

# Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit

Abdullah SONSUZ<sup>1</sup>, Birol BAYSAL<sup>2</sup>

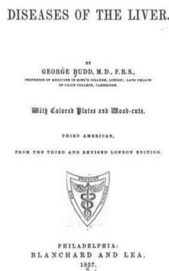
<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları-Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır

Karaciğer yağlanmaları uzun yıllardan beri biliniyor olmasına rağmen 1980 yılına kadar ayrı bir hastalık olarak görülmemiştir. Hastalığa bu günkü bakış açımız Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun "**Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)**" olarak isimlendirilmesinden sonra şekillenmeye başlamıştır (1). Yaygın olarak düşünüldüğünün aksine Ludwig hastalığı ilk tanımlayan değil, hastalığa bu ismi veren kişidir. 1968 yılında New England Journal of Medicine'da yayınlanan "Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers" isimli çalışma ve Ludwig'in yayınından bir yıl önce sunulmuş olan "Non-alcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis" başlıklı yayınlar bu konudaki öncü çalışmalar olarak kabul edilebilir (2, 3). Başlangıçta belirtildi-

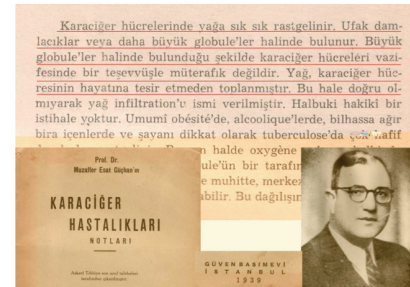
ği gibi karaciğer yağlanmaları çok daha eskiden beri bilinmektedir. 1800'lü yıllarda yayınlanmış olan kitaplarda dahi konu ile bilgilere rastlamak mümkündür (4). Ülkemizde karaciğer hastalıkları konusunda yayınlanmış ilk kitaplardan birisi olan Prof. Dr. Muzaffer Esat Güçhan'a ait ders notlarında da (Şekil 1) karaciğer yağlanmalarından bahsedildiği görülmektedir (5).

Nonalkolik steatohepatit isminin kullanılmasını müteakiben geçen yıllar içerisinde Nonalkolik steatohepatit olguları ile benzer klinik özellikleri taşıdığı halde karakteristik histopatolojik bulgularının tümünün göstermeyen olguların varlığı dikkati çekmiş ve isimlendirmede bazı karışıklıklar ortaya çıkmıştır. Bu karışıklıklarının aşılması yeni bir tanımlama olan "**Nonalcoholic fatty liver disease**" (NAFLD) / "**Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı**" (NAYKH)" kavramını ge-



**SECT. II.—Fatty degeneration of the liver—Partial deposit of fat in the liver—Waxy liver—Appearances caused by deficiency of fat in the liver.**

It has been before remarked that the size, and color, and firmness of the liver may be much altered without the agency of inflammation, and without destruction of the cells or impaired nutrition of its other tissues, simply from matter being secreted or appropriated by the cells, which, instead of passing off freely in the bile, is retained in the substance of the liver.



Şekil 1. Eski kaynaklarda karaciğer yağlanması

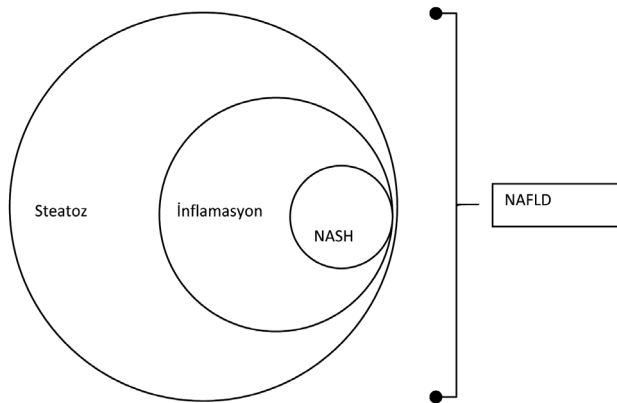
tirmiştir (6). Yaygınlık kazanmamış olsa dahi sonraki yıllarda "Virus associated steatohepatitis" (VASH), "Chemotherapy associated steatohepatitis" (CASH) gibi yeni kavram ve tanımlamaların da kullanılmaya başlanıldığı görülmektedir (6-8). Günümüzde karaciğer yağlanması ile ilgili tanımlamaların anlamı aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

**Karaciğer yağlanması:** Karaciğerde yağlanma görülen bütün durumları kapsayan genel bir kavram olarak düşünülmelidir. Hepatit C veya Wilson gibi yağlanmanın sıklıkla görüldüğü bazı hastalıklarda karaciğer yağlanmasının mevcudiyetinden bahsedilebilir ancak bu gibi durumlar yağlı karaciğer hastalığı olarak değerlendirilemez.

**Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD):** Alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar. Bu tanım, kendi içerisinde bazı alt grupları barındırır.

1. **Steatoz:** (Nonalkolik karaciğer yağlanması): Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.
2. **Nonalkolik steatohepatit (NASH):** Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon ve bazı olgularda Mallory cisimcikleri, megamitokondria, fibrozis gibi bulguların mevcut olduğu hastalıktır.

Bu tanımlamaların dışında kalan NASH ve basit yağlanma arasında değişen histopatolojik bulguları gösteren karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalı ve karaciğer yağlanmasının klinik spektrumu aşağıdaki şekilde düşünülmelidir (Şekil 2).



**Şekil 2.** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu (2).

## EPİDEMİYOLOJİ

NASH'in tanımı ve hepatoloji biliminin ilgi alanına girmesinin üzerinden 30 yıl geçmiştir. Bu süre içerisinde hastalığın epidemiyolojisi, patogenezi, doğal seyri ve tedavisini araştıran değişik nitelikte 3000'e yakın çalışma yayınlanmış bulunmaktadır. Bütün bu çalışmalara rağmen hastalığa ilişkin epidemiyolojik verilerin yetersizliği günümüzde de önemli bir sorun olarak durmaktadır. Toplum genelinde ve özel risk gruplarında prevalans çalışmaları mevcut olmakla birlikte bunların değerlendirilmesinde teknik bakımdan önemli sorunlar bulunmaktadır. Bu güçlüklerin temelinde yatan başlıca nedenler; hastalığın tanımlanmasında belirli bir standardın olmayışı, hastalığın sessiz ve asemptomatik seyrettiği olguların çokluğu, hastalıkla ilgili spesifik diagnostik testlerin bulunmayışı, karaciğer biyopsisinin tarama amaçlı kullanılabilen bir yöntem olmayışı şeklinde sayılabilir.

NAYKH prevalansına ilişkin yayınlanmış önemli çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu çalışmaları NAYKH'nın epidemiyolojisindeki temel veriler olarak aldığımızda bazı noktalara dikkat etmemiz gerekmektedir. Tablodan anlaşılacağı gibi tarama yöntemi olarak ultrasonografi (USG) kullanıldığında hastalık prevalansının %20'ler civarında olduğu, karaciğer biyopsisinin esas alındığı çalışmalarda ise bunun 2-3 kat üzerine çıkabildiği görülmektedir. Buna neden olan temel yanlış karaciğer biyopsisi gibi invaziv bir yöntemin ancak bunu yapmayı gerektirecek özel koşullarda kullanılmasıdır. Dolayısı ile bu popülasyonda hastalığın toplum genelinden daha fazla görülmesi kaçınılmaz olacaktır.

Hastalığın prevalansı için farklı yöntemlerle elde edilmiş verilerden de yararlanılabilir. Bariyatrik cerrahi yapılmak üzere ameliyat edilen hastalardan alınan 146 karaciğer biyopsisi örneğinde NAYKH tanısı %76 olguda doğrulanırken, NASH sıklığının kullanılan tanı kriterlerine göre %25-56 arasında değiştiği bildirilmiştir (12). Bu son çalışmanın verilerindeki önemli bir husus cerrahi girişim gerektirecek ölçüde obez olan hastaların bile 1/4'ünde karaciğer yağlanmasının mevcut olmayışıdır. Hindistan'da yapılmış bir çalışmada karaciğer hastalığının diğer nedenleri dışlandıktan sonra US bulgularına göre erişkinlerdeki prevalansının %19 olduğu bildirilmiştir (13). Dikkatli bir ultrasonografik incelemenin tanısal doğruluğu %80'in üzerinde olduğu hesaba katılırsa ultrasonografik incelemeler neticesinde elde edilmiş olan %20 oranı bu gün

**Tablo 1.** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı (6-8).

Referans	Yöntem	NAYKH (%)	NASH (%)
Nomura et al. (9)	US	23	
Lonardo et al. (9)	US	22	
Patt et al. (9)	ALT yüksekliği	14-21	
Clark et al. (9)	ALT yüksekliği	23	
Nonomura et al. (9)	Karaciğer biyopsisi		1.2
Propost et al. (9)	Karaciğer biyopsisi	15	4.8
Hulctranz et al. (9)	Karaciğer biyopsisi	54	
Ratzu et al. (9)	Karaciğer biyopsisi	79	49
El-Hassan et al. (9)	Bilgisayarlı tomografi	10	
Ground et al. (9)	Postmortem analiz	16	2.1
Fan JG (10)	US	17	
Browning JD, et al. (11)	MR spektroskopisi	31	

için doğru bir tahmin olarak kabul edilebilir. Geçtiğimiz yıllarda yayınlanmış bir çalışmada ABD'de 1.5 milyon insanın yaşadığı bir bölgede 1999-2001 yılları arasında 2553 yeni kronik karaciğer hastalığı belirlenmiş, bunların 95'inin (%9) NAYKH olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmanın diğer bir sonucu, yeni saptanan olguların %18'inin sirotik evrede olmasıdır (14).

Hastalığın prevalansı bilinen risk gruplarında toplum geneline göre daha yüksektir. Bu noktada Tip II Diabetes Mellitus, obezite ve hiperlipidemili hastaların ön plana çıktığı görülmektedir (Tablo 2). NAYKH saptanan olguların eşlik eden metabolik bozuklukları ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen doğrudan bu metabolik bozuklukları taşıyan hasta gruplarındaki NAYKH/NASH prevalansına ilişkin veriler son derece sınırlıdır.

Tablodan anlaşılacağı gibi risk grupları için beklenen NAYKH prevalansı toplum geneline oranla 1-2 kat daha fazladır.

## PATOGENEZ

NAYKH'nın başlangıcı hepatositlerde trigliserid birikimi şeklinde olmaktadır. Bunu basite indirgeyerek düşündüğümüzde hastalığın başlangıcının trigliserid sentez ile yıkımı (veya karaciğerden uzaklaştırılması) arasındaki dengenin bozulması olduğunu ifade edebiliriz. Bununla birlikte çok farklı nedenlerle oluşabilen karaciğer yağlanması tek ve basit bir patogenetik süreç içerisinde açıklanması olanaklı değildir. İnsülin direnci, sitokin regülasyonundaki anormallikler, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon, insülin direnci (İD) gibi faktörlerin hastalığın gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (21).

## İnsülin direnci (Two hit's hipotezi)

Hastalığın patogenezi uzun yıllardır "Two hits" hipotezi olarak adlandırılan bir model içerisinde açıklanmaya çalışılmıştır. Bu kuramın bazı boşlukları yapılan tüm araştırmalara rağmen kapatılabilmemiş değildir. Two hits hipotezinde karaciğer

**Tablo 2.** Risk gruplarında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Referans	Eşlik eden hastalık	NAYKH (%)	NASH (%)	Yöntem
Yoshiike Y (15)	Obezite	60		Matematiksel modelleme
Franzese A (16)	Obezite (Çocuklar)	53		US
Chen C-H (17)	Obezite (BMI $\geq$ 25)	31		US
Chen C-H (17)	Trigliserid $\geq$ 150mg/dl	25		US
Chen C-H (17)	Kolesterol $\geq$ 240 mg/dl	27		US
Chen C-H (17)	AKŞ $\geq$ 126 mg/dl	32		US
Wanless IR (18)	Obezite	19	3	Otopsi
Ersöz G (19)	Diyabet	58		
Assy N (20)	Hiperlipidemi	50		US

hastalığını oluşturan birinci darbe İD olup, bu hepatositlerde trigliserid birikiminden sorumlu olan faktördür. Hastalığın diğer unsurları olan inflamasyon ve fibrozis yağlanmış karaciğer etki eden 2. bir darbe ile gelişmektedir. NAYKH ile İD arasında belirgin bir ilişki bulunduğu bilinmekle birlikte İD bulunmaksızın yağlanma ve steatohepatit gelişen hastaların mevcudiyeti de bir gerçektir (22). İnsülin direncinin yağ birikimi dışındaki diğer bir sonucu trigliserid ve kolesterol esterlerinin hepatositlerden perifere taşınmasında rol oynayan Apolipoprotein B-100 sentezini baskılaması ve hepatositlerde de novo lipogenezisi artırmasıdır (22, 23).

İD insüline duyarlı hücrelerin insüline normal yanıt vermesindeki yetersizlik olarak tanımlanabilir. Yüksek kan şekeri ve yüksek insülin düzeyleri ile karakterizedir. İnsülin direnci ve karaciğer yağlanmasının daha iyi anlaşılması için insülinin kas dokusu, periferik yağ dokusu ve karaciğerdeki etkilerinin ve İD'nin oluşturduğu diğer değişikliklerin birlikte düşünülmesi gereklidir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Karaciğer yağlanmasında İD'nin rolü

	İnsülin etkisi →	İnsülin direncinin sonucu
Kas dokusu	Glukoz uptake ↑	Glukoz uptake ↓
Yağ dokusu	Trigliserid sentezi ↑ Lipoliz ↓	Lipoliz ↑
Karaciğer	Glukoneogenezis ↓ Lipit sentezi ↑ Lipit katabolizması ↓	Lipit sentezi ↑

### Yağ dokusu / Adipokin ve Sitokinler

Son yıllarda karaciğer yağlanmasında ve steatohepatitlerde yağ dokusu ile ilişkili sitokinlerin rolünü gösteren bulgular ortaya konulmuştur. Bu sitokinlerden adiponektin ve leptin insülin duyarlılığını artırıcı yönde etkili iken resistin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 İD veya bunun neticesinde ortaya çıkan metabolik düzensizlikleri artırıcı etkilere sahiptir.

**Adiponektin:** Bariatrik cerrahi uygulanan hastalardan elde edilen doku örneklerinde karaciğerdeki adiponektin ve adiponektin reseptör II düzeylerinin düşük bulunduğu gösterilmiştir (24). Bilindiği gibi adiponektin düzeyi ve gen ekspresyonu obezlerde ve Tip II Diyabetlilerde de azalmış bulunmaktadır. Dolayısı ile gerek adiponektin, gerekse diğer sitokinlerle ilişkili verileri değerlendirirken bulguların karaciğer

yağlanması için spesifik olduğu yanıtına düşülmemelidir. Bu çalışmada adiponektin reseptör II ekspresyonundaki azalmanın önemi çok daha büyüktür. Adiponektin reseptör I kas ve periferik dokularda lokalize iken adiponektin reseptör II öncelikli olarak karaciğerde bulunmaktadır.

**Leptin:** Leptin obezite geninin (*ob*) bir ürünüdür. Leptin eksikliği İD, glukoz intoleransı ve karaciğer yağlanması gibi klinik sorunlarla beraber görülmektedir. Nonalkolik steatohepatitli olgularda ise serum leptin düzeylerinin yüksek bulunduğuna ilişkin yayınlar bulunmaktadır (25-27). NAYKH'da sorun doğrudan leptin düzeyi değil leptin rezistansı ile ilişkili görülmektedir.

**Resistin:** 108 amino asit ihtiva eden bir protein molekülü yapısındadır. Obez hayvan modellerinde serum resistin düzeyinin artmış olduğu bilinmektedir. Resistin'in farelerde glukoz toleransını bozmakta olduğu ve resistin inhibisyonundan sonra İD'nde azalma meydana geldiği bilinmektedir (28). Bu bulgulardan hareketle insandaki karaciğer yağlanmasındaki rolü de araştırılmaya başlanılmıştır. NAYKH'da resistin düzeylerinin artmış olduğu ve hastalığın ağırlığı ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (28, 29).

**TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6:** NASH'li olgularda TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6 düzeylerinin normalden yüksek olduğu ancak bu artışın alkolik steatohepatitlerden daha düşük seviyede olduğu bilinmektedir (30). TNF üretimini belirleyen TNF gen polimorfizmi ile NAYKH arasında güçlü bağlantılar bulunduğu gösterilmiştir. TNF- $\alpha$ 'nın karaciğer yağlanmasının ilerleyici hastalık formlarına dönüşmesinde belirleyici olan 2.darbeyi oluşturduğu düşünülmektedir.

### Oksidatif stres

Oksidatif stres karaciğer yağlanmasında olduğu kadar viral metabolik veya toksik nedenlerle oluşan birçok karaciğer hastalığında rol oynamaktadır. NAYKH'da reaktif oksijen moleküllerinin kaynağının sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) ve hepatosit mitokondriası olduğu düşünülmektedir (31, 32).

### Mitokondrial disfonksiyon

Mitokondrial disfonksiyon oksidatif stresi oluşturan reaktif oksijen gruplarının temel kaynaklarından birisidir ancak NAYKH'daki rolü bununla sınırlı değildir. Serbest yağ asidi metabolizmasındaki bozukluklar (beta oksidasyon), serbest yağ asidi sentezindeki artış, hepatositlerde serbest yağ asidi esterleşmesindeki artış da mitokondrial disfonksiyonla ilişki-

li olarak yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde rol oynamaktadır (33).

## KLİNİK TANI VE LABORATUVAR BULGULARI

NASH çoğu zaman semptomsuz bir hastalıktır. Fizik muayene bulguları birçok hastada mevcut olan obezite dışında karaciğer hastalığının evresi ile ilişkili olup sirotik dönemdeki az sayıda olgu dışında saptanabilen tek bulgu genelde çoğu defa görülen hepatomegalidir. Bu nedenle hastalığın tanısı daha çok laboratuvar bulgularına dayanmaktadır. Karaciğer yağlanması bulunan birçok kişide rutin karaciğer fonksiyonları tamamen normal sınırlar içerisinde olabilir. Hastaların bir bölümünde ise değişik düzeyde karaciğer fonksiyon bozuklukları görülmektedir. Hastalığın en sık rastlanılan bulgusu, normalin 1-3 kat kadar üzerine çıkabilen ALT, AST yüksekliğidir. Nadir bazı olgularda transaminaz artışı daha yüksek seviyelerde olabilir ancak bu durum genelde kısa süreli ve geçicidir. AST/ALT oranı sirotik evredeki hastaların haricinde 1'den küçüktür ( $ALT > AST$ ). Bu bulgu AST'nin daha fazla arttığı alkolik karaciğer hastalığından ayırımında değer taşıyabilir. GGT birçok hastada normalin üstündedir. Olguların yarısından azında hafif alkali fosfataz artışı görülebilir. Bilirubin, albümin, globülin düzeyleri ve protrombin zamanı siroz gelişen olguların dışında normal sınırlardadır. Biyokimyasal bulguların diğer nedenlere bağlı karaciğer hastalıklarından belirgin bir farklılık göstermediği ve karaciğer yağlanmasının spesifik bir biyokimyasal profilin bulunmadığı unutulmamalıdır. ANA ve SMA pozitifliği görülebilir ve bazen klinik tanıda hatalara neden olabilir (33). Bazı hastalarda demir ve ferritin düzeylerinin yüksek bulunmasına ilişkin yayınlar bulunmakla birlikte ülkemizde yapılmış olan bir araştırmada gösterilmiş olduğu gibi parankimal demir birikimi son derece sınırlı düzeydedir (34-36).

Hastalar karaciğer hastalığının biyokimyasal bulguları yönünden incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılmalıdır. Hastalarda açlık kan şekeri ile birlikte açlık insülin düzeyi de ölçülerek HOMA yöntemi ile İD'nin araştırılması yararlıdır. Bu yöntemde  $ID = \text{insülin} \times \text{açlık kan şekeri (mmol/L)} / 22.5$  formülü ile hesaplanır, bunun  $> 3$  olması İD ve karaciğer yağlanması varlığını destekler (37). NAYKH'da yapılması gereken biyokimyasal incelemeler Tablo 4'de özetlenmiştir. Ayırıcı tanıda yararlanılacak testlerden hepatit serolojisi tüm hastalarda bakılmalı, otoimmün hepatit, hemokromatozis gibi hastalıklar ise klinik

**Tablo 4.** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında laboratuvar incelemeleri

Karaciğer hastalığının araştırılması için gereken incelemeler	Metabolik bozuklukların araştırılması ve ayırıcı tanı için gereken incelemeler
ALT / AST	Glikoz
Alkali fosfataz	Kolesterol (HDL, LDL)
GGT	Trigliserid
Bilirubin	OGTT
Albumin / Globulin	Açlık insülin düzeyi
PT	Tiroid testleri (T3, T4, TSH)
	Demir, demir bağlama, ferritin
	Seruloplazmin
	Hepatit serolojisi
	Otoantikolar
	Diğer

ve biyokimyasal bulguların bu hastalıkları işaret ettiği olgularda araştırılmalıdır.

Spesifik semptom ve laboratuvar bulgularının olmayışı hastalığın tanısında radyolojik incelemelerin önemini artırmaktadır. Esasen karaciğer yağlanmalarının son 20 yıl içerisinde yaygın olarak konuşulan bir hastalık haline gelmesinde görüntüleme yöntemlerinin sağladığı tanı kolaylıklarının büyük katkısı olmuştur. Buna rağmen US, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonansın (MR) yağlı karaciğer hastalığındaki tanı değeri daha çok yağlanmanın saptanması ile sınırlıdır. Bu incelemelerle yağlı karaciğer hastalığının değişik formları için ayırıcı tanı yapmak mümkün değildir. Ultrasonografik incelemede yağlanma bulgusu, karaciğer ekojenitesindeki artıştır. Posterior akustik zayıflama, vasküler yapıların duvar ekolarındaki silinme gibi ek bulgular da bu tanıya yardımcı olmaktadır (38, 39). Yaygın bir uygulama şeklinde steatoz grade I-III arasında derecelendirilerek ifade edilmekle birlikte bu derecelendirmenin klinik önemi bulunmamaktadır (Tablo 5).

**Tablo 5.** Karaciğer yağlanmasında ultrasonografik bulgular (38, 39)

<b>Grade 1</b>	Hafif difüz eko artışı vardır. Diafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir.
<b>Grade 2</b>	Orta derecede ekojenite artışı vardır. Diafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.
<b>Grade 3</b>	İleri derecede ekojenite artışı mevcuttur. Diafram ve intrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme izlenir.

Bilgisayarlı tomografide karaciğer dansitesinin azalması ve karaciğer-dalak dansite farkının artması yağlanma bulgusu olarak değerlendirilir. Kontrastlı çalışmalarla kantitatif değerlendirmeler yapılabilir (40). Özellikle MR incelemelerin, yağ miktarı ve fibrozisin kantitatif tayinine yönelik yöntemlerin gelişmesi ile ileride daha kullanışlı bir radyolojik yöntem haline gelmesi beklenilebilir (41). Benzer şekilde FibroScan veya serumdaki çeşitli biyokimyasal bulgulara dayanan indeksler şeklindeki noninvazif yöntemlerin bu hastalığın tanı ve evrelemesi için taşıyacağı değer henüz belirlenebilmiş değildir (42-44).

## HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Karaciğer yağlanmasının histopatolojik olarak tanımlanmasında bir sorun yoktur, buna karşılık NASH tanısında henüz tam bir standart oluşturulabilmiş değildir. NASH tanısı için gereken asgari histopatolojik bulgular Brunt tarafından steatoz, mikst tip lobül içi iltihabi infiltrasyon ve hepatositlerde balonlaşma olarak bildirilmiştir (45). Aynı araştırmacı, NASH tanısı için gerekli olan, zorunlu olmayan ancak sıklıkla, görülen, daha nadir karşılaşılan ve NASH tanısı ile uyumsuz olan bulguları da kapsamlı bir şekilde tanımlamıştır (Tablo 6).

Farklı bir yaklaşım Matteoni ve arkadaşlarının yapmış olduğu sınıflandırmadır (46). Bu araştırmacılar NAYKH'nı histopatolojik bulguları temelinde 4 tipe ayırmışlardır.

- Tip I: Sadece yağlanma bulunup iltihabi infiltrasyon görülmeyenler
- Tip II: Yağlanma + lobular iltihabi infiltrasyon
- Tip III: Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma
- Tip IV: Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma + fibrozis veya Mallory cisimcikleri

Histopatolojik tanı standartları ile ilgili belirsizlikler bir ölçüde günümüzde de geçerliliğini korumaktadır ve bunun neticesi olarak son yıllarda NASH tanısının semikantitatif skorlara dayandırılmasını öneren görüşler ortaya çıkmış bulunmaktadır. Kleiner ve arkadaşları 14 histopatolojik kriteri dikkate alarak oluşturdukları bir tanı skorunu önermişlerdir (47). Burada dikkate alınan histopatolojik kriterlerin 4'ü semikantitatif olarak, 9'u var/yok şeklinde, birisi de lokalizasyonuna göre puanlanmış ve toplam skor NAFLD aktivite skoru (NAS) olarak adlandırılmıştır.  $NAS \geq 5$  olan NAYKH olgularının NASH olduğu,  $NAS = 4$ , borderline veya muhtemel steatohepatit,  $NAS < 3$  olanların ise NASH olmadığı kabul edilmiştir.

Semikantitatif skorlama yöntemi tanıya yönelik kullanımından önce hastalığın ağırlığını belirlemek için kullanılmıştır. Burada başlangıçta viral hepatitlerde kullanılan yöntemlerden etkilendiği düşünülebilir. Bu skorlama sistemlerinin ilki Brunt tarafından 1999 yılında önerilmiş olan sistemdir (48). Bu sınıflama sonradan aynı yazar tarafından kısmen modifiye edilmiş olup temelde yağlanma ve iltihabi infiltrasyon ile ilişkili bulgular Grade I, Grade II ve Grade III olarak derecelendirilirken, fibrozis I, II, III ve IV (Siroz) şeklinde sınıflandırılmıştır (49).

Sonraki yıllarda başka bazı skorlama sistemleri de önerilmiştir. Mendler ve arkadaşları portal fibrozis (0-6) ve lobular inflamasyon ve nekroz, Mallory cisimleri, hepatosit balonlaşması (0-3); perisinüzoidal fibrozis (0-3); yağlanma (1-4) arasında puanlayarak oluşturdukları aktivite skorunu (AS) kullanmışlardır. Bu sistemde kullanılan kriterler Tablo-7'de görülmektedir (50).

## DOĞAL SEYRİ

Tartışmalı ve belirsizliğini koruyan konulardan birisi de NAYKH'nın doğal seyridir. İnflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği izole steatoz olgularının selim seyirli olduğu ve son

**Tablo 6.** NASH Histolojik bulgularının özeti

NASH tanısı için gerekli	Tanı için zorunlu değil, ancak sıklıkla mevcut	Tanı için zorunlu değil, bazen görülebilir	NASH ile uyumsuz, diğer tanıları düşündürür
Stetoz (makroveziküler)	Zon 3 perisinüzoidal fibrozis	Mallory cisimcikleri	Mikroveziküler yağlanmanın belirgin olması
Lobul içi iltihabi infiltrasyon (Mikst tip)	Glikojenlenmiş nükleus	Periportal hepatositlerde demir birikimi	Venookluziv lezyonlar
Hepatositlerde balonlaşma	Lipogranülomlar	Hepatositlerde megami-tokondria	Portal inflamasyonun lobul içi inflamasyondan fazla olması
	Yağ kistleri		Safra yolu hasarı
			Epiteloid granülomlar

**Tablo 7.** NASH semikantitatif derecelendirme yöntemleri (Mandler MH)

Grade I	Grade II	Grade III
AS: 0-4 ve Portal Fibrozis: 0-2	AS: 5-7 veya Portal Fibrozis: 3	AS: 8-12 veya Portal Fibrozis > 3

dönem karaciğer hastalığına ilerlemediği genelde kabul edilen bir gerçektir. Hastalığın doğal seyri ile ilgili değerlendirmeleri basitçe steatoz / steatohepatit ayrımı temelinde yapmak bazı karışıklıklara yol açmaktadır. Steatohepatit için gereken bütün koşulları taşımayan hastaların durumundaki belirsizlik klinik değerlendirmelerde yaygınlık kazanmamış olsa da Matteoni ve arkadaşlarının yapmış olduğu derecelendirme ile aşılabilir (46). Burada Tip I ve II olarak değerlendirilen hastaların selim seyirli ve ilerleyici olmayan bir karaciğer hastalığı olduğu, Tip III ve Tip IV olarak tanımlananların ise progressif bir hastalık tablosunu temsil ettiği ifade edilebilir.

Histopatolojik bulguların kontrolüne dayalı bir çalışmada 103 hastada  $3.2 \pm 3.0$  yıl (0.7–21.3) aralığıyla yapılan karaciğer biyopsileri karşılaştırılmış, fibrozisin olguların %37'sinde ilerlediği, %34'inde durağan kaldığı, %29'unda gerilediği gösterilmiştir (51). Bu çalışmanın verilerine göre fibrozis ilerleme hızı oldukça değişken olup, sirotik hastalar çıkarıldıktan sonra yapılan değerlendirmede  $0.09 \pm 0.67$  stage/yıl olarak hesaplanmıştır.

Toplum temelinde yapılan bir başka çalışmada karaciğer yağlanması bulunan olguların mortalitesinin genel toplumdandan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (52). Ancak bu çalışmanın sonuçları dikkatle incelendiğinde karaciğer hastalığı-

nın bu ölüm nedenleri arasında 3. sırada geldiği görülmektedir. 420 hastanın 7'sinde (Karaciğer yetersizliği: 4, varis kanaması: 2, hepatosellüler karsinoma: 1), 15 hastanın ölüm nedeni karaciğer dışı malignite, 13 hastanın ise iskemik kalp hastalığı olmuştur.

## TEDAVİ

Henüz doğrudan bu hastalığın tedavisi için ruhsatlandırılmış bir ilaç mevcut değildir. Bu güne kadar yapılan araştırmalar daha çok hastalığın metabolik faktörlerine yönelik ilaçların karaciğer yağlanması üzerindeki etkileri ve hepatoprotektif olabileceği düşünülen ilaçlar üzerinde yoğunlaşmıştır.

### Karaciğer yağlanmasının farmakolojik tedavi:

#### 1. İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar

Glitazonlar (Rosiglitazon, pioglitazon)  
Metformin  
Kilo azaltıcı tedaviler (Orlistat)

#### 2. Lipid düşürücüler

Fibratlar (Clofibrat, fenofibrat)  
Statinler

#### 3. Hepatoprotektif ilaçlar

Ursodeoksikolik asit

**Tablo 8.** NASH tedavisine ilişkin belirli çalışmalar

Referans	İlaç	Süre (ay)	Hasta sayısı	Yöntem	Yanıt değerlendirme yöntemi					
					ALT, AST	AF	GGT	Steatoz	İnflamasyon	Fibrozis
Adams LA (53)	Pentoxifylline	12	20	NK	+	–	?	?	?	
Harrison SA (54)	Orlistat	6	10	NK	+	?	?	?	?	
Promrat K (55)	Pioglitazone	12	18	NK	+	+	+	+	+	
Miranda-FC (56)	Fenofibrate	12	16	NK	+	+	–	–	–	
Belfort R (57)	Pioglitazone	6	47	P-K	+	+	+	+	+	MR Spektroskopi +
Bugianesi E (58)	Metformin a	12	55	I, D-K	+		+	+	+	
Schwimmer JB (59)	Metformin	6	10	NK	+	?	?	?	?	MR Spektroskopi +
Rätziu V (60)	Rosiglitazone	12	63	P-K	+	?	+	–	–	
Lindor KD (61)	UDCA	24	121	P-K	–	–	–	–	–	
Dufour JF (62)	UDCA+E Vitamini	24	48	I, P-K	+	?	+	–	–	
Abdelmalek MF (63)	Betaine	12	7	NK	+	–	–	–	+	
Basaranoglu M (64)	Gemfibrozil <sup>b</sup>	1		K						

NK: Kontrolsüz, K: Kontrollü, P: Plasebo, +: Yanıt var, -:Yanıt yok, I: Başka ilaçlar, D: Diyet, MR: Manyetik rezonans, a: E vitamini ve diyet, b: Diyet

Vitamin E  
Sartanlar  
Betaine  
Pentoksifilin  
Omega-3 Poliansatüre yağ asitleri

NASH tedavisine ilişkin belli başlı araştırmalar Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tedavi konusu düşünülürken selim seyirli olan karaciğer yağlanmaları (steatoz) ile NASH mutlaka birbirinden ayrılmalıdır. Bununla birlikte hangi hastalık formu olursa olsun, öncelik alta yatan metabolik sorunların giderilmesi olmalıdır. Önemli bir konu, metabolik risk faktörlerine yönelik tedavilerin (lipit düşürücüler, insülin duyarlılığını artırıcılar) süre-

lilik gerektiren uygulamalar olmasıdır. Bu nedenle primer metabolik bozukluk bakımından endikasyon olmayan durumlarda sadece karaciğer yağlanması varlığını dikkate alarak olmadığı durumlarda bu ilaçları kullanmanın uzun süreli sakıncaları ayrıca dikkate alınmak zorundadır. Bu tür bir tedavi ile elde edilen sonucun hastalığın ilerlemesi ve karaciğer hastalığına bağlı ölümleri azaltabileceği kuşkuludur.

Klinik pratikte yapılması gereken, etkisi hakkında yeterli kanıt bulunmayan çeşitli ilaçları kullanmak değil, diyet ve egzersiz programları ile hastaları ideal kilolarına indirmek ve eşlik eden metabolik bozuklukların tedavisini sağlamaktır. Bunun dışındaki yöntemler günümüzde günlük klinik pratiğin değil, klinik araştırmaların konusudur.

## 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: 434-8.
2. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 255-62.
3. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a populationbased cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.
4. Disease of the liver. George Budd. 3. rd ed. Blanchard and Lea. Philadelphia. 1857.
5. Karaciğer Hastalıkları Notları. Muzaffer Esat Güçhan. Güven Kitabevi, İstanbul. 1939.
6. Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Zampino R, Ruggiero G. Review article: hepatitis C virus-associated steatosis-pathogenic mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 2: 52-5.
7. Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH. *J Gastroenterol* 2005; 40: 329-36.
8. Tannapfel A, Reinacher-Schick A. Chemotherapy associated hepatotoxicity in the treatment of advanced colorectal cancer (CRC). *Z Gastroenterol* 2008; 46: 435-40.
9. McCullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. *Fatty Liver Disease*. In: Farrell GC, George J, Hall PM, McCullough AJ (ed). *NASH and Related Disorders*. 2005: 23-37. Blackwell Publishing Ltd. USA.
10. Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *Journal of Hepatology* 2005; 43: 508-14.
11. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.
12. de Oliveira CP, de Mello ES, Alves VA, et al. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. *Ann Hepatol* 2007; 6: 255-61.
13. Amarapurkar D, Prafull K, Patel N, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol* 2007; 6: 161-3.
14. Bell BP, Manos MM, Zaman A, et al. The Epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: results from population-based surveillance. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2727-36.
15. Yoshiike N, Htay Lwin H. Epidemiological aspects of obesity and NASH/NAFLD in Japan. *Hepatol Res* 2005; 33: 77-82.
16. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1428-32.
17. Chen CH, Huang MH, Yang JC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 745-52.
18. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.
19. Ersöz G, Özgen G, Aydın A et al: Liver Disease In Patients With Diabetes Mellitus. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 1998; 9: 22-7.
20. Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1929-34.
21. McClain CJ, Mokshagundam SP, Barve SS, et al. Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Alcohol* 2004; 34: 67-79.
22. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-5.
23. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes* 2003; 52: 2453-60.
24. Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117-21.
25. Uygun A, Kadayıfci A, Yesilova Z, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3584-9.
26. Canbakan B, Tahan V, Balcı H, et al. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2008; 7: 249-54.



27. Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002; 36: 403-9.
28. Steppan CM, Balley ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
29. Pagano C, Soardo S, Pilon C, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1081-6.
30. Choi S, Diehl AM. Role of inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 702-7.
31. Morrow JD. Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 368-70.
32. Emery MG, Fisher JM, Chien JY, et al. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 38: 428-35.
33. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-92.
34. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311-8.
35. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999; 30: 847-50.
36. Uraz S, Aygun C, Sonsuz A, Özbay G. Serum iron levels and hepatic iron overload in nonalcoholic steatohepatitis and chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 964-9.
37. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-23.
38. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.
39. Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R, et al. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 206-10.
40. Johnston RJ, Stamm ER, Lewin JM. Diagnosis of fatty liver infiltration of the liver on contrast enhanced CT: limitations of liver-minus-spleen attenuation difference measurements. *Abdom Imaging* 1998; 23: 409-15.
41. McPherson S, Jonsson JR, Cowin GJ, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered. *J Hepatol* 2009; 51: 389-97.
42. Alisi A, Pinzani M, Nobili V. Diagnostic power of fibroscan in predicting liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 2048-9.
43. Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, et al. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 474-80.
44. Poynard T, Morra R, Ingiliz P, et al. Assessment of liver fibrosis: noninvasive means. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14: 163-73.
45. Brunt EM. Pathology of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 691-707.
46. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
47. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
48. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-74.
49. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3-20.
50. Mendler MH, Kanel G, Govindarajan S. Proposal for a histological scoring and grading system for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 294-304.
51. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42: 132-8.
52. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.
53. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2365-8.
54. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 623-8.
55. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-96.
56. Fernández-Miranda C, Pérez-Carreras M, Colina F, et al. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 200-5.
57. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.
58. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-90.
59. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 871-9.
60. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; 135:100-10.
61. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-8.
62. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1537-43.
63. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711-7.
64. Başaranoglu M, Açıbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:384.