

Nonalkolik Steatohepatit

Berna BAYRAKÇI¹, Fulya GÜNŞAR²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², İzmir

Tıpta, 1800'lü yılların sonlarına kadar karaciğer yağlanması üzerinde pek durulmamıştır. Yağlı karaciğer ve alkolik siroz arasındaki ilişkinin ortaya çıkmasından sonra alkol ve yağlı karaciğer ile ilgili bilgiler toplanmaya başlanmış ancak çok yakın bir zamana kadar alkolik vakalar dışında önemli bir patoloji olmadığı düşünülmüştür. Fakat daha sonra alkol kullanmayan bir grup vakada da bu patolojinin gelişebileceği ortaya konmuştur (1).

Ludwig ve arkadaşları 1980 yılında alkol kullanmayan, çoğu obez ve diyabetik kadınlardaki karaciğer biyopsi bulguları ve alkolik hepatite benzeyen kliniko-patolojik tabloyu nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak isimlendirmişlerdir. NASH'li vakalarda saptanan histolojik lezyonlar alkolik hepatit ile aynı olmakla birlikte olayın alkolik olmayan kişilerde görülmesi en önemli özelliğini teşkil etmektedir (2). Tartışmalı olmakla beraber erkeklerde günde 30, kadınlarda ise 20 grama kadar olan alkol tüketimi nonalkolik olarak kabul edilmektedir (3).

Bu grup yağlı karaciğer hastalığı için yağlı karaciğer hepatiti, idiopatik steatohepatit, steatofibrozis, steatonekrozis, psödo-alkolik karaciğer hastalığı tanımları kullanılmıştır. Son zamanlarda hastalığın değişik evrelerini de içine alan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu terim hem karaciğer yağlanması hem de NASH'i içine almaktadır (4). Cleveland grubu NAYKH'ın histolojik bulgularını göz önüne alarak 4 gruba ayırmasını önermişlerdir (Tablo 1). Halen Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından tavsiye

Tablo 1. Yağlı karaciğer tipleri

Tip 1	Sadece yağlanma
Tip 2	Yağlanma ve inflamasyon
Tip 3	Yağlanma ve balon dejenerasyon
Tip 4	Yağlanma ve fibrozis ve/veya Mallory cisimciği

edilen bir sınıflandırma olmaması yağlı karaciğer hastalığında en önemli sorunlardan biridir (5).

EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ

NAYKH prevalansı coğrafik farklar göstermesine rağmen tüm dünyada sık görülen bir patolojidir. Amerika'da NAYKH prevalansı %20 (%15-39), NASH prevalansı %2-3 (%1.2-4.8) olarak gösterilmiştir. NAYKH Amerika'da en yaygın karaciğer hastalığıdır (6).

Genel popülasyonda yağlı karaciğer prevalansı hakkında gerçek bir rakam verilememektedir ve NASH'in sıklığı halen bilinmemektedir. Hastalığın klinik olarak sessiz seyretmesi, laboratuvar bulguları ile tanı konulamaması ve klinisyenlerin biyopsi yapma konusunda isteksiz davranması bunun nedenlerindedir. 351 vakalık bir otopsi serisinde NASH prevalansı %6.3 oranında saptanmıştır. Son yıllarda yapılan bir araştırmada kronik enzim yüksekliliği olan diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlandığı 47 hastanın %21'inde ve aynı özelliklere sahip 81 hastanın incelendiği ikinci seride vakaların %32'sinde NASH tanısı konmuştur (7). Serolojik tetkiklerle viral etiyolojinin dışlandığı 354 vakalık diğer bir seride %34 olguda NASH, %32 olguda da yalnızca karaciğer yağlanması saptanmıştır (8).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilgili olduğu saptanan en önemli patolojiler obezite (%40-60), tip2 diyabet ve glukoz tolerans bozukluğu (%20-75) ve hiperlipidemilerdir (%20-81).

Yağlı karaciğer vakalarının çoğu orta ve ileri yaşlardadır. En sık görüldüğü yaş grubu 40-60'lı yaşlardır. İlk yapılan klinik çalışmalarda vakaların çoğu kadındır. Son zamanlarda hemen hemen kadınlara yakın veya daha yüksek oranda erkeklerde de saptandığı bildirilmiştir (4).

NASH obez, yetişkin, tip 2 diyabet ve hiperlipidemi olan hastalarda sınırlı değildir. Hastaların daha geniş bir spekturuma sahip olduğunu gösteren çalışmalardan birisi Bacon ve ark. tarafından yapılmıştır; bu çalışmada 33 NASH'li hastanın %40'tan azı obez, %58'i erkektir. NHANES III (ulusal sağlık ve beslenme araştırması 3) çalışmasında tüm yaş gruplarında NASH'de erkek predominansı saptanmıştır. Etiyolojide üzerinde durulan faktörler Tablo 2 'de özetlenmiştir (9).

Obezite NASH ile birlikteliği en sık bildirilen durumdur. NASH'li vakaların %40-100'ünde obezite, obez vakaların %9-26'sında NASH saptanmıştır. NHANES III'de obez kadınların %30'unda NASH bulunmuştur. Wanless ve Lentz NASH'in prevalansını zayıflarda %2.7, obezlerde %18.5 olarak açıklamıştır. Morbid obezlerin %75'inde karaciğer yağlanması, bunların dörtte birinde NASH ve %3-11'inde siroz saptanmıştır.

Beden yağı dağılımı da hepatik steatoz gelişmesi için önemlidir. Bel-kalça oranı ile hepatik steatoz derecesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. İntraabdominal veya visseral yağ yağlı karaciğer için belirteçdir (10).

İtalya'daki bir çalışmada obezitenin steatoz için alkol alımından daha büyük risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çünkü steatoz prevalansı içki içmeyen obez hastalarda içki içen nonobez hastalardan 1.6 kat daha fazladır. Ayrıca steatozun prevalansı obez olup önemli ölçüde içki içenlerde belirgin artmıştır. USG verilerine göre alkol kullanan obezlerde NASH %95 iken obez olmayanlarda %46'dır. Ayrıca obezite HCV kliniğini kötüleştirmekte ve anlamlı kilo kaybı ile steatoz ve fibroziste azalma kaydedilebilmektedir (11).

NASH'li vakaların %20-70'inde tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı tarif edilmiştir. Tip 2 diyabet anamnezi NASH prevalansında 2-6 misli artma ile birlikte (12).

Tablo 2. NASH'le ilgili faktörler

Obezite
Diabetes Mellitus (Tip-2)
Hiperlipidemi
İleri yaş
Kadın cinsiyet
Hızlı kilo kaybı
İnsülin direnci
Demir depolama bozuklukları
Obezite sebebiyle yapılan cerrahi girişimler
- Jejunoleal bypass, jejunokolik bypass
- Gastroplastik, biliopancreatik diversiyonlar
Hızlı kilo kaybına yol açan intestinal rezeksiyon gibi diğer operasyonlar
Yeme bozuklukları ve nutrisyon alımındaki değişiklikler
- Açlık, bulimia,
- TPN
- Çölyak hastalığı
- Jejunal divertikülozis ve bakteriyel aşın çoğalma
İlaçlara bağlı karaciğer hastalığı
- Kardiyovasküler ilaçlar: Amiodaron, perhexiline, coralgil, diltiazem, nifedipin.
Hormonlar ve hormon reseptör Ligandları: Kortikosteroid, sentetik östrojenler, tamoksifen
Diğer: Chloroquine, hycanthone, methotrexat, L-asparajinaz, warfarin, bleomisin, tetrasiklinler.
Çevresel toksinler
- Dimethylformamide, toksik yağ sendromu
Metabolik bozukluklar
- Wilson hastalığı, çocukluğun bakır metabolizma hastalığı
- Tip-1 glikojen depo hastalığı
- Abetalipoproteinemi
Ciddi insülin rezistansı ile birlikte olan sendromlar
Lipodistrofi, insülin reseptör mutasyonları

Diyabet ve obezitenin birlikteliği risk için aditif etki yapmaktadır. Morbid obeziteli diabetes mellituslu-larda %100 steatoz, %50 steatohepatit ve %19 siroz bulunmuştur (13).

Yayınlanmış serilerde NASH ile hiperlipidemi %20-81 oranında tespit edilmiştir. Serum trigliserid ve/veya total kolesterol yükseklikleri görülsede sadece trigliserid yüksekliği özellikle de tip 2b ve tip4 hiperlipidemi ile ilişkili bulunmuştur. Hiperlipidemi-li hastalarda NASH normal popülasyona göre 5.6 kat artmıştır (14).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda kontrollere göre artmış insülin direnci bulunmuştur. Son bulgulara göre yağlı karaciğer ve NASH primer bir karaciğer patolojisi olmaktan çok, çoğu hastada metabolik sendrom gibi çok faktörlü bir hastalığın parçası olma konumundadır (15).

SEMPTOMLAR

Nonalkolik steatohepatitli hastalar genelde asemptomatiktirler. Spesifik bir semptomatoloji yoktur. Yorgunluk, halsizlik, sağ üst kadranda rahatsızlık hissi olabilir (16). Yapılan çalışmalarda bu semptomların tanı öncesinde hastaların ancak üçte birinde saptandığı belirtilmektedir. Hepatomegali en çok saptanan bulgudur (%75). Siroz olmadıkça klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon bulguları olmaz. Çocuklarda akantozis nigrigans görülebilir. Klinik bulgular diğer metabolik sendrom bulgularını da içerir (9).

LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Hastaların çoğunda başka bir sebepten dolayı rutin tetkikleri yapılırken saptanan biyokimyasal testlerdeki anormallik sonucu NAYKH'dan şüphelenilir. En çok saptanan normalin 4 katına kadar çıkabilen serum aspartat amino transferaz (SGOT, AST) ve serum alanin amino transferaz (SGPT, ALT) değerleridir. Fakat normal değerlerde de olabilir. Alkole bağlı karaciğer hastalığının tersine AST / ALT oranı 1 den düşüktür. AST / ALT oranının 3 den fazla olması alkolik karaciğer hastalığı için anlamlı olabilir. Alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeyi hastaların yaklaşık %50'sinde yükselmiştir. GGT değerindeki yükselme karaciğer yağlanması ile koreledir. Bilirubin değerleri genelde normaldir. Hipoalbuminemi ve protrombin zamanında uzama genelde saptanmaz (17).

Çalışmalarda nonalkolik steatohepatitli hastalarda serum ferritin ve serum demirinin yükseldiği belirtilmektedir. Bununla birlikte hepatik demir düzeyi ve demir indeksi genellikle normaldir. NAYKH'ı olan hastalarda hemokromatoz geninin (HFE) heterozigotluğu yüksek orandadır ve artmış Fe varlığı prognozu kötü etkilemektedir. Bununla birlikte klinik çalışmalarda her hastada olmadığı gösterilmiştir (16).

AST/ALT oranı, MCV gibi laboratuvar parametrelerinin ayıncı tanıda düşük duyarlılığı ve özgüllüğü vardır. Desialyted transferrinin total transferrine oranı kronik alkol tüketimi için spesifik ve sensitif bir göstergedir. Ancak bu testin doğruluğu 40-60

gr üzerinde alkol kullanan erkek hastalarda geçerlidir ve yaygın kullanılmamaktadır (18).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Ultrasonografik inceleme karaciğer yağlanması saptamak için güvenli bir tetkiktir. Yağlı karaciğerde ultrasonda diffüz olarak ekojenitede artış saptanır. Fakat ultrasonografi steatozisin düşük derecelerini saptamada yeterli değildir. Steatozda USG'nin duyarlılığı %89-95 özgüllüğü %84-93 iken fibroziste bu oran sırasıyla %57-77 ve %84-93 arasında değişmektedir. Bilgisayarlı tomografi tetkikinde dalak ile karşılaştırıldığında karaciğer dansitesi daha düşüktür. NAYKH'da karaciğerde oluşan yağlanma hastaların çoğunda diffüz olmakla birlikte bazen fokal de olabilir. Manyetik rezonans inceleme sonuçları bilgisayarlı tomografi tetkiki görünümü ile koreledir. Faz kontrast manyetik rezonans incelemesi ile fibrozis derecesi saptanabilmektedir. Fakat hiçbir noninvaziv tetkik inflamasyon hakkında bilgi verici değildir. Yani bu teknikler ile steatozis ile steatohepatitis ayırımı yapılamamaktadır (9, 19).

HİSTOLOJİK TABLO

NASH'in major histolojik özellikleri steatoz (yağlı karaciğer) ve hepatit (parankim iltihabı) ve değişik derecede fibrozisdir. Hastalığın başlanmasında görülen en önemli patoloji yağlanmadır. Zamanla diğer patolojiler gelişebilir. Bu da olayın progresif olduğunu gösterir.

Karaciğer yağlanması, yani başlıca trigliseridlerden olmak üzere, karaciğer ağırlığının %5'ini aşan miktarda yağ birikmesi, karaciğer biyopsilerinde sık görülen bir bulgudur. NASH'de steatozis alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi makroveziküler tiptir. Steatozis bütün lobüle dağılmıştır. Daha ileri evredeki hastalarda mikroveziküler yağlanma da izlenir. Sıklıkla yağlanmanın her iki tipine birlikte rastlanır. Alkolik karaciğer hastalığında mikso yağlanma olması fibrozise gidişin daha hızlı olacağını göstermektedir.

Başlangıçta hasar daha çok asiner zon 3'te görülür, zon 1 korunmuştur. Bazı istisnalar bildirilmiştir. Örneğin çocuklarda hasar diffüz olabilir. Diyabetik steatohepatitlerin %50'sinden fazlasında yağlanma, balonlaşma ve mallory cisimlerinin zon 1'de olduğu Negore tarafından gösterilmiştir. Sirotik süreç sonunda yapılanma bozulduysa yağlanmış hepatositler tüm nodülde izlenebilir.

İnflamasyon tipik olarak hafiftir, portal alanlardan daha çok lobüler alanları tutar. Lobüler infiltrat mikts kronik inflamatuvar hücre tipleri ve polimorf nüveli lökositleri (PNL) içerir. Lobüler inflamatuvar infiltrasyonda PNL görülmesi NASH için tipiktir ve diğer akut ve kronik karaciğer hasarlarından ayrımda önemlidir. Ayrıca değişik miktarlarda Mallory hyalin cisimleri, glikojenize nükleus ve fokal hepatosit dejenerasyonu da görülebilir.

Fibrozisde kollajen depolanması başlangıçta zon 3'te perivenüler; perisinüzoidal alanlarda diğer lezyonlarla birlikte görülür. Erken dönemde ince kollajeni görebilmek için özel boyama yapılması gerekir. Bazı alanlarda alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi perisellüler kollajen birikimi görülür. Bu fibrozis paterni alkolik ve nonalkolik steatohepatiti portal fibrozis görülen diğer kronik karaciğer hastalıklarından ayırır. NASH'in ilerlemesiyle portal fibrozis, santral-portal, portal-portal septumlar (köprüleşme) oluşur ve sonuçta siroz gelişir. İleri evrede karakteristik lezyon olan perisinüzoidal kollajen artık seçilemez. Dahası sirotik karaciğerde steatoz ve inflamasyon gibi diğer karakteristik morfolojik bulgular da kaybolur (20).

Kronik hepatitlerde mikroskopik lezyonların incelenmesinde nekroinflamatuvar aktivite (grade) ve fibrozise bağlı yapısal değişiklikler (stage)'in saptanması için çeşitli metodlar kullanılmaktadır. Hastalığın histopatolojik olarak değerlendirilmesinde Brunt ve ark. tarafından önerilen sistem en yaygın kullanılanıdır (Tablo 3) (21).

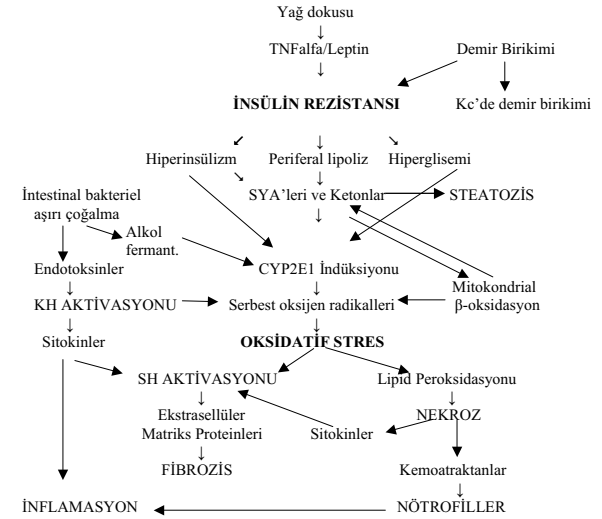
Tablo 3. NASH'de histolojik grade ve stage'leme

A. Grade	Steatozis	Hepatositlerde Balonlaşma	İnflamasyonun Derecesi
1	< 33%	Minimal	Hafif
2	34%-66%	Mevcut	İlmlı (orta)
3	>66%	Belirgin	Portal ilmlı, lobüler ilmlı
B. Stage	Fibrozis		
1	Perisinüzoidal		
2	Perisinüzoidal ve portal/peroportel		
3	Köprüleşen septalar		
4	Yaygın köprüleşme fibrozisi, siroz		

PATOGENEZ

Patogenez 'iki darbe hipotezi' ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu hipoteze göre yağlanmaya neden olan metabolik faktörler ilk darbeyi, mikrozomal

CYP2E1 (sitokrom P450 2E1) indüksiyonu, serbest radikallerin salınımı, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gibi olaylar ise steatozdan steatohepatite dönüşümünde rol oynayan ikinci darbeyi oluşturmaktadır (Şekil 1) (22).



Şekil 1. NASH'in patolojik mekanizması (KH: Kupffer hücre, SH: Stellat hücre, SYA: Serbest Yağ Asitleri)

Karaciğer Yağlanması Patogenezi

İnsülin Direnci: İnsülinin gerek endojen gerekse eksojen etkisinin azalması ve hedef organlarda glukoregülatör rolünü yapmaması insülin direnci olarak bilinir. İnsülin direnci gelişen vakalarda belirli dozda insülin ile beklenenin altında cevap alınır. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Çeşitli humoral faktörlerin ve özellikle hiperglisemik ortamın insülinin etkisini bozduğu saptanmıştır; glukoz belli bir süre hiperglisemik düzeyde seyrettiğinde, yalnız hücrenin insülin salgı kinetiğini bozmakla kalmaz aynı zamanda insülinin reseptörlere bağlanmasında ve glukoz taşıyıcıları dahil sonrasındaki uyan-iletim sisteminde ciddi bozuluklara neden olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda plazma serbest yağ asitlerinin sürekli yüksek seyretmesinin çeşitli mekanizmalarla glukozun periferik dokularda kullanılmasını engellediği ve insülin direnci oluşturduğu gösterilmiştir.

İnsülin direnci, periferik lipolizi ve yağ asitlerinin karaciğere uptake'ini artırarak, VLDL(çok düşük dansiteli lipoproteinler) yapımını azaltarak yağlanmaya neden olabilir. Ayrıca CYP2E1 ekspresyonunu artırarak pro-oksidanların oluşumuna yol

açmaktadır. KC de yağ asiti sentezini arttırmakta ve yüksek insülin düzeyi direk olarak mitokondrial oksidasyonu baskılamaktadır (22).

İnsülin Rezistansının Moleküler Temeli ve Yağ Dokusunun Rolü: Hem insülin rezistansı gelişiminde hem de karaciğer yağlanması visseral yağ dokusundaki adipositler anahtar role sahiptir. Visseral adipositlerden aşırı miktarda serbest yağ asiti salınımı ve TNF-alfa (tümör nekroz faktör alfa) üretiminin de bu patolojinin nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. TNF-alfa lipogenez ve serbest yağ asitlerinin dolaşımından alınmasını sağlayan proteinlerin regülasyonunu sağlar. TNF-alfa insülinin periferik etkilerini protein düzeyinde bloke eder (adiposit serbest yağ asidi bağlayıcı protein Ap2, adipsin, glukoz transporter-4 gibi). TNF-alfa aynı zamanda insülin sensivitesinden sorumlu PPAR-gama (peroxisome proliferator activated receptor gamma)'larda inhibisyona sebep olur. Serum TNF-alfa düzeyleri obezite ve hiperinsülinemi ile direkt ilişkilidir. Özellikle santral obezitede periferik obeziteye oranla daha yüksek TNF-alfa düzeyleri söz konusudur. Crespo ve ark. NASH'li hastalarda hem periferik hem karaciğerde TNF-alfa mRNA ekspresyonlarının kontrol grubuna oranla artmış olduğu saptanmıştır. İnsülin rezistansı ile ilişkili olarak TNF-alfa promotör bölgesi polimorfizminin kontrol hastalarına oranla daha yüksek olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca obezlerde plazma IL-6 düzeyleri ile insülin rezistansı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Son yıllarda leptinlerin de insülin direnci oluşumunda önemli bir mediatör olduğu konusunda çalışmalar sürmektedir. Leptin yağ hücreleri tarafından sentezlenen, iştahı baskılayan ve termogenezini artıran, vücutta yağ dağılımını ve metabolizmasını etkileyen bir proteindir. Konjenital leptin eksikliği olan kişilerde ciddi obezite ve karaciğer yağlanması saptanması, leptinin insanlardaki enerji dengesini sağlamadaki önemini göstermiştir. Leptin vücut yağ oranı ile yakından ilişki göstermektedir. Leptin IRS-1 (insülin response substrat-1)'in tirozin fosforilasyonuna sebep olarak insülin direnci oluşturması bakımından önemlidir (22).

NONALKOLİK STEATOHEPATİTİN PATOGENEZİ (İNFLAMASYON VE NEKROZ)

Oksidatif Stres: Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna sebep olarak steatotik karaciğerde toksisiteye sebep olurlar. Sonuçta malondialde-

hit ve 4-hydroxynoneal oluşur. CYP2E1 orjinli serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidler hepatik stellat hücreleri aktive eder ve kollajen sentezine sebep olurlar. Oksidatif stres bir diğer zarar verici sitokin olan IL-8 artışına da yol açar (22).

Antioksidan Defans Sistemi: Süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve eksojen olarak beta karoten (vitamin A), askorbik asit (vitamin C), alfa tokoferol (vitamin E) antioksidan defansta rol oynar. Obez çocuklarda alfa tokoferol ve B-karoten serum düzeyleri düşük bulunmuştur (22).

Oksidanlar: NASH'li hastaların karaciğerlerinde birçok oksidatif stresi başlatıcı ve artıncı molekül saptanmıştır. Hepatosellüler steatoz lipid peroksidasyonunu artırır. Okside olabilir serbest yağ asitlerinin karaciğerde artması lipid peroksidasyonunu ağırlaştırır. Hiperlipidemi TCA (trikarboksilik asit) siklusunu yoluyla lipid peroksidasyonuna neden olur. CYP2E1 özellikle alkolik karaciğerde süperoksid oluşumu, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin oluşumunda rol oynar. Yine CYP2E1 lipidlerinin peroksidizasyon ve w1 ve w2 oksidasyonu ve sitotoksik dikarboksilik asit oluşumuna sebep olur. NASH'li hastalarda CYP2E1'in artmış ekspresyonu saptanmıştır. İnsülin rezistansı nedeniyle hepatositlerde insülin sensivitesinin azalması sonucunda CYP2E1 indüksiyonu ve NASH oluşumu spekülasyonu yapılabilir. Diğer oksidan kaynaklar demir birikimi ve kupffer hücreleridir.

İnsülin rezistansı insülin transferrin reseptörlerinin doku düzeyinde redistrübisyonuna sebep olarak karaciğerde demir birikimine sebep olabilir. NASH'li hastalarda karaciğerde artmış demir birikiminin hepatik fibrozis gelişiminde önemli risk faktörü olduğunu gösteren iki çalışma vardır. Serbest oksijen radikali oluşumunu katalizleyen ve kupffer hücre aktivasyonu yapan hepatik demir, lipid peroksidasyonunu ve oksidatif stresi arttırmaktadır. Demirin hepatik makrofajlarda NF-kappa B ve TNF-alfa ekspresyonlarını artırdığı gösterilmiştir (22).

Endotoksinler, Endojen Alkol Fermantasyonu, Kupffer Hücre Aktivasyonu ve Sitokin Salınımı: NASH'in antibiyotik tedavisi ile düzeltilebilirliğinden dolayı intestinal bakteriyel aşırı çoğalma hastalık patogenezinde olası role sahiptir. Wigg ve ark. NASH'li hastalarda bakteriyel aşırı çoğalmayı göstermişlerdir. Diyabet dismotilite ve staza sebep olarak intestinal aşırı çoğalmaya sebep olabilmektedir. Ancak NASH'li hastalarda intestinal aşırı çoğalma olanlarla olmayanların serum TNF-alfa ve

serum endotoksin düzeyleri, intestinal motiliteleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır. NASH'li hayvan modellerinde intestinal etanol üretimi olduğu, bunun da olası patogenetik rolü üzerine spekülasyonlar yapılmıştır. Bunlarda antibiyotik ile etanol üretiminin azaltılabildiği gösterilmiştir. Bir kere kuppfer hücresi aktive oldu mu prostaglandinler, reaktif oksijen radikalleri, sitokinler, nitrik oksid ve proteazlar yoluyla alkolik karaciğer hastalığında gördüğümüz patolojik değişikliklere sebep olmaktadır (22).

KARACİĞER FİBROZİSİNİN PATOGENEZİ (HEPATİK STALLET HÜCRE AKTİVASYONU)

Stellat hücreler disse aralığında hepatositlerle endotel arasında yerleşmiş sitokin ve büyüme faktörü sentez ve sekresyon kabiliyetine sahip özelleşmiş hücrelerdir. Aktive olduklarında karaciğer fibrozisinden sorumlu ekstrasellüler matriks protein ve kollajen sentezlerler. Oksidatif stres, TGFB1 (transforming growth factor beta-1), CTGF (connective tissue growth factor) gibi moleküller stellat hücreleri aktive edebilir. Stellat hücreler zon III'de CYP2E1, CYP2A1 ve CYP3A'nın aktive olduğu perivenüller bölgelerde daha fazla aktivasyon gösterirler. Steatoz ve lipid peroksidasyonunun zon III'de fazla olması CYP450 enzimlerinin NASH patogenezindeki olası rollerini desteklemektedir. Nietro ve ark. in-vitro CYP2E1 inhibitörleri ile stellat hücre aktivasyonu tamamen geri döndürülebildiğini göstermişlerdir. TGFB1 tip-1 stellat hücrelerini miyofibroblast benzeri hücrelere dönüştürmekte ve bu da direkt olarak tip-1 kollajen sentezinin artması ile sonuçlanmaktadır. NASH'li hastalarda steatozu olanlar ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksekliği saptanan TGFB1, hem kuppfer hücrelerinden hem de stellat hücrelerden salgılanabilmektedir ve NASH'deki fibrozisten sorumlu önemli sitokinlerden biri olarak kabul edilmektedir. CTGF karaciğer sirozunda artmakta ve stellat hücrelerden salgılanmaktadır. TGFB1, CTGF'nin sentez ve salınımını arttırmaktadır. CTGF'nin karaciğer fibrozisinde ve NASH'deki fibroziste önemli roller aldığı gösterilmiştir. Yüksek insülin düzeylerinde inkübe edilen stellat hücrelerindeki CTGF m-RNA ekspresyonlarının arttığının gösterilmesi hiperinsülineminin direkt fibrogenez üzerindeki rolünü göstermesi bakımından önemlidir. Bir diğer in-vitro çalışmada TNF-alfa'nın benzer şekilde CTGF ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır. Son olarak Ikejima ve ark. leptinin fibrogenezi indüklediğini göstermişlerdir (22).

GENETİK PREDİSPOZİSYON

NASH'in varlığı metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte NASH'li hastaların bir kısmında metabolik sendromun karakteristiklerinin hiçbiri gösterilememiştir. Metabolik sendromlu hastaların sadece %25'inde NASH saptanmıştır. Kişisel, çevresel ve genetik faktörler NASH'e progresyonda şüphesiz önemlidir. Sorumlu genler; obezitenin paterni ve magnitudünü belirleyen genler (11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1), insülin sensitivitesini belirleyen genler (PPAR-gama), hepatik lipid depolanmasını içeren genler (apolipoprotein E, mikrozomal trigliserid transfer protein), yağ asidi oksidasyonunu içeren genler (CYPs, PPAR-alfa, acyl-Coa oksidase), sitokin genleri (IL [interlökin]-4, TGF-beta [transforming growth factor], IL-10, IFN-gama, TNF-alfa), oksidatif stresi etkileyen genler (HFE, TNF-alfa) ve oksidatif stres cevabında protein kodlamasını içeren genleri (manganaz süperoksid dismutaz, uncoupling protein 2) içerir (23).

TANI

NASH'de kronik olarak enzim yüksekliği, hepatomegali veya her ikisi birlikte mevcuttur. Hikaye, fizik muayene, kan testleri ve radyolojik inceleme diğer karaciğer hastalıklarının (otoimmün, metabolik, viral hepatit) dışlanması için gereklidir. Hastadan, aile üyelerinden ve hastayı takip eden hekimlerden bilgi alarak alkol kullanımı itinayla araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Erkeklerde 30 gr/gün, kadınlarda 20 gr/gün alkol alımı alkolik hepatit yapabilir. Bu değerler çeşitli yayınlarda 0-210 gr/hafıza arasında değişmektedir. Ayrıca son 6 ay içinde ilaç alınması da sorgulanmalıdır (3).

NASH histolojik bir tanıdır ve karaciğer biyopsisi hepatik steatozu, inflamasyonu, nekrozu ve fibrozisi tanımlayan ve şiddetini gösteren tek tanı aracıdır. NASH tanısında altın standart karaciğer biyopsisidir (23).

KLİNİK SEYİR

Saf steatoz genelde benign seyrederken, NASH progresif seyredir. Karaciğer yetmezliğine, siroza, hepatosellüler kansere ilerleyebilir (22). Üç çalışmanın metaanalizinde 28 NASH'li hastadan tekrarlayan biyopsiler alınmış ve 9 yıllık takip periyodu sonrasında hastaların %43'ü fibrozis ve siroza ilerlemiş, %4'ünde iyileşme görülmüştür. Hastaların %53'ünde NASH stabil seyretmiştir. Bu bulgular başka araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir. Esasen burada önemli olan nokta hangi hastaların

progresyon göstereceğidir. 132 NAYKH'lı bireydeki 18 yıllık bir takip çalışmasında biyopside tip 2-3-4 NAYKH olanlarda %22 siroz gelişirken, sadece steatoz olanlarda %4 siroz geliştiği saptanmıştır (6). Fibrozis için risk faktörleri Tablo 4' de gösterilmiştir (9).

Tablo 4. NAYKH'da fibrozis için risk faktörleri

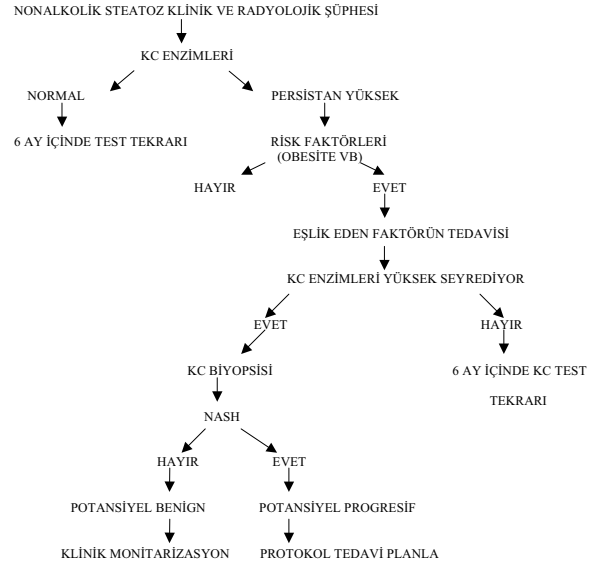
Risk Faktörleri
İleri yaş
Obezite
Diabetes Mellitüs
İnflamasyon derecesinin artması
Hipertansiyon
AST/ALT oranının > 1 olması
Fe birikimi
Steatozun derecesi, artmış serbest yağ asitleri
Trigliserid > 1.7 mmol/L
ALT > 2x normal

NASH'de sirozun nokta prevalansı %7-16 olarak bulunmuştur. Bu hastaların bazılarında klinik dekompanzasyon gelişmekte ve karaciğer transplantasyonu gerekebilmektedir. Progrese olup karaciğer transplantı olan NAYKH yüzdesini belirlemek transplant anındaki nonspesifik histolojik bulgular nedeniyle zordur. Siroz oluşunca karaciğerdeki yağ kaybolmaktadır. Vaka kontrollü bir çalışmada kriptojenik sirozlularda obezite ve tip-2 diyabetin varlığı kriptojenik sirozlularda %23, nedeni bilinen sirozlularda %5 olarak saptanmıştır. Ayrıca kriptojenik siroz nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılanlarda yüksek posttransplant NASH rekürrensi rapor edilmiştir. Bu verilere dayanılarak kriptojenik sirozlu hastaların önemli bir kısmında karaciğer hastalığının nedeninin NASH olduğu düşünülmektedir (9, 11, 24).

Amerika'da yıllık karaciğere bağlı mortalitenin NAYKH'lı hastalarda genel popülasyondan fazla olduğu saptanmıştır. Bundan başka Propst ve ark. NASH'li hastalarda 5 ve 10 yıllık yaşam olasılığını kontrol grubuna göre daha düşük bulmuştur (sırasıyla %67-%59). NASH'li hastada takip protokolü Şekil 2' de gösterilmiştir (9).

TEDAVİ

Şu anda karaciğer biyopsisi ile ispatlı, randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiş kesin tedavi yoktur. Tedavi seçenekleri Tablo 5'de gösterilmiştir (22).



Şekil 2. NASH' li hastada takip protokolü

Tablo 5. NASH'de tedavi seçenekleri

Tedavi seçenekleri
İnsülin rezistans sendromunun tedavisi
- Kilo kaybı
- İnsülin sensitivitesinin artırılması: Metformin, Thiazolidinedione
- Hiperlipideminin azaltılması
Oksidatif stresin tedavisi
UDCA ile tedavi
Demirin azaltılması
Karaciğer transplantasyonu

İnsülin Rezistans Sendromunun Tedavisi

Kilo Kaybı: Kilolu hastaların tedavisi düşük yağ, düşük karbonhidrat, yüksek protein içeren diyetle kademeli kilo kaybına bağlıdır. Diyetle, egzersizle ve gastrik küçültme operasyonlarıyla insülin rezistansında belirgin düzelme sağlanır. Biyokimyasal verilerde ve steatozda düzelme kaydedilir. Fakat diğer histolojik bulgular değişkendir. Ayrıca hızlı kilo kaybı da steatohepatitte alevlenmeyle sonuçlanabilir (9, 22, 25).

İnsülin Sensitivitesinin Artırılması: Metformin, hepatositlerdeki insülin etkisini güçlendirerek hepatik glukoneogenezi baskılamaktadır. Metforminle farelerde steatozda düzelme gösterilmiştir. Bu etkinin TNF-alfa düzeylerindeki azalma ve dolayısıyla insülin ihtiyacındaki azalma, UCP-2 m-RNA'sın-

da azalma ile olduğu düşünülmektedir. Coyle ve ark. 3 NASH'li hastada karaciğer enzimlerinde ve histolojide düzelme saptamışlardır. Marchesini ve ark. 20 steatozlu hastada metforminle karaciğer enzimlerinde ve karaciğer volümünde azalma sağlamışlardır. 14 hasta 4 ay metforminle tedavi edilmiş ve tedavi sonrasında ALT düzeyleri azalmış, insülin sensitivitesi artmış ve karaciğer volümü azalmıştır. Ancak bu ilaç laktik asidoz riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (9, 22, 25).

Thiazolidinedione'lar PPAR-gama aktivasyonu üzerinden adipositlerde diferansiyasyon ve insülin sensitivitesini artırıcı etki gösterirler, TNF-alfa ve serbest yağ asitlerinin serbestleşmesini azaltırlar. 10 hasta 400mg/gün troglitazonla 6 ay takip edilmiş; 7 hastada ALT seviyelerinde normalleşme saptanmıştır. Ancak histolojik düzelme görülmemiştir. 30 hasta 2x4mg rosiglutazonla 48 hafta takip edilmiş ve histolojik bulgular, insülin direnci, ALT seviyesinde belirgin düzelme kaydedilmiştir (26). Bir başka çalışmada 64 hasta 4mg rosiglutazon alan, 1000mg metformin alan ve sadece diet uygulanan üç gruba ayrılmıştır. Rosiglutazonla ALT ve insülin direncinde düzelme, metforminle AST seviyesinde düzelme gösterilmiştir (27). Son günlerde yapılan bir çalışmada 18 nondiabetik hasta 30 mg/gün pioglutazonla 48 hafta takip edilmiş ve ALT seviyelerinde, yağ miktarında, histolojide belirgin düzelme tespit edilmiştir (23). Troglitazon şiddetli hepatoksisite riski sebebiyle piyasadan kaldırılmıştır. Rosiglutazon ve pioglutazonla da bu risk daha az olmakla birlikte mevcuttur (9, 22).

Hiperlipideminin Azaltılması: Hiperlipideminin tedavisiyle ilgili araştırmalar da mevcuttur. 46 hasta 600mg/gün gemfibrozil tedavisi verilerek 4 hafta takip edilmiştir. Trigliserid düzeyi ve transaminazlarda düzelme kaydedilmiştir. Bunun aksine hiperlipidemik 14 hastada 2gr/gün klofibratla 1 yıllık tedavi sonucunda herhangi bir yarar görülmemiştir. Bunlardan başka, 7 hasta atorvastatin tedavisiyle 1 yıl takip edilmiş ve steatozda, nekroinflamatuvar aktivitede, fibroziste gerileme, ALT düzeylerinde minimal iyileşme saptanmıştır (9). Son günlerde yapılan bir çalışmada 44 hasta iki gruba ayrılmış ve normolipidemik olan 17 hastaya ursodeoksikolikasit, hiperlipidemik olan 27 hastaya 10 mg/gün atorvastatin verilmiştir. Her iki grupta da olmak üzere ancak atorvastatin grubunda daha belirgin transaminazlarda düzelme görülmüştür. Ancak takip biyopsisi alınmamıştır (28).

OKSİDATİF STRESİN TEDAVİSİ

Biyolojik membranlarda alfa tokoferol güçlü serbest oksijen radikali yakalayıcısıdır. Kardiyovasküler sistemde protektif etkileriyle geniş güvenlik profili vardır. Alfa tokoferolün serum TGFB1 düzeylerinde azalmalar sağladığı ortaya koyulmuştur. 11 obez çocukta 400-1200 İÜ E vitamini tedavisiyle transaminazlarda düzelme ve karaciğer ekojenitesinde azalma gösterilmiştir. Ancak takipte biyopsiler alınmamıştır (22). Diğer bir çalışmada 16 hastaya 400mg/gün E vitamini verilerek 6 ay takip edilmiş ve biyokimyasal, ultrasonografik düzelme kaydedilmiştir. Histolojik olarak steatozda düzelme olmuş ancak fibroziste düzelme olmamıştır (23). 45 hasta ise 1000mg C vitamini ve 1000 mg E vitamini ile tedavi edilmiş ve 6 ay takip edilmiştir. Fibroziste düzelme saptanmış, inflamasyon ve ALT seviyesinde ise değişiklik olmamıştır (29). Betain ve trimetil aminoasitler metil donörü olarak karaciğerde lipid birikimini engellemektedirler. Betainler VLDL'nin anahtar molekülü olan fosfatidilkolinin oluşumunda da etkilidir. Betainle güçlendirilmiş diet ile karaciğerden lipid uzaklaştırılması sağlanabilmektedir. 10 NASH'li hasta günlük 20 gr betainle 1 yıl takip edilmiş ve serum transaminazlarda belirgin iyileşmeler sağlanmıştır. Takip sonunda alınan 6 biyopside steatozda, nekroinflamatuvar aktivitede ve fibroziste düzelme kaydedilmiştir (9,22). Ayrıca kolin desteğinde alınan biyopsilerde steatozda gerileme gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada 17 hasta 500mg/gün probukolla 1 yıl takip edilmiş ve aminotransferazlarda düzelme saptanmıştır (30). Glutatyon öncül ilacı olan N-asetilsistein oksidatif stresi azaltabilir. 11 hasta N-asetilsisteinle 3 ay takip edilmiş ve aminotransferazlarda düzelme gösterilmiştir (25).

URSODEOKSİKOLİKASİT (UDCA)

UDCA sitoprotektif, kemoprotektif, antioksidan, immünomodülatör etkilerinden dolayı NASH'de araştırılmıştır. Çalışmalarda karaciğer enzimleri ve yağlanmada belirgin yarar sağlarken inflamasyon veya fibrozisin şiddetine yararları gösterilememiştir (22, 25). Yeni bir çalışmada UDCA ile 2 yıllık tedavinin plesebodan daha iyi olmadığı gösterilmiştir (31).

DEMİRİN AZALTILMASI

Flebotomi ile demirin azaltılmasının NAYKH' na sahip hastalarda olumlu sonuçlara yol açtığı (transaminazlarda düşme, histolojik düzelme) bulunmuştur (22).

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Karaciğer transplantasyonu ilerleyerek karaciğer sirozu gelişen hastalarda endikedir. Amerika'da karaciğer transplantasyonuna giden hastalardan %3'ü NASH'e bağlı son dönem karaciğer yetmezliğidir. Bu oranın düşüklüğü kriptojenik sirozluların bir kısmının aslında NASH'e bağlı siroz oluşuna ve bu hastaların siroz gelişmeden önce risk faktörlerine bağlı olarak kardiyovasküler, serebrovasküler vb. nedenlerle kaybedilmesine bağlanmaktadır. Posttransplant steatoz NASH'e bağlı hastalarda 2/3 iken diğer hastalarda sadece %5-15'dir. Posttransplant birinci yılda 1/3 hastada NASH tekrarlar ve be-

lirgin fibrozis gelişir ve %12.5 hasta siroza progrese olur. Bununla birlikte bu hastaların klinik gidişleri oldukça iyidir. NASH'in tekrarlamasının nedeni bilinmemekle birlikte hipertrigliseridemi, obezite, diabetes mellitus ve kortikosteroidler gibi birçok etmenin rol aldığı düşünülmektedir (22).

ALTERNATİF TEDAVİLER

Alternatif tedavi olarak antiendotoksin/sitokin tedaviler üzerinde durulmaktadır. Anti TNF-alfa antikolar ciddi alkolik steatohepatit tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat NAYKH'da yayınlanmış sonuçları ve kullanım endikasyonu yoktur (11, 23, 24).

KAYNAKLAR

1. Marchesini G, Forlani G. NASH: From liver disease to metabolic disorders and back to clinical hepatology. Lippincott-Raven. 1999; 1185-97.
2. Ludwig J, Viggiano TR, Mc Gill DB, Ott BJ, Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo clinic Proc 1980; 55: 434-38.
3. Becker U, Deis A, Sorenson TL, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. Hepatology 1996; 23: 1025-29.
4. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis. 1999; 19: 221-29.
5. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity, gastroenterology 1999; 116: 1413-19.
6. S.D.H..Malnick, M. Beergabel and H. Khobler. Nonalcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. Q J med 2003; 96: 699-709.
7. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G et al. Clinical features and naturel history of nonalcoholic steatosis syndromes, Semin Liver Disease 2001; 21: 17-26.
8. Hay JE, Czaja AJ, Rakela J, et al. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. Hepatology 1989; 193-297.
9. Harrison SA, Kadakia S, Long KA, Schenkens. Nonalcoholic steatohepatitis: What we know in the new millennium. The American journal of gastroenterology 2002; 97: 2714-24.
10. Wanless IR, Bargman JM, Oreopoulos DG, et al. Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insülin delivery: a clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity, Mod Pathol 1989; 2: 69-77
11. Esteban Mezey. Clinical features and management of alcoholic liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. In: Zakim D, Boyer TD, Editors. Hepatology. A textbook of Liver disease. Volume: 1. 4th ed. Philadelphia. Saunders 2003; 923-938.
12. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. AM J Gastroenterol 1999; 94: 3010-14.
13. Silverman JF, Pories WF, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. Pathol Annu 1989; 24: 275-302.
14. Knober H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insülin resistance syndrome. Q JM 1999; 92: 73-9.
15. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and metabolic syndrome x in severe obesity. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1513-17.
16. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994; 107: 1103-9.
17. Poul Angulo, MD. Nonalcoholic fatty liver disease. N. Eng. J. Med 2002; 346: 1221-31.
18. Diehl AM, Goodman Z, Ihsak KG. Alcohol like liver disease in nonalcoholics. A clinical and histological comparison with alcohol-induced liver injury. Gastroenterology 1988; 95: 1056-60.
19. Siegelman ES, Rosen MA. İmaging of hepatic steatosis Semin Liver Dis 2001; 21: 71-80.
20. 1. Prof. Dr. Gürbüz Gümüşdiş, Doç. Dr. Ali Kukuludağ. Ege dahili tıp günleri özet kitabı .Prof.Dr.Yücel Batur. Yağlı karaciğer 2002: 47-72.
21. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology Semin Liver Dis 2001; 21: 3-16.
22. Carl M Oneta, Jean-François Dujour. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenetic considerations. Swiss med WKLY 2002;132: 493-505.

-
23. Heiner Wedemeyer, MD, Michael P. Manns, MD. Fatty liver disease-It's more alcohol and obesity. 38th Annual Meeting of the European Association for the study of the liver, July 3-6, 2003, Geneva, Switzerland.
 24. Zobair M. Younossi, Anna Mae Diehl, and Janus P. Ong. Nonalcoholic fatty liver disease: An agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35: 746-50.
 25. Brent A. Neuschwander-Tetri and Stephen H. Caldwell. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
 26. Neuschwander-Tetri BA EM, Wehmelr KR, Oliver D, Bacon BR, Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-17.
 27. N. Oruç, D. Dereli, Y. Batur, ve ark. Beneficial effects of insulin sensitizing agents on fatty liver disease; Preliminary Results. *J Hepatology* Vol.38 (suppl.2) p198, 2003.
 28. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713-18.
 29. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *AM J Gastroenterol* 2003; 98: 2485-90.
 30. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probuocol in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open-labeled study. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36: 266-8.
 31. Lindor JF, Knowlly KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: result of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 602-3.