

Hepatosteatoz

(Yağlı Karaciğer Hastalığı)

Hepatosteatosi (Fatty Liver Disease)

Doç. Dr. Dilek TOPRAK

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul

Özet

Yağlı Karaciğer (hepatosteatoz) karaciğerin kendi ağırlığının en az %5 fazlası kadar yağ içermesi anlamına gelir. Bu durum klinik olarak karşımıza alkole bağlı olan ve daha sıklıkla karşılaştığımız alkole bağlı olmayan hepatosteatoz olmak üzere iki şekilde çıkabilir. Nonalkolik karaciğer yağlanması tüm yaş grupları ve etnik gruplarda görülebilir. Genel popülasyonda görülme sıklığı ise %14-30 civarındadır. Temel olarak insülin direncinin eşlik ettiği her durum nonalkolik hepatosteatoz için risk faktörüdür. Karaciğer yağlanması, erkeklerde kadınlardan daha fazladır ve görülme sıklığının vücut ağırlığından bağımsız bel/kalça oranı ile ilgili olduğunu bildirilmiştir.

Hepatosteatozda çoğu vakalar asemptomatiktir. Halsizlik, çabuk yorulma, karın sağ üst kadranda bir ağrı ve dolgunluk hissi olabilir. Rutin muayene sırasında hepatomegali, laboratuvar olarak da ALT-AST'de hafif yükselme (1-4 katı) bulunabilir. Ultrasonografi ucuz, noninvaziv ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle hepatosteatoz tanısında en sık kullanılan yöntem-

Abstract

Fatty Liver (hepatosteatosi) means to contain fat at least 5% more of its own weight of the liver. This condition clinically may encounter in two ways: alcohol-induced fatty liver and more frequently as non-alcoholic fatty liver. Nonalcoholic fatty liver disease can be seen in all age groups and ethnic groups. In general population, the prevalence is around 14-30%. Basically, every case accompanied by insulin resistance is a risk factor for nonalcoholic hepatosteatosi. Fatty liver is more prevalent in men than women and it is reported that independent of body weight, it is related with the waist / hip ratio.

In hepatosteatosi most cases are asymptomatic. Weakness, fatigue, pain in right upper quadrant of the abdomen and a feeling of fullness can accompany. Hepatomegaly during a routine physical examination and a mild increase in ALT-AST (1-4 times) can be found. As Ultrasonography is inexpensive, noninvasive and easily accessible, it is the most frequently used method in the diagnosis of hepatosteatosi. Liver

dir. Karaciğer biyopsisi tanıda altın standart olup aynı zamanda hepatosteatoz etyolojisi ve derecelendirmesinde de en güvenilir tanı yöntemi olmasına rağmen ancak seçilmiş hastalara uygulanmaktadır. Steatozis ile steatohepatit ayrımı en doğru olarak biopsi ile yapılır.

Karaciğer yağlanması Hepatit C enfeksiyonu, metabolik bozukluklar, bazı ilaçlar ve beslenme bozuklukları gibi sekonder sebepler de olabileceğinden etyoloji ve ayırıcı tanıda göz ardı edilmemelidir.

Öncelikle etyoloji belirlenmeli daha sonra sebebe yönelik tedavi uygulanmalıdır. Tedavide diyabet, hiperlipidemi gibi eşlik eden metabolik hastalıklar dikkate alınmalı, egzersiz, kilo verme ve farmakoterapi yöntemleri düşünülmelidir. Antioksidanlar gibi karaciğer koruyucu ajanlar dikkate alınmalıdır.

Tüm nonalkolik hepatosteatoz vakalarının ancak %5'inde ortalama 7 yılda siroz gelişir ve %1.7'sinin ölümlü sonuçlandığı bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hepatosteatoz, yağlı karaciğer, nonalkolik, steatohepatit.

biopsy is the gold standard for diagnosis, also despite being applied in selected patients it is the most reliable diagnostic method for hepatosteatoz for evaluating etiology and grading. The accurate differential diagnosis of steatozis and steatohepatitis can only be done with biopsy.

In hepatosteatoz, secondary reasons such as Hepatitis C infection, metabolic disorders, some certain medications and eating disorders should not be overlooked in the differential diagnosis and the etiology.

First of all etiology must be identified then the treatment should be determined later regarding the etiologic factor. Associated metabolic diseases such as diabetes, hyperlipidemia should be regarded; exercise, weight loss and pharmacotherapy methods should be considered. Liver protective agents such as antioxidants must be taken into account for treatment.

Among all nonalcoholic hepatosteatoz cases 5% of them develop cirrhosis in an average of 7 years and 1.7% have been reported to result in death.

Key words: Hepatosteatoz, fatty liver disease; non-alcoholic, steatohepatitis.

Karaciğer yağlanması uzun yıllar değişik nedenlerle yapılan karaciğer biyopsilerinin sıklıkla karşılaşılan bir bulgusu olarak görülmüş, ancak alkol ve bazı ilaç toksisiteleri dışında doğrudan bir hastalık bulgusu olarak değerlendirilmemiştir. 1980 yılında Ludwig ve arkadaşlarının alkolik hepatit bulgularına benzemesine rağmen alkol kullanmayan kişilerde görülen bir karaciğer hastalığını tanımlayıp buna "Nonalkolik steatohepatit" ismini vermesi karaciğer yağlanması konusuna yeni bir yaklaşımın başlangıcını oluşturmuştur.

Yağlı Karaciğer (hepatosteatoz) karaciğerin kendi ağırlığının en az %5 fazlası kadar yağ içermesi anlamına gelir.¹

Karaciğer yağlanması ile ilgili kullanılan bazı terimler bazen karışıklığa sebep olabilmektedir. Bu farklı terimleri şu şekilde açıklayabiliriz:

Karaciğer yağlanması (Hepatosteatoz-HS) :Sebebi ne olursa olsun karaciğerde yağlanmanın saptandığı bütün klinik tablolar.

Alkolik Karaciğer yağlanması (Alkolik Hepatosteatoz- AHS): Alkol nedeniyle oluşan karaciğer yağlanması

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH-NAFLD): Alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanması. Bu durum steatozdan inflamasyon ve hepatosit nekrozu, siroz ile karakterize steatohepatite kadar değişen geniş spektrumlu bir klinik tablonun tümüne verilen addır.² Bu tanımın alt grupları:

- Nonalkolik Hepatosteatoz (NAHS-Nonalkolik karaciğer yağlanması): Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.

Nonalkolik steatohepatit (NASH): Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis gibi bulguların görüldüğü hastalıktır.³

Genel olarak "steatoz" un yağlanma; "Steatohepatit" in ise karaciğerde yağ birikiminin yol açtığı iltihaplanma anlamına geldiği hatırd tutulmalıdır.

Yağlı karaciğer aşırı alkol tüketimi, Hepatit C enfeksiyonu, metabolik hastalıklar gibi pek çok hastalığın bir sonucu olarak karşımıza çıkabilir.^{1,4} Ayrıca diabetes mellitus, serum trigliserid düzeyi yüksekliği ve obezite

gibi bazı durumlar da karaciğer yağlanması için predispozan faktörlerdir.^{1,5}

Alkole bağlı hepatosteatoz kadınlar için >20cc/gün erkekler için >30cc/gün etanol kullanımı ile ortaya çıkan histopatolojik tablodur. Bir standart içkinin 14 gr alkol içerdiği düşünülürse bu durum kadınlar için 1.5 erkekler için 2 standart içki/gün'e denk gelmektedir.²

Alkol kullanımı olmayan (20 gr/gün altında) kişilerde karaciğer histolojisinin yoğun alkol alanlarınkine benzer şekilde olması şeklinde ifade edilen ve daha sıklıkla karşılaştığımız nonalkolik karaciğer yağlanması tüm yaş grupları ve etnik gruplarda görülebilir. Alkole bağlı karaciğer hastalığında gözlenen morfolojik özelliklerle karakterize, klinikopatolojik bir durumu tarif eder.

Yapılan bir çalışmada VKİ 30kg/m² veya daha yukarı olanları 2/3'ü ve VKİ 39 kg/m²'den fazla olanların %90'dan fazlasında steatoz olduğu bulunmuştur.^{2,6}

ABD'de NAHS prevalansı %10-23 arasındadır. Ancak 2287 kişi ile yapılan alkol kullananların da dahil edildiği populasyon tabanlı bir çalışmada nükleer manyetik spektroskopisi ile %31 bireyde steatoz tespit edilmiştir ve bu durumun alkol kullanan ve kullanmayanlar arasında farklı olmadığı belirlenmiştir.^{2,7,8}

Alkolik HS insidansı net olarak bilinmese de 1604 alkol kullanan hasta ile yapılan bir kohort çalışmada karaciğer biopsisi sonucuna göre prevalansı yaklaşık %20 olarak bulmuşlardır.⁹ Alkolik HS genellikle asemptomatik olduğu ve tanı konmadığı için gerçek prevalansı bilinmemektedir. Alkol kullanım oranına göre her yörede tahmini alkolik hepatosteatoz prevalansı belirlenebilir. Tüm alkol kullananların %10-35 kadarında kalıcı alkolik hepatit gelişebilmektedir.¹⁰

Sonuç olarak hepatosteatoz sıklığını şu şekilde verebiliriz.¹¹

- Toplumdaki genel prevalans → %6-40

- USG ya da BT ile yapılan tarama çalışmalarında prevalans → %16-23,

- Kaza sonucu ölenlerin postmortem karaciğer biyopsilerinde steatoza rastlama sıklığı → %20

- NASH sıklığı → %32

- Tip 2 diyabet ve obezitesi olup transaminazları yüksek hastalarda prevalans → %18-36

Ülkemizde yapılan METSAR araştırmasında Metabolik Sendromluların %70-80'inde NAHS görülmüş.¹²

Tablo 1: Karaciğer yağlanması için risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none"> • Obezite • Abdominal Obezite • Tip 2 DM • Hiperlipidemi • Metabolik Sendrom • Sedanter Yaşam • TPN • Açlık • Gastroplastisi • Geniş ince barsak rezek. • Jejunioleal bypass • İlaçlar • Barsak divertikülü • Aşırı bakteri çoğalması • Kadın cinsiyet
--

Hastalığın bu iki farklı tipinde hastalığa zemin hazırlayan metabolik bozukluklar çok benzerdir. Bu metabolik bozukluklar daha Ludwig ve arkadaşlarının hastalığı tanımladığı ilk günlerden itibaren bilinmektedir. Ludwig ve arkadaşlarınca yapılan tanımlamada da bu hastalığın sıklıkla orta yaşlılarda ve kadınlarda görüldüğü, hastaların çoğunun obez olduğu veya insülin direnci bulunduğu bildirilmiştir.

Karaciğer yağlanmasının, erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğunu ve bunun vücut ağırlığından ve total vücut yağından bağımsız bel/kalça oranı yani yağ hücrelerinin abdominal dağılımı ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Temel olarak insülin direncinin eşlik ettiği her durum nonalkolik hepatosteatoz için risk faktörüdür. Bu nedenle başta DM Tip 2 olmak üzere, obesite, artmış bel/kalça oranı, metabolik sendrom, sedanter yaşam ve ileri yaş başlıca risk faktörleri arasında sayılır (Tablo 1).^{13,14}

Patogenez

Hepatosteatozda mitokondrial disfonksiyon sonucu yağ asitlerinin hepatik oksidasyonunda azalma mikrovaziküler steatoza neden olur. Bir diğer mekanizma ise yağ alımı ve sekresyonu arasındaki dengesizlikle ilişkilidir ki bu mekanizmada insülin/glukagon oranı çok yüksektir, bu da makrovaziküler steatoza neden olur. Hepatosteatoz diyabetli hastalar arasında sık (%50) olarak görülmektedir. Tip 2 diyabetiklerin çoğunun

aynı zamanda obez olması sebebiyle, obez kişilerde yüksek serum leptin seviyelerinin ve adipositokinlerin oksidatif stres ve endotoksineminin hepatoselüler inflamasyon ve fibroza yol açarak hepatik steatoza katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Hepatosteatozda transaminaz yüksekliği de eşlik ediyorsa hastalık steatohepatit olarak adlandırılır. Steatohepatitte sık rastlanan laboratuvar bulgusu, normalin 2-5 kat üzerine çıkabilen ALT, AST yüksekliğidir. Alkalin fosfataz ise %50 olguda normalden yüksektir. Ancak enzim düzeylerinin karaciğer histolojisi ile korelasyon göstermediği belirlenmiştir.

Bu gözlemlerden hareketle karaciğer yağlanmasının temelinde insülin direncinin bulunduğu kuramı ortaya atılmış, bu kuram sonradan yapılan klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri ile de doğrulanmıştır. İleri sürülen “two hits hipotezi”ne göre birinci darbeden sorumlu etken insülin direncidir ve bu faktör ile karşılaşan karaciğerde yağlanma süreci başlamakta hasta başka bir ek faktörle karşılaşmadıkça bu süreç yağlanma olarak devam etmektedir. Yağlanma ile duyarlı hale gelmiş olan karaciğer ikinci darbe ile karşılaşır ise iltihabi infiltrasyon ve fibrozis süreci başlamaktadır.³ Bu nedenle two hits hipotezi göz önüne alındığında, insülin direncinin mevcut olan hastalarda yağlanmanın daha ağır düzeyde olması beklenen bir sonuçtur. Karaciğerde yağlanmaya neden olan faktörler etyolojilerine göre Tablo 2’de gösterilmiştir.^{13,15}

Klinik

Karaciğer yağlanması klinik olarak karşımıza alkole bağlı olan ve alkole bağlı olmayan hepatosteatoz olmak üzere iki şekilde çıkabilir. Ayrıca bu klinik tablonun oluşma hızına göre “akut karaciğer yağlanması” veya “kronik karaciğer hastalığı” şeklinde de karşımıza çıkabilir. Akut ve kronik karaciğer yağlanması nedenleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Karaciğer yağlanmasının spesifik bir klinik bulgusu yoktur ve çoğu kez asemptomatik seyreder. Genellikle hepatomegali dışında bir muayene bulgusu saptanamaz. Çoğu hastada karın sağ üst kadranda bir ağrı ve dolgunluk hissi, halsizlik, çabuk yorulma bulunabilir. Rutin fizik muayene sırasında hepatomegali veya serum aminotransferaz veya alkalin fosfataz düzeyle-

Tablo 2: Nonalkolik Hepatosteatoz Nedenleri:^{13,15}

Primer	İlaça Bağlı
• Obezite	• Glucokortikoidler
• Glukoz intoleransı	• Östrojenler
• Hipertrigliseridemi	• Tamoxifen
• HDL düşüklüğü	• Amiodarone
• Hipertansiyon	• Methotrexate
	• Diltiazem
Metabolik	• Zidovudine
• Lipodistrofi	• Valproate
• Hipopituitarizm	• Aspirin
• Disbetalipoproteinemi	• Tetrasiklin
• Weber-Christian hastalığı	• Kokain
	Nutrisyonel
Toksinler	• Protein-kalori malnutrisyonu
• Amanita phalloides mantarı	• Hızlı kilo kaybı
• Fosfor zehirlenmesi	• Gastrointestinal bypass cer-
• Petrokimyasallar	rahisi
• Bacillus cereus toksini	• Total parental beslenme
• Organik çözücüler	
Enfeksiyonlar	
• HIV	
• HCV	
• Bakteri çoğalmasıyla giden ince barsak divertikülozisi	

rinde hafif yükseklik ile tanı konur. ALT-AST'de hafif yükselme (1-4 katı) bulunabilir. Yağlı karaciğerde AST/ALT oranının % 65-90 olguda <1 olduğu bildirilmektedir. Ancak bazı hastalarda fibrozis ve siroza sebep olacak kadar nekroinflamasyon yoğun olabilir. Bu durumda klinik tablo daha ağırdır.¹

Nonalkolik karaciğer yağlanmasında hepatomegali görülme oranı yaklaşık %50'dir. Hastada siroz gelişmişse, diğer kaynaklı siroz bulgularıyla aynı belirti ve bulgular vardır.^{2,15}

Nonalkolik steatohepatitli hastaların %30'unda siroz gelişebileceği bunların içinden pek çok vaka da karaciğer nakil ihtiyacına kadar gidebilen dekompanse karaciğer hastalığı gelişebileceği bilinmektedir.¹⁶

NAHS'da total bilirubin normal, albumin normal, AST/ALT genellikle <1:1'dir. Alkolik karaciğer yağlanmasında ise γ -glutamilttransferase genellikle normalin 2 katı iken, transaminaz düzeyleri genellikle < 300 U/L ve AST/ALT \geq 1:1 olarak bulunur.

Tablo 3: Akut ve kronik karaciğer yağlanması nedenleri³

Akut yağlanma	Kronik yağlı karaciğer
• Gebeliğin akut karaciğer yağlanması	• Alkol
• Reye sendromu	• Obezite
• İlaç ve toksinler	• Diyabet
• Karbon tetraklorür	• Hiperlipidemi
• Fosfor bileşikleri	• Jejunoleal by-pass
• Tetrasiklin	• Protein kalori malnutrisyonu
• Valproic asit	• Total parantral beslenme
• Amiodarone	• Kronik hepatit C
• Kortikosteroidler	• Wilson hastalığı
	• İnflamatuvar barsak hastalıkları
	• AIDS

Ultrasonografi ucuz, noninvaziv ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle hepatosteatoz tanısında en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen minial hepatosteatoz varlığında ve obezlerde sensitivitesi %30'un altına düşmektedir. Ultrasonografi %82-89 sensitivite ve %93 spesifite ile en sık tercih edilen yöntemdir.^{17,18} Ultrasonografi ile aynı zamanda derecelendirilme (Grade I-II-III) de yapılmaktadır. Ancak bu derecelendirmenin kanıtlanmış klinik bir anlamı olmasa da hastalığın takibi için pratikte sıklıkla kullanılmaktadır.

Bilgisayarlı Tomografi ve manyetik rezonans kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir. BT USG'ye göre daha pahalı olup USG'den daha sensitif değildir. Ancak BT'nin üstünlüğü kitle vs gibi diğer karaciğer patolojilerini daha güvenilir olarak ayırt etmesidir. Bilgisayarlı tomografide doğrudan karaciğer dansitesinin ölçümü veya kontrastlı çalışmalarda karaciğer dalak dansite farkı ölçütü olarak alınarak karaciğer yağlanmasının tanısı yapılabilir.³

Karaciğerde biriken yağ miktarı az olduğunda bilgisayarlı tomografi ve MR'ın tanı değeri daha fazla olabilir. MR da dahil olmak üzere hiçbir görüntüleme yöntemi steatoz ile steatohepatiti ayırt edemez.²

Karaciğer biyopsisi

NAHS'de etkin bir tedavi olmaması ve biopsi riskleri nedeniyle yapılabilmemesi tartışmalı bir konudur. Biopsi sonrası %30 hastada geçici ağrı, %3 hastada da ciddi ağrı görülmesine rağmen genel olarak güvenli bir yöntem olduğu söylenebilir. Ölüm riski %0.03'dür. Steatohepatit tanısı ve prognozun belirlenmesinde en

Tablo 4: Tedavi seçenekleri:

DİYET +EGZERSİZ
KİLO VERDİRİCİ İLAÇLAR
• Orlistat
İNSÜLİN DİRENCİNİ AZALTAN İLAÇLAR
• Metformin,
• Pioglitazon
• Troglitazone
DİSLİPIDEMİ İÇİN KULLANILAN İLAÇLAR
• Gemfibrozil,
• Klofibrat
• Atorvastatin
• Pravastatin
BETAİNE
DCA (URSODEOKSİKOLİK ASİT)
LECİTHİN
OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ
N ASETİLSİTEİN
PROBİYOTİKLER

güvenilir yöntem biopsi olmasına rağmen biopsi yapılması ve zamanı için karar verme sürecine mutlaka hasta dahil edilmelidir.^{2,16,19}

Daha ileri karaciğer hastalığı olma riski taşıyanlara biyopsi önerilmelidir. Bunlar:

- Diabetes Mellitus
- Morbid obezite (VKİ > 39 kg/ m²)
- İleri yaş
- AST/ALT oranının 1'den büyük olması
- Yaşam tarzı değişikliklerine rağmen karaciğer enzimleri yüksek kalanlar

Karaciğer biyopsisi hepatosteatoz tanısında altın standart olup aynı zamanda hepatosteatoz etyolojisi ve derecelendirmesinde de en güvenilir tanı yöntemi olmasına rağmen ancak seçilmiş hastalara uygulanmaktadır. Basit yağlanma ile steatohepatit ayrımı en doğru olarak biopsi ile yapılır.

Karaciğer yağlanmasında Hepatit C enfeksiyonu, metabolik bozukluklar, bazı ilaçlar ve beslenme bozuklukları gibi sekonder sebepler de olabileceğinden etyoloji ve ayırıcı tanıda göz ardı edilmemelidir.

Tedavi

NAHS tedavisinde asıl olan steatozun tek başına tedavisi değil, hastada oluşabilecek aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır. Ayrıca NAHS'nin siroza dönüşme ihtimali göz önüne alınırsa yüksek riskli hastaların tedavisi daha da önem taşımaktadır.

Tedavi seçilirken öncelikle etyoloji belirlenmeli daha sonra sebebe yönelik tedavi uygulanmalıdır. Tedavide diyabet, hiperlipidemi gibi eşlik eden metabolik hastalıklar dikkate alınmalı, egzersiz, kilo verme ve farmakoterapi yöntemleri düşünülmelidir. Antioksidanlar gibi karaciğer koruyucu ajanlar dikkate alınmalıdır. Egzersiz ve kilo kaybının insülin direncini azalttığı unutulmamalı özellikle obez hastalara mutlaka önerilmelidir.

Ancak çok hızlı kilo vermenin de NAHS'yi daha da kötüleştireceği unutulmamalıdır.¹⁶ İnsülin direncini azaltan ilaçlar ve antidiyabetikler, antioksidanlar, hepatoprotektif ve antifibrotiklerin yanı sıra N asetil sistein, pentoksifilin, TNF-alfa antagonistleri gibi ilaçlar tedavi seçenekleri arasındadır.

Nonalkolik HS olan obez hastalar için öncelikli tedavi kilo vermektir. İnsülin resistansını, hiperlipidemi ve obeziteyi tedavi etmek için kullanılan ilaçların transaminaz düzeylerini, steatoz ve histolojik bulguları düzelttiği gösterilmişse de sadece hepatosteatoz tedavisi amaçlı bu gibi ilaçların kullanımı önerilmemektedir. Çocuklar da dahil her hastada tedavi egzersiz, diyet ve kilo kontrolü ile başlar. Verilecek ilaç tedavisi altta yatan hastalık göz önüne alınarak tercih edilmelidir.²⁰⁻²³ Ne ülkemizde ne de dünyada doğrudan bu hastalık için ruhsatlandırılmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Diyabeti olmasa da insülin direncini azaltmak amacıyla verilen metforminin karaciğer enzimlerinde düşüşe sebep olduğu ve steatozda gerileme sağladığı, bu amaçla kullanılabileceğini gösteren yayınlar vardır.²⁴

Transaminaz düzeyleri yüksek olan NAHS'li hastalarda dislipidemi tedavisi amacıyla ALT-AST düzeyleri sıkı takibiyle, statin verilmesinin sakıncası yoktur.²⁵

Bunun dışında orlistat gibi kilo vermeye yardımcı ilaçlar, insülin resistansını azaltıcı ilaçlar (metformin, pioglitazon), dislipidemi için kullanılan gemfibrozil, atorvastatin ve Pravastatin kullanılabilecek ilaçlar arasında yer almaktadır (Tablo 4). E ve C vitaminleri,

N-acetylcysteine, betaine gibi antioksidanların etkinlikleri henüz kesin olarak kanıtlanamamıştır. Tedavide öncelikli tedavi risk faktörlerini azaltma, diyet ve egzersiz ise de destek olarak kullanılabileceğini gösteren yayınlar bulunmaktadır, rutin tedavide önerilmemektedir.²⁶⁻²⁸

Dislipidemi tedavisi için kullanılan **gemfibrozil**, atorvastatin ve pravastatinin serum AST, ALT'de düzeylerinde düşme ve steatozda gerilemeye destek oldukları izlenmiş ancak biyokimyasal düzelmelerin mortalite ve morbiditeye olumlu etkisi olduğu gösterilememiştir.^{29,30}

Hepatosteatoz tedavisinde adı geçen Ursodeoxycholic acid'in enzim seviyelerine ve steatoza plasebodan fazla etkili olduğu gösterilememiştir.³¹

Methionin'in metabolik siklusunun bir komponenti olan ve bir besin desteği olan Betaine,

S-adenosylmethionine düzeylerini yükseltir, bu durum da steatozda gerilemeye neden olur.³²

Prognoz

NAHS prognozu karaciğerdeki hasara bağlıdır. Steatozun kendisi genellikle iyi huylu olup siroz nadirdir. Yapılan popülasyon tabanlı çalışmalarda HS olan hastaların mortalite riski normal popülasyona göre 1.34 kat daha fazla bulunmasına rağmen referans merkezlerde bu durum henüz netlik kazanmamıştır.^{2,33}

Hepatosteatozlu hastada ancak ileri derece risk faktörleri varsa klinik tablo ilerleyici olabilir; steatohepatit ve fibrozis gelişebilir. Bu durumda siroz ve hepatoselüler karsinom riski söz konusudur. Ancak tüm nonalkolik hepatosteatoz vakalarının ancak %5'inde ortalama 7 yılda siroz gelişir ve %1.7'si ölümlerle sonuçlanır.

Kaynaklar

- Riley TR, Bhatti A M. Preventive Strategies in Chronic Liver Disease: Part I. Alcohol, Vaccines, Toxic Medications and Supplements, Diet and Exercise Am FamPhysician. 2001 Nov 1;64(9):1555-1561.
- Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Am Fam Physician. 2006 Jun 1;73(11):1961-1968.
- Sonsuz A. Nonalkolik Karaciğer Yağlanması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II, Sempozyum Dizisi No:58 1 Kasım 2007;91-98.
- 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;23:1464-1967.
- 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.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2002;346:1221-31.
- Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. Cleve Clin J Med. 2004;71:657-64.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004;40:1387-1395.
- Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. Hepatology. 1997;25:108-111
- McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 1998;93:2022-2036.
- Younossi ZM, Matteoni CA, Gramlich T, et. Patient characteristics cirrhosis and death in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1998;28:303.
- METSAR-2005 Metsar Çalışması (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) 2005.
- Tankurt E. Yağlı Karaciğer Hastalığı. Gastroenteroloji Hepatoloji Tanı ve Tedavi. (Ed). Kalaycı C, Dabak R. 2010;219-224.
- Desmet V.J, Rosai J. Nonneoplastic Diseases of Liver: Rosai and Ackermans" Surgical Pathology 2004:942. 260-261.
- Sanyal AJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;123:1705-25.
- Van Wagner LB, Rinella ME. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Therap Adv Gastroenterol. 2011;4(4):249-263.
- Joseph AE, Saverymuttu 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.
- Hulterantz R, Gabrielson N. Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. J Intern Med. 1993;233:7-12.

19. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 suppl 1):S152-160.
20. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:1702-1704.
21. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol*. 1997;27:103-107.
22. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr*. 1994;125:239-241.
23. Zepf B. Recognition of Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Am Fam Physician*. 2002;66(5):855-856.
24. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:537-544.
25. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004;126:1287-1292.
26. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*. 2000;136:734-738.
27. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2485-2490.
28. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev*. 2002;60(9):289-293.
29. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:384.
30. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2003;17:713-718.
31. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39:770-778.
32. Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung*. 2000;50:722-727.
33. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113-121.