

İNCELEME YAZILARI

ALKOL DIŞI NEDENLERLE
OLUŞAN STEATOHEPATİT

NON - ALCOHOLIC STEATOHEPATİTİS

SUMMARY

Non alcoholic Steatohepatitis is histologically identical to alcoholic liver disease and occurs most commonly in obesity, diabetes, jejunoileal bypass and drug ingestion (perhexilene maleate, aminodarone, corticosteroids and high doses of estrogens). Histological findings include large droplet fatty change, ballooning of hepatocytes and usually Mallory bodies and neutrophilic infiltration. The pathogenesis of steatohepatitis is poorly understood. Its course is no rapid, but eventually progresses to cirrhosis.

(Key Words: Cirrhosis, Fatty liver, Hepatitis)

ÖZET

Histolojik olarak alkolik karaciğer hastalığına eşdeğer olan, alkol dışı nedenlere bağlı steatohepatitis sıklıkla obezite, diyabet, jejunoleal baypas ve ilaç alımında (Perhexilene maleate, aminodarone, kortikosteroid ve yüksek doz östrojen) gelişir. Histolojik bulgular büyük damlalı karaciğer yağlanması, hepatositlerde balonlaşma, Mallory cisimcikleri ve nötrofil infiltrasyonunu içerir. Patogenezi iyi anlaşılmamıştır. Yavaş seyirli olup siroza dönüşür.

(Anahtar sözcükler: Hepatit, Siroz, Yağlı karaciğer)

Zeliha USLU

Son zamanlarda etiyojisinden alkolün sorumlu olmadığı, ancak histopatolojik olarak alkolik hepatite eşdeğer bulgular içeren bir klinik tablodan söz edilmektedir. Bu antiteyi tanımlamak için literatürde "fatty liver hepatitis", "non alcoholic steatohepatitis", "pseudo alcoholic hepatitis" gibi terimler kullanılmasına rağmen, karaciğer yağlanması ve siroz arasındaki bu tabloyu tanımlamak için yaygın olarak non alkolik steatohepatit terimi kullanılmaktadır (1, 2). Daha sonra da değinileceği gibi non alkolik steatohepatit, karaciğer yağlanmasının özel bir formu olarak kabul edilmektedir (2, 3, 4).

Bilindiği gibi normalde karaciğerde bulunan yağ miktarı karaciğerin yaş ağırlığının %5'ini geçmez. Yağlı karaciğerde, karaciğerin ağırlığının % 40 - 50'sini lipidler teşkil eder. Karaciğerde bulunan başlıca yağlar:

- 1) Fosfolipidler
- 2) Trigliseridler
- 3) Yağ asitleri
- 4) Kolesterol ve kolesterol esterleridir.

Yağlı karaciğerin oluşabilmesi için aşağıdaki şartların gerçekleşmesi gerekmektedir.

- 1) Karaciğere gelen yağ asidi miktarındaki artma
- 2) Yağ asitlerinin sentezindeki artma
- 3) Yağ asitlerinin oksidasyonundaki azalma,
- 4) Trigliserid transportundan sorumlu apoprotein sentezindeki azalma
- 5) Çok düşük dansiteli lipoproteinler şeklinde trigliseridlerin karaciğerden ayrılmasında azalma (5, 6).

Karaciğerde biriken yağ morfolojik olarak, küçük damlacıklar (mikroveziküler) veya büyük damlacıklar (makroveziküler) şeklinde olabilir (6, 7). Her ne şekilde olursa olsun, saf yağlı karaciğer (hepatik steatozis) sık görülen, iyi gidişli, reverzibl bir durum olup, karaciğerde inflamasyon yoktur veya minimaldir. Şayet karaciğerdeki yağ infiltrasyonu lobuler veya portal enflamasyonla birlikte ise, steatohepatitten söz edilir (1, 8). Bu patolojik antite son zamanlarda

tanımlanmış olup, yukarıda da değinildiği gibi, fatty liver hepatitis, non alcoholic steatohepatitis, non alcoholic laennec's, diabetic hepatitis gibi terimlerle tanımlanmaktadır (1, 2).

Genelde alkol almayan kişilerde gelişmesine rağmen, alkolik karaciğer hastalığının tüm spektrumunu yansıtabilir ve bu nedenle pseudoalkolik karaciğer hastalığı da denilmektedir (3, 5). Ancak, klinik olarak alkolik hepatitten daha selim ve yavaş seyirlidir (8).

Non alkolik steatohepatit diyebilmek için, karaciğer biyopsisinde makroveziküler tipte karaciğer yağlanması, lobuler veya portal enflamasyon, Mallory cisimcikleri bulunmalı, viral göstergeler negatif, alkol kullanımı hiç yok veya ihmal dileyebilir düzeyde olmalıdır (7). Non alkolik steatohepatit'in fizyopatolojisi ve neden kadınlarda sık olduğu bilinmiyor (8). Birlikte görüldüğü durumlar şu şekilde sıralanabilir:

- Obezite
- Diabetes mellitus
- Jejunoileal baypas
- İlaç kullanımı (Aminodarone, perheksilene maleate, kortizon, yüksek doz östrojen)
- İ.V hiperalbuminasyon.

Pek çok çalışmada gösterildiği şekilde obezite, karbonhidrat intoleransı, hiperlipidemi dışında, kadın cinsinin hastalığa yatkınlığı söz konusudur (1). Obez kişilerde kadın erkek oranı 2,1:1 ileri derecede obez kişilerde ise bu oran 4,4:1 dir (10).

Literatürde erişkinlerdekine benzer şekilde çocuklarda da non alkolik steatohepatit olguları bildirilmektedir (7). Roberto ve arkadaşları nonspesifik karın ağrısı, hepatomegali, anormal karaciğer fonksiyon testleri ile kendini gösteren üç olgu bildirmişlerdir (4).

Non alkolik steatohepatit bilindiği gibi baypas cerrahisinden sonra sıkça görülmektedir. Wanless ve arkadaşları, belirgin obeziteyi nedeni ile baypas yapılan kişilerde non alkolik steatohepatit oranının % 26 olarak bildirmektedir (10). Burada bakteri

ürünleri ve safra asitlerinin kör urveden emilimi, protein malnütrisyonu, kilo kaybı sırasında serbest yağ asitlerinin mobilizasyonu ve karaciğerde hücre düzeyinde serbest yağ asitlerinin artmış olması non alkolik steatohepatit'ten sorumlu tutulmaktadır. Bilindiği gibi serbest yağ asitleri biyolojik membranlara zarar verir ve potansiyel olarak sitotoksiktir (7, 10).

Jejunoileal baypas cerrahisinden sonra non alkolik steatohepatit ve iki yıl içinde siroz geliştiği ve hastaların karaciğer yetmezliği içinde öldükleri bildirilmektedir. Baypas'ın geriye döndürülmesi tedavi edici olmamaktadır (4, 6).

Non alkolik steatohepatit'e ait özel bir klinik tablo yoktur. Hastalarda genellikle nonspesifik karın ağrısı, sağ üst kadranda dolgunluk, ağrı ve hepatomegali ile birlikte karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk vardır.

Daha öncede değinildiği gibi, karaciğerde makroveziküler tipte yağlanma söz konusudur. Ultrason, abdominal tomografi ve manyetik rezonans görüntülme yöntemleri ile karaciğerde biriken yağ kalitatif ve kantitatif olarak saptanabilir (11, 12, 13, 14).

Kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konur. Biyopside alkolik hepatite eşdeğer bulgular saptanır (5). Makroveziküler tipte karaciğer yağlanması, hepatositlerde balonlaşma, lobular veya portal enflamasyon Mallory cisimcikleri ve fibrozis söz konusudur (4, 6). Buradaki Mallory cisimcikleri de aynen alkolik hepatitte olduğu gibi birbirine paralel filamentler şeklinde, rastgele dağılmış fibriller şeklinde veya granüler amorf yapılar şeklinde görülür (3). Hastanın öyküsü dışında biyopsi bulguları ile alkolik hepatitten ayırımı söz konusu değildir.

Non alkolik steatohepatit'in klinik önemi yavaş progresyon göstermekle beraber eninde sonunda sirozla sonuçlanmasıdır (4, 10). Kriptojenik sirozun gelecekteki bir nedeni olarak bilinmelidir (4).

Non alkolik steatohepatit'in spesifik bir tedavisi yoktur. Ancak diyabet, obezite, hi-

perlipideminin uygun diyet rejimleri ile ayarlanması gerekir. Bu esnada aşırı diyet kısıtlamalarından sakınmak gerekir. Protein malnütrisyonu aynen jejunoileal bypass ameliyatında olduğu gibi karaciğer üzerine olumsuz etki eder (7).

KAYNAKLAR

1. Brailion A, Capron JP, Herve MA, Degott C, and Quenum C. Liver in obesity. *Gut* 1985; 26:133-9.
2. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohol-like liver disease in non alcoholics. *Gastroenterology*. 1988; 95:1056-62.
3. Hoh S, Matsuo S, Ichimoe A, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis with Mallory's hyalin. *Dig Dis Sci*. 1982; 27:341-6.
4. Moran RJ, Ghishan KF, Halter AS, Green LH. Steatohepatitis in obese children: A cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol*. 1983; 78:374-7.
5. Hautekeste MI, Degott C, Benhamou Jp. Microvesicular steatosis of the liver. *Acta Clin Belg* 1990; 45 (5):311-26.
6. Sherlock S. Nutritional and Metabolic Liver Disease. In: *Sherlock S. Disease of the Liver and Biliary System*, Oxford; Blackwell Scientific; 1989: 470-4.
7. Moreno Sanchez D, Casis Herve B, Martin Algibez A, et al. Non alcoholic steatohepatitis. Mid-term clinical and histologic course in 10 patients. *Med Clin*. 1991; 96:733-6.
8. Powell E E, 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.
9. Nusbaum MS, Fischer JE. Patogenesis of hepatic steatosis during total parenteral nutrition. *Surg Annu*. 1991; 23:1-11.
10. Wanles IR, Lentz SJ, Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12:1106-10.
11. Filippone A, Di Giandomenico V, Di Giandomenico E, Genovesi N, Bonomo L, Hepatic steatosis: Combined echography-computerized tomography imaging. *Radial Med (Torino)*. 1991; 81:16-21.
12. 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.
13. Levenson H, Greensite F, Hoefs J, et al. Fatty infiltration of the liver quantification with phasecontrast MR imagine at 1,5 T US biopsy. *AJR* 1991; 156:307-12.
14. Wang SS, Chiang JH, Tsai YT et al. Focal hepatic fatty infiltration as patterns and clinical differentiation. *JVC*. 1990; 18:401-9.