

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Klinik Tanı ve Tedavi

A. Turan IŞIK, M. Refik MAS, Bilgin CÖMERT, M. Tahir ÜNAL

GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Nonalkolik steatohepatit (NASH), başlangıçta benign bir klinik antite olarak kabul edilmesine rağmen günümüzde 10 yıldan daha fazla bir sürede NASH'ın %20 oranında siroz ve yaklaşık %8 oranında karaciğer kaynaklı ölüm nedeni olabileceği kabul edilmektedir (1). NASH terimi, ilk defa 1980 yılında Ludwig tarafından kullanılmıştır (2). NASH, yağlı karaciğerden siroza kadar uzanan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ailesinin bir üyesidir (3, 4, 5).

NAYKH, belirgin alkol alımı olmaksızın, karaciğerde yoğun bir şekilde makroveziküler steatozla karakterize bir hastalık grubudur (2). NAYKH'nın histolojik spektrumu tek başına steatoz ve NASH'ı kapsar (3, 4). Steatoz, histolojik olarak inflamasyon, balon dejenerasyon, nekroz, fibrozis ve siroz olmadan hepatik yağlı değişiklik ile karakterizedir. NASH, hepatosellüler hasar, lobüller inflamasyonla birlikte yağlı değişiklik ile karakterizedir (2, 6).

Prevalansında coğrafik değişiklikler olmasına rağmen, NASH bütün dünyada yaygın olarak görülmektedir. ABD ve Kanada'da yapılan karaciğer biyopsilerinin %7-11'inde; Japonya'da ise %1, 2'sinde NASH saptanmıştır (2, 7, 8). NASH, Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada polikliniğe başvuran hastalar arasında 2-3'ncü sırada en sık karaciğer hastalığı olarak saptanmıştır (9, 10). AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases)'de ABD ve diğer batı toplumlarında yapılan görüntüleme yöntemleri ve otopsi çalışmalarına göre

yetişkinlerin yaklaşık %20-30'nda karaciğer yağlanması olduğu ve bu bireylerin yaklaşık %10'unda (yetişkinlerin %2-3'ü) NASH olduğu bildirilmiştir (11).

TANI

NASH'lı hastaların çoğu karaciğer enzim yüksekliği, hepatomegali ya da her ikisi nedeniyle incelenmektedirler. Anamnez, muayene, non-invazif laboratuvar ve radyolojik incelemeler diğer karaciğer hastalıklarını ekarte etmede oldukça yararlıdır (12).

Hastalığın tanısında alkol hikayesi oldukça önemlidir ve iyi sorgulanması gerekmektedir. Bugün hastalığın ismindeki nonalkolikliğin kesin sınırları mevcut değildir. Bazı merkezler bu sınırı; erkeklerde 20-40 g/gün, bayanlarda 20 g/gün olarak kabul ederken (13) bazıları da 10 g/gün ve daha altındaki tüketimi kabul etmektedir. Ayrıca çok az miktarda alkol kullanımının DM ve NASH için koruyucu olduğunu söyleyenler de mevcuttur, ancak günümüzde 20 g/gün, kabaca 2 bardak şarap/gün, sınır olarak kabul edilmektedir (11).

Ultrasonografi (USG) tanıda yaygın olarak tercih edilmekte ve NAYKH, parlak karaciğer (eko artışı) olarak saptanmaktadır. USG'nin steatoz için sensitivitesi %89-95 ve spesifitesi %84-93 iken fibroziste sensitivite %57-77, spesifite %85-89'dur. Yağlı karaciğerde bilgisayarlı tomografi (BT)'de karaciğer, dalağa göre hipodens; manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de ise T1 ağırlıklı görüntülerde parlak fokal yağlanma şeklinde tespit edilir (12, 14).

NASH'ın klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak alkolik steatohepatitten ayrımı oldukça güçtür (15, 16). Her iki durumda da aynı histolojik bulgular mevcuttur. Bu nedenle yalnızca belirgin alkol tüketiminin (Birçok yarında 20-40gr/gün daha az) olmadığı durumlar NASH olarak değerlendirilmektedir. Hastalardan, detaylı alkol hikayesi alınmalıdır. Alkol hikayesini doğrulamak için hastayı primer takip eden doktor ve hasta yakınlarının bilgilerine mutlaka başvurulmalıdır. AST/ALT, gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve ortalama eritrosit hacimi kronik alkolizm için düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir (17). Serum mitokondrial AST/total AST oranı kronik alkolizm belirteci olarak tespit edilmiş olsa da özellikle NASH'da sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür (18, 19). Desalil transferin/total transferin'in kronik alkolizmde spesifitesi %98 sensitivitesi %81 olmasına rağmen rutinde uygulanamaz; özellikle erkeklerde 40-60 g/gün'den daha fazla alkol alınlarında pozitif sonuç verir (18). NASH tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir (5). Tanıda biyopsinin yeri tartışılmazdır.

Genelde diğer kronik karaciğer hastalıkları ekarte edilip USG'de steatoz bulgularının saptanması ile tanı konur. Bu yaklaşım hem yetersiz hem de hatalı olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmaya göre biyopsisiz tanının doğruluğu, yağlı karaciğer için sadece %57 olarak saptanmıştır (20). NASH bir histolojik tanıdır ve steatoz, nekroz, fibrozis sadece biyopsi ile tespit edilebilir. Klinik, laboratuvar ve histolojik bulgular arasında çok zayıf bir korelasyon olduğu için biyopsisiz NASH değerlendirilmesi mümkün değildir. Ayrıca gelecekte hepatik demir konsantrasyonu tayini hem prognoz hem de tedavi için önemli olabilir. Bu öneriler komplikasyonun az olması nedeniyle makuldür ama biyopsi sonuçlarının etkileyebileceği tedavi seçenekleri kısıtlıdır (5).

TEDAVİ

Günümüzde NASH için etkili bir tedavi protokolu mevcut değildir. Uygulanmakta olan bütün girişimler hastalığın sıklıkla birlikte olduğu obezite, hiperlipidemi ve diyabeti hedef almıştır. NASH'lı çocuklarda kilo kaybının transaminazları ve USG bulgularını normalleştirdiği bildirilmiştir (21) ama bu durum yetişkinlerde tam olarak kontrol edilememiştir. NASH için önerilen muhtemel tedavi seçenekleri Tablo 2'de özetlenmiştir. (5).

Tablo 1. NASH tanı kriterleri

Klinik
Kronik olarak hafif transaminaz yüksekliği
Alkol hikayesinin olmaması (primer doktorundan ve ailesinden doğrulanacak)
Asemptomatik ya da nonspesifik konstitüsyonel semptomlar
Kronik karaciğer hastalığı bulgularının olmaması (NASH'e bağlı siroz hariç)
Laboratuvar
Normalin 2-4 katı transaminaz düzeyleri
Diğer karaciğer fonksiyon testleri normal veya normale yakın
AMA, Anti-HCV ve HBs Ag negatif
ANA ≤1/320
Seruloplazmin, α ₁ -antitripsin ve TSI'nin normal olması*
Radyoloji
(Tanı için şart değildir)
USG'de parlak karaciğer
BT'de dalağa göre diffüz ya da fokal olarak hipodens karaciğer
MRI'da T ₁ sekanslarında fokal yağlanma parlak görünür
Histoloji
Alkolik hepatit benzeri görünüm
Diffüz ya da sentrilobüler makroveziküler steatoz
Balonlaşan hepatositler, hepatosit nekrozu
Fibrozisli veya fibrozissiz mikso lobüler inflamasyon
Mallory cisimcikleri
Lipogranülomlar ve Glikojenize nükleus

*TSI: Transferin Saturasyon İndeksi

Tablo 2. NASH için muhtemel tedavi yaklaşımları

İlimli, kalıcı kilo verilmesi	Metformin
Diyabetin ve	Taurin
Dislipideminin kontrolü	
Ursodeoksikolik asit (UDCA)	Betaine
Thiazolidinedionlar	Vitamin E, diğer anti-oksidanlar
Diğerleri	

Yaşam Şekli Değişiklikleri: Knobler, kronik transaminaz yüksekliği olan, USG ve histolojik olarak yağlı karaciğer bulguları saptanan ve diğer karaciğer hastalığı nedenleri ekarte edilen 48 hastayı incelemiştir; bu hastaların %81'inde obezite, %73'ünde diyabet ya da glukoz intoleransı ve %85'inde dislipidemi saptanmıştır. Bu hastalara diyetin yanı

sıra lipid düşürücü ve hipoglisemik ilaç tedavisi uygulanmış ve olguların %96'sında transaminazlarda belirgin bir düşme, kilo kaybı, lipid profilinde düzelme ve açlık kan şekerinde azalma tespit edilmiştir. Bununla birlikte hastalara biyopsi kontrolü yapılmadığı için biyokimyasal iyileşme ile karaciğer histolojisi arasında ilişki kurulamamıştır (22). Bazı çalışmalarda kilo kaybı sonrası küçük olgu gruplarında biyokimyasal ve/veya histolojik iyileşme tespit edilmiştir (23, 24). Bu çalışmalar, zayıflama sonrası NASH'lı çocuklarda görülen biyokimyasal ve histolojik iyileşmenin, kalıcı zayıflama ile yetişkinlerde de elde edilebileceğini göstermektedir.

NAYKH'de zayıflamanın karaciğer enzimlerini iyileştirdiği çeşitli küçük çalışmalarda gösterilmiştir; bununla birlikte hızlı kilo verilmesi morbid obezlerde steatohepatitin progresyonuna neden olmaktadır (25, 26). Bu yüzden zayıflamanın ılımlı yapılması ve iyi takibi gerekmektedir (27). Hatta zayıflamanın haftada 1600 gr'ı geçmemesi önerilmektedir (28). Zayıflamada önemli bir noktada genel olarak kalori kısıtlamaya karşılık diyet içeriğinin değiştirilmesinin öneminin tam olarak bilinmemesidir. Örneğin farelerde ve ratlarda sükröz ve yağdan zengin diyetin eşit kalorige glukoz ve proteinden zengin diyete göre insülin rezistansını ve hepatik steatozu artırdığı gösterilmiştir (29, 30). Ayrıca egzersiz zayıflama için önemli bir yöntemdir ve fiziksel aktivite kas dokusunda insülin duyarlılığını artırmaktadır (31, 32).

Spesifik Diyet ve Kilo Verdirici Cerrahi: Bir çok popüler diyetin yağlı karaciğer üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu konuda pragmatik bir yaklaşım, Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından önerilen gibi, düşük kalorili ve dengeli diyet olacaktır. Artmış poliansatüre yağ oranları insülin sensitivitesini ve prostaglandin metabolizmasını değiştirmekte, UCP (Uncoupling protein) ekspresyonunu ve lipid peroksidasyonunu artırmakla birlikte steatohepatit üzerine etkisi bilinmemektedir. İştah baskılayıcı ajanlar yan etkileri nedeniyle özelliklerini kaybetmişlerdir (11). Son veriler, bir lipaz inhibitörü olan orlistat üzerinde yoğunlaşmaktadır (33). Yapılan bir çok çalışma, her ne kadar ani kilo kaybı steatohepatiti şiddetlendirse de, bariatrik cerrahiye desteklemektedir. Bu durumlarda sitoprotektif ve antioksidan ajanların etkisi denenmemiştir. Dekompansasyon gözlenen jejenoleal bypass cerrahisi hastalarda antibiyotik ve aminoasit desteği faydalı bulunmaktadır (11).

Ursodeoksikolik Asit (UDCA): NASH'de medikal tedavinin faydalı olarak gösterilememiştir. L-arün, UDCA'nın karaciğer enzimlerinde ve hepatik steatozda belirgin iyileşme sağladığını ama inflamasyon şiddetinde ve fibroziste belirgin bir değişiklik yapmadığını tespit ederken; hipertrigliseridemili hastalara verilen klofibrat ile klinik bir iyileşme tespit etmemişlerdir (34). NAYKH'de UDCA'nın etkinliği ile ilgili çok fazla çalışma olmamasına rağmen kolestatik karaciğer hastalıklarında yaygın bir şekilde kullanılmaları nedeniyle hepatologlar tarafından NAYKH'de popüler bir tedavi haline getirilmiştir.

Lipid Düşürücü İlaçlar: NAYKH karaciğer lipid homeostazis bozukluğu ile seyreden bir hastalıktır. Bu yüzden tedavide lipid düşürücü ilaçların kullanımı mantıklıdır. Fibratlar PPAR-a reseptörleriyle lipoprotein metabolizmasını değiştirirler (34). Dört hafta boyunca Gemfibrozil ile yapılan kontrollü bir çalışmada; Gemfibrozil verilenlerde %74 oranında kontrol grubunda ise %30 oranında transaminazlarda iyileşme tespit edilmiştir (35). Ancak; bu çalışmanın sonuçları tedavi öncesi TG düzeyleri ile korele değildir, seri biyopsi kontrolü yapılmamıştır ve biyokimyasal cevabın süresi belli değildir. Bu nedenle NASH'de Gemfibrozil kullanımı ile ilgili uzun dönem plasebo kontrollü ve randomize çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu olgularda tedavide kolestrol düşürücü ilaçların etkinliği bilinmemektedir ayrıca bu ilaçların karaciğer toksisite potansiyellerinin de unutulmaması gerekir. Bununla birlikte 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim-A redüktaz inhibitörü olan atorvastatin ile yapılan küçük bir çalışmada; atorvastatinin NAYKH'in tedavisinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (36). Ancak şu anki verilerle bu hastalarda statin tedavisi önerilmemektedir.

Antioksidanlar: Oksidatif stresi azaltan tedaviler NASH'de faydalı olabilir. Bu konuda önerilen ajanlar E vitamini, N-asetil sistein, Betain ve S-adenozil-metionindir (11). Güçlü bir anti-oksidan olan E vitamini, NASH düşünülen 11 (ikisi biyopsili) çocuğu içeren küçük bir çalışmada 400-1200 IU/gün dozunda kullanılmıştır. Tedavi süresince transaminazlarda iyileşme saptanırken ultrasonografik değişiklik saptanmamış ve tedavinin kesilmesini takiben transaminazlar tekrar yükselmiştir (37). Bu pilot çalışmada histopatolojik verilerin olmaması çalışma sonuçlarına gölge düşürmektedir ancak vitamin E ve diğer anti-oksidanların biyopsi ile tanı konmuş NASH'lı olgularda uygulanması ile ilgili daha detaylı çalışmalar gerekmektedir. Harrison

NASH'lı hastalarda vitamin E ve vitamin C içeren bir anti-oksidan kokteyl (1600 Kcal/gün'lük kilo azaltıcı diyetle birlikte) uygulayarak 6 ay sonra kokteyl grubunda plasebodan daha düşük miktarda fibrozis bulguları saptamıştır (38). Bir kolin metaboliti olan Betaine (Homosisteinin metionine remetilasyonunda metil donörü olarak rol oynar), 10 NASH'lı hastaya 12 ay boyunca 20 g/gün dozunda verilmiş; çalışmayı tamamlayan 7 hastanın 3'ünde transaminazlar normalleşirken, 3 hastanın transaminazları başlangıcın yansına inmiştir ve %50 oranında histolojik iyileşme tespit edilmiştir. Bu çalışmada, olguların %40'ında doz azaltılmasını gerektirmeyen hafif yan etkiler görülmesine rağmen betaine iyi tolere edilmiştir (39). Bu sınırlı veriler ışığında Betaine'in NASH tedavisinde kullanımı ile ilgili ileri çalışmalar gerekmektedir. NAYKH ve insülin rezistansı ile insülin rezistansı ve İKK-β (IkappaB kinase β subüniti) arasındaki bağlantı nedeniyle anti-oksidanların tedavideki muhtemel faydaları şaşırtıcı olmamalıdır (40-42). Oksidan ve inflamatuvar stresler İKK-β yolunu aktive ederler (41). Bu yüzden E vitamini gibi oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltan tedavilerin İKK-β aktivasyonunu inhibe etmesi gerekir. Bunun NAYKH'yi tedavi ettiği düşünülen birçok ajanın kullandığı ortak yolu olması da ilginçtir. Örneğin farelerde ve hepatosit kültürlerinde yapılan çalışmalarda hem metforminin hem de thiazolidinedionların İKK-β'nın potent bir aktivatörü olan proinflamatuvar sitokin TNF-α'yi inhibe ettiği gösterilmiştir (41, 43-45).

- Devedikeni sütünden elde edilen Silimarın, kronik karaciğer hastaları tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (46).
- Taurinle yapılan küçük bir çalışmada serum ALT düzeylerinde iyileşme ve kilo kontrolü sağlanması üzerine karaciğer yağlanması adjuvan tedavi olarak kullanılmasının faydalı olabileceği vurgulanmıştır (47).
- Lazoroid (21-aminosteroid) grubu olarak bilinen ve indirekt antioksidan özellikleri olan histaminin pilot çalışmaları dikkat çekebilir (48).
- Bir çalışmada da HFE gen (6. kromozomda yer alan hemokromatozis gelişiminden sorumlu mutasyon) negatif hastalarda flebotomi ile demir yükünün azaltılması karaciğer enzimlerini ve insülin duyarlılığını iyileştirmiştir (49).

İnsülin Duyarlılığını Artıran Tedaviler: Hiperinsülinemik insülin rezistansı ile NASH birlikteliği tedavi çalışmalarının hedeflerinden biri olmuştur. Metformin, diyabetik hastalarda oldukça sık kullanılan

bir oral hipoglisemiktir (5). Metforminin nasıl yaptığı tam olarak bilinmese de en önemli etkisi, insülin etkisini artırmaktır (50, 51). Hepatik glukoz output'unu baskılaması, özellikle yemek sonrasında kas ve karaciğer gibi periferik dokularda insülinin neden olduğu glukoz ütilizasyonunu artırması ve serum SYA konsantrasyonunu azaltan bir antilipolitik etki ile insülin etkisini artırdığı tahmin edilmektedir (50-52). Ayrıca serum TG, SYA ve bir miktarda LDL-kolesterol miktarını azaltırken; HDL-kolesterol miktarını artıran belirgin bir lipid düşürücü özelliği vardır (50, 51, 53). Lin, metforminin insülin rezistansı olan ob/ob farelerinde kalori kısıtlaması olmadan, açlık glisemisinde önemli düşüş yapmadan hepatomegaliyi ve hepatik steatozu iyileştirdiğini tespit etmiştir. Araştırmacılar metforminin, insülin rezistansına neden olan ve NASH'in karakteristik nekroinflamatuvar lezyonlarına sebep olabilen TNF-α'nın hepatik ekspresyonunu azaltarak insülin rezistansını iyileştirdiğini savunmuşlardır (43). Marchesini, metforminin diyetle göre VKİ (vücut kitle indeksi), serum insülin, ALT düzeylerinde ve karaciğer boyutlarında anlamlı iyileşme tespit etmiştir (54). Biz de 6 ay metformin uygulayarak; transaminazlarda iyileşme, İR'de azalma, histopatolojik olarak steatoz ve nekroinflamatuvar aktivitede azalma tespit ettiğimiz vakalar gözlemledik.

Hiperinsülinemiyi azaltan ve İR'yi iyileştiren diğer bir ajan da thiazolidinedionlardan troglitazondur (5). Marchesini, VKİ'ne bakmaksızın, hiperinsülinemi ve yüksek TG seviyeleri ile insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi kırmak için, insülin duyarlılığını artıran metformin ve thiazolidinedionların faydalı olabileceğini vurgulamıştır (40). Bu ajanlar PPAR-γ nükleer transkriptör faktörü aktive etmekte, GLUT-4 aktivitesini artırarak kas glukoz alımını etkilemekte, santral adipoziteyi azaltmakta, adiposit diferansiyasyonunu artırmakta ve termogenezi etkilemektedir. Troglitazonun lipodistrofi üzerindeki etkinliği, lipid metabolizması üzerindeki primer etkisine işaret etmektedir (11).

Karaciğer biyopsisi ile NASH tespit edilen 6 olguya 400 mg/gün dozunda troglitazon verilmiş; hastaların dördünde ALT seviyeleri normalleşmiş ve tedavi sonlandıktan sonraki 3 aylık takip süresinde ALT değerleri normal olarak kalmıştır. Tedavi süresince hastaların hiçbirinde kilo kaybı olmamıştır (55). Bu sonuç umut vericidir ama Mart 2000'de şiddetli hepatotoksisite nedeniyle FDA tarafından bu ilaç piyasadan çekilmiştir (5). Thiazolidinedionların yeni üyesi olan rosiglitazon, karaciğer, kas ve adipoz dokunun insülin duyarlılığını artırarak etkisini

gösterir. PPAR- γ 'ya hem bağlanarak hem de reseptörü aktive ederek etkisini gösterir. Böylece, transkripsiyonel regülasyon faktörlerini modifiye ederken, insülin etkileri de düzenlenir ve periferik insülin duyarlılığı artar ve b hücre fonksiyonlarını da iyileştirir. Ayrıca bu ilaçların kullanımıyla ortaya çıkan kilo artışı, cilt altı yağ dokusunun artışı şeklinde olup visseral yağda artış olmaz (56). Piaglitazonla da benzer sonuçlar bildirilmektedir (57). Bununla birlikte bu ilaçların NAYKH'da kullanımı ile ilgili kesin kanıtlar mevcut değildir ve bu ajanlar ile ilgili deneysel çalışmalar gereklidir.

Bu olumlu etkiler nedeniyle, hiperinsülinemik NASH'lılarda, metformin ve yeni thiazolidinedionları içeren diğer insülin duyarlılığını arttıran ilaçların etkinliğini değerlendirecek çalışmalar yapılmaktadır.

Yine bu grupta acarbose, asimipoks (lipolizi inhibe eder) ve d-chiro-inositol diğer aday ajanlardır (11).

Ortotopik Karaciğer Nakli: Son dönem karaciğer hastalığı gelişenlerde karaciğer nakli en ideal tedavi yaklaşımıdır. Ama ileri hastalıklı çoğu hasta, obezite ve komplike diyabet gibi eşlik eden durumlar nedeniyle, transplantasyon için iyi aday değildir (11). Bu hastalarda nakil sonrası tekrar NASH gelişebilmesine rağmen sonuçları iyidir (58-60). Transplantasyon sonrasında daha önceden NASH veya kriptojenik siroz olan hastalarda NASH ortaya çıkabilir. Posttransplant NASH gelişmesinin nedenleri tam olarak bilinmese de muhtemel nedenler persistan hipertrigliseridemi, diyabet, obezite ve steroid tedavisidir. Mitokondri üzerine siklosporinin etkisi gibi daha direkt bir etki de söz konusu olabilir (5, 11).

PROGNOZ

NASH'in uzun dönem prognozu belli değildir. Propst, 32 NASH'li ile yaptığı çalışmada istatistiksel

Tablo 3. Karaciğer fibrozisinin belirleyicileri

İleri yaş
Obezite
Diyabet
AST/ALT > 1
Mallory body'lerin varlığı
Trombosit sayısının düşük olması

olarak anlamlı olmasa da yaş ve cinsiyet uyumlu yaşam beklentisini normal kontrollerden daha az olarak saptamıştır (61). NASH'de yaşam süresini etkileyen faktörler bilinmemekle birlikte son çalışmalarda Tablo 3'deki durumların ciddi karaciğer fibrozisinin (köprüleşme/siroz) önemli belirleyicileri olduğu vurgulanmaktadır (62, 63).

Son veriler NASH'in kriptojenik karaciğer sirozunun major nedeni olabileceğini göstermektedir (9). Caldwell, 70 kriptojenik karaciğer sirozlu hastanın %74'ünde diyabet ve/veya obezite saptamıştır ve bu oran primer biliyer siroz ve HCV ilişkili sirozlardan oldukça yüksektir. Kriptojenik karaciğer sirozlulardaki diyabet ve obezite prevalansı ortalama 10 yaş daha genç olan NASH'li hastalarla benzerdir. Hastaların %48'i nekroinflamatuvar değişiklikler olmadan hafif-orta şiddette makrosteatozun histolojik bulgularına rağmen, kriptojenik sirozlu hastaların hiçbirinde NASH'a ait histolojik bulgu saptanmamıştır. Önemli miktarda yağ infiltrasyonunun kaybı NASH ilişkili sirozlularda bildirilmiştir (64), bu da kriptojenik sirozlu hastalarda steatoz bulgularının az olmasını açıklayabilir. AST/ALT oranı kriptojenik sirozlularda NASH'lilerden oldukça yüksektir. AST/ALT > 1 NASH da fibrozis için bağımsız bir risk faktörüdür (62) ve sinüzoidal hücrelerden AST klirensindeki yetersizliği yansıtabilir (9).

KAYNAKLAR

1. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, et al. Clinical Features And Natural History Of Nonalcoholic Steatosis Syndromes. *Seminars in Liver Disease*, 21:17-26, 2001.
2. Ludwig J, Viggiano T, McGill D, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis, Mayo Clinic Experiences With A Hitherto Unnamed Disease. *Mayo Clin Proc*, 55: 434-8, 1980.
3. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie A et al.: Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proposal For Grading And Staging The Histological Lesions. *Am J Gastroenterol*, 94: 2467-74, 1999.
4. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD: Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 12: 398-403, 1997.
5. Reid AE: Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 121: 710-23, 2001.
6. Sheth S, Gordon F, Chopra S: Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*, 126: 137-45, 1997.
7. Byron D, Minuk G: Clinical Hepatology: Profile Of An Urban. Hospital-Based Practice. *Hepatology*, 24: 813-5, 1996.

8. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M et al.: Clinic pathologic Study Of Alcohol-Like Liver Disease In Non-Alcoholics; Non-Alcoholic Steatohepatitis And Fibrosis. *Gastroenterol Jpn*, 27: 521-8, 1992.
9. Galdwell S, Oelsner D, Lezzoni J et al.: Cryptogenic Cirrhosis: Clinical Characterization And Risk Factors For Underlying Disease. *Hepatology*, 29: 664-9, 1999.
10. Pagano G, Pacini G, Musso G et al.: Nonalcoholic steatohepatitis, Insuline Resistance, And Metabolic Syndrome: Further Evidence For An Etiologic Association. *Hepatology*, 35: 367-72, 2002.
11. Neuschwander-tetri BA, Caldwell SH.: Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*, 37: 1202-19, 2003.
12. Joseph A, Saverymattu S, Al-Sam S et al.: Comparison Of Liver Histology With Ultrasonography In Assessing Diffuse Parenchymal Liver Disease. *Clin Radiol*, 43: 26-31, 1991.
13. Dixon JB, Bhethal PS, O'Brein PE: Nonalcoholic fatty liver disease predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, 121: 91-100, 2001.
14. Teli M, James O, Burt A, et al. The Natural History Of Nonalcoholic Fatty Liver: A Follow-Up Study. *Hepatology*, 22: 1714-9, 1995.
15. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K: Comparison Between Nonalcoholic Steatohepatitis And Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol*, 82: 650-4, 1987.
16. Cortez-Pinto H, Baptista A, Camilo M et al.: Nonalcoholic Steatohepatitis, Clinicopathological Comparison With Alcoholic Hepatitis In Ambulatory And Hospitalized Patients. *Dig Dis Sci*, 41: 172-9, 1996.
17. Salaspuro M: Conventional And Coming Laboratory Markers Of Alcoholism And Heavy Drinking. *Alcoholism Clin Exp Res*, 10(suppl): 5S-12S, 1986.
18. Fletcher L, Kwoh-Gain I, Powell F. Markers Of Chronic Alcohol Ingestion In Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: An Aid To Diagnosis. *Hepatology*: 13: 455-9, 1991.
19. Nalpas B, Vassault A, Charpin S, et al. : Serum Mitochondrial Asparate Aminotransferase As A Marker Of Chronic Alcoholism: Diagnostic Value And Interpretation In A Liver Unit. *Hepatology*, 6: 608-14, 1986.
20. Van Ness M, Diehl A: Is Liver Biopsy Useful In The Evaluation Of Patients With Chronically Elevated Liver Enzymes? *Ann Intern Med*, 111: 473-8, 1989.
21. Van Hoff M, Rahier J, Horsmans Y: Tamoxifen-Induced Steatohepatitis (letter). *Ann Intern Med*, 124: 855-6, 1996.
22. Knobler H, Schattner A, Zhomicki T et al.: Fatty Liver-An Additional And Treatable Feature Of The Insulin Resistance Syndrome. *Q J Med*, 92: 87-96, 1999.
23. Eriksson S, Eriksson K, Bondesson L: Nonalcoholic Steatohepatitis In Obesity: A Reversible Condition. *Acta Med Scand*, 220: 83-8, 1986.
24. Keefe E, Adesman P, Stenzel P, et al. Steatosis And Cirrhosis In An Obese Diabetic, Resolution Of Fatty Liver By Fasting. *Dig Dis Sci*, 32: 441-5, 1987.
25. Drenick F, Simmons F, Murphy J: Effect On Hepatic Morphology Of Treatment Of Obesity By Fasting, Reducing Diets. And Small-Bowel Bypass. *N Engl J Med*, 282: 829-34, 1970.
26. Luyckx F, Sheen A, Desai C et al.: Effects Of Gastroplasty On Body Weight And Related Biological Abnormalities In Morbid Obesity. *Diabetes Metab*, 24: 355-61, 1998.
27. Reddy J.K.: Nonalcoholic Steatosis And Steatohepatitis 111.Peroxisomal B-Oxidation, Ppara, And Steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 281: 1333-9, 2001.
28. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, et al. Hepatic Effects Of Dietary Weight Loss In Morbidly Obese Subjects. *J Hepatol*; 12: 224, 1991.
29. Novikoff PM. Fatty Liver Induced In Zucker "Fatty" (Ff) Rats By A Semisynthetic Diet Rich In Sucrose. *Proc Nati Acad Sci USA*, 74: 3550-4, 1977.
30. Akiyama T, Tachibana I, Shirohara H, et al. High-Fat Hypercaloric Diet Induces Obesity, Glucose Intolerance And Hyperlipidemia In Normal Adult Male Wistar Rat. *Diabetes Res Clin Pract*, 31: 27-35, 1996.
31. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic Effects Of Restricted Diet And Exercise In Obese Patients With Fatty Liver. *J Hepatol*, 27: 103-7, 1997.
32. Moller DE, Flier JS: Insulin Resistance: Mechanisms, Syndromes, And Implications. *N Engl J Med*, 325: 938-48, 1991.
33. Kolanowski J: A Risk Benefit Assessment Of Anti-Obesity Drugs. *Drug Safety*, 20: 119-31, 1999.
34. Laurin J, Lindor K, Crippin J et al.: Ursodeoxycholic Acid Or Clofibrate In The Treatment Of Non-Alcohol-Induced Steatohepatitis: A Pilot Study. *Hepatology*, 23: 1464-7, 1996.
35. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A: A Controlled Trial Of Gemfibrozil In The Treatment Of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (letter). *J Hepatol*, 31: 384, 1999.
36. Harlender JC, Kwo PY, Cummings OW: Atorvastatine For The Treatment Of NASH [Abstract]. *Gastroenterology*, 120: A544: 2767, 2001.
37. Lavine J: Vitamin E Treatment Of Nonalcoholic Steatohepatitis In Children: A Pilot Study. *J Pediatr*, 136: 734-8, 2000.
38. Harrison SA, Kadakia S, Torgerson S, et al. Vitamine E And Vitamine C In The Treatment Of Nonalcoholic Steatohepatitis. A Prospective, Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. A Preliminary Report. *Gastroenterology*, 122: A669, 2002.
39. Manal AF, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine, A Promising New Agent For Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: Results Of A Pilot Study. *Am J Gastroenterol* 96: 2711-7, 2001.

-
40. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate A et al.: Association Of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Insulin Resistance. *Am J Med*, 107: 450-5, 1999.
 41. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J et al.: Reversal Of Obesity And Diet Induced Insuline Resistance With Salicylates Or Targeted Disruption Of Ikkbeta. *Science*, 293: 1673-7, 2001.
 42. Kim JK, Kim YJ, Fillmore JJ et al.: Prevention Of Fat Induced Insuline Resistance By Salicylates. *J Clin Invest*, 108: 437-46, 2001.
 43. Lin H., Yan S., Chuckaree C., Kuhajda F, Ronnet G., Diehl A.: Metformin Reverses Fatty Liter Disease In Obese, Lep-
tin-Deficient Mice. *Nat Med*, 6: 998-1003, 2000.
 44. Purrello F, Gullo D, Buscema M et al.: Metformin Enhances Certain Insulin Actions In Cultured Rat Hepatoma Cells. *Diabetologia*, 31: 385-9, 1988.
 45. Solomon SS, Mishra SK, Cwik C, et al. Pioglitazone And Metformin Reserve Insulin Resistance Induced By Tumor Necrosis Factor-Alpha In Liver Cells. *Horm Metab Res*, 29: 379-82, 1997.
 46. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ et al: Milk Thistle, A Herbal Supplement Decreases The Activity Of CYP3A4 And Uridine Diphosphoglucuronosyl Transferase In Human Hepatocyte Cultures. *Drug Metab Dispos*, 28: 1270-3, 2000.
 47. Obinata K, Maruyama T, Hayashi M, et al. Effect Of Taurine On The Fatty Liver Of Children With Simple Obesity. *Adv Exp Med Biol*, 403: 607-13, 1996.
 48. Villa RF, Gorino A: Pharmacology Of Lazoroids And Brain Energy Metabolism: A Review. *Pharma Rev*, 49: 99-136, 1997.
 49. Facchini FS, Hua NW, Stooth RA: Effect Of Iron Depletion In Carbohydrate-Intolerant Patients With Clinicale vidence Of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 122: 931-9, 2002.
 50. Bailey CJ: Biguanides And NIDDM. *Diabetes Care*, 15: 755-72, 1992.
 51. Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N Engl J Med*, 334: 574-9, 1996.
 52. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic Effects Of Metformin In Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 333: 550-4, 1995.
 53. Wu MS, Johnston P, Sheu WH et al.: Effect Of Metformin On Carbohydrate And Lipoprotein Metabolism In NIDDM Patients. *Diabetes Care*, 13: 1-8, 1990.
 54. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al.: Metformin In Nonalcoholic Steatohepatitis. *Lancet*, 358: 893-894, 2001.
 55. Battle EH, Caldwell SH, Hespeneheide EE et al.: A Pilot Study Of A Thiazolidinedione, Troglitazone, In Nonalcoholic Steatohepatitis, *Am J Gastroenterol* 96: 519-25, 2001.
 56. Jones TA, Sautter M, Van Gal LF, et al. Addition Of Rosiglitazon To Metformin Is Most Effective In Obese, Insulin-Resistant Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 5: 163-70, 2003.
 57. Sanyal AJ, Cotos MJ, Sargeant C et al.: A Randomized Controlled Pilot Study Of Pioglitazone And Vitamine E Versus Vitamine E For Nonalcoholic Steatohepatitis[Abstract]. *Hepatology*, 36: A382, 2002.
 58. Carson K, Washington M, Treem W et al.: Recurrence Of Nonalcoholic Steatohepatitis In A Liver Transplant Recipient. *Liver Transpl Surg*, 3: 174-6, 1997.
 59. Kim W, Poterucha J, Porayko M et al.: Wiesner R.: Recurrence Of Nonalcoholic Steatohepatitis Following Liver Transplantation. *Transplantation*, 62: 1802-5, 1996.
 60. Molloy R, Komorowski R, Varma R: Recurrent Nonalcoholic Steatohepatitis And Cirrhosis After Liver Transplantati-
on. *Liver Transpl Surg*, 3: 177-8, 1997.
 61. Propst A, Propst T, Judmaier G, et al. Prognosis In Nonalcoholic Steatohepatitis (letter). *Gastroenterology*, 108: 1607, 1995.
 62. Angulo P, Keach J, Bans K et al.: Independent Predictors Of Liver Fibrosis In Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, 30: 1356-62, 1999.
 63. Shimida M, Hashimoto E, Kaneda H, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: risk factors for liver fibrosis. *Hepatology Research*, 24: 429-38, 2002.
 64. Powell B, Cooksley W, Hanson P et al.: The Natural History Of Nonalcoholic Steatohepatitis: A Follow-Up Study Of Fortytwo Patients For Up To 21 Years. *Hepatology*, 11: 74-80, 1990.