

Nonalkolik Yağlı Karaciğer: Karaciğerin En Sık Görülen Hastalığı

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: THE MOST COMMONLY OCCURRING LIVER DISEASE

Deniz Güney Duman¹, Nurdan Tözün²

Özet

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), son yıllarda, en sık görülen karaciğer hastalığı olması nedeniyle büyük önem kazanmıştır. Batı ülkelerinde, otopsi serilerindeki görülme sıklığı % 70 'e varmaktadır. NAYKH başlığı altında basit bir karaciğer yağlanması, steatohepatit, fibroz ve sonunda karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilen geniş bir hastalık grubu incelenmektedir. Son yıllarda, NAYKH ve onun daha ciddi formu olan Non Alkolic Steatohepatit'in (NASH) obezite, insülin rezistansı ve dislipidemilerle olan yakın ilişkisi, hastalığın mekanizması ve tedavisini aydınlatmaya yönelik en önemli araştırma odağı olmuştur. Bugün için ideal tedavisi olmayan NASH'te en sık kullanılan tavsiye kilo verme ve egzersizle sınırlı kalmakta, ilaçların olumlu etkilerine ait veriler yeterli kanıtı dayanmamakta ve farmakolojik tedavilere yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu yazımızda, aile hekimlerinin sıkça karşılaşabilecekleri bir hastalık olan NAYKH özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, NAYKH

Summary

Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) has recently gained increasing importance as the most common of all liver disorders. In Western countries it is recognized in up to 70 % of autopsy series. NAFLD comprises a spectrum of chronic liver diseases, starting from a simple fatty liver which may progress to steatohepatitis, fibrosis and ultimately expand to liver cirrhosis. The link between obesity, insulin resistance and NAFLD and its more severe form called Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH) remain as the major focus of investigation to enlighten the pathogenesis and the treatment of the disease. Until other evidence based pharmacological therapies gain wide acceptance, diet and exercise remain the mainstay of therapeutic approach to NASH. We reviewed NAFLD in this paper as it is a frequently encountered condition by the family physicians.

Key words: Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD

Alkole bağlı karaciğer hastalığında görülen histolojik bulguların, önemli miktarda alkol kullanımı olmayanlarda görüldüğü kronik hepatit tablosuna nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) denir.¹ Nonalkolik Steatohepatitis (NASH) ise NAYKH spektrumu içinde yer alan ve karaciğerde yağlanma ile birlikte nekroinflamatuvar hasarın geliştiği evrenin özel ismidir. NAYKH tanısı koymak için kabul edilen maksimum alkol kullanımı genellikle 20 g/gün etanoldür.^{2,3} Ancak hastanın alkol kullanım öyküsü söz konusu ise, ifade edilen alkol miktarının gerçek değerini altında olma ihtimali daima akılda tutulmalıdır. Çoğun-

lukla, kişi, miktarı ne olursa olsun, aldığı alkolün karaciğerini etkilemeyeceğine inanma ve inandırma eğilimindedir. Alkol kullanım öyküsü araştırılırken hasta yakınları ile görüşmek daha güvenli bilgi verebilir.

Tarihçe

NASH terimi ilk defa 1980 yılında Ludwig tarafından kullanılmışsa da⁴ daha önceleri bu hastalık için psödoalkolik karaciğer hastalığı, karaciğer yağlanmasına bağlı hepatit, diyabetik hepatit, gibi isimler kullanılmıştır.⁵

¹⁾ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gastroenteroloji Uzmanı.

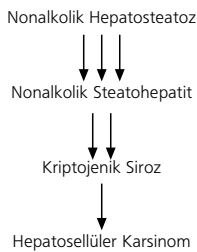
²⁾ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gastroenteroloji Uzmanı, Prof. Dr.

Sıklık ve Sağkalım

Etiyolojisi bilinmeyen transaminaz yüksekliğinin araştırıldığı bir çalışmada 81 hastadan 26'sında steatohepatit, 4'ünde fibroz ve 2'sinde siroz gelişimi bulunmuştur.² Ardarda otopsilerin değerlendirildiği bir çalışmada karaciğerde basit yağlanma, obez hastaların %70'inde, nonobezlerin %35'inde görülürken, NASH oranı obezlerde %18.5, nonobezlerde %2.7 idi.⁶ NASH hastalarının sağkalımına bakıldığında, karaciğer biyopsisinde fibrozu olan hastaların %10'unda 10 yıllık takipte siroz geliştiği görülmüştür.⁷ Ayrıca karaciğer biyopsisinde nekrozu olan NASH hastalarında karaciğere bağlı ölümlerde artış (%11) gösterilmiştir.⁸

NAYKH ve Kriptojenik Siroz

Kriptojenik sirozu olanlarda yapılan bir çalışmada, hastaların çoğunluğunun ileri yaşta diyabetik kadınlardan oluştuğu ve tanıya ya da geçmişte obezite öyküsü bulunduğu saptanmıştır. Bu bulguların ise en çok NASH ile uyumlu olduğu ve kriptojenik sirozun NASH komplikasyonu sonucu geliştiği kanısına varılmıştır.⁹ Bu konuda yapılan bir başka çalışmada kriptojenik sirozu olup hepatosellüler karsinom gelişen hastalar ile viral ya da alkole bağlı kronik karaciğer hastalığı zemininde hepatosellüler karsinom gelişen hastalar karşılaştırılmış ve kriptojenik siroz zemininde gelişen hepatosellüler karsinomların geçmişlerinde tıpkı NASH hastaları gibi daha sık obezite ve diyabet prevalansı, daha yüksek plazma glukoz, kolesterol ve trigliserid düzeyleri, yüksek insülin rezistansına ait göstergeler ve daha düşük aminotransferaz düzeyleri bulunmuştur.¹⁰ Çalışmanın yazarları hepatosellüler karsinomun NASH hastalarında gelişen sirozun bir geç komplikasyonu olabileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁰ (Şekil 1).



Şekil 1
NAYKH - klinik yelpaze

Etiyoloji

NAYKH gelişimine yol açan faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir. Ancak hiçbir neden bulunamayan NAYKH hastaları da mevcuttur. Gerçekte steatohepatoz,

steatohepatitten çok daha sık görülmektedir. Bu nedenle, son yıllarda, NAYKH etiyopatogenezinde karaciğerde yağ asidi birikiminin sebepten çok hastalığın sonucu olduğunu ileri, süren yazılar yayınlanmıştır. Diğer bir gerçek de ister tek başına NAYKH olsun, isterse NASH gelişmiş olsun, insülin rezistansının hemen hemen tüm olgularda dikkati çekmesidir.¹¹ Bununla birlikte, NASH hastalarında tek başına karaciğer yağlanması olanlara kıyasla insülin rezistansının daha ağır seyrettiği gösterilmiştir.¹¹ NASH hastalarında %40-100 oranında obezite, %20-55 oranında tip 2 DM ve dislipidemi görülmesi,¹² hastalığın "metabolik sendrom X" in bir parçası olabileceği görüşünü getirmiştir.¹³ Önceleri hastalığın edinsel olduğu düşünülmüşse de, günümüzde genetik yatkınlığın rolü öne çıkmaktadır.¹ Kuşkusuz çevresel faktörler de hastalığın oluşmasına ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.

Tablo 1

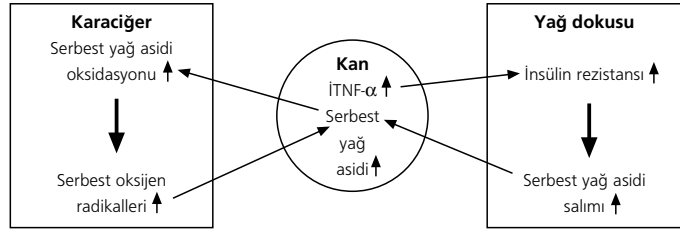
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına yol açan faktörler

Obezite
Tip 2 Diyabet
Dislipidemi
Jejunioleal bypass
Kalıtımsal metabolik hastalıklar
İlaçlar: Amiodaron, diltiazem, tamoksifen, steroidler

Patogenez

İlk defa 1998'de Day tarafından ortaya atılan, 2 darbeli NASH modeli halen patogenezde en çok kabul gören modeldir.¹¹ Bu modelde ilk darbeyi karaciğerde yağlanma oluşturur. İlk darbenin önemi yağlanmanın karaciğeri daha sonradan gelecek olan ikinci darbeye duyarlı hale getirmesidir. İkinci darbe ise karaciğerde hücresel stres ürünleri olan serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması ve bunların karaciğerde fibroz gelişimine kadar uzanan hasar meydana getirmesidir. Yukarıda sözü geçen iki darbeli hasar teorisinde en sık karşımıza çıkan faktörler ise tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve insülin rezistansıdır (Şekil 2).

TNF- α , oksidatif stres veya endotoksin gibi bir uyarı sonrasında makrofajlar tarafından üretilir. Lökositleri hasar bölgesine çekerek kemotaktik rol oynar.¹⁴ TNF- α , endotoksin-sitokin bağlantılı hücre hasarı yaparak NASH patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen bir sitokindir. NASH hastalarının serumlarında TNF- α düzeyi kontrollere kıyasla artmıştır.¹⁵ İnsülin rezistansı da NASH hastalarının hemen hemen tümünde görüldüğünden, hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁶



Şekil 2
NASH patogenezinde karaciğer, yağ dokusu ve dolaşımdaki TNF- α , serbest yağ asitleri ve insülin rezistansı ilişkisi

Patoloji

NASH'de görülen morfolojik bulgular steatoz, polimorf nüveli lökositlerden oluşan lobüler inflamasyon ve santral ven etrafında görülen perisinüzoidal fibrozis (Resim 1). Diğer bulgular hepatosellüler balonlaşma, Mallory cisimciği ve nükleusda glikojen birikimidir.¹⁷ Histopatolojik NASH tanısı yağlanma, inflamasyon ve fibrozis açısından evrelendirilerek değerlendirilir. Derecelendirme (grading) ve evrelendirme (staging) adı verilen ve E.Brunt tarafından tanımlanan bu sınıflama hastalığın prognozu açısından da önem taşır.

Klinik

NASH her yaş grubunda görülebilir, en sık 5 ve 6. dekadlarda ve %60-80 olasılıkla kadınlarda görülür. Hastalar çoğunlukla asemptomatik olduğundan başka sebepler araştırılırken, karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluk fark edilerek tanı konur. Nadiren hastalarda sağ üst kadranda ağrı veya halsizlik, yorgunluk gibi yakınmalar olabilir.⁵

Fizik incelemede hepatomegali tespit edilebilir. Nadiren splenomegali de bulunabilir.¹⁶ Laboratuvar tetkiklerinden AST ve ALT'de genellikle normalin üst sınırının 2 veya 3 katını geçmeyecek şekilde yükselme görülür. Fibrozis ilerledikçe AST, ALT'den daha büyük bulunur. Bazı olgularda γ GT, alkalen fosfataz, bilirubin düzeylerinde hafif yükselme olabilir. Olguların dörtte üçüne yakın kısmında açlık kan şekeri yüksekliliği ya da anormal lipid profili görülebilir.¹

Tanı

Öncelikle, varsa, alkol kullanımı öyküsü dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir. Konjenital ya da edinsel karaciğer fonksiyon bozukluğu yapan nedenlerin mevcut olup olmadığı araştırılmalıdır. Radyolojik tanı yöntemlerinden ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonansın karaciğer dokusunda yağlanma ve bazı hastalarda mevcut olan demir birikimi nedeniyle, NASH tanı-

sında duyarlılık ve özgüllükleri sınırlıdır.^{18,19} NASH'de şu an için en güvenilir tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Bu konuda bazı yazarlar klinik ve laboratuvar olarak NASH düşünülüp ultrasonografi ile karaciğer yağlanması tespit edilen hastalara karaciğer biyopsisine gerek olmadığını belirtirler de özellikle 40 yaşın üzerinde, diyabeti ve risk faktörü olanlarda çoğunlukla biyopsi önerilmektedir. NASH için henüz kabul edilmiş bir tedavinin bulunmaması, bu hastaların tanısı ve hastalığın prognozu hakkında çok değerli bilgiler veren karaciğer biyopsisinin yapılmasına engel teşkil etmemektedir. Bununla birlikte biyopsi kararı, riskleri ve katkıları hastayı bilgilendirerek alınmalıdır.²⁰

Bugünkü bilgilerimiz ışığında, karaciğer biyopsisinde tek başına yağlanma olanlarda karaciğer yetersizliğine ilerleme görülmemektedir.²¹ Bununla birlikte karaciğer yağlanması (hepatosteatoz) olan hastaların, karaciğerde nekroinflamasyonu tetikleyici faktörlere karşı daha duyarlı oldukları düşünülmektedir.²² Karaciğer biyopsisinde inflamasyon ya da nekrozu olanların ise siroza ilerleme olasılıkları vardır. Bu noktada, aile hekimlerinin polikliniklerde sıkça karşılaşacakları NAYK hastalarını, özellikle de ALT/AST'leri yüksek olanlarını, diğer karaciğer hastalıklarının ayırt edilmesi ve karaciğer biyopsisinin yapılması için değerlendirilmek üzere gastroenteroloji doktorlarına sevk etmeleri uygun olacaktır.

Tedavi

Obezite tedavisi

Amerikan Gastroenteroloji Derneği tarafından 2002 yılında yayınlanan obezite tedavisi önerilerinde Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, NASH aşamasında olmasa dahi obezite komplikasyonları içinde tanımlanmıştır. Bu nedenle beden kütle indeksi 25 kg/m² den fazla olanlarda obezite tedavisi önerilmektedir.²³

Biyopside steatohepatit ya da fibrozis olan hastalar için, halen tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Bu hastalarda kilo vermenin hem karaciğer enzimlerini, hem his-

tolojiyi, hem de semptomları geriletği gösterilmiştir.⁵ Ancak, ani kilo kaybı, karaciğer yetersizliğine neden olabileceğinden, aşamalı olarak kilo verilmelidir. Eğer eşlik eden NIDDM ya da hipertrigliseridemi varsa, bunların tedavisinin karaciğer histolojisine belirgin bir faydası olduğuna ait yeterli kanıt yoktur.²⁴ Thiazolidinedione grubu antidiyabetikler PPAR γ ligandı olarak etki gösterirler ve yağ dokusunun insüline duyarlılığını artırır.²⁴ Bu gruptan bir ilaç olan troglitazone'la 10 NASH hastasında yapılan 6 aylık tedavinin karaciğer enzimlerini düzelttiği ancak histolojide iyileşme yapamadığı gösterilmiştir.²⁵ Ne yazık ki bu ilaç kısa bir süre sonra hepatik toksisitesi nedeniyle piyasadan geri çekilmiştir.²⁵ Bir başka antidiyabetik ajan olan metformin hepatositlerde insülin duyarlılığını artırır ve hepatik glukoz üretimini azaltır. Metforminin, günde 3 defa 500 mg dozunda, 14 adet NASH hastasına, 4 ay boyunca verildiği bir çalışmada ortalama ALT değerleri azalmış, insülin duyarlılığı artmış ve karaciğer volümü azalmıştır. Ancak bu çalışmada da kontrol biyopsileri olmadığı için ilacın karaciğer histolojisine etkisi görülemez.²⁶

Antihiperlipidemik bir ajan olan klofibrat ile yapılan bir pilot çalışmada, 1 yıllık tedavi sonunda herhangi bir yarar tespit edilememiştir.²⁷ Aynı çalışmada, ursodeoksikolik asid verildiğinde ise karaciğer enzimleri ve steatozda düzelme olmuş ancak karaciğer inflamasyonu ya da fibroz skorunda değişiklik olmamıştır.²⁷ Diğer bir antihiperlipidemik ajan; gemfibrozilin, NASH hastalarında, serum transaminaz düzeylerinde anlamlı düzelme yaptığını gösteren çalışma da histopatolojik kontrolden yoksundur.²⁸

Kilo azaltıcı operasyonlar sonrasında metronidazol vermek özellikle bakteriyel endotoksin kökenli sitokinleri azaltmak açısından faydalı bulunmuştur. Jejunoileal bypass sonrası karaciğer yetersizliği gelişen hastalarda karaciğer nakli yapılabilmektedir. Ancak, bu hastaların küçük bir bölümünde nakil sonrasında karaciğer yetersizliğinin nüks ettiği rapor edilmiştir.²⁹

α -tokoferol ve E vitamini gibi antoksidanlar tedavide ümit vericidir.³⁰ Oksidatif stresin azaltılması ile karaciğerde yağ asidi birikiminin önlenebileceğine ait sonuçlar vardır.³⁰ Kolin eksikliği ile hayvanlarda NASH geliştirmek mümkün olduğundan diyetle kolin ilavesi de bir başka öneridir. Aslında kolinin, glutasyonu redükte ederek alkole ya da çeşitli ilaçlara bağlı steatozu geriletği uzun yıllardan beri bilinmektedir. Şimdi aynı mekanizma ile NASH'e de iyi geleceği düşünülmektedir.¹

Bugün için tedavide umut veren ajanlar PPAR γ agonistleri ve metformin gibi insüline duyarlılığı artıran ajanlardır. NASH tedavisinde gelecek için ümit veren önemli bir ilaç grubu da, patogenez bölümünde sıkça adı

geçen TNF- α inhibitörleridir. Gerek TNF- α 'yı direkt olarak sentez aşamasında inhibe eden pentoksifilin gerekse anti- TNF- α antikorları bu konuda etkileri merak edilen ilaç gruplarıdır.³¹ Ufuktaki tedavi olasılıklarından bir diğeri ise antiinflamatuvar ilaçlar ve özellikle spesifik cox-2 inhibitörleridir.³⁰ Bu tedavilerle patogenez bölümünde anlatılan endotoksin ve sitokinlerle tetiklenen hasar mekanizmasının durdurulması hedeflenmektedir.

NAYKH, beslenme alışkanlığının karbonhidrat ve yağdan zengin "fast food" a sapsması, obezitenin, özellikle gelişmiş toplumlarda artmasıyla birlikte gündeme yerleşen, "yeni çehreli-eski hastalık" grubudur. Daha ciddi formu olan NASH'in siroza hatta hepatoselüler kansere ilerleyebileceğinin bilinmesi, karaciğer nakil merkezlerinde organ bekleyen adayların en az yarısının NASH hastalarından oluşması hastalığa olan ilgiyi arttırmıştır. Hastalığın fizyopatolojisinde hasara yol açan 1. ve 2. darbelerin tarif edilmesiyle kuşkusuz önemli kilometre taşları aşılmıştır. Şimdi tıptan beklenen, önemi ve mekanizmaları daha iyi anlaşılabilen bu hastalıkta, non-invazif fibrozis göstergelerinin belirlenmesi, risk grubunun önceden tanınması ve Romalı ihtiyar Plinius'tan beri bilinen " diyet" ve egzersiz'den daha etkin tedavi yöntemleri ve farmakolojik ajanların bulunmasıyla hasta ve hekimin karşılıklı beklentilerinin tatmin edilmesidir.

Kaynaklar

1. Diehl AM. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Semin Liv Dis* 1999; 19: 221-9.
2. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-4.
3. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
4. Ludwig J, Viggiano RT, McGill DB. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 342-8.
5. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-45.
6. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.
7. Younossi ZM, Matteoni CA, Gramlich T ve ark. Patient characteristics predicting cirrhosis and death in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 28: 303A.
8. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough A. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-19.
9. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-9.
10. Bugianesi E, Leone N, Vanni E ve ark. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-40.
11. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P ve ark. Tumor necrosis factor a promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 274-80.

12. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
13. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G. Non-alcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
14. Maher JJ. Cytokines: Overview. *Semin Liv Dis* 1999; 19(2): 109-15.
15. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumor necrosis factor a in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206-11.
16. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P ve ark. Tumor necrosis factor a promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 274-80.
17. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-74.
18. Mendler MH, Bouillet P, Le Sidaner A ve ark. Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference to iron overload. *J Hepatol* 1998; 28: 785-94.
19. Jacobs JE, Birnbaum BA, Shapiro MA, Langlotz CP, Slosman F, Rubesin SE. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 659-64.
20. Sanyal A. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-25.
21. Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-9.
22. Day CP, James OFW. Hepatic steatosis: Innocent bystander or guilty party? *Hepatology* 1998; 27: 1463-6.
23. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002; 123: 882-932.
24. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: What we know in the new millennium. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2714-24.
25. Caldwell SH, Hespeneheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 519-25.
26. Marchesini G, Brizi M, Giampaola B. Metformin in non-alcoholic hepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-4.
27. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS ve ark. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-7.
28. Başaranoğlu M, Acbay Ö, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 31: 384.
29. D'Sauza-Gburek SM, Batts KP, Nikias GA, Wiesner RH, Krom RAF. Liver transplantation for jejunoileal bypass-associated cirrhosis. *Liver Transplant Surg* 1997; 3: 23-7.
30. James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet* 1999; 353: 1634-6.
31. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467-76.

Geliş tarihi: 17.01.2004
Kabul tarihi: 24.02.2004

İletişim adresi:

Dr. Deniz Güney Duman
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Tophanelioğlu Cad. No: 13/15
Altunizade - İSTANBUL
Tel: (0216) 327 10 10
e-posta: (drduman@excite.com)