

Non-Alkolik Steatohepatit

Mustafa YALÇIN, Göksel BENGİ, Mesut AKARSU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İnciraltı, İzmir

Non-alkolik steatohepatit (NASH) kavramı ilk kez 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları tarafından alkolik hepatit histolojik ve biyokimyasal test bulgularına sahip olan ancak alkol kullanım öyküsü olmayan orta yaş grubu kişilerdeki bir karaciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır (1). NASH'in bu ilk tanımından sonra oldukça fazla bilgi elde edilmiştir. NASH, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) bir parçasıdır. NAYKH; NASH, fibrozis ve sirozdan basit karaciğer yağlanması kadar karaciğer hasarının geniş bir spektrumunu kapsar.

EPİDEMİYOLOJİ

NAYKH prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) yapılan birkaç çalışmada %31 saptanmıştır (2). Obez, alkol kullanmayan kişilerde bu oran %76'lara kadar çıkmaktadır. NAYKH genellikle dört ve altıncı dekatta görülmesine rağmen obez çocuklarda, adölesanlarda ve ileri yaş erişkinlerde sıklığı giderek artmaktadır. İlk çalışmalarda hastaların çoğunluğu kadındı ancak sonraki çalışmalarda NASH gibi daha riskli formların erkeklerde daha sık olduğu saptanmıştır. NAYKH prevalansında etnik farklılıklar da vardır. NAYKH, İspanyol kökenlilerde %45 gibi yüksek prevalansta saptanmıştır. Beyaz ırkta %33 iken Afrikan amerikalılarda %24 prevalansta NAYKH tespit edildi. NAYKH'da etnik ve ırksal farklılığın nedeni bilinmemektedir. Ancak ırklar arası vücut yağ dağılımı farklılığı ve İspanyol kökenliler arasındaki metabolik sendromun sıklığı buna etken olabilir (3). NAYKH'daki ailesel küme-

lenmeler çevresel ve genetik faktörlerin de etkili olduğunun bir göstergesi olabilir (4).

ETYOLOJİ

Birçok ajan ve durumun NAYKH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Nedenleri iki geniş kategoriye (1. ilaçlar ve toksinler 2. metabolik bozukluklar) olarak ayrılabilir. Obezite NAYKH ile sıklıkla birlikte görülen bir durumdur. 1980 yılından bu yana aşırı kiloluların oranı giderek artmıştır. Bu nedenle de hem erişkinlerde hem de çocuklarda NAYKH buna paralel olarak sık görülmektedir. Morbid obez hastalarda (VKİ >35 kg/m²) NAYKH sıklığı %90'lara yükselmekte ve ilerlemiş hastalık (NASH gibi) %9-40 arasında görülmektedir. VKİ ile yağlanmanın derecesi ve karaciğer hasarı arasındaki ilişki birkaç çalışmada gösterilmiştir (5-7). Ancak karaciğer yağlanmasının gelişmesi için vücut yağ dağılımı total yağ kitlesinden daha önemlidir. Çalışmalar bel-kalça oranı ile metabolik sendrom ve karaciğer yağlanması arasındaki korelasyonu göstermiştir. Bu nedenle NAYKH göstergesi olarak intraabdominal ve visceral yağlanmanın önemi büyüktür (8).

NAYKH ile obeziteden bağımsız olarak Tip 2 Diabetes Mellitus ve glikoz intoleransı arasında kuvvetli bir ilişki vardır (9). NASH'li hastalarda Tip 2 Diabetes Mellitus ve glikoz intoleransı %20-70 arasında tanımlanmıştır ve diyabet olmayanlara göre diyabetik hastalarda NASH oranı iki kat fazladır. Diyabetik hastalarda NAYKH varlığı kardiyovasküler hastalık riskini de artırabilir (10). Morbid obez hastalarda Tip 2 diyabet ve

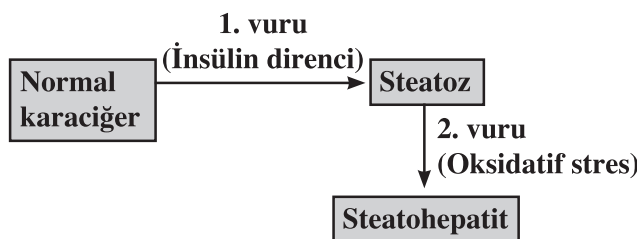
NAYKH hastalığı arasında güçlü bir ilişki vardır. NAYKH normal glikoz toleranslı zayıf kişilerde bile hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkili olabilir (11). Diabetes Mellitus, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi NAYKH'lığının ileri formlarının belirleyicisi olabilir (12).

NAYKH'lı kişilerde önemli oranda hiperlipidemi saptanmıştır. Dallas Heart Study çalışmasında miks hiperlipidemili hastaların %60'ında NAYKH tespit edilmiştir (13). Kore'de yapılan bir çalışmada potansiyel karaciğer vericilerinde steatoz riski hiperlipidemisi olanlarda iki kat artmaktaydı (14). Birçok hasta Tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve santral obezite gibi multipl risk faktörüne sahip olmasına rağmen bazı kişilerde bu tanımlanan risk faktörlerinden hiç birisi yoktur. NAYKH anormal yağ metabolizması ve mitokondriyal hasar veya disfonksiyona neden olan ilaçlar, toksinler, metabolik, cerrahi ve genetik durumlarla ilişkilidir

NAYKH; hiperlipidemi, glikoz intoleransı, obezite ve hipertansiyonu içeren metabolik sendromun hepatik komponenti olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendrom komponentlerindeki artış NAYKH'lığı risk ve şiddetini artırmaktadır (11,15).

PATOGENEZ

NAYKH ile ilişkili çeşitli durumların varlığı düşünüldüğünde tespit edilmiş tek bir mekanizmanın olmaması sürpriz değildir. İlk olarak 1998'de Day ve James tarafından öne sürülen iki aşamalı hasar (two-hit) hipotezi hakim olan teoridir (16-18) (Şekil 1). Bu hipotezde NAYKH'da ilk hepatik hasara neden olan, steatoza yol açan yağ asidi metabolizmasındaki bozuluktur. Steatoz ikinci hasara hepatositleri savunmasız bırakan birkaç hücre adaptasyon ve değişik sinyal yolları ile ilişkilidir. İkinci hasar hepatik nekroz ve inflamasyona, fibrojenik kaskatı aktive ederek fibrozise ve NAYKH'lı hastaların bir kısmında siroza neden olan çevresel ve genetik etkenlerin sonu-



Şekil 1. Non-alkolik steatohepatit patogenezinde çift vuru teorisini

cu olabilir. Hepatik steatoz NAYKH'nın histolojik tablosunun iyi bir belirteçidir. Normal olarak serbest yağ asitleri (FFA) intestinal emilim yoluyla veya trigliserid olarak depolandığı adi-poz dokudan lipoliz ile karaciğere gelir. Karaciğerde FFA'lar mitokondride okside edilir, trigliserid halinde esterlenir, fosfolipid sentezlenir ve very-low-density lipoprotein (VLDL) olarak karaciğerden sekrete edilir. Normal şartlarda yağ asidi metabolizması katekolaminler, glukagon, büyüme hormonu ve insülin tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Hepatik trigliserid birikimiyle serbest yağ asidi metabolizmasında lipolizden ziyade lipogenez baskın hale gelir. Bu değişim adi-poz doku ve bağırsaktan karaciğere verilen serbest yağ asidi miktarında artışa neden olur. Lipoprotein sentezinde azalma veya karaciğerden lipid transportundaki azalmalar trigliseritlerin karaciğerde birikimine yol açar.

Güncel kanıtlar steatozdaki primer patolojik faktörün insülin rezistansı ve hiperinsülinemi olduğu odaklıdır. Klinik ve laboratuvar bulgular NAYKH'lı kişilerde glikoz intoleransı olmasa bile periferik insülin direnci ve hiperinsülinemiyi desteklemektedir (19). İnsülin rezistansına yol açan moleküler mekanizma komplekstir ve tam olarak anlaşılammıştır. Obezite ve hiperinsülinemide FFA içeren değişik birkaç molekül, TNF- α , membran glikoprotein PC-1 ve leptin insülin sinyal yoluna müdahale ederler. Artmış FFA, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) sinyalini down-regüle ederek hepatik insülin rezistansına katkıda bulunur (20,21). Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı bir dizi ardısıra FFA yıkım yoluyla steatoza neden olur. Karaciğerde insülin; yağ asidi sentezini uyarır, mitokondriyal FFA β -oksidasyonunu azaltır, apolipoprotein B-100 (apoB-100) ve VLDL'nin intraselüler degradasyonunu artırarak hepatositlerden trigliserid sekresyonunu ve VLDL içeren veziküllerin eksositozunu bloklar (20-22). Ayrıca NASH'lı hastalarda apoB-100'ün bozulmuş hepatik sentezi de hepatik trigliserid birikimine katkıda bulunabilir (23).

NAYKH'da insülin direnci, TNF- α , leptin ve adiponektin dahil adipositler tarafından salgılanan bazı önemli peptid medyatörlerinin anormal düzey veya fonksiyonu tarafından artabilir.

Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α)

Non inflamatuvar durumlarda, TNF- α adipoz dokudan (adipoz doku makrofajları da dahil olmak üzere) elde edilir ve TNF- α plazma seviyeleri vücut yağ kitlesi ile ilişkilidir (24). TNF- α , obezite ile ilişkili insülin direncinde önemli bir rol

oynayan Jun N-terminal kinaz (JNK) dahil olmak üzere strese bağlı protein kinaz aktivasyonu ile serin fosforilasyon yoluyla IRS-1 sinyali down-regüle ederek insülin sinyaline engel olur. FFA tarafından İnhibitör Kappa Kinaz β (IKK- β) / Nükleer Faktör Kappa β (NF- $\kappa\beta$) yolu aktivasyonu da azalmış hepatik insülin duyarlılığında rol oynayabilir ve TNF- α ve interlökin (IL) -6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırabilir (25).

Adiponektin

Adipositokinler visseral yağ dokusu tarafından üretilen peptidlerdir. Adiponektin VKİ ile ters orantılı olarak adipositler tarafından salgılanır ve TNF- α 'nın güçlü bir inhibitörüdür. Serum adiponektin düzeyleri obezite, insülin direnci, diyabet ve metabolik sendromda azalır (26). Yüksek yağlı gıda, alkol içeren diyet ve genetik olarak obez (ob/ob) farelerde rekombinant adiponektin verilmesi dramatik olarak hepatomegali, inflamasyon ve yükselmiş karaciğer testlerini iyileştirir (27). Adiponektinin bu iyileştirici etkileri hepatik yağ asidi β -oksidasyonunu artırması, hepatik trigliserid miktarını ve hepatik insülin direncini azaltmasının bir sonucudur. Ayrıca, adiponektin, TNF- α 'nın karaciğer ve plazma konsantrasyonlarını baskılar. Çalışmalarda serum adiponektin düzeyleri ile steatoz derecesi ve NAYKH olan insanlarda hepatosit hasarı arasında ters bir ilişki rapor edilmiştir ve bu ilişki insülin direncinden bağımsızdır (28,29). TNF- α / adiponektin oranının steatoz gelişiminde birincil patojenik rolü veya doğrudan steatohepatitin gelişimi ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Leptin

Leptin gıda alımı ve enerji regülasyonunu kontrol eden adipoz dokudan üretilen tokluk hormonudur. Leptin insülin sinyali ve periferik dokularda glikoz metabolizmasının regülasyonu ile yakın ilişkilidir ve mitokondriyal β -oksidasyon ve karaciğerde trigliserid sentezi arasında yağların oranını düzenlemede önemli bir rol oynar (30). Leptin defisit (ob/ob) farelerde şiddetli steatoz ve steatohepatit gelişir. İnsanlardaki obezite göreceli leptin rezistansı ve yüksek leptin seviyeleri ile ilişkilidir. Çeşitli çalışmalarda, serum leptin düzeyi ve NAYKH arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bir çalışmada serum leptin düzeyleri NASH olan hastalarda karaciğer yağlanması şiddeti ile VKİ'den bağımsız olarak korale olduğu görüldü. Ancak hepatik inflamasyon veya fibrozis derecesi ile korelasyon yoktu (31). Mevcut bulgularla leptinin NAYKH patogeneze katkısı belirsizdir.

İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi steatoz gelişimi için önemli olmasına rağmen steatohepatit ve fibrozise ilerlemede yeterli değildir. Alkolik karaciğer hastalığı ve NAYKH arasındaki histolojik özellikleri ve doğal seyirindeki benzerlikler ortak mekanizmaların bu hastalıkların patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Kronik oksidatif stresin alkolle bağlı karaciğer hasarının patogenezinde merkezi rolü olduğuna inanılmaktadır. NAYKH'lı hastalarda strom P450 2E1 (CYP2E1)'in içinde olduğu mikrozomal enzimlerin aktivasyonu ve NAYKH'nın murin modellerinde reaktif oksijen radikallerinin (ROS) mitokondriyal üretiminin patogeneze kronik oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun santral rol oynayabileceğini düşündürmektedir (32-37).

Artmış Serbest Yağ Asitleri

Artmış FFA seviyeleri birkaç mekanizma yoluyla hepatositlere direkt olarak toksik etki edebilir. FFA konsantrasyonundaki bir artış lizozomal destabilizasyon ve TNF- α 'nın uyarılmasına yol açar (38). FFA ayrıca ROS üretimi ve lipid peroksidasyonuna yol açan sitokrom P450 izoenzimini aktive eder (39). Artmış intraselüler FFA konsantrasyonu peroksisomal proliferatör aktive reseptör- α (PPAR- α)'nın sürekli uyarılmasına yol açar. PPAR- α , yağ asidi oksidasyonunu düzenler fakat dikarboksilik asit derivelerinin üretimini artırarak oksidatif stresi artırabilir. PPAR- α etkilenmiş kişilerde karsinogeneze yatkınlık oluşturabilir (23). FFA direkt olarak hücre membranına toksik olabilir (24).

Endotoksin

Endotoksin ve endotoksin aracılı sitokin salınımı, artmış bakteriyel endotoksin ve lipopolisakkarit (LPS) serum seviyeleri, TNF- α , IL-6 ve IL-8 hepatik üretiminin stümlasyonu ve hepatik nekroza yol açan inflamatuvar yanıtın aktivasyonuna neden olduğu için alkolik karaciğer yağlanması patogenezinde şüpheli konumundadırlar (28). Bakteriyel endotoksin de bazı durumlarda NAYKH gelişimine katkıda bulunabilir. Tartışmalı bir konu olan barsak kaynaklı endotoksin ve bunun NAYKH'daki rolü yakın zamanda rapor edilmiştir. Barsak permeabilitesinin NAYKH olan hastalarda önemli oranda arttığı, bu hastalarda ince barsak bakteri aşırı çoğalmasının daha fazla olduğu ve bu parametrelerin steatoz şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir. Portal endotokseminin NASH ve cerrahi jejununoileal bypass ile ilişkili karaciğer yetmezliğine

katkıda bulunduğuna inanılmaktaydı. Küçük çalışmalarda insan NAYKH'da bakteriyel endotoksinin olası patojenik rolünü düşündürmektedir ancak bu çalışmalar ikna edici değildir (40,41).

Transforming Growth Factor- β

NAYKH'de, lipid peroksidasyon ürünleri stellat hücreleri aktive eden transforming growth factor- β 'nın (TGF- β) hepatik üretimini artırabilir. Endotel hücreleri, lökosit ve Kupffer hücreleri muhtemelen trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), TGF- β ve diğer sitokinlerin salınımı ile stellat hücre proliferasyonunu sitümüle eder (42). İlave olarak, NAYKH ile ilişkili hiperinsülinemi ve hiperglisemi fibrozisle ilişkili bağ dokusu büyüme faktörü salınımı uyandırabilir (43).

Genetik Faktörler

Ailesel ve etnik çalışmalar NAYKH patogenezinde genetik faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (44-46). NAYKH için en çok üzerinde durulmuş genetik faktör; hem hepatositlerde hemde lipositlerde lipolitik ve lipojenik aktivite görevi yapan memban bağlı multifonksiyonel protein olan patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) genindeki rs738409 single-nucleotide polimorfizmi olarak görülmektedir (47-51). Steatohepatitli ve steatohepatitsiz hastalarda rs738409 PNPLA3 genotipinin dağılımı farklıdır. Bu çalışmalarda hepatik nekroinflamasyonla PNPLA3 geni arasında güçlü ilişki mevcut olduğu görülmektedir (52).

İmmunolojik Faktörler

Hedgehog yolağı ve immunolojik faktörlerin NASH patogenezinde rol oynadığına inanılır. Ancak steatoz ile ilişkisi belirsizdir (53-54).

Hepatik Progenitör Hücreleri

Hepatik progenitör hücreleri (HPC) organogenezis sırasında erken evrede karaciğerin ana bileşeni olarak görev yaparlar (55). Karaciğer epitel hücreleri için fakültatif rezervuar olduklarına inanılmaktadırlar (56). Sağlıklı kişilerde terminal safra kanalı ve hepatositler arasında anatomik ve fizyolojik bağlantıyı kuran, Hering kanalı çevresinde indiferansiye küçük bir hücre grubu olarak bulunurlar ve aktive olduklarında safra epitel hücreleri ve hepatositlere farklılaşma kapasiteleri vardır (57,58). HPC ve eksprese ettikleri adipokinler (adiponektin, resistin ve glukagon-like peptide 1) ile NASH ve

fibrozis arasındaki ilişki gösterilmiştir. Steatoz ile bu ilişki saptanmamıştır (59).

NAYKH patogenezi ile ilgili araştırmalar artmakta olmasına rağmen tam olarak netlik yoktur. Büyük olasılıkla, NAYKH bir "çoklu vuruş" sürecinin bir sonucu olarak gelişir. İlk "vuruş" öncelikle insülin direnci ve hiperinsülinemi ile tetiklenen steatozudur. Steatoz geliştikten sonra, lipid peroksidasyonu, oksidatif stres, sitokin değişiklikler, mitokondriyal disfonksiyon ve Kupffer hücre aktivasyonu gibi faktörlerin, bir dizi genetik ve çevresel duyarlılığı olan hastalarda inflamatuvar bir yanıt ve fibrozisi indükler. Bunlar ve diğer faktörler arasındaki etkileşim tam olarak aydınlatılmış değildir.

KLİNİK, LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME

NAYKH genellikle klinik durumla ilgisi olmayan yüksek karaciğer testleri veya hepatomegali saptanmasıyla tespit edilir. NAYKH sahip hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir, ancak sağ üst kadranda ağrı ve yorgunluk tarif edebilirler. Hepatomegali NAYKH olan hastaların %75 kadarında tarif edilmiştir ancak obez hastalarda fizik muayenede bunu saptamak zordur. Kronik karaciğer hastalığı belirtisi, spider anjiyom ve asit, NAYKH ile ilişkili sirozlu hastalar hariç nadirdir.

Yükselmiş karaciğer biyokimyasal testleri basit yağlanması olan hastaların %50'sinde, ileri NAYKH olan hastaların yaklaşık %80'inde görülebilir. Serum aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi veya her ikisinin hafif-orta derecede (1.5-4 kat kadar) yükselmesi olağandır ancak nadiren normalin 10 katına çıkabilir. Serum ALT seviyesi, genellikle AST seviyesinden daha fazla artar bu AST seviyesinin ALT seviyesinden 2 kat fazla olduğu alkolik hepatitin tersi bir durumdur. Alkalen fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyleri yükselebilir, ancak serum bilirubin seviyesi, protrombin zamanı ve serum albumin düzeyi genellikle NAYKH ilişkili sirozlu hastalar hariç, normaldir. NAYKH'lı hastaların dörtte birinde düşük titrede (< 1:320) antinükleer antikor (ANA) pozitifliği olabilir (60). Antimitokondriyal antikor (AMA) ve hepatit B yüzey antijeni tespit edilmez. Hepatit C virüsü (HCV) antikorunun, karaciğer biyokimyasal test seviyesi yüksekliğinin tek nedeni olarak NAYKH'nı düşünmek için negatif olduğunun gösterilmesi gerekir. Bununla birlikte steatoz, obezite ve HCV enfeksiyonu birlikteliği sürecin daha agresif seyretmesine neden olur (61). Serum seruloplazmin ve α_1 antitripsin düzeyleri

normal sınırlar içindedir. Serum ve karaciğer demir düzeyleri NAYKH olan hastalarda yükselebilir. Özellikle, serum ferritin düzeyi NAYKH hastaların %20-50'sinde yüksek saptanabilir ve bu ileri bir hastalığın işareti olabilir (12,62). Bununla birlikte, NAYKH olan hastalar arasında genetik hemokromatoz sıklığı yüksek değildir. Klinik ve laboratuvar bulgular NAYKH histolojik şiddeti ile korele değildir. Siroz da dahil olmak üzere NAYKH histolojik spektrumunda, normal veya normale yakın serum aminotransferaz düzeyleri görülebilir (63).

Görüntüleme çalışmaları genellikle açıklanamayan karaciğer biyokimyasal anormalliklerin değerlendirilmesi veya NAYKH şüphelenilmesi ile elde edilir. Karaciğer ultrasonografi en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Karaciğer yağlanması da artış ile birlikte ekojenitede artış ortaya çıkarabilir. Yağlı karaciğerde abdominal bilgisayarlı tomografide yağlı bir karaciğerin yoğunluğu dalağa göre daha düşüktür. Yağlanma, manyetik rezonans (MRG) T1 ağırlıklı görüntülemelerde parlak görülür. Basit steatozdan NASH ayrımı için bilgisayarlı tomografi (BT) ile ultrasonografiyi değerlendirilen çalışmada karaciğerin %33'den fazlasını kapsayan hepatik yağlanmanın tespiti için duyarlılığın %100 ve %93 olduğunu gösterildi, pozitif prediktif değerleri ise sırasıyla %62 ve %76 olarak bulundu (64). Radyolojik görüntüleme dışı yöntemler de, NAYKH'nin ileri formları ile basit steatozu ayırt etmede kullanılabilir. Ultrasonografi gibi görüntüleme çalışmaları NAYKH teşhisini destekleyebilir ancak hastalığın şiddetini tahmin edemez ve kesin teşhis koymak için karaciğer biyopsisinin yerini alamaz.

HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

NAYKH'nin majör histolojik özellikleri alkole bağlı karaciğer hastalığına benzer ve steatoz (karaciğer yağlanması), steatohepatit (yağlı karaciğer+fokal nekrozlu veya nekrozsuz parankimal iltihap), ve siroz da dahil olmak üzere fibrozisi değişen derecelerde içerir. Mikroveziküler yağlanma görülmesi ve zon 3 (perivenüler) steatoz zaman zaman bildirilmesine rağmen steatoz, ağırlıklı olarak makrovezikülerdir ve genellikle karaciğer lobülü boyunca diffüz olarak dağılır. Hafif lenfositik, nötrofilik veya karışık inflamatuvar infiltrasyonlar gözlenebilir ve glikojenlenmiş çekirdekler yaygındır.

NASH, NAYKH'nin ilerlemiş bir formudur. Alkolik hepatitten histolojik olarak ayırt edilemez. Steatoz tüm olgularda mevcuttur ve diffüz veya primer olarak santral zonlardaki hepatik

lobülleri etkileyebilir. Steatoz derecesi hastanın VKİ ile korele olabilir ve genelde NASH'de alkolik hepatitten daha şiddetli olabilir (65). Lobüler inflamasyon NASH'in bir işaretidir. Lenfositler, diğer mononükleer hücreler ve polimorfonükleer nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir. İnflamasyonun yoğunluğu steatohepatit şiddetine göre değişir ve alkolik hepatitte NASH'de daha hafif olabilir (66). Glikojenlenmiş çekirdek bulunabilir. Hepatosit balonlaşması ve çeşitli derecelerdeki hepatosit nekrozu sıklıkla mevcuttur ve kötü prognoz habercisi olabilirler (67,68). Mallory cisimciği küçük, seyrek ve göze çarpmayabilir fakat sık görülür. Hafif boyanabilen demir hastaların %50'si kadarında mevcut olabilir. Perisellüler, perisinüzoidal ve periportal fibroz NASH olan hastaların %37-84'ünde tariflenmiştir. Fibrozis dağılımı değişkendir. Perisinüzoidal fibrozis özellikle yetişkinlerde yaygındır, başlangıçta hafif ve terminal hepatik venler etrafında ağırlıklı olarak zon 3 bölgesindedir (63). Siroz NAYKH ve anormal karaciğer biyokimyasal testi olan hastaların karaciğer biyopsisinde %7-16 arasında saptanmıştır (4,12). NAYKH'lı morbid obez hastalarda siroz olma riski daha fazladır. NAYKH ile ilişkili sirozda, NAYKH'nin tipik histolojik özellikleri çok az veya yok olması hastaların kriptojenik siroz yanlış tanısı almasına yol açmaktadır.

NASH'in tanımlanması için tam bir histolojik kriter henüz tanımlanmamıştır. En az iki skorlama sistemi önerilmektedir. NASH patolojik sınıflandırma konusunda fikir birliğine ulaşmak için, Pathology Committee of the National Institutes of Health NASH 14 histolojik özelliği içeren bir skorlama sistemi önermiştir (69,70). Ancak şimdiye kadar, NAYKH veya NASH için bir skorlama sistemi yaygın olarak kabul edilmiş değildir. Brunt'un önerdiği skorlama sistemi genel olarak kullanılmaktadır (Tablo 1) (71).

TANI

NAYKH kesin tanısı hem klinik hem histopatolojik verileri gerektirir. Hastanın öyküsü, fizik muayene, kan testi sonuçları ve radyolojik bulgularının kombinasyonu karaciğer hastalığının diğer nedenlerini dışlamak için yararlıdır. Laboratuvar testleri; karaciğer biyokimyasal testleri, tam kan sayımı, protrombin zamanı, anti-HCV, hepatit B yüzey antijeni, demir testleri, α 1- antitripsin, 40 yaşından daha genç kişilerde seruloplazmin ve AMA içermelidir. Görüntüleme yöntemleri tanıyı destekler, ancak karakteristik bulguların yokluğunda NAYKH tanısı dışlanamaz. NAYKH tanısının konulması için alkolik karaciğer

Tablo 1. Steatohepatit için önerilen skora sistemi

Değişken	Skor	Tanımlama
Steatozis	0	Yok
	1	Asininin %33'e kadar, özellikle makroveziküler
	2	Asininin %34-66,
	3	Asininin %66'sının üzerinde (panasiner), sıklıkla mikst steatoz
Hepatosit balon dejenerasyon	0	Yok
	1	Arasıra zon III'de
	2	Bariz zon III'de
	3	Belirgin, dominant olarak zon III'de
Lobüler inflamasyon	0	Yok
	1	Seyrek nötrofiller, arasıra mononükleer hücreler, 20x objektifte her odakta 1 ya da 2 balonlaşmış hepatosit ile ilişkili nötrofiller, hafif kronik inflamasyon
	2	20x objektifte her odakta 3 ya da 4 akut ve kronik inflamasyon, nötrofiller zon III'de konsantre olabilirler
	3	20x objektifte her odakta 4'ün üzerinde değişken
Portal inflamasyon	0	Yok
	1	Hafif, bazı portal alanlar
	2	Hafif ya da orta, çoğu portal alanlar
	3	Orta ya da şiddetli, çoğu portal alanlar
Evre	0	Fibrosis yok
	1	Zone III perivenüler, perisinuzoidal fibrosis
	2	Evre I değişimler + periportal fibrosis
	3	Köprüleşme fibrosis
	4	Sirozis

hastalığı ekarte edilmelidir. Klinik ve histolojik veriler ayaktan tetkik edilen hastalarda alkolik karaciğer ile NAYKH'ı ayırt ettirmede güvenilir değillerdir. Bu nedenle, NAYKH tanısında önemli miktarda alkol kullanımının olmadığı gösterilmesi gerekmektedir, buda birçok klinik çalışmada en çok günde 20-40 g alkol tüketimi olarak ele alınmaktadır.

Karaciğer Biyopsisinin Rolü

NAYKH tanısında karaciğer biyopsisinin rolü tartışılmaktadır. Laboratuvar ve NAYKH histolojik bulgular arasındaki korelasyon zayıftır ve normal karaciğer biyokimyasal test sonuçları olan hastalarda biyopsi örneklerinde belirgin karaciğer hasarı olabilir (63). Karaciğer biyopsisi, karaciğer yağlanması, nekroz ve fibrosis belirleyerek NAYKH'da en iyi prognoz göstergesidir (72). Karaciğer biyopsisi yapılacak hastayı seçmek için dikkatli davranılmalıdır. İlerleyici hastalık için birçok klinik ve biyokimyasal risk faktörleri tespit edilmiştir ve bunlar karaciğer biyopsisi için hasta seçimini kolaylaştırabilir. Obezite, uzun süreli veya kalıcı karaciğer biyokimyasal test anormallikleri (iyi glisemik kontrol ve kilo kaybından sonra),

ileri yaş, metabolik sendrom, birden büyük AST / ALT oranı, portal hipertansiyon belirti ve bulguları veya bir görüntüleme fibrosis bulguları olması ileri evre karaciğer hastalığının muhtemel göstergeleridir (12,68).

NAYKH'da Fibrosis Non-İnvaziv Belirteçleri

Perkütan karaciğer biyopsisi NAYKH tanısı için standart olmasına rağmen pahalı ve invaziv bir işlemdir. Önemli bir ilerleme basit, non invaziv hepatik fibroz derecesini tahmin etmek için geliştirilen FibroTest yöntemidir. Bu non invaziv testlerin en iyisidir. Hepatik fibrosis tahmin etmek için kullanılan kan testleri paneli; serum α 2- makroglobulin, apolipoprotein A-1, haptoglobulin, total bilirubin, GGT düzeyleri, nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve serum ALT düzeyini birleştirir. NAYKH olan 167 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, FibroTest'in köprü fibrosis ve sirozu tespit için çok hassas olduğu görülmüştür (73). FibroTest cutoff değeri 0.70 olarak alındığında ileri fibrosis için pozitif prediktif değeri %73 ve spesifitesi %98 olarak tespit edilmiştir. FibroTest cutoff değeri 0.30, ilerlemiş fibrosis için %90 negatif prediktif değere sa-

hiptir. Ne yazık ki, hastaların %33'ünde 0.30 ve 0.70 arasında bir FibroTest puanı vardı ve bu aralıkta test fibrozis evresini değerlendirmek için yetersizdir. Bu nedenle, bu aralıkta bir puan ile hastaların doğru evrelenmesi için karaciğer biyopsisi gerekir.

Ultrason kullanılarak yapılan Fibroscan yöntemi, fibrozis tahmini ve karaciğer sertliğini tespit etmede başarılı bulunmuştur (74). Serum dehidroepiandrosteron düzeyleri ve serum hyaluronik asit düzeyleri değişken başarı ile değerlendirilmiştir (75,76). Fibrozisin non invaziv endeksleri NAYKH olan hastalarda, gelecekte karaciğer biyopsisinin yerine kullanılabilir ancak tüm hastalarda bu söz konusu değildir.

DOĞAL SEYİR

NAYKH'nın doğal seyri büyük ölçüde bilinmemektedir, çünkü NAYKH olan hastalarda histolojik takipli prospektif yeterli çalışma yoktur. Retrospektif çalışmalardan elde edilen veriler NAYKH hastaların çoğunda iyi seyirli bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Hepatosit, nekroz ve fibrozisi olmayan steatozlu hastalarda histolojik veya progresyonun çok az olduğu görülmüştür (77). Bazı hastalarda bununla birlikte siroz, NAYKH ve alkolik hepatit histolojik olarak benzer, ancak klinik sonuçları önemli ölçüde farklıdır. Alkolik hepatitli hastaların beş yıllık sağ kalım oranı %50 - 75'tir. Bir çalışmada NASH olan hastaların uzun süreli sağ kalım oranının alkolik hepatit olan hastalardan önemli ölçüde daha iyi olduğu gösterilmiştir (65). NAYKH ilişkili siroz gelişimi hastaların az bir kısmını oluşturur. Bununla birlikte siroza neden olan diğer hastalıklarda da durum benzerdir. NAYKH'in kriptojenik sirozlu birçok olgunun olası nedeni olduğunu ileri süren güçlü bulgular mevcuttur (78) ve bu durum hepatoselüler karsinom gelişimi ile ilişkili olabilir (79).

Büyük prospektif çalışmalar NAYKH doğal seyrini tanımlamak için gereklidir, ancak ortaya çıkan deliller NAYKH'in progresif olabileceğini ve bazı hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu teyit etmektedir. Karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalite riski ilk karaciğer biyopsi örneğinde ileri NAYKH (nekroz ve fibrozisli steatohepatit) kanıtı olan kişilerde yüksektir (80).

TEDAVİ

NAYKH'nın belirlenmiş etkin tedavisi henüz yoktur. Bugüne

kadar NAYKH hastalarda steatoz, inflamasyon ve fibrozisin iyileştiğini gösteren randomize kontrollü büyük bir çalışma yoktur. Yayınlanmış çalışmaların hasta sayısı az, dahil edilme kriterleri, sonlanım noktaları ve klinik etkileri sınırlı kalmaktadır. Tarihsel olarak, NAYKH tedavisi kilo kaybı, soruna neden olan ilaç ve toksinlerin uzaklaştırılması ve Diabetes Mellitus ve hiperlipidemi gibi metabolik bozuklukların kontrolünden oluşmuştur. Birkaç vaka takdiminde ve küçük çalışmada diyet ve egzersiz NASH'li çocuk ve erişkinlerde biyokimyasal, ultrasonografik ve bazen histolojik anormallikleri düzettiği gösterilmiştir (29,81-83). Yoğun beslenme danışmanlığı ve sürekli kilo kaybı bazı hastalarda belirgin histolojik iyileşmeye yol açabilir (84). Birkaç küçük kontrolsüz çalışmada, mide ve pankreas lipazının reversibl bir inhibitörü olan orlistat ile kilo kaybı elde edilen birkaç hastada karaciğer biyokimyasal test sonuçları, steatoz ve fibroziste iyileşmeler görülmüştür (85). Obezite cerrahisi oldukça iyi kilo kaybına yol açar ve hastaların çoğunda insülin duyarlılığını artırır, NAYKH patogenezinde rol alan metabolik anormalliklerin bazılarını normalleştirir, karaciğer inflamasyonu ve fibrozis belirteçlerinin hepatik salınımını azaltır ve NAYKH olan hastalarda karaciğer histolojisini iyileştirir (86-90).

Hiçbir bilimsel veri NAYKH'lı tüm hastalar için uygun bir ticari veya tıbbi diyet planı ve doğru beslenme yaklaşımı için mevcut değildir (91). Ne yazık ki diyet, tıbbi yardımlar, egzersiz veya cerrahi ile sağlanan kilo kaybı ile sonlanım noktası histolojik iyileşme olan randomize, prospektif çalışma yoktur. Bu tür çalışmalarda NAYKH'lı aşırı kilolu hastalarda orta derecede kilo kaybı sağlanır ancak kalıcı kilo kaybı nadir görülür. Hızlı kilo kaybı sonrası (92), morbid obez hastalarda steatohepatit şiddetlenebilir, bu nedenle kilo kaybı ve karaciğer biyokimyasal testleri kilo verme rejimi uygulan hastalarda dikkatle izlenmelidir.

Antioksidanlar

Oksidatif stresi en aza indiren ilaçlar yararlı olabilir. E vitamini, ucuz ama güçlü antioksidandır, birkaç çalışmada NAYKH tedavisi için incelenmiştir, sonuçlar değişkendir (93,94). Tüm çalışmalarda, E vitamini iyi tolere edilmiş ve çoğu çalışmada serum aminotransferaz düzeylerinde, karaciğer ultrasonografik görünüm ve seyrek olarak histolojik bulgularda iyileşmeler görülmüştür. E vitamininin NAYKH'da histolojik iyileşmeyi sağlayıp sağlamadığını belirlemek için randomize kontrol-

lü çalışmalara ihtiyaç vardır. Kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel negatif etkileri göz önüne alınarak, E vitaminini NAYKH tedavisinde kullanırken dikkatli olunmalıdır (9).

Betaine, S-adenozimetionin (SAM) düzeylerini yükselten ve hücrel oksidatif hasarını azaltan bir kolin metabolitidir. NASH için terapötik bir ajan olarak küçük bir çalışmada umut verici olarak görülmüştür. N-asetilsistein, süperoksit dismutaz ve ragaglitazar gibi PPAR- α agonistleri ümit verici ajanlar olarak görülmektedir ancak klinik çalışmaları yetersizdir (96,97).

İnsülin Duyarlılaştırıcı Ajanlar

Hiperinsülinemik insülin direncinin ve NAYKH arasındaki ilişki, tedavi için mantıklı bir hedef sağlamaktadır. Metformin, hiperinsülinemiyi azaltan ve hepatik insülin duyarlılığını artıran bir biguaniddir ve ob/ob farelerde karaciğer yağlanması ve hepatomegaliyi azaltmıştır (98), ancak insan çalışmalarında daha az etkilidir (99,100). Tiazolidinedionlar (TZD), güçlü PPAR- α agonistleridir, ayrıca NAYKH tedavisi için araştırılmaktadır. PPAR- α yağ dokusu, kas ve karaciğerde eksprese olan bir nükleer reseptördür. Adipositte, PPAR- α hücre farklılaşmasını teşvik eder, lipolizi ve FFA'nın serbest ekspresyonunu azaltır. TZD kas dokusunda glikoz yıkımını artırarak ve hepatik glikoz çıkışını azaltarak insülin duyarlılığı ve hiperinsülinemiyi iyileştirir. Troglitazon, birinci nesil TZD'dur ve NASH'li hastalarda histolojik ve biyokimyasal iyileşmeler sağlamış, ancak troglitazon nadir görülen fakat ciddi hepatotoksiste yan etkisi nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır. Rosiglitazon ve pioglitazon, hepatotoksiste oranları düşük olan TZD'dir. Histolojik olarak kanıtlanmış NASH olan hastalarda 48 haftalık tek kollu çalışmada incelenmiştir (101,102). Hem iyi tolere edilerek insülin duyarlılığını artırdığı, karaciğer biyokimyasında normalleşme ve çoğu hastada histolojik düzelleme sağladığı tespit edilmiştir. Ancak her iki TZD'nun dezavantajı önemli ölçüde kilo alınması (% 4.0-7.3) ve artmış total vücut yağı olarak saptanmıştır. Ayrıca tedavinin tamamlanmasından sonra, biyokimyasal ve histolojik iyileştirmelerin devamlılığı incelenmemiştir. Bir takip çalışmasında ilaç kesildikten sonra pioglitazonun yararlı etkileri de ortadan kalkmıştır (103). Plasebo kontrollü bir Avrupa çalışmasında NAYKH olan 63 hastada rosiglitazon tedavisiyle steatoz ve serum aminotransferaz seviyelerinde düzelleme gösterilmiş ancak nekroinflamasyon veya fibroziste iyileşme görülme-

miştir (104). Rosiglitazonla tedavi edilen hastalarda belirgin kilo artışı görülmüştür. TZD'un NAYKH olan hastalarda rutin kullanımı için tavsiye edilebilmesi için büyük, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Demir Redüksiyonu

Yüksek serum demir ve ferritin düzeyleri genetik hemokromatoz veya karaciğer demir yükü olmayan NAYKH'lı bazı hastalarda tespit edilmiştir. Çoğu araştırmacılar artmış serum demirinin NAYKH patogenezi için rol oynadığından çok hepatik inflamasyonun bir yan ürünü olduğuna inanır ama birkaç küçük çalışma, demir azalmasının plazma glikoz, insülin ve aminotransferaz düzeylerini azaltarak NAYKH'ında tedavi edici bir role sahip olabileceğini ortaya koymuştur (105,106). Demir ve insülin arasındaki ilişki karmaşıktır, ama demir depleksiyonun insülin koruyucu etkisi, iskelet kası glikoz transportu ve metabolizmasında artma, insülinin artmış hepatik ekstraksiyon ve metabolizması sonucu olabilir (107). Bu çalışmaların temel sınırlaması histolojik kriterlerin sonlanım noktaları olmamasıdır, ama sonuçlar ilginçtir ve daha fazla araştırma yapılmasına değerlidir.

Lipid Düşürücü ve Sitoprotektif Ajanlar

NAYKH tedavisi için lipid düşürücü ve sitoprotektif ilaçların yararlılığıyla ilgili farklı sonuçlar, birkaç küçük çalışmada değerlendirilmiştir. Gemfibrozil tedavisi alan ile almayan kontrol grubu karşılaştırıldığında, tedavi grubunda hastaların %74, almayan kolda %30 biyokimyasal iyileşme olduğu saptanmış, ancak histolojik özellikleri değerlendirmeye alınmamıştır (108). Bir 3-hidroksi-3-metil-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörü olan atorvastatin ile NASH tedavisi küçük bir pilot çalışmada ümit verici görülmüştür (109). Bir sitoprotektif ajan olan ursodeoksikolik asit, NASH'de bir pilot çalışmada ümit verici sonuçlar göstermiş ancak bir randomize plasebo-kontrollü çalışmada etkili bulunmamıştır (110). Ursodeoksikolik asit ve E vitamini kombinasyonunun bazı yararlı etkinlikleri görülmüştür.

Gelecek Tedaviler

Gelecekteki tedaviler Adiponektin düzeylerini arttırmak, TNF- α 'yı nötralize etmek, mitokondriyal ATP dengesini iyileştirmek veya leptin düzeylerini değiştirecek ajanları içerebilir. NAYKH patogenezi daha fazla anlaşıldığında yeni terapötik ajanlar geliştirilecektir.

TNF- α antikorunu olan infliksimab inflamatuvar bağırsak hastalığı ve romatoid artrit gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (111,112). İnfliksimab'ın ratlarda NASH modelinde karaciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir (113,114). Adalimumab, TNF- α karşı tamamıyla insan IgG1 monoklonal antikorudur. Romatoid artrit ve Crohn hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Romatoid artrit nedeniyle kullanılan NASH'li bir hastada biyokimyasal parametrelerde kalıcı yanıt görülmüştür (115). Pentoksifilin, non-selektif fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin TNF- α gen transkripsiyonunu azaltmasının yanı sıra sitokin/kemokin yolunu multipl basamaklardan etkileyerek TNF- α 'yı direkt veya in-

direkt olarak inhibe eder. Yapılan rat modelleri ve insan çalışmalarında pentoksifilinin transaminaz ve karaciğer histopatolojisini iyileştirdiği gösterilmiştir (116).

Karaciğer Nakli

Son dönem karaciğer hastalığı gelişen NAYKH olan hastalar karaciğer nakli için değerlendirilmelidir. NAYKH karaciğer nakli sonrası tekrarlayabilir olmasına rağmen nakil sonuçları iyidir (117,118). Rekürrens veya de novo NAYKH için risk faktörleri muhtemelen multifaktöryeldir ve bunlar arasında hipertrigliseridemi, obezite, diabetes mellitus ve glukokortikoid tedavisi sayılabilir.

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. Szczepaniak L, Nurenberg P, Leonard D. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: Prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288:E462-8.
3. Perry A, Applegate E, Jackson M. Racial differences in visceral adipose tissue but not anthropometric markers of health-related variables. *J Appl Physiol* 2000; 89:636-43.
4. Abdelmalek M, Liu C, Shuster J. Familial aggregation of insulin resistance in first-degree relatives of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1162-9.
5. Park J-W, Jeong G, Kim S. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: Comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:491-7.
6. Moretto M, Kupski C, Mottin. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and co-morbidities. *Obes Surg* 2003; 13:622-4.
7. Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:2118-23.
8. Stranges S, Dorn J, Muti P. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: A population-based study. *Hepatology* 2004; 39:754-63.
9. Targher G, Bertolini L, Padovani R. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30:1212-8.
10. Targher G, Bertolini L, Rodella S. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30:2119-21.
11. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917-23.
12. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356-62.
13. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: Perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44:466-71.
14. Lee JY, Kim KM, Lee SG. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: A review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007; 47:239-44.
15. Oh SY, Cho YK, Kang MS. The association between increased alanine aminotransferase activity and metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2006; 55:1604-9.
16. Koteish A, Mae Diehl A. Animal models of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16:679-90.
17. Metha K, VanThiel DH. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev* 2002; 60:289-93.
18. Copaci I, Micu L, Voiculescu M. The role of cytokines in non-alcoholic steatohepatitis. A review. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15:363-73.
19. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell G. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35:373-9.
20. Angulo P, Lindor K. Insulin resistance and mitochondrial abnormalities in NASH: A cool look into a burning issue. *Gastroenterology* 2001; 120:1281-5.
21. Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr Diab Rep* 2006; 6:177-81.
22. Neuschwander-Tetri B. A resistance movement in NASH. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2813-14.
23. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 35:898-904.
24. Neuschwander-Tetri B, Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-19.
25. Cai D, Yuan M, Frantz DF. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappa β . *Nat Med* 2005; 11:183-90.
26. Czaja M. Liver injury in the setting of steatosis: Crosstalk between adipokine and cytokine. *Hepatology* 2004; 40:19-22.
27. Xu A, Wang Y, Keshaw H. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112:91-100.

28. Hui J, Hodge A, Farrell G. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40:46-54.
29. Kugelmas M, Hill D, Vivian B. Cytokines and NASH. A pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38:413-19.
30. Harrison S, Di Bisceglie A. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2003; 63:2379-94.
31. Chitturi S, Farrell G, Frost L. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: A manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002; 36:403-9.
32. Kessova I, Cederbaum AI. CYP2E1; Biochemistry, toxicology, regulation and function in ethanol-induced liver injury. *Curr Mol Med* 2003; 3:509-18.
33. Hoek JB, Pastorino JG. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver injury. *Alcohol* 2002; 27:63-8.
34. Chalasani N, Gorski C, Asghar M. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37:544-50.
35. Weltman M, Farrell G, Hall P. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27:128-33.
36. Laurent A, Nicco C, Van Nhieu J. Pivotal role of superoxide anion and beneficial effect of antioxidant molecules in murine steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39:1277-85.
37. Yang S, Zhu H, Li Y. Mitochondrial adaptations to obesity-related oxidant stress. *Arch Biochem Biophys* 2000; 378:259-68.
38. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004; 40:185-94.
39. Leclercq I, Farrell G, Field J. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000; 105:1067-75.
40. Ruiz AG, Casafont F, Crespo J. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: Evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg* 2007; 17:1374-80.
41. Thuy S, Ladurner R, Volynets V. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr* 2008; 138:1452-5.
42. Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: From the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis* 2004; 36:231-42.
43. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: A potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001; 34:738-44.
44. Hernaez R. Genetic factors associated with the presence and progression of nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35:32-41.
45. Di Rosa M, Malaguarnera L. Genetic variants in candidate genes influencing NAFLD progression. *J Mol Med (Berl)* 2012; 90:105-18.
46. Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2011; 31:128-46.
47. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53:1883-94.
48. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE. NASH CRN. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52:894-903.
49. Wang CW, Lin HY, Shin SJ. The PNPLA3 I148M polymorphism is associated with insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in anor-moglycaemic population. *Liver Int* 2011; 31:1326-31.
50. Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, et al. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *J Lipid Res* 2009; 50:2111-6.
51. Hotta K, Yoneda M, Hyogo H. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Med Genet* 2010; 11:172.
52. Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS ONE* 2012; 7:e38322.
53. Zhan YT, An W. Roles of liver innate immune cells in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16:4652-60.
54. Copaci I, Micu L, Voiculescu M. The role of cytokines in non-alcoholic steatohepatitis. A review. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15:363-73.
55. Torres DM, Harrison SA. Hepatic progenitor cells: another piece in the NAFLD puzzle. *Hepatology* 2012; 56:2013-5.
56. Tolosa L, Bonora-Centelles A, Teresa Donato M. Steatotic liver: a suitable source for the isolation of hepatic progenitor cells. *Liver Int* 2011; 31:1231-88.
57. Roskams T, Katoonizadeh A, Komuta M. Hepatic progenitor cells: an update. *Clin Liver Dis* 2010; 14:705-18.
58. Libbrecht L, Roskams T. Hepatic progenitor cells in human liver diseases. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 13:389-96.
59. Zhao Q, Ren H, Zhu D, Han Z. Stemprogenitor cells in liver injury repair and regeneration. *Biol Cell* 2009; 101:557-71.
60. Adams L, Lindor K, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1316-20.
61. Lonardo A, Adinolfi L, Loria P. Steatosis and hepatitis C virus. Mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004; 126:586-97.
62. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39:179-87.
63. Mofrad P, Contos MJ, Haque M. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37:1286-92.
64. Saadeh S, Younossi Z, Remer E. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:745-50.
65. Cortez-Pinto H, Baptista A, Camilo M, De Moura M. Nonalcoholic steatohepatitis-a long-term follow-up study: Comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1909-13.
66. Zafrani E. Non-alcoholic fatty liver disease: An emerging pathological spectrum. *Virchows Arch* 2004; 444:3-12.
67. Gramlich T, Kleiner D, McCullough A. Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hum Pathol* 2004; 35:196-9.

68. Ratziu V, Giral P, Charlotte F. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118:1117-23.
69. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41:1313-21.
70. 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.
71. Elizabeth M. Brunt, MD. Nonalcoholic steatohepatitis: Pathologic features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2005; 22:330-8.
72. Scheuer P. Classification of chronic viral hepatitis. A need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13:372-4.
73. Ratziu V, Massard J, Charlotte F. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology* 2006; 6:6-19.
74. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40:371-8.
75. Charlton M, Angulo P, Chalasani N. Low circulating levels of dehydroepiandrosterone in histologically advanced nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008; 47:484-92.
76. Suzuki A, Angulo P, Lymp J. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25:779-86.
77. Teli M, James O, Burt A. The natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow-up study. *Hepatology* 1995; 22:1714-19.
78. Poonawala A, Nair S, Thuluvath P. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: A case-control study. *Hepatology* 2000; 32:689-92.
79. Bugianesi E, Leone N, Vanni E. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123:134-40.
80. Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-19.
81. Hickman I, Jonsson J, Prins J. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53:413-19.
82. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999; 92:87-96.
83. Nobili V, Manco M, Devito R. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 48:119-28.
84. Huang MA, Greenon JK, Chao C. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1072-81.
85. Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM. Orlistat in the treatment of NASH: A case series. *Am J Gastroenterology* 2003; 98:926-30.
86. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130:1564-72.
87. Liu X, Lazenby AJ, Clements RH. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2007; 17:486-92.
88. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: Falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* 2006; 16:1278-86.
89. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39:1647-54.
90. Clark JM. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(Suppl 1):S39-S43.
91. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: Implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:285-300.
92. Luyckx F, Lefebvre P, Scheen A. Nonalcoholic steatohepatitis. Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000; 26:98-106.
93. Harrison S, 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.
94. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K. Plasma transforming growth factor- β 1 and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1667-72.
95. Clarke MW, Burnett JR, Croft KD. Vitamin E in human health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45:417-50.
96. Gulbahar O, Karasu Z, Ersoz G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine [abstract]. *Gastroenterology* 2000; 118:A1444.
97. Ip E, Farrell G, Hall P, et al. Administration of the potent PPAR α agonist, Wy-14,643, reverses nutritional fibrosis and steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2004; 39:1286-96.
98. Lin H, Yang S, Chuckaree C, et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nature Med* 2000; 6:998-1003.
99. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358:893-4.
100. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:23-8.
101. Neuschwander-Tetri B, Brunt E, Wehmeier K, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR α ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38:1008-17.
102. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo G. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39:188-96.
103. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 46:424-9.
104. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S. 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.
105. Facchini F, Hua N, Stoohs R. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122:931-9.
106. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: Evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1251-8.
107. Fernandez-Real J, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002; 51:2348-54.

108. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis [correspondence]. J Hepatol 1999; 31:384.
109. Kiyici M, Gulten M, Gurel S. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Can J Gastroenterol 2003; 17:713-18.
110. Lindor K, Kowdley K, Heathcote E. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. Hepatology 2004; 39:770-8.
111. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Iaccarino ADL, Capsoni F. Potential off-label use of infliximab in autoimmune and nonautoimmune diseases: a review. Autoimmun Rev 2005; 4:144-52.
112. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2000; 59:1341-59.
113. Iimuro Y, Gallucci RM, Luster MI, et al. Antibodies to tumor necrosis factor alfa attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. J. Hepatol 1997; 26:1530-153.
114. Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. J Hepatol 2003; 38:419-25.
115. Schramm C, Schneider A, Marx A, Lohse AW. Adalimumab Could Suppress the Activity of Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH). Z Gastroenterol 2008; 46:1369-71.
116. Zabel P, Schade FU, Schlaak M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. Immunobiology. 1993; 187:447-63.
117. Contos MJ, Cales W, Sterling RK. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. Liver Transpl 2001; 7:363-73.
118. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. Am J Transplant 2004; 4:686-93.



CONFUCIUS
(MÖ 551-MÖ 479)

Gerçeği bilenler ile onu sevenler hiç bir zaman eşit değildirler.