

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALKOL DIŞI KARACİĞER YAĞLANMASI TESPİT EDİLEN
HASTALARDA ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİN
ARAŐTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ercan GÜNDÜZ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Melih KARINCAOĞLU

MALATYA–2009

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ALKOL DIŞI KARACİĞER YAĞLANMASI
TESPİT EDİLEN HASTALARDA ETİYOLOJİK
FAKTÖRLERİN ARAŐTIRILMASI**

Dr. Ercan GÜNDÜZ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Melih KARINCAOĞLU

MALATYA–2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLOLAR DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	46
ÖZET.....	52
SUMMARY.....	54
KAYNAKLAR.....	56

TABLolar

Tablo 1: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı risk faktörleri.....	5
Tablo 2: Yağlı karaciğer hastalığının sebepleri.....	7
Tablo 3: NASH' in derecelendirilmesi.....	10
Tablo 4: NASH' in evrelendirilmesi.....	11
Tablo 5: Steatohepatitin patogenetik mekanizmaları.....	14
Tablo 6: Nonalkolik steatohepatitte laboratuvar bulguları.....	24
Tablo 7: Nonalkolik steatohepatitte etiyoloji ve patogeneze göre tedavi seçenekleri.....	33
Tablo 8: Hastaların çalışmadan dışlama kriterleri.....	35
Tablo 9: Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama laboratuvar değerleri..	39
Tablo 10: Hepatosteatoz derecesine göre hastaların ortalama laboratuvar değerleri.....	40
Tablo 11: Tüm hastaların vücut kitle indeksine göre sınıflaması.....	41
Tablo 12: Hepatosteatoz ve steatohepatitli hastaların ortalama sosyodemografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 13: Çalışmaya alınan tüm hastaların etiyolojik dağılımı.....	43
Tablo 14: Obez ve nonobez hastaların ortalama HOMA-IR değeri.....	44
Tablo 15: Hepatosteatoz ve steatohepatiti olan hastalarının etiyolojik Dağılımı.....	45

ŞEKİLLER

- Şekil 1:** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının etyopatogenezinde 'iki darbe' hipotezine göre ikinci darbe; karaciğer enflamasyonu..... 15
- Şekil 2:** Nonalkolik steatohepatit patogenetik mekanizması..... 21

SİMGELER ve KISALTMALAR

NAYKH	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
FFA	: Serbest Yağ Asidi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
ALP	: Alkalin Fosfataz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
ANA	: Antinükleer antikor
SMA	: Anti düz kas antikoru
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
US	: Batın Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
TNF-α	: Tumor nekrozis faktör-alfa
IL	: İnterlökin

GİRİŞ ve AMAÇ

Yağlı karaciğer, yakın zamana kadar yüksek refah düzeyi ve alkol tüketimi ile ilişkili bir "kozmetik sorun" olarak görülmüştür. Yağlı karaciğer ile steatohepatit ve yağlı karaciğer sirozu arasında bir ayrım yapılmış olup aşırı alkol tüketiminin sebep olduğu düşünülmüştür. Ancak bu tablo son yıllarda değişmiştir. 1962' de Heribert Thaler yok denecek kadar az alkol kullandığını söyleyen ve buna rağmen alkolik steatohepatitin histolojik tablosu bulunan bir hasta tanımlamıştır. 1980 yılında Ludwig ve arkadaşlarının alkolik hepatit bulgularına benzemesine rağmen alkol kullanmayan kişilerde görülen bir karaciğer hastalığını tanımlayıp buna "Nonalcoholic steatohepatitis" ismini vermesi karaciğer yağlanması konusuna yeni bir yaklaşımın başlangıcını teşkil etmiştir (1).

Aşırı alkol tüketimine bağlı olmayan karaciğer yağlanması, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olarak isimlendirilmektedir. NAYKH spektrumu karaciğer enzim yüksekliğinin eşlik ettiği veya etmediği basit steatozu, hafif inflamasyonlu steatozu, inflamasyon ve değişen derecelerde fibrozis ile birlikte olan steatozu içermektedir.

Günlük pratikte karşılaşılan yağlı karaciğer olguları, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) başlığı altında incelenen basit steatoz ve nonalkolik steatohepatit (NASH) olgularıdır.

İlginç olan hastalığın bu iki farklı tipinde hastalığa zemin hazırlayan metabolik bozuklukların çok benzer olduğudur. Ludwig ve arkadaşlarınc

yapılan tanımlamada bu hastalığın sıklıkla orta yaşlılarda ve kadınlarda görüldüğü, hastaların çoğunda obezite veya insülin direnci bulunduğu bildirilmiştir.

Kimyasal olarak karaciğerin kuru ağırlığının % 5' inden fazlası yağdır. Yağ % 5' den az ise mikroskopik olarak görülemez. Bu oran % 10–15 olduğunda bu durum yağlı karaciğer olarak adlandırılır. Yağlı karaciğerin en sık nedenleri obezite, alkol, hiperlipidemi ve Tip 2 diabetes mellitusdur (2). Bu veriler başlangıçta hastalığın patogenezinin anlaşılmasında da yol gösterici olmuştur. Bu gözlemlerden hareketle karaciğer yağlanması temeline insülin direncinin bulunduğu kuramı ortaya atılmış, bu kuram sonradan yapılan klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri ile de doğrulanmıştır (3). Sonradan ileri sürülen “two hits” hipotezine göre birinci darbeden sorumlu etken ile karşılaşan karaciğerde yağlanma süreci başlamakta ve hasta başka bir ek faktörle karşılaşmadıkça bu süreç yağlanma olarak devam etmektedir. Yağlanma ile duyarlı hale gelmiş olan karaciğer ikinci darbe ile karşılaştığında iltihabi infiltrasyon ve fibrozis süreci başlamaktadır (4). Bu modelde birinci darbeden sorumlu tutulan faktör insülin direncidir (5). Bu nedenle insülin direnci olan hastaların yağlanmayı daha ağır düzeyde gösteriyor olması beklenen bir sonuçtur.

Bütün dünyada yaklaşık 120 milyon insanın klinik olarak aşırı kilolu olduğu ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ve ayrıca 210 milyon insanın da fazla kilolu ($BMI 25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$) olduğu bulunmuştur. Aşırı kilolu kişilerin ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) % 60–90' ında yağlı karaciğer vardır. Ayrıca BMI (Vücut Kitle İndeksi) normal olan ama bel-kalça çevresi artmış kişilerde yağlı karaciğer gelişebilmektedir. Aşırı kalorili beslenme, ilaç alımı, metabolizma bozuklukları, kronik hastalıklar, infeksiyonlar, endokrinopatiler karaciğer yağlanmasına sebep olabilmektedir (2).

Biz çalışmamızda NAYKH (alkol dışı karaciğer yağlanması) olan hastalarda etiyolojik faktörlerin araştırılmasını planladık.

GENEL BİLGİLER

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Tanım ve Epidemiyoloji

Karaciğer yağlanması, karaciğerde yağ miktarının özellikle trigliseridlerin, karaciğer ağırlığının % 5' inden fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5' ten fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır (6). Yağlı karaciğer sık rastlanan bir histolojik bulgu olmasına ve transaminazları yüksek olan hastalar görülmesine karşın genel populasyonda karaciğer yağlanmasının prevalansı yeterince bilinmemektedir. Örneğin, nonalkolik steatohepatitin (NASH) 1980'lerde kadınlarda daha sık görüldüğü öne sürülmüş ama 1990'larda histolojik NASH kriterleri kesin biçime getirildiğinde erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta ortaya çıktığı, hatta

erkeklerde daha fazla olduğu bulunmuştur. İncelenen toplum ve çalışmalara katılan hastaların özelliklerine göre değişik serilerde prevalans % 6–40 arasında bildirilmiştir. Ultrasonografi (US) ya da Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile yapılan tarama çalışmalarında bu prevalans % 16–23, kaza sonucu ölenlerin postmortem karaciğer biyopsilerinde steatoza rastlama sıklığı %20, NASH sıklığı % 3'tür. Tip 2 diyabet ve obezitesi olup transaminazları yüksek hastalarda prevalans %18–36 olarak bildirilmiştir (7).

Patolojik görüntü, alkolle indüklenen karaciğer hasarına benzemekte olup, hastalarda aşırı alkol kullanma öyküsü yoktur (8). Basit yağlı karaciğerin sıklığı ve nedenlerine ilişkin kesin sonuçlar İtalya'da yapılan Diaonysos çalışmasında elde edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yağlı karaciğer gelişme riski, günde 60 gramdan fazla alkol tüketen kişilerde (çok miktarda alkol alanlar) 2,8 kat, alkol almayan fazla kilolu kişilerde 4,6 kat daha yüksektir (9). Sağlıklı Japonlardan oluşan bir kontrol grubunda yağlı karaciğer prevalansı % 16'dır. Bugün yağlı karaciğer sıklığı % 3–58 arasında bildirilmekte olup ortalaması yaklaşık % 23'tür.

Aşırı kilosu veya hipertrigliseridemi olmayan erkeklerde yağlı karaciğer görülme sıklığı, aynı durumdaki kadınlara göre anlamlı ölçüde yüksektir. Az sayıdaki epidemiyolojik veriler bir araya toplandığında endüstri ülkelerinde genel popülasyonda yağlı karaciğer sıklığı % 25'dir. Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı (NAYKH) geniş bir yelpaze içinde tanımlanmaktadır; basit yağlanma, izole portal fibroz (zon 3 hepatoselüler hasar olmadan, yağlanma ile birlikte portal/perportal fibroz) ve steatohepatit. Nonalkolik steatohepatit (NASH) zemininde siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebileceği bilinmektedir. Basit yağlanmanın (sadece yağlanma) selim seyirli olmasına karşın, NASH (zon 3 nekroinflamasyon ile birlikte yağlanma) siroza ilerlemektedir (10,11).

NAYKH alkol almayan kişilerde alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özellikleri ile birlikte olan, sık rastlanan bir karaciğer hastalığıdır. NAYKH basit steatozdan nonalkolik steatohepatit (NASH), ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını tanımlar. Hastaların çoğunda ilerleyici olmayan steatoz mevcuttur. NASH,

NAYKH spektrumu içinde spesifik bir alt grup olup progresif fibrozis riski vardır. NAYKH'nın klinik önemi genel populasyonda sık oluşundan ve siroza ilerleme potansiyelinden kaynaklanır.

NAYKH'nin 2 histolojik tipi vardır: İnflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği sadece yağlı karaciğer ve steatoz ile birlikte nekroinflamatuvar aktivitenin olduğu NASH. NAYKH karaciğere zarar verecek miktarda alkol tüketmeyen kişilerde histolojik olarak başlıca makroveziküler hepatik steatoz ile karakterizedir. Karaciğerle ilgili morbidite ve mortalite nedeni olarak artan sıklıkla tanımlanmaktadır.

Bugün yağlı karaciğer sıklığı %17–33 olup NASH sıklığı % 5,7-17'dir (20). Obez, hiperlipidemik, Diyabetes Mellituslu veya bozulmuş glukoz tolerans testi pozitif olanlar ile 45 yaş üzerindeki ve hızlı kilo verenler NAYKH gelişmesi için yüksek riskli bireylerdir (12). Öyle ki, belirtilen riskli gruplarda NAYKH sıklığı oldukça artmıştır. Vücut kitle indeksi (VKİ)>30 kg/m² ve üzerinde olanlarda NAYKH sıklığı % 60–95, tip 2 diyabetiklerde % 28–55 ve hiperlipidemisi olanlarda % 20–92 olarak bildirilmiştir (13).

Tablo 1. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı risk faktörleri

<ol style="list-style-type: none">1. Diyabet (özellikle tip 2), NIDDM (İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus), aile öyküsü, glukoz intoleransı2. Obezite3. Santral obezite (kadınlar için bel/kalça oranı>0,85 ve bel çevresi >85 cm olanlar, erkekler için bel/kalça oranı>0,9 ve bel çevresi >97 cm olanlar)4. Hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyi5. 45 yaş üzerinde olma6. Hızlı kilo verme

Etiyoloji

Nonalkolik yağlı karaciğer (NAYKH) hastalığı gittikçe daha iyi tanınan bir durumdur. Bu hastalığı ifade etmek için çeşitli terimler kullanılmıştır: yağlı karaciğer hepatiti, nonalkolik Laennec hastalığı, diyabet hepatiti, alkol benzeri karaciğer hastalığı, nonalkolik steatohepatit. Nonalkolik yağlı karaciğer

hastalığı (NAYKH) giderek daha çok tercih edilen isim haline gelmektedir. Bu terim basit steatozdan steatohepatite, ileri fibroza ve siroza kadar geniş bir karaciğer hastalığı spektrumuna karşılık gelmektedir. Steatohepatit (nonalkolik steatohepatit), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı içinde sadece bir evredir. Nonalkolik karaciğer hastalığının klinik önemi, genel popülasyonda sık görülmesinden ve siroza ve karaciğer yetmezliğine ilerleme olasılığından kaynaklanmaktadır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, sekonder sebeplere bağlı steatozdan (hepatitle birlikte veya tek başına) ayırt edilmelidir. Çünkü bu durumların patogenezleri ve prognozları birbirinden oldukça farklıdır (14). NASH olguları % 39-93'ünde fazla kilo, % 21-55'inde diabetes mellitus, % 20-81'inde hiperlipidemi ile birlikte. Özel bir role sahip olan fazla kilo, karaciğerin yağ miktarı ile ve bu da steatohepatitin şiddet derecesi ile korelasyon gösterirken, fibroz açıkça diyabetin olması ve olmaması ile bağlantılıdır. İlaçlar NASH'in en önemli nedenleri arasında sayılmasına rağmen ilgili raporların çoğu olgu bildirimleridir. Başka araştırmalar NASH'in total parenteral beslenmenin sık görülen bir komplikasyonu olduğunu ve kötü bir gidişinin olabileceğini göstermektedir. Hayvan deneylerinde benzer gözlemler yapıldığından ve olağan kalori miktarının yalnızca dörtte birinin normal enteral diyet olarak verilmesi bile karaciğer değişimlerini geri döndürdüğünden; vazgeçilmez besin bileşenlerinin barsaktan emiliminin olmaması veya portal kandan toksik maddelerin alımı arasındaki bir ilişki giderek kesinlik kazanmaktadır. Hayvan deneylerinde total paranteral beslenmenin TNF-alfa'da belirgin bir yükselmeye yol açtığı gözlenmiş ve barsağın bakteriyel lipopolisakkaridlerinin karaciğere doğru artan akımının Kuppfer hücrelerinde TNF-alfa sentezini uyardığı düşünülmüştür.

Karaciğerin ilaca bağlı hasarı oldukça sıktır, ancak ilaca bağlı NASH seyrek. NASH olgularının % 5'ten azı bir ilaç hasarına bağlanabilir. İlaça bağlı steatohepatit, metabolik bozuklukların bulunduğu NASH' den ziyade alkolik hepatit bulgularına benzemektedir. İlaça bağlı steatohepatitte karaciğer sirozu ve karaciğer yetmezliği oldukça sıktır. Başka nedenlerden dolayı gelişen NASH' den histolojik olarak daha aktiftir ve ilacın kesilmesine

rağmen progresyon gösterebilir. Oysa olağan NASH, zararlı faktörün ortadan kaldırılmasından sonra genellikle ilerlemez. NASH'e en sık neden olan ilaçlar; Amiodaron, Nifedipin, Diltiazem, Tamoksifen, Östrojenler, Glukokortikoidler, Metotreksat, Coralgil ve Perheksilen-maleat'dır (15). Bu ilaçlar içinde en büyük öneme sahip olanı, hastaların % 25'inde NASH'e yol açan antiaritmik amiodarondur. Amiodaronu ortalama 21 ay kullanan hastaların % 0,6–3' ünde iyot birikimi nedeniyle semptomatik karaciğer hasarı gelişmektedir. Amiodaron ile ilişkili karaciğer hasarları; granülom, kolestatik hepatit, fosfolipidoz, steatohepatit, NASH sirozu, reye sendromu ve akut karaciğer yetmezliğidir (15).

Tamoksifen meme karsinomunun önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan bir östrojen reseptör ligandıdır. Tamoksifen NASH dışında başka karaciğer hasarları da yapabilir. Meme karsinomu olan 66 kadında yapılan bir çalışmada hastaların 24'ünde (%36) 3–5 yıl sonra yağlı karaciğer, 7'sinde (% 11) 7–33 ay sonra NASH, 2'sinde (% 3) karaciğer sirozu gelişmiştir (15). Tamoksifen ile ilişkili karaciğer hasarları; kolestaz, iyi huylu karaciğer tümörleri, peliosis hepatis, akut hepatit, massif karaciğer hücresi nekrozu, hepatosteatoz ve steatohepatitdir (15).

Tablo 2. Yağlı karaciğer hastalığının sebepleri:

Beslenmeye bağlı nedenler

- Aşırı beslenme
- Yetersiz beslenme (malnutrisyon, kwashiorkor, hızlı kilo kaybı vb.)
- Alkol
- Jejuno-ileal bypass
- Mide bypassı, gastrik bandaj
- Total parantral beslenme

Metabolizma bozuklukları

- Tip 2 diyabetes mellitus
- Hiperlipidemi

- Gut
- Reye Sendromu
- Abetalipoproteinemi
- Galaktozemi
- Fruktöz intoleransı

Kronik hastalıklar

- Ülseratif kolit, Crohn Hastalığı
- Wilson hastalığı
- Kronik sağ kalp yetmezliği
- Kistik fibrozis

İnfeksiyonlar

- Kronik hepatit C
- Fulminan viral hepatit
- HIV enfeksiyonu
- Tüberküloz
- Kronik osteomyelit
- Karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer transplantasyonu sonrası karaciğer yetersizliği

Endokrinopatiler

- Cushing hastalığı
- Miksödem
- Akromegali

İlaçlar, toksinler

- Amiodaron
- Tamoksifen
- Glukokortikoidler
- Sentetik östrojenler
- Metotreksat
- Tetrasiklin
- Salisilat
- Valproik asit

- Virostatikler
- Arsenik, kurşun
- Tetraklor karbon
- Mantar zehirlenmesi vb.

Hamilelik

- Hiperemezis gravidarum
- Akut gebelik yağlı karaciğeri

Histoloji

Karaciğer biyopsisi ve histolojisi bazı araştırmacılar tarafından NASH tanısına götüren en önemli tanı adımları olarak kabul edilir. Bazı araştırmacılar içinse bunlar kuşkulu tanıyı biraz daha açıklığa kavuşturan adımlardır. Mayo Kliniğinde 144 NAYKH hastasında yapılan bir çalışmada basit yağlı karaciğerden yağlı siroza kadar olan spektrumda hastanın yaşının progresyon gösteren fibrozu için tek prediktif faktör olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda elde edilen verilerden çıkan sonuç, aşırı kilolu olmayan ve Tip 2 diyabeti bulunmayan 40 yaşın altındaki hastalarda anlamlı bir karaciğer fibrozu oluşmadığıdır (16).

NASH kesin tanısı için diğer kronik karaciğer hastalıklarının, özellikle aşırı alkol tüketiminin (erkeklerde >30 gr/gün, kadınlarda >20 gr/gün) ve serolojik olarak tanımlanabilir diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması şarttır (17). Steatohepatit ve diğer kronik karaciğer hastalıklarının klinik ve histolojik özellikleri örtüşebilir, bu nedenle NASH kesin tanısının değişebileceğini vurgulamak gerekir (18).

Steatoza ilaveten hepatik 3. bölge merkezinde aşağıdaki üç özellikten ikisi varsa NASH tanısı konur (19,20).

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

NAYKH'nın tam tanısı için etiyoloji kadar hastalığın evre ve sınıfını içeren histolojide belirtilmelidir. NAYKH çok sayıda farklı etiyolojiyle birlikte olabilir ve hastalığın doğal seyri de altta yatan nedene göre değişkenlik gösterir. Klinik tablo masum seyredebileceği gibi, ciddi nekroinflamasyon ve fibrozisle birlikte sirozla da sonuçlanabilir. Cleveland grubu NAYKH histolojik bulgularını basitçe 4 tipe ayırmıştır (17,21).

Tip I: Yağlı karaciğer,

Tip II: Yağ + lobüler inflamasyon,

Tip III: Yağ + balonlaşma dejenerasyonu,

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

Nonalkolik steatohepatitte histolojik bulgular

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

Çoğu yazar NASH hastalığı için karaciğer biopsisinin gerektiği konusunda hemfikirdir. Karaciğer biopsisi nekroinflamasyonun şiddetini anlamak, fibrozisin varlığı ve yaygınlığını belirlemek ve zaman içindeki değişiklikleri saptamak için gereklidir. Şu ana kadarki klinik testler bu sayılan özelliklerle orantılı değildir (17).

Tablo 3: NASH' in derecelendirilmesi

Derece(Grade)	Steatoz	Balonlaşma	İnflamasyon
Grade 1 (Hafif)	1-2	Minimal	L:1-2 P: yok veya hafif
Grade 2 (Orta)	2-3	Zon 3'te mevcut	L:2 P: hafif-orta
Grade 3 (Ağır)	3	Zon 3'te belirgin	L:3 P: hafif-orta

Steatoz: Hücrelerin Grade 1 < %33; Grade 2 < % 66; Grade 3 > %66'sı yağlanmıştır.

L: lobüler inflamasyon P: portal inflamasyon

Tablo 4: NASH' in evrelendirilmesi (staging-fibroz skor)

Evre (Stage)	Zon 3*, perisinüzoidal fibroz	Portal fibroz	Köprüleşme fibrozu	Siroz
1	Periselüler, perisinüzoidal, fokal veya yaygın	0	0	0
2	Evre 1 gibi	Portal/periportal fibroz, fokal veya yaygın	0	0
3	Köprüleşen septalar	Köprüleşen septalar	+	0
4	+/-, Zon 3 septalarla kuşatılır ve dolayısıyla kaybolur.	Portal alanlar tamamen fibroz septalarla kuşatılır.	Yaygın	+

*karaciğer lobülünün zon 3'ü

Patogenez

NASH' in patogenezini henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Mevcut veriler giderek netleşerek; fazla kilo, tip 2 diyabet, insülin direnci, hipertrigliseridemi ve hızlı kilo kaybının bir biçimde NASH patogenezine katıldığını ortaya koymaktadır. Öte yandan NASH risk faktörü taşıyan herkeste gerçekten bir NASH oluşmadığı dikkate alınmalıdır, örneğin sadece adipoz kadınlarda değil zayıf erkeklerde de NASH oluşabilmektedir. Bu durum, NASH'de muhtemelen çevre faktörlerinin ve genetik özelliklerin etkisi olduğunu göstermektedir (22).

NASH patogenezinin anlaşılmasında bifazik bir hipotez olan “iki vuruş” veya iki zararlı faktör hipotezi en büyük paya sahiptir. Birinci zararlı faktör basit bir yağlı karaciğer gelişmesine neden olmakta ve ikinci zararlı faktör, örneğin oksidatif stres, endotoksinler veya karaciğer iskemisi olabilmektedir. Basit yağlı karaciğerin yükselmiş trigliserid miktarı, zaten lipid peroksidasyonun aktivasyonu ve proinflamatuvar ve profibrotik son ürünlerin üretimindeki artış ile birliktedir. Dolayısıyla karaciğer, yağlanmayla birlikte ikinci zararlı bir faktöre ve ilave bir oksidatif strese karşı daha duyarlı hale gelir (23). NASH yolundaki ilk zararlı faktör, yağlı karaciğer gelişmesine ve ikinci zararlı faktör NASH gelişmesine yol açmaktadır.

İlk darbe olarak insülin rezistansı ve karaciğerin artmış serbest yağ asidi (SYA) kaynağı rol oynamaktadır (30). Karaciğerde trigliserid birikimi ve ardından hepatoselüler hasara neden olan esas mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammıştır. Karaciğer’e SYA akımını arttıran, hepatik trigliserid üretimine katkıda bulunan insülin direnci önemlidir. Hiperinsülinemi ve hiperglisemi, “sterol regulatory binding protein-1c (SREBP-1c)” ve “carbohydrate response element binding protein” gibi lipojenik transkripsiyon faktörlerini up-regüle ederek, de novo lipogenesisin artmasına katkıda bulunurlar (24). Ayrıca SREBP-1c’nin insülin aracılı aktivasyonu, SYA oksidasyonunu inhibe eden malonyl-CoA’yı arttırarak karaciğerde trigliserid birikimine katkıda bulunur (25). Karaciğerden yağların ayrılması, trigliseridin apolipoprotein B (apoB) ile hatalı birleşmesi veya azalmış apoB sentezi ya da salınımı nedeniyle bozulmuş olabilir (26). Hepatik trigliserid birikimi daha sonra insülin reseptör substratları 1 ve 2’nin tirozin fosforilasyonunu bozarak hepatik insülin rezistansına neden olur (27). Hepatik yağ birikimi genellikle hepatoselüler hasar ile sonuçlanmaz; bu da ‘ikinci darbe’ olarak isimlendirilen diğer faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir (28). Oksidatif stres, alkolik steatohepatit, Wilson hastalığı, hepatit C ve karbon tetraklorid benzeri toksinlere maruziyet gibi birçok durum, ilerleyici karaciğer hastalıklarında etyopatogenetik faktör olarak görülmüştür (29). Oksidatif stresin biyolojik göstergelerinin varlığı steatohepatitin hasta ve hayvan modellerinde gösterilmiştir (30). Yağ asitlerinin hepatositler içindeki oksidasyonu, tek

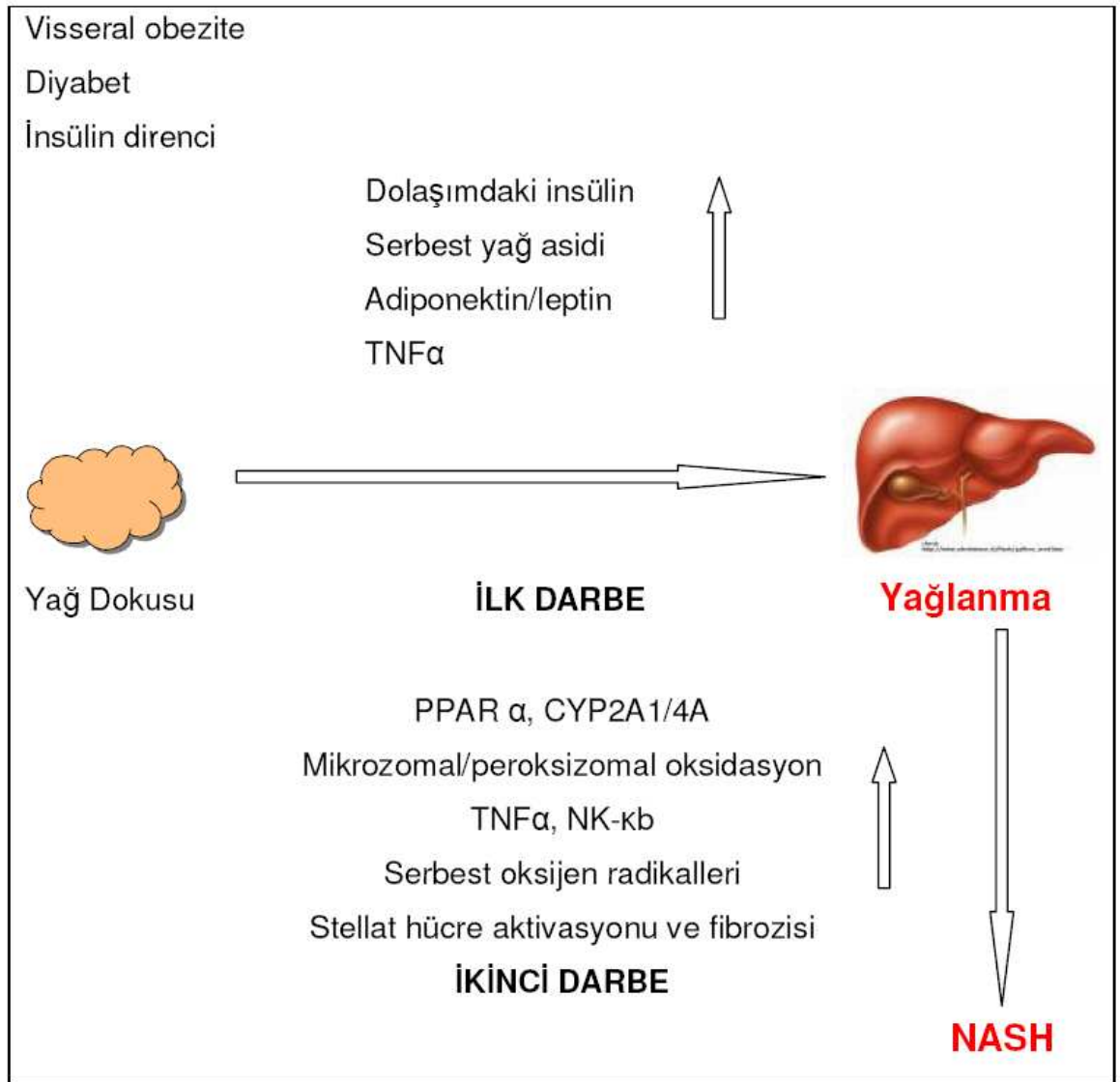
oksijen molekülleri, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve süperoksit anyonlarını içeren reaktif oksijen türlerinin (ROT) ana kaynağıdır. Yukarıda açıklandığı gibi mitokondrial β -oksidasyon, normal fizyolojik koşullarda kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin metabolizması için esas yoldur. Mitokondrideki elektron transport zinciri, ortaya çıkan elektronların çoğunu güvenli bir şekilde dağıtır; bir kısmı süperoksit anyonlarını, diğer bir kısmı da ROT'u oluşturmak üzere reaksiyona girer. Mitokondrial oksidatif kapasite aşıldıkça, peroksizomlar (β oksidasyon) ve endoplazmik retikulumdaki (sitokrom P450 enzim -4A- ve -2E1- ile katalizlenen β -oksidasyon) alternatif yollar hepatik yağ asidi oksidasyonunda daha büyük bir rol oynamaya başlarlar. İnsülin direnci sitokrom P450 enzim -2E1- ile katalizlenen β -oksidasyonu daha da artırır. Peroksizomal β -oksidasyon elektron transport zincirine bağlı olmadığı için hidrojen peroksit üretir. Benzer şekilde β -oksidasyon sellüler oksidatif strese katkıda bulunan dikarboksilik asit ve ROT' un diğer kaynaklarını üretir. Mitokondrial disfonksiyon ve hepatik yağ asidi yükünde aşırı artış meydana geldiğinde (örneğin obezite ve diabetes mellitus), bu fizyolojik küçük yollar hepatositin ROT yükünü artırır. ROT üretimi hücrenin antioksidan kapasitesini aştığında sellüler makromoleküller zarar görür. Bu da nükleer ve mitokondrial DNA hasarını, lipid peroksidasyonu ile fosfolipid membranın bozulmasını ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını içermektedir. Oksidatif stres oluşumu, elektron transport zincirinin bozulmasıyla sonuçlanan sitokrom c'nin kaybını indükleyen mitokondrial hasar ile daha da artar. Poliansature yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu, malondialdehit ve hidroksinonenal gibi ROT'dan daha kalıcı toksik aldehitin yan ürünlerinin oluşması ve daha uzak intraselüler organellerin hasarlanması ile sonuçlanır ve hücre ölümüne neden olabilir. Bu ürünler direkt olarak fibrojenik hepatik stellat hücreleri aktive eder ve nötrofiller için kemotaktiktir; aynı zamanda immünolojik olarak aktif hücreleri inflamatuvar sürece dahil ederler (31).

Sitokinler, hepatosit ölümü/apoptosisi ($\text{TNF-}\alpha/\text{TGF-}\beta$), nötrofil kemotaksisi (IL-8), hepatosit stellat hücre aktivasyonu ($\text{TNF-}\alpha/\text{TGF-}\beta$), Mallory cisimcikleri ($\text{TGF-}\beta$) dahil NASH'in tüm klasik histolojik özelliklerini

oluşturma kapasitesine sahiptirler. Sitokinler (TNF- α , IL-6 ve IL-1 β), NASH ile ilişkili hepatik ve sistemik insülin rezistansında rol oynayabilirler (47). En önemli sitokin TNF- α olarak görülmektedir. TNF- α esas olarak yağ dokusundan salgılanmakta ve seviyeleri vücut kitle indeksi (VKİ) ile korelasyon göstermektedir (32). Yağ dokusu, leptin, rezistin ve adiponektin gibi kendisinde ve diğer dokularda metabolizmayı düzenleyen hormonlar üretmektedir. Adiponektin, TNF- α 'nın üretimini ve aktivitesini antagonize etmektedir. Adiponektin hepatositleri direkt olarak etkileyerek yağ asidi sentez ve alımını inhibe ederken yağ asidi oksidasyonunu stimüle etmektedir. Bu nedenle adiponektin kendisi hepatositin insülin duyarlılığını arttırmaktadır(33). Obez insanların neredeyse her zaman yüksek serum leptin seviyelerine sahip oldukları saptanmıştır (34).

Tablo 5: Steatohepatitin patogenetik mekanizmaları

GÖRÜŞ	MEKANİZMA
İlk Darbe	
Steatoz	Dolaşımdaki insülin artışı, lipoliz ve FFA sentezinde artış, beta oksidasyonda azalma
İkinci Darbe	
Oksidatif stres	CYP2E1 aktivite artışı
Genetik modifikasyon	PPAR-alfa, CYP2E1/3A4 polimorfizmi
Besin depleasyonu	VLDL yapımında azalma
Sitokin artışı	TNF-alfa, IKK-beta
Kupfer hücre disfonksiyonu	Endotoksin sensitivitesi, fagositik aktivite kaybı, artmış fibrojenez
Mitokondri disfonksiyonu	ATP homeostaz değişikliği, UCP-2 artışı, oksidatif stres artışı
Hepatosit adaptasyonu	Rejenerasyon süresinde yetersizlik
Fibrojenez	Stellat hücrelerde fibrojenik sitokinler ve büyüme faktörleri



Şekil 1. Nonalkolik Steatohepatit Birinci ve İkinci Darbe Patogenetik Mekanizması

Obezite

Obezite aşırı vücut yağını belirten bir terimdir. Obezitenin primer sınıflaması vücut kitle indeksinin ölçümü temel alınarak yapılmaktadır. Fazla kilo, vücut kitle indeksinin (VKİ) 25–29,9 kg/m² arasında olması; obezite ise VKİ'nin 30 kg/m² ve üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Bu sınıflama, total vücut yağının belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Vücut kitle indeksi skalasında normal veya fazla kilolu kişilerde bel çevresinin ölçümü yararlıdır. Bel çevresi ise abdominal yağ içeriğinin ölçümünde kullanılan basit ve pratik bir antropometrik ölçüm metodudur. Erkeklerde 97 cm ve kadınlarda 85 cm üzeri artmış risk ile beraberdir. Obezite, genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimi ile oluşan karmaşık, multifaktöriyel, kronik bir hastalıktır. Sosyal, davranışsal, kültürel, fizyolojik, metabolik ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir (35).

NASH olguları; % 39-93'ünde fazla kilo, % 21-55'inde diabetes mellitus, % 20-81'inde hiperlipidemi ile birlikte. Yeni bir çalışmada VKİ değeri ortalaması 50,45 kg/m² (sınırlar 40–72 kg/m²) olan fazla kiloluların % 69,5'inde NASH tanısı konulmuştur. Bu olguların % 41'inde şiddetli NASH ve % 41'inde fibroz vardır (36). Özellikle abdominal obezite ile nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının ilişkisi güçlüdür. Ulusal sağlık ve beslenme araştırma çalışmasında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının obez erkeklerde %30, obez bayanlarda % 40 oranında bulunduğu saptanmıştır (37). Bir postmortem çalışmada, nonobez nondiyabetik olan hastalarda % 7 oranında orta derecede steatoz ve % 2,9 oranında steatohepatit olduğu, obez bireylerde ise bu oranların sırasıyla % 29 ve % 19,5 olduğu bildirilmiştir. Steatohepatit tablosu, steatoz ve obezite arttıkça artmaktadır (38).

Obezite ve beraberinde insülin direnci, hiperlipidemi ve artmış tümör nekrozis faktör-alfa düzeyi, steatoz ve daha fazla hepatosit zedelenmesine sebep olmaktadır. NASH hastalarında obezite tek başına fibrozisin ilerlemesine sebep olur (39). Adipoz doku ile ilişkili iki hormon, leptin ve adiponektin obezite sendromundan sorumludurlar. Adiponektinin düşük düzeylerinde karaciğer yağlanması görülürken, yüksek düzeylerinde

glukoneogenezi baskılar (40). Leptin direnci, hayvan modellerinde yağlanma yapar ancak insanlardaki etkisi net değildir.

İnsülin direnci

İnsülin direnci, obezitede sık görülmekle birlikte nonobez nondiyabetik bireylerin %25' inde ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların yine yaklaşık %25' inde saptanmıştır. İnsülin direnci polikistik over sendromlu (PCOS) kadınların da üçte birinde görülen bir durumdur. 1936'da Himswort, insüline duyarlı olan ve insüline duyarlı olmayan iki tip diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek insülin direnci kavramını ilk kez dile getirmiştir. Daha sonra 1988'de Reaven, obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığının tesadüfden öte bir sıklıkta aynı hastalarda bulunduğunu gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bundan yola çıkarak Reaven, insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner arter hastalığından oluşan insülin direnci sendromunu (sendrom X) tarif etmiştir.

İnsülin direnci non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının ve non-alkolik steatohepatitin gelişimi için bir risk faktörüdür. İnsülin direnci glukozun hücre içine alınmasını geciktirerek veya önleyerek hücre metabolizmasının regülasyonunun bozulmasına yol açar (41). İnsülin direnci, insülinin kendisine duyarlı dokulardaki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleme yeteneğinin bozulmuş olduğunu anlatan bir deyimdir. İnsülin direnci derecesi kişiden kişiye değişir. İnsülin direnci olan bireylerde, belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır (42). İnsülin direnci için normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaması durumudur da denilebilir. Başka bir anlatımla belirli bir konsantrasyondaki insülinin, glukoz uptake'ini uyarma etkisinin azalmasıdır. Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak

depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokudaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz sekresyonu bozular. Kas ve yağ dokusunda da, insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'i azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri, sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de 1,5–2 kat hatta bazen daha da yüksek bir seviye oluşur.

Epidemiyolojik çalışmaların kanıtladığı gibi insülin direnci ve NAYKH, endüstri ülkelerinde her biri yaklaşık % 25 olmak üzere eşit sıklıkta görülmektedir (41). Fazla kiloluların % 80'inde yağlı karaciğer vardır ve Tip 2 diyabetlilerin % 75'inde, yağ metabolizması bozukluğu olanların % 50'sinde ve NASH hastalarının % 33'ünde tedavi gerektiren bir koroner kalp hastalığı mevcuttur. Bazı çalışma grupları NAYKH hastalarında portal kandaki insülin klirensinin azalmış olduğunu göstermişlerdir. Hiperinsülinizm periferik yağ dokularında lipolizi artırarak bir yandan karaciğere yağ asidi akımını artırmakta öte yandan insülin direnci beta oksidasyonu önleyerek trigliseridlerin hepatositlerde toplanmasına yol açmaktadır. Lipid peroksidasyonun NAYKH patogeneğinde önemli olması ve lipid peroksidasyonun sıklıkla insülin direnciyle birlikte olması, insülin direncinin nonalkolik steatohepatit oluşumundaki rolünü göstermektedir (43).

En yeni araştırmalar tümör nekroz faktörü TNF-alfa'nın insülin direnci sendromunda kilit bir role sahip olduğunu göstermektedir. TNF-alfa hepatosit membranında insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini etkileyebilir ve pankreasın beta hücrelerinden insülin serbestlenmesini azaltabilir. Bunların ikisinde hiperglisemiye ve ilki ayrıca hiperinsülinizme yol açar (44). NAYKH'larında bir çalışma bütün hastaların insülin direncinin bulunduğunu, bunun non-alkolik steatohepatit hastalarında özellikle belirgin olduğunu göstermiştir. NAYKH grubunda TNF-alfa polimorfizminin yağlı karaciğer olmayan kontrol grubuna göre çok anlamlı derecede daha sık olması, TNF-

alfa geninin NASH başta olmak üzere NAYKH gelişimine yatkınlık yönünden önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, nonalkolik yağlı karaciğer hastalıklarının niçin yalnızca fazla kilolu kişilerde değil, insülin direnci ve hiperglisemisi olan zayıf kişilerde de görüldüğünün açıklamaktadır. İnsülinin, biyolojik etkisini gösterebilmesi için, mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekir. İnsülin reseptörü, birbirlerine disülfid bağı ile bağlı, alfa ve beta olmak üzere iki alt ünitelerden oluşur. Yüz otuz bin dalton ağırlıklı alfa subünitesi, hücre dışına oturmuştur ve insülini bağlar. Doksan bin dalton ağırlıklı olan beta subünitesi stoplazmada yerleşmiş olup, insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahiptir ve insülin bağlandığında, aktive olarak kendi kendisini fosforilize eder (Reseptör düzeyinde insülin direnci). Reseptör düzeyinde insülin direnci insülinin bağlanma defekti olup, bundan iki bozukluk sorumludur.

1. Reseptör sayısının azalması
2. Reseptör mutasyonları

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en büyük katkısı, postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bunlar;

1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anormallikler
3. Glukoz transportunda azalma
4. Glukoz fosforilasyonunda azalma
5. Glukojen sentetaz aktivitesinde bozulma
6. Glukoliz/glukoz oksidasyonunda defektler

İnsülin, reseptörlerine bağlandığında ortaya çıkan sinyallerin iletiminde reseptördeki tirozin kinazın önemli bir rolü vardır. Tip 2 diyabetiklerde, reseptör tirozin kinaz aktivitesinin, reseptör sayısı ve bağlanmasının azalmasından bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir. İlginç olarak, hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi ile tirozin kinaz aktivitesinin normale yaklaştığı gösterilmiştir. Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin direncinde sağlanan düzelmelerin, tirozin kinaz aktivitesini

normalleştirmesi, tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını, bu durumun da insülin direncinin bir nedeni değil sonucu olabileceğini göstermektedir.

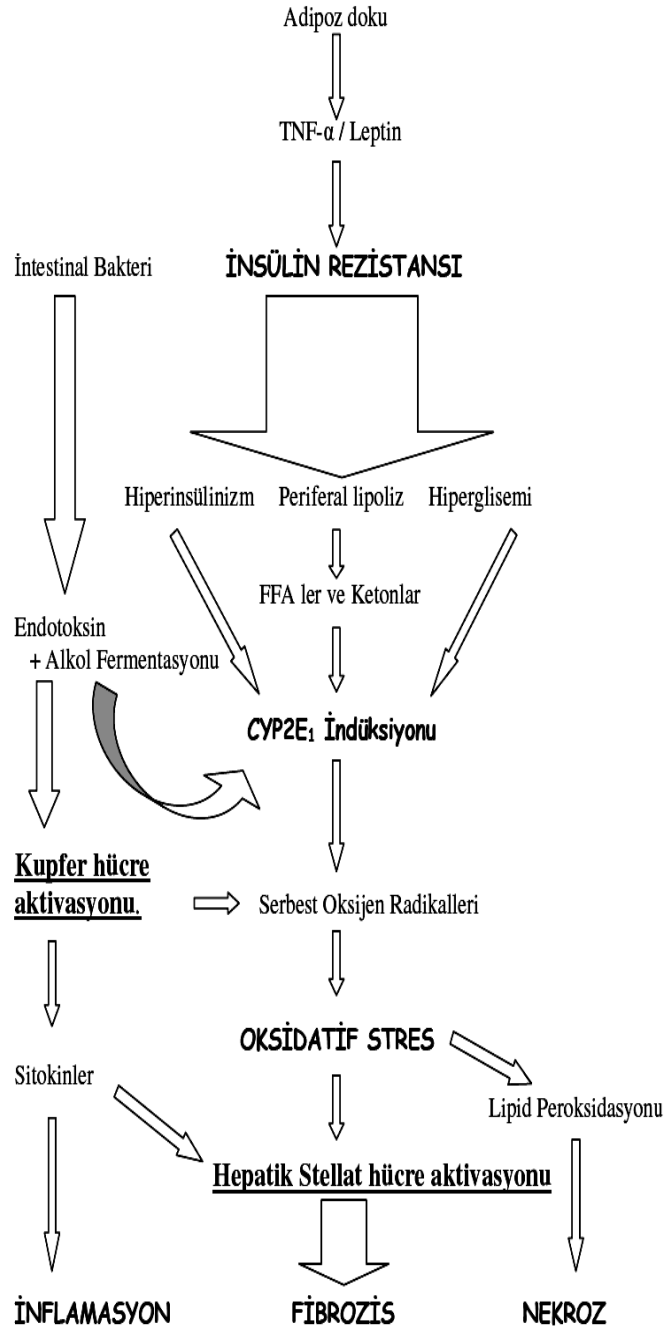
İnsülin direncinin kantitatif olarak ölçümü için en duyarlı yöntem öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğidir. Bu tekniğin kullanımının pratik olmaması nedeniyle bugün sıklıkla başka yöntemler de kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında olan “insülin direncinin değerlendirilmesinde homeostazis modeli” (HOMA-IR) indeksinin ölçümü en çok kullanılan yöntemler arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün insülin direnci için belirlediği sayısal değerler; öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği kullanıldığında 25. persentilin altındaki, HOMA-IR indeksi kullanıldığında ise 75. persentil üzerindeki değerlerdir (45).

HOMA-IR indeksin hesaplamasında ölçüm hatalarını en aza indirmek için açlık glukoz ve açlık insülin ölçümlerinin 5 dakika arayla 3 kez tekrarlanıp ortalamasının alınması önerilir. Hesaplama; $HOMA-IR = \frac{\text{Açlık Plazma Glukozu (mmol/l)} \times \text{Açlık Serum İnsülini (mU/l)}}{22,5}$ formülü ile yapılır (65). Değişik epidemiyolojik çalışmalarda, sağlıklı bireylerin ve değişik düzeydeki glukoz intoleransı olanların insülin direnç durumları HOMA-IR indeksi kullanılarak araştırılmıştır. Bu çalışmalarda insülin direnç varlığı HOMA-IR değerinin 2,5 üzerindeki değerler olarak alınmıştır (45).

İnsülin direncinin ölçülmesinde altın standart olan öglisemik klemp ile yakın korelasyon gösteren, insülin ve glukozu dayalı basit insülin sensivite ölçümleri klinik pratikte önerilmektedir. Fakat diyabetik olmayan popülasyonda basit insülin direnci ölçüm metodları % 40 oranında değişkenliğe neden olmaktadır (46). Ek olarak bu tür ölçümlerin güvenilirliği obezite derecesine göre değişebilir. Çünkü adipozitenin insülin direnci, plazma glukoz ve plazma insülin konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi değiştirdiği bilinmektedir. Açlık insülin ve glukoz düzeyine dayalı ölçümlerinde normal ağırlık grubunda en fazla % 13, aşırı kilolu grupta % 30 ve obez grupta % 37 oranında değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (47).

Hiperlipidemi

Hiperlipidemiler; yüksek miktarlardaki plazma lipid düzeyleri ile karakterizedir. Hiperlipidemilerin çeşitli tipleri mevcuttur. Bunlar; izole hiperlipidemi (ailesel hiperkolesterolemi), polijenik hiperkolesterolemi, izole hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi (kombine hipertrigliseridemi), disbetalipoproteinemi, hipertrigliseridemi ile bağlantılı düşük HDL-K'dir. NASH patogenezinde iki zararlı faktör hipotezi esas alındığında serbest yağ asitlerinin (FFA) NASH gelişiminde bir anahtar fonksiyona sahip olduğu görülür. NASH, santral adipozite başta olmak üzere FFA'nın arttığı koşullar altında (diyabet, alkol, hızlı kilo kaybı, insülin direnci) gelişmektedir. Santral adipozitede yağ depolarından FFA özellikle kolay mobilize olmaktadır. NASH'de fibrozun derecesi serbest yağ asitlerinin serum konsantrasyonuyla korelasyon gösterir. Hızlı kilo vermek amacıyla yapılan açlık kurlerinde santral yağ dokusundan FFA'ların serbestlenmesi artar ve bunlar doğrudan portal damar üzerinden karaciğere gelirler. Tip 2 diyabette hızlı bir insülin direncinin oluşması, periferik dokularda lipolizle kompansatuar enerji elde edilmesine yöneliktir ama insülin direnci nedeniyle aynı zamanda beta-oksidasyon üzerinden serbest yağ asitlerinin yıkımı da bozulur ve sonuç olarak serbest yağ asitlerinin konsantrasyonlarıyla NASH'de saptanan karaciğer fibrozu arasında bir korelasyon olduğu düşünülebilir (48). FFA'nın NASH patogenezindeki rolü hayvan deneylerinde de gösterilmiştir. Kısa zincirli serbest yağ asitleri beta oksidasyonla daha ziyade mitokondrilerde ve daha az ölçüde peroksizomlarda metabolize olmakta, uzun zincirli yağ asitleri ise esasen peroksizomlarda metabolize olmaktadır. Yağ asitlerinin beta oksidasyonu için için gerekli olan peroksizomal asetil CoA oksidazı kodlayan genin bulunmadığı farelerde ağır bir mikroveziküler NASH gelişmektedir. Bu belki de özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin NASH oluşumundan sorumlu olduğunu göstermektedir. Uzun zincirli yağ asitlerinin ön plandaki ekstramitokondriyal yıkım yolu serbest radikallerin üretimine yol açar, peroksizomal beta oksidasyonu inhibe ederek, apoptoza ve nekroza neden olan dikarboksilik yağasitleri oluşur (15).



Şekil 2. Nonalkolik Steatohepatit ve Fibrozis Patogenezi

Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

NASH semptomları spesifik değildir veya asemptomatik olabilir. Ana semptomlar yorgunluk, karın sağ üst kadranda basınç hissi, fazla kilolu olanlarda sıklıkla meteorizmle birlikte konstipasyon görülebilir. Ancak hastaların % 80'i hastalığın ileri evresinde bile semptomsuzdur. Fizik muayenede karaciğer sağ kosta yayında yumuşak veya kıvamı hafif artmış olarak palpabl olabilir ama siroz gelişmişse başka bulgular da görülebilir.

Hastaların çoğu asemptomatiktir (%45–100). Semptomatik olanlarda sağ üst kadranda ağrısı, karında huzursuzluk hissi, yorgunluk veya halsizlik görülebilir. Hepatomegali sıklıkla tek bulgudur (49). NASH'ın tanısında laboratuvar verileri tanı koydurucu özellikte değildir. NASH tanısı diğer olası ön tanıların olmadığı gösterilerek konur ve büyük ölçüde hastanın alkol alışkanlığıyla ilgili ifadesine bağlıdır. Transaminazlar hastaların % 90'ında 100 U/L'nin altındadır ve çoğunlukla normalin 2–3 katına, seyrek olarak 10 katına yükselir. NASH'de AST/ALT oranı alkol hasarının tersine çoğunlukla 1'in altındadır. Şiddetli NASH veya NASH'de bu oran 1'in üstünde olabilir ve alkolik steatohepatitden ayrılması mümkün olmaz. Oranın >1–2 olması şiddetli gidişi ve artan NASH fibrozu ile bağlantılıdır. Çünkü AST ağırlıklı olarak mitokondrilerde bulunur ve ancak ağır hücre hasarında veya hücre ölümünde seruma geçer. NASH'e bağlı karaciğer fibrozu ve sirozu gelişmiş vakalarda transaminazlar normal olabilir. Hafif GGT ve ALP yükselmesi NASH hastalarının % 30 kadarında görülür genellikle bu artış 2–3 katı aşmaz. Bilirubin, albumin ve protrombin zamanı normaldir. Serum transferrinin bir varyantı olan CDT (carbohydrate-deficient transferrin) uzun zamandır alkol istismarının duyarlı ve özgül bir markeri olarak kabul edilmiştir. Toplam 2500 kişide yapılan bir çalışmada CDT'nin alkol istismarının saptanmasındaki sensitivitesinin % 81–100 ve spesifitesinin % 97–100 olduğu bulunmuştur (50). CDT pozitifliği alkolik steatohepatit ile NASH ayırımında bize yardımcı olmaktadır.

Serum ve hepatic demir depoları da NASH'de yükselmiş olabilir. Serum transferrin saturasyonu ve serum ferritini hastaların % 10-60'ında patolojiktir ama hemokromatozla belirli bir histolojik ve genetik ilişki yoktur. Bu nedenle

rutin bir hemokromatoz taraması gerekli değildir. Demirin karaciğerde ve serumdaki artışı bugün inflamasyona bağlı hücre yıkımı ve hücrelerdeki demirin birikmesiyle açıklanmaktadır (51). Eşlik eden metabolik sendroma ait hiperglisemi, glukoz toleransında bozulma, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi görülebilir (52).

Karaciğer yağlanması; Wilson hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı, hepatit C infeksiyonu ve alkolik karaciğer hastalığı gibi pek çok hastalıklarla birlikte görülebilir. Bu nedenle nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı koymadan önce, mutlaka diğer hastalıklar özellikle de hepatit C virusu ve alkol (> 20–30 gr/gün) dışlanmalıdır.

Tablo:6 Non-alkolik ve alkolik steatohepatitte laboratuvar bulguları

Laboratuvar	Alkolik steatohepatit	Non-alkolik steatohepatit
AST/ALT oranı	Çoğunlukla >1	<ul style="list-style-type: none"> • <1 (hafif gidiş) • >1 (ağır gidiş)
Bilirubin	Yükselmiş/Çok yükselmiş	Normal
CDT(carbohydrate-deficient transferrin)	>60 gr/gün alkolde yükselmiş	Normal
Albumin	Normal veya düşük	Normal
MCV	Yükselmiş	Normal
Protrombin zamanı	Çoğunlukla uzamış	Normal
ANA, SMA	Bazen saptanabilir	Bazen saptanabilir
Transferin saturasyonu	Değişken	Çoğunlukla yükselmiş
Serum ferritini	Değişken	Çoğunlukla yükselmiş

Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve bugün mini laparoskopi olarak uygulanan hepatoskopidir.

Abdominal Ultrasonografi (USG)

Belirgin yağlı karaciğer sonografik olarak organ büyümesi ve kenarlarının keskin konturlarını kaybetmesiyle saptanır. Karaciğerde yağlanma ultrasonografide parlak bir ekojenite olarak gözlenir. Kontrast en iyi komşu böbreğe bakılarak belirlenir. Lobus caudatus sıklıkla daha az yağ içerir. Ayrıca yağlanma ultrasonik dalgaların doku içinde ilerlerken normalden daha fazla azalmasına neden olur ve karaciğerin arka bölümünde bir karanlık alan oluşmasına ve diafragmanın netliğinin kaybolmasına yol açar (53). Üçüncü bir bulgu da intrahepatik damarların yapılanmasının detaylarının izlenememesidir. Karaciğerde fibrozis olması da ekojenitenin artışına neden olmakla birlikte fibrozisin yağ dokusuna göre daha az dalga atenüasyonuna neden olduğu, daha kaba bir ekojenite görüntüsü verdiği ve portal venlerin fibrotik bölgelerde daha belirginleştiği bildirilmiştir.

Ultrasonografideki yağlanma skoru ile patolojik bulguların yüksek korelasyonu bildirilmekle beraber yağlı karaciğerin kesin tanısı için geçerli olan bir yöntem geliştirilememiştir (98). Karaciğer yağlanmasının özel formları çoğunlukla fokal steatoz biçimindedir. Bu tür yağ dağılım bozukluklarının tercih ettiği yerler safra kesesi yatağı, perivasküler zonlar ve parankimde tuhaf, haritaya benzeyen alanlardır.

Ultrasonografinin yağlı karaciğeri belirlemedeki sensitivitesi %82–90 düzeyinde iken karaciğerdeki yağlanma %10'un üzerine çıktığında bu oran %100'e yükselmektedir (53). Ultrasonografi basit yağlanmayı NASH tablosundan ayırt edemediğinden bu ayırımın önemli olduğu ilaç-tedavi denemeleri gibi durumlarda karaciğer biyopsisi yapılması gereklidir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Yapılan çalışmalarda karaciğer tomografisindeki dansite ile karaciğerdeki yağlanmanın korele olduğu gösterilmekle birlikte bu çalışmaların çok dikkatle yapılması gerektiği belirtilmiş, ayrıca tomografideki dansite ile fibrozis skorunun korele olmadığı da gösterilmiştir (54).

Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde karaciğer dansitesi azalmıştır. Karaciğer dansitesi 6–12 Hounsfield birimi kadar dalağa göre daha fazladır. BT karaciğer yağlanmasını yarı kantitatif olarak saptayabilir çünkü yağ miktarı ile dansite değerleri arasında lineer bir ilişki vardır (Hounsfield birimleri). BT bir fibrozu veya sirozu tam olarak yağlı karaciğerden ayıramaz. Karaciğer venleri yüksek yoğunlukları nedeniyle karaciğer parankiminden belirgin şekilde ayrılabilirler. Fokal yağ birikimleri damar dallanmalarının olmamasıyla karsinomlardan ayırt edilirler.

Bilgisayarlı tomografi yaygın olarak uygulanabilmekle birlikte işlem esnasında hastanın aldığı radyasyon miktarı yüksek olduğundan ve ultrasonografiye ek bir bilgi vermiyor olması nedeniyle yağlı karaciğer tanısında ve takiplerde kullanılması uygun görülmemektedir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Bu teknikle yağ dokusunun hacmi de hesaplanabilir. MRG esnasında fazla radyasyon yayılmadığından hastalarda seri çekim yapılabilir ve rutin kontrollerde kullanılabilir. Radyologlar tarafından MRG bulgularının yorumlanmasında USG ve BT'ye oranla patolojik tanı ile daha yüksek uyum olduğu da saptanmıştır (55).

Tüm bu görüntüleme yöntemlerinden hiçbiri basit yağlanmayı enflamasyondan ayırt edebilecek özellikte değildir. Henüz karaciğer biyopsinin yerini tutabilecek invaziv olmayan bir teknik belirlenememiştir.

Histolojisiz karaciğer yağ infiltrasyonunun ultrasonografi ile gerçek prevalansını yansıtmayabileceği tartışılabilir. Ancak, ultrasonografi bulgularının histolojik bulgularla karşılaştırıldığı çalışmalarda; yağlı karaciğer tanısında ultrasonografi incelemesinin genel sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %80–95 (ortalama % 89) ve %90–95 (ortalama % 93) olduğu gösterilmiştir (56). Ultrasonografi basit, noninvazif ve takiplerde taramalarda hızlı bir metod çalışmasıdır. Ultrasonografide karaciğerde yağ birikimi diffüz olarak ekojenitede artışa (böbreklerle karşılaştırıldığında) ve ultrasonografik dalga yayılımında azalmaya yol açar.

Ultrasonografik olarak karaciğer yağ infiltrasyonu için 3 evre tanımlanmıştır.

Hafif (Grade1): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış mevcut, diyafragma ve intrahepatik damar sınırları normal görünümündedir.

Orta (Grade 2): Hepatik ekojenitede orta derecede diffüz artma, diyafragma ve intrahepatik damarların görüntüsünde hafif derecede bozulma mevcut.

İleri (Grade 3): Ekojenitede göze çarpan bir artış mevcut. Karaciğerin sağ lob posterior segmentinin görülmesi zorlaşır. İntrahepatik damar yapılarının ve diyafragmanın sınırları belirsizleşir veya görülmez.

Karaciğer biyopsisi NAYKH'da en iyi tanısal yöntem ise de hastalığın etkili bir tedavi yöntemi olmaması nedeniyle rutin olarak önerilmez. Biyopside makroveziküler yağlanma ve miks inflamatuvar infiltrasyon görülür. İnflamasyon ağırlıklı olarak zone 3'de lokalizedir. Ayrıca değişik miktarlarda Mallory hyalin cisimleri, glukojenize nükleus ve fokal hepatosit dejenerasyonu da görülebilir. NAYKH sıklığı ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan genel taramalarda % 15–39 oranında bulunmuştur (57). Postmortem çalışmalarda da sonuçlar (%20) benzerdir.

Doğal Seyir

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının doğal seyri iyice anlaşılabilmiş değildir. Ancak görünüşe göre seyri belirleyen histolojik hasarın şiddetidir. Beş seride nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan 257 hastadan 54'üne karaciğer biyopsisi yapılmış ve bu hastalar ortalama 3,5–11 yıl takip edilmiştir (58). Hastaların % 28'inde karaciğer hasarında ilerleme görülmüş, % 59'unda değişiklik olmamış, % 13'ünde karaciğer hasarı düzelmiş veya ortadan kalkmıştır. Bazı vakalarda steatozdan steatohepatite ve daha ileri fibroza ya da siroza ilerleme saptanmıştır (58). 257 hasta arasında görülen az sayıda ölümden bir bölümü karaciğer ile ilişkiliydi (biri hepatosellüler kanserdi). Demek ki nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan pek çok hastada seyir nispeten selim olmakla birlikte bazılarında siroza ve komplikasyonlara ilerleme olmaktadır. Karaciğer biyopsisinde saf steatozu olan hastalar, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı spektrumu içinde prognozu en iyi

olanlardır (59). Steatohepatit veya daha ilerlemiş fibroz durumunda prognoz daha kötüdür.

Bir çalışmada, karaciğer biyopsisinde nekrozu ve inflamatuvar infiltrasyonu olan hastalarda karaciğer fibrozuna ilerleme görülmüştür. Başka bir çalışmada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların % 36'sı ortalama 8,3 yıllık takipten sonra ölmüştür. Bu hastalarda karaciğer ile ilgili hastalıklar en sık ikinci ölüm sebebi olup, bunu geçen tek sebep kanserdi. Steatohepatitli hastalarda karaciğer ile ilgili ölümlerde artış yönünde bir eğilim vardır ki bu da söz konusu olan hastalarda siroz prevalansının yüksek olması ile açıklanabilir (60).

Bazı veriler steatozun diğer karaciğer hastalıkları ile (örneğin hepatit C virüsü enfeksiyonuyla) birlikte bulunmasının karaciğer hastalığının ilerlemesini arttırabileceğini düşündürmektedir (61). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığından kaynaklanan sirozun doğal seyri tam olarak aydınlatılamamıştır. Yakın tarihli bir çalışmada, tek bir merkezde gerçekleştirilen 546 karaciğer transplantasyonu girişiminin sadece % 2,9'unun sebebi son evre steatohepatitti (62). Demek ki nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı yaygın olmakla birlikte, hastaların sadece küçük bir bölümü karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç duymaktadır.

Tedavi

Genel Öneriler

Tedrici kilo kaybı ile birlikte serum şeker ve lipid seviyelerinin yeterli kontrolü, faydalı bir ilk adımdır. Belki de bunlar saf steatozu olan, nekroinflamasyon ya da fibroz bulgusu olmayan nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında önerilecek tek tedavidir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı sorunları olan hastaların çoğunda steatohepatit vardır (63). Dolayısıyla tedavi daha çok steatohepatiti olanları hedef almalıdır. Steatohepatitli hastalar (özellikle karaciğer biyopsisinde fibrozu olanlar) yakından takip edilmeli, metabolik kontrolleri daha dikkatle yürütülmeli ve klinik çalışmalara katılmaları önerilmelidir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı dünya nüfusunun büyük bir bölümünü etkilemektedir. İnsülin direncinin ve oksidatif stresin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patogeneğinde muhtemelen kritik bir rolü vardır. Karaciğer biyopsisi hala, prognoz hakkında önemli bilgiler veren en duyarlı ve en özgül araçtır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı spektrumu içinde prognozu en iyi olan durum herhalde basit steatozdur. Ancak basit steatoz da steatohepatite, fibroza hatta siroza ilerleyebilir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bütün hastalarda etkili bir medikal tedavi günümüzde yoktur. Zayıflama başarılabilir ve sürdürülebilirse karaciğer hastalığını düzeltebilir. Altta yatan karaciğer hastalığına yönelik farmakolojik tedavi ümit vermektedir. Ancak ilaç tedavisinin faydası ve önerilen diyet yöntemlerinin etkisi konusunda hala soru işaretleri vardır. Dekompanse son evre nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bazı hastalarda karaciğer transplantasyonu terapötik bir alternatiftir. Fakat transplantasyondan sonra nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tekrar gelişebilir (64).

Non-alkolik steatohepatitin etyolojisi ve patogeneğine ilişkin bilgiler henüz tam olmadığından tedavi önlemleri bugün için bilinen patogenetik faktörlere yöneliktir. Bunlar kilo fazlalığı, tip 2 diyabetes mellitus ve hiperlipideminin yanı sıra diğer patogenetik mekanizmalar olan oksidatif stres, sitokin ekspresyonu ve apoptozdur.

Hiçbir ilacın kilo kaybından bağımsız olarak karaciğer hasarını azalttığı veya giderdiği ispatlanmamıştır. Ancak bu tür ilaçlara ihtiyaç vardır. Bugüne kadar sadece, en fazla bir yıl süren küçük pilot çalışmalar yayınlanmıştır. Gemfibrozil, E vitamini ve metforminin karaciğer testlerinin sonuçlarını düzelttiği gösterilmiştir. Ursodiol, betain, E vitamini ve troglitazon (tiyazolidine-dion) karaciğer testlerinin sonuçlarında ve histolojik bulgularda düzelme sağlamaktadır.

Bu ilaçlar, dikkatle kontrol edilmiş, yeterli istatistikî güce sahip ve klinik olarak ilişkili son noktalar içeren çalışmalarla daha iyi değerlendirilmelidir. Tedavide önceliği egzersiz ve diyet almalıdır. Kilo verme ile genellikle karaciğerde olan yağ infiltrasyonunun derecesi azalır. Kilo

verme, serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) değerleri üzerinde anlamlı iyileşme sağlar (65). Ancak hızlı kilo verilmesinden sakınılmalıdır, çünkü bunun bizzat kendisi yağlanmaya sebep olur. Haftada 1 kilogramı aşmayan kilo kaybı önerilmektedir.

İlaç tedavisi

Lipid düşürücü ajanlar

Gemfibrozil, trigliserid üretimini azaltırken VLDL klirensini artırır. Periferik yağ dokusunda lipolizi önlemekte ve böylece serbest yağ asitlerinin karaciğere akımını azaltmaktadır. 600 mg/gün 1 ay kullananlarda ALT'de anlamlı düşüşler sağlar (66). HMG CoA Redüktaz inhibitörlerinin biyopsi kontrollü çalışmalarda steatozu düzelttiği, nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisde gerileme yaparken ALT'de ise minimal düşmeye yol açtığı gösterilmiştir (67). Hatzitolios ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 28 dislipidemik NASH hastasına Atorvastatin 20 mg verilerek 24 hafta izlenmiş, LDL-kolesterol ve karaciğer enzimlerinde belirgin bir düşüklük tespit edilmiş. Atorvastatin güvenli ve tedavide etkili bulunmuş, statine bağlı hepatotoksisite görülmemiştir (68).

İnsülin duyarlılığını arttıran ajanlar

Metformin, değişik etki mekanizmaları ile glukoz kullanımını artırır, serum lipid düzeylerini düşürür. Metformin dolaşımdaki insülini azaltmakta ve kanda trigliserid ve serbest yağ asidi konsantrasyonlarını düşürmektedir. Lipid ve glukoz metabolizmasında hücre sel düzenleyici rolü olan protein kinazı aktive eden Metformin, yağ asidi oksidasyonunu artırır, lipojenik enzim salınımını azaltır ve insülin direncini iyileştirir. Metforminin hem NASH oluşturulmuş ratlarda hem de NASH'li insanlarda olumlu etkileri görülmüştür. Ratlarda yapılan çalışmada, hepatomegalide gerileme, aminotransferaz yüksekliklerinde düzelme ve TNF-alfa salınımında azalma saptanmıştır (69). İnsanlarda, transaminaz değerinde normale dönüş, insülin direncinde iyileşme ve karaciğer hacminde %20 azalma sağlanmıştır (70).

Tiyazolidinedionlar, PPAR-gamma ligandı olarak etki eden ve yağ dokuda insülin duyarlılığını arttıran ilaçlardır. PPAR-gamma'nın bugünkü bilgilerimiz ışığında inflamatuvar aktiviteyi, hücre proliferasyonunu, apoptozu ve tip I kollajen sentezini etkilediği düşünülmektedir.

PPAR-gamma steroid hormonları resptörlerinin üst ailesine mensuptur. NASH çoğunlukla insülin direnciyle birlikte olduğundan, insülin sensizitörleri diyabetik olmayan NASH hastalarında da yararlı olabilir. Ayrıca leptin ve TNF-alfa'nın ekspresyonunu inhibe ederler. Bu grupta pioglitazone ve rosiglitazone kullanımdadır. Bu ilaçlarla ilgili olumlu çalışmalar bildirilmiştir.

Rosiglitazone ile yapılan çalışmalarda ilacın insülin sensitivitesini düzelttiği, inflamatuvar kaskad ve fibrozis üzerine direkt down-regulasyon etki gösterdiği ortaya konmuştur. Rosiglitazone 4 mg 2x1 kullanılarak yapılan çalışmada 30 hastanın 22'sinde tedavi öncesi ve sonrası histolojik kesitlerinde % 45 anlamlı iyileşme saptanmış. Tedavi süresi ve tedavinin kesilmesinden 6 ay sonrasına kadar transaminazlarda düzelme sağlanırken, bundan sonra enzimler tekrar tedavi öncesi düzeylere ulaşmıştır (71).

Hepatoprotektif ajanlar

Ursodeoksikolik (UDC) asit insanda fizyolojik olarak bulunan tersiyer bir safra asididir. İmmünomodülatör, direkt sitoprotektif (karaciğer hücre membran stabilizasyonu) ve antiapoptotik etkisi vardır. NASH'de tedaviye yönelik en çok çalışma yapılan ilaçtır. Çalışmaların sonu benzerdir. Ursodeoksikolik asit kolesterol safra taşları ve NASH bulunan 24 hastaya günde 13–15 mg/kg dozunda verilmiştir. On iki aylık tedavi sırasında ALT % 40 ve GGT % 30 azalmıştır. Bu süre içinde karaciğer yağ miktarı anlamlı ölçüde azalırken UDC'nin inflamasyon ve fibrogenez üzerine bir etkisi olmamıştır. Hastaların vücut ağırlığı tedavi süresince sabit kalmıştır. Transaminaz düzeyleri ve steatozda anlamlı iyileşmeler sağlar, fakat histopatoloji üzerine olan etkisi farklı bulunmuştur (72).

Demir NASH patogenezinde oksidatif stres ve hepatik fibrozis üzerine rol oynar. Diğer taraftan bu hastalarda hiperferritinemi ve hafif demir yüklenmesi sıklıkla bulunur. Bu açıdan demirin azaltılması teorik olarak işe

yarayabilir. Yapılan çalışmalarda flebotomi ile demirin azaltılmasının, NAYKH'da da olumlu sonuçlara yol açtığı bulunmuştur(73).

Antioksidan tedavi

Oksidatif stres NASH patogenezindeki en önemli faktörlerden biridir. Serbest radikaller hücre metabolizmasındaki birçok reaksiyonu etkileyerek lipid peroksidasyonuna, sitokinlerin ekspresyonuna, histolojik inflamasyona ve neticede fibrojenze ve apoptoz veya nekrozla hücre ölümüne yol açmaktadırlar. NASH patogenezinde P450E1 gibi enzim aktivasyonu, karaciğer dokusunda birikimi, serbest radikallere bağlı hepatoselüler hasarın gösterilmiş olması tedavide antioksidanların kullanılabilceği fikrini doğurmuştur. E vitamini önemli bir endojen antioksidan olup, oksidatif stresi azaltabilir. E vitamini serbest radikal yakalayıcısı olma özelliğiyle ve kaspaz 8 ekspresyonunu inhibe ederek antiapoptotik etki gösterir. Yapılan çalışmada transaminazlarda düzelme sağlamış olup USG ile yağlanmada gerileme sağlamamıştır (74). N-asetilsistein glutatyonun bir prodrogudur. Glutatyon radikal yakalayıcısı olarak serbest radikalleri indirgeyerek inflamasyon kaskadına müdahale eder. Karaciğerde glutatyon düzeylerini arttırır, organı oksidatif stresten korur. Biyopsi kontrollü bir çalışmada (1000 mg/gün, 3 ay süreyle) hastalarda, enzimatik ve histolojik düzelme sağladığı bildirilmiştir (75). Güçlü antioksidatif etkili lipid üşürücü Probokulün de küçük bir çalışmada Hintli NASH hastalarının transaminazları üzerinde olumlu etkisi olmuştur.

Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonlarının % 1 kadarı NASH ve portal hipertansiyon, asit, ensefalopati ve hepatorenal sendrom gibi komplikasyonlar gelişen yağlı karaciğer için yapılmaktadır. Küçük gözlem alışmaları, NASH bir jejunoileal bypass zemininde geliştiği takdirde, sekiz transplanttan üçünde allo-graftta nüks ettiğini göstermiştir. Altı hastadan beşinde transplantasyondan 4 ay sonra yağlı karaciğer oluşmuştur. Başka bir yayında beş hastadan ikisinde transplantasyondan 4–6 hafta sonra

steatohepatit olduğu ve hastaların birine yeniden transplantasyon uygulandığı ama bu retransplantasyondan 3 hafta sonra ikinci defa nüks meydana geldiği bildirilmiştir (76). Hastaların yarısında transplantasyondan yaklaşık 4 ay sonra bir NASH nüksü geliştiği göz önüne alınmalıdır. Bu gözlemler NASH'de karaciğer transplantasyonun yararlı olmayacağını düşündürmektedir.

Diğer tedaviler

Metronidazol, amino asitler ve glukagon ile olumlu tedavi sonuçları bildirilmiştir. Çok az olan hasta sayılarından ötürü veriler yoruma elverişli değildir. NASH'de flebotomi tedavisi önerilmesinin nedenleri; NASH'de hepatic demir ve serolojik demir belirteçlerinde bir artış gözlemlenmesi, demirin açıkça fibrozun derecesiyle korelasyon göstermesi, kronik hepatit C'de demir birikiminin tedavi sonuçlarını kötüleştirmesidir. Ayrıca flebotomiler hemokromatoza bağlı karaciğer hastalığının progresyonunu geciktirir. Fazla kilolu 8 NASH hastasında flebotomi sonrasında olumlu sonuç bildirilmiştir. Bu tedavi transaminazlarda düzelme sağlamıştır (77).

Tablo 7. Non-alkolik steatohepatitte etyoloji ve patogeneze göre tedavi seçenekleri:

Fazla kilo	<ul style="list-style-type: none">• Kilo verme• Diyet• Bedensel aktivite
Tip 2 Diyabet	<ul style="list-style-type: none">• Antidiabetikler• İnsülin sensitizörleri
Hiperlipidemi	<ul style="list-style-type: none">• Lipid düşürücüler
Serbest radikaller	<ul style="list-style-type: none">• Radikal yakalayıcı maddeler• Antioksidanlar (Örn: Alfa –tokoferol)
Sitokin modülasyonu	<ul style="list-style-type: none">• Alfa –tokoferol (Vit E)
Apoptoz	<ul style="list-style-type: none">• Ursodeoksikolik asit
Karaciğer demiri	<ul style="list-style-type: none">• Kan alma

GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji polikliniğine 2008 tarihinde başvuran ve ultrasonografi ile karaciğer yağlanması saptanan hastalar çalışma kapsamına alındı. Tüm vakalar nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konmadan önce diğer olası karaciğer hastalıklarını dışlamak amacıyla klinik ve laboratuvar yönünden değerlendirildi.

Alkol alımını dışlamak için kadınlarda günde 20 gram, erkeklerde 30 gram üzerindeki dozlar alkol alımı olarak kabul edildi. Otoimmün hepatitleri dışlamak için AMA (anti-mitokondriyal antikor), ASMA (anti smooth muscle antikor), ANA (antinükleer antikor), anti LKM (anti liver/kidney antikor) bakıldı. Viral hepatitleri ekarte etmek için hepatit B (HbsAg, antiHBs, antiHBc IgM) ve hepatit C (anti HCV) serolojisi incelendi. Siroz; hipoalbuminemi, protrombin zamanı uzaması, hiperbilirubinemi gibi laboratuvar bulgularının olmamasıyla, asit ve portal hipertansiyonun diğer bulgularının bulunmamasıyla dışlandı.

Tüm hastaların ağırlık (kg) / boy² (m²) formülü ile vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. VKİ 18,5–24,9 kg/m² (normal), 25–29,9 kg/m² (fazla kilolu), 30–39,5 kg/m² (obez) ve >40 kg/m² (aşırı obez) olarak değerlendirildi.

Hastaların açlık kan şekeri, açlık insülin, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, VLDL, insülin, AST, ALT, GGT, ALP, total protein, albumin, globulin, total bilirubin, indirek bilirubin, direk bilirubin düzeyleri incelendi.

Hastaların insülin direnci HOMA-IR (homeostasis model assessment of insülin resistance) metodu (açlık insülin $\mu\text{U/ml}$ x açlık glikoz mmol/L / 22,5) ile hesaplandı. HOMA-IR değeri >2,5 üstündeki değerler insülin dirençli vakalar olarak değerlendirildi.

Ultrasonografik incelemelerde yağlanma düzeyi Grade I, Grade II, Grade III olarak ifade edildi.

Grade I (Hafif derecedeki vakalar): Hepatik ekojenitede minimal diffuz bir artış vardır. İntrahepatik damar sınırları ve diyafragma net bir şekilde izlenir. İntrahepatik damarların ve diyafragmanın görünümü hafif derecede bozulmuştur.

Grade II (Orta derecedeki vakalar): Hepatik ekojenitede orta derecede diffuz bir artış vardır. İntrahepatik damarların ve diyafragmanın görünümü hafif derecede bozulmuştur.

Grade III (Şiddetli derecedeki vakalar): Hepatik ekojenite belirgin derecede artmıştır. Karaciğer sağ lob posterior segmenti, intrahepatik damarlar ve diyafragma ya hiç görülmez ya da net olamayan bir şekilde görülebilir.

Tablo 8. Hastaların çalışmadan dışlama kriterleri:

• Alkol alımı 2 yıl süresince 20 gr/günü geçen hastalar
• Viral, metabolik ve otoimmün hepatiti olan hastalar
• Diyabetes mellitus tanısı olanlar
• Son 6 ayda istenilen ya da istemsiz hızlı kilo verenler (ayda 5 kg'dan daha fazla)
• İnflamatuvar barsak hastalığı veya benzer ciddi sistemik ve malign hastalığı olanlar
• Glukokortikoid, östrojen, amiodaron, tamoksifen, aspirin, metotreksat, diltiazem ve nifedipini sürekli kullananlar
• Jejuno-ileal bypass, aşırı ince barsak rezeksiyonu ve gastropleksi operasyonu geçirenler

Sonuçların değerlendirilmesinde SPSS 13.0 bilgisayar programı kullanıldı. Tüm değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Tüm sayısal veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde Pearson Korelasyon Testi, İndependet Sample T Testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 112 hasta alındı. Çalışmaya alınan 112 hastanın 54'ü (% 48,2) erkek, 58'i (%51,8) kadındı. Tüm hastaların ortalama yaşı 43,8±11,39 idi. Çalışmaya alınan erkeklerin yaş ortalaması 41,85±11,39 kadınların yaş ortalaması 45,45±11,39 olarak hesaplandı.

Hepatosteatozlu hasta sayısı 60 (% 53), steatohepatitli hasta sayısı 52 (% 47) idi. Hepatosteatozlu hastaların yaş ortalaması 46,28±11,55 steatohepatitli hastaların yaş ortalaması 41±10,6 olarak tespit edildi. Hepatosteatozlu hastaların % 68'i kadın, % 32'si erkekti. Steatohepatitli hastaların % 67'si erkek, % 33'ü kadındı.

Hepatosteatozlu erkek hastaların yaş ortalaması 44±12,7 (en düşük yaş 25, en yüksek yaş 68), kadınların yaş ortalaması 47,34±10,98 (en düşük yaş 22, en yüksek yaş 73) olarak tespit edildi. Steatohepatitli erkek hastaların yaş ortalaması 39,7±10,1(en düşük yaş 20, en yüksek yaş 58), kadınların yaş ortalaması 43,6±11,5(en düşük yaş 23, en yüksek yaş 61) olarak hesaplandı.

Tüm hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 31,4±6,38 kg/m², en düşük 21,8±6,38 kg/m² en yüksek 53,8±6,38 kg/m² olarak hesaplandı. Hepatosteatozlu hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 32,4±6,4 kg/m², steatohepatitli hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 30,2±6,21 kg/m² olarak hesaplandı.

Hepatosteatozlu erkek hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 28,41±2,74 kg/m², kadınların ortalaması 34,28±6,77 kg/m² olarak

hesaplandı. Stetatohepatitli erkek hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $29,57 \pm 5,82$ kg/m², kadınların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $31,67 \pm 6,92$ kg/m² olarak hesaplandı.

Tüm hastaların (n=112) ortalama açlık kan şekeri $104,3 \pm 25,18$ mg/dl, total kolesterol düzeyi $208,8 \pm 36,5$ mg/dl, trigliserid düzeyi $200,4 \pm 102,5$ mg/dl, LDL $125,3 \pm 33,5$ mg/dl, HDL $43,13 \pm 9,56$ mg/dl, VLDL $38,88 \pm 18,6$ mg/dl, insülin düzeyi $11,56 \pm 7,32$ IU/mL, AST $34,2 \pm 21,6$ U/L, ALT $54,3 \pm 40,1$ U/L, ALP $81,2 \pm 27,7$ U/L, GGT $49,11 \pm 39,05$ U/L, total bilirubin $0,66 \pm 0,45$ mg/dl, indirek bilirubin $0,36 \pm 0,24$ mg/dl, direk bilirubin $0,25 \pm 0,11$ mg/dl, total protein $7,4 \pm 0,44$ mg/dl, albumin $5,07 \pm 0,43$ mg/dl, globulin $2,40 \pm 0,31$ mg/dl, boy $1,65 \pm 0,09$ metre, ağırlık $85,79 \pm 14,49$ kilogram (kg), HOMA-IR $3,11 \pm 2,5$ olarak tesbit edildi.

Çalışmaya alınan 112 hepatosteatoz hastası ultrasonografik olarak sınıflandırıldığında hastaların 30'unda (% 26,7) Grade I, 63'ünde (% 56) Grade II, 19'unda (% 17,3) Grade III hepatostetaoz saptandı. Yaş ortalamaları Grade I hepatosteatozu olanlarda $43,6 \pm 0,5$ Grade II hepatosteatozu olanlarda $44,2 \pm 0,49$ Grade III hepatosteatozu olanlarda $42,8 \pm 0,5$ olarak tesbit edildi.

Grade I hepatostatozu olan hastaların ortalama açlık kan şekeri $93,23 \pm 10,9$ mg/dl, total kolesterol düzeyi $204,3 \pm 31,8$ mg/dl, trigliserid düzeyi $173,6 \pm 86,6$ mg/dl, LDL $126,7 \pm 27,3$ mg/dl, HDL $43,9 \pm 11,2$ mg/dl, HOMA-IR $2,09 \pm 1,15$ olarak bulundu.

Grade II hepatostatozu olan hastaların ortalama açlık kan şekeri $104,3 \pm 23$ mg/dl, total kolesterol düzeyi $208,0 \pm 38,9$ mg/dl, trigliserid düzeyi $203,7 \pm 102,4$ mg/dl, LDL $123,1 \pm 35,7$ mg/dl, HDL $43,0 \pm 8,2$ mg/dl, HOMA-IR $3,10 \pm 2,15$ olarak bulundu.

Grade III hepatostatozu olan hastaların ortalama açlık kan şekeri $122,0 \pm 35,1$ mg/dl, total kolesterol düzeyi $218,8 \pm 35$ mg/dl, trigliserid düzeyi $231,5 \pm 119,8$ mg/dl, LDL $130,8 \pm 35,7$ mg/dl, HDL $42,1 \pm 11,1$ mg/dl, HOMA-IR $4,74 \pm 3,98$ olarak bulundu.

Çalışmadaki diğer hastaların tüm ortalama laboratuvar değerleri tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9.Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama laboratuvar değerleri ve referans aralıkları:

Değişken	Ortalama değer	Referans aralığı
Yaş (yıl)	43,8	-
Cinsiyet (n; K/E)	n=112; 58/54	-
Boy (cm)	165	-
Ağırlık (kilogram)	85,7	-
Trigliserid	200,4 mg/dl	0–150 mg/dl
Total Kolesterol	208,8 mg/dl	0–200 mg/dl
LDL	125,3 mg/dl	0–100 mg/dl
HDL	43,1 mg/dl	50–90 mg/dl
VLDL	38,8 mg/dl	10–130 mg/dl
AST	34,2 U/L	5–34 U/L
ALT	54,3 U/L	0–55 U/L
ALP	81,2 U/L	30–120 U/L
GGT	49,1 U/L	9–36 U/L
Total Bilirubin	0,66 mg/dl	0,2–1,2 mg/dl
İndirek Bilirubin	0,36 mg/dl	0,2–0,7 mg/dl
Direkt Bilirubin	0,25 mg/dl	0–0,5 mg/dl
Total Protein	7,49 g/dl	6–8,3 g/dl
Albumin	5,1 g/dl	3–4,5 g/dl
Globulin	2,4 g/dl	2–4 g/dl
AKŞ	104,3 mg/dl	70–105 mg/dl
VKİ	31,4 kg/m ²	-
HOMA-IR	3,1	<2,5

Tablo 10. Hepatosteatoz derecesine göre hastaların ortalama laboratuvar değerleri:

Değişkenler	Grade I Hepatosteatoz	Grade II Hepatosteatoz	Grade III Hepatosteatoz
	<u>Ortalama±SD</u>	<u>Ortalama±SD</u>	<u>Ortalama±SD</u>
Yaş (yıl)	43,6 ±14,4	44,2±10,4	42,8±9,2
Cinsiyet (n, K/E)	18/12	36/17	2/16
Trigliserid (mg/dl)	173,6±86,6	203,7±102,4	231,5±119,8
T. kolesterol(mg/dl)	204,3±31,8	208,0±38,9	218,8±35
LDL(mg/dl)	126,7±27,3	123,1±35,7	130,8±35,7
HDL (mg/dl)	43,9±11,2	43,0±8,2	42,1±11,1
VLDL (mg/dl)	33,8±15,8	39,5±19,1	44,6±2
AST(U/L)	23,0±8,7	35,5±20,5	47,6±30,2
ALT (U/L)	34,9±21,6	56,0±37,9	79,6±53,
ALP(U/L)	75,8±28,7	83,7±29,7	81,4±17,3
GGT(U/L)	34,7±19,3	51,0±43,3	67,8±44,4
T. Bilirubin(mg/dl)	0,59±0,28	0,70±0,5	0,60±0,22
İ. Bilirubin (mg/dl)	0,35±0,23	0,37±0,27	0,37±0,16
D. Bilirubin(mg/dl)	0,24±0,09	0,27±0,13	0,22±0,07
T. protein(mg/dl)	7,34±0,53	7,54±0,38	7,64±0,37
Albumin(mg/dl)	4,87±0,59	5,16±0,32	5,15±0,24
Globulin(mg/dl)	2,36± 0,28	2,40 ±0,31	2,46±0,38
AKŞ (mg/dl)	93,23±10,9	104,3±23,7	122,0±35,1
HOMA-IR	2,09 ±1,15	3,10±2,15	4,74±3,98
VKİ (kg/m ²)	28,8± 4,2	32,3 ±6,8	31,4±6,4

Bu 112 hastanın 63'ünde VKİ>30 kg/m² üzerinde tespit edildi. Obez hastalar da kendi aralarında sınıflandırıldığında 42 hasta (% 66,6) obez (VKİ 30–39,9 kg/m²), 11 hasta (% 17,4) morbid obez (VKİ>40 kg/m²) olarak tesbit edildi. Tüm hastaların (112) 50'si (% 44,6) fazla kilolu (VKİ 25–29,9

kg/m²) olarak tesbit edildi. Hastaların 9'u (% 8) normal kiloya sahip hastalardı (VKİ 18,5–24,9 kg/m²).

Tablo 11. Tüm hastaların vücut kitle indeksine göre sınıflaması:

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Normal kilo (VKİ 18,5–24,9 kg/m ²).	9	8
Fazla kilolu (VKİ 25–29,9 kg/m ²)	50	44,6
Obez (VKİ 30–39,9 kg/m ²)	42	66,6
Morbid obez (VKİ >40 kg/m ²)	11	17,4

Hepatosteatozu (basit karaciğer yağlanması) olan hastaların ortalama açlık kan şekeri 102,5±23,6 mg/dl, total kolesterol düzeyi 230,3±34,5 mg/dl, trigliserid düzeyi 230,3±34,5 mg/dl, LDL 124,2±28,1 mg/dl, HDL 43±8,8 mg/dl, HOMA-IR 2,85 ±1,90, VLDL 37,5±19,8 mg/dl, AST 20,5±6,5 U/L, ALT 26,6±12,5 U/L, ALP 74±27,6 U/L, GGT 32,8±24,2 U/L olarak tesbit edildi.

Steatohepatiti (NASH) olan hastaların ortalama açlık kan şekeri 102,5±23,6 mg/dl, total kolesterol düzeyi 215,1±38,5 mg/dl, trigliserid düzeyi 213,5±104,1 mg/dl, LDL 126,7±39 mg/dl, HDL 43,2±10,3 mg/dl, HOMA-IR 3,39±3,04, VLDL 40,4±17,2 mg/dl, AST 50±22,3 U/L, ALT 86,3±37 U/L, ALP 89,5±25,7 U/L, GGT 67,8±44,4 U/L olarak tesbit edildi.

Hepatosteatozu (basit karaciğer yağlanması) ve steatohepatiti olan hastaların diğer ortalama laboratuvar değerleriyle birlikte standart sapmaları tablo 11'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan karaciğer yağlanması olan 112 hasta etiyolojik açıdan incelendiğinde:

Hastaların 53'ünde (% 47,3) obezite, 97'sinde (% 86,6) hiperlipidemi, 47'sinde (% 42) insülin direnci, 16'sında (% 14,2) hiperlipidemi ile birlikte insülin direnci, 27'sinde (% 24,1) hiperlipidemi ile birlikte obezite, 35'inde (% 9,8) obezite ile birlikte insülin direnci, 11 hastada (% 9,8) yeni tanı konulan Tip 2 diyabetes mellitus tesbit edildi.

Hepatosteatozu olan tüm hastalarda (n=60) risk faktörü tespit edilemeyen hasta sayısı 7 (% 6,2) olarak tesbit edildi. Yine çalışmaya alınan bir steatohepatitli hastaya karaciğer iğne biopsisi yapıldı ve biopsi sonucu steatohepatite sekonder siroz olarak rapor edildi. Yapılan tetkiklerde bozulmuş açlık glukozu olan hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. OGTT sonucunda 112 hastanın 11'inde (% 9,8) yeni tanı tip 2 diyabetes mellitus tesbit edildi.

Tablo 12. Hepatosteatoz ve steatohepatiti olan hastaların sosyodemografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması:

Değişkenler	Hepatosteatozu olanlar (n =60)		Steatohepatitit olanlar (n=52)		P değeri
	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	Aralık	
Yaş (yıl)	46,2 ±11,5	22-73	41,0 ±10,6	20-61	<0,01
Cinsiyet (n, K/E)	41/19		7/35		<0,01
Tiglisericid	189,0±100,7	28-504	213,5±104,1	67-504	0,2
T. kolesterol	230,3±34,5	97-291	215,1±38	128-291	0,08
LDL	124,2±28,1	11-185	126,7±39,0	11-184	0,69
HDL	43,0±8,8	26-80	43,2±10,3	28-80	0,9
VLDL	37,5±19,8	5-s95	40,4±17,2	13-95	0,4
AST	20,5±6,5	10-135	50,0±22,3	17-135	<0,01
ALT	26,6±12,5	9-266	86,3±37,0	50-266	<0,01
ALP	74,0±27,6	16-167	89,5±25,7	48-165	<0,01
GGT	32,8±24,2	1-281	67,8±44,4	30-281	<0,01
T. Bilirubin	0,54±0,22	0,2-4	0,79±0,60	0,3-4	<0,01
İ. Bilirubin	0,31±0,17	0,1-1,5	0,42±0,29	0,1-1,5	0,02
D. Bilirubin	0,23±0,11	0,1-0,6	0,28±0,11	0,1-0,6	0,02
T. protein	7,46±0,49	5-8,4	7,54±0,36	7-8,3	0,38
Albumin	4,98±0,49	2,6-6,1	5,19±0,29	4,7-6,1	0,01
Globulin	2,43± 0,29	1,7-3,1	2,36 ±0,34	1,7-3,1	0,31
AKŞ	102,5±23,6	62-219	106,4±26,9	72-219	0,4
HOMA-IR	2,85 ±1,90	0,3-15	3,39 ±3,04	0,3-15,7	0,25
VKİ	32,4± 6,4	21-53	30,2 ±6,2	22-53,8	0,07

Çalışmaya alınan hastaların etiyolojik faktörlerine göre dağılım oranları tablo 12' de verilmiştir.

Tablo 13.Çalışmaya alınan tüm hastaların etiyolojik dağılımı:

Risk faktörü	Vaka sayısı	Yüzde (%)
Obezite	53	47,3
Hiperlipidemi	97	86,6
İnsülin direnci	47	42
Hiperlipidemi+İnsülin direnci	16	14,2
Hiperlipidemi+Obezite	27	24,1
İnsülin direnci+Obezite	35	31,2
Hiperlipidemi+İnsülin direnci+Obezite	30	26,7
Yeni tanı tip 2 diyabetes mellitus	11	9,8
Risk faktörü tespit edilmeyen hastalar	7	6,2

Çalışmaya alınan hastalar basit karaciğer yağlanması ve steatohepatit olarak ayrılıp etiyolojik açıdan değerlendirildi. Basit karaciğer yağlanması (hepatosteatoz) olan hasta sayısı 60 olarak tespit edildi. Bu hastaların 32'sinde (% 53,6) obezite, 53'ünde (% 88,3) hiperlipidemi, 24'ünde (% 40) insülin direnci, 20'sinde (% 33,3) hiperlipidemi ile birlikte insülin direnci, 30'unda (% 50) hiperlipidemi ile birlikte obezite, 22'sinde (% 36,6) insülin direnci ile birlikte obezite, 18'inde (% 30) hiperlipidemi, insülin direnci ve obezite birlikteliği vardı.

Çalışmaya alınan 112 hastanın 58'i nonobez ($VKİ < 30$ kg/m²), 54'ü obez ($VKİ > 30$ kg/m²) hastaydı. Nonobez hastaların ortalama HOMA-IR değeri $1,3 \pm 0,46$ obez hastaların ortalama HOMA-IR değeri $1,62 \pm 0,48$ olarak hesaplandı. Obes ve nonobes hastaların sayısı ve ortalama HOMA-IR değeri tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 14. Obez ve nonobez hastaların sayısı ve ortalama HOMA-IR değeri:

	Hasta sayısı	Ortalama HOMA-IR değeri	P değeri
Obez hastalar (VKİ<30 kg/m ²)	54	1,62±0,48	0,001
Nonobez hastalar (VKİ>30 kg/m ²)	58	1,3±0,46	0,001

Hepatosteatozu (basit karaciğer yağlanması) olan 60 hastanın 18'inin (% 30) etyolojisinde sadece hiperlipidemi tespit edildi. Etyolojisinde sadece insülin direnci tespit edilen hasta sayısı 1 (% 1,6), yeni tanı almış tip 2 diyabetes mellitusu olanlar 4 (% 6,6) ve etyolojisinde risk faktörü tespit edilemeyen hasta sayısı 4 (% 6,6) olarak tespit edildi.

Bu 112 hastada stetatohepatiti olanlar (n=52) etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde; Steatohepatiti olan hastaların 20'sinde (% 38,4) obezite, 47'sinde (% 90,3) hiperlipidemi, 24'ünde (% 46,1) insülin direnci, 19'unda (% 36,5) hiperlipidemi ile birlikte insülin direnci, 19'unda (% 36,5) hiperlipidemi ile birlikte obezite, 13'ünde (% 25) insülin direnci ile birlikte obezite, 12'sinde (% 23) hiperlipidemi, insülin direnci ve obezite birlikteliği vardı.

Stetaohepatiti olan toplam 60 hastanın 16'sının (% 30,7) etyolojisinde sadece hiperlipidemi tespit edildi. Etyolojisinde sadece insülin direnci tespit edilen stetatohepatitli hasta sayısı 2 (% 1,9), yeni tanı almış tip 2 diyabetes mellitusu olanların sayısı 7 (% 13,4) ve etyolojisinde risk faktörü tespit edilemeyen stetatohepatitli hasta sayısı 3 (%5,7) olarak tespit edildi.

Çalışmaya alınan hepatosteatoz ve steatohepatiti olan hastalarının etiyolojik faktörlerine göre dağılım oranları tablo 13' de verilmiştir.

Tablo 15. Hepatosteatoz ve steatohepatiti olan hastalarının etiyolojik dağılımı:

Risk faktörü	Hepatosteatozu olanlar		Steatohepatiti olanlar	
	Vaka sayısı (n =60)	Yüzde (%)	Vaka sayısı (n=52)	Yüzde (%)
Obezite	32	53,6	20	38,4
Hiperlipidemi	53	88,3	47	90,3
İnsülin direnci	24	40	24	46,1
Hiperlipidemi+İnsülin direnci	20	33,3	19	36,5
Hiperlipidemi+Obezite	30	50	19	36,5
İnsülin direnci+Obezite	22	36,6	13	25
Hiperlipidemi+İnsülin direnci+Obezite	18	30	12	23
Sadece hiperlipidemisi olan hastalar	18	30	16	30,7
Sadece obezitesi olan hastalar	0	0	0	0
Sadece insülin direnci olan hastalar	1	1,6	2	1,9
Yeni tanı tip 2 diyabetes mellitus	4	6,6	7	13,4
Risk faktörü tespit edilemeyen hastalar	4	6,6	3	5,7

TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer yağlanması, karaciğerde yağ miktarının özellikle trigliseridlerin, karaciğer ağırlığının % 5 'inden fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5'ten fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır (6). Nonalkolik karaciğer yağlanmasının doğal seyri değişkenlik göstermektedir. Uzun yıllar takip edilen ve histolojik progresyon göstermeyen hastalarda iyi bir klinik gidiş vardır. Bunun aksine histolojik progresyon gösterenlerde prognoz kötüdür (78). İncelenen toplum ve çalışmalara dahil edilen hastaların özelliklerine göre değişik serilerde prevalans % 6–40 arasında bildirilmiştir. Ultrasonografi (US) ya da Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile yapılan tarama çalışmalarında bu prevalans % 16–23, kaza sonucu ölenlerin postmortem karaciğer biyopsilerinde steatoza rastlama sıklığı %20, NASH sıklığı % 3'tür.

Obez, hiperlipidemik, diyabetes mellituslu veya bozulmuş glukoz tolerans testi pozitif olanlar ile 45 yaş üzerindeki ve hızlı kilo verenler NAYKH gelişmesi için yüksek riskli bireylerdir (12). İnsülin direnci nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının ve nonalkolik steatohepatitin gelişimi için bir risk faktörüdür. Fazla kiloluların yaklaşık % 80'inde yağlı karaciğer vardır ve Tip 2 diyabetlilerin % 75'inde, lipid metabolizması bozukluğu olanların % 50'sinde ve NASH hastalarının % 33'ünde tedavi gerektiren bir koroner kalp hastalığı vardır. NASH temelde benign bir hastalık olarak bilinmesine rağmen son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilir. NASH'li hastaların yaklaşık olarak

yarısında karaciğer fibrozisi, % 15'inde siroz gelişmekte % 3'ü karaciğer yetmezliğine veya karaciğer transplantasyonuna gitmektedir (79).

Biz bu çalışmamızda bölgemizdeki nonalkolik karaciğer yağlanması olan vakalarda etiyolojik faktörleri araştırdık.

Çalışmadaki 112 hastanın 54'ü (% 48,2) erkek, 58'i (% 51,8) kadındı. Kadın ve erkek oranı arasındaki fark anlamlı değildi. Çalışmadaki erkeklerin yaş ortalaması 41,85±11,39, kadınların yaş ortalaması 45,45±11,39 olarak hesaplandı. Kadın ve erkek yaş ortalaması arasında anlamlı fark bulunmadı. Hepatosteatozlu hastaların % 68'i kadın, % 32'si erkekti. Steatohepatitli hastaların % 67'si erkek, % 33'ü kadındı. Hepatosteatoz kadınlarda daha sık görülürken, steatohepatit erkeklerde daha sık görülmektedir.

Önceki tahminlerin aksine, 1990'lardan sonraki çalışmalar NAYKH'in erkeklerde en az kadınlar kadar yaygın görüldüğünü göstermiştir (79).

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada ortalama yaş 46 bulunmuştur (80). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında yapılan bir çalışmada ise ortalama yaş 46,5 olarak tespit edilmiş (81).

Sonuçlarımız literatürle uyumluydu.

Non-alkolik yağlı karaciğer, literatürde kadın popülasyonunda daha sık görülmektedir. Kadın oranı Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 65 (82), Powell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %83 (83), Angulo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 63 (84), Teli ve arkadaşların yaptığı çalışmada %45 (85) bulunmuştur.

Bulgularımıza göre, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı kadınlarda sık görülmesine rağmen, steatohepatite erkeklerde daha sık rastlanmaktadır.

Obez, hiperlipidemik, DM'li veya bozulmuş glukoz tolerans testi olanlar ile 45 yaş üzerindeki ve hızlı kilo verenler NAYKH gelişmesi için yüksek riskli grup olarak değerlendirilmektedir. Beden kitle indeksi (VKİ)>30 kg/m² olanlarda NAYKH sıklığı % 60–95, tip 2 diyabetiklerde % 28–55 ve hiperlipidemisi olanlarda % 20–92 olarak bildirilmiştir (13).

Bizim çalışmada tüm nonalkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda obezite (VKİ>30 kg/m²) sıklığı % 47,3 bulundu. Bu obez hastaların da %

76,3'ünde VKİ 30–39,9 kg/m², % 33,7' sinde VKİ>40 kg/m² (morbid obez) olarak bulundu. Yağlı karaciğer ve obezite arasındaki birliktelik iyi bilinmektedir, hatta yağlı karaciğer için obezitenin alkolden daha büyük bir risk oluşturduğuna dair veriler mevcuttur (86).

Literatürde obezite sıklığı Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 90 (82), Angulo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 60 (84) , Teli ve arkadaşların yaptığı çalışmada %30 (85) bulunmuştur.

Bulgularımız literatürdeki bilgiler ile uyumluydu.

Hiperlipidemi non-alkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda çok sık görülebilen bir anormalliktir. Bizim çalışmamızda 112 hastanın 97'sinde (%86,6) hiperlipidemi tespit edildi. Etyolojisinde sadece hiperlipidemi tespit edilen hasta sayısı 34 (% 30,3) olarak saptandı.

Literatürde Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 67 (82), Matteoni ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada % 92 (87), Diehl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 20 (88), Angulo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 27 (84), Powell ve arkadaşların yaptığı çalışmada % 81 (83) bulunmuştur.

Sonuçlarımız literatürdeki bilgilerle uyumluydu.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada NAYKH–insülin rezistansı ilişkisi gösterilmiştir. Wilner ve arkadaşları NAYKH'lı 90 hastayı incelediklerinde % 85'inde insülin rezistansı bulmuşlardır (89). Aynı zamanda Chitturi ve arkadaşları da insülin rezistans sendromlu birçok hastada NAYKH tespit etmişlerdir (90). Ülkemizde Sargın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bilinen diyabeti olmayan NAYKH vakalarında, NAYKH–insülin rezistansı ilişkisi gösterilmiş ve vakaların % 43'ünde OGTT ile bozulmuş glukoz toleransı saptamışlardır. Seppala ve arkadaşları normal glukoz toleranslı NAYKH'lı hastalarda insülin düzeylerini yüksek bulmuşlardır (91). Venturi ve arkadaşları da normal glukoz toleranslı NAYKH'lı 86 obez hastayı BKİ, insülin ve HOMA değerlerine göre incelemiş; HOMA ve BKİ arasında pozitif bir korelasyon saptamış, insülin düzeyleri (p=0,007) ve HOMA-IR (p=0,02) anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (92). Bizim çalışmamızda bilinen diyabeti olmayan toplam 112 hastanın 47'sinde (% 41,6) insülin direnci (HOMA

IR>2,5) vardı. Basit karaciğer yağlanması olan hastalarda bu oran % 40 iken, steatohepatiti olanlarda insülin direnci olanların oranı % 46 idi. Steatohepatiti olan hasta grubunda insülin direnci oranı biraz daha fazlaydı. Bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0,01$).

Çalışmadaki tüm hepatosteatozlu hastalar ultrasonografik olarak tespit edilen gradelerine göre sınıflandırıldığında; grade I hepatosteatozu olanlarda HOMA-IR değeri $2,08\pm 4,18$, grade II hepatosteatozu olanlarda $3,10\pm 2,15$, grade III hepatosteatozu olanlarda $4,74\pm 2,50$ olarak bulundu. Hepatosteatozun derecesi arttıkça insülin direnci (HOMA-IR) düzeyi de artmış olarak tespit edildi.

Çalışmamızda obez ve nonobez hastalar ile insülin direnci (HOMA-IR) arasında anlamlı istatistiksel korelasyon vardı ($p<0,01$). Korelasyon katsayısı 0,4 olarak hesaplandı.

Bugünkü bilgiler ışığı altında NAYKH'nın, siroza ilerleme potansiyeli olan ve karaciğerle ilişkili zararlarından dolayı morbidite ve mortalitesi sık görülen bir kronik karaciğer hastalığı olduğu kabul edilmektedir. Özellikle son yıllarda bu konu ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır ve her geçen gün literatüre yeni görüşler eklenmektedir (93).

Bizim çalışmamızda karaciğer enzim değerleri yüksek olan sadece bir hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve biyopsi sonucu hepatosteatite sekonder siroz olarak rapor edilmiştir. Sirozlu hastaların oran olarak az sayıda olması biyopsi için az hasta seçilmesine bağlandı.

Tip 2 diyabetiklerde NAYKH görülme oranı %28-55'dir (13). Bizim yaptığımız çalışmada diyabeti olanlar dışlanma kriterleri içinde kabul edildi. NAYKH olan, bozulmuş açlık veya tokluk şekeri tespit edilen hastalara OGTT yapıldı. Bu 112 hastanın 11'inde (% 9,8) yeni tanı diyabetes mellitus teşhis edildi.

Türkiye'de TURDEP çalışması verilerine göre 40–60 yaş grubunda yeni tip 2 DM ve bozuk OGTT görülme oranı yaklaşık % 15'tir (80). Oh ve arkadaşları NAYKH olan 3091 hastanın % 44,1'inde AKŞ>100 olarak saptamıştır (94). Fan ve arkadaşları 3125 hastalık prevalans çalışmalarında,

661 hastada karaciğer yağlanması, % 42,3'ünde bozuk OGTT saptamışlardır (95).

Bizim çalışmamızda NAYKH'larında yaklaşık % 10 gibi yeni tanı diyabet olması, risk faktörü tespit edilen veya aile öyküsü olan hastalara mutlaka OGTT yapılması gerekliliğini kuvvetle desteklemektedir. Glukoz tolerans bozukluğu olan hastaların aşikar diyabete progresyon gösterme ihtimali de göz önünde bulundurularak, NAYKH'nın diyabet açısından bir belirteç olduğunu düşünebiliriz.

Literatürde nonalkolik karaciğer hastalığı vakalarında laboratuvar bulguları arasında ALT yüksekliği baskındır ve en sık beklenen anormallik AST-ALT seviyelerinin 2–3 kat artmasıdır. Nonalkolik steatohepatit olgularında genelde AST/ALT<1 oranı vardır. ALP ve GGT düzeyleri, literatürde % 50 olguda normal değerlerin 2–3 katı artabilmektedir (88).

Bizim çalışmamızda tüm hepatosteatozlu hastalar (n=112) basit karaciğer yağlanması ve steatohepatit şeklinde ayırım yapılmaksızın değerlendirildiğinde hastaların ortalama AST değeri 34,2±21,6 U/L, ALT değeri 54,3±40,1 U/L, ALP değeri 81,2±27,7 U/L, GGT değeri 49,11±39,05 U/L olarak hesaplanmıştı. Tüm hastaların AST/ALT oranı 1'den küçüktü. Hastaların 60'ında (%53) AST-ALT düzeyleri normal sınırlarda tespit edildi. AST-ALT düzeyleri yüksek olan hasta sayısı 52 (% 47) idi. Çalışmaya alınan toplam 112 hastanın 30'unda (% 26,7) AST-ALT değerleri normalin 2 katından daha yüksek, 14'ünde (% 12,5) normalin 3 katından daha yüksek tespit edildi. Çalışmadaki hastaların % 13,3'ünde GGT, % 10,7'sinde ALP düzeyi normalin 2 katından daha yüksek tespit edildi.

Çalışmaya alınan hepatosteatozlu ve steatohepatitli gruplar arasında istatistiksel değerlendirme yapıldı. Gruplar arasında LDL, HDL, VLDL, total kolesterol, trigliserid, total protein, globulin, insülin, glukoz, VKİ, HOMA-IR açısından istatiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, indirekt bilirubin, direkt bilirubin, albumin, boy karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki vardı (p<0,05). NAYKH'de metabolik sendrom, insülin direnci ve tip 2 diyabet

sıklığının artması, kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini beraberinde getirmektedir.

NAYKH'de, bu klinik durumların erken tanınması, risk değerlendirilmesi yapılması, obezite, dislipidemi, diyet ve fiziksel inaktivite gibi düzeltilebilecek faktörlerin belirlenmesi ve erken tedavisi önem taşımaktadır.

ÖZET

NAYKH giderek artan oranda, ciddiye potansiyeli olan ve sık görülen; obezite, tip 2 DM ve hiperlipidemi ile ilişkili bir durum olarak tanınmaya başlanmıştır (96). NASH, NAYKH'nin ciddi seyirli olabilen formudur; karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatoselüler karsinom ile sonuçlanabilmektedir. Etiyolojideki birçok faktör arasında en önemlisi insülin direncidir.

Biz çalışmamızda bölgemizde nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında etiyolojik faktörlerin araştırılmasını amaçladık. Çalışmaya yaşları 20–73 arasında olan, Abdomen USG'de yağlı karaciğer saptanan, bilinen diyabetes mellitusu olmayan ve diğer karaciğer hastalıkları ekarte edilmiş hastalar alındı. Laboratuvar tetkiklerinde karaciğer enzimleri normal sınırlarda olanlar hepatosteatoz, yüksek saptananlar stetatohepatit grubu olarak alındı. Çalışmamızda 112 hastanın yaş ortalaması 43,8 olarak bulundu. Erkeklerin yaş ortalaması 41,8 ve kadınların yaş ortalaması 45,4 olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki 112 hepatosteatozlu hasta, etiyolojik açıdan incelendiğinde 53'ünde (% 47,3) obezite, 97'sinde (% 86,6) hiperlipidemi, 47'sinde (% 42) insülin direnci, 11 (% 9,8) hastada yeni tanı konulan Tip 2 diyabetes mellitus tespit edildi. Bu yüksek yeni tanı diyabet oranı (% 9,8) hepatosteatozlu hastaların bozulmuş glukoz toleransı veya latent diyabet açısından değerlendirilmesi gerekliliğini desteklemektedir. USG'de hepatosteatoz dereceleri ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif iyi derecede korelasyon saptandı. Hepatosteatoz ciddiyeti arttıkça korelasyonun güçlendiği görüldü.

Hastalar VKİ ile insülin direnci açısından ilişkilendirildiğinde oldukça anlamlı istatistiksel korelasyon tespit edildi. Hastaların ortalama AST değeri $34,2 \pm 21,6$ U/L, ALT değeri $54,3 \pm 40,1$ U/L, ALP değeri $81,2 \pm 27,7$ U/L, GGT değeri $49,11 \pm 39,05$ U/L olarak hesaplandı. Tüm hastaların AST/ALT oranı 1'den küçüktü. Çalışmaya alınan toplam 112 hastanın 30'unda (% 26,7) AST-ALT değerleri normalin 2 katından daha yüksek, 14'ünde (% 12,5) normalin 3 katından daha yüksek tespit edildi. Çalışmadaki hastaların % 13,3'ünde GGT, % 10,7'sinde ALP düzeyi normalin 2 katından daha yüksek tespit edildi. Hepatosteatozlu ve steatohepatitli gruplar arasında AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, indirekt bilirubin, direkt bilirubin, albumin ve boy karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p < 0,05$). Diğer parametrelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p > 0,05$). Karaciğer biyopsisi yapılan hasta sayısı sadece 1'di ve biyopsi sonucu steatohepatite sekonder siroz olarak rapor edilmişti. Çalışmamızda hepatosteatoz kadınlarda, steatohepatit erkeklerde daha sık görülmektedir.

NAYKH'da etkili tedavi yöntemi olmadığı göz önünde bulundurulacak olursa, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi klinik durumların erken tanınması, obezite, dislipidemi, diyet ve fiziksel inaktivite gibi düzeltilebilir risk faktörlerinin tespit edilmesi ve erken tedavisi önem taşımaktadır.

SUMMARY

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common, potentially serious disease with an increasing incidence. NAFLD is associated with obesity, Diabetes Mellitus type 2, and hyperlipidemia (96). Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a serious form of NAFLD, and it may progress to hepatic failure, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Insulin resistance is the most important etiologic factor among many other factors.

In our study we aimed to investigate the etiologic factors of NAFLD in our region. The age of total 112 patients ranged between 20-73 (mean age 43.8, mean age of male and female patients were 41.8 and 45.4, respectively). Patients diagnosed as fatty liver by abdominal ultrasonography and without any other liver disease and known diabetes mellitus were included the study. Patients with normal liver enzymes were intended as hepatosteatosis group and with disturbed liver enzymes were intended as steatohepatitis group. The etiologic factors in our patients were detected as following; in 53 patients (47.3 %) obesity, 97 patients (86.6 %) hyperlipidemia, 47 patients (42 %) insulin resistance, 11 patients (9,8 %) newly diagnosed diabetes mellitus. Because of high frequency of newly diagnosed diabetes mellitus (9,8 %), it should be reminded that patients with hepatosteatosis may also have impaired oral glucose tolerance test (OGTT) or latent diabetes mellitus. There was a positive correlation between degree of hepatosteatosis and HOMA-IR values, and correlation got stronger as degree of hepatosteatosis increased. There was significant statistical

correlation between Body Mass Index (BMI) and Insulin resistance. Mean values of AST, ALT, ALP, and GGT were 34.2+/-21.6, 54.3+/-40.1, 81.2+/-27.7, 49.1+/-39.05 respectively. Ratio of AST/ALT was <1 in all patients. Of the 112 patients, 30 patients (26.7 %) had more than two times greater levels of normal AST and ALT levels, and 14 patients (12.5) had more than three times greater levels of normal AST and ALT levels. In 13.3% of patients GGT level and in 10.7 % of patients ALP level were more than two times greater than normal. Comparison of AST, ALT, GGT, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, albumin and height between two groups were statistically significant ($p < 0.05$). There wasn't significant correlation in the comparison of other parameters ($p < 0.05$). Hepatic biopsy was performed in only 1 patient and result of biopsy was reported as cirrhosis secondary to steatohepatitis. In our study hepatosteatosis was more common in female, steatohepatitis was more common in male patients.

There is no effective treatment of NAFLD. Therefore early diagnosis of insulin resistance and diabetes mellitus type 2 and other reversible- treatable risk factors such as obesity, dyslipidemia, physical inactivity is still important.

KAYNAKLAR

1. 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
2. Oshibuchi M, Nisbi 1', Sato M et al. Frequency of abnormalities detected by abdominal ultrasound among Japanese adults. *J gastroenterol Hepatol* 1991; 6:165
3. Choudhury J. Sanyal A: İnsulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2004;575–594
4. Day CP: Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002; 16: 663–678
5. Medine J. Fernandez-Salazar LI. Garcia-Buey L, Moreno-Otero R: Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care.* 2004;27: 2057–2066.
6. Cairns SR, Peters TJ. Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects. *Clin Sci* 1983;65:645–652
7. Younossi ZM, Matteoni CA, Gramlich T, et. Patient characteristics cirrhosis and death in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;28:303A
8. 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.
9. Bellantani S, Saccoccio G, Masutti F et al. Prevalence and risk factors (or hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112
10. Alba ML, Lindor K. Review article: non-alcoholic fatty liver diseases. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics* 2003;17: 977–986.
11. Brunt EM, Elizabeth M. Nonalcoholic steatohepatit: Definition and pathology. *Seminars In Liver Disease* 2001; 21: 3–16.
12. Şentürk Ö. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH). *Folia* 2004;4:12–20
13. Lee RG. Non alcholic steatohepatitis. A study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20: 594–598
14. Angulo P, Nonalcoholic fatty liver disease. *New England J of medicine* 2002;346:1221–1231

15. Farrell GC. Drugs and non-alcoholic steatohepatitis. In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H(Hrsg). Steatohepatitis(NASH and ASH). Kluwer, Dordrecht, Boston, London,2001,132
16. Angulo P, KeachJC, Batts KP et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:13,
17. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver diseases. *Gastroenterology* 2002; 123:1705–1725.
18. Harrison SA, Kadaika S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: What we know in the new millenium. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; 97(11): 2714–2724
19. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2004; 24: 3–20.
20. Dixon TB, Garion DE, Bhatol PS. A view on diagnostic criteria of nonalcolic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 841–842.
21. Arthur J, McCullough. Update on nonalcoholic fatty liver diseases. *Journal Of Clinical Gastroenterology* 2002; 34(3): 255–262.
22. Day CP, James OF. Steatohepatitis a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 14: 842
23. Letteron P, Fromenty b, Teris B et al. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxydation in mice. *J Hepatol* 1996;24: 200.
24. Azzout-Marniche D, Becard D, Guichard C, Foretz M, Ferre P, Foufelle F. Insulin effects on sterol regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1C) transcriptional activity in rat hepatocytes. *Biochem J.* 2000; 350: 389 – 393
25. Letteron P, Sutton A, Mansouri A, Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug induced steatosis in mice. *Hepatology* 2003;38: 133–140
26. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 898–904
27. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004;279:32345–32353

28. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two 'hits'? *Gastroenterology* 1998;114:842–825
29. Schattenberg JM, Wang Y, Singh R, Rigoli RM, Czaja MJ. Hepatocyte CYP2E1 over expression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling. *J Biol Chem* 2005;280:9887–9894
30. Sanyal A.J. (2002) AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 123, 1705–1725
31. George J., Pera N., Phung N., Leclercq I., Yun Hou J., Farrell G.(2003) Lipid peroxidation, stellate cellactivation and hepatic fibrogenesisin a rat model of chronic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 39,756–764
32. Agarwal N, Sharma BC. Insulin resistance and clinical aspects of nonalcoholic steatohepatitis (NASH).*Hepatology Research* 33 (2005) 92–96
33. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin –its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002;34: 469–474
34. Libovitz HE. The relationship of obesity to the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;134: 18–27
35. National instuties of health 1998. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of owerweight And obesity in adults. Nih Publication No. 98- 4083 September 1998.
36. Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Lo locano O et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J hepatol* 2000;315:716
37. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649–1657. 73
38. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106–1110.
39. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biyopsies. *Hepatology* 2004;40: 820–826.
40. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004;40: 46–54.

41. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinal Metab* 1987;64: 1169
42. G. Reaven ve T. Strom. *Tip 2 Diyabet- Sorular ve Cevaplar* 2003.S:36
43. Everhart JE. Digestive ve diseases abd diabetes. In: *Diabetes in America*, 2nd ed. 1995, NIH Publ. N 95–1468,457.
44. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A et al. Insulin resistance influences iron metabolism and hepatic steatosis in type 2 diabetes. *Gastroenterology* 2000;118:986.
45. Jaber LA, Brown MB, Hammad A, Zhu Q, Herman WH. The prevalence of the metabolic syndrome among arab americans. *Diabetes Care* 2004;27: 234–238
46. Abbasi F, Reaven GM: Evolution of the quantitative insulin sensitivity check index as an estimate of insulin sensitivity in humans. *Metabolism* 2002;51: 235–237.
47. Kim SH, Abbasi F, Reaven GM. Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1998–2002 The EGIR—RISC STUDY (European Group for the Study of Insulin resistance), relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk; Methodology and Objectives. *Diabetologia*,2004;47 (3) 566–570.
48. Day CP, Yeaman SJ. The biochemistry of alcoholic fatty liver. *Biochim Biophys Acta* 1994;1215: 33.
49. Beyler A.R, Aytaç Ş. Nonalkolik Steatohepatitis. *Gastroenteroloji*. Ed:Özden A., Şahin B., Yılmaz U., Soykan İ. *Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbaacılık* 2002;593–600
50. Stibler H. Carbonhydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chcm* 1991;43:393.
51. Bonkovsky HL, Jawaid Q, tortorelli K et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE-gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J hepatol* 1999;117:1155
52. Beşışık F. Soliter Hepatomegaliler; Steatohepatit. *Gastroenteroloji*. Ed: Ökten A. *Nobel Tıp Kitabevi* 2001;483–485

53. Russo MW, Jacobson IM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Hospital Physician* 2002;67: 36–41.
54. Panicek DM, Giess CS, Schwartz LH. Qualitative assessment of liver for fatty infiltration on contrast-enhanced CT: is muscle a better standard of reference than spleen? *J Comput Assist Tomogr* 1997;21: 699–705
55. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN. Utility of radiologic imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745–750.
56. Osawa H, Morry Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J. clic. ultrasound* 24: 24- 29. 1996
57. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur. Journal Gasroenterol Hepatol*; 15: 539- 543. 2000
58. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117–1123
59. Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714–1719
60. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCulough AJ. Nonolcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413–1419
61. Adinolfi LE, Gambardella M, Adreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33: 1358–1364
62. Charlton M, Kasparova P, Weston S, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001;7: 608–614
63. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413–1419.
64. Angulo P, Nonalcoholic fatty liver disease. *New England J of medicine* 2002;346:1221–1231

65. Harrison SA. New treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8:21–29.
66. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1999; 31: 384.
- 67.67. Horlander J, Kwo P. Atorvastatin for the treatment of NASH (Abstract). *Hepatology* 1997;26:544A.
- 68.68. Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulos I. The efficacy of omega 3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in nonalcoholic fatty liver disease with. *Indian Journal Of Gastroenterology* 2004; 23: 131–134
69. Lin HZ, Yang SQ, Chuckare C, et al. Metformin reverses fatty liver disease obese, leptin-deficient mice. *Nat. Med.* 2000;6: 998–1003.
- 70.70. Urso R, Visco-Comandini U. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis (Letter). *Lancet* 2002;359:355–356.
71. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38: 1008-1017.
72. Laurin J. Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in treatment of non-alcohol induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23: 1464.
73. Nitecki J, Jackson FW, Allen ML, et al. Effect of phlebotomy on nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000;118:A1474.
74. Lavine JE: Vitamine E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study: *J:Pediatr* 2000;136:734–738.
75. Gulbahar O, Karasu Z, Ersoz G, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000;118:A1444.
76. Weston S, Charlton MR, Lindor KD. Liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenerology* 1998; 114:A1364
77. Desai TK, Chiorean M. Phlebotomy reduces transaminase levels in patients with chronic non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 1998; 114: A 1233.

78. Teli MR, James OF, Burt AL, Benneth MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis fatty liver: a follow up study. *Hepatology* 1995;22: 1714–1719
79. Marchesini G, Brizi M, Morselli- Labate AM, et al. Association of nonalkolik fatty liver disease with insülin resistance. *Am J Med* 1999;107:450–455
80. Bahçecioğlu İH, Şentürk H, Mert A, Başaran G. Karaciğer yağlanması 100 olgu. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Kardiyoloji, Patoloji bilim dalları, *Türk Gastroenteroloji Dergisi*.1996;
81. Bektaş A, Beyler A.R. Nonalkolik steatohepatitte ursodeoksikolikasit tedavisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası*. 1998;cilt 51(sayı 4):
82. Ludwig J, Viggiano TR, Mc Gill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo clini experiences with a hither to unmaed disease. *Mayo clin proc* 1980;55;434–438
83. Powell E.E, Cooksley W:G:E, Hanseen R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis. A fallow up study of forty two patients follwed for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74
84. Angulo P,Keach JC, Batts KP, et al: Independet predictors of liver fibrozis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356–1362
85. Teli MR, James OF, Burt AL, Benneth MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis fatty liver: a follow up study. *Hepatology* 1995;22: 1714–1719
86. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J et al. Fatty liver in non-alcoholicnon-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1098–1105.
87. Matteoni, Yaunossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC and Mccullough A. nonalcoholic steatohepatitis fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1998;114:311–318
88. Diehl AM, Goodman Z,Ishak KG. Alcoholic diseases in nonalcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol induced liver injury. *Gastroenterology* 1999;95: 1056–1062

89. Willner IR, Waters B, Patil SR et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insülin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am J Gastroenterology* 2001;96:2813–2814.
90. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insülin resistance: İnsülin hipersecretion and specific association with insülin resistance syndrome. *Hepatology*, 2002;35(2):497–499
91. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al (2002) Fat accumulation in liver is associated with defects in insülin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3023–3028.
92. Venturi C, Zoppini G, Zamboni C, Muggeo M. İnsülin sensitivity and hepatic steatosis in obese subjects with normal glucose tolerance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2004) 14:200–204.
93. Alba ML, LindorK. Review article: non-alcoholic fatty liver diseases. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics* 2003;17: 977–986. research. *Hepatology*. 2002;35(4): 746–752
94. Oh SY, Cho YK, Kang MS, Yoo TW, Park JH, Kim HJ, Park D, Sohn C, Jeon WK, Kim B, Son BH, Shin JH. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2006;5: 1604–1609.
95. Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Lu YS, Li L, Dai F, Li F, Chen SY. Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2005;20: 1825–1830
96. Adams LA and Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. 2005 *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 22, 1129–1133