

# Nonalkolik Steatohepatit (NASH)

## NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Şebnem İZMİR GÜNER\*, Ayşe KUBAT ÜZÜM\*\*, Mutlu NİYAZOĞLU\*

\* Uz.Dr., SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Dahiliye Kliniği,

\*\* Asis.Dr., SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Dahiliye Kliniği, İSTANBUL

### Özet

NASH (nonalkolik steatohepatit), alkol almayan kişilerin karaciğerinde alkole bağlı yağlanmaya benzer histolojik bulguların varlığı ile tanımlanan ve sıklıkla asemptomatik seyreden klinikopatolojik bir durumdur.

Klinik olarak nonprogressif yağlı karaciğerden yavaş progresyon gösteren inflamasyon ve fibrozis ile birlikte olan yağlı karaciğerden submassif hepatik nekroz ile seyreden steatohepatite kadar değişkenlik gösterir.

Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. En sık obezite, diabetes mellitus ve hiperlipidemiye eşlik edebilir.

NASH'in en belirgin histopatolojik özellikleri hepatosellüler steatoz, balonlaşma, mikst akut veya kronik lobüler inflamasyon ve Zon 3 perisinüzoidal fibrozistir.

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Tanı çoğu kez rutin tetkikler sırasında yapılan üst batin ultrasonografisinde konulur. Aspartat aminotransferaz seviyesinde, alanin aminotransferaz seviyesinde veya her ikisinde yükselme nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında en yaygın ve genellikle de tek laboratuvar bulgusudur.

NASH' in kesin, etkili bir tedavisi henüz yoktur. En sık eşlik eden faktörler obezite, diabetes mellitus ve hiperlipidemidir. Tedavide de bu faktörlere yönelik öneriler verilir. Obez hastaların yavaş bir şekilde kilo vermesi ve düzenli spor yapması önerilmektedir. Diabetes mellitus'lu hastalarda iyi glukoz kontrolü sağlanmalıdır. Olguların bir kısmında insülin rezistansı olması nedeniyle thiazolidinedione grubu yeni anti diabetik ajanlar kullanılmaktadır.

Günümüzde NASH tedavisinde denenmekte olan ilaçlar; ursodeoksikolik asid, lipit düşürücüler( klofibrat, gemfibrosil), antioksidanlar (E vitamini), betaine glucuronate, N-asetil sisteindir. Bu ilaçlardan ursodeoksikolik asid NASH tedavisinde daha etkili bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Nonalkolik steatohepatit,  
Hepatosellüler steatoz, İnflamasyon,  
Perisinüzoidal fibrozis

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:54-60

### Summary

NASH (nonalcoholic steatohepatitis) is a frequently occurring asymptomatic clinicopathologic situation which is defined by the presence of histological findings in the liver of patients who don't consume alcohol where these findings are similar to fatty degeneration caused by alcohol.

NASH ranges from non-progressive fatty liver type to slow progressive fatty liver with inflammation and fibrosis as well as sub-massive nekrosis.

It is seen more often in women than men and mostly seen with obesity, diabetes mellitus and hyperlipidemia.

The most histopathological characteristics of NASH are; hepatocellular steatosis, ballooning, mixed acut or chronic lobular inflammation and zone 3 perisinusoidal fibrosis.

The patients are diagnosed especially with upper abdomen ultrasonography. Its increase is realized in the liver tests during the routin investigations. Either aspartat aminotransferase levels or alanin aminotransferase levels can be elevated. This is the only and the most widespread laboratory finding.

There's no effective treatment for NASH. In some cases insulin resistance is responsible from NASH. So thiazolidinedione which is an antidiabetic agent has been used for the therapy of NASH. Today, the drugs which are tried for NASH therapy are; ursodeoxycolic acid, antilipidemic agents (klofibrate, gemfibrosil), antioxydants (Vitamin E), betaine glucuronate, N- asetilsistein. Ursodeoxycolic acid therapy is the most favourable treatments.

**Key Words:** Nonalcoholic steatohepatit,  
Hepatocellular steatosis, Inflammation,  
Perisinusoidal fibrosis

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:54-60

Nonalkolik Steatohepatit (NASH); alkol almayan kişilerin karaciğerinde alkole bağlı yağlanmaya benzer histolojik bulguların varlığıyla tanımlanan ve sıklıkla asemptomatik seyreden klinikopatolojik bir tablodur. Yağlı karaciğer hepatiti, nonalkolik steatonekroz, nonalkolik yağlı

lanan ve sıklıkla asemptomatik seyreden klinikopatolojik bir tablodur. Yağlı karaciğer hepatiti, nonalkolik steatonekroz, nonalkolik yağlı

karaciğer hastalığı, nonalkolik yağlı hepatitis aynı durum için kullanılan terimlerdir. Günümüzde en sık nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak adlandırılmaktadır.(1)

Hastalığın doğal seyri tam olarak anlaşılammıştır. Klinik olarak non progressif yağlı karaciğerden (hepatosteatoz) yavaş progresyon gösteren inflamasyon ve fibrozis ile birlikte olan yağlı karaciğere, submassif hepatik nekroz ile seyreden steatohepatite kadar değişkenlik gösterir.

Nonalkolik yağlı karaciğer çok sık görülmele beraber klinik önemi azdır. Genelde non progressif ve iyi prognozlidir. Karaciğer biopsilerinde yağlı değişikliklere minimal inflamasyon eşlik edebilir veya inflamasyon ve fibrozis hiç yoktur. Subakut (subfulminan) NASH çok nadirdir. Fatal seyirlidir. 6 aydan daha kısa sürede hepatik yetmezlik gelişebilir. Biopsi bulgusu submassif hepatik nekrozla birlikte yağlı değişikliklerdir.Kronik NASH sık olarak görülür. Yavaş progresyon gösterir. Genelde 10 yıldan daha uzun sürer ve bazı vakalar siroz ile sonlanabilir. Hafif ve orta dereceli inflamasyon ve fibrozis ile birlikte yağlı değişiklikler gözlenir.(2)

### Etyoloji

NASH erkeklere göre kadınlarda daha sık olarak görülür (kadınlarda %64-83).(1,6,9) Yaşamın 5. ve 6. dekadlarında daha sıktır.(10,11) Obezite, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hiperglisemi ile yakından ilişkilidir. NASH bazen genç, zayıf kişilerde de ortaya çıkabilir.(3) NASH etyolojisinde rol aldığı düşünülen faktörler Tablo 1’de gösterilmiştir (4-6).

Makroveziküler yağlanmanın major nedenleri yaş, coğrafi yerleşim ve metabolik nutrisyonel durum ile ilişkilidir. Protein malnütrisyonu ve Kwashiorkor da özellikle süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde Afrika, G.Amerika ve Asya gibi tropikal zonlarda ciddi yağlı karaciğere neden olmaktadır.(7)

Adult yaşta gelişen Diabetes Mellitus’ta (Tip II) özellikle şişman ve kötü glukoz kontrolü olanlarda NASH sıklıkla görülür.(2,8) Obezite karaciğer yağ infiltrasyonu ile yakından ilişkilidir ve hastalar kilo verdikçe de azalır.

**Tablo 1.** NASH’de Etyolojik Faktörler

#### A. Metabolik faktörler

Obezite  
Diabetes Mellitus ve hiperglisemi  
Hiperlipidemi  
Hızlı kilo kaybı  
Akut açlık  
İntravenöz glikoz tedavisi  
Total parenteral nutrisyon

#### B. Cerrahi girişimler

Jejunal bypass  
Morbid obezite tedavisinde uygulanan gastrik plasti,biliopankreatik diversiyon, geniş ince barsak rezeksiyonu

#### C. İlaçlar

Glikokortikoidler  
Sentetik östrojenler  
Amiodaron  
Kumadin  
Tamoksifen  
Valproik asit  
Tetrasiklin  
Methotrexate  
Salisilik asit  
Vitamin A

#### D. Diğer faktörler

Bakteriyel aşırı çoğalmanın geliştiği jejunal divertikülozis  
Parsiyel lipodistrofi  
Abetalipoproteinemi  
Weber Christian hastalığı

Ciddi ülseratif kolit, kronik pankreatit, kalp yetmezliği olan hastalarla birlikte; uzun süre TPN alan hastalarda da hepatik steatoz gelişebilir.(4)

İntestinal bypass cerrahisi uygulanan morbid obez hastalarda erken dönemde komplikasyon olarak steatohepatit gelişmektedir.(4)

Gastrik by-pass, gastrik plasti veya biliopankreatik bilier diversion ile kilo azaltıcı cerrahi uygulanan hastalarda subakut ve kronik steatohepatit görülebilir.Burada en önemli nokta; herhangi bir cerrahi müdahale olmaksızın dahi morbid obezlerin hızlı kilo kaybının subfulminan veya kronik steatohepatite neden olabilmesidir. Bu komplikasyonda çoğu hastada önceden NASH’ın var olduğu, hızlı kilo kaybının da kronik hastalığı ağırlaştırarak submassif hepatik nekroza yol açtığı düşünülmektedir. Cushing Sendromu ve yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalarda hepatosteatoz görülebilir (4).

Akut yağlı karaciğer bazı hepatotoksinlerle (karbon tetraklorür, DDT entoksikasyonu ve sarı fosfor içeren maddelerin alımı) meydana gelebilir ve hızla ciddi karaciğer yetmezliği gelişebilir.(4)

Reye Sendromu, gebeliğe bağlı akut yağlı karaciğer, Jamaican kusma hastalığı, yağlı karaciğerin daha az görülebildiği hastalıklardır(7).

### Patogenez

NASH'ın patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bugün için bilinen karaciğere gelen trigliserid miktarında artma, serbest yağ asitlerinin üretiminde artma ya da trigliseridlerin karaciğerden salınımında azalma sonucunda gelişen steatoz, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve endotoksin, sitokin aracılığıyla gelişen steatonekroz ve fibrozis oluşmasıdır(21).

Karaciğerde serbest yağ asitlerinin birikimden sorumlu faktörler şunlardır:

- 1) Karaciğere gelen serbest yağ asidi (FFA) miktarında artış,
- 2) Endojen serbest yağ asidi sentezinde artış,
- 3) Mitokondrial beta oksidasyon, peroksisomal beta oksidasyon, mikrozomal omega ve omega-1 oksidasyonunda bozulma sonucu karaciğerde yağ asidi dengesinin bozulması ya da çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) sentez ya da sekresyonunda azalma(22).

Serbest yağ asitlerinin karaciğerde birikimi bir oksidatif stres kaynağı oluşturarak hücre disfonksiyonuna neden olur. Mitokondriumlarda şişme, lizozomal fragilitede artma ve membran bütünlüğünde bozulma sonucu nekroinflamatuvar cevap ortaya çıkar.

Mitokondriler NASH patogeneziinde önemli yeri olan bir organeldir. Mitokondriler reaktif oksijen türlerinin başlıca hücresel kaynağıdır. Reaktif oksijen türleri üç temel mekanizmayla steatohepatiti ve fibrosisi başlatabilir bunlar, lipid peroksidasyonu, sitokin indüksiyonu, Fas ligand indüksiyonudur (23).

Çift vuruş teorisine göre çeşitli eksojen faktörler birinci vuruşu yaparak mitokondride beta oksidasyonu durdurmakta ve steatoza yol açmakta, bunun ardından solunum mekanizmasındaki elekt-

ron transferi de duraksayarak reaktif oksijen metaboliti indüklenmekte ve lipid peroksidasyonu meydana gelmekte (ikinci vuruş), bütün bunlarda karaciğer hücresinin ölümüne neden olmaktadır. Ayrıca reaktif oksijen metabolitleri karaciğer hücresinde Fas ligand ekspresyonuna neden olarak hücre ölümüne sebep vermektedir(23).

Obezite ve Tip 2 diabet ile birlikte olan NASH'in hiperinsülinemi ve periferik insülin direncinden kaynaklandığına dair çalışmalar mevcuttur(24).Yüksek insülin düzeyi mitokondrial serbest yağ asidi beta oksidasyonunu inhibe ederek toksik etki gösteren serbest yağ asitlerinin karaciğerde birikimine neden olur.

### Morfoloji

NASH'da görülen morfolojik özellikler alkolik hepatitten pek ayırt edilemez. Makroveziküler yağlı değişiklikler, yağlı kistler, zon 3'te Mallory cisimcikleri, fokal nekrozlar ve nötrofillerin hakim olduğu infiltratlar en tipik bulgularıdır. Terminal hepatik venüller ve perisinüzoidal boşluklardan başlayan fibrozis, kronisiteyi gösterir ve en önemli bulgudur. Kronisitenin erken evrelerinde konnektif doku hasarı olmaksızın fibrozis farkedilmeyebilir. NASH'da nekroinflamasyon alkolik steatohepatitten daha yavaş progresyon gösterir.(2)

Steatohepatit ile morfolojik yönden benzerlik gösteren durumların sayısı sınırlıdır. Bunlardan en önemlisi kronik hepatit C ve yağlı değişikliklerle koinsidans gösteren diğer hepatit tipleridir (otoimmün hepatitte steroid kullanımına bağlı yağlı değişiklikler) Mallory inklüzyon cisimcikleri içeren hepatit C'yi steatohepatitten ayırmak oldukça güçtür. Bu gibi durumlarda kronik viral veya otoimmün hepatitin portal veya periportal hepatit (zon 1'de inflamasyon) yaptığı, steatohepatitin ise sentrilobüler hepatit (zon 3'te inflamasyon ) yaptığı hatırlanmalıdır.(2)

### Histopatoloji

NASH'ın en belirgin histopatolojik özellikleri hepatosellüler steatoz, balonlaşma, mikst akut veya kronik lobüler inflamasyon ve zon 3 perisinüzoidal fibrozistir. Günümüzde nekroinflamatuvar aktiviteyi derecelendirmek için veya fibrozisi evrelemek için

diğer karaciğer hastalıklarında olduğu gibi belirgin bir sistem yoktur.

Histolojik lezyonlardan önemli olanlar; steatoz, balonlaşma, intra-asiner ve portal inflamasyondur.

Nekroinflamatuvar aktivite için anlamlı olan 10 histolojik özellik belirlendi.

1. Makroveziküler steatoz
2. Hepatosellüler balonlaşma ve düzensizlik
3. İntra-asiner (lobüler) inflamasyon
4. Portal trakt inflamasyonu
5. Mallory hyalinizasyonu
6. Asidofilik cisimcikler
7. PAS-D Kupffer hücreleri
8. Glikojene nükleus
9. Lipogranulomlar
10. Hepatosellüler demir

Tüm değerlendirmeler yapıldıktan sonra nekroinflamatuvar aktivite hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirildi (12).

**HAFİF, GRADE 1:** Herhangi bir derecede hepatosellüler steatoz ve karakteristik lobüler mikst inflamasyon bu tip biopsilerde tanı için gereken minimum kriterdir. Steatoz dominant olarak makrovezikülerdir ve biopsi materyalinin % 33'ünden azında bulunur. Bazen %66'ya varan steatoz hafif inflamasyonla görülebilir. Ara ara balonlaşma gösteren zon 3 hepatositler, seyrek dağılmış intra-asiner PMNL'ler ve/veya intra-asiner lenfositler bulunur. İnflamatuvar komponent çok hafiftir. Balonlaşma ve düzensizlik minimaldir. Portal kronik inflamasyon yok veya çok hafiftir. Bazen lipogranulomlar, bazen de mikrogranulomlar görülebilir.

**ORTA, GRADE 2:** Steatoz daha belirgindir. Hepatositlerin %66'sında veya daha fazlasında görülür. Balonlaşma ve düzensizlik her zaman vardır. Bu iki bulgu predominant olarak zon 3 hepatositlerde görülür. Balonlaşma genel olarak steatoz gelişen hepatosite komşu hücrelerde gelişir. İntra-asiner inflamasyon daha dikkat çekicidir ve tipik olarak zon 3 perisinüzoidal fibrozis ile ilişkilidir. Mikrogranulomlar ve lipogranulomlar hemen

her zaman vardır. Portal inflamasyon hafif veya orta derecededir.

**ŞİDDETLİ, GRADE 3:** Steatoz genelde panasinerdir. Balonlaşma ve düzensizlik mutlaka vardır ve predominant olarak zon 3'tedir. PMNL'ler, balonlaşmış hepatositler ve/veya hafif kronik inflamasyon vardır. Portal inflamasyon hafif veya orta derecededir.(12)

Fibrozis; perisinüzoidal, portal ve köprüleşme fibrozisi olmak üzere 3 kategoriye ayrılmıştır:

1. Perisinüzoidal Fibrozis: Steatohepatit için karakteristiktir. Zon 3'ün katılımına göre 0' dan 3' e kadar skorlanmıştır. (0; hiç yok, 1; % 33' e kadar, 2; % 33-66 , 3; % 66'dan fazla)

2. Portal Fibrozis: Kronik hepatit gibi 0-4 arasında skorlanmıştır. (0; hiç yok, 1; portal trakta kadar yayılmış, 2; periportal fibrozis, 3; köprüleşme fibrozisi ve nodüler yapılanma, 4; siroz)

3. Köprüleşme Fibrozisi: 0-4 arasında skorlandı. ( 0; hiç yok, 1; tek odakta, 2; >1 odak ancak hiç nodülerite yok, 3; köprüleşme fibrozisi ve nodüler yeniden yapılanma (remodelling), 4; siroz)

Lokalizasyonu ve fibrozisin yayılımını belirtebilmek için evreleme skoru geliştirilmiştir. Fibrozis skoru zon 3 perisinüzoidal fibrozis ile beraberinde bulunabilecek portal / periportal fibrozis ve yeniden yapılanmaya göre yapılır.

Zon 3 perisinüzoidal veya periselüler fibrozis; steatohepatitte fibrozisin başlangıç yeri olmakla beraber Evre 1 olarak skorlanmıştır. Bu tip fibrozis diğer evrelere ilerleyebilir ve sirozda da görülebilir. Evre 2'de portal fibrozis çeşitli derecelerde eklenmiştir. Evre 3' de köprüleşme fibrozisi zon 3 – zon 3 arasında veya zon 3- zon 1 arasında gelişir. Bu üç evrede de fokal veya yaygın doku tutulumu görülebilir.

Fibrozisin evrelemesi şu şekildedir:

Evre 1, zone 3 perisinüzoidal fibrozis

Evre 2, zone 3 perisinüzoidal fibrozis + portal fibrozis

Evre 3, zone 3 perisinüzoidal fibrozis + köprüleşme fibrozisi

Evre 4, sirozdur (12).

### Klinik ve Tanı

Hastaların büyük bölümü asemptomatiktir (%48-100). Bazılarında, özellikle de çocuklarda belirsiz bir karın ağrısı veya sağ üst kadrın ağrısı, dolgunluk hissi, halsizlik, güçsüzlük bulunabilir. Hastaların çoğu başka nedenlerle doktora başvurmakta ve rutin tetkikler sırasında yapılan üst batin USG'sinde tanı konulmaktadır. Aspartat aminotransferaz seviyesinde, Alanin aminotransferaz seviyesinde veya her ikisinde yükselme nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında en yaygın ve genellikle tek laboratuvar bulgusudur(25).

Fizik muayenede en sık kronik karaciğer hastalığı bulguları olmaksızın hepatomegali saptanır (9-11,13).

Hepatosteatozun üç değişik klinik seyri vardır. Bunlar:

1. Nonalkolik yağlı karaciğer; çok sık görülür, genelde nonprogresif ve iyi prognozludur. Minimal yağlı dejenerasyon veya hiç inflamasyon ve fibrozis yoktur.

2. Subakut (subfulminan) NASH; çok nadir görülür, altı aydan daha kısa sürede hepatik yetmezlik gelişebilir. Submasif hepatik nekrozla beraber yağlı değişiklikler görülür.

3. Kronik NASH; sık görülür, yavaş progressiftir. Genelde on yıldan uzun sürer. Bazı vakalar siroz ile sonlanabilir. Hafif ve orta derece inflamasyon ve fibrozis ile birlikte yağlı değişiklikler görülür(2).

Plazma AST ve ALT değerlerinde 2-3 kat artış vardır. NASH'da transaminaz yüksekliği 4 kattan daha fazla değildir ve ALT değerindeki artış daha belirgindir. AST ve ALT değerleri kronik olarak yüksek saptanan hastaların karaciğer biopsilerinde %19, başka nedenlerle biopsi uygulananlarda ise %7-9 oranında nonalkolik steatohepatit saptanmıştır. Alkalen fosfotaz hastaların yarısından azında, serum bilirubin değerleri ise nadiren yüksek saptanır. Serum albumin değerleri genellikle normaldir. Protrombin zamanında ise atipik bir uzama saptanabilir (1,14).

Bacon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum ferritin değeri ve transferrin saturasyonunda artış saptanmıştır. Ancak hiçbirinde idiopatik genetik hemokromatozise ait histopatolojik bulgu saptanmamıştır.

Kronik hepatit C enfeksiyonunda karaciğerde oluşan hasarın patognomonik olmayan bazı özellikleri vardır. Bunlar;

- 1) Karaciğerde makroveziküler yağlı değişiklikler,
- 2) Portal alanda lenfosit agregasyonları,
- 3) Safra kanaliküllerinde hasar oluşmasıdır. Bunların yanında hepatositlerde asidofilik değişiklikler, balon dejenerasyonu, dev hücre oluşumu ve buzlu cam görünümünü andıran mitokondrial değişiklikler de görülebilir (37).

Kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı olarak karaciğerde gelişen histopatolojik değişiklikler NASH ile çok benzer olduğundan her hastada kronik hepatit C enfeksiyonu ve muhtemelen kronik hepatit G enfeksiyonu ekarte edilmelidir. Ayrıca ayırıcı tanı için HBsAg, Anti HBs, AntiHBc, seruloplazmin,  $\alpha$ -1 antitripsin seviyesi ve fenotipleme, otoantikörler (antimitokondrial antikör, düz kas antikoru, antinukleer antikör), demir profili (serum demir, transferrin saturasyonu, ferritin), serum elektrolitleri, renal fonkiyon testleri bakılmalıdır. Tüm bu testler NASH'da normaldir (15,16).

Radyolojik olarak karaciğer ultrasonografisi, hepatik ve portal damarlara Doppler USG yapılmalıdır. NASH'da ultrasonografik olarak karaciğer hiperekoiktir, diffüz yağlı infiltrasyon nedeniyle parlak görünümündedir. Hepatosteatozun ultrasonografik görünümü, yağlı infiltrasyonun derecesine ve diffüz veya fokal olmasına göre üçe ayrılır:

- 1) Hafif yağlanma: karaciğer ekojenitesinde minimal yaygın artış; intrahepatik damarların kenarları ve diafragma normal görünümde,
- 2) Orta derece yağlanma: hepatik ekojenitede orta derecede artış; intrahepatik damarların kenarları ve diafragma çok iyi görülemez,

3) Şiddetli yağlanma: parankim ekojenitesinde belirgin artış; karaciğer sağ lobunun posterior segmentine sesin penetre olmaması veya intrahepatik damarların ve diafragmanın görülememesi (26).

Bilgisayarlı Tomografi ve Magnetik Rezonans tetkiklerinde de steatohepatiti düşündürecek bulgular saptanabilir (2).

Alkol tüketimi haftada 40 gramdan daha az olan veya hiç alkol tüketmeyen bir kişide transaminazlarda 2-3 kat artış saptandığında, NASH tanısı konmadan önce transaminaz yüksekliğine neden olabilecek tüm hastalıklar ekarte edilmelidir. Ancak NASH'in kesin tanısı histopatolojik olarak konabilmektedir (17,18).

### Tedavi

NASH' in kesin, etkili bir tedavisi henüz yoktur. En sık eşlik eden faktörler obezite, Diabetes Mellitus ve hiperlipidemidir. Tedavide de bu faktörlere yönelik öneriler verilir. Obez hastaların yavaş bir şekilde kilo vermesi ve düzenli spor yapması önerilmektedir. Diabetes Mellitus'lu hastalarda iyi glukoz kontrolü sağlanmalıdır. Olguların bir kısmında insülin rezistansı olması nedeniyle thiazolidinedione grubu yeni anti diabetik ajanlar kullanılmaktadır (27).

Günümüzde NASH tedavisinde denenmekte olan ilaçlar; ursodeoksikolik asid, lipit düşürücüler (klofibrat, gemfibrosil), antioksidanlar (E vitamini), betaine glucuronate, N-asetil sisteindir. Bu ilaçlardan ursodeoksikolik asid NASH tedavisinde daha etkili bulunmuştur (28-32).

Ursodeoksikolik asid sitoprotektif, apoptotik, immünomodülatör ve koleretik etkileri vardır. Henüz tam ispatlanmamış olmasına rağmen yapılan çalışmalarda NASH'de etkili olduğu gösterilmiştir (33-36).

Betaine glucuronate hayvan deneylerinde aminotransferaz seviyelerinde, steatoz nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis üzerinde belirgin düzelme sağlamıştır (31).

Patent bir antioksidan olan ve membran peroksidasyonunu engelleyen alfa tokoferolün

oksidatif stresini azaltarak olumlu etki yaptığına dair kontolsüz bazı çalışmalar vardır(30-33).

NASH tedavisinde gelecekteki yaklaşımlar sitokrom p450 aktivitesinin azaltılması, hepatosit ATP depolarının korunması, proinflamatuvar sitokinlerin salınımının önlenmesine yöneliktir.

Sonuc olarak NASH toplumda en fazla görülen, refah düzeyinin, hatalı beslenmenin ve obezitenin artmasıyla birlikte sıklığı da artan bir karaciğer hastalığıdır. Bunun fibrozis ve siroza, daha sonra da karaciğer yetmezliğine ilerlemesi bilim adamlarının ilgisini çekmekte ve bu konuda araştırmalar artmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Ludwig J, Viggiono T, R, Mc Gill D.B, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clinic Proc. 1980; 55:434-8.
2. Ludwig J, Mc Gill DB, Lindor KD, et al. Metabolic Liver Diseases: Review: Nonalcoholic steatohepatitis: Journal of Gastroenterology and Hepatology (1997) 12; 398-403.
3. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis Mayo Clinic Proc. 2000 Jul; 75(7): 733-9.
4. Sunil G. Sheth, MD; Fredric D. Gordon, MD; and Sanjiv Chopra, MD. Nonalcoholic Steatohepatitis: Ann intern med. 1997; 126:137-45.
5. Anna Mae Diehl; Nonalcoholic steatohepatitis. Sem Liver Disease 1999; 19(2); 221-9.
6. Neuschwander-Tetri BA and Bacon BR; Non alcoholic steatohepatitis. Medical Clinics of North America. 1996; 80(5): 1147-65.
7. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KC, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL; 14<sup>th</sup> Edition, Harrison's Principles of Internal Medicine (1998); 1718-9.
8. Wonless IR, Lentz JS, Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analyses of risk factors. Hepatology, 1990; 12:1106-10.
9. Lee R.G, Nonalcoholic steatohepatitis; a study of 49 patients. Hum Pathol. 1989; 20: 594-8.
10. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K, Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. Am J. Gastroenterol 1987; 82:650-4.
11. Bacon BR, Farahvash MJ, Jarney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis an expanded clinical entity. Gastroenterology, 1994; 107. 1103-9.
12. Brunt EM, Janney CG, Bacon BR, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. American Journal of Gastroenterology, 1999; 94: 2467-74.
13. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW, The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty two patients for up to 21 years. Hepatology. 1990; 11:74-80.

14. Propst A., Propst, Judmaier G, Vogel W, Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 1995; 108:1607.
15. Rogers DW, Lee CH, Pound DC, Kumar S, Cummings OW, Lumeng L Hepatitis C virus does not cause nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Scr*. 1992; 37: 1644-7.
16. Linnen J, Wages J. Jr., Zhong-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H, et al. molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science*. 1996; 271:505-8.
17. Mathieser UL, Franzen LE, Fryden A, Foberg U, Bodeman G, The Clinical Significance of Slightly to Moderately increased Liver Transaminase Values in Asymptomatic Patiens. *Scand. J. Gastroenterology* 1999; 34, 85-91.
18. Theal RM, Scott K; Evaluating Asymptomatic Patient with Abnormal Liver Function Test Results. *Am Fom Physician*. 1996; 53(6); 2111-9 (Abstract).
19. Angulo P, Lindon KD, Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver; Present and Emerging Therapies, *Seminars in Liver Disease*, Volume 21, Number 1, 2001, 81-87.
20. Mc Cullough AJ. Update on Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 34:255-62.
21. Falck Yitter Y., Younossi Z.M, Marchesini G, McCullough A,J. Clinical Features and Natural History of Nonalcoholic Steatohepatitis Syndromes. *Seminars in Liver Disease*, Volume 21. Nr.1, 2001, 17-25.
22. Chitturi S, Farrell G.C. Etiopathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease*, Volume 21, Nr.1, 2001, 27-41.
23. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A; Mitochondria in steatohepatitis, *Seminars in Liver Disease*, Volume 21, Nr.1, 2001, 57-69.
24. Day CP, James OFW; Steatohepatitis; a tale of Two Hit's ?. *Gastroenterology*, 1998;114 (4): 842-5.
25. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD; Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
26. Cosgrove D, Meine H, Dewburry K; Abdominal and General Ultrasound. Volume 1, 1<sup>st</sup> Edition, Newyork, Churchill Livingstone 1993; 295-309.
27. Battle EH, Hespeneiden EE, Caldwell SH, Pilot study of troglitazone (Rezulin) for nonalcoholic steatohepatitis (Abstract). *Hepatology* 1998; 28:304 A.
28. Ceriani R, Bumati S, Morini L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with nonalcoholic steatohepatitis (Abstract). *Hepatology* 1998; 28:386 A.
29. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A, A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol* .1999; 31:384.
30. Lavine JE. Vitamine E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J. Pediatrics* 2000; 136:734-8.
31. Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine for patients with nonalcoholic steatohepatitis: a promising new agent. *Gastroenterology* 2000; 118: A973.
32. Gulbahar O, Karasu ZA, Ersoz G, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N- acetylcysteine (Abstract) *Gastroenterology* 2000; 118: A 1444.
33. Matteoni CA, Younosii ZM, Gramlich T. How bet to foretell the cause of nonalcoholic fatty liver disease ? (Brief Article) *Consultant*, Nov 1999 v39 i11: 3041.
34. Oliver FW, James and Christopher P. Day. Nonalcoholic steatohepatitis: A disease of emerging identy and importance. *J. Hepatology* 1998; 29:495-501.
35. Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Sem Liver Disease* 2001; 21(1): 81-88.
36. Laurin J, Lindor KD, Crippin SC, Grossard A. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23:1464-7.
37. Ilicin G, Unal S, Akalin S, Biberoglu S, Suleymanlar G, *Temel İc Hastaliklari*, Volume 1, 1996, 1128.

---

**Geliş Tarihi:** 21.05.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Şebnem İzmir Güner  
SSK İstanbul Eğitim Hastanesi  
Dahiliye Kliniği, İSTANBUL