

# Karaciğer yağlanması

Prof. Dr. Abdullah Sonsuz

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hepatoloji Bilim Dalı

**K**araciğer yağlanması, lipidlerin karaciğer ağırlığının % 5 den fazlasını oluşturması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5 den daha fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi şeklinde tanımlanmaktadır(1). Ancak bu her iki tanımda, klinik pratikte fazla bir değer taşımamakta, günlük uygulamalarda karaciğer yağlanması başka nedenlerle yapılan ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi incelemelerin ortaya çıkardığı bir bulgu olarak karşımıza gelmekte veya transaminaz yüksekliği nedeniyle yapılan incelemeler neticesinde ulaşılan bir tanı olmaktadır.

Karaciğer yağlanması etyolojisinden, klinik önemine, histopatolojik görünümünden tedavi yaklaşımlarına kadar her alanda büyük çeşitlilikler gösteren bir klinik problemdir. Karaciğer yağlanmasıdaki belirsizliklerin ve kavram karışıklıklarının en önemli nedeni bu güne kadar hastalığın kabul edilebilir bir sınıflamasının yapılamamış olmasıdır(Tablo-1). Alkole bağlı karaciğer yağlanmaları alkolik karaciğer hastalığı içerisindeki bir evreyi temsil etmektedir ve bu nedenle ayrı bir konu olarak düşünülmesi gerekir. Benzer bir yaklaşım ilaca bağlı karaciğer yağlanmaları için de geçerlidir. Jejunioileal-bypass, protein kalori malnütrisyonu gibi nadir karşılaşılabilecek sorunları ve özel bazı koşulların neticesi olan gebeliğin yağlı karaciğeri, total paranteral beslenmeye bağlı karaciğer yağlanmalarını da bu kendi özel koşulları içerisinde değerlendirmek daha doğru olacaktır.

**Tablo 1.** Karaciğer yağlanmasının nedenleri

### Akut yağlanma

Gebeliğin akut karaciğer yağlanması  
Reye sendromu  
İlaç ve toksinler  
Karbon tetraklorür  
Fosfor bileşikleri  
Tetrasiklin  
Valproic asit  
Amiodarone  
Kortikosteroid

### Kronik yağlı karaciğer

Alkol	Protein kalori malnütrisyonu
Obesite	Total paranteral beslenme
Diyabet	Kronik hepatit C
Hiperlipidemi	Wilson hastalığı
Jejunioileal by-pass	İnflamatuvar barsak hastalıkları
	AIDS

Bu gibi nedenlerin dışarıda bırakılması durumunda karşılaşacağımız karaciğer yağlanmalarının büyük kısmı Non Alkolinik Steatohepatit (NASH) veya iltihabi infiltrasyonun eşlik etmediği basit steatoz olgularıdır ve gerçekte bu iki grup histopatolojik bulguları dışında birçok yönden birine benzer özellikler taşımaktadır. İsimlendirmedeki boşluğu bir ölçüde

doldurabilecek ve karışıklıkları en aza indirebilecek bir yaklaşım bu iki klinik tabloyu "Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)" na başlığı altında birleştirmektir. Bu isim, iltihabi infiltrasyon bulunmadığı halde steatohepatit ifadesinin kullanılmasından doğan yaygın bir yanlışlığı giderebilecektir.

### Karaciğer Yağlanması ve NASH in Patogenezi:

Gerek basit karaciğer yağlanmalarının gerekse NASH olgularının büyük kısmının diyabet, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik bozuklukların bir yada birden fazlasıyla birlikte görüldüğü bilinmektedir. Dolayısıyla yağlanmaya neden olan faktörler öncelikle bu hastalıklardaki metabolik bozukluklar çerçevesinde aranmalıdır. Ancak cevaplanması gereken bir soru daha vardır ve hastaların bir kısmında sadece karaciğer yağlanması bulunurken, diğerlerinde yağlanma ile birlikte iltihabi infiltrasyon ve fibrozisin de görüldüğü olmasının nedeni hastalığın patogenezinin anlaşılabilmesi için önem taşımaktadır. Benzer bir durum ilaç toksisitesine bağlı yağlanmalarda da gözlenmektedir. Valproic asit, tetrasiklin gibi ilaçlar sadece yağlanma nedeni olurken, amiodarone, perhexiline maleate gibi ilaçların oluşturduğu ise lezyon steatohepatit şeklindedir. Bütün bu gözlemler yağlanmaya neden olan faktör ile iltihabi infiltrasyonu başlatan uyarımın farklı olabileceğini düşündürmüştü ve NASH in patogenezinin açıklanmaya dönük yeni bir yaklaşımın "two hits hipotezinin" yolunu açmıştır. Burada belirli metabolik faktörlerin bir sonucu olarak (first hit) hepatositlerin yağlandığı, bunun üzerine eklenen yeni ve farklı uyarımın etkisi ile de (second hit) iltihabi infiltrasyon ve fibrozisin geliştiği düşünülmektedir(2).

Karaciğer yağlanmasında hepatositlerde temel olarak trigliseridler ve yağ asitleri birikmektedir. Kolesterol kolesterol esterleri ve fosfolipdelerdeki artış ise önemsiz düzeydedir. Karaciğere ulaşan yağ asitlerinin değişik kaynakları bulunabilir. Açlık durumunda periferik yağ dokusundan hidroliz ile oluşan yağ asitleri ön plandayken, yemek sonrası dönemde diyetle alınan trigliseridlerden veya şilomikronlardan serbestleşen yağ asitleri sözkonusudur(3). Ne şekilde olursa olsun, hepatositlere ulaşan yağ asitleri ya oksidasyona uğrayarak enerji oluşumunda kullanılmakta, ya da fosfolipid, kolesterol esterleri ve trigliserid sentezinde değerlendirilmekte(4,5).Hepatositlerde sentezlenen trigliseridler dolaşıma VLDL içerisinde dönmektedir.

Basitleştirilmiş bu metabolik süreç içerisinde karaciğer yağlanmasının hangi nedenlere bağlı olarak meydana gelebileceği konusunda kolayca fikir edinilebilir. Bu nedenler:

1. Hepatositlere ulaşan yağ asidi miktarında artış
2. Yağ asidi oksidasyonunda azalma
3. Lipoproteinlerin sentez veya sekresyonundaki azalma olarak sıralanabilir.

Bu üç temel mekanizma değişik etyolojik faktörle altın da oluşan karaciğer yağlanmalarının çoğunu açıklamaya yeterlidir. Protein-kalori malnütrisyonunda serum trigliserid

ve VLDL düzeylerinde azalma görülürken serum serbest yağ asitlerinin artmış olması periferik yağ asidi mobilizasyonunun bir bulgusu ve artan yağ asidi sunumunun yağlanmaya neden olan faktörlerden birisi olduğunun kanıtıdır. Total paranteral beslenme uygulanan hastalarda da benzer bir durum görülmektedir. Burada ilginç olan lipid içermeyen ve kalori ihtiyacının büyük kısmının glukoz ile karşılandığı hastalarda yağlanmanın belirgin olmasına rağmen, lipid içeriği yeteli beslenme uygulananlarda yağlanmanın daha düşük düzeylerde olmasıdır(6). Tip II diyabetlilerde karaciğer yağlanması sık olarak görülmesine rağmen bu durum Tip I diyabetlilere daha nadirdir. Tip I diyabetlilerde yağlanma hiperglisemi ve insülin yokluğunun etkisi ile yağ dokusundan yağ asidi serbestleşmesini uyarılmasına bağlıyken Tip II diyabetlerdeki primer sorunun insülin rezistansı olduğu düşünülmektedir(7). Bazı kaynaklarda bu hastalardaki yağlanmanın nedeni doğrudan diyabetle ilgili görülmeyle çoğu zaman birlikte bulunduğu obezitenin sonucu olarak düşünülmekteyse de obez olmayan NASH li hastalarda da insülin direncinin saptanmış olması bu görüşü geçersiz kılmıştır. Karaciğer yağlanmasının bir diğer nedeni olarak görülen yağ asidi oksidasyonunda azalma daha çok bazı ilaç toksistelerinin bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Karaciğerde yağlanma yapabilen birçok ilaç mevcuttur. Aspirin, nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, sodyum valproate, tetrasiklin gibi ilaçların oluşturduğu karaciğer yağlanmaları yukarıda belirtildiği gibi öncelikle mitokondrial b oksidasyonunun inhibisyonu sonucu gelişmektedir.

#### **Karaciğer Yağlanmasında Klinik Bulgular:**

Karaciğer yağlanmasının spesifik bir klinik bulgusu yoktur. Hastaların büyük kısmı karın sağ üst kadrantındaki bir ağrı ve dolgunluk hissinden yakınmaktadır. Çoğu zaman hepatomegali dışında bir muayene bulgusu da saptanamaktadır. Palmar eritem, spider angima gibi bulguların görülmesi olağan değildir ve bunların varlığında hastalar yağlanmaya eşlik eden diğer karaciğer hastalıkları bakımından dikkatle araştırılmalıdır. Tartışmalı bir konu olmakla birlikte hastalık siroza kadar ilerlemişse karaciğer yetersizliğinin diğer periferik bulguları da mevcuttur.

#### **Karaciğer Yağlanmasında Biyokimyasal Bulgular:**

Hastalığın en sık rastlanılan bulgusu, normalin 2-5 kat kadar üzerine çıkabilen ALT, AST yüksekliğidir. Nadir bazı olgularda normali 10 kat veya daha fazla aşan transaminaz düzeyleri de bildirilmiştir(8). AST/ALT oranının % 65-90 olguda 1 den küçük olduğu bildirilmektedir, bu oran kendi klinik materyelimizde % 95 olarak saptanmıştır. Alkali fosfat ve GGT olguların yarısında normalden yüksektir. Bilirubin, Albumin ve globulin düzeyleri sirotik olmayan olgularda normal sınırlardadır.

#### **Karaciğer Yağlanmasında Radyolojik Bulgular:**

Karaciğer yağlanmalarının son 20 yılda yaygın olarak karşılaşılan bir hastalık haline gelmesinde görüntüleme yöntemlerinin sağladığı tanı kolaylıklarının büyük katkısı olmuştur.

Ultrasonografik incelemede yağlanmanın bulgusu, karaciğer ekojenitesindeki artıştır. Posterior akustik zayıflama, vasküler yapıların duvar ekolarındaki silinme gibi ek bulgularda tanıya yardımcı olmaktadır. Fibrozisin varlığı ultrasonografik tanıda karışıklıklara neden olabilmektedir. Ultrasonografik incelemelerin yeterli duyarlılık ve spesifiklik taşımadığı düşünülmektedir, ancak bu konuda standart oluşturacak

kapsamlı bir çalışma da mevcut değildir (9).

Bilgisayarlı tomografi tanıda daha objektif kriterlere dayanmaktadır. Karaciğer ve dalağın attenuasyonu rasındaki farkın -10 HU dan büyük olması yağlanma bulgusu olarak değerlendirilmektedir. Bilgisayarlı tomografide yaralanılabilen diğer bir yöntem kontrast injeksiyonu sonrası yapılan dinamik değerlendirmelerdir(10) .

Karaciğer yağlanması tanısında son yıllarda manyetik Rezonanstan da yaralanılmaya başlanılmıştır. Buradaki tanı In-phase T1 intensite artışı ve Opposed-phase T1 Intensite azalmasına dayanmaktadır(9).

#### **Karaciğer Yağlanmasında Tedavi**

Burada basit karaciğer yağlanmalarından çok, NASH in tedavisi üzerinde durulacaktır. Sayıca az ve halen tartışılabilir düzeyde de olsa, ilerleyici karakterine ilişkin verilerin varlığı bu hastalığı değişik tedavi alternatiflerinin denediği yeni bir araştırma alanı haline getirmiştir. Tedavi alanında bu güne kadar araştırılmış ilaç veya uygulamalar:

1. Diyet ve egzersiz
2. Ursodeoksikolik asit
3. Clofibrat
4. Gemfibrozil
5. E vitamini
6. N Asetil sistein

Obezite NASH olgularının % 70-100 ünde saptanan bir bulgudur ve aşırı kilolu bir hastada risk faktörü olarak obezitenin giderilmesi tedavi için önemlidir(11). Obezite, NASH ile birlikte bulunan bir metabolik bozukluk olmanın ötesinde diğer nedenler ile oluşabilecek hepatoselüler hasar için de kolaylaştırıcı bir faktör olarak önem taşımaktadır. Obezitenin varlığında Hepatositlerin endotoksin tarafından oluşturulan hasara karşı duyarlılığının artması ve alkolik karaciğer hastalığının ağırlığında obezitenin bir risk faktörü olarak anlam taşıdığı gösterilmesi dikkatleri bu yöne doğrultmuştur.

Hiperlipidemi, obezite gibi NASH le birlikte bulunma olasılığı yüksek olan(%20-80) bir metabolik bozukluktur ve bu nedenle hiperlipidemi de NASH tedavisinin yöneldiği hedeflerden birisi olmuştur. Burada temel düşünce, patogenezi nasıl olursa olsun sonuçta NASH in karaciğerde aşırı lipid birikimiyle ortaya çıkan bir hastalık olmasıdır. Hayvan deneylerinde Clofibrat'ın karaciğerde yağ birikimini azalttığı gösterilmişse de 1996 yılında yayınlanan ve 16 hastayı kapsayan bir ön çalışmada bir yıl süreyle uygulanan 2 g/gün dozundaki clofibrat in NASH de kabul edilebilir bir düzelme sağladığı gösterilememiştir(12). Klinikimizde NASH tanısı ile izlenen 46 hasta üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada Gemfibrozil in 600 mg/gün dozuyla 4 hafta gibi kısa süreli bir kullanımının hastalığın biyokimyasal bulgularında anlamlı düzelmeler sağladığı gösterilmiştir(13). Bu çalışmada izlenen 46 hastanın Gemfibrozil kullanılan 23 olguluk çalışma grubunda 16 hastanın ALT düzeyinde anlamlı düşüşler izlenmiş, ortalama ALT düzeyi 72.0 37.0 / L den 49.7 28.2 U / L ye düşmüştür(15). Bu çalışmada elde edilen veriler Gemfibrozile yanıt veren hastalar ile yanıtız hastalar arasında başlangıçtaki trigliserid düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir. Bu bulgu, Gemfibrozilin etkisinin sadece bir risk faktörünün ortadan kaldırılması şeklinde olmadığını ve trigliserid düzeyi normal olan hastalarda da kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu veriler yeni ve daha büyük çalışma grupları üzerinde de doğrulandığı takdirde Gemfibrozil in önümüzdeki yıllarda NASH tedavisinde önemli bir yer edinmesi olasıdır.

NASH tedavisinde eşlik eden metabolik bozukluğun düzeltilmesi amacıyla yukarıdaki uygulamalar dışında Ursodeoxycholic asit(UDCA) ve antioksidanlar üzerinde de araştırmalar yapılmaktadır. Sınırlı sayıda hastayı kapsayan bir pilot çalışmada 13-15 mg/kg dozundaki UDCA'nın 12 ay süreli kullanımının transaminaz düzeyleri ve histopatolojik bulgularda anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir(12).

N Acetyl cystein ile yapılan bir çalışmada bu ilaç etkili bulunmuşken, diğer bir araştırmada ilaç ile elde edilen düzeltilmeler kontrol grubunda da gözlenmiş ve bu sonuç ilacın tedavi edici değeri olarak yorumlanmamıştır(14,15).

NASH patogenezinde p 4550 2E1 gibi sitokromal enzimlerin aktivasyonu ve serbest radikallere bağlı hepatoselüler hasarın rolünün gösterilmiş olması tedavide antioksidanların da etkili olabileceği fikrini doğurmuştur. Bu konuya yönelik araştırmalarda E vitaminin sadece biokimyasal iyileşme ile sınırlı kalmayan, fibrojenetik aktiviteyi de azaltan etkilerinin olabileceğine ilişkin veriler elde edilmiştir(16).

Bütün bu araştırmalardan elde edilen veriler NASH tedavisi için herhangi bir yaklaşımın diğerinden daha üstün olduğunu söylememize olanak vermemektedir. Burada daha da önemli olan, NASH in doğal seyirindeki belirsizliklerin boyutudur. Hangi kriterlerle tedaviye başlayacağımız, hangi kriterlerle yanıtı belileyeceğimiz, tedaviyi ne kadar süreyle uygulayacağımız gibi sorulara verilebilecek bir yanıtı sahip değilken, değişik tedavi alternatiflerinin birbirine göre üstünlüğünü tartışmanın anlamı olmayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Mezey E: Fatty liver, in Shiff ER, Sorrell M.F, Maddrey WC, ed. Diseases of the Liver: 8.th ed Philadelphia; Lippincott-Raven ,1999;185-1204
2. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? Gastroenterology 1998;114:842-5.
3. Alpers D.H, Sabesin S.M, White H.M. FattyLiver: Biochemical and clinical aspects. in Shiff L, Schiff E. ed. Diseases of the Liver: 7.th ed Philadelphia; Lippincott-Raven ,1993;825-855
4. Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity. Pharmacol Ther 1995;67:101-4
5. Lee R.G, Keeffe E.B: Non-Alcoholic fatty liver: cause and complication in Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizetom M, Rodes J, ed Clinical Hepatology 2nd ed. Oxford, 1999;1251-7
6. Klein S: Total paraneural Nutrition and the Liver, in Shiff L, Schiff E. ed. Diseases of the Liver: 7.th ed Philadelphia; Lippincott-Raven ,1993;1505-1516
7. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney GC, Tetri BA: Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994, 107(4):1103-91:
8. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD: Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999 30(6):1356-62
9. Evan S, Siegelman MD, Rosen A: Imaging of Hepatic Steatosis. Semin Liver Dis 2001;21(1):71-80.
10. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. AJR 171:659-64,1998
11. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Nonalcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. Diabetes Metab 2000;26:98-106.
12. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology 1996;23:1464-7.
13. Basaranoglu M, Açbay Ö, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol 1999;31:384
14. Gülbahar O, Karasu Z, Ersöz G, et al: Treatment of nonalcoholic hepatitis with N-acetylcysteine (abstract) gastroenterology 2000;118:A 1444
15. Pamuk G: İç Hastalıkları uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2001
16. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. J Pediatrics 2000;136:734-8.