

TÜRKİYEDE SIK KARŞILAŞILAN HASTALIKLAR II

- Sindirim Sistemi Hastalıkları
- Akciğer Kanserine Güncel Yaklaşım

Sempozyum Dizisi No:58 • Kasım 2007; s. 91-98



Nonalkolik Karaciğer Yağlanması

Prof. Dr. Abdullah Sonsuz

- Karaciğer yağlanması ve NASH kavramının temelleri
- Nonalkolik karaciğer yağlanmasının patogenezi
- Nonalkolik karaciğer yağlanmasının klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik bulguları
- Nonalkolik karaciğer yağlanmasında tedavi

TANIMLAMALAR

Karaciğer yağlanması uzun yıllardan beri bilinen bir kavramdır. Değişik nedenlerle yapılan karaciğer biyopsilerinde sıklıkla karşılaşılan bu bulgu klinik tablonun gelişimine göre akut karaciğer yağlanması veya kronik karaciğer hastalığı formundaki karaciğer yağlanmaları şeklinde karşımıza çıkabilir. Histopatolojik bulgulara göre mikroveziküler yağlanma/makroveziküler yağlanma/mikst tipte yağlanma gibi sözcüklere bir çok yerde rastlamak mümkündür. Bu yönüyle baktığımızda karaciğer yağlanması sebep, patogenezi ve klinik seyir bakımından birbiriyle ilişkisiz çok sayıda karaciğer hastalığının ortak bir histopatolojik bulgusu olarak görülebilir (Tablo-1).

Akut yağlanma	
Gebeliğin akut karaciğer yağlanması Reye sendromu İlaç ve toksinler Karbon tetraklorür Fosfor bileşikleri Tetrasiklin Valproic asit Amiodarone Kortikosteroidler	
Kronik yağlı karaciğer	
Alkol Obezite Diyabet Hiperlipidemi Jejunioleal by-pass	Protein kalori malnütrisyonu Total parenteral beslenme Kronik hepatit C Wilson hastalığı İnflamatuvar barsak hastalıkları AIDS
Tablo-1: Karaciğer yağlanması nedenleri	

Karaciğer yağlanması başlı başına bir hastalık olarak ele alınması ve bu günkü bakış açımız, 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun "**Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)**" ismi ile tanımlanmasından sonra şekillenmeye başlamıştır (1). Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olması nedeniyle isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için yeni bir tanımlama olan "**Nonalcoholic fatty liver disease**" (NAFLD) / "**Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı**" kavramı ön plana çıkarılarak NASH'ler bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanmıştır (2).

Günümüzde karaciğer yağlanması ile ilgili tanımlamaların anlamı aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

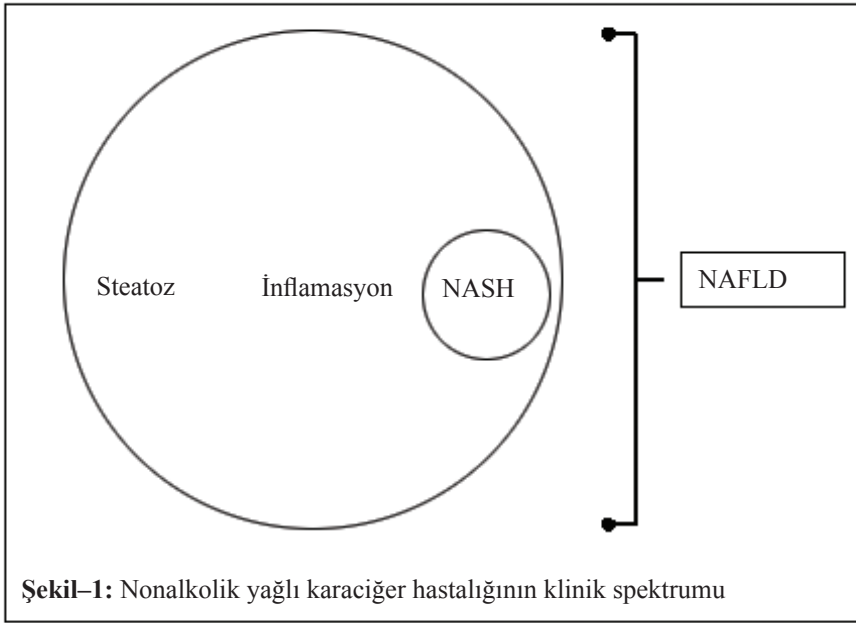
Karaciğer yağlanması: Hangi nedene bağlı olursa olsun (alkol, alkol dışı nedenler) karaciğerde yağlanmanın saptandığı bütün klinik tablolar karaciğer yağlanması olarak tanımlanır.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAFLD): Alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar. Bu tanım, kendi içerisinde bazı alt grupları barındırır.

1. Nonalkolik Steatoz: (Nonalkolik karaciğer yağlanması): Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.

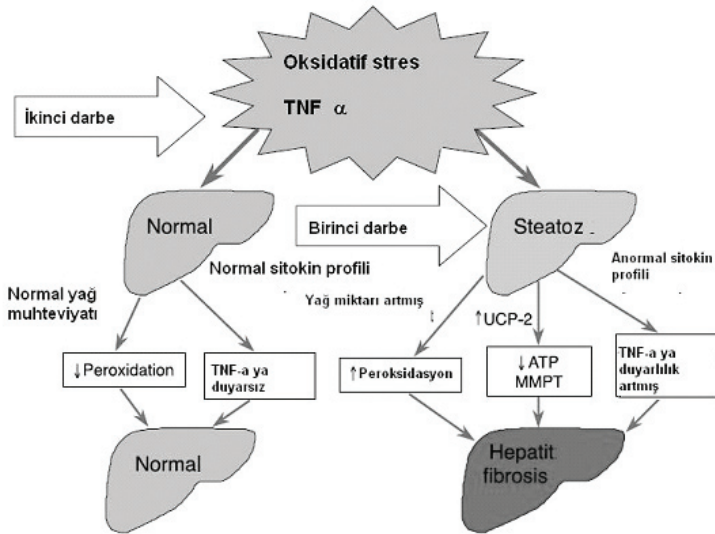
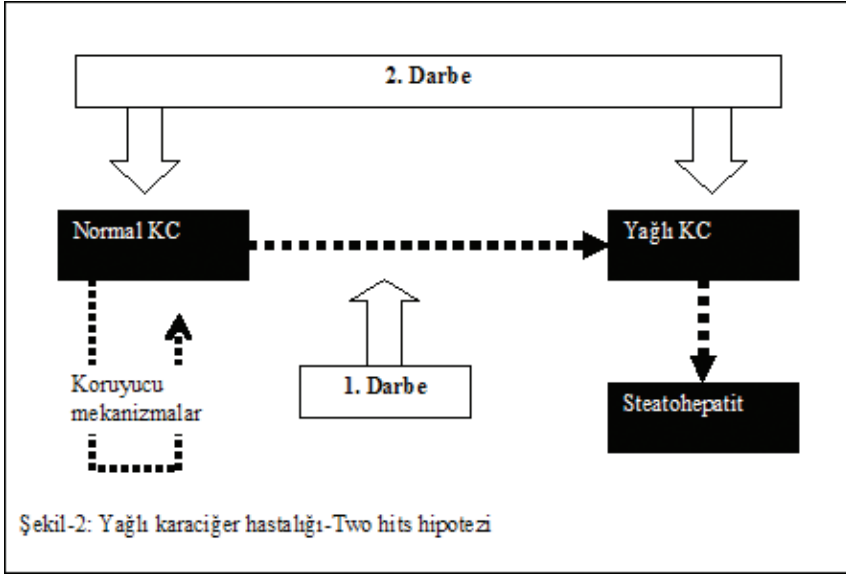
2. Non alkolik steatohepatit (NASH): Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis gibi bulguların görüldüğü hastalıktır.

Bu yeni sınıflamanın dışında kalan NASH ve basit yağlanma arasında değişen histopatolojik bulgular taşıyan karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalı ve karaciğer yağlanmasının klinik spektrumu aşağıdaki şekilde düşünülmelidir (Şekil-1).



PATOGENEZ

Yağlı karaciğer hastalığının temel bulgusu hepatositlerdeki yağ birikimidir. Hastalık spektrumunun diğer unsurları (inflamasyon, fibrozis ve diğer değişiklikler) yağlanma ile duyarlı hale gelmiş olan karaciğerde farklı mekanizmalar üzerinden gelişmektedir. Yağlama ile neticelenen hastalık sürecinde (birinci darbe) belirleyici olan insülin direncidir (3). İnflamasyon ve fibroze neden olan ikinci darbeden ise oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonlar sorumludur (4,5). Bu patogenez modeli iki darbe (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-2,3)



İnsülin direncinin yağlı karaciğer gelişimindeki belirleyici rolü bu hastalığı metabolik sendrom ile yakından ilişkili bir konuma getirmektedir. Gerçekten de karaciğer yağlanması saptanan olguların çoğunda metabolik sendromla ilişkili diğer klinik problemlerin (obezite, Tip II diyabet, hiperlipidemi) varlığı da gözlenmektedir.

KARACİĞER YAĞLANMASINDA KLİNİK ve LABORATUVAR

Nonalkolik karaciğer yağlanmasında klinik bulgular:

Nonalkolik karaciğer yağlanmasına özgü bir klinik bulgu mevcut değildir. Hastaların birçoğunda saptanabilen tek muayene bulgusu karaciğer büyümesidir. Karaciğer hastalığının diğer klinik muayene bulguları nadiren ve ancak karaciğer sirozuna kadar ilerlemiş (?) olgularda görülebilir. Ancak bu hastalığın siroza ilerleyip ilerlememesi tartışmalı olup sadece bazı yağlanma formları için geçerli olan bir durumdur. Klinik değerlendirme esnasında üzerinde durulması gereken konulardan birisi hastaların alkol tüketim miktarlarıdır. Hangi alkol miktarının “nonalkolik” sözcüğü için sınır oluşturacağı konusu belirsizdir, şimdilik haftada 140 g alkol sınır kabul edilebilir (7). Anamnezde üzerinde durulması gereken diğer konu hepatotoksik ve özellikle yağlanma yapıcı etkisi olan ilaçların sorgulanmasıdır. Fizik muayene kapsamında hastaların boy ve kiloları da belirlenerek vücut kitle indeksleri (BMI) hesaplanmalıdır.

Nonalkolik karaciğer yağlanmasında biyokimyasal bulgular:

Karaciğer yağlanmasının biyokimyasal bulguları diğer nedenlerle oluşan kronik karaciğer hastalıklarına benzerlik gösterir. En sık rastlanılan bulgu transaminaz yüksekliğidir. Transaminazların yüksek veya normal olmasına bakarak steatoz / steatohepatit arasında bir ayırım yapmak mümkün değildir. Sirotik evrede (?) olmayan olgularda ALT düzeyi hemen daima AST düzeyinden daha fazladır ve bu durum alkolik karaciğer hastalığından farklı olan bir görünümüdür. Transaminazlardaki artış çoğu olguda normalin 1-3 katı arasındadır. Asemptomatik transaminaz yüksekliği saptanan bir hastanın tanısındaki en büyük olasılık karaciğer yağlanmasıdır (steatoz/steatohepatit).

GT ve Alkali fosfataz düzeyleri olguların yarısından azında normalden yüksek bulunmaktadır. Burada genelde hafif düzeyli bir yükselme söz konusudur. Bilirubin, albümin ve globülin düzeyleri ve protrombin zamanı sirotik olmayan olgularda normal sınırlardadır. Hastalar karaciğer hastalığının biyokimyasal bulguları yönünden incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılmalıdır. Hastalarda açlık kan şekeri ile birlikte açlık insülin düzeyi ölçülerek HOMA yöntemi ile insülin direncinin (ID) araştırılması yararlıdır. Bu yöntemde $ID = \text{insülin} \times \text{açlık kan şekeri (mmol/L)} / 22$. 5 formülü ile hesaplanır.

Hastalarda yapılması gereken biyokimyasal incelemeler Tablo-2 de özetlenmiştir. Bu tetkiklerin bir kısmı karaciğer hastalığının değerlendirilmesi için gerekliyken diğerleri

karaciğer yağlanması neden olan metabolik bozuklukların araştırılması veya ayırıcı tanı için önem taşımaktadır.

Tablo-2: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında laboratuvar incelemeleri	
Karaciğer hastalığının araştırılması için gereken incelemeler	Metabolik bozuklukların araştırılması ve ayırıcı tanı için gereken incelemeler
ALT / AST Alkali fosfataz GGT Bilirubin Albumin / Globulin PT	Glikoz Kolesterol (HDL,LDL) Trigliserid OGTT Açlık insülin düzeyi Tiroid testleri (T3,T4,TSH) Demir, Demir bağlama, Ferritin Seruloplazmin Hepatit serolojisi (HBsAg, Anti HBc, Anti HCV) Otoantikörler Diğer

Nonalkolik karaciğer yağlanmasında radyolojik bulgular:

Karaciğer yağlanmalarının tanısında radyolojik bulguların önemi büyüktür. Klinikte karşılaştığımız yağlı karaciğer olgularının büyük kısmında tanı sürecini başlatan bulgu ultrasonografide karaciğer yağlanması saptanması olmaktadır. BT ve MR'ın karaciğer yağlanması tanısı için duyarlılığı ve spesifikliğı daha yüksek olsa da US kadar yaygın olmayışları nedeniyle bu alandaki katkıları daha geri planda kalmaktadır. Ultrasonografinin katkısı sadece yağlanmanın saptanması değil aynı zamanda derecelendirilmesine de olanak sağlamasıdır, ancak bu derecelendirmenin klinik anlamı henüz belirli değildir ve hastalığın takibi için bir değer taşıyacağı kuşkuludur. Karaciğer yağlanmasının ultrasonografik olarak derecelendirilmesinde dikkate alınan kriterler Tablo 3'de görülmektedir (8).

Bilgisayarlı tomografide doğrudan karaciğer dansitesinin ölçümü veya kontrastlı çalışmalarda karaciğer dalak dansite farkı ölçüt olarak alınarak karaciğer yağlanmasının tanısı yapılabilir. Karaciğerde biriken yağ miktarı az olduğunda bilgisayarlı tomografi ve MR'ın tanı değeri daha fazla olabilir (9,10). Hangi radyolojik yöntem kullanılırsa

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 posterioru görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur
Tablo 3: Karaciğer yağlanmasında US bulguları	

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

Nonalkolik karaciğer yağlanmasında histopatolojik bulgular:

Karaciğer yağlanmasının histopatolojik bulgusu hepatositler içerisinde mikrovessiküler veya makrovessiküler formda veya her iki özelliği de bir arada barındıracak şekilde yağ vakuollerinin görülmesidir. NASH ise daha özel bir histopatolojik bulgudur. Ludwig'in orijinal makalesinde tanımladığı histopatolojik bulgular: karaciğer biyopsisinde belirgin yağlanma (makrovessiküler), lobuler hepatit, fokal nekroz, mikst tip iltihabi infiltrasyon bulguları ve çoğu hastada Mallory cisimcikleri ve fibrozis bulunan.... şeklindedir (1). 1999 yılında Matteoni ve arkadaşları yağlı karaciğer hastalığının prognozu ve doğal seyri üzerinde etkili histopatolojik faktörleri belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada hastalığı dört tipe ayırmışlardır (11).

Tip 1: Sadece yağlanma bulunanlar (hepatosteatoz)

Tip 2: Yağlanma + lobuler inflamasyon

Tip 3: Yağlanma + Balonlaşma dejenerasyonu

Tip 4: Yağlanma + Balonlaşma dejenerasyonu + Mallory cisimciği veya fibrozis

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında histopatolojik bulgular ve sınıflandırmayla ilgili kavramlar üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Bunun yanı sıra kronik viral hepatitlerde olduğu gibi Grade ve Stage temellerine dayanan (viral hepatitlere benzer şekilde) yarı kantitatif tanı kriterleri de bildirilmiştir. Burada steatoz düzeyi ve balonlaşma dejenerasyonuna göre Grade I (hafif), Grade II (Orta), Grade III (Ağır) ayrımı yapılırken, fibrzis derecesine göre de (stage) I, II, III ve IV derece ayırt edilmektedir. Stage IV siroz düzeyindeki bir fibrozisi temsil etmektedir (12).

Nonalkolik karaciğer yağlanmasında tedavi

Karaciğer yağlanmalarının tedavisinde bu güne kadar araştırmalara konu oluşturmuş ilaçların sayısı 10 dan fazladır. (Tablo-3) Ancak hemen belirtmek gerekir ki ne ülkemizde ne de dünyada doğrudan bu hastalık için ruhsatlandırılmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır.

Tedavi her hastada diyet ve egzersiz ile başlamalıdır. Altta yatan metabolik bozukluk ne olursa olsun hastaların bu yaklaşımdan yaralanması kuvvetle muhtemeldir. İlaç tedavisi ise sadece altta yatan hastalığın gereklerine göre biçimlendirilmelidir. Doğrudan karaciğer yağlanması tedavisine yönelik ilaç uygulamaları ancak klinik araştırmaların konusudur ve bu tür araştırmaların kuralları içerisinde yapılmalıdır (13,14).

Tabo-3: Karaciğer yağlanmasında tedavi

DCA (Ursodeoksikolik asit)	Atorvastatin
Troglitazone	Clofibrat
Pioglitazone	Gemfibrozil
Rosglitazone	Slymarin
Metformin	Probucol
Lecithin	Omega-3 yağ asitleri
Betaine	N asetilsitein
Probiotikler	E vitamini
Orlistat	Sibutramine

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(7): 434-8.
2. 10.Sonsuz A: Karaciğer yağlanması, Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A (ed) Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal yayıncılık, 2005. s: 920-927.
3. Abdelmalek MF, Diehl AM: Nonalcoholic Fatty liver disease as a complication of insulin resistance. Med Clin North Am. 2007;91(6):1125-49
4. Day C, Saksena S: Non-alcoholic steatohepatitis: Definitions and pathogenesis. Journal of Gastroenterology and Hepatology. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2002; 17: S377–S384
5. Xiong MA, Zhiping LI: Sisheaansegshai Branch Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Chinese Journal of Digestive Diseases 2006; 7; 7–11.
6. Day C: Pathogenesis of steatohepatitis. Best practice & Reserch Clinical Gastroenterology. 2002;16(5):663-678.
7. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2001;121: 710–23.
8. 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.
9. Oliva MR, Morteale KJ, Segatto E, Glickman JN, Erturk SM, Ros PR, Silverman SG. Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation. J Comput Assist Tomogr. 2006;30(1):37-43.
10. Levenson H, Greensite F, Hoefs J, Frloux L, Applegate G, Silva E, Kanel G, Buxton R. Fatty infiltration of the liver: quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5 T vs biopsy. AJR Am J Roentgenol. 1991; 156(2):307-12.
11. 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(6):1413-9.
12. Brunt RM: Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology Research 33 (2005) 68–71.
13. Clark JM: Weight Loss as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Gastroenterol. 2006; 40: S39-S43.
14. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S: Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. Am J Gastroenterol. 200;97(11):2714-24.