enzimlerine bakılmalıdır. Karaciğer enzimlerinin normal saptanması halinde hastaların 6 ayda bir karaciğer enzimleri ile takibi önerilir. Yüksek saptanması durumunda, hastalar risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve bu risk faktörlerine yönelik non-farmakolojik ve farmakolojik tedaviler planlanmalıdır. Altı ay sonra tekrarlanan karaciğer enzimlerinin yüksek devam etmesi durumunda veya enzim yüksekliğine yol açacak risk faktörü olmayan hastalara, karaciğer biyopsisi yapılmalı ve ileri tedavi histopatolojik duruma göre planlanmalıdır. NAYKH'da klinik takip algoritmi Şekil 4'te görülmektedir.



Şekil 4. NAYKH olgularında klinik takip algoritmi.

Tablo 4. NAYKH'ında tedavi stratejisi.

Strateji	Spesifik Tedavi
Kilo verme	Kalori kısıtlaması Kalori kısıtlaması ve egzersiz Kilo verdirici cerrahi girişimler (?)
İnsülin sensitizasyonu	Pioglitazon (+ E vitamini) Rosiglitazon Metformin
Lipid düşürücüler	Gemfibrozil Statin Klofibrat
Anti-oksidanlar	Betain N-asetil sistein E-vitamini C-vitamini
Hepatositoprotektif ajanlar	Ursodeoksikolik asit Betain

## Tedavi

NASH'in etkin bir tedavisi yoktur. Öncelikle tabloya eşlik eden metabolik bozuklukların, obezite, tip 2 diyabet veya hipertrigliserideminin tedavisi gereklidir. Ancak iyi bir bir metabolik kontrol sağlanması, her zaman hastalıkta düzelmeyi beraberinde getirmez. NAKYH'da uygulanan tedaviler ve sonuçları Tablo 4 ve 5'te özetlenmiştir.

### 1. Obezite Tedavisi

**Diyet ve egzersiz:** Obez kişilerde kilo kaybı ile hemen daima transaminazlar normale gelir, karaciğer yağ infiltrasyonunun derecesi azalır. Obez hastalara düşük yağ ve kalori içeren beslenme programı uygulamaları ve egzersiz yapmaları önerilmelidir. Vücut ağırlığının %10'unun kaybı ile hepatik steatozda ve transaminazlarda azalma olur. Hızlı kilo kaybı, SYA'nın karaciğere akışını arttırabilir ve hepatik steatoz azalırken lipid peroksidasyonuna neden olabilir. Dolayısıyla toplam %10'luk kilo kaybı hedefine ulaşmak için özellikle normal ağırlığının %30 üzerinde olan hastalarda, tedrici kilo kaybı (0.5-1 kg/hafta) tavsiye edilir. Çocuklarda haftalık 0.5 kg'ı aşmayan kilo kaybı idealdir. Sonuç olarak kilo kaybı ile hepatik steatozda radyolojik gerileme ve serum transaminazlarında azalma tespit edilir.

**Anti-obezite İlaçları:** Orlistat ve Sibutramin, bu grup hastalarda kullanılabilir. Orlistat ile yapılan bir çalışmada ALT azalmış ve beraberinde histolojik düzelmeye gözlenmiştir. Orlistat ve

**Tablo 5.** NAYKH'ında tedavi sonuçları.<sup>48</sup>

İlaç	n	Günlük doz	Süre (ay)	Aminotransferaz düzelmesi	Histolojik düzelme
<b>Lipid düşürücüler</b>					
Gemfibrozil	46	600 mg	1	Evet	Biyopsi yok
Klofibrat	16	2000 mg	12	Hayır	Hayır
<b>İnsülin duyarlılığını arttıranlar</b>					
Troglitazon	10	400 mg	3-6	Evet	Evet
Metformin	14	3 x 500 mg	4	Evet	Biyopsi yok
Rosiglitazon	26	2 x 4 mg	12	Evet	Evet
Pioglitazon	18	30 mg	12	Evet	Evet
<b>Hepatoprotektifler</b>					
UDCA	24	13-15 mg/kg	12	Evet	Evet
UDCA	24	3 x 250 mg	6-12	Evet	Hayır
UDCA + Diyet	24	10 mg/kg	6	Evet	Biyopsi yok
UDCA + Diyet	31	10 mg/kg	6	Evet	Biyopsi yok
N-asetil sistein	11	1000 mg	3	Evet	Biyopsi yok
Betain	8	20 g	12	Evet	Evet
E-vitami	11	400-1200 IU	4-10	Evet	Biyopsi yok
Alfa-tokoferol	22	300 mg	12	Evet	Evet

Sibutraminin kullanıldığı bir diğer çalışmada 6 aylık tedavi ile her iki ilaçla birbirine yakın düzelme saptanmıştır.<sup>34</sup>

	Orlistat	Sibutramin
<b>Kilo kaybı</b>	%8.4	%10.2
<b>İnsülin rezistansı</b>	%47	%40
<b>ALT azalma oranı</b>	%58	%59
<b>AST azalma oranı</b>	%39	%41
<b>USG ile regresyon</b>	8/13 olgu	11/12 olgu

**Cerrahi girişim:** Obez NAYKH olgularında kilo kaybı sağlamak amacı ile yapılan cerrahi girişimlerin yeri tartışmalıdır. Kilo verdirmek amacıyla gastrik bypass uygulanan bir çalışmada ALT'de düzelme ve histolojik gerileme saptanmıştır.<sup>35</sup>

## 2. Diyabet ve Hiperlipidemi Tedavisi

Tip 1 diyabetiklerde hepatik steatoz nadirdir ve varlığı, gliseminin kötü regüle olduğunu gösterir. Tip 2 diyabetiklerde ise kan şekeri kontrolünün steatoz üzerine etkisi kilo kaybına göre daha azdır.<sup>36</sup>

### a. Lipid Düşürücü Ajanlar

**Gemfibrozil:** Hiperlipidemisi olan hastalarda 4 hafta süre ile 600 mg/gün dozunda verildiğinde, kilo kaybından bağımsız olarak karaciğer transaminazlarında düzelme sağlamıştır. Gemfibrozil

trigliserid üretimini azaltırken, VLDL klirensini artırır.<sup>37</sup>

**Atorvastatin:** Steatozu düzeltir, nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozda gerileme yapar, ayrıca ALT düzeylerinde minimal azalma sağladığı bildirilmiştir.<sup>38</sup>

**Klofibrat:** 12 ay süreyle kullanan hastalarda olumlu bir etkisi saptanamamıştır.<sup>39</sup>

**Probukol:** Anti-oksidan etkileri olan bu ajanın, günde 500 mg kullanıldığı bir 30 olguluk, plasebo kontrollü bir çalışmada enzimlerde %50 düzelme tespit edilmiştir.<sup>40</sup>

### b. İnsülin Duyarlılığını Arttıran Ajanlar

**Tiazolidindion grubu ilaçlar:** Bu grup ilaçlardan şimdi kullanılmayan, troglitazonun NAYKH'li tip 2 diyabet hastalarında hiperinsülinemiyi, trigliseridleri ve SYA'larını azalttığı, transaminazlarını düzelttiği ve hepatik histolojide belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca MR ile yapılan incelemede karaciğer yağ kapsamı ve büyüklüğü azalmış bulunmuştur. Bu grup ilaçlar Peroksizom Aktive Edici Proliferatör Reseptör-Gamma (PPAR- $\gamma$ ) ligandını etkileyerek, yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırlar ve leptin ile TNF- $\alpha$  ekspresyonunu inhibe ederler. İdyosinkraziye bağlı ölümcül hepatotoksisite

bildirilmesi nedeniyle daha sonra kullanımdan kaldırılan troglitazon yerine, halen önemli bir hepatotoksinite ile karşılaşılmayan rosiglitazon ve pioglitazon kullanılmaktadır.

Rosiglitazonun 2 x 4 mg dozunda kullanıldığı, 30 obez hastalık (15 olguda IGT'nin de bulunduğu), 48 hafta süreli bir çalışmanın sonunda insülin rezistansında düzelme, histolojik görünümde gerileme ve karaciğer yağ kapsamında azalma saptanmıştır. Bu çalışmada ortalama ALT 86 U/L'den 37 U/L'ye düşmüş, yan etki olarak kilo artışı, hemoglobün düşüklüğü görülmüş, 4 olgu ALT yüksekliği nedeni ile ise çalışmayı bırakmak zorunda kalmıştır.<sup>41</sup>

Pioglitazonun 30 mg/gün, 48 hafta süre ile kullanıldığı, obez veya kilolu 18 olguyu kapsayan bir çalışmada hastaların %72'sinde ALT normale inmiş, MR'da karaciğer yağ kapsamı ve büyüklüğünün azaldığı, biyopside histolojik bulgulara belirgin gerileme olduğu görülmüştür.<sup>42</sup> Bu çalışmada insüline glukoz ve SYA yanıtlarında da düzelme saptanmıştır.

**Biguanid grubu ilaçlar:** Bu grup ilaçlardan metforminin, serum lipid düzeylerinde azalma, lipid ve glukoz metabolizmasını düzenleyen proteinin kinazı aktive etmesi sonucunda, transaminazlarda normale dönüş, insülin direncinde iyileşme ve karaciğer hacminde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Metformin ile diyetin karşılaştırıldığı 4 ay süreli bir çalışmanın sonunda ALT'da azalma oranı metformin ile %50 iken yalnız diyet uygulayan olguların %14'ünde ALT'da azalma saptanmıştır.<sup>43</sup>

### 3. Hepatositoprotektif Ajanlar

**Ursodeoksikolik asit (UDKA):** İmmüno-modülatör olarak UDKA, direkt sitoprotektif etkiyle ve toksik olan hidrofobik safra tuzlarının klirensini artırarak etki gösterir. 13-15 mg/kg/gün dozunda 12 ay süreyle verilmesi, transaminaz düzeyleri ile hepatik steatozda anlamlı iyileşmeler sağlamıştır.<sup>40,44</sup> Ayrıca kilo verme sonucunda safra çamuru ve taşlarının gelişebileceği göz önüne alınacak olursa, bu ajanın diyet uygulayan hastalara önerilmesi, ek yarar sağlayabilir. Ancak yeni yayınlanan bir çalışmada UDKA'nın plaseboya göre bir üstünlüğü saptanamamıştır.<sup>45</sup>

**Flebotomi:** Demirin azaltılması ile transaminazlarda düşme ve histolojide düzelme olur. Demirin, oksidatif stres ve hepatik fibroz üzerine etkili olması, flebotominin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bununla beraber NASH olgularında karaciğerde demir birikimine ilişkin kesin bir bilgi mevcut değildir.<sup>11,14</sup>

### 4. Anti-oksidan Tedavi

Anti-oksidanlar, serbest radikalleri yakalar, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 ekspresyonunu suprese eder ve hepatik kollajeni kodlayan gen ekspresyonunu baskılar.

**E-vitami:** E-vitamininin 400-1200 IU/gün dozunda, 4-10 ay verildiği çalışmalarda, transaminaz düzeylerinde ve USG ile steatozda azalma tespit edilmiştir.

E-vitami (1000 U/gün) ve C-vitami (1000 mg/gün)'nin birlikte kullanıldığı, plasebo kontrollü ve 6 ay süreli, 45 hastalık bir seride tedaviden önce ve sonra biyopsi yapılmış, fibroz açısından belirgin düzelme saptanmış olmasına rağmen, nekroinflamatuvar aktivitede ve ALT'de düzelme oranı yetersiz bulunmuştur.<sup>46,47</sup>

**N-asetil sistein:** Bu ajanın 1000 mg/gün, 3 ay süreyle verildiği çalışmada enzimatik ve histolojik düzelme tespit edilmiştir.<sup>48</sup>

### 5. Diğer İlaçlar

Total parenteral nütrisyon kullanımına bağlı gelişen NASH tedavisinde bağırsak kaynaklı endotoksin oluşumunun azaltılmasında polimiksin B, metronidazol veya kolin kullanılabileceği ileri sürülmektedir.

Betainin sitoprotektif ve anti-oksidan özellikleri vardır, karaciğerde S-adenozilmetionin konsantrasyonunu yükseltir. Hastaların yarısında enzimlerde düşme, steatoz ve fibrozda düzelme sağladığı bildirilmiştir.<sup>48</sup>

### 6. Karaciğer Transplantasyonu

NASH'a bağlı siroz gelişen hastalarda karaciğer transplantasyonu düşünülebilir. Ancak transplantasyon sonrası da NASH gelişebilir. NASH öyküsü olan 16 hastaya yapılan karaciğer trans-

plantasyonundan sonra %33'ünde NASH tekrar saptanmış ve aynı çalışmada 1 yıllık siroz gelişimi %12.5 bulunmuştur.<sup>49</sup>

Görüldüğü gibi etkili tedavi seçenekleri sınırlı olup, çalışmaya katılan hasta grupları, kullanılan dozlar ve histolojiye bağlı olarak değişik sonuçlar alınmaktadır (Tablo 5). Çalışmaların çoğunda histolojik incelemenin yapılamaması -etik kurallar ve teknik zorluklar nedeniyle- ilaçların etkinliği tam olarak belirlenememiştir. Ancak insülin direncini düzeltmeye yönelik tedaviler, patogenezin temelini dayanmaktadır. Patogenezi aydınlatmaya yönelik gelişmeler, gelecekte yeni tedavi yöntemlerinin yolunu açacaktır.

Sonuç olarak, steatohepatit, metabolik sendromun önemli ve önlenebilir bir komplikasyonudur. Tanı yöntemlerinden -biyopsi hariç- hiçbirinin tek başına tanı koydurucu özelliğinin olmaması, sorunun sıklıkla gözden kaçmasına neden olmaktadır.

Karaciğer yağlanması her zaman selim bir durum olarak algılanmamalı, hastalığın geniş klinik spektrumundan da anlaşılacağı üzere, bazı olguların ilerleyici olabileceği göz önünde bulundurularak bu olgular yakından izlenmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
2. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
3. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-7.
4. Cairns SR, Peters TJ. Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects. *Clin Sci* 1983;65:645-52.
5. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Review: Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:398-403.
6. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Bunchman AL. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000;32:3-10.
7. O'Connor BJ, Kathamna B, Tavill AS. Nonalcoholic fatty liver (NASH syndrome). *Gastroenterologist* 1997;5:316-29.
8. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:733-9.
9. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
10. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-62.
11. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, Mc Cullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
12. el-Hassan AY, Ibrahim EM, al-Mulhim FA, Nabhan AA, Chammas MY. Fatty infiltration of the liver: Analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 1992;65:774-8.
13. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: A study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-8.
14. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BP. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
15. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TUR-DEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
16. Canbakan B, Ozgulle S, Hatemi I, et al. Biochemical, radiological and histological correlates in patients with nonalcoholic fatty liver disease with or without ALT elevation. *Hepatology* 2003;38:A663.
17. Hatemi I, Barut G, Balci H, Canbakan B, Yenice N, Senturk H. A population survey for screening chronic liver diseases in 4261 individuals from Turkey. *Hepatology* 2003;38:A751.
18. Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
19. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. WHO Publ. Geneva, 2000.
20. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Cholesterol Education Program. *JAMA*, 2001;285:2486-97.
21. Potter JJ, Womack L, Mezey E, Anania FA. Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;224:178-82.
22. McCullough AJ, Bugianesi E, Marchesini G, Kalhan SC. Gender dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1998;115:947-53.
23. Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: What is it and why is it important in the Asia Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:124-38.
24. Batman PA, Scheuer PJ. Diabetic hepatitis preceding the onset of glucose intolerance. *Histopathology* 1985;9:237-43.
25. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999;19:221-9.
26. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710-23.
27. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: What we know in the new millennium. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2714-24.

28. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2001;7:363-73.
29. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
30. Barut G, Balci H, Bozdayi M, Hatemi I, Ozcelik D, Senturk H. Screening for iron overload in the Turkish population. *Dig Dis* 2003;21:279-85.
31. Okolo P, Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis and focal fatty liver. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p.1215-20.
32. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
33. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1485-93.
34. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol* 2003;12:189-92.
35. Blackburn GL, Mun EC. Effects of weight loss surgeries on liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:371-9.
36. Fu CS, Esrason K, Alshak NS, et al. Dietary lecithin, antioxidant and vitamin B complex decrease hepatic steatosis on patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 1998;114:1243.
37. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
38. Horlander J, Kwo P. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Hepatology* 1997;26:544 A.
39. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-7.
40. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probuocol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A double-blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003;38:414-8.
41. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacor BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- $\gamma$  ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17.
42. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-96.
43. Urso R, Visco-Comandini U. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2002;359:355-6.
44. Ceriani R, Bunati S, Morini L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;28:386.
45. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-8.
46. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-90.
47. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1667-72.
48. Alba LM, Lindor K. Review article: Non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:977-86.
49. Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL, Wiesner RH. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1802-5.