

Nonalkolik steatohepatitte histolojik hasarı öngöründe klinik ve laboratuvarın yeri

The value of clinical and laboratory findings in non-alcoholic steohepatitis

Bahattin ÇİÇEK¹, Dilek OĞUZ¹, Esra ERDEN², Tülin ŞAHİN¹

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği¹, Ankara
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı², Ankara

Giriş ve amaç: Nonalkolik steatohepatite bağlı transaminaz yüksekliği, şişmanlığın ve diyabetin günümüzde gittikçe yaygınlaşması sonucu hepatoloji polikliniklerine başvuruların önde gelen nedenlerindedir. Bu hastalarda klinik ve laboratuvar parametrelerinin histoloji ile ne kadar uyum gösterdiğini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Karaciğer biyopsisi ile nonalkolik steatohepatit tanısı konan 64 hastanın demografik özellikleri, vücut kitle indeksleri, lipid ve transaminazları, diabetik olmayanların oral glukoz tolerans testleri bakıldı ve bunların histolojik bulgularla uyumu araştırıldı. **Bulgular:** Histolojik şiddetli nonalkolik steatohepatit tanısı konanlarda hafif hastalığı olanlara göre diabetes mellitus yada bozuk oral glukoz tolerans testleri (%70 e karşın % 32) daha sıkı p<0,05. Vücut kitle indeksleri ile yağlanma ve inflamasyonun şiddeti arasında ilişki anlamlı iken fibrosis ile ilişki anlamlı değildi. Cinsiyetle yağlanma şiddeti arasında fark gözlenmezken kadınlarda inflamasyon ve fibrosis erkeklere göre daha şiddetli idi (kadınlarda şiddetli nonalkolik steatohepatit % 27.8; erkeklere % 2.1) (p<0.01). **Sonuç:** Aşırı diyabetes mellitusyada bozulmuş glukoz toleransı ile kadın cinsiyet nonalkolik karaciğer yağlanması hastalığı düşünülenlerde ileri karaciğer hastalığı olabileceğinin göstergeleri olabilir.

Anahtar sözcükler: Alkol dışı karaciğer yağlanması, karaciğer fonksiyon testleri, diabetes mellitus, oral glucose tolerance test, vücut kitle indeksi.

Background and aim: Non-alcoholic steatohepatitis is one of the commonest causes of elevated liver function tests in patients referred to hepatology out-patient clinics, due to an increasing incidence of obesity and diabetes mellitus. The aim of this study was to assess the value of clinical and laboratory findings in determining the histological severity of this disease. **Materials and methods:** Sixty-four patients with non-alcoholic steatohepatitis (diagnosis based on liver biopsy) were included in this study. The following data were then evaluated: demographic findings, liver function tests, lipid levels and body mass index. In addition, oral glucose tolerance test was performed on all patients except manifest diabetes mellitus. **Results:** Presence of diabetes mellitus or impaired oral glucose tolerance test was found to be higher in patients with severe non-alcoholic steatohepatitis than in those with mild non-alcoholic steatohepatitis disease (70% vs 32%) p<0.05. No relationship was found between the severity of fibrosis and body mass index but there was significant correlation between the degree of inflammation, steatosis and body mass index. The degree of inflammation and steatosis was higher in women than men (27.8% vs 2.1% respectively) p <0.01, although the severity of steatosis was similar in males and females. **Conclusion:** It was determined that female sex, manifest diabetes mellitus and impaired oral glucose tolerance test may be poor prognostic factors in non-alcoholic steatohepatitis.

Key words: Non-alcoholic steatohepatitis, liver function tests, diabetes mellitus, oral glucose tolerance test and body mass index.

GİRİŞ

Gastroentero-hepatoloji polikliniklerine başvuran hastalar içinde karaciğer enzim yüksekliği olan ve temelde viral, genetik, otoimmün, alkol ve ilaç gibi nedenler bulunamayanlar önemli bir grubu oluştururlar. Eğer sadece karın ultrasonografisinde karaciğer ekojenitesinin artması "bright liver" dikkate alınırsa bu oran çok daha artar.

Başlangıçta özellikle şişman, kan yağları yüksek, tip 2 diabetes mellituslu (DM), orta yaş ve üstü kadınlara özgü bir durum olarak değerlendirilen ve benign seyirli karaciğer yağlanması olarak kabul edilen bu tablonun, sanılanın aksine bu

risk grupları dışında da görülebildiği (1), karaciğer fibrozu ve siroza ilerleyebildiği, bugün kriptojenik siroz olarak kabul edilen hastaların önemli bir kısmının temelinde karaciğer yağlanması sonucu gelişen hasarın sorumlu olabileceği (2) belirtilmektedir.

Non-alkolik steatohepatit'de (NASH) bugün çok önemli sorunlardan biri bu tanının düşünüldüğü bir hasta ile karşılaşıldığında nasıl bir yol izleneceğidir. Çünkü karaciğer enzimleri hafif yükselmekte, ultrasonografi, CT, MRI gibi görüntüleme yöntemleri yağlanmayı nisbeten iyi yansıtırken hastalığın prognozunu asıl belirleyen

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	Toplam (64)	Şiddetli NASH(6)
Yaş	43 ± 10	49 ± 8
BMI	31 ± 5	33 ± 5
Cinsiyet		
Kadın	17 (% 27)	5 (% 84)
Erkek	47 (% 73)	1 (% 16)
AST	55 ± 19	57 ± 16
ALT	92 ± 40	68 ± 24
ALP	226 ± 70	300 ± 96
GGT	57 ± 45	56 ± 28
Total Bilirubin	0.7 ± 0.4	1.0 ± 0.6
AKŞ	107 ± 32	214 ± 47
Total Kolesterol	213 ± 44	116 ± 46
Trigliserid	206 ± 142	185 ± 54

nekroinflamasyon ve fibrozisi doğru yansıtmamaktadırlar. Karaciğer biyopsisi tanı için altın standarttır, ancak karaciğer yağlanması toplumdaki yüksek prevalansı göz önüne alındığında karaciğer biyopsisi gibi invaziv bir işlemin bu kadar yaygın kullanılmasının riskleride açıkça sorun olmaktadır.

Bu durumda klinik ve noninvaziv laboratuvar yöntemleri ile ciddi NASH riski taşıyan hastaların seçilmesi ve bu guruba karaciğer biyopsisi yapılması daha mantıklı görünmektedir. Yayınların pek çoğunda vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek, diabetik, kan yağları yüksek ve kadın hastaların risk grubunu oluşturdukları belirtilmektedir. Ancak bunun aksine bu risk gruplarının hiçbirine girmeyen, ancak ciddi karaciğer hasarı olan hastaları bildiren çalışmalarda vardır.

Eğer klinik ve laboratuvar verileri ile karaciğer hasarı konusunda güvenilir bilgiler edinilebilirse, hasta biyopsinin gereksiz risklerine karşı korunmuş olur. Ayrıca bu yolla daha şiddetli karaciğer hasarı öngörülen göreceli daha az bir hasta gurubuna biyopsi yapmak kabul edilebilir bir durum olacaktır.

Bundan yola çıkarak Eylül 1998 tarihinde, kliniğimize karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle başvuran ve tetkikleri sonucu NASH tanısı konan (Biz, anlamlı alkol alımı olmayan kişilerin karaciğer biyopsilerinde; nekroz, fibrozis ya da

siroz olsun ya da olmasın, makroveziküler yağlanma ile birlikte parankimal inflamasyonda varsa NASH terimini kullandık) hastalarda epidemiyolojik özellikleri, karaciğer hasarı ile klinik ve laboratuvar verileri arasında ilişki olup olmadığını saptamak için ileriye dönük bir çalışma planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimize karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle sevk edilen, viral, otoimmün, metabolik, alkol, ilaç gibi altta yatan bir nedeni olmayan hastalar alındı. Çalışmaya Eylül 1998'de başlandı. Bütün hastalarda HBsAg, antiHCV, HCV-RNA-PCR, ANA, AMA, SMA, LKM-1, demir, transferrin saturasyonu, ferritin, bakır, seruloplazmin, α 1-antitripsin bakıldı ve bu değerleri normal olmayanlar dışlandı. Alkol öyküsü olan hastalar da çalışmaya alınmadı.

Hastaların aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), γ -glutamil transpeptidaz (GGT), total bilirubin, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, total protein ve albümin değerleri bakıldı.

Daha önce DM tanısı konmamış hastalara, 75 gram glukoz içirilerek oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. Hastaların açlık, glukoz alımından itibaren 2 saat boyunca yarım saatte bir kan şekeri bakıldı (2). Saat kan şekeri 200 mg/dl nin üzerinde olanlar diabetik olarak kabul edildi. 2 saat kan şekeri 140- 200 mg/dl arasında olanlar bozulmuş glukoz toleranslı, 140 mg/dl nin altında olanlar ise normoglisemik olarak kabul edildi (3).

Boy ve kiloları ölçülüp, vücut ağırlığı (kilogram), boyun karesine (metre) bölünerek kg/m^2 cinsinden vücut kitle indeksi (kg/m^2) hesaplandı. VKİ nin 25 kg/m^2 nin altında olması normal, $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ olması kilolu ve 30 kg/m^2 nin üzerinde olması ise şişmanlık olarak değerlendirildi (4-5).

Bütün hastalara karaciğer ultrasonografisi yapıldı ve hepside karaciğer yağlanması ile uyumlu bulundu.

Hastalar yapılacak işlem konusunda bilgilendirilip oluru alındıktan sonra karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsiler aynı patolog (A.E) tarafından, kör olarak yağlanma, inflamasyon ve fibrozis açısından ayrı ayrı değerlendirildi.

NASH' ı derecelendirme

HİSTOLOJİ	NASH SKORU
Yağlanma şiddeti 2 ya da 3 ve perisantral hafif iltihabi hücre infiltrasyonu fibrozis 0 ya da 1.	HAFİF
Yağlanma şiddeti ne olursa olsun, şiddetli inflamasyon, balonlaşma fokal nekroz ya da perisantral, periportal anlamlı fibrozis	ORTA
Yağlanma şiddeti ne olursa olsun ya köprüleşme nekrozu ya da fibrozu	ŞİDDETLİ

Yağlanma eğer karaciğer hücrelerinin %33 ünden az ise 1 (hafif), %33-66 arası ise 2 (orta) ve %66 dan fazla ise 3 (şiddetli) olarak kabul edildi. İnflamasyon ve fibrozis de hafifden ağıra doğru 0,1,2,3 olarak derecelendirildi. Bunlardan yola çıkılarak NASH için bir skora yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme

SPSS programı ile yapıldı. Student-t testi ve fisher exact test uygulandı. P<0.05 olması anlamlı kabul edildi.

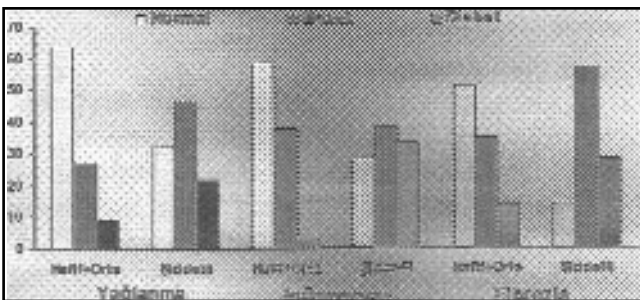
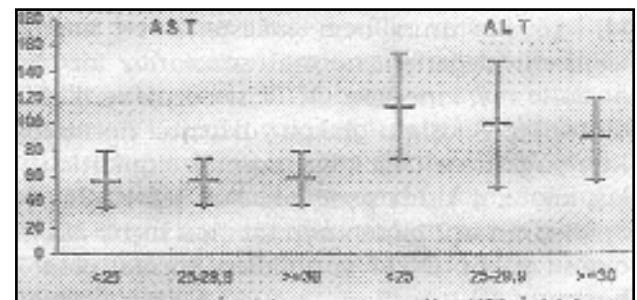
BULGULAR

Karaciğer biyopsisi ile NASH tanısı konan hasta sayısı 64 idi. Bu hastalardan 7 tanesinin OGTTsi eksikti. VKİ verileri eksik hasta sayısı ise 12 idi. Hastaların yaş ortalamaları 43 ± 10 yıldır (yaş aralığı 24-71). %27 si kadın, %73 ü erkekti. Üç hastanın VKİ normaldi. Ancak bu üç hastanında VKİ 24,4- 24,7 ve 24,9 gibi normalin üst sınırındaydı. Bu hastalardan biri aşikar diabetli, diğer ikisi ise bozulmuş glukoz toleranslı idi. Bu hastaların üçünde kan yağları normal

sınırlarda idi. VKİ normal olan hastalardan ikisinin biyopsisinde orta derecede, birinin ise hafif derecede NASH vardı. 24 hasta kilolu (VKİ 25-29,9 arası), 34 hasta ise şişman (VKİ 30 un üzerinde) idi. Tablo 1 ve Tablo 2'de hastaların genel ve NASH şiddetine göre özellikleri görülmektedir.

Tablo 2. NASH skoruna göre klinik ve laboratuvar değerleri

	NASH Skor			p
	Hafif (25)	Orta (33)	Şiddetli (6)	
Yaş	42	43	48	>0.05
VKİ	29	32	32	<0.05
Kadın(17)	5	7	5	<0.01
Erkek (40)	20	26	1	
AST	48	59	57	<0.05
ALT	93	95	68	>0.05
N-OGTT	15	10	1	<0.01
B-OGTT	7	12	2	
DM	0	8	3	

**Grafik 1.** Histoloji ile OGTT ilişkisi**Grafik 2.** Vücut kitle indeksine göre AST ve ALT düzeyleri

Tablo 3. Cinsiyetle toplam skor arasındaki ilişki

	Skor		
	Hafif	Orta	Şiddetli
Kadın(17)	5	8	5
%	27.8	44.4	27.8
Erkek (40)	21	26	1
%	43.8	54.2	2.1

P<0.01

Tablo 5. OGTT ile cinsiyet arasındaki ilişki

	n- OGTT	b-OGTT	Aşık DM
	Kadın	4	6
%	23.5	35.3	41.2
Erkek	22	15	3
%	55	37.5	7.5

P<0.02

NASH skoru ile bozuk glukoz toleransı ve DM arasında anlamlı ilişki vardı. Hafif NASH olgularında aşık DM yoktu, %68 inin OGTT si normaldi, Halbuki şiddetli hastalığı olanların % 50 si aşık DM lu, %33 ünün ise bozulmuş glukoz toleransı vardı P< 0.05 (Grafik-1).

Hastaların % 95 inde VKİ 25 kg/m² nin üzerinde idi. 30 kg/m² sınır alındığında, şiddetli yağlanma VKİ 30 kg/m² üzerinde olanlarda % 72 iken, 30 kg/m² altında olanlarda % 39, şiddetli inflamasyon obezlerde % 78 iken kilolularda % 41 idi p<0.05. fibrosisde ise anlamlı fark yoktu (%63 x % 57).

VKİ ile transaminaz yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Grafik-2).

Hastaların ortalama AST değerleri 55 ± 19 U/L (26- 128 U/L); ALT değerleri ise 92 ± 4 U/L (44- 200 U/L) idi. Toplam 8 hastanın AST değerleri normal sınırlar içinde idi. ALT değerleri normal olan ise 3 kişi vardı. AST/ ALT: 0.62 idi. Yedi hastanın AST değeri ALT den daha yüksekti. Bu hastaların ikisinde NASH skoru hafif, üçünde orta, ikisinde ise şiddetli idi. NASH skoruna göre AST/ALT oranı hafif grupta 0.52; orta grupta 0.62; şiddetli grupta ise 0.84 idi.

Hastaların % 63 ünde total kolesterol 200 mg/dl nin, % 58 inde trigliserit 150 mg/dl nin üzerinde idi. 16 hastanın hem kolesterol ve hemde trigliserit değerleri normal sınırlarda idi. Bu hastaların 7 tanesinin OGTT si bozuk ve ikiside diabetikti. 7 kişinin glukoz yüklemesi normaldi. Kan yağları ve OGTT leri normal olanlardan 3 kişi kilolu, 4 kişide şişmandı. Kan şekeri, VKİ ve lipidlerinin üçü birden normal olan hiçbir NASH olgusu yoktu. OGTT ve lipidleri normal olan 7 hastanın biyopsileri hafif NASH olarak değerlendirildi.

Cinsiyetle yağlanmanın derecesi ilişkisiz

bulunurken kadınlarda inflamasyon ve fibrozis erkeklere göre daha belirgindi (p<0.05). Şiddetli yağlanma, inflamasyon ve fibrosis kadınlarda sırasıyla % 58, %29 ve % 35 iken, erkeklerde sırasıyla % 57, %3 ve %10 idi. Yine kadınlarda NASH skoru erkeklere göre daha ileri idi (p<0.01) (Tablo-3). Kadınlarda OGTT bozukluğu ya da DM erkeklere göre daha sıktı (p<0.01) (Tablo-4). AST, ALT, ALP, GGT, kolesterol, trigliserit, VKİ cinsiyetle farketmiyordu.

45 yaş üstü ve altı guruplarda hem histoloji ve hemde biyokimyasal veriler açısından fark yoktu.

NASH skoruna göre incelendiğinde orta ve şiddetli NASH da AST, hafif NASH a göre daha yüksekti p<0.05. AST için cut-off 60 alındığında relatif risk 3,8 idi. Skor 2 ve 3 de hem OGTT bozukluğu – DM (p<0.001) ve hemde VKİ, skor 1 e göre daha yüksekti p<0.05.

AST diabetiklerde 66 U/L, normoglisemiklerde ise 49 U/L idi ve p< 0.01 bulundu. Halbuki ALT de kan şekeri ile anlamlı ilişki yoktu.

Trigliserit düzeyide diabetiklerde hem bozuk OGTT lere ve hemde normoglisemiklere göre anlamlı yüksekti p<0.05.

TARTIŞMA

NASH ın nasıl seyrettiğinin bilinmesi önemlidir. Çünkü buna göre hastalığın tanısı için invaziv girişimlere gerek olup olmadığına ve tedavinin planlanmasına karar verilecektir. Başlangıçta benign seyreden bir durum olduğu düşünülmesine rağmen son çalışmalarda bu hastaların önemli sayılabilecek bir oranının ileri karaciğer hastalığına ve siroza kadar ilerleyebildiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 6 (%9) hastanın karaciğer biyopsisi ileri evre NASH olarak değerlendirildi. Bunların üçü diabetik, ikisinin

bozulmuş glukoz toleransı vardı, sadece biri normoglisemikti. Halbuki hafif NASH olarak değerlendirilen hastaların hiçbirinde aşikar diabet yoktu.

İlk serilerde NASH kadınlarda % 63-83 arasında değişen oranlarda olmak üzere erkeklerden daha sık bildirilmiştir (6-9). Ancak karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle tetkik edilen hastaları içeren ve ileriye dönük çalışmalarda kadın-erkek oranı birbirine benzerdir ve ilginç olarak ülkemizde bildirilen hastalarda erkekler hastaların ekserisini oluşturmaktadır (1,10-11). Çalışmamızda da hastaların büyük kısmı erkek olmasına rağmen, şiddetli karaciğer hasarı olan hastaların çoğu kadındı. Kadınlar tüm olguların sadece % 27'sini oluştururken ileri evre NASH'lıların % 83'ü (5/6) kadındı. Bizim çalışmamız kadın cinsiyetin, şiddetli NASH ile birlikte olduğu görüşünü desteklemektedir. Kadınlarda NASH'ın daha şiddetli olmasının nedeni muhtemelen kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı ya da DM sıklığının daha fazla olması idi. Bir çalışmada kadınlarda erkekler göre endojen etanolün üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (12). Bilindiği gibi alkole bağlı hepatit ile NASH daki hasar aynıdır.

Hastalarımızda ALT yüksekliği, AST den belirgin olarak daha fazla idi. AST'nin ALT'ye oranı alkolik hepatitte bildirilenin aksine diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi birden küçüktü. ALT yüksekliği hastalığın şiddetli olduğu olgularda daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile bu olgularda AST'nde hafif hastalığı olan olgulardan daha yüksek olması nedeniyle AST/ALT oranı bire yaklaşıyordu. Sorbi ve ark. nın çalışmasında AST/ALT oranı NASH'lılarda fibrozis yokken 0.7; hafif fibrozis varlığında 0.9; sirozda ise 1.4 bulunmuştur (13), bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulundu.

NASH patogenezinde insülin direncinin en önemli rolü oynadığı, NASH'lı hastaların önemli bir bölümünde aşikar tip2 DM ya da bozulmuş glukoz toleransı olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (14-23). Yine kan şekeri yüksekliği ile NASH şiddeti arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren yayınlarda bulunmaktadır. NASH hiper-glisemiden çok hiperinsülinemi ile ilişkili görünmektedir. Son yıllarda nonalkolik karaciğer yağlanması insülin direnci sendromunun bir parçası olarak kabul eden görüşler ağırlık kazanmaktadır. Serbest yağ asitleri yağ hücrelerindeki trigliseritlerden, hormon sensitif lipaz tarafından serbestleştirilir. İnsülin hormon sensitif lipazı

inhibe etmektedir. Bu yolla periferik yağ dokusundan karaciğere serbest yağ asidi gelişini engeller. Ancak şişmanlık ve diabette insüline duyarlılığın kaybolması ya da yağ dokusunun çok artması nedeniyle insülinin antilipolitik etkisi azalmaktadır. Ayrıca hücre içinde insülin mitokondriyal b-oksidasyonu engellemekte ve glukozdan serbest yağ asitlerinin yapımını artırmaktadır. Böylece toksik yağ asitlerinin karaciğerde birikmesine neden olmaktadır. NASH'lıların üçte birine yakınında NIDDM bildirilmektedir. NIDDM'lilerin yanına yakınında ise yağlı karaciğer vardır.

Çalışmamızda, yağlanma, inflamasyon ve fibrozis bozuk glukoz toleranslı ya da diabetiklerde normoglisemiklere oranla daha şiddetli idi. Özellikle şiddetli fibrozu olan hastalarımızda bu çok belirgindi. Bulgularımız nonalkolik steatohepatit düşünülen hastalarda eğer bozulmuş glukoz toleransı ya da DM varsa bu hastaların ciddi karaciğer hasarının olma olasılığının belirgin yüksek olduğunu göstermektedir.

Günümüzde şişmanlık en önde gelen halk sağlığı sorunlarından. ABD'de toplumun % 50'den fazlasının kilolu, dörtte birinin ise şişman olduğu ve kiloluların oranı pek değişmezken şişmanların oranının gittikçe arttığı bildirilmektedir (4-5). Alkolik karaciğer hastalığında şişmanlık, siroz için bir risk faktörüdür, yine HCV'de şişmanlıkla fibrosis şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir²⁴. Bu nedenle şişmanlık karaciğer hasarı için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve tek başına ya da diğer bir karaciğer hastalığı ile birlikte olduğunda fibrosis gelişimine katkıda bulunur.

Şişmanlığın karaciğerde artmış yağ miktarı ile doğru orantılı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Şişmanlıktaki karaciğer yağlanmasında da en önemli rolü insülin direncinin oynadığı sanılmaktadır (11,15). Periferik insülin direnci ve hücre içinde insülin etkisi ile gelişen serbest yağ asitleri fazlalığı, lipoprotein lipazı inhibe eder. Sonuçta lipoprotein lipaz etkisi ile gelişen VLDL'den trigliseritlerin ayrılması ve serbest yağ asitlerinin karaciğerden uzaklaştırılıp depolanması bozulur, serumda trigliseritler ve VLDL artar. Karaciğerdeki yağlanmanın şişmanlarda alkol kullananlara göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (25,26).

ABD'de şişman kişilerin en az % 20'sinde karaciğer yağlanması vardır. Japonya'da bir

çalışmada 4613 erkek çalışanın 534 ünde orta derecede şişmanlık (vücut ağırlığı % 30-50 artmış), bunların yarıya yakınında BT' de karaciğer ekojenitesi artmış, şişmanların 1/4' ünde GGT artmış bulunmuştur. Bir otopsi çalışmasında şişmanların % 18 inde, normal kiloluların ise % 2 sinde NASH saptanmıştır (27). Yakınlarda İtalya'da yapılan bir çalışmada normal kilolu kontrollerde ultrasonografide % 16 oranında karaciğer yağlanması görülürken VKİ 30 kg/m² nin üzerinde olanların % 75 inde USG'de yağlanma gözlenmiştir (28).

NASH'lı hastalarda obesite % 30-100 arasında bildirilmektedir (29). 1984 yılına kadar bildirilen 1515 şişman hastanın sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada olguların %80 inde karaciğerde artmış yağlanma, %5-63 ünde parankimal nekroz, %29 unda fibrozis ve % 3 ünde siroz bildirilmiştir (30). Bizim hastalarımızın % 95 inin VKİ 25 kg/m² nin üzerinde idi. Sadece üç hastanın VKİ normaldi. Ancak bu hastaların da VKİ'leri üst sınıra yakındı. Hastaların % 39'u aşırı kilolu iken %46' sını şişmandı. Hafif-orta yağlanma ve hafif-orta inflamasyon oranı, VKİ'nin 30'un üstünde ya da altında olması ile değişmezken, şiddetli yağlanma ve şiddetli inflamasyon VKİ 30 un üzerinde olanlarda daha fazla idi. Fibrozis şiddeti ise VKİ'nin 30 un üstü ya da altındakilerde istatistiksel anlamlı farklılık göstermiyordu.

NASH'in karaciğer yağlanmasında içeren bir sürecin devamı olduğu, dolayısı ile bu hastaların daha erken dönemlerde yapılacak biyopsilerinde yağlanma ön planda iken ileri yıllarda inflamasyon ve fibrozisin hakim olacağı ileri sürülmektedir (31). Aynı şekilde kriptojenik sirozların yaş ortalaması, NASH'lılardan 10 yıl daha ileri bulunmuştur (2). Bizim çalışmamızda 45 yaş sınır alındığında 45 yaş altı ile üstü arasında anlamlı histolojik fark yoktu. Ancak şiddetli fibrozlu hastalarımız diğerlerinden 6 yıl daha yaşlı idiler.

Hiperlipidemi, NASH'lılarda suçlanan temel

etkenlerdendir. Özellikle trigliserit yüksekliği karaciğer yağlanması ile artan oranlarda birliktedir. Ayrıca serum trigliserit düzeyini düşüren gemfibrozil ile yapılmış çalışmalarda da karaciğer enzimlerinde düzelme bildirilmektedir. Ancak çalışmamızda trigliseritleri ya da kolesterolü yüksek olanların karaciğer hasarı normal olanlardan daha fazla değildi.

Ratzu ve arkadaşlarının bir çalışmasında 50 yaş üstü, VKİ 28 in üstünde, trigliserit düzeyleri 150 mg/dl ve ALT değerleri normalin iki katı ya da daha yüksek hastalarda ileri fibrozis daima varken bu değerlerden bazıları normale yaklaşıncaya NASH şiddetinde de azalma olduğu belirtilmektedir (32). Ancak bizim hastalarımızda trigliserit yüksekliği ile NASH şiddeti arasında ilişki saptamadık, ileri evre NASH'ı olan hastalarımızda ALT değerleri, hafif ve orta şiddette hastalığı olanlara göre daha düşüktü. Şiddetli hastalığı olanlarda yaş ortalaması daha ileri idi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. VKİ 30 kg/m² ve üstü olanlarla 30 un altında olanları kıyasladığımızda yağlanma ve inflamasyon orantılı olarak şiddetlenirken, fibroziste de benzer bir eğilim olmasına rağmen fark istatistiksel anlam taşııyordu. Çalışmamızda diyabet, kadın cinsiyet ve AST/ALT oranının bire yaklaşması şiddetli hastalık için önemli göstergeler olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak çalışmamızda, NASH'de karaciğer histopatolojisindeki hasar ile bozulmuş glukoz toleransı ve DM, kadın cinsiyet arasındaki ilişki belirgindi. Yağlanma ve inflamasyon, VKİ arttıkça şiddetlenmekte idi. Fibrozis ile VKİ arasında benzer bir ilişki saptanmadı. ALT yüksekliği, AST'den daha fazla idi. ALT, hasar ilerledikçe daha az yükseklik gösterirken AST hasarın artması ile orantılı olarak artıyordu. Hiperlipidemi ile karaciğer hasarı arasında ilişki saptanmadı. Biyopsi için bozulmuş glukoz toleransı ya da DM varlığı, artmış VKİ, kadın cinsiyet ve AST – ALT oranı bire yakın hastaların seçimi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG , et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
2. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC , et al. Cryptogenic cirrhosis:

clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29 644-69.

3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Report of the expert committee on the diagnosis*

Nonalkolik steatohepatitte histolojik hasarı öngöründe klinik ve laboratuvarın yeri

- and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
4. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; 341:427-34.
 5. National task force on the prevention and treatment of obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch. Intern Med* 2000; 160: 898-904.
 6. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
 7. Powell EE, Cooksley GE, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80.
 8. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20: 594-8.
 9. Luyckx FH, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Nonalcoholic steatohepatitis (Correspondance) *The Lancet* 1999; 354:1298-9.
 10. George K, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311-8.
 11. Sonsuz A, Basaranoglu M, Ozbay G. Relationship between aminotransferase levels and histopathological findings in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1370-1.
 12. Nair S, Cope K, Risby T, et al. Obesity and female gender increase breath ethanol: Potential implications for the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. (AASLD Abstracts) *Gastroenterology* 2000; 118: A972.
 13. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1018-22.
 14. Mathiesen UL, Franzen LE, Fryden A, et al. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:85-91.
 15. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, et al. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000;32:3-10.
 16. 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.
 17. Knobler H, Schattner A. Nonalcoholic steatohepatitis (correspondence) *The Lancet* 1999;354:1298.
 18. Tankurt E, Biberoğlu S, Ellidokuz E, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 963-8.
 19. Ferranini E. Insulin resistance, iron, and the liver (commentary) *The Lancet* 2000; 355:2181-2.
 20. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1349-55.
 21. Angula P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
 22. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic steatohepatitis and Liver Fibrosis in the severely Obese *Gastroenterology* 2001; 121:91-100
 23. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and Insulin Resistance: Insulin Hypersecretion and Specific Association With the Insulin Resistance syndrome *Hepatology* 2002; 35:373-9.
 24. Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis *Hepatology* 1999; 29:1215-9.
 25. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in non-alcoholics. *Gastroenterology* 1988; 95: 1056-62.
 26. Pinto HC, Baptista A, Ermelinda M, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996; 41:172-9.
 27. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12:1106-10.
 28. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F ve ark. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132:112-7.
 29. James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet* 1999;535:1634-6.
 30. Andersen T, Gluud C. Liver morphology in morbid obesity: A literature study *Int J Obes* 1984; 8:97-106.
 31. James OFW, Day CP. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998; 29: 495-501.
 32. Ratzliff V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-23.