

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3.İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

ŞEF : DOÇ.DR. NECATİ YENİCE

NON-ALKOLİK STEATOHEPATİTTE PENTOKSİFİLİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZLEM MUTLUAY SOYER

**İSTANBUL
2009**

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
A-NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI.....	6
EPİDEMİYOLOJİ.....	7
ETYOLOJİ.....	8
PATOGENEZ	11
KLİNİK.....	17
LABORUTUAR	18
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	19
NASH'DA GÖRÜLEN HİSTOLOJİK BULGULAR.....	23
NAYKH'NDA HİSTOLOJİK EVRE VE SINIFLANDIRMA	24
PROGNOZ	26
TEDAVİ	27
B-NAYKH PATOGENEZİNDE TNF-ALFA'NIN ROLÜ.....	33
C-PENTOKSİFİLİNİN ETKİ MEKANİZMASI	34
II-MATERYAL VE METOD.....	35
III-SONUÇLAR VE BULGULAR.....	36
IV-TARTIŞMA.....	43
V-ÖZET.....	47
VI-KAYNAKLAR.....	48

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki iç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince katkı ve desteklerinden dolayı hastanemiz eski başhekimimiz sayın Dr. Hayri ÖZGÜZEL'e ve yeni başhekimimiz sayın Dr. Adem AKÇAKAYA'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

İç hastalıkları asistanlığı eğitimim boyunca asistanı olmaktan gurur duyduğum eğitimimde en büyük emeği olan,engin bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren saygıdeğer hocam 3.İç Hastalıkları Klinik Şefi Doç.Dr. Necati YENİCE'ye sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca yaptığım rotasyonlarda bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Dr. Taner YILDIRMAK'a, Biyokimya şefi Dr. Sembol YILDIRMAK'a, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Klinik Şefi Dr. Benan ÇAĞLAYAN'a, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik şefi Doç. Dr. Yelda BAŞARAN'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen 3.İç Hastalıkları Kliniği şef yardımcımız Uz.Dr.Kemal KUTOĞLU'na, uzmanlarımız Dr.Nurten ARICAN'a, Dr.Nevzat AKSOY'a, Dr.Yasemin GÖKDEN'e ve Dr. Mübeccel GÜMRAH'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen fedakar anne ve babama ve kardeşlerim Duygu ve Uğur'a,

Ve asistanlığım boyunca sevgi ve sabırla yanımda olan, yardımlarını eksik etmeyen sevgili eşim Dr. M.Sinan SOYER'e sonsuz teşekkür ederim.

Özlem MUTLUAY SOYER

KISALTMALAR

NAYKH	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diabetes Mellitus
TNF α	: Tümör nekrosis faktör alfa
TGF β	: Transforming growth faktör beta
CTGF	: Connective tissue growth faktör
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
GGT	: Gama Glutamil Transpeptidaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
TPN	: Total parenteral nütrisyon
JİB	: Jejuno ileal by-pass
SYA	: Serbest yağ asitleri
HCC	: Hepatosellüler karsinom
UDKA	: Ursodeoksikolik asit
NO	: Nitrik oksit
ANA	: Anti Nukleer Antikor
ASMA	: Anti Düz Kas Antikoru
AMA	: Anti Mitokondriyal Antikor
LKM	: Liver-kidney mikrozomal antikor
VKI	: Vücut kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı önemli miktarda alkol alımı olmayan kişilerde ortaya çıkan alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini gösteren bir durumdur(1,2).Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH) basit steatozdan, steatohepatite, ileri derecede fibroza ve siroza kadar gidebilen geniş bir spektruma sahiptir(3).

Non-alkolik steatohepatit(NASH) kesin tanısı için diğer kronik karaciğer hastalıklarının; özellikle aşırı alkol tüketiminin ve serolojik olarak tanımlanabilir diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması şarttır(4,5,6).

NAYKH'nin klinik önemi genel popülasyonda sık oluşundan ve siroza ilerleme potansiyelinden kaynaklanır(7,8).

Asemptomatik aminotransferaz yüksekliği olan hastaların % 90'nında altta yatan neden non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır(9). NAYKH toplumun % 20-30'unu etkiler, nonalkolik steatohepatit ise %3-5 oranında görülür(10).Prevalans obezitede %30-100, tip 2 diabetes mellitusta % 10-75, hiperlipidemide % 20-92 arasında değişmektedir (1,11-16).Obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi, hipertansiyon NAYKH'na sıklıkla eşlik eden faktörlerdir(3,17,18).

NAYKH patogenezi 2 aşamalı (çift vuruş) NAYKH modeli ile açıklanmaktadır(19).Bu modelde ilk vuruş karaciğerde yağ birikimidir. Yağlanma ile neticelenen hastalık sürecinde(birinci darbe) belirleyici olan insülin direncidir(20). NAYKH'de olguların hemen hepsinde insülin direnci vardır. İnsülin direncinin yağlı karaciğer gelişiminde belirleyici rolü vardır.İnflamasyon ve fibrozise neden olan ikinci darbeden ise oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör (TNF- α) gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonlar sorumludur(21,22).

Endotoksinlerle indüklenen birçok sitokin NAYKH patogenezinde karaciğer hasarına yol açan faktörlerdendir. Karaciğerde TNF- α NASH hastalarının serumlarında artmıştır(23).TNF- α 'nın artışı serbest oksijen radikallerinin daha fazla ortaya çıkmasına neden olur. Zaman içinde artan serbest oksijen radikalleri ile TNF- α ekspresyonu ve inflamasyona bağlı hepatosit ölümü gerçekleşir.TNF- α stellat hücre aktivasyonunda, mitokondrial matriks-gen ekspresyonlarında, matriksin yeniden modellenmesinde görev alır (24).

Bu çalışmanın amacı TNF- α inhibitörü olan pentoksifilin non-alkolik steatohepatitte tedavi etkinliğinin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Karaciğer yağlanması fazla alkol kullanımı, metabolik hastalıklar, ilaçlar ve beslenme bozuklukları gibi birçok hastalığın sonucu olarak ortaya çıkan karaciğerde yağlanmanın saptandığı bütün klinik tabloları kapsar.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH):

Alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar.

Bu tanım kendi içerisinde bazı alt grupları içerir:

1. Non-alkolik Steatoz (Non-alkolik karaciğer yağlanması): Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.
2. Non-alkolik steatohepatit (NASH): Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis gibi bulguların görüldüğü durumdur.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı önemli miktarda alkol alımı olmayan kişilerde ortaya çıkan alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini gösteren bir durumdur(1,2).Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH) basit steatozdan, steatohepatite, ileri derecede fibroza ve siroza kadar gidebilen geniş bir spektruma sahip karaciğer hasarını tanımlar(3).

NASH kesin tanısı için diğer kronik karaciğer hastalıklarının; özellikle aşırı alkol tüketiminin ve serolojik olarak tanımlanabilir diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması şarttır(4,5,6).Fazla miktarda alkol kullanım hikayesi varken NAYKH tanısı konamaz.Bununla beraber araştırmacılar arasında özellikle öncesinde yağlı karaciğer hikayesi olanlar için alkolün "fazla miktarı" hakkında bir görüş birliği yoktur. Günlük 20 gram alkolün karaciğer yağlanması yapabildiği tahmin edilmektedir. Genel popülasyonda hepatotoksik günlük alkol miktarı bayanlarda 20 gr/gün, erkeklerde 30 gr/gün altında olarak kabul edilmekle birlikte az miktarda alkol alımının da NASH'ı potansiyalize ettiği bildirilmektedir(25,26).Karaciğer yağlanması alkole bağlı hasar gelişmesi için bir risk faktörü olabilir. Öncesinde karaciğer yağlanması olması halinde alkolün hepatik toksik dozu bilinmemektedir(27)..Ayaktan rutin biyokimyasal testler ve klinik ile NASH ile alkolik steatohepatit ayırımı yapmak zordur.Aşırı alkol kullanımını göstermek için birçok belirteç (mitokondriyal AST, ortalama eritrosit partiküler hacmi, gama glutamil transpeptidaz(GGT) Karbonhidrat eksik transferin ve AST/ALT oranı gibi) kullanılmasına rağmen desile transferinin total transferine oranı aşırı alkol alımı için en iyi göstergedir(28,29).

NAYKH ilk kez 1962 yılında Heribet Taylor tarafından anlamlı miktarda alkol kullanmayan fakat alkolik steatohepatit ile uyumlu histolojik özelliklere sahip bir vaka bildirilmiştir(30).Benzer yayınlardan sonra alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması terimi ilk kez 1980 yılında Mayo klinikten Ludwig ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(1,31).Bu klinik antiteyi tarif için alkol benzeri hepatit, pseudo alkolik hepatit, diabetik hepatit, steatonekroz gibi ifadeler kullanılmışsa da günümüzde hastalığın değişik evrelerini de içine alan non alkolik yağlı karaciğer hastalığı terimi kullanılmaktadır(17).NAYKH'nin klinik önemi genel popülasyonda sık oluşundan ve siroza ilerleme potansiyelinden kaynaklanır(7,8).

EPİDEMİYOLOJİ:

NAYKH genellikle 50-60 yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Hastaların %65-83'ü kadındır(1,11, 13-16,32). Ancak bazı serilerde erkeklerdeki prevalans daha yüksek bulunmuştur(33,34,35). Obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi, hipertansiyon NAYKH'na sıklıkla eşlik eden faktörlerdir(3,17,18).

Aseptomatik aminotransferaz yüksekliği olan hastaların % 90'ında altta yatan neden non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır(9). NAYKH tüm dünyada artan bir seyirde görülmektedir. Ancak primer NAYKH prevalansının tam tespit edilmesi zordur. Değişik metotlar kullanılarak NAYKH prevalansı tahminleri yapılmıştır. Mevcut en iyi tahminler genel popülasyonda yaklaşık olarak NAYKH sıklığını %20-30 NASH sıklığını ise %3-5 olarak vermektedir(10).

Diyabet ve obezitenin varlığı ile riskte bir artma sözkonusu olup ciddi obezlerin % 100'ünde en azından hafif steatoz, % 50'sinde steatohepatit ve %19'unda siroz bulunur(36).

Kriptojenik sirozlu hastaların büyük bir bölümü, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarla pek çok aynı klinik ve demografik özellikleri paylaşır. Bu nedenle NAYKH'nın kriptojenik sirozun nedeni olabileceği ileri sürülmektedir. Kriptojenik sirozlu olup hepatosellüler karsinom gelişen hastalar ile viral veya alkol nedenli kronik karaciğer hastalığı zemininde hepatosellüler karsinom gelişen hastalar karşılaştırılmış ve kriptojenik siroz gelişen hepatosellüler karsinomluların geçmişlerinde NASH hastalarına benzer şekilde daha sık obezite ve diabet prevalansları, daha yüksek plazma glukoz, kolesterol ve trigliserit düzeyleri, yüksek insülin rezistansı parametreleri bulunmuştur. Bu çalışma ile hepatosellüler karsinomun NASH hastalarında gelişen sirozun bir komplikasyonu olabileceği ileri sürülmüştür. Kazuyuki ve ark. da steatozu olan 161 kronik hepatit C'li hastada hepatosellüler karsinom riskinin artmış olduğunu bildirmişlerdir(5, 10, 15 yıllık takipte kümülatif risk sırasıyla %24, %51 ve %63) (37).

ETYOLOJİ

NASH etyolojisinde rol aldığı düşünölen faktörler tabloda özetlenmiştir(38,39,40).

Tablo 1:NASH’de Etyolojik Faktörler:

A. Metabolik faktörler

Obezite
Diabetes Mellitus ve hiperglisemi
Hiperlipidemi
Hızlı kilo kaybı
Akut açlık
intravenöz 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
Kalsiyum kanal blokerleri
Kumadin
Tamoksifen
Valproik asit
Tetrasiklin
Methotrexate
Perheksilin maleat
Dimetilformamid
Salisilik asit
Vitamin A

D. Diğer faktörler

Bakteriyel aşırı çoğalmanın geliştiğı jejunal divertikülozis
Parsiyel lipodistrofi
Abetalipoproteinemi
Weber Christian hastalığı
Çölyak hastalığı
Wilson hastalığı
İnsülin reseptör mutasyonları

NAYKH 50-60 yaşlarında ve bayan hastalarda daha sık görülür(1,11,13-16). Obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi, hipertansiyon NAYKH'na sıklıkla eşlik eden faktörlerdir(3,17,18).

Obezlerde NASH sıklığı normal kilolulara göre 6 kat fazladır.Wanless ve Lentz tarafından NASH'in prevalansı zayıflarda %2.7, obezlerde % 8.5 olarak açıklanmıştır(41).Morbid obezlerin %75'inden fazlasında steatoz, %24'ünde NASH, %3-11'inde siroz görüldüğü bildirilmiştir. Obezite, diyabet ve yaştan bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili bir risk faktörüdür(42,43).Beden yağı dağılımı da hepatik steatoz gelişmesi için önemlidir. Bel-kalça oranı ile hepatik steatoz derecesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. İntraabdominal veya visseral yağ yağlı karaciğer için belirteçdir(44).

NAYKH olan hastalarının %20-45'inde diabetes mellitus tespit edilmiştir(1,45,46). Tip 2 diabetes mellituslu hastaların % 50'sinde NAYKH vardır.Diyabetiklerde steatohepatit riski 2.6 kat artmıştır. DM ile ilişkili NAYKH daha sık siroza ilerler ve mortalite diyabetik olmayan NAYKH'den en az 2 kat daha fazladır.Diabetes mellitus NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi için güçlü bir bağımsız göstergedir. Şiddetli fibrozisi olan hastaların çoğu diyabetikdir. Karaciğer ile ilişkili mortalite diyabetik NAYKH grupta normal popülasyona göre 23 kat artmıştır.

Diyabet ve obezitenin birlikteliği risk için aditif etki yapmaktadır..DM + Obezitesi olan hastaların %99'unda NAYKH vardır.DM+ obezlerin % 50'si steatohepatitis, % 15-20'si ise sirozdur(11).

NASH'li hastaların %8-20'sinde lipid metabolizması bozuktur.Hiperlipidemili hastalarda NAYKH normal popülasyona göre 5.6 kat artmıştır(47). Hipertrigliserideminin özellikle NASH patogenezi ile ilgili olduğu, hipertrigliseridemi tedavisi ile karaciğer testlerinin düzeldiği bildirilmiştir(48).

Hızlı kilo kaybı sekonder bir karaciğer hastalığı varlığında NASH gelişimine yatkınlık oluşturabilir.Açlık lipolizi artırarak ve karaciğerde mitokondriyal glutatyonu azaltarak steatoza neden olur(49).

Uzun süreli total parenteral nutrisyon (TPN) tedavisi ile karaciğer steatozu ve NASH gelişebilir. NASH'in mikronodüler siroza ilerlediği bildirilmiştir. TPN verilen hastalarda NASH gelişiminde kolin, taurin eksikliği, barsakta aşırı bakteri çoğalmasına neden olduğu ileri sürülmüşse de kesin sebebi anlaşılamamıştır(50).

NASH kilo vermek için cerrahi operasyon geçiren hastalarda sık görülür. Jejunoileal bypass (JİB) sonrası hepatosteatoz, steatohepatit, siroza ilerleyen fibrozis gelişebilir. JİB sonrası karaciğer fonksiyon bozukluğu obez hastaların % 40'ında görülmektedir. Bu hastaların % 2,2-6'sında kilo kaybının en hızlı olduğu ilk 12-18 ay içinde karaciğer yetmezliği görülebilir.Steatohepatit maksimum kilo kaybı döneminde oluşurken, karaciğer fibrozisi kilo kaybı döneminden sonra oluşur. JİB kilo kaybı, beslenme eksikliği, fonksiyonsuz barsakta aşırı bakteri çoğalması sonucu oluşan endotoksinler ile NASH'e neden olur(51).Gastroplasti, biliyopankreatik diversiyon, gastrik bypass ile kilo azaltıcı cerrahi uygulanan hastalarda subakut ve kronik steatohepatit görülebilir(38).

Cushing Sendromu ve yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalarda hepatosteatoz görülebilir(38).

Bir yıldan uzun süreli amiodaron kullanan hastaların yaklaşık %1'inde psödoalkolik karaciğer hastalığı gelişir. Bu olguların yaklaşık yarısında mallory cisimcikleri bulunur. Amiodaronun sebep olduğu NASH ilaç kesilmesinden sonra devam edebilir(52).

Elli yaş üzeri, obez, tip 2 diabetik ya da eşlik eden karaciğer hastalığı olan hastalarda methotreksat kullanımı NASH oluşumu için yatkınlık oluşturur. Methotreksat kullanımının neden olduğu NASH'in karaciğer fibrozisi gelişiminde risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür(11).

İlaçla indüklenen yağlı karaciğer sekel bırakmayabileceği gibi (örneğin glukokortikoidlerden kaynaklanan vakalar) sirozla da sonuçlanabilir (metotreksat ve amiodarondan kaynaklanan vakalar).

Metastatik prostat kanseri tedavisi için kullanılan stilbestrol NASH oluşturabilir(53).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan östrojen reseptör antagonisti tamoksifenin hepatosteatoz, NASH ve siroza neden olduğu bildirilmiştir(54).

Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin ve diltiazemin NASH'e neden olduğu bildirilmiştir(55).

Avrupa'da angina pectoris tedavisinde yaygın olarak kullanılmış olan perheksilin adlı ilacın hastaların 1/3'ünde karaciğerde fosfolipid birikimi ile steatohepatitis ve mikronodüler siroza neden olduğu rapor edilmiştir(56).

Solvent olarak kullanılan dimethylformamide adlı endüstriyel hepatotoksinin hepatosteatoz ve fokal hepatosellüler nekroza neden olduğu bildirilmiştir(57).

Şiddetli insülin direnci olan lipodistrofi, insülin reseptör mutasyonları gibi hereditör sendromlarda NASH gelişebilmektedir(58).

Lipoprotein B'nin sekresyon kusuru nedeni ile karaciğer ve ince barsakta trigliserid toplanmasına neden olan otozomal resesif geçişli abetalipoproteinemili hastalarda NASH gelişebilir. Bu hastalarda orta zincirli trigliserid ile zenginleştirilmiş diyet tedavisi sonrası mikronodüler siroz geliştiği bildirilmiştir(59).

Çölyak hastalığında glutensiz diyet ile tedavi sonrası hızlı kilo alınması NASH'e yol açtığı rapor edilmiştir(60).

Wilson hastalığında karaciğerde steatoz ve mallory cisimcikleri görülmesi, hastalığın karakteristik özelliğidir(61).

Akut yağlı karaciğer bazı hepatotoksinlerle (karbon tetraklorür, DDT entoksikasyonu ve sarı fosfor içeren maddelerin alımı) meydana gelebilir ve hızla ciddi karaciğer yetmezliği gelişebilir(38).

Reye Sendromu, gebeliğe bağlı akut yağlı karaciğer, Jamaica kusma hastalığı yağlı karaciğerin daha az görülebildiği hastalıklardır(62).

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(63).

Yağlı karaciğer terimi karaciğerdeki yağ miktarının karaciğer ağırlığının %5'ni geçmesi veya ışık mikroskopunda yağ damlacıkları içeren hepatositlerin %5 den daha fazla olarak görülmesi şeklinde tanımlanabilir. Normal karaciğer her 100 gramında 5 gram lipid içerir ve bu lipitlerin %64'ü fosfolipid, %14'ü trigliserid, %14'ü serbest yağ asitleri ve %8'i de kolesteroldür. Yağlı karaciğerde toplam lipid miktarı karaciğer ağırlığının %50' ne kadar çıkmakta ve bunların yarısından fazlasını trigliseridler oluşturmaktadır. Yağlı karaciğer hepatik yağ metabolizmasının bozulması sonucu ortaya çıkar. Bu durum hepatosit içindeki bir defekten ya da hepatositin yağları sekrete etme kapasitesini aşan aşırı yağ, yağ asidi veya karbonhidrat alımı sonucu ortaya çıkar.

Teorik olarak yağlı karaciğer en az 4 mekanizma sonucu gelişir:

1-Diyetteki yağ ya da yağ asitlerinin karaciğere fazla miktarda alınması:

Diyetteki yağlar dolaşıma şilomikronlar halinde geçerler. Adipoz dokuda, lipoliz ile yağ asitleri serbestleşir. Bunlar dolaşıma katılır ve karaciğer tarafından alınır. Geri kalan şilomikronlar da karaciğere girerler .

2-Mitokondrilerde yağ asitlerinin sentezinin artması ve oksidasyonunun azalması: Her iki durumda da trigliserid üretimi artar.

3-Trigliseridlerin hepatosit dışına atılmasında azalma: Trigliseridler, hücre içinde apoprotein, fosfolipid ve kolesterol ile bağlanarak VLDL oluşturmak üzere atılırlar. Bu proses inhibe olabilir.

4-Fazla karbonhidrat alınması ile karaciğerde yağ asidi oluşumu artar.

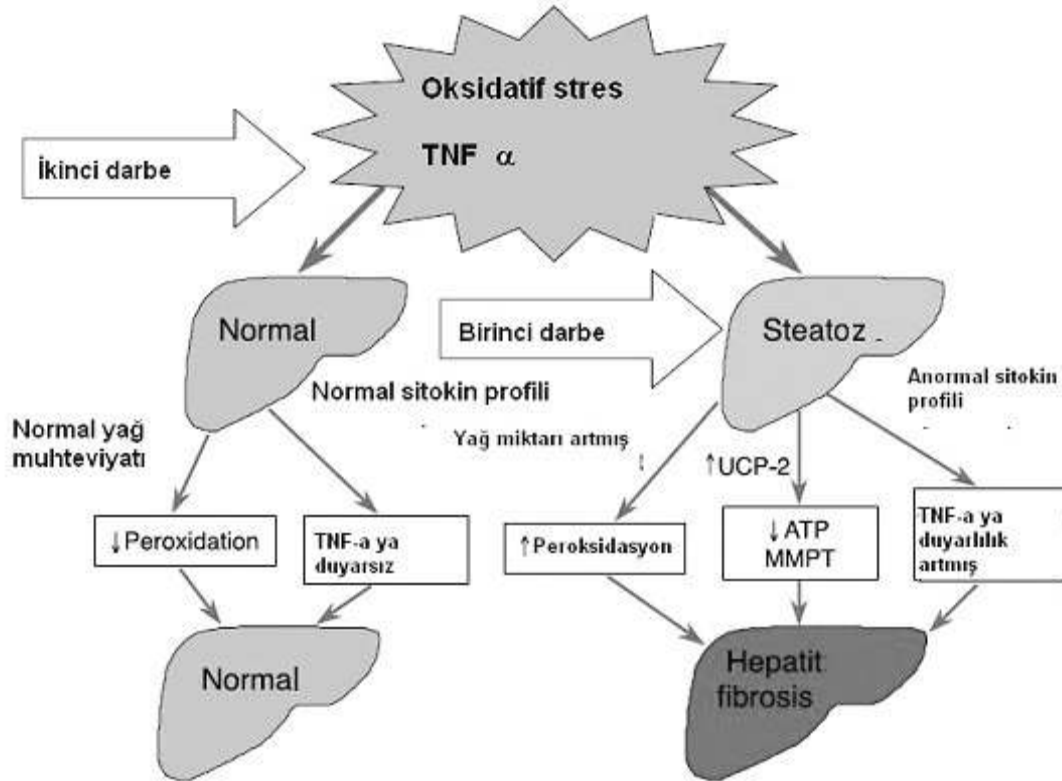
Serbest yağ asitlerinin karaciğerde birikimi bir oksidatif stres kaynağı oluşturarak hücre disfonksiyonuna neden olur. Mitokondrilerde şişme, lizozomal frajilitede artma ve membran bütünlüğünde bozulma sonucu nekroinflamatuvar aktivite ortaya çıkar.

Bazı insanlarda yağlanma basit haliyle kalırken niçin diğerlerinde NAYKH veya siroza ilerleme görülmektedir, bugün için bu sorunun cevabı henüz bilinmemektedir. Ancak yine de insülin direncinin NAYKH gelişmesinde gerekli bir faktör olduğu kabul edilmektedir. Giulio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insülin rezistansı, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve glikoz yüklemesinden sonra düşük bir glikoz değeri NAYKH ile ilişkili bulunmuştur(64). İnsülin rezistansının vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yağlı karaciğer ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

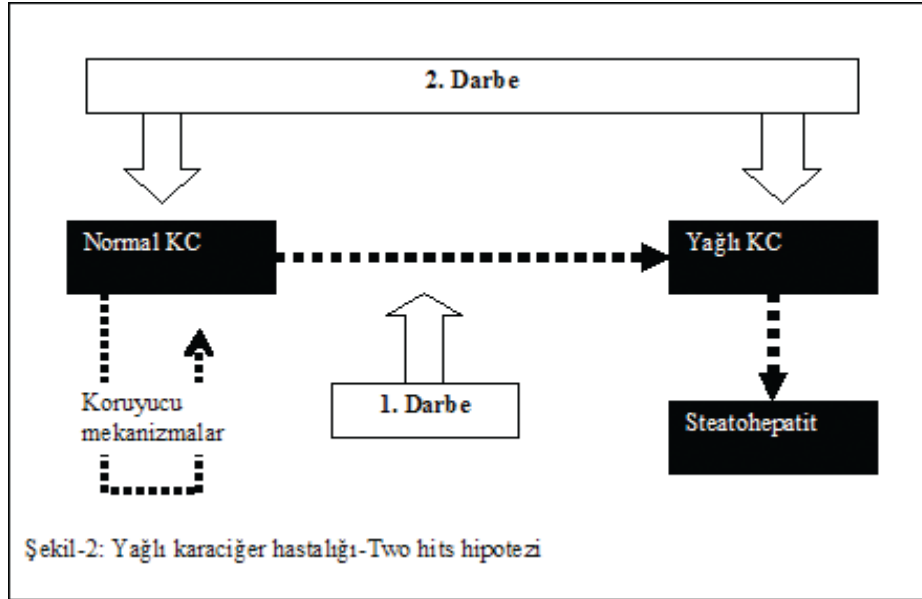
Özellikle şişmanlarda insülin rezistansının daha fazla olduğu ancak NAYKH olan zayıf hastalarda da insülin rezistansının varlığı bildirilmiştir(65). NAYKH'de olguların hemen hepsinde insülin direnci vardır. İnsülin direncinin yağlı karaciğer gelişimindeki belirleyici rolü bu hastalığı metabolik sendrom ile yakından ilişkili bir konuma getirmektedir. Yapılan çalışmalarda metabolik sendromu olan hastalarda NAYKH gelişme riskinin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir(66). Esasen hepatik steatozun metabolik sendromunun (tip 2 DM, santral obezite, hiperlipidemi ve HT ile birlikte) bir parçası olması gerektiği de ileri sürülmüştür(67). Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi ve bel-kalça oranının bağımsız etyolojik faktörler olarak değil, insülin rezistansının bir sonucu olarak etyopatogeneizde sorumlu olduğu bildirilmiştir.

İnsülin rezistansı mitokondrial yağ asidi β - oksidasyonunu azaltır, periferik lipolizi ve hepatik yağ asidi alımını artırarak, mikrozomal lipid peroksidasyonunu indükleyerek karaciğerde yağ birikimine ve oksidatif hasara sebep olur(64). Artmış yağ asitlerinin kendileri de, özellikle dikarboksilik asitler sitotoksiktir ve p 450 2E1 (cyp2E1) ve kompensatuar p 450 4A(cyp4A) için substrat ve indüklenme görevi üstlenirler ve böylece karaciğer hasarını artırırlar.

Patogenez için Day ve James 1998 yılında 2 aşamalı (çift vuruş) NAYKH modelini ileri sürmüştür(19). Bu modelde ilk vuruş karaciğerde yağ birikimidir. Yağlanma ile neticelenen hastalık sürecinde (birinci darbe) belirleyici olan insülin direncidir(20). İnflamasyon ve fibrozise neden olan ikinci darbeden ise oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör TNF- α gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonlar sorumludur(21,22). Bu patogenez modeli çift vuruş (two hits) hipotezi olarak bilinir. İkinci darbeden sorumlu faktörlerin normal bir karaciğer üzerindeki etkisi adaptasyon mekanizmaları ile karşılanabilirken, yağlanmış bir karaciğerde bu mümkün olmaz ve hastalığın ilerleyici formlarına dönüşecek süreç başlamış olur (şekil-1 ve şekil-2).



Şekil-1 Karaciğer yağlanması ve NASH'ın patogenezi (68)



İlk vuruş; Hepatosteatoz gelişimi:

Karaciğerde trigliseridlerin birikimi söz konusudur. Buradaki metabolik süreçte insülin direnci suçlanmaktadır. İnsülin direncinin normal lipolizi baskılamasıyla dolaşan serbest yağ asidi (SYA) düzeyi artmakta ve dolayısıyla yağ asitlerinin hepatosit içine girişi hepatik metabolizmada değişikliğe yol açmakta ve trigliserid sentezinde artma, trigliserid atılımında azalma, yağ asidi oksidasyonunda ve VLDL sentezinde azalma ya da hepatosit dışına salınımında azalma ile steatoz gelişmektedir. Bu birikim NAYKH'nin gelişmesi için gerekli olan ilk basamak olarak kabul edilir. Ayrıca mitokondrilerde DNA düzeyinde bir hasar olduğu da ileri sürülmektedir(69).Steatohepatitli hastalarda megamitokondriler içinde lineer kristalin inklüzyonları görülür. Bu mitokondriyal hasar sağlıklı insanlarda ve basit yağlanması olan hastalarda görülmez(70).Hepatosit içindeki yağ asitleri, mikrozomal lipoksijenaz sitokrom CYP2E1 ve CYP 4A'nın indükleyicisidir(71,72).Steatohepatitli hastaların karaciğerlerinde CYP2E1 artmış olup bu durum serbest oksijen radikallerinin üretimine ve sonuçta hepatosit membranında lipid peroksidasyonuna yol açar(73).Bir başka mekanizma ise; insülin direnci sonucu gelişen hiperinsülinemi ile artan glikoliz yolu ile hepatositler içinde yağ asitlerinin birikmesi, apolipoprotein B-100'ün hepatik üretiminin azalması ile trigliseridlerin hepatosit içinde birikmesidir.

İkinci vuruş :

Yağlanmadan sonra NAYKH' nin gelişiminde 2 mekanizmanın rol oynadığı ileri sürülmüştür;

a)Oksidatif stres sonucu lipid peroksidasyonu ve

b)Endotoksin-sitokin bağlantılı hücre hasarı.

Oksidatif stres sonucu lipid peroksidasyonu:Karaciğerde yağ depolanması lipid peroksidasyonunu aktive eder. Lipid peroksidasyon ürünleri mtDNA'yı etkiler ve solunum zincirindeki elektron transferinde rol oynayan proteinlerin yapısını bozar. Artmış mitokondrial kökenli serbest oksijen radikalleri yağ depolarını oksitleyecek ve lipid peroksidasyonunu arttıracaktır. Lipid peroksidasyonu hücre ölümüne ve hepatosit nekrozuna sebep olur.Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan malondialdehit ve 4-hidroksinoneal gibi maddeler immün hepatite ve mallory cisimciği oluşumuna neden olabilirler(74).Malondialdehid stellat hücrelerinin aktivasyonu ile kollajen oluşumu ve fibroza yol açar. Bu sırada nötrofil kemotaksisinin uyarılması hücre infiltrasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonunun derecesi ile yağlanma derecesi arasında ilişki bulunmaktadır(75).Karaciğerde yağ asitlerinin artması sonucu beta oksidasyon aktive olur. Hücre içinde oksidasyondan sorumlu 2 organel vardır; mitokondri ve peroksizom. Mitokondrial β -oksidasyon orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin büyük bir kısmının oksidasyonundan sorumludur.Hücre içinde mitokondrilerin beta oksidasyon kapasitesini aşan düzeyde yağ asidi bulunması durumunda peroksizomal oksidasyon devreye girer; Peroksizomal β -oksidasyon, düz ve dallı zincirli fattyasılko-A olmak üzere iki grup enzimatik yol ile gerçekleşir(76).Temelde zincir kısaltıcı, tam oksidasyonla sonlanmayan reaksiyonlardır.Peroksizom bu işlem sırasında hidrojen peroksit oluşumuna yol açar. Hidrojen peroksit serbest demir varlığında reaktif hidroksil radikallerine dönüştüğünden hücre içinde oksidatif stres ortaya çıkar. İşte bu mekanizma üzerinden hareketle NAYKH ile hemokromatoz arasındaki ilişki araştırılmış ve NAYKH'li hastalarda herediter hemokromatoza neden olan HFE geninde mutasyonlarda artma olduğu da gösterilmiştir. Ancak bu konuda yapılan başka bir çalışmada ise NAYKH'li hastaların karaciğerlerinde önemli derecede demir birikiminin olmadığı ve demir miktarının prognozu etkilemediği bildirilmiştir(77,78).

Yağ asidi oksidasyonu PPAR α ile regüle olur. Bu reseptör kompleksindeki mutasyonlar ve bu reseptörlerin aşırı ekspresyonu NAYKH'nı ve buradaki yağ metabolizmasını belirgin etkilemektedir(79).

Bunun dışında diyetteki metionin ve kolin eksikliğinin de NAYKH oluşumunda rol oynadığı Weltman ve ark. tarafından sıçanlarda gösterilmiştir(80).

Endotoksin-sitokin bağlantılı hücre hasarı: Alkole bağlı karaciğer hasarında olduğu gibi NAYKH'de de portal endotoksemi gösterilmiştir. Barsak duvarının geçirgenliğinin artması sonucu kanda endotoksin ve sitokin düzeylerinde artış olmaktadır. Jejunoileal bypass geçiren NAYKH hastalarının metronidazol tedavisinden yarar gördükleri bildirilmiştir. En çok suçlanan sitokinler TNF- α , transforming growth faktör β ve İL 8'dir.

Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ICAM-1 ve İNOS ile regüle edilmektedir. Bu maddelerin hasarlı karaciğer dokusundaki ekspresyonunun artışı NASH etyopatogenezinde lokal proinflamatuvar sitokinlerin belirgin rol oynadığını göstermektedir. Lipid peroksidasyonu sonucunda açığa çıkan 4-hidroksinoneal ve malonilaldehid gibi maddeler ICAM-1 ve İNOS gibi inflamatuvar cevap düzenleyicilerinin transkripsiyonunu NF-KB'yi aktive ederek gerçekleştirmektedirler(81). Sitokinler için temel kaynak aktive olmuş karaciğer dokusunu infiltre eden makrofajlar ve T-lenfositlerdir.

Endotoksinlerle indüklenen birçok sitokin hem AKH hem de NAYKH patogenezinde karaciğer hasarına yol açan faktörlerdendir. Karaciğerde TNF- α 'nın artışı serbest oksijen radikallerinin daha fazla ortaya çıkmasına neden olur. Zaman içinde artan serbest oksijen radikalleri ile TNF- α ekspresyonu ve inflamasyona bağlı hepatosit ölümü gerçekleşir. TNF- α stellat hücre aktivasyonunda, mitokondrial matriks-gen ekspresyonlarında, matriksin yeniden modellenmesinde görev alır(24). TNF- α prometer bölgesinde 238 ve 308 pozisyonlarındaki polimorfizm insülin rezistansına sebep olur.

Lipid peroksidasyon ürünleri ve sitokinler hepatosit ölümüne, mallory cisimciği oluşumuna, stellat hücre aktivasyonuna ve polimorfonükleer lökosit aktivasyonuna sebep olurlar. Nitrikoksit süperoksit anyon ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturarak oksidatif hasarın gelişmesinde rol oynamaktadır(82). NASH hastalarında histopatolojik hasarın derecesi ile karaciğerdeki nitrikasitin süperoksit ile reaksiyona girmesinden oluşan oksidatif bir madde olan tirozin nitrat birikimi arasında korelasyon gösterilmiştir. Aktive T hücrelerinden salınan lokal proinflamatuvar sitokinler NASH patogenezinde önemli bir yer tutar. TGF- β da stellat hücreleri aktifleyerek kollajen sentezini artırır.

Vücut kitle indeksi (VKİ) 36 üstünde olan NASH'li hastaların nefesinde etanol seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Obezite barsak motilitesini azaltarak bakteriyel flora artışına ve lümeninde karbonhidrat parçalanması sonucu etanol oluşumuna neden olmaktadır. Endojen etanol oluşumunun NAYKH patogenezine katkıda bulunabileceği görüşü ileri sürülmektedir(83).

Leptinin, NASH'de karaciğer fibrozisine sebep olan bir faktör olduğu düşünülmektedir. Hepatit C'de fibrozis gelişim sürecinde serum leptin düzeyleri artmıştır. Sirozlu hastalarda leptin seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur(84,85). Serum leptin seviyeleri NASH'li hastalarda yüksek bulunmuştur(86).

Mitokondrial ve Sitokrom Enzim Anormallikleri

Mitokondri karaciğer serbest yağ asidi oksidasyonunda, ATP oluşumunda ve bazal reaktif oksijen metabolitleri oluşumunda temel rol oynar. Mitokondride uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu ve solunum zinciri polipeptidleri iç membranda, orta ve kısa zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu ve trikarboksilik asit siklusu matrikste gerçekleşmektedir(87). Nükleer DNA dışında 13 tane solunum zinciri polipeptidini kodlayan ayrı bir mitokondrial DNA(mtDNA) vardır. Mitokondride yağ asitlerinin girişi karnitinpalmitoiltransferaz enzimi ile denetlenir, bu enzimde malonilkoenzim-A ile kontrol altında tutulur. Malonyl koenzim-A'nın yüksek olduğu durumlarda mitokondrial oksidasyon azalacak ve yağ asitleri trigliserid olarak karaciğerde depo edilecek ve steatosis gelişecektir(88). Mitokondride yağ asitleri oksidasyona uğrarken, oluşan asetil-koenzim-A trikarboksilik asit siklusuna girer ve oksidatif fosforilasyon ile ATP üretimi devam eder. Ancak bunun sonucunda yan ürün olarak çok fazla miktarda serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar ve oksidatif hasar ile NASH gelişimine katkıda bulunur. Oluşan reaktif oksijen metabolitleri hem nükleer hem de mtDNA'da delesyon ve mutasyonlara sebep olarak apoptosis, yaşlanma ve hücre ölümünde temel rol oynar(74). Reaktif oksijen metabolitleri, kupffer hücrelerinden ve hepatositlerden TNF- α salınımını artırır ve adipoz doku kökenli TNF- α mitokondrial solunum zincirini olumsuz yönde etkiler ve mitokondrial geçirgenlik delikleri açılır ve sitokrom-c yoluyla elektron transferi bozulur. Primer steatozda mega-mitokondri ya da lineer kristalin inklüzyonları gibi çok sayıda yapısal mitokondri anomalisi de gösterilmiştir. Diyetdeki kalori alımının azaltılması serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak genel olarak yağlanmayı ve oksidatif hasarın rol oynadığı bir çok hastalığı düzeltebilir(90). NASH'li hastaların kilo verdiklerindeki düzelme, kalori alımının azalması sonucu oluşan temelde mitokondrial kaynaklı reaktif oksijen metaboliti azalmasına bağlı olabilir.

Mikrozomal lipooksigenazlar, özellikle CYP2E1 ve CYP4A NASH etyopatogenezinde rol oynar. NASH'li hastaların immunohistokimyasal boyanma patternleri ve analizleri yapıldığında karaciğer CYP3A ekspresyonunda belirgin bir azalma, başta karaciğer hasarının en çok olduğu terminal hepatik venül çevresindeki CYP2E1 ekspresyonunda belirgin artış dikkati çekmektedir. CYP2E1 ekspresyonu etanol alımı, yüksek karbonhidrat ve yağlı yemek, açlık ve DM'ta artarak oksidatif hasar oluşmasına yol açar ve adhezyon molekülleri ve çeşitli sitokinler ile nekroinflamatuvar hasarın ilerlemesine sebep olur. NASH etyopatogenezinde CYP2E1 daha belirleyici rol oynar(91). CYP2E1 ekspresyonu tek başına NASH gelişimi için yeterli değildir. Çünkü normalde birçok ilaç kullanımı sonrası bu ekspresyon gerçekleşmekte ancak belirgin karaciğer hasarı olmamaktadır. Ancak CYP2E1 ekspresyonu oksidatif stres için bir başlangıç stimulus görevi üstlenmektedir. CYP4A'da bir diğer önemli mikrozomal lipid oksidasyon enzimidir ve CYP2E1 ile alterne ekspresyonları sonucunda birbirlerini peroksizom proliferan aktive edici reseptör(PPAR) α denetiminde regüle etmektedirler ve CYP2E1 ekspresyonu ya da CYP4A ekspresyonu ile NASH etyopatogenezinde belirleyici rol oynarlar.

Karaciğer Fibrozisinin Patogenezi (Hepatik Stellat Hücre Aktivasyonu):

Stellat hücreler disse aralığında hepatositlerle endotel arasında yerleşmiş sitokin ve büyüme faktörü sentez ve sekresyon kabiliyetine sahip özelleşmiş hücrelerdir. Aktive olduklarında karaciğer fibrozisinden sorumlu ekstrasellüler matriks protein ve kollajen sentezlerler. Stellat hücreler zon III'de CYP2E1, CYP2A1 ve CYP3A'nın aktive olduğu perivenüller bölgelerde daha fazla aktivasyon gösterirler. Steatoz ve lipid peroksidasyonunun zon III'de fazla olması CYP450 enzimlerinin NASH patogeneziindeki olası rollerini desteklemektedir.

Nietro ve ark. in-vitro CYP2E1 inhibitörleri ile stellat hücre aktivasyonu tamamen geri döndürülebildiğini göstermişlerdir. TGF- β 1 (transforming growth factor beta-1), tip I stellat hücrelerini miyofibroblast benzeri hücrelere dönüştürmekte ve bu da direkt olarak tip I kollajen sentezinin artması ile sonuçlanmaktadır. NASH'li hastalarda steatozu olanlar ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksekliği saptanan TGF- β 1, hem kuppfer hücrelerinden hem de stellat hücrelerden salgılanabilmektedir ve NASH'deki fibrozisten sorumlu önemli sitokinlerden biri olarak kabul edilmektedir.

CTGF (connective tissue growth factor) karaciğer sirozunda artmakta ve stellat hücrelerden salgılanmaktadır. TGF- β 1, CTGF'nin sentez ve salınımını arttırmaktadır. CTGF'nin karaciğer fibrozisinde ve NASH 'deki fibroziste önemli roller aldığı gösterilmiştir. Yüksek insülin düzeylerinde inkübe edilen stellat hücrelerindeki CTGF m-RNA ekspresyonlarının arttığının gösterilmesi hiperinsülineminin direkt fibrogenez üzerindeki rolünü göstermesi bakımından önemlidir. Bir diğer in-vitro çalışmada TNF- α benzer şekilde CTGF ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır. Son olarak İkejima ve ark. leptinin fibrogenezini indüklediğini göstermişlerdir(92).

KLİNİK

Nonalkolik karaciğer yağlanması özgül bir klinik bulgu mevcut değildir. Hastaların büyük çoğunluğu (%45-100) asemptomatiktir. Bazı hastalarda sağ üst kadranda ağrı, halsizlik bulunabilir. En sık muayene bulgusu hepatomegali olup, NAYKH olan hastaların %75'inde bulunur. Hastaların %25'inde splenomegali bulunabilir. Genellikle günlük klinik çalışmada karşılaşılan transaminaz seviyelerinde yükseklik ya da hepatomegali bulgusu NAYKH tanısına götüren ilk bulgular olmaktadır(32,93,94).

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 progresiftir. Genelde on yıldan uzun sürer. Bazı vakalar siroz ile sonlanabilir. Hafif ve orta derece inflamasyon ve fibrozis ile birlikte yağlı değişiklikler görülür(5).

Kronik karaciğer hastalığına ait bulgular ve trombosit sayısının azlığı hastalığın ileri evrede olduğunu ve sirozun bulunduğunu gösterir. Kriptojenik sirozlu hastaların büyük bölümünün NAYKH'nin klinik ve demografik özelliklerini paylaştığı bilinmektedir(96) ve bu durum kriptojenik olarak kabul edilen sirozların bir bölümünün etiolojisinde NAYKH'nin bulunduğunu düşündürmektedir. Sirotik bazı hastalarda steatozun ve nekroinflamatuvar aktivitenin ortadan kalkabileceği bildirilmektedir(32,97).

LABORATUAR BULGULARI

Hastaların çoğunda başka bir sebepten dolayı rutin tetkikleri yapılırken saptanan biyokimyasal testlerdeki anormallik sonucu NAYKH'dan şüphelenilir. Karaciğer yağlanması biyokimyasal bulguları diğer nedenlerle oluşan kronik karaciğer hastalıklarına benzerlik gösterir. AST ve ALT'de ya da her ikisinde hafif ya da orta derecede yükseklik sık olup genellikle tek laboratuvar anormalliktir.

Transaminazların yüksek veya normal olmasına bakarak steatoz / steatohepatit arasında bir ayırım yapmak mümkün değildir. Transaminaz değerleri genellikle 2-3 kat artış gösterir, 4 kattan fazla değildir. NAYKH'li hastaların %65-90'ında AST/ALT değeri <1'dir. AST/ALT değeri >1 olduğunda ileri düzeyde bir NAYKH olgusu düşünülmelidir. Alkolik hepatitte ise bu oran genellikle 2'den fazladır. Asemptomatik transaminaz yüksekliği saptanan bir hastanın tanısındaki en büyük olasılık karaciğer yağlanmasıdır(steatoz/steatohepatit)(11). Serum alkalin fosfataz ve gama glutamiltransferaz ya da her ikisi normalin üzerinde bulunabilirse de bu alkolik hepatitlerdeki kadar değildir(14,15,98).

Diğer anormallikler arasında hipoalbuminemi, protrombin zamanında uzama ve hiperbilirübünemidir ve sirotik dönemi işaret eder. Serum ferritini hastaların yarısında yüksek bulunabilir(11,97) ve transferrin saturasyonunda artış %6-11 oranında görülebilir(11,33,47). Karaciğer demir indeksi(11,73,97) ve karaciğer demir düzeyi(11,73) genellikle normal sınırlardadır. NAYKH'de, hemokromatoz (HFE) geni için heterozigotitenin artmış olabileceği düşünülmüş ve karaciğer demir yükünün daha şiddetli hastalıkla birliktelik gösterebileceği bildirilmişse de(77,99) geniş çaplı klinik veriler bunun her zaman böyle olmadığını göstermiştir(11,73,100,101).

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, α -1 antitripsin seviyesi ve fenotipleme, otoantikörler (antimitokondrial antikor, düz kas antikoru, antinukleer antikor), demir profili (serum demir, transferrin saturasyonu, ferritin), serum elektrolitleri, renal fonksiyon testleri bakılmalıdır. Tüm bu testler NASH'da normaldir (102,103).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ:

USG, CT ve MR gibi birçok görüntüleme teknikleri karaciğer yağlanmasını belirleyebilmekte ve NASH için noninvaziv teşhis testleri olarak kullanılmaktadır.

Ultrasonografi, MRI ve CT'ye kıyasla daha ucuz ve daha kolay ulaşılabilir bir yöntemdir. Ultrasonografik değişiklikler hepatositlerin %15-20 sinde yağlanma geliştiğinde ortaya çıkar.

Hepatosteatozun ultrasonografik derecelendirilmesinde kullanılan kriterler şu şekildedir:

Grade I : Hafif difüz ekojenite artışı mevcuttur, diyafragm ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümündedir.

Grade II : Orta derecede ekojenite artışı, diyafragm ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur

Grade III : Belirgin eko artışı, diyafragm, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterior görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur

Tablo 2: Karaciğer yağlanmasında USG bulguları (104)

Karaciğer yağlanmasının tanısında USG çok yararlı bilgiler verebilen basit bir yöntem olmasının yanında bazı dezavantajları vardır. Etiyolojiye yönelik bilgi verememektedir; hepatik yağ volümünün tam olarak, kantitatif ölçümünü yapamamaktadır. Buna ek olarak steatoz ve fibrozisi çoğu zaman tam olarak ayırt edememektedir. Ultrasonografinin steatozu saptamadaki sensitivitesi %89, spesifitesi ise %93'tür. Artmış fibrozda ise bu oranlar sırasıyla %77 ile %89'dur(105).

Bilgisayarlı tomografide karaciğerin yağlı infiltrasyonu düşük dansitede görülür. Kontrastlı BT'de yağlı karaciğerin tanısında sensitivite % 54, spesifite %95'tir (106). Çoğu hastada diffüz olan steatoz bazen fokal olabilir ve bu durum ultrasonografi ve BT'de habis kitlelerle karıştırılabilir(107).

MRI yağlı karaciğerin teşhisi ve takibinde radyasyon riski olmadan kantitatif ölçüm yapabilen bir yöntemdir. Ancak pahalı bir tetkik olması yanı sıra ultrasonografiye kıyasla daha zor ulaşılabilir bir yöntemdir. Ayrıca hastaların kapalı yer fobisi olan bir kısmı tarafından da tolere edilememektedir

Hangi radyolojik yöntem kullanılırsa kullanılsın karaciğer yağlanmasının histopatolojik tipi ve ağırlığı hakkında güvenilir bir veri elde edilmesi mümkün değildir. Bunun anlamı mevcut radyolojik incelemeler ile steatoz/ steatohepatit ayrımının yapılamayacağıdır.

Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Karaciğer biyopsisi nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı teşhisini doğrulamada hala en iyi tanı aracıdır. Biyopsi aynı zamanda prognoz hakkında bilgi sağlayan en duyarlı ve en özgül yöntemdir. Üstelik, histolojik hasarla karaciğer testlerinin ve görüntüleme çalışmalarının sonuçları arasındaki korelasyonun zayıf olduğu göz önünde bulundurulduğunda, karaciğer biyopsisi medikal tedavinin etkisinin belirlenmesinde de faydalıdır. Benign steatozu potansiyel olarak ilerleyici NASH'den ayırmada karaciğer biyopsisi dışında güvenilir başka bir yöntem yoktur. Karaciğer biyopsisi, fibrozisi ve miktarını tespit etmede tek yoldur. NAYKH ve NASH histolojik özellikleri farklı olup, sekonder bir hastalık olsa da tanı konabilir(4). Hangi hastalara karaciğer biyopsisi yapılması gerektiği konusu tartışmalıdır ve her hasta için ayrı değerlendirme yapılmalıdır(108).

Ratzui ve ark. biyopsi yapılması gereken hastaları belirleyen BKM ($>28 \text{ kg/m}^2$), yaş (>50 yas), ALT (T2 x normal) ve trigliserid ($>1.7 \text{ mmol/4}$) düzeyi olmak üzere 4 değişkenli bir skor (BAAT skoru) belirlemişler, 0 ve 1 skoru olan hastalarda septal fibrozis gelişmediği, 2 ve üzeri skorların fibrozis riski ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir(43). Başka araştırmacılar risk faktörlerini morbid obezite (BKM $>35 \text{ kg/m}^2$), hipertansiyon, diabetes mellitus, AST/ALT oranının 1'den büyük olması olarak belirleyip 2 veya daha fazla risk faktörün bulunmasının yüksek riskli olduğunu belirtmişlerdir(109).

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 tipik bulgularıdır. Terminal hepatik venüller ve perisinüzoidal boşluklardan başlayan fibrozis kronisiteyi gösterir ve en önemli bulgudur. 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 koincidans 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(95).

Histoloji

NAYKH histolojik olarak alkol kullanımına bağlı karaciğer hasarından ayırt edilemez. NAYKH iki alt gruba ayrılır; basit yağlanma ve steatohepatit. Karaciğer biyopsisinde steatoz, mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hepatositte balonlaşma ve nekroz, glikojen nüve dejenerasyonu, Mallory hyalini ve fibroz vardır. Ludwig'in orijinal makalesinde tanımladığı histopatolojik bulgular: karaciğer biyopsisinde belirgin makroveziküler yağlanma, lobuler hepatit, fokal nekroz, mikst tip iltihabi infiltrasyon bulguları ve çoğu hastada Mallory cisimcikleri ve fibrozis bulunan.... şeklindedir (1).NAYKH'de parenkim diffüz olarak tutulmuştur. Steatozda yağ en çok zon 3'te birikir. Karaciğerdeki yağ, hepatositlerdeki birikime göre başlıca 3 biçimde sınıflandırılabilir; makroveziküler, mikroveziküler ve mikst(110) .

Tablo 3: Makroveziküler Steatoz Nedenleri(110):

Nutrisyonel:	
Protein kalori malnütrisiyonu	İnce bağırsak divertikülü (aşırı bakteri çoğalması)
Açlık	Obezite için yapılan cerrahi girişimler
Kwashiorkor	İntestinal by-pass
Hızlı kilo kaybı	Uzun süreli total parenteral nutrisyon
İnflamatuvar bağırsak hast.	Zehirli mantarlar
Metabolik hastalıklar:	
Obezite	Wilson Hastalığı
Tip II diyabetes mellitus	Tirozinemi
Hiperlipidemi	Abetalipoproteinemi
Galaktozemi	Weber-Christian hastalığı
Fruktoz intoleransı	Açilkoenzim A dehidrogenaz eksikliği
İlaçlar:	
Kortikosteroidler	Amiodaron
Kalsiyum kanal blokerleri	Zidovudin
Yüksek doz östrojenler	Metotreksat
Genel:	
Ateş	Viral infeksiyonlar
Sistemik hastalık	Kriptojenik

Makroveziküler yağlanma ;

HE ile boyanmış karaciğer preparatlarında hepatositlerde boş vakuoller görülür. Nukleus, periferde doğru yer değiştirmiştir. Hepatositteki yağ hasara yol açmaz; ancak steatonekroz ile birlikte olması önemlidir. Burada yağ birikimi daha çok zon 3'te belirgin olup nötrofillerle çevrili hepatositlerde peri-sellüler fibröz, hepatositte şişme ve Mallory hyalini birikimi görülebilir(111). Bu durum presirotik ve biyopsi ile saptanabilir.

Kriptojenik makroveziküler yağlı karaciğer:

Altta yatan obezite, alkolizm, diyabet ve hiperlipidemi gibi nedenler olmadan da karaciğerde makroveziküler yağlanma görülebilir. Bu gibi kişilerin bir bölümü pre-diyabetik olabilir ya da ailede diyabet anamnezi bulunabilir.

Mikroveziküler yağlanma ;

Histolojik olarak zon 3'te mikroveziküler yağlanma bulunur. Hücre nekrozu genellikle az olup bazen zon 3'te fazla olabilir. Nukleus merkezde olup nukleoluslar belirgindir. Hafif inflamasyon ve sentrizonal kolestaz bazen bulunur. Elektron mikroskopide değişik şekillerdeki fonksiyonu bozuk olan mitokondrilerde şişme gözlenir. Karaciğerin özellikle mitokondriyi ilgilendiren metabolik bozukluklarında mikroveziküler yağlanma görülür. Deneysel olarak östradiol ve progesteron verilmesi mitokondride yapısal değişikliğe ve yağ asidi oksidasyonunda azalmaya yol açar. Kalıtsal ya da sporadik delesyon sonucu gelişen mitokondriyal DNA'da bozulma veya bir nükleozid analogunun (fialuridin) kullanılması ile steatoz gelişebilir(112). Kan amonyağında yükselme ve düşük sitrülün değerleri, mitokondriyal Krebs enzimlerinde azalma ile ilişkili olabilir. Hipoglisemi sıktır. Trigliserid birikimi lipoprotein sekresyonundaki bozukluğu yansıtabilir. Apoprotein sentezi azalmıştır ve hepatosit dışına trigliseridlerin çıkışı zorlaşmıştır.

Tablo 4: Mikroveziküler Steatoz Nedenleri(110):

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	
Reye sendromu	
İlaç toksisitesi	Sodyum valproat
	Tetrasiklin
	Salisilat
	Fialuridin
Üre siklus enzimlerinde konjenital defektler	
Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunda genetik defektler	
Kolesterol ester depo hastalığı	

Karaciğerde yağ birikimine ek olarak mononükleer ya da polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, hepatositte balonlaşma ve güve yeniği nekrozunun varlığı NASH olarak bilinir. NASH'nin histolojik lezyonlarının özellikleri tabloda görülmektedir :

Tablo 5 :Non-alkolik steatohepatitte görülen histolojik bulgular(110)

Bulunması gereken özellikler:

- Yağlanma (makroveziküler>mikroveziküler), zon 3 de belirgin, %10'dan çok
- Mikst, hafif lobüler inflamasyon
- Tipik olarak zon 3'te hepatosellüler balonlaşma

Genellikle bulunan ancak tanı için gerekli olmayan özellikler:

- Zon 3'te perisinüzoidal fibroz
- Zon 1'de hepatosellüler glikojenoid nükleus
- Lobüllerde genellikle küçük lipogranülomlar
- Seyrek asidofilik cisimcikler veya PAS-d Kupffer hücreleri

Görülebilir ancak tanı için gerekli olmayan özellikler:

- Zon 3 hepatositlerde Mallory cisimcikleri
- Zon 1'de granüler periportal 1+ demir (Prusya mavisi ile)
- Hepatositlerde megamitokondriler

NASH için olağan olmayan ancak varlığında diğer nedenlerin düşünülmesi gerekli bulgular

- Mikroveziküler yağlanma (tek başına veya ön planda)
- Sklerozan hyalen nekroz, veno-oklüzif lezyon, perivenüler fibroz, fleboskleroz
- Lobüler inflamasyondan çok portal inflamasyonun ön planda olması
- Perisinüzoidal fibroz olmadan portal/periportal alanda köprüleşme fibrozu
- Lobüler yapının bozulması, belirgin inflamasyon, endoflebit, konfluent veya köprüleşme nekrozu,
- Kronik kolestaz, safra kanalı lezyonları veya kaybı
- Epiteloid granülomlar

NAYKH'de görülen histolojik lezyonların derecelendirilmesi, hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için önemlidir.

Karaciğer biyopsisinde görülen bu bulguların, NAYKH'nin prognozu üzerindeki etkileri günümüzde hala tartışmalıdır. Bu konuda ileri araştırmalara gerek vardır.

Steatoz tutulan parenkimin oranına bakılarak evrelendirilir (**Tablo 6**).

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında histolojik evre ve sınıflandırma(101)

A- Yağlanma

Grade 1 : Hepatositlerin % 33'den daha azında
Grade 2 : Hepatositlerin % 33 - 66'sında
Grade 3 : Hepatositlerin % 66'dan fazlasında yağlanma bulunması

B- Steatohepatit

NASH için Brunt ve arkadaşları bir grade ve evreleme sistemi önermişlerdir. Bu sisteme göre 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(101).

Grade 1 (hafif)
Yağlanma : Lobüllerin en çok % 66'sı etkilenmiş, makroveziküler Balonlaşma : Zon 3 hepatositlerde Lobüler inflamasyon : Yer yer ve hafif akut inflamasyon (PNL) ve bazen kronik inflamasyon (mononükleer) hücreleri Portal inflamasyon : Yok veya hafif
Grade 2 (orta)
Yağlanma : Değişik derecelerde mikst makroveziküler ve mikroveziküler Balonlaşma : Aşık, zon 3 hepatositlerde Lobüler inflamasyon : Balone hepatositler ile birlikte PNL infiltrasyonu. Periselüler fibroz ve hafif kronik inflamasyon görülebilir. Portal inflamasyon : Hafif veya orta
Grade 3 (şiddetli)
Yağlanma : Tipik olarak lobüllerin %66'sından fazlası etkilenmiş (panaciner) ve genellikle mikst steatoz Balonlaşma : Belirgin, zon 3 hepatositte Lobüler inflamasyon : Yer yer akut ve kronik inflamasyon; perisinüzoidal fibroz ve balonlaşmanın olduğu zon 3de PNL infiltrasyonu yoğunlaşmıştır Portal inflamasyon : Hafif veya orta

C-Fibroz

Fibrozis için üç parametre skorlanmaktadır: Periselüler fibrozis, portal fibrozis ve köprüleşme fibrozisi. Bunlara dayanarak nekroinflamatuvar aktivite şu evrelendirilmektedir.

Evre 1: Fokal veya yaygın, Zon 3'te perivenüler, perisinüzoidal veya periselüler fibroz
Evre 2 : Yukarıdakine ek olarak fokal veya yaygın periportal fibroz
Evre 3 : Fokal veya yaygın köprüleşme fibrozu
Evre 4 : Siroz

Prognoz

Hastalığın doğal seyrini histolojik hasarın şiddeti belirler. Sadece karaciğer yağlanması olanlarda klinik gidişin selim olduğu ve histolojik progresyonun hemen hemen hiç görülmediği bildirilmiştir(114). NASH tanısı için hepatositlerde steatoz, inflamasyon ve balonlaşmanın bulunmasının gerekli olduğu genellikle kabul edilen görüştür. NASH olgularının yaklaşık %20'sinde siroz gelişmektedir. NASH, karaciğer hastalığı ile ilgili ölümlerin % 5-13'ünden sorumludur. Beş seride, NAYKH olan 257 hastanın 54'ü karaciğer biyopsisi yapılarak 3,5-11 yıl arasında izlenmiş, histoloji olarak hastaların % 59'unda değişiklik görülmezken %13'ü düzelmiş ve % 28' i ise kötüleşmiştir(16,32,33,97,114). Bu 257 hastanın yalnızca birinde HCC gelişmiştir. Bu nedenle NAYKH'lı hastaların prognozu relatif olarak iyi kabul edilebilir. Bunun aksine yukarıda bahsedilen diğer histolojik tiplerde ise stellat hücre aktivasyonu ile birlikte histolojik progresyon görülür. Alkolik steatohepatitlerde siroz oranı % 50 olmasına karşın NASH'de bu oran % 7-16'dır(25,101).

Bazı çalışmalarda, NAYKH kriptojenik karaciğer sirozunun önemli bir nedeni olarak gösterilmektedir(26,101,115,116,117). NAYKH'nin doğal seyrinin araştırıldığı bir çalışmada steatozu olan 22 hasta ortalama olarak 5.7 yıl (1.4-15.7 yıl) takip edilmiş ve hastaların 7'sinde (%32) fibroz skorunda artma, 4'ünde ise (%18) fibroz skorunda azalma saptanmıştır. Hastaların 3'ünde steatozun, steatohepatit ve fibroza ilerlediği görülmüştür(118). NAYKH'li hastalarda yapılan karaciğer biyopsisinde yalnızca steatozun bulunduğu hastalar en iyi prognoza sahiptirler(114). Steatohepatit ya da fibrozu olanların prognozları ise daha kötüdür(32,33,73).

Amiodarone gibi ilaçlar, JİB ve TPN sonucu olan NASH olgularının, daha büyük oksidatif stres ve fibrozise neden olan sitokin salınımının sonucu olarak ilerleyici olmaları daha olasıdır. Amiodaronun sebep olduğu NASH ilaç kesilmesinden sonra devam edebilir(109). Steatoz ile birlikte hepatit C virüsü enfeksiyonu gibi diğer karaciğer hastalıklarının bulunması prognozun kötüleşmesine yol açabilir (119).

NAYKH'da fibrozis için risk faktörleri(6):

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

Bir çalışmada histoloji ile hastalığın seyri arasındaki ilişki bildirilmiştir(73).Bu çalışmada 98 hasta 10 yıl süre ile izlenmiş ve NAYKH 4 histolojik tipe ayrılmıştır.

NAYKH'de histolojik kriterler

Tip 1 : Yalnızca yağlanma

Tip 2 : Yağlanma + nonspesifik inflamasyon

Tip 3 : Yağlanma + balonik dejenerasyon

Tip 4 :Yağlanma+fibroz ve/veya Mallory cisimciği

Buna göre fibroz ve siroz yalnızca 3. ve 4. tiplerde, sırasıyla % 21 ve %28 oranında gelişmiştir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığından kaynaklanan sirozun doğal seyri tam olarak aydınlatılmamıştır. Yakın tarihli bir çalışmada, tek bir merkezde gerçekleştirilen 546 karaciğer transplantasyonu girişiminin sadece %2.9'unun sebebi son evre steatohepatiti(120). Demek ki nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı yaygın olmakla birlikte, hastaların sadece küçük bir bölümü karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç duymaktadır.

TEDAVİ

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.

Yaşam Tarzı Değişikliği:

• Yaşam tarzında değişiklikler, zayıflama insülin direncini düzeltmek için birinci basamak tedavi yaklaşımıdır.

Kaynak	Tedavi	Hasta	Süre	Steatozis	Fibrozis
Ueno T, et al. J Hepatol 1997	Diyet+Egzersiz	25	3 ay	Düzelmiş	Düzelmiş
Huang MA, et al. AJG 2005	Diyet	23	12 ay	Düzelmiş	Değişmemiş
Hickman IJ, et al. Gut 2004	Diyet+Egzersiz	15	15 ay	-	-
Franzese A, Dig Dis Sci 1997	Diyet+Egzersiz	58	6 ay	-	-
Nobili V, et al. Hepatol 2006	Diyet+Egzersiz	84	12 ay	-	-

Yavaş ve devamlı kilo kaybının NASH hastalarında karaciğer histolojisini ve serum aminotransferaz seviyelerini düzelttiği gösterilmiştir. Erişkinlerde haftada 1600 grama kadar zayıflama ile sorun çıkmayacağı bildirilmiştir(121). Altı ayda vücut ağırlığının %10'u kadar kilo verilmesi ve bunun sürdürülmesi gereklidir. Obez erişkin ve çocuklarda zayıflama ile karaciğer testlerinde iyileşme olmaktadır (35,93,121,122,123). Zayıflama ile yağlı infiltrasyon genellikle gerilerse de nekroinflamasyon ve fibroz kötüleşebilir. Hızlı kilo verme ile nekroinflamasyon, portal fibroz ve safra stazının arttığı bildirilmiştir(35,121,124).Hızlı kilo kaybı periferik yağ dokusundan karaciğere gelen yağ asitlerini artırarak karaciğer steatozuna ve NASH'e neden olur, mevcut karaciğer hasarını kötüleştirebilir(70,125,126).

Diabetes Mellitus tedavisi :

NAYKH olan hastalarda sıklıkla anormal glukoz toleransı, insülin direnci ve hiperinsülinemi varlığı gösterilmiştir. Birkaç küçük çalışmada NASH olan hastaların insülin duyarlılığını arttıran thiazolidinedion (TZD) tedavisi sonrası yüksek karaciğer enzim seviyeleri geriletilmiştir. Thiazolidinedione'lar, PPAR- γ ile etkileşerek, insülin direncini düzelten antidiyabetik ilaçlardır. Nükleer PPAR- γ 'nın selektif agonistidirler. Bunlar, PPAR- γ 'ya bağlanarak insüline cevaplı genleri aktive ederek, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkilerler. Böylece, periferik dokuda insülin direncini azaltırlar. Kas ve yağ dokusuna glikoz transportunu artırırlar. Periferik dokuda, SYA'nın metabolizmasını düzenleyen genleri aktive ederler. TNF- α ve serbest yağ asitlerinin serbestleşmesini azaltırlar Bu grubun 3 ilacı ile ilgili pilot çalışmalar yapılmıştır. İlk olarak troglitazon denenmiş, 10 hasta 400mg/gün troglitazonla 6 ay takip edilmiş; 7 hastada ALT seviyelerinde normalleşme saptanmış, histolojik düzelme görülmemiştir. Ancak hepatoksisite yaptığından piyasadan çekilmiştir(110,127,128).

Rosiglitazon ve pioglitazon tedavide güvenli görünse de, rosiglitazonun ciddi hepatotoksisteye neden olabildiği bildirilmiştir(27,92).Rosiglitazon ile tip II DM'li ve NASH'li hastalarda nekroinflamasyon ve fibrozun gerilediği gösterilmiştir.

Tetri ve ark. 48 haftalık rosiglitazon tedavisi ile insülin direncinde gerileme, kısmi histolojik cevap ve enzim düzeylerinde gerileme olduğunu göstermişlerdi.30 hasta 2x4mg rosiglitazonla 48 hafta takip edilmiş ve histolojik bulgular, insülin direnci, ALT seviyesinde belirgin düzelme kaydedilmiştir (129).

Bir başka çalışmada 64 hasta 4mg rosiglitazon alan, 1000 mg metformin alan ve sadece diet uygulanan üç gruba ayrılmıştır. Rosiglitazonla ALT ve insülin direncinde düzelme, metforminle AST seviyesinde düzelme gösterilmiştir(130).

Başka bir çalışmada 18 nondiyabetik hasta 30 mg/gün pioglitazonla 48 hafta takip edilmiş ve ALT seviyelerinde, yağ miktarında, histolojide belirgin düzelme tespit edilmiştir(131).

Metforminin non-diyabetik hiperinsülinemisi olan NASH'li hastalarda histolojik aktiviteyi ve serum transaminaz seviyelerini düzelttiği bildirilmiştir(132,133). Metformin, hepatositlerdeki insülin etkisini güçlendirerek hepatik glukoneogenezi baskılamaktadır. Metforminle farelerde steatozda düzelme gösterilmiştir. Bu etkinin TNF- α düzeylerindeki azalma ve dolayısıyla insülin ihtiyacındaki azalma, UCP-2 m-RNA'sında azalma ile olduğu düşünülmektedir. Coyle ve ark. 3 NASH'li hastada karaciğer enzimlerinde ve histolojide düzelme saptamışlardır. Marchesini ve ark. 20 steatozlu hastada metforminle karaciğer enzimlerinde ve karaciğer volümünde azalma sağlamışlardır. 14 hasta 4 ay metforminle tedavi edilmiş ve tedavi sonrasında ALT düzeyleri azalmış, insülin sensivitesi artmış ve karaciğer volümü azalmıştır(6,92).

İnsüline duyarlılığı artıran ilaçlar

Kaynak	Tedavi (kontrol)	Hasta	Süre	Steatozis	Fibrozis
Nair S, Alim Pharm Ther 2004	Metformin	15	12 ay	Değişken	Değişken
Uygun A, Alim Pharm Ther 2004	Metformin (Diyet)	36	6 ay	Düzeldi	Değişmedi
Bugianesi E, AJG 2005	Metformin (Diyet, Vit E)	55	12 ay	Düzeldi	Düzeldi
Promrat K, Hepatology 2004	Pioglitazon	18	48 hf	Düzeldi	Düzeldi
Sanyal AJ Clin Gastroen Hepat 2004	Pioglitazon+Vit E (Vit E)	20	6 ay	Düzeldi	Düzeldi
Neuschwander-Tetri BA, Hepat 2003	Rosiglitazon	30	48 hf	Düzeldi	Düzeldi
Belfort R, N Engl J Med 2006	Pioglitazon+diyet (P+diyet)	55	6 ay	Düzeldi	Değişmedi

Hiperlipidemi Tedavisi:

Gemfibrozil trigliserid oluşumunu azaltarak ve VLDL klirensini arttırarak normal veya yüksek trigliserid seviyesi olan NASH'li hastalarda kilo verilmesinden bağımsız olarak serum aminotransferaz ve gamaglutamiltranspeptidaz seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir(134).

Klofibrat lipid düşürücü bir ilaçtır ve farelerde etanol ile oluşturulan karaciğer yağlanması hepatic trigliserit miktarını azaltmıştır. Bundan dolayı nonalkolik steatohepatitte klofibratin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada ise klofibrat tedavisinin NASH'te hastalık aktivitesini geriletmediği bulunmuştur(135).

Bunlardan başka, 7 hasta atorvastatin tedavisiyle 1 yıl takip edilmiş ve steatozda, nekroinflamatuvar aktivitede, fibroziste gerileme, ALT düzeylerinde minimal iyileşme saptanmıştır(6).Başka bir çalışmada 44 hasta iki gruba ayrılmış ve normolipidemik olan 17 hastaya ursodeoksikolikasit, hiperlipidemik olan 27 hastaya 10 mg/gün atorvastatin verilmiştir. Her iki grupta da olmak üzere ancak atorvastatin grubunda daha belirgin transaminazlarda düzelme görülmüştür. Ancak takip biyopsisi alınmamıştır(136). Bir diğer çalışmada 17 hasta 500mg/gün probukolla 1 yıl takip edilmiş ve aminotransferazlarda düzelme saptanmıştır(137).

Lipid düşürücü ajanlar

Kaynak	Tedavi (kontrol)	Hasta	Süre	Steatozis	Fibrozis
Laurin J, Hepatology 1996	Klofibrat (UDCA)	12	12 ay	Değişmedi	Değişmedi
Başaranoğlu M, J Hepatol 1999	Gemfibrozil (Diyet)	46	4 hf	-	-
Merat S, J Hepatol 2003	Probucol (plasebo)	30	6 ay	-	-

Sitoprotektif ajanlar ve anti-oksidanlar

Oksidatif stres, NASH patogeneğinde merkezi role sahiptir ve en önemli faktörlerden biridir. Antioksidanlarda rölâtif bir eksiklik oksidatif stres ve lipid peroksidasyonun devamında önemli etkiye sahip olabilir. Bu nedenle güçlü serbest radikal temizleyici özellikleri olan antoksidan maddeler NASH tedavisinde yer alabilirler.

Kaynak	Tedavi	Hasta	Süre	Steatozis	Fibrozis
Laurin J, Hepatology 1996	UDCA (Klofibrate)	24	12 ay	Düzelde	Değişmedi
Holoman J, J Hepatol 2000	UDCA	24	6-12 ay	Düzelde	-
Hasegawa T, Alim Pharm Ther 2001	Vit E (Diyet)	22	12 ay	Değişken	Değişken
Harrison SA, AJG 2003	Vit E, Vit C+D (Diyet)	45	6 ay	Değişmedi	Düzelde
Abdelmalek MF, AJG 2001	Betaine	8	12 ay	Düzelde	Düzelde
Lindor KD, Hepatology 2004	UDCA (Plasebo)	166	24 ay	Değişmedi	Değişmedi
Dufour JF, Clin Gastr Hepat 2006	UDCA+Vit E (UDCA+P, P+P)	48	24 ay	Düzelde	Değişmedi

Ursodeoksikolik asit (UDKA)

UDKA sitoprotektif ve kemoprotektif, antioksidan ve immünmodülatör etkisi, toksik hidrofobik safra tuzlarını safra asidi havuzundan uzaklaştırma özelliğı olan bir safra asididir. NASH olan hastalarda UDKA tedavisi ile serum aminotransferaz, alkalen fosfataz, GGT seviyelerinin düzeldiğı, hepatik steatozun gerilediğı gösterilmiş fakat inflamasyon ve fibroziste düzelme olmamıştır(138). Bir başka çalışmada steatohepatitli 166 hastaya 13-15 mg/kg/gün dozunda 2 yıl süre ile verilen ursodeoksikolik asidin plasebodan daha üstün olmadığı bildirilmiştir.

Vitamin E

Vitamin E önemli bir antioksidandır ve özellikle membran lipid peroksidasyonuna etkilidir. Monositlerde ve/veya Kupffer hücrelerinde TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 üretimini baskılamakta ve karaciğerde kollajen α 1 gen ekspresyonunu inhibe etmektedir. NASH olan hastalarda oksidatif stresi ve karaciğer hasarını potansiyel olarak azaltabilir. ALT seviyeleri yüksek obez hastalarda, ALT seviyeleri normal olanlar ile karşılaştırıldığında serum alfa tokoferol(Vitamin E), askorbik asit ve beta karoten (Vitamin A) seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir(140).

NAYKH'li 11 obez çocukta yapılan bir çalışmada α -tokoferol (vitamin E) 4-10 ay boyunca 400-1200 IU/gün oral verilmiş ve serum aminotransferaz ve alkalen fosfataz seviyelerinde önemli oranda azalma görülmüştür(141).

Başka bir çalışmada 16 hastaya 400 mg/gün E vitamini verilerek 6 ay takip edilmiş ve biyokimyasal, ultrasonografik düzelme kaydedilmiştir. Histolojik olarak steatozda düzelme olmuş ancak fibroziste düzelme olmamıştır(131). 45 hasta ise 1000 mg C vitamini ve 1000 mg E vitamini ile tedavi edilmiş ve 6 ay takip edilmiştir. Fibroziste düzelme saptanmış, inflamasyon ve ALT seviyesinde ise değişiklik olmamıştır(142).

N-Asetil Sistein

N-asetil sistein glutatyon seviyesini yükseltir, bu da hepatositlerin reaktif oksijen molekülleri üretimini baskılayarak karaciğeri oksidatif strese karşı korur. N-asetil sistein verilen NASH'li hastalarda serum aminotransferaz ve GGT seviyelerinde önemli oranda düşme görülmüştür(52). 11 hasta N-asetilsisteinle 3 ay takip edilmiş ve aminotransferazlarda düzelme gösterilmiştir(143).

Betain

Metabolik metionin döngüsünün normal bir komponenti olup S-adenozilmetionin düzeyini artırmaktadır. Betain ve trimetil aminoasitler metil donörü olarak karaciğerde lipid birikimini engellemektedirler. Betainler VLDL'nin anahtar molekülü olan fosfatidilkolinin oluşumunda da etkilidir. Betainle güçlendirilmiş diet ile karaciğerden lipid uzaklaştırılması sağlanabilmektedir. Antioksidan etkisi ile potansiyel hepatoprotektif etkileri olan betaine glucuronate hayvan deneylerinde aminotransferaz seviyelerinde, steatoz nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis üzerinde belirgin düzelme sağlamıştır(144). 10 NASH'li hasta günlük 20 gr betainle 1 yıl takip edilmiş ve serum transaminazlarda belirgin iyileşmeler sağlanmıştır. Takip sonunda alınan 6 biyopside steatozda, nekroinflamatuvar aktivitede ve fibroziste düzeltilmeler kaydedilmiştir(6).

Sitokinler

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

IL-8, TNF- α ve TGF- β karaciğer hücrelerinde inflamasyon, kolestazis, nekroz ve fibrozise aracılık eder. TNF- α üretiminin veya aktivitesinin engellenmesi ile NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi gelişiminin önlenebileceği düşünülmektedir. Anti TNF- α etkisi olan pentoksifilin akut alkolik hepatitte yararlı olduğu görülmüştür(145)

IL- 10, gama interferon gibi anti-inflamatuvar ve/veya antifibrotik diğer sitokinlerin gelecekte NASH tedavisinde kullanım alanı bulabileceği düşünülmektedir (146).

Diğer Tedaviler:

Demir Yükünün Azaltılması

Karaciğer demirinin karaciğerde fibrozisi ve oksidatif stresi arttırması nedeni ile NASH'te insülin direncine eşlik eden patogenetik bir faktör olduğu düşünülmektedir. NASH hastalarında yüksek serum ferritin seviyeleri ve karaciğer demir boyamalarında pozitiflik sıklıkla görülür. NASH olan metabolik sendromlu hastalarda hiperferritinemi ve orta derece demir yükü sıklıkla bulunur(100,147).

6-12 ay flebotomi uygulanan NASH'li hastalarda serum aminotransferaz seviyelerinde önemli oranda düşme, flebotomi tedavisi sonrası yapılan karaciğer biyopsilerinde inflamatuvar reaksiyonda önemli gerileme gösterilmiştir(148). NAYKH olan hastalarda flebotomi tedavisi sonunda serum ALT seviyelerinin normale geldiği, açlık ve glikoz ile uyarılmış plazma insülin düzeylerinin azaldığı görülmüştür(149).

İlaça bağlı NASH tedavisinde Bezafibrat Kullanımı

İlaçlar karaciğerde yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunu engelleyerek karaciğerde lipid birikmesine ve NASH oluşumuna neden olabilirler. Meme kanseri tedavisi için tamoksifen alan ve NASH gelişen hastalarda bezafibrat tedavisinin karaciğer histolojisini önemli ölçüde düzelttiği gösterilmiştir(150).

Acipimox ve D-chiro-Inositol:

Bir nikotinik asit türevi ve serbest yağ asitlerini düşürerek insülin duyarlılığını arttırdığı düşünülen bir lipoliz inhibitörü olan acipimox(151) ve D-chiro-Inositol gibi deneysel ajanlar ile ilgili henüz yeterli çalışma yoktur(152).

Beslenme Desteği

Yağ asitlerinin mitokondriye transportunda gerekli olan olan karnitin ve koenzim-A eksikliği VLDL sekresyon ve serbest yağ asidi oksidasyonunu azaltarak steatoz ve NASH gelişimine katkıda bulunabilir. Uzun dönem TPN yapılan hastalar özellikle risk altındadırlar. Karaciğer enzimleri yüksek olan bu hastalara TPN ile birlikte karnitin verilmesi ile serum transaminazlarında düşme olduğu bildirilmiştir (153,154,155).

Karaciğer Transplantasyonu

NASH'e bağlı siroz zemininde gelişen son dönem karaciğer hastalığında alternatif tedavi olarak karaciğer transplantasyonu uygulanabilir, ancak bu hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrasında NASH'in tekrar oluşarak siroza ilerleyebilme riski olduğu bildirilmiştir(156).

Posttransplant steatoz NASH'e bağlı hastalarda 2/3 iken diğer hastalarda sadece %5-15'dir. Posttransplant birinci yılda 1/3 hastada NASH tekrarlar ve belirgin fibrozis gelişir ve %12.5 hasta siroza progrese olur. Bununla birlikte bu hastaların klinik gidişleri oldukça iyidir. NASH'in tekrarlamasının nedeni bilinmemekle birlikte hipertrigliseridemi, obezite, diabetes mellitus ve kortikosteroidler gibi birçok etmenin rol aldığı düşünülmektedir(92).

Fizyopatolojik temelli tedavi yaklaşımı:

Mekanizma	Hedef	Tedavi
Metabolik sendrom	Visseral obezite	Diyet , Egzersiz Orlistat Bariatrik cerrahi
	Hipertrigliseridemi / düşük HDL kolesterol	Klofibrate Gemfibrozil Statinler
	Hipertansiyon DM / İnsülin direnci	Losartan Tiozolidinedionlar Metformin
		Egzersiz
Lipid peroksidasyon	Oksidatif stres	Vitamin E Betain
	Artmış demir yükü Bakteriyel aşırı çoğalma Sitoprotektif	Flebotomi Probiyotikler/prebiyotikler Ursodeoksikolik asit (UDCA)
	Sitokin dengesizliği Apoptozis	Pentoksifilin Caspase inhibitörleri

Sonuç olarak görülüyor ki NAYKH, NASH önlenabilir, yaygın, önemli bir durumdur. Kan şekeri regülasyonu, kilo verilmesi, diyet, egzersiz, medikal tedavi (antidiyabetik ve antilipidemik tedavi) kullanımı ile progresyon durdurulabilmekte, hatta geriye dönüşü olabilmektedir.

Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezinde TNF- α 'nın Rolü

Hem insülin rezistansı gelişiminde hem de karaciğer yağlanmasında visseral yağ dokusundaki adipositler anahtar role sahiptir. Visseral adipositlerden aşırı miktarda serbest yağ asiti salınımı ve TNF- α üretiminin de bu patolojinin nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir(23,157).

TNF- α lipogenez ve serbest yağ asitlerinin dolaşımdan alınmasını sağlayan proteinlerin regülasyonunu sağlar. TNF- α insülinin periferik etkilerini protein düzeyinde bloke eder (adiposit serbest yağ asidi bağlayıcı protein Ap2, adipsin, glukoz transporter-4 gibi). TNF- α aynı zamanda insülin sensivitesinden sorumlu PPAR- λ 'larda inhibisyona sebep olur. Serum TNF- α düzeyleri obezite ve hiperinsülinemi ile direkt ilişkilidir. Özellikle santral obezitede periferik obeziteye oranla daha yüksek TNF- α düzeyleri söz konusudur. Crespo ve ark. NASH'li hastalarda hem periferik hem karaciğerde TNF- α m-RNA ekspresyonlarının kontrol grubuna oranla arttığı saptanmıştır(158). Karaciğerde TNF- α 'nın artışı serbest oksijen radikallerinin daha fazla ortaya çıkmasına neden olur. Zaman içinde artan serbest oksijen radikalleri ile TNF- α ekspresyonu ve inflamasyona bağlı hepatosit ölümü gerçekleşir(24).

TNF- α stellat hücre aktivasyonunda, mitokondrial matriks-gen ekspresyonlarında, matriksin yeniden modellenmesinde görev alır(24). TNF- α prometer bölgesinde 238 ve 308 pozisyonlarındaki polimorfizm insülin rezistansına sebep olur(159).

Pentoksifilin Etki Mekanizması:

Pentoksifilin, bir metilksantin türevidir. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve % 93-95'i idrarla atılır (160,161). Pentoksifilin karaciğerde metabolize edilerek inaktive edilir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir(162).

Başlıca yan etkileri; bulantı, yüzde kızarma, baş ağrısı, baş dönmesi ve gastrointestinal bozukluklardır. Kan basıncı ve kalp hızına hafif etki eder(163). Ancak tedavi sırasında ortaya çıkan bu yan etkilerin şiddetinin çok hafif olduğu ve tedavinin ilerleyen günlerinde kendiliğinden azaldığı tespit edilmiştir(164).

Önceleri hemoreolojik etkileri(eritrositlerin esnekliğini artırır, fibrinojen derişimini azaltır, trombosit agregasyonunu azaltır, kan viskozitesini düşürür, kan akışkanlığını artırır) nedeni ile periferel damar hastalığında etkili bir ajan olarak tanımlanmıştır (162,165,167).Daha sonraları nötrofil ve monositler üzerine proinflamatuvar aktiviteyi inhibe edici etkisi gösterilmiştir(168).

Pentoksifilin nonspesifik fosfodiesteraz inhibitörüdür. Makrofajlardan TNF- α salınımını suprese ederek NO inhibisyonu ile mezenter geçirgenliği önlemektedir. Bunu intraselüler siklik adenosin 3' 5' monofosfat ve siklik guanosin 3'5' monofosfat konsantrasyonlarını artırarak yapar. Pentoksifilin rapor edilen diğer etkileri; immunmodülasyon, lökosit deformabilitesinde ve kemotaksisinde azalma, endotelial lökosit adezyonunda azalma, nötrofil degranülasyonu ve süperoksit salımında azalma, monosit kaynaklı TNF üretiminde azalma, interlökin 1 ve TNF'e lökosit cevabında azalma, T ve B lenfosit aktivasyonunun inhibisyonu. natürel killer hücre aktivitesinde azalma, platelet agregasyonu ve adezyonunda azalma, artmış plazminojen aktivatör, artmış plazmin, artmış antitrombin III, azalmış fibrinojen, azalmış tx2- antiplazmin, azalmış α 1-antitripsin ve azalmış α 2-makroglobuline bağlı olarak hiperkoagülabl durumu geriletir. Bunun yanında normal kişilerde kanamanın uzamasına ve herhangi bir platelet anormalliğine neden olmaz(161, 170).

Karaciğerin farklı toksisite modellerinde pentoksifilin hepatoprotektif etkinliği görülmüştür(171).Pentoksifilin diyabette lipid peroksidasyonunu azalttığı belirtilmektedir(172).

MATERYAL VE METOD:

Çalışma 2006-2008 yılları arasında S.B Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve AST, ALT değerleri yüksek tespit edilen ve yapılan tetkikler sonucunda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tespit edilen hastalar üzerinde yapıldı.

Hastalarla görüşülerek çalışmanın amacı, yapılacak işlemler anlatıldı. Sadece gönüllü olanlar çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalar nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konmadan önce diğer karaciğer hastalıklarını dışlamak için klinik ve laboratuvar olarak değerlendirildi. Hastalarda alkolik karaciğer hastalığı, kronik viral hepatit, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, metabolik ve hereditör karaciğer hastalıkları, total parenteral beslenme, hızlı kilo verme, geçirilmiş barsak rezeksiyonu, çevresel hepatotoksinler, inflamatuvar barsak hastalığı ve ilaç kullanımı tespit edilenler çalışmaya dahil edilmedi. Hastalardan ayrıntılı anamnez alındı. Haftada 40 gramın üzerinde alkol alma öyküsü bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalara hemogram, glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, PT zamanı, APTT, INR, TSH, serbest T4 ölçümleri yapıldı. Ölçümler Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Serum transaminaz yüksekliğine yol açacak önemli nedenlerden biri viral hepatitler olduğu için tüm hastalara hepatit B ve hepatit C için serolojik incelemeler yapıldı. Geçirilmiş HBV enfeksiyonu bulunanlardan antiHBs (+) olan hastalar çalışmaya alındı.

Otoimmün hepatiti dışlamak için İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında AMA, ANA, ASMA, LKM bakıldı. Wilson hastalığını dışlamak için İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biofizik laboratuvarında seruloplazmin ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyleri bakıldı.

Tüm hastalara batin ultrasonografisi yapılarak karaciğer yağlanmasını destekleyen bulgular saptandı. Yapılan tetkiklerde karaciğer enzim yüksekliğini açıklayacak başka bir patoloji saptanmayan hastalara karaciğer biyopsisi yapılarak steatohepatit tanısı doğrulandı.

Çalışmaya 9 kadın, 10 erkek hasta alındı. Hastalara pentoksifilin 400 mg tb 3x1 bir yıl süre ile verilmesi planlandı. Tedavi öncesi AST, ALT, ALP, GGT, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, glukoz, albumin değerlerine bakıldı. Tedavi başlanan hastalar 3 aylık ara ile AST ve ALT kontrolü ile takip edildi. 1 yıllık tedavi sonrasında hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı. AST, ALT, GGT, ALP, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, glukoz, albumin değerleri kontrol edildi. Mevcut veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tedavi sırasında bir erkek hastada şiddetli bulantı-kusma geliştiği için ilaç kesildi. Bu hasta çalışmadan çıkarıldı.

Metabolik sendrom ve insülin direnci ile yakından ilişkili olması nedeni ile hastalarda tedavi öncesinde diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi tanıları olanlar kaydedildi. 1 yıl sonunda yeni ortaya çıkan diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi olguları değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde Friedman testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, tedavi öncesi-sonrası karşılaştırmalarında Wilcoxon testi, nitel verilerin tekrarlayan karşılaştırmalarında Mac Nemar's testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR:

Çalışmaya karaciğer enzim yüksekliği tespit edilen bu bozukluğu açıklayacak alkol alımı bulunmayan, viral hepatit markerları (-), otoimmün hepatit için otoantikorları (-), ferritin, seruploplazmin düzeyleri, tiroid hormonları normal olan karaciğer biyopsisinde nonalkolik steatohepatit saptanan hastalar alındı.

9 kadın (% 50) ve 9 erkek (% 50) toplam 18 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 26 ile 60 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 45 idi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 31,98 idi.

	Ort±SS
Yaş	45±9,77
VKI	31,98±5,52

	n	%
Erkek	9	50
Kadın	9	50
Cinsiyet Total	18	100

Hastaların tedavi öncesinde ek hastalıkları kaydedildi. Tedavi sonrasında yeni ortaya çıkan ek hastalıkları oran olarak değerlendirildi.

		n	%
Tedavi öncesi ek hastalık	Behçet Hast.	1	5,6
	Diabet, Hiperkolesterolemi, HT, İskemik Kalp Hastalığı	1	5,6
	Gut	1	5,6
	Hiperkolesterolemi, Hipertansiyon	1	5,6
	Hipertansiyon	1	5,6
Tedavi sonrası yeni ortaya çıkan ek hastalık	Bozulmuş açlık glukozu	2	11,1
	Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi	3	16,7
	Hipertigliseridemi, DM	2	11,1
	Hipertrigliseridemi	3	16,7

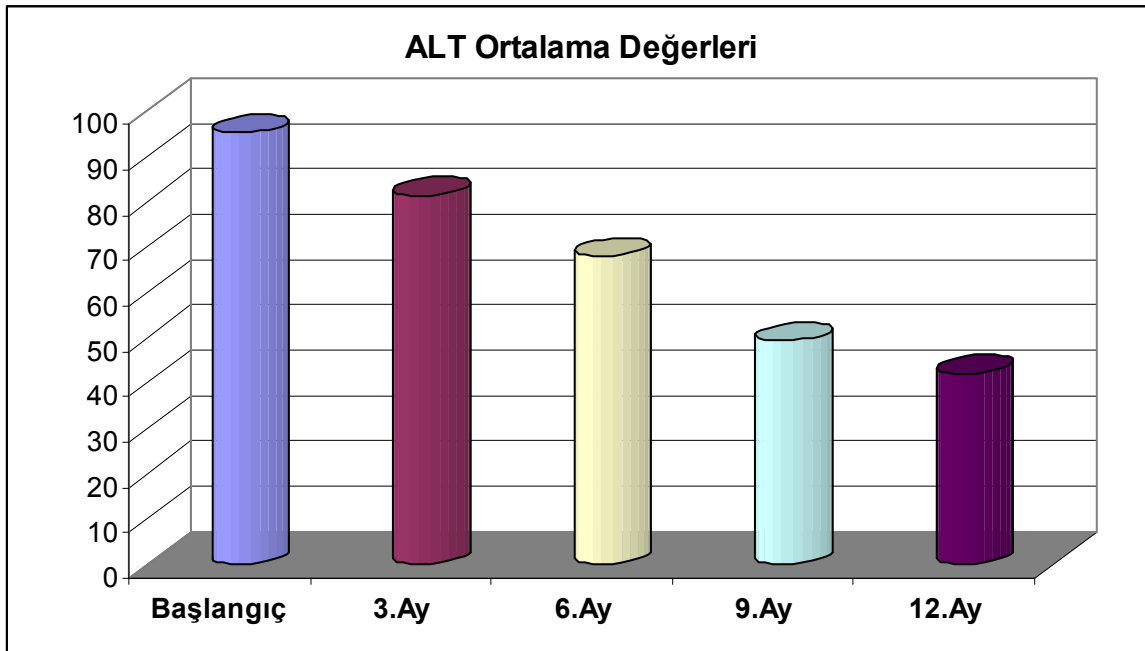
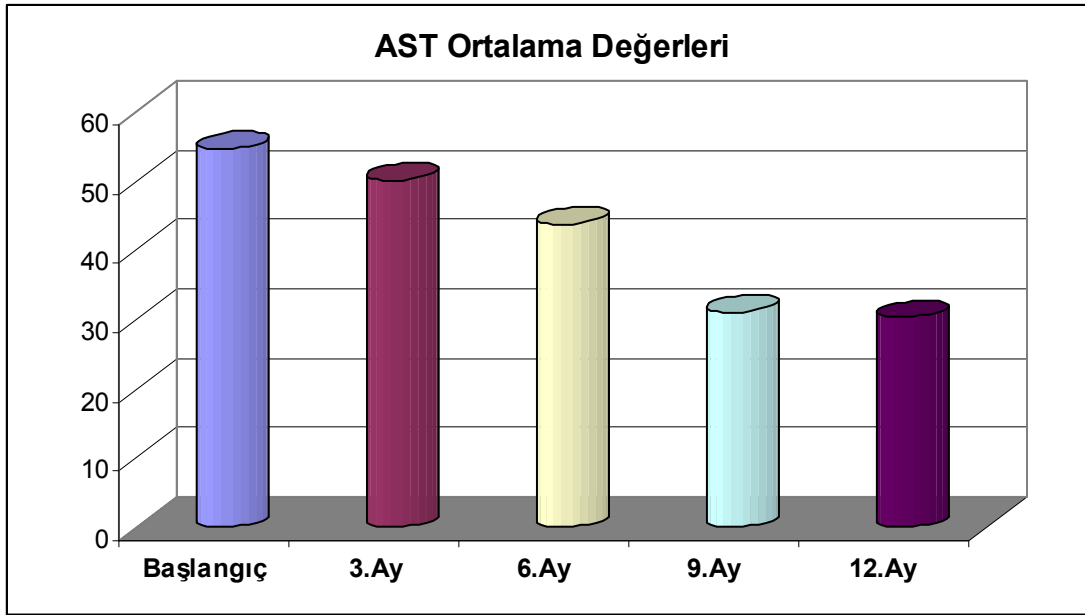
Hastaların AST ve ALT değerleri başlangıçta 3, 6, 9 ve 12. ayda ölçüldü. Bu aylara ait ortalama AST ve ALT değerleri tabloda görülmektedir.

	AST	ALT
Başlangıç	54,61±21,25	95,11±42,98
3.Ay	50,11±17,45	81,33±37,62
6.Ay	43,72±20,01	67,89±42,54
9.Ay	31,11±12,7	49,33±27,98
12.Ay	30,28±12,43	42,11±26,76
Fr	41,24	40,61
P	0,0001	0,0001

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	AST	ALT
Başlangıç / 3.Ay	0,037	0,016
Başlangıç / 6.Ay	0,01	0,012
Başlangıç / 9.Ay	0,001	0,001
Başlangıç / 12.Ay	0,001	0,001
3.Ay / 6.Ay	0,025	0,039
3.Ay / 9.Ay	0,001	0,001
3.Ay / 12.Ay	0,001	0,001
6.Ay / 9.Ay	0,001	0,018
6.Ay / 12.Ay	0,001	0,001
9.Ay / 12.Ay	0,670	0,128

Başlangıç, 3.ay, 6.ay, 9.ay, 12. ay AST ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmiştir (p=0,0001). Başlangıç AST ortalamaları 3.ay, 6.ay, 9.ay, 12.ay AST ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,037, p=0,001), 3.ay AST ortalamaları 6.ay, 9.ay, 12.ay AST ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,025, p=0,001), 6.Ay AST ortalamaları 9.ay, 12.ay AST ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,001), 9.ay AST ortalamaları 12.ay AST ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir(p=0,670),

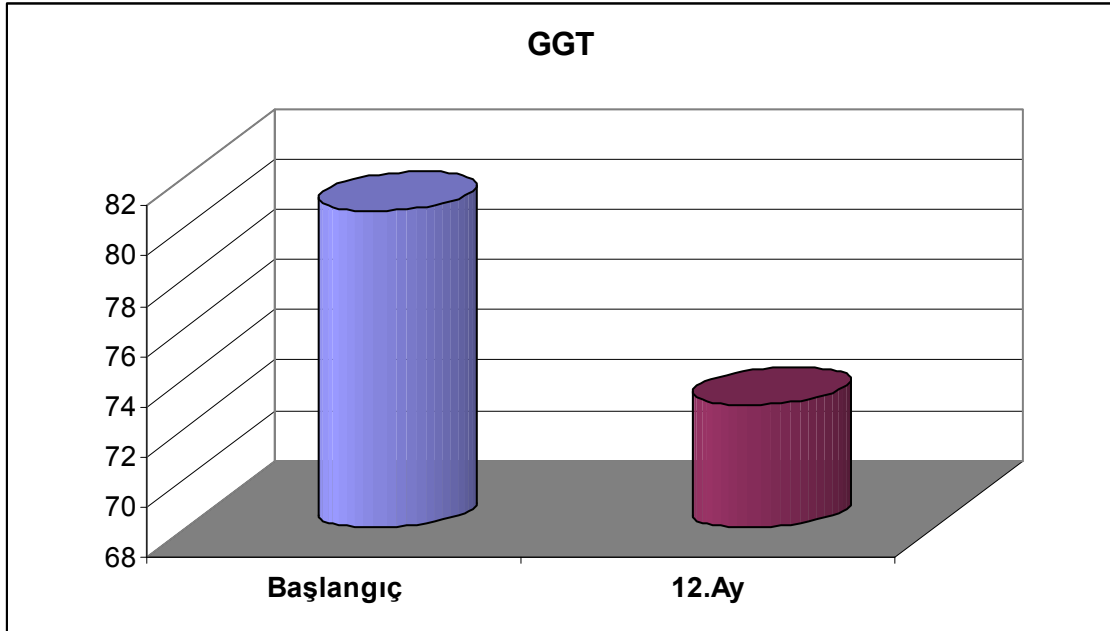
Başlangıç, 3.ay, 6.ay, 9.ay, 12.ay ALT ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmiştir (p=0,0001). Başlangıç ALT ortalamaları 3.ay, 6.ay, 9.ay, 12.ay ALT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,016, p=0,001), 3.ay ALT ortalamaları 6.ay, 9.ay, 12.ay ALT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,039, p=0,001), 6.ay ALT ortalamaları 9.ay, 12.ay ALT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (P=0,018, p=0,001), 9.ay ALT ortalamaları 12.ay ALT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,128),



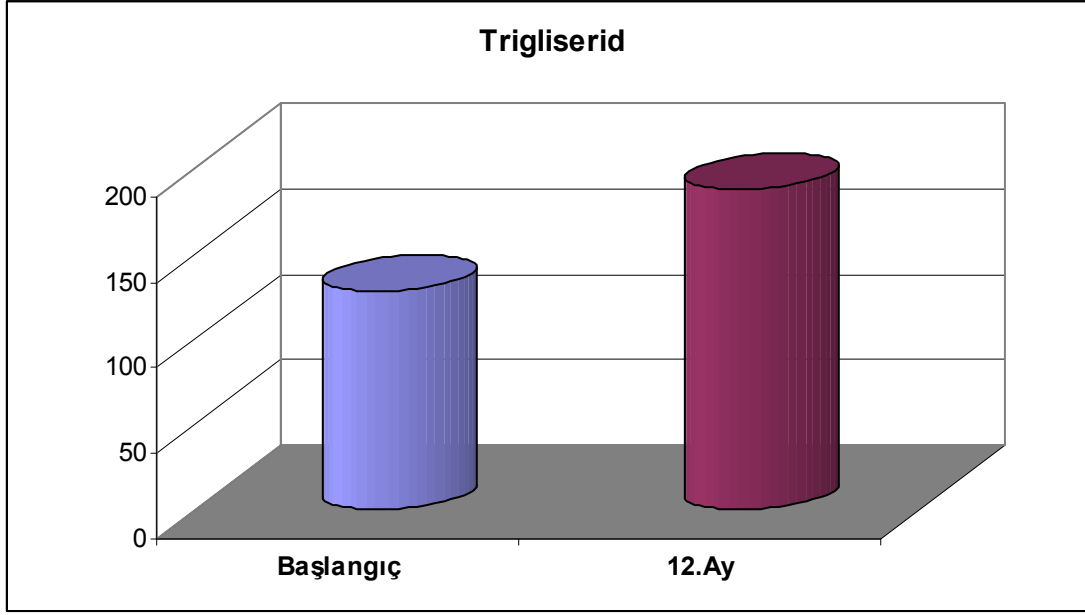
Hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ALP, GGT, , albumin, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, glukoz düzeyleri ve steatoz dereceleri karşılaştırıldı.

	Başlangıç	12.Ay	Z	p
ALP	135,72±70,65	119,33±61,18	-0,87	0,363
GGT	80,67±63,45	72,89±56,79	-2,57	0,01
Albumin	4,36±0,37	4,39±0,25	-0,26	0,792
Kolesterol	184,39±27,47	191,78±43,05	-0,74	0,459
LDL	98,67±22,8	107,61±36,04	-1,37	0,17
HDL	45,22±9,37	45,22±7,71	-0,31	0,757
Trigliserid	128,17±10,92	188,17±76,93	-3,25	0,001
Glukoz	100,78±30,04	106,44±29,05	-1,24	0,214
Steatoz(%)	44,44±15,42	35±13,61	-2,26	0,024

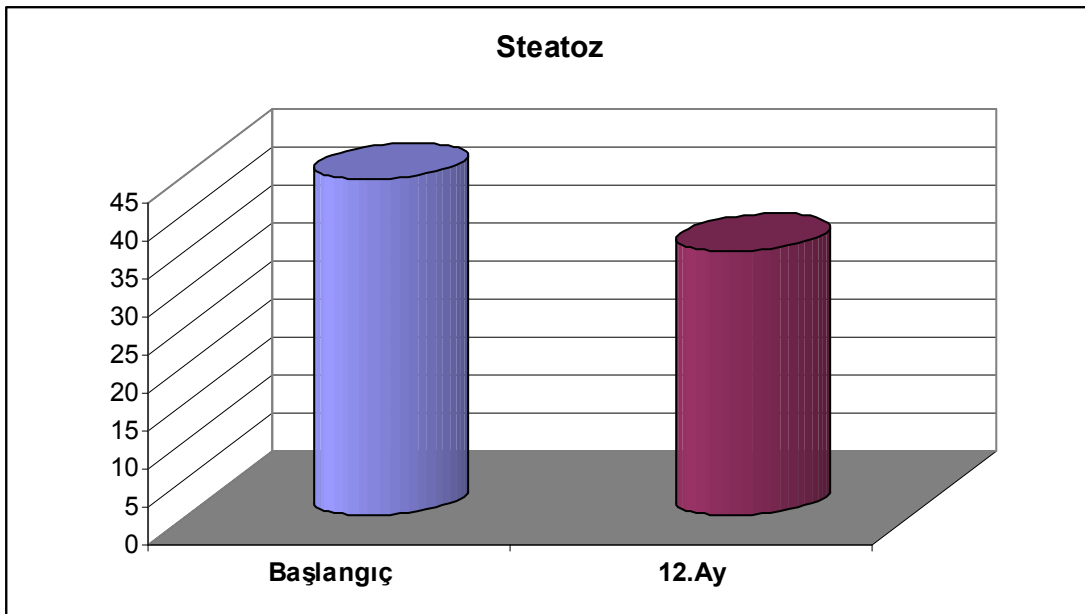
12.ay **GGT** ortalamaları başlangıç ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,01).

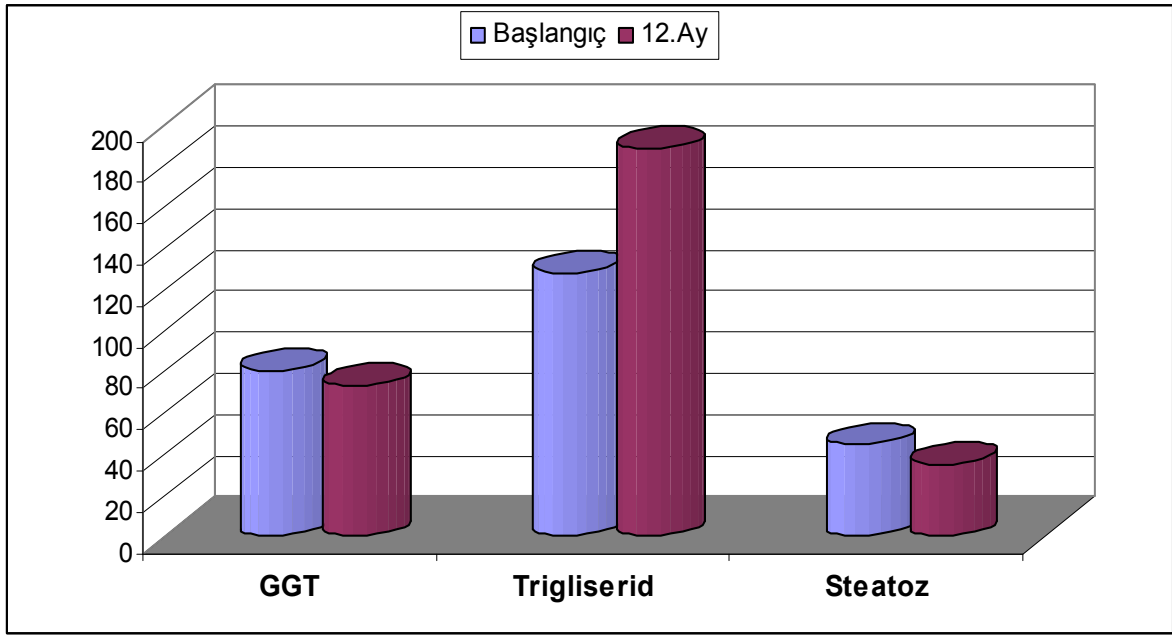


12. ay **trigliserid** ortalamaları başlangıç ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.($p=0,001$)



12. ay **steatoz** ortalamaları başlangıç ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.($p=0,024$)

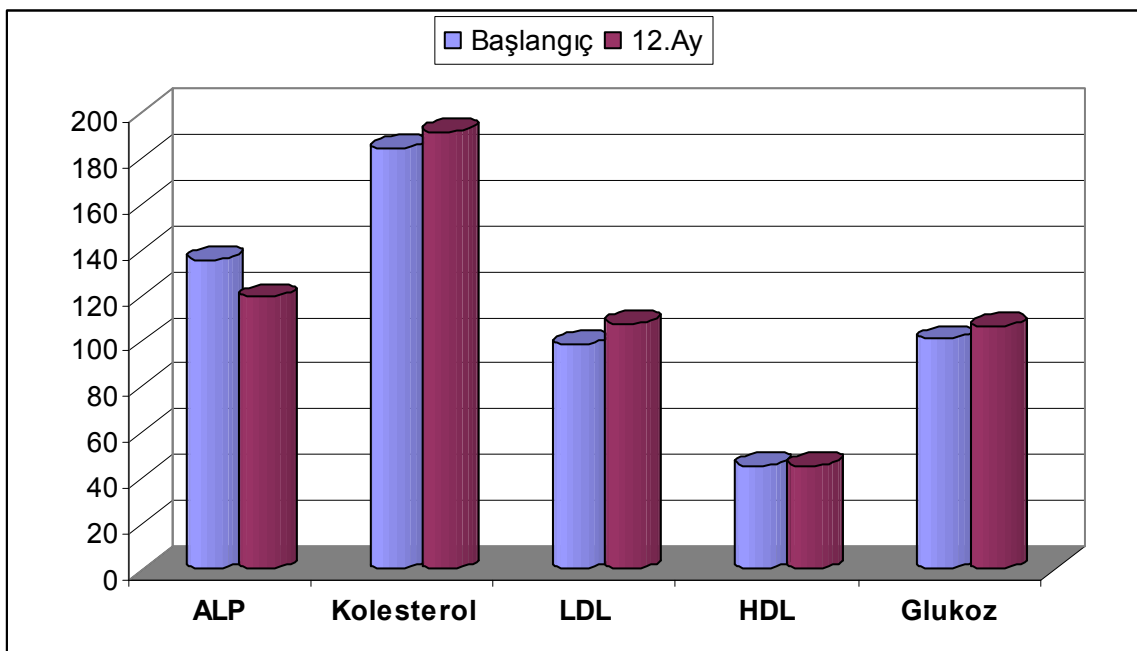




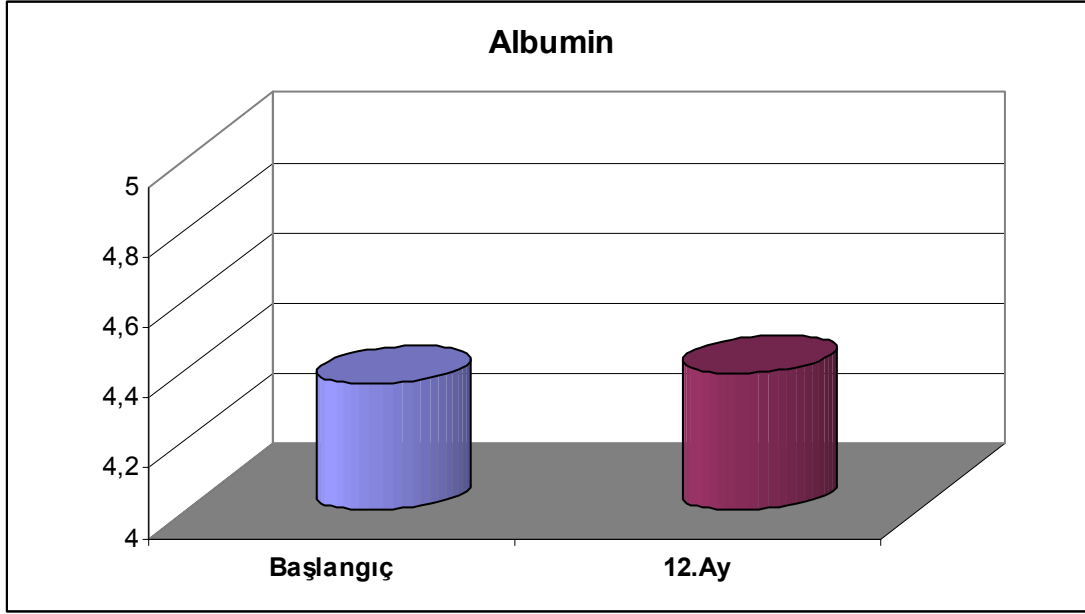
Başlangıç ve 12.ay **ALP** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,363$).

Başlangıç ve 12.ay **total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,459$, $p=0,170$, $p=0,757$).

Başlangıç ve 12 ay **glukoz** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,214$).



Başlangıç ve 12.ay **albumin** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,792$).



Başlangıç ve 12.ay derecelendirme dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,125$).

		n	%
Derece	1	6	33,3
(Tedavi Öncesi)	2	12	66,7
Derece	1	11	61,1
(Tedavi Sonrası)	2	7	38,9
Mc Nemar's		0,125	

Başlangıç ve 12.ay evre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,125$).

		n	%
Evre	0	5	27,8
(Tedavi	1	12	66,7
öncesi)	2	1	5,6
Evre	0	5	27,8
(Tedavi	1	12	66,7
sonrası)	4	1	5,6
Mc Nemar's		0,998	

TARTIŞMA

1800'lü yılların sonunda alkol ve yağlı karaciğer arasındaki ilişki ortaya çıkarılmıştır. Daha sonraları alkol almayan bir grupta da benzer patolojik değişimin geliştiği fark edilmiştir. 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu tablo nonalkolik steatohepatit olarak adlandırılmıştır(1). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ise önemli miktarda alkol alımı olmayan kişilerde görülen alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini gösteren bir durumdur (1,2).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının sıklığı, toplumda metabolik sendrom komponentlerinin görülme sıklığının artmasına paralel olarak artmaktadır. Buna bağlı olarak non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği nedeni ile başvuran hasta sıklığı da artmaktadır. Basit steatozun benign klinik gidişi olmasına karşılık NASH nekroinflamasyon ve fibrozise yol açarak siroz ile sonuçlanabilir(3). NASH tanısının konabilmesi için diğer kronik karaciğer hastalıklarının; özellikle aşırı alkol tüketiminin ve serolojik olarak tanımlanabilir diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması şarttır(4,5,6).

NASH hastalarının %20-30'u siroza ilerleyebilmektedir. Hastalığın ilerlemesini önleyen veya iyileşmesini sağlayan etkili bir tedavi yoktur. Tedavide eşlik eden faktörler olan diabetes mellitus, obezite ve hiperlipidemiye yönelik tedavi verilir. Steatozu gerilettiği bilinen e iyi tedavi yolu kontrollü olarak kilonun normale getirilmesidir. Bu durum NASH hastalarında karaciğer histolojisini ve serum aminotransferaz seviyelerini düzeltirken(35,93,121,122,123) ani kilo kaybı NASH'da kötüleşmeye neden olabilmektedir(35,70,121,124,125,126). Pioglitazon, rosiglitazon ve metformin, betain, UDKA yapılan çalışmalarda karaciğer testleri sonuçlarında ve histolojik bulgulara düzelmeye sağlanmıştır. Gemfibrozil, klofibrat, probukol, E vit., N-asetilsistein ile karaciğer testlerinde düzelmeye gösterilmiştir.

TNF- α NASH'ın patogenezinde önemli bir rol oynamakla suçlanmaktadır. TNF- α NASH'lı hastalarda karaciğer hasarına ve insülin direncine katkıda bulunmaktadır(73,120). Bazı TNF- α polimorfizmleri NASH'lı hastalarda sık görülmektedir ve yüksek insülin direnci ve glukoz intoleransı ile ilişkilidir(159). Kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında NASH hastalarında serum TNF- α seviyeleri önemli oranda yükselmiştir(173). NASH'ı olan obez hastalarda hem karaciğer hem de yağ dokuda aşırı TNF- α mRNA ekspresyonu vardır. Nekroinflamatuvar infiltrasyonu fazla olan ve fibroz evresi ileri olan hastalarda bu aşırı salınım daha da fazladır(158). NASH'lı hastalarda pentoksifilin verilmesinin fayda sağlaması ilacın antiTNF- α etkisine bağlıdır. Pentoksifilin endotoksinlere maruz kaldıktan sonra oluşan hepatik TNF- α 'yı etkili bir şekilde inhibe etmektedir(23,174,175). İnsülin direncinin pentoksifilin ile düzenlenmesi NASH'lı hastalardaki etkinin bir diğer potansiyel mekanizmasıdır(168). Pentoksifilin alkolik hepatit hastalarında da faydalı bulunmuştur ve bu iki hastalığın patogenezinde bazı benzerlikler bulunması nedeni ile NASH tedavisinde de potansiyel rolü olabileceği gösterilmiştir(145). Pentoksifilin TNF- α 'yı birkaç mekanizma ile inhibe eder: Monosit kemoatraktan protein 1, IL 6, IL 8, MIP-1a, MIP-1b üzerine inhibitör etki ile sitokin ve kemokin sentezinin inhibisyonu, endotelial hücreler üzerinde bulunan adezyon molekül ekspresyonunda azalma, nötrofil proliferasyonu ve aktivasyonunda, lökosit proliferasyonu ve transmigresyonunda azalma(176,177,178). Pentoksifilin hepatik stellat hücre

proliferasyonu ve kollajen sentezini invitro olarak inhibe edebilen antifibrojenik bir ajandır(179). Pentoksifilin önemli bir yan etkiye yol açmadan kısa sürede AST, ALT seviyelerinde önemli bir azalmaya neden olmaktadır.

Başlıca yan etkileri; bulantı, yüzde kızarma, baş ağrısı, baş dönmesi ve gastrointestinal bozukluklardır. Kan basıncı ve kalp hızına hafif etki eder. Ancak tedavi sırasında ortaya çıkan bu yan etkilerin şiddetinin çok hafif olduğu ve tedavinin ilerleyen günlerinde kendiliğinden azaldığı tespit edilmiştir. Pentoksifilin sadece güvenli bir ilaç olduğu için değil serum aminotransferazlarını, insülin direnci ve hastanın genel iyilik halini düzeltici etkileri olduğu için de NASH tedavisinde umut vaat eden bir ilaçtır. Yüksek sitokin seviyelerinin özellikle de TNF- α 'nın kronik yorgunluk sendromu(180), kanserle ilişkili halsizlik(181), diyaliz sonrası halsizlik(182) ve kronik kalp yetmezliğindeki halsizlik(183) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili olarak pentoksifilin kanserli hastalarda genel iyilik halini düzelttiği de gösterilmiştir. Periferik vasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı, vasküler komplikasyonlu diyabet, serebrovasküler hastalık ve orak hücre hastalığı gibi birçok durumda pentoksifilin faydalı ve güvenilir olduğu gösterilmiştir(184). Pentoksifilin kardiyomiyopati ve şiddetli sepsis gibi yüksek TNF- α seviyeleri ile seyreden hastalıklarda da faydalı olduğu gösterilmiştir. Radyasyona bağlı cilt fibrozisi gibi fibrotik durumlarda da faydalıdır (185,186).

Mevcut bilgiler ışığında biz de NASH tanısı konan hastalarda pentoksifilin tedavisinin biyokimyasal parametreler ve histolojik bulgulara etkisini araştırmayı hedefledik. Bu amaçla NASH tanısı konan 18 hastaya 1 yıl süre ile pentoksifilin 1200mg/gün(3 eşit doza bölünmüş olarak) verildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası karaciğer enzim düzeyleri ve karaciğer biyopsi örnekleri karşılaştırıldı.

NAYKH'de olguların hemen hepsinde insülin direnci vardır. İnsülin direncinin yağlı karaciğer gelişimindeki belirleyici rolü bu hastalığı metabolik sendrom ile yakından ilişkili bir konuma getirmektedir. Yapılan çalışmalarda metabolik sendromu olan hastalarda NAYKH gelişme riskinin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Esasen hepatik steatozun metabolik sendromun (tip 2 DM, santral obezite, hiperlipidemi ve HT ile birlikte) bir parçası olması gerektiği de ileri sürülmüştür. Obezite, diyabet ve yaştan bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili bir risk faktörüdür. Obezlerde NASH sıklığı normal kilolulara göre 6 kat fazladır. Wanless ve Lentz tarafından NASH'in prevalansı zayıflarda %2.7, obezlerde % 8.5 olarak açıklanmıştır(41). Morbid obezlerin %75'inden fazlasında steatoz, %24'ünde NASH, %3-11'inde siroz görüldüğü bildirilmiştir(42,43). Nitekim bizim hastalarımızın vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 31,98 idi. Hastaların 9'u(% 50) aşırı kilolu (VKİ:25-29,9), 9'u(% 50) ise obezdi (VKİ:>30).

NAYKH olan hastalarının %20-45'inde diabetes mellitus tespit edilmiştir. Tip 2 diabetes mellituslu hastaların % 50'sinde NAYKH vardır. Diyabetiklerde steatohepatit riski 2.6 kat artmıştır(1,45,46).

Diyabet ve obezitenin birlikteliği risk için aditif etki yapmaktadır. DM + Obezitesi olan hastaların %99'unda NAYKH vardır. DM+ obezlerin % 50'si steatohepatitis, % 15-20'si ise sirozdur(11).

NASH'li hastaların %8-20'sinde lipid metabolizması bozuktur.Hiperlipidemili hastalarda NAYKH normal populasyona göre 5.6 kat artmıştır(47). Hipertrigliserideminin özellikle NASH patogenezi ile ilgili olduğu, hipertrigliseridemi tedavisi ile karaciğer testlerinin düzeldiği bildirilmiştir(48).

Bizim çalışmamız da metabolik sendrom komponentleri ve NASH arasındaki güçlü ilişkiyi destekler nitelikteydi.Hastaların tedavi öncesinde 1'inde (%5,6) hipertansiyon, 1'inde(%5,6) hiperkolesterolemi ve hipertansiyon, 1'inde(%5,6) diabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı vardı. 1 yıl sonunda 2 hastada(% 11,1) bozulmuş açlık glukozu, 3 hastada(% 16,7) hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi, 2 hastada (%11,1) hipertrigliseridemi ve diabet, 3 hastada(% 16,7) hipertrigliseridemi ortaya çıktı.Buna rağmen ortalama serum glukoz, kolesterol, trigliserit düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

NASH'de en önemli laboratuvar bulgusu transaminaz değerlerindeki yüksekliktir. Satapaty ve arkadaşları yaptıkları çalışmada histolojik olarak NASH tanısı almış 18 hastayı 3x400 mg pentoksifilin vererek 6 ay süreyle izlemişler.Tedavi ile ortalama AST değeri 66'dan 33'e gerilemiş, ortalama ALT değeri 109'dan 47'e gerilemiş olarak tespit etmişler.Hastaların % 60'ında ALT normalizasyonu sağlanmış(187). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler de bu değerlerle benzerlik gösteriyordu. Ortalama AST değeri 54,61'den 30,28'e, ortalama ALT değeri 95,11'den 42,11'e geriledi. Hastaların 12'sinde(67,2) ALT normalizasyonu sağlandı.Transaminaz düzeylerinde anlamlı azalmalar ilk 9 ayda gerçekleşti.9.aydan sonraki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Adams ve arkadaşları NASH tanılı 20 hastayı 1600 mg/gün (4 eşit doza bölünmüş olarak) pentoksifilin ile 1 yıl süre ile tedavi etmişler.Transaminaz düzeylerinde anlamlı düşüş elde etmişler.Alkalen fosfataz ve albumin düzeyinde anlamlı bir değişiklik tespit etmemişler(188).Biz de çalışmamızda alkalen fosfataz ve albumin düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptamadık.İlave olarak GGT düzeylerini de karşılaştırdık ve başlangıç düzeylerine göre anlamlı bir azalma kaydettik.

Pentoksifilin kolay tolere edilebilir, yan etkisi az bir üründür.Çalışmamızda 1 hastada tedaviyi bıraktırmayı gerektiren bulantı şikayeti oldu.Bu hasta çalışmadan çıkarılarak değerlendirmeye alınmadı.Satapaty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3 hastada hafif epigastrik ağrı ve oral PPI kullanımını gerektiren GÖR semptomları gelişmiş.Bunun dışında önemli bir yan etki kaydedilmemiş.Adams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 8 hasta bulantı nedeniyle tedaviyi bırakmış(187,188). Venöz bacak ülserleri ve kalp yetmezliğinin tedavi edildiği klinik çalışmalarda da pentoksifilin yan etki profili plasebodan yüksek olarak tespit edilmemiş.Bu çalışmalarda da doz 1200 mg/gün'den az olarak verilmiş.Bizim çalışmamız ile Satapaty ve ark.'larının çalışmasında doz 1200 mg/gün idi ve yan etki profili literatür ile uyumlu idi.Adams ve ark.'larının çalışmasında ise doz 1600 mg/gün olarak daha yüksekti.Kaydedilen yüksek yan etki profili bundan kaynaklanıyor olabilir.

Satapaty ve ark.'larının 2007 yılında yaptığı çalışmada 9 hastaya 3x400 mg pentoksifilin 1 yıl süre ile verilmiş.1 yıl sonunda hastaların karaciğer biyopsileri değerlendirilmiş.Steatoz ve lobuler inflamasyonda % 50 azalma, 6 hastada(% 67) Brunt evresi azalmış başlangıçta fibrozis olan 6 hastanın 4'ünde fibrozis evresi azalmış(189).

Vial ve ark.'ları NASH oluşturmak için Sprague-Dawley farelerine 8 hafta süre ile kolinden fakir diyet uygulamışlar, bir gruba beraberinde pentoksifilin vermişler.8 hafta sonunda her iki grupta da benzer şekilde aminotransferazlarda yükselme, hepatik ve biliyer glutatyon seviyelerinde belirgin azalma, karaciğerde yağ infiltrasyonu, hafif histolojik inflamasyon ve fibrozis tespit edilmiş.Pentoksifilin+kolinden fakir diyet alan farelerle tek başına kolinden fakir diyet alan farelerde biyokimyasal, morfolojik veya moleküler değişiklikler konusunda farklılık saptanmamış(179).

Bizim çalışmamızda tedavi öncesinde yapılan karaciğer biyopsilerinde 6 hastada(% 33,3) steatohepatit derecesi 1, 12 hastada(% 66,7) derece 2'ydi.Tedavi sonrasındaki biyopsilerde ise 11 hastada(% 61,1) steatohepatit derecesi 1, 7 hastada(% 38,9) steatohepatit derecesi 2'ydi.1 yıl sonunda 6 hastanın derecesi 2'den 1'e geriledi, 1 hastada ise 1'den 2'ye ilerledi.Ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.Ancak hastaların steatoz oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı.Başlangıçtaki fibrozis evresi ise 5 hastada(%27,5) evre 0, 12 hastada(% 66,7) evre 1, 1 hastada(% 5,6) evre 2'ydi. Tedavi sonunda 5 hastada (% 27,8) evre 0, 12 hastada (% 66,7) evre 1, 1 hastada (% 5,7) evre 4 olarak tespit edildi.Yani hiçbir hastanın evresinde bir değişiklik olmadı. Sadece tedavi başında evre 2 olan hasta 1 yıl sonunda evre 4'e ilerledi.

Georgescu ve ark.'larının yaptığı çalışmada NASH tanısı olan hastaları 4 gruba ayırarak incelemiş ve dislipidemik bir gruba 10 mg atorvastatin, hipertansif bir gruba 50 mg losartan, hipertansif olmayan bir gruba 15 mg UDCA, hipertansif ve dislipidemik olmayan bir gruba da 400 mg pentoksifilin verilmiş.Hastalar ortalama 37,8 hafta takip edilmişler.Atorvastatin grubunda ALT, GGT, ALP ve trigliserit düzeylerinde anlamlı azalma tespit edilmiş, steatozda azalma gözlenirken nekroinflamasyon ve fibroziste azalma gözlenmemiş.UDKA grubunda ALT ve GGT düzeylerinde önemli bir azalma olmasına karşın steatoz, nekroinflamasyon ve fibroziste önemli bir değişiklik saptanmamış.Pentoksifilin ve losartan grubunda ALT, GGT düzeylerinde ve nekroinflamasyonda anlamlı azalma saptanmış(190).

Biz çalışmamızda pentoksifilin tedavisi ile aminotransferazlarda anlamlı oranda bir azalma sağladık.Ancak Satapaty ve Georgescu ve ark.'larının ulaştığı histolojik bulgularda anlamlı bir azalmaya erişemedik.NASH tanısında günümüze kadar kullanılan pek çok ilaç ile istenen sonuçlar elde edilememiştir.Biyokimyasal kontrol sağlayan çoğu preparat histolojik olarak faydalı bulunmamıştır.Histolojik olarak faydalı bulunan preparatlar ile farklı çalışmalar ile aynı başarı elde edilememiştir.Mevcut bilgiler ışığında NASH için ideal bir terapötik ajan henüz bulunmamaktadır. Şu halde NASH tanısı mevcut olan hastanın ek hastalıkları da göz önünde bulundurularak hasta için ideale yakın olan tedavi seçilmelidir. NASH tanısında optimum tedavi sağlayan bir preparat tespit edilen kadar pentoksifilin de bu seçimde göz önünde bulundurulabilecek bir seçenektir.

İnsülin direnci ve metabolik sendrom komponentleri ile yakın bağlantılı olan NASH günümüzde metabolik sendrom sıklığının artmasına paralel olarak hızla artmaktadır.Bu alanda daha etkili tedavi sağlayıcı ajanlara gereksinim olduğu aşikardır.

ÖZET

Aseptomatik aminotransferaz yüksekliği olan hastaların % 90'ında altta yatan neden non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. NAYKH tüm dünyada artan bir seyirde görölmektedir. Benign steatozdan siroza kadar ilerleyen geniş bir spektruma sahiptir.

Steatohepatitin patogeneğinde insülin direnci anahtar role sahiptir. NASH'lı hastaların hemen hepsinde insülin direnci vardır. Serum TNF- α düzeyleri obezite ve hiperinsülinemi ile direkt ilişkilidir. TNF- α stellat hücre aktivasyonunda, mitokondrial matriks-gen ekspresyonlarında, matriksin yeniden modellenmesinde görev alır. Biz de çalışmamızda NASH patogeneğinde çok önemli rolü olan TNF- α 'yı inhibe eden pentoksifilin NASH'lı hastalardaki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

18 NASH tanılı hastaya 3x400 mg pentoksifilin 1 yıl süre verildi. Hastaların 0,3, 6, 9, 12. aylarda transaminaz düzeyleri; tedavi öncesi ve sonrası ALP, GGT, albumin, total kolesterol, trigliserit, glukoz düzeyleri ve karaciğer biyopsileri karşılaştırıldı. ALP, total kolesterol, trigliserit, glukoz ve albumin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. GGT düzeyleri ise başlangıç seviyelerine göre anlamlı düzeyde azalma gösterdi. Başlangıç, 3.ay, 6.ay, 9.ay, 12. ay AST ve ALT ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmiştir, hastaların % 67'sinde ALT normalizasyonu sağlandı. Karaciğer biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında ise anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.

Sonuçta NASH tanılı hastalarda pentoksifilin ile biyokimyasal iyileşme sağlandı, ancak histolojik iyileşme tespit edilemedi. Optimum tedavi sağlayan bir preparat saptanana kadar pentoksifilin NASH tedavisinde göz önünde bulundurulabilecek bir seçenektir.

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. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986;8:283-98.
3. Raszeja-Wyszomirska J, Lawniczak M, Marlicz W, Miezyńska-Kurtycz J, Milkiewicz P [Non-alcoholic fatty liver disease. *Pol Merkur Lekarski*. 2008 Jun;24(144):56871
4. Brunt EM, Elizabeth M. Nonalcoholic steatohepatit: Definition and pathology. *Seminars In Liver Disease* 2001; 21: 3-16.
5. Shaffer EA. Nonalcoholic steatohepatitis: More than just being fat. *The Canadian Journal of Gastroenterology* 2002; 16(5): 303-307.
6. Harrison SA, Kadaika S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: What we know in the new millenium. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; 97(11): 2714-2724
7. 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.
8. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:27-41
9. Clark JM, Brancati FL, Diehl AME. Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. population. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A-65
10. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jul;28(1):2-12. Epub 2008 Apr 11.
11. Angulo P, Keachh JC, Butts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62
12. Bellentani S, Saccocio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112
13. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-16
14. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987;82:650-4
15. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver disease. *Gastroenterology* 1988;95:1056-62
16. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-8.
17. Grant LM, Lisker-Melman M. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2004 Jul-Sep;3(3):93-9.
18. Yeh MM, Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol*. 2007 Nov;128(5):837-47
19. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-45.
20. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic Fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am*. 2007;91(6):1125-49

21. Day C, Saksena S: Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002; 17: S377–S384
22. Xiong MA, Zhiping LI: Sisheaansegshai Branch Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2006; 7; 7–11.
23. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206-211
24. Farrell, G.C. Is bacterial ash the flash that ignites NASH? *Gut* 2001; 48: 148,149
25. Diehl A.M.: Nonalcoholic Steatohepatitis. *Seminars in Liver Diseases* 1999;19(2):221-229
26. Snover D.C., Nonneoplastic Liver Disease.in:Diagnostic Surgical Pathology. Ed.Sternberg S.S.3rd. edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, Baltimore, New York, London.1999:1515,1543.
27. Harrison SA, Kadaika S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: What we know in the new millenium. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; 97(11): 2714-2724
28. Fletcher LM, Knoh-Gain I, Powell EE, Powell LW, Halliday JW. Markers of chronic alcohol ingestion.I. Patients with nonalcoholic steatohepatitis: an aid to diagnosis. *Hepatology*1991;13:445-459.
29. Storey EI, Anderson GJ, Mack U, Powell LW, Halliday JW. Desialylated transferin as a serologic marker of chronic excessive alcohol ingestion. *Lancet* 1987;2:1292-1294
30. Thaler H. The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*, 1962. 335:180-210
31. Blechacz B. Stremmel W. NASH -- nonalcoholic steatohepatitis *Z Gastroenterol*. 2003 Jan;41(1):77-90
32. 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
33. Oshibuchi M, Nishi F, Sato M, Ohtake H, Okuda K. Frequency of abnormalities detected by abdominal ultrasound among Japanese adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:165-8.
34. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9.
35. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:2226
36. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. *Pathol Ann* 1989;24:275-302
37. Kazuyuki O, Keisuke H, Kan T, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003;97:303-43.
38. Sunil G. Sheth, MD; Fredric D. Gordon, MD; and Sanjiv Chopra, MD. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Ann internmed*. 1997; 126:137-45.
39. Anna Mae Diehl; Nonalcoholic steatohepatitis. *Sem Liver Disease* 1999; 19(2); 221-9.

40. Neuschwander-Tetri BA and Bacon BR; Non alcoholic steatohepatitis. Medical Clinics of North America. 1996;80(5): 1147-65)
41. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (Steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990;12:1106-10).
42. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis. Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. Diabetes Metab 2000;26:98-106.
43. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology 2000;118:1117-23.)
44. Wanless IR, Bargman JM, Oreopoulos DG, et al. Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insulin delivery: a clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity, Mod Pathol 1989; 2: 69-77
45. Dixon TB, Garion DE, Bhatol PS. A view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatoz hepatitis (peply). Gasroenterology 2002;122:841-2.
46. James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A disease of emerging identity and importance. J Hepatol 1998;29:495-501.
47. Knober H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. Q JM 1999; 92: 73-9
48. Fiatarone JR, Coverdale SA, Batery RG, Farrell GC. Nonalcoholic steatohepatitis: Impaired antipyrine metabolism and hypertriglyceridaemia may be clues to its pathogenesis. J Gastroenterol Hepatol 1991;6:585-90.
49. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. Hepatology 2000;32:3-10).
50. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. Gastroenterology 1993;104:286-301.
51. Hocking MP, Davis GL, Franzini DA, Woodward ER. Long-term consequences after jejunoileal bypass for morbid obesity. Dig Dis Sci 1998;43:2493-9.
52. Ferrel GC. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. In: Lewis JH, ed. Drug Induced Liver Disease. 5th ed. Edinburgh: Churchill Living Stone; 1994. p.59-67.
53. Seki K, Minami Y, Nishikawa M, et al. "Nonalcoholic steatohepatitis" induced by massive doses of synthetic estrogen. Gastroenterol Jpn 1983;18:197-203.
54. Pratt DS, Knox TA, Erban J. Tamoxifen-induced steatohepatitis. Ann Intern Med 1995;123:236
55. Babany G, Uzzan F, Larrey D, et al. Alcoholic-like liver lesions induced by nifedipine. J Hepatol 1989;9:252-5.
56. Pessayre D, Bichara M, Degott C, Potet F, Benhamou JP, Feldmann G. Perhexiline maleate-induced cirrhosis. Gastroenterology 1979;76:170-7.
57. Redlich CA, West AB, Fleming L, et al. Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. Gastroenterology 1990;99:748-57.
58. Powell E, Searle J, Mortimer R. Steatohepatitis associated with limb lipodystrophy. Gastroenterology 1989;97:1022-4
59. Partin JS, Partin JC, Schubert WK, McAdams AJ. Liver ultrastructure in abetalipoproteinemia: Evolution of micronodular cirrhosis. Gastroenterology 1974;67:107-18

60. Naschilz JE, Yeshurun D, Zuckerman E, Arad E, Boss JH. Massive hepatic steatosis complicating adult celiac disease: Report of a case and review of the literature. *Am J Gastroenterology* 1987;82:1186-9.
61. Stromeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease: A study of 34 cases. *Am J Clin Pathol* 1980;73:12-24
62. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KC, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL; 14th Edition, *Harrison's Principles of Internal Medicine* (1998); 1718-9
63. 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
64. Marchesini G, Brizi M, Antonia M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5
65. Arun JS, Campbell CS, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92
66. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37: 917–23.
67. Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *J Hepatol* 2006;44: 1196-207.
68. Day C: Pathogenesis of steatohepatitis. *Best practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2002;16(5):663-678.
69. Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, et al. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:430-4.
70. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92
71. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-33.
72. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, Gonzalez FJ, Robertson GR. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000;105:1067-75.
73. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9
74. Pesayre, D., Berson, A., Fromenty, B., Mansouri, A. Mitochondria in steatohepatitis. *Seminars in Liver Dis* 2001; 21(1):57-69
75. Creutzfeldt W, Frerichs H, Sickinger K. Liver diseases and diabetes mellitus. *Prog Liver Dis* 1970;3:371-407
76. Sambasiva, M. ve Janardan, K. Peroxisomal β -oxidation and steatohepatitis. *Seminars in Liver Dis* 2001; 21(1): 43- 55
77. Boncovsky HI, Jawaid Q, Tortorelli K., et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:421-9.

78. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999;30:847-50
79. Fan, C.Y., Pan, J., Usuda, N., ve ark. Steatohepatitis, spontaneous peroxisomal proliferation and liver tumors in mice lacking peroxisomal fatty acyl co-A oxidase. Implications for peroxisomal proliferator activated receptor alpha natural ligand metabolism. *J Biol Chem* 1998; 273: 15639-15645
80. Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat, nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996;111:1645-53
81. Baeurle, P.A. ve Henkel, T. Function and activation of NFkB in the immun system. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 141 179
82. Carmelo, G.M., Perez, M.E., Iacona, O., ve ark. Characterisation of pathogenetic and prognostic factors of Nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *JHepatology* 2000; 33: 716-724
83. Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: Potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1200-4
84. McCullough A, Bugianesi E, Marchesini G, Kalhan SC. Gender dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1998;115:947-53.
85. Shimiza H, Kakizaki S, Tsuchiya T, et al. An increase of circulating leptin in patients with liver cirrhosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1234-8
86. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3584-9.
87. Green, D.R.ve Reed, J.C. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281:1309-1312 Nükleer DNA
88. McGarry, J.D. ve Foster, D.W. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and keton body formation. *Annu Rev Biochem* 1980; 49:395-420. Mitokondride yağ asitleri oksidasyona
89. Pesayre, D. Mitochondrial dysfunction in hepatic steatosis. *Falk Symposium 121 "Steatohepatitis"* 2000 s-35
90. Sohal, R.S. Weindruch, R. Oxidative stress, caloric restriction and aging. *Science* 1994; 273: 59-63
91. Maher, J. The cyp2E1 knockout delivers another punch: first ASH, now NASH. *Hepatology* 2001; Jan: 311-312
92. Carl M Oneta, Jean-François Dujour. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenetic considerations. *Swiss med WKLY* 2002;132: 493-505.
93. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9.
94. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RTL. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000;173:476-9
95. Ludwig J, Mc Gill DB, Lindor KD, et al. Metabolic Liver Diseases: Review: Nonalcoholic steatohepatitis: *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (1997) 12; 398-403
96. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9

97. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9
98. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, de Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996;41:172-9
99. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA. Et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114: 311-8.
100. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155-63.
101. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
102. 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.
103. 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
104. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):745-50.
105. Joseph AE, Savarymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26-31.
106. Ferenci P. Diagnosis of NAFLD. Clinician's point of view: Is liver biopsy and rebiopsy necessary? Role of imaging in the diagnosis. Non alcoholic fatty liver disease: From innocent bystander to progressive fibrosis and cirrhosis. Annual meeting for the EASL 2003;36-40.
107. Debaere C, Rigauts H, Laukens P. Transient focal fatty liver infiltration mimicking liver metastasis. *J Belg Radiol* 1998;81:174-5.
108. Clouston AD, Powell EE. Nonalcoholic fatty liver disease: Is all the fat bad? *Intern Med J* 2004;34:187-91
109. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:92-100.
110. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-31.
111. Sherlock S, Dooley J. Nutritional and metabolic liver diseases. In: Sherlock S, Dooley J, eds. *Diseases of liver and biliary system.* London: Blackwell Publishing, 2002;423-52
112. McKenzie R, Fried MW, Sallie R et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine, an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1995;333:1099.
113. Brunt ME. Pathologist's point of view: Grading and staging the histologic lesions of nonalcoholic steatohepatitis. Non alcoholic fatty liver disease: From innocent bystander to progressive fibrosis and cirrhosis. Annual meeting for the EASL 2003;45-55.
114. Teli MR, James OF, Burt AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9

115. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
116. Brolin RE, Bradley LJ, Taliwal RV. Unsuspected cirrhosis discovered during obesity operations. *Ach Surg* 1998;133:84-8.
117. Desmet V.J, Rosai J.: Nonneoplastic Diseases of Liver.in: Rosai and Ackermans" Surgical Pathology.Ed.Rosai Juan.Vol one. Mosby, Edinburg, London, New york, Oxford,Philadelphia, 2004:942. 260-261
118. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastr* 2003;98:2042-7.
119. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-64
120. Charlton M, Kasparova P, Weston S, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:608-614
121. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-9.
122. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-32.
123. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990;99:1408-13.
124. Rozental P, Biava C, Spencer H, Zimmerman HJ. Liver morphology and function tests in obesity and during total starvation. *Am J Dig Dis* 1967;12:198-208.
125. Ueno T, Suagawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27:103-7.
126. Capron JP, Delamarre J, Dupas JL, Braillon A, Degott C, Quenum C. Fasting in obesity another cause of liver injury with alcoholic hyaline? *Dig Dis Sci* 1982;27:265-8.
127. Roberts EA. Steatohepatitis in children. *Best Pract Clin Gastroenterol* 2002;16:749-65.
128. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-7.
129. Tetri-Neuschwander BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- γ ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17.
130. N. Oruç, D. Dereli, Y. Batur, ve ark. Beneficial effects of insülin sensitizing agents on fatty liver disease; Preliminary Results. *J Hepatology* Vol.38 (suppl.2) p198, 2003.
131. Heiner Wedemeyer, MD, Michael P. Manns, MD. Fatty liver disease-It's more alcohol and obesity. 38th Annual Meeting of the European Association for the study of the liver, july 3-6, 2003, Geneva, Switzerland.

132. Coyle WJ, Delangy N, Yoshihashi A, et al. Metformin treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 1999;116:1198.
133. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000;6:998-1003.
134. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384
135. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-7
136. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713-18. .
137. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, et al. Probuco in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open-labeled study. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36: 266-8.
138. Gung G, Viola L, Thome M, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997. p.326-87. 59. Facchini FS, Hua NW.
139. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004;39:770-8
140. Facchini FS, Hua NW, Stooch SH. Effect of iron depletion in carbohydrate intolerant patients with clinical evidence of non-alcoholic fatty liver disease *Gastroenterology* 2002;122:931-9
141. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000;136:734
142. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *AM J Gastroenterol* 2003; 98: 2485-90.
143. Brent A. Neuschwander- Tetri and Stephen H. Caldwell. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
144. Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betaine for patients with nonalcoholic steatohepatitis: a promising new agent. *Gastroenterology* 2000; 118: A973.
145. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Stakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-48
146. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin-10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: A pilot trial of interferon nonresponders *Gastroenterology* 2000;118:655-60
147. Fargion S, Mattioli M, Francanzani AL, et al. Hyperferritinemia iron overload and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2448-55.
148. Nitecki J, Jackson FW, Alton M, et al. Effect of phlebotomy on non-alcoholic steatohepatitis *Gastroenterology* 2000;188:A147
149. Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, et al. Venesection therapy of insulin resistance associated hepatic iron overload. *J Hepatol* 2001;35:344-9

150. Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, Yoshida S, Enzan H. Bezafibrate for tamoxifen induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999;353:1802
151. Santomauro AT, Boden G, Silva ME, Rocha DM, Santos RF, Ursich MJ, et al. Overnight lowering of free fatty acids with acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1999;48: 1836–41.
152. Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Sipila H, Oksanen A, Viljanen T, et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51: 3479–85.
153. Gulbahar O, Karasu ZA, Erson G, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000;118:A1444.
154. Palombo JD, Schnure F, Bistrian BR, Bucharan LM, Blackburn GL. Improvement of liver function tests by administration of L-carnitine to a carnitine deficient patient receiving home parenteral nutrition: A case report. *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:88-92.
155. Bowyer BA, Fleming CR, Haymond MW, Miles JM. Lcarnitine:Effect of intravenous administration on fuel homeostasis in normal subjects and homeparenteral nutrition patients with low plasma carnitine concentrations. *Am J Clin Nutr* 1989;49:618-23.
156. Molloy RM, Komorowski R, Varma RR. Recurrent non-alcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation. *J Liver Transpl Surg* 1997;3: 177–8.
157. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM, IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosin kinase activity in TNF alfa and obesity induced insulin resistance. *Science* 1996;371:665-668
158. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, Hernandez-Guerna M, Mayorga M, Dominguez-Diez A, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alfa and TNF receptors, p55 and p75 in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hematology* 2001;34:1158-1163
159. Valenti L, Frazanconi AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Taioli E, Fiorelli G, Fargion S. Tumor necrosis factor alfa promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:274-280
160. Koçdor MA. Pentoxifyllinin intestinal obstruksiyonda bakteriyel translokasyona etkisi, Uzmanlık Tezi, İzmir, 1995.
161. Samlaska CP, Winfield AE. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30 (4): 603-621
162. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, 3. Baskı Hacettepe Yayınları 1985; 2: 1079-2, 1382-3
163. Arnold M, Rasinger GA, Turk R. Changes in the Clinical Picture of Sudden Hearing Loss and its Therapy Over the Last 20 Years. *Laryngol Rhinol Otol* 1983; 62: 402-404
164. Gananca MM, Albernaz PLM, Caovilla MM. Controlled Clinical Trial of Pentoxifylline Versus Cinnarizine in the Treatment of Labyrinthine Disorders. *Pharmatherapeutica* 1988; 5: 170-178
165. Hawkins ES, Ribeiro HA. Pentoxifylline Review. *J. Am. Pediatr. Med. Assoc.* 1987; 77: 645-647
166. Schroer RH. Antithrombotic Potential of Pentoxifylline A hemorheologically Active Drug, *Angiology*, June, 1985: 387-398
167. Lamm K, Arnold W. The effect of Blood Flow Promoting Drugs on Cochlear Blood Flow, Perilymphatic PO and Auditory Function in the Normal and Noise –Damaged hypoxic and ischemic Guinea Pig Inner Ear. *Hearing Research* 2000; 144: 199-219

168. Windmeier C, Gressner AM. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. *Gen Pharmac* 1997;29:181-196.
169. Sztrymf B. , Rabiller A. , Nunes H., Savale L. , Lebrec, Le Pape, V. de Montpreville, Mazmanian, Humbert and Hervé Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats *Eur Respir J.* May; 23 (5) :752-8, 2004.
170. Person JR. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia may respond to pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:117-8.
171. Sneed RA, Buchveitz JP, Jean PA, Ganey PE. Pentoxifylline attenuates bacterial lipopolysaccharide-induced enhancement of aliyi alcohol hepatotoxicity. *Toxicol Sci.* 2000; Jul; 56 (1): 203-210
172. Desco MC, Asensi M, Marquez R, et al: Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes.* 51(4):1118–24, 2002.
173. (Falanga V, Fujitani RM, Diaz C, et al. Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: Efficacy in a randomized, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen* 1999;7:208-13)
174. (Falanga V, Fujitani RM, Diaz C, et al. Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: Efficacy in a randomized, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen* 1999;7:208-13)
175. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: Implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2557-62)
176. McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes and visceral obesity. Down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses.* 1999;52:465-77
177. Zabel P, Schade FU, Schlaak M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. *Immunobiology* 1993;187:447-63
178. Rieckmann P, Weber F, Gunther A, et al. Pentoxifylline, a phosphodiesterase inhibitor, induces immune deviation in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1996;64:193-200
179. Vial P, Riquelme A, Pizarro M, Solís N, Madariaga JA, Aguayo G, Duarte I, Soza A, Accatino L, Arrese M. *Ann Hepatol.* 2006 Jan-Mar;5(1):25-9. Pentoxifylline does not prevent neither liver damage nor early profibrogenic events in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis.
180. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001;92(6 suppl):1684-8
181. Moss RB, Mercandetti A, Vojdani A. TNF-alpha and chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 1999;19:314-6
182. Dreisbach AW, Hendrickson T, Beezhold D, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha in postdialysis fatigue. *Int J Artif Organs* 1998;21:83-6
183. Cicoira M, Bolger AP, Doehner W, et al. High tumour necrosis factor-alpha levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients. *Cytokine* 2001;15:80-6)
184. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987;34:50-97).
185. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, et al. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 1999;27:807-14

- 186.Sliwa K, Woodiwiss A, Candy G, et al.Effects of pentoxifylline on cytokine profiles and left ventricular performance in patients with decompensated congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy.Am J Cardiol 2002;90:1118-22
- 187.Sanjay K. Satapaty, Sanjay Garg, Ranject Chauhan, Puja Sakhuja, Vecna Malhotra, Barjesh C. Sharma and Shiv K. Sarin. Benefical Effects of Tumor Necrosis Factor alfa İnhibition by Pentoxifylline on Clinical, biochemical and Metabolic Parameters of Patients with Nonalcoholic steatohepatitis. American Journal of Gastroenterology 2004
- 188.Leon A. Adams, F.R.A.C.P, Claudia O. Zein, M.D, Paul Angulo, M.D, and Keith . Lindor, M.D. American Journal of Gastroenterology, 2004
189. Satapathy SK, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, Sarin SKJ Gastroenterol Hepatol. 2007 May;22(5):613-4. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis
- 190.Georgescu EF, Georgescu M.Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike?Results of a preliminary study. J Gastroint. Liver Dis. 2007Mar;16(1):39-46