

Non-Alkolic SteatoHepatit NASH

Prof Dr Yaşar DOĞAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme BD

[Display Settings:](#) Abstract

[Send to:](#)

[Mayo Clin Proc.](#) 1980 Jul;55(7):434-8.

Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.

[Ludwig J](#), [Viggiano TR](#), [McGill DB](#), [Oh BJ](#).

Abstract

Nonalcoholic steatohepatitis is a poorly understood and hitherto unnamed liver disease that histologically mimics alcoholic hepatitis and that also may progress to cirrhosis. Described here are findings in 20 patients with nonalcoholic steatohepatitis of unknown cause. The biopsy specimens were characterized by the presence of striking fatty changes with evidence of lobular hepatitis, focal necroses with mixed inflammatory infiltrates, and, in most instances, Mallory bodies; Evidence of fibrosis was found in most specimens, and cirrhosis was diagnosed in biopsy tissue from three patients. The disease was more common in women. Most patients were moderately obese, and many had obesity-associated diseases, such as diabetes mellitus and cholelithiasis. Presence of hepatomegaly and mild abnormalities of liver function were common clinical findings. Currently, we know of no effective therapy.

Comment in

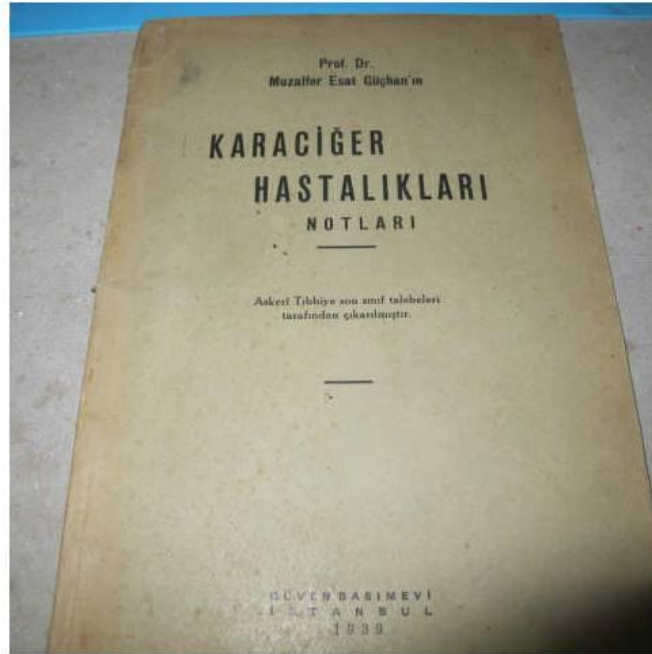
[J Gastroenterol Hepatol.](#) 2006 Jan;21(1 Pt 1):14.

PMID: 7382552 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[+](#) **MeSH Terms**

[+](#) **LinkOut - more resources**

Tarihçe



Karaciğer Hastalıkları notlar, 1939
Prof. Dr. Muzaffer Esat Güçhan

Tarihçe

- İlk çocuk NASH olgusu;

Moran et al. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol.* 1983

- 1990'da ilk NASH sirozu tanımlanmıştır.
- 2003'te 2 yaşında hastada NASH

Schwimmer et al. *J Pediatr.* 2003.

Tanım ve kapsam

Normal Karaciğer: <%5 yağlanma

Yağlı Karaciğer: >%5 yağlanma, 1 gr karaciğer dokusunda 55 mg veya daha fazla yağ birikmesi

Younnossi et al. *Curr Rev Gastroenterol* 1999

Szczepaniak et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005

NAFLD: Alkol veya ikicil bir neden karaciğer hastalığı olmaksızın karaciğerde oluşan yağlanma

Tanım ve kapsam

Steatoz > %5

Steatohepatitis (NASH)

Fibrosis 'li NASH

Siroz



NAFLD

Epidemiyoloji

NAFLD: Amerikada ve Sanayileşmiş toplumlarda kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir.

Erişkinlerde görülme sıklığı

- Post mortem %16 (NAFLD), %2,1 (NASH)

Graund et al. Aviat Space Environ Med 1982

- Amerikada %30 NAFLD

Bedogni et al Hepatology 2005

- İtalyada %25 NAFLD

Bellentani et al. Dig Dis 2010.

Epidemiyoloji

ERİŞKİN Prevalansı - population \geq 20 yaş (USA)

Fazla kilolu: 54%

Obez:: 22%

Yağlı karaciğer 30.1 milyon

NASH 8.6 milyon

Angulo et al. NEJM 2002

Epidemiyoloji

Erişkin Risk Gruplarında NAFLD sıklığı;

- Obez : %80-90
- Diyabetlilerde: %30-50
- Hiperlipidemi: %90

Bellentani et al. Dig Dis 2010

Epidemiyoloji

- Çocuklarda gerçek NAFLD sıklığı ?
 - %2,6
- Schwimmer JB, Prevalence of fatty liver in children and adolescents. Pediatrics 2006.
 - %9,6
- Tominaga K, Dig Dis Sci 1995.
- %24-77

Tiribelli C, Eur J Clin Nutr 2007

Guzzaloni G,. Int J Obes Relat Metab Disord 2000

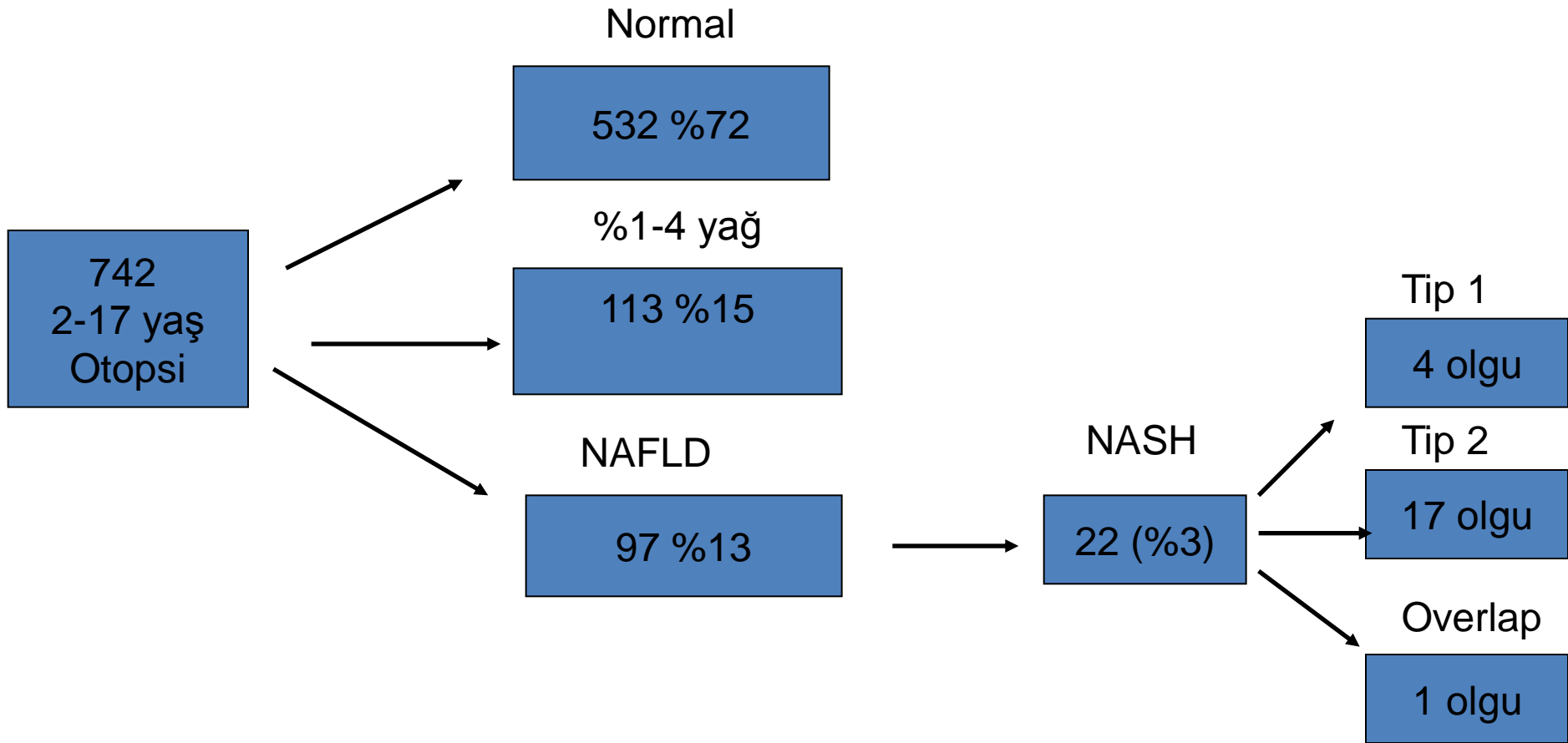
Franzese A, Dig Dis Sci 1997; 42: 1428-1432

Chan DF, Int J Obes Relat Metab Disord 2004

Epidemiyoloji

Prevalence of Fatty Liver in Children and Adolescents

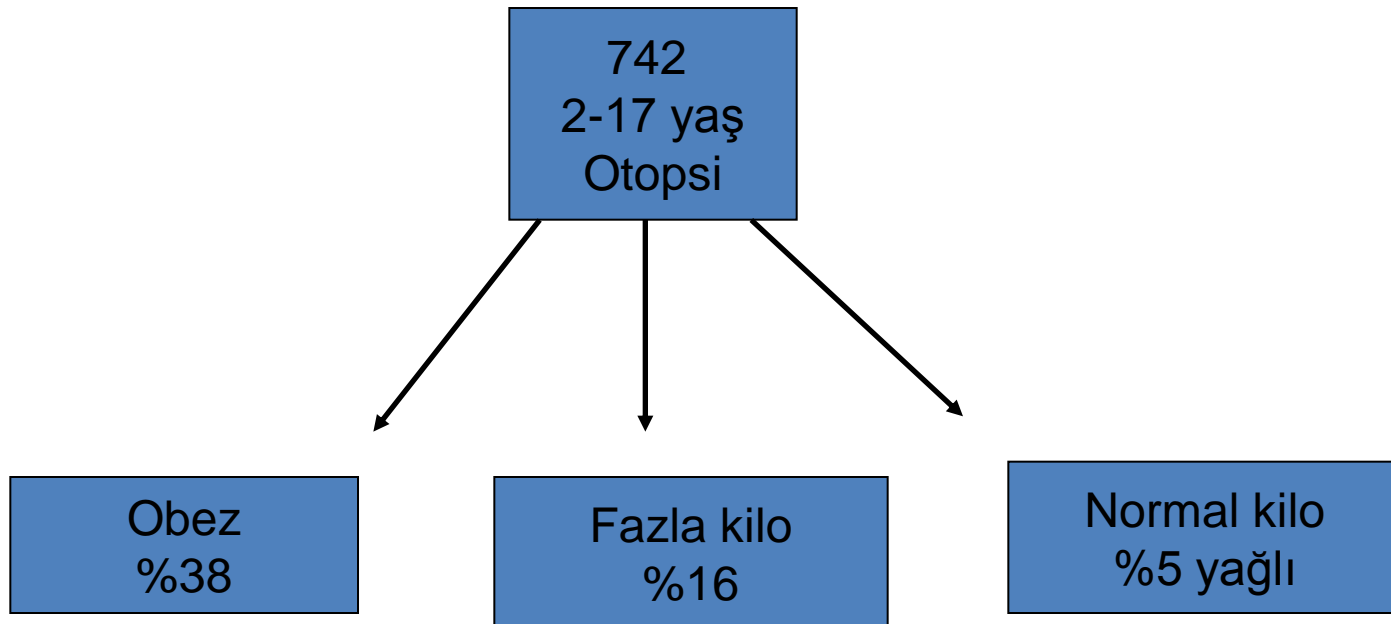
Jeffrey B. Schwimmer, MD^a, Reena Deutsch, PhD^b, Tanaz Kahen, MD^a, Joel E. Lavine, MD, PhD^a, Christina Stanley, MD^c, Cynthia Behling, MD, PhD^d



Epidemiyoloji

Prevalence of Fatty Liver in Children and Adolescents

Jeffrey B. Schwimmer, MD^a, Reena Deutsch, PhD^b, Tanaz Kahen, MD^a, Joel E. Lavine, MD, PhD^a, Christina Stanley, MD^c, Cynthia Behling, MD, PhD^d





Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

European Journal of Radiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejrad



Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children

Nehal El-Koofy^a, Hanaa El-Karaksy^{a,*}, Wafaa El-Akel^b, Heba Helmy^a, Ghada Anwar^a, Rokaya El-Sayed^a, Ahmad El-Hennawy^c

^a Department of Pediatrics, Cairo University, Egypt

^b Tropical Medicine, Cairo University, Egypt

^c Pathology, Faculty of Medicine, Cairo University, Egypt

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 April 2012

Received in revised form 22 June 2012

Accepted 23 June 2012

Keywords:

Children

Egypt

Nonalcoholic fatty liver disease

Obesity

Ultrasonography

ABSTRACT

Introduction: Liver biopsy, although a gold standard in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), is an invasive and expensive tool.

Aim: To assess the diagnostic accuracy of abdominal ultrasound in detecting NAFLD among a group of overweight/obese children having one or more liver abnormality (clinical hepatomegaly, raised ALT or echogenic liver parenchyma by ultrasound).

Methods: Seventy-eight overweight/obese children were referred to the Pediatric Hepatology Unit, Cairo University Pediatric Hospital, Egypt, for assessment for hepatic abnormalities. Out of the 78 children, 34 had one or more abnormality in the form of clinical hepatomegaly, raised alanine aminotransferase (ALT) and/or echogenic liver parenchyma by ultrasound. All 34 cases underwent liver biopsy for evaluation for NAFLD.

Results: Histological NAFLD was detected in 15 cases; 8 simple steatosis and 7 nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Sonographic evaluation of hepatic parenchymal echogenicity revealed: 11 with grade 1 echogenicity, 12 with grade 2 and 9 with grade 3 while only 2 had normal liver echopattern. Ultrasonography was 100% sensitive and 100% specific in detecting histological NAFLD, while the positive predictive value (PPV) was 47% and negative predictive value (NPV) was 11%. After consolidating the included children into 2 groups: the first including normal and grade 1 echogenicity and the second including grades 2 and 3, the sensitivity of ultrasonography in detecting histological NAFLD was still 100%, while negative predictive value increased to 100% with an accuracy of 82%.

Conclusion: We conclude that ultrasonography is an important non invasive tool in assessment for NAFLD. Normal or grade 1 hepatic echogenicity can soundly exclude histological NAFLD and obviates the need for liver biopsy.

Türkiyede NAFLD sıklığı

•Erişkinlerde NAFLD ve NASH sıklığı ?

- 242 NAFLD 'lı Erişkin hasta

102 (% 42.1) NASH

140 (% 57,9) Hepatosteatoz

Sertoglu et al. Clin Biochem. 2014

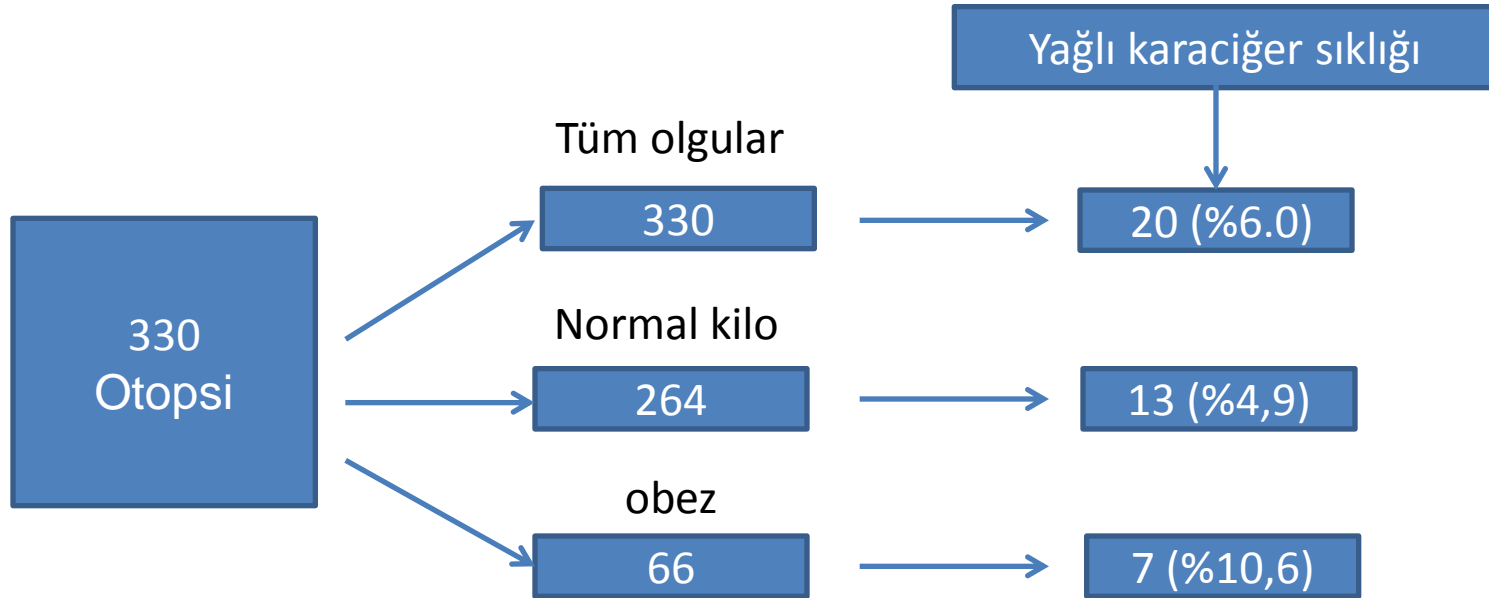
Türkiyede NAFLD sıklığı

HIPPOKRATIA 2012, 16, 1: 61-65

ORIGINAL ARTICLE

Fatty liver disease in an autopsy series of children and adolescents

Yüksel F¹, Türkkan D², Yüksel İ³, Kara S⁴, Çelik N⁵, Şamdancı ET⁶



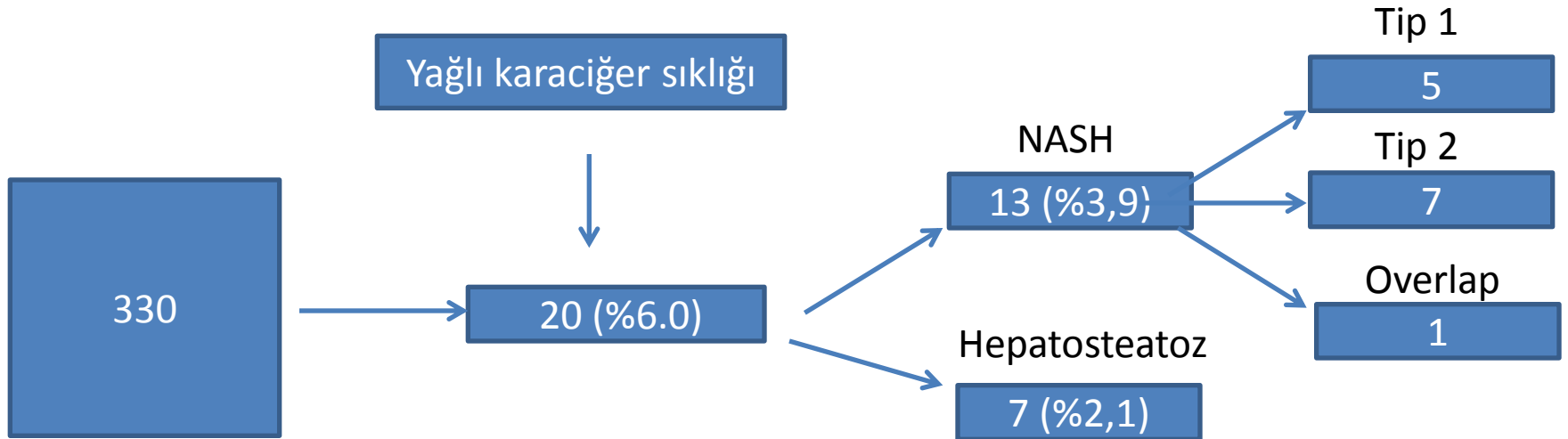
Türkiyede NAFLD sıklığı

HIPPOKRATIA 2012, 16, 1: 61-65

ORIGINAL ARTICLE

Fatty liver disease in an autopsy series of children and adolescents

Yüksel F¹, Türkkan D², Yüksel İ³, Kara S⁴, Çelik N⁵, Şamdancı ET⁶



Türkiyede NAFLD sıklığı

- Obez çocuklarda NAFLD sıklığı

- %57,4

- Yildiz I. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014

- %49,7

- Akcam M. Clin Imaging. 2013

- %23,2

- Alp H, Can J Cardiol. 2013

- %62,5

- Gökçe S, Pediatr Cardiol. 2013

NASH'te patogenezi

- NASH'in patogenezi ?
- Multifaktöryel nedenler suçlanmıştır.
- NAFLD metabolik sendromun karaciğer komponentidir.!
- 2 darbe hipotezi
Day CP et al. *Gastroenterology* 1998.
- Çoklu darbe hipotezi
Brown et al. *Cell Metab* 2008

1



Şilomikronlar

Lenfatikler

Dolaşım

Kapiller endotel

SYA

Lipoprotein lipaz

Açlık durumunda

Hormona duyarlı lipaz



Periferik yağ dokusu

2

SYA

3

Lipogenez



SYA



1

Beta oksidasyon (Mitokondira)

2

Trigliserid sentezi (periferik yağ dokusunda depolanma, kaslarda kullanım)

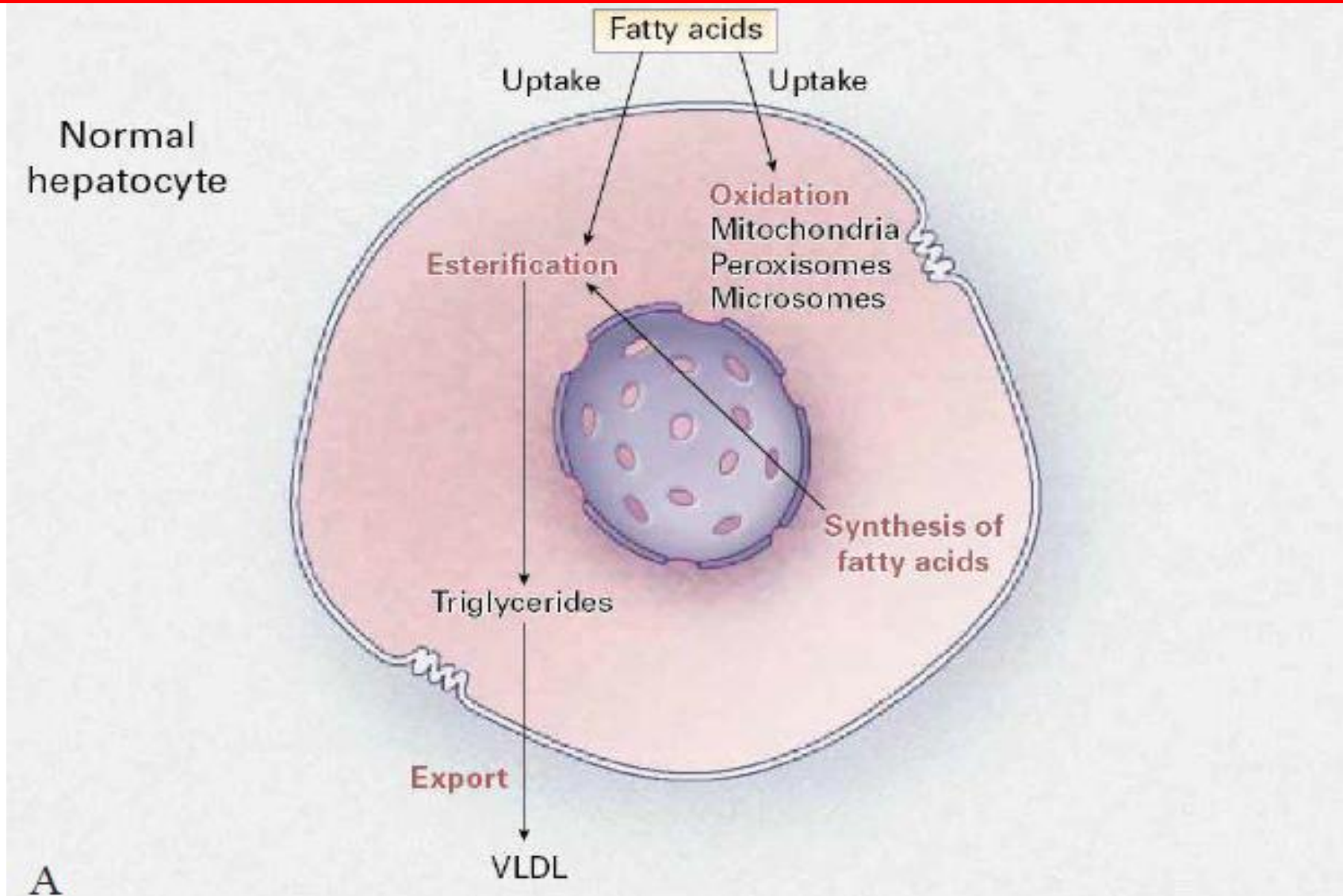
3

Koletreol esterleri sentezi

4

Fosfolipid sentezi

NASH'te patogenez



NASH'te patogenez

- I Hepatositlere ulaşan yağ miktarında artış
- II Yağ asidi oksidasyonunda azalma
- III Trigliseridlerin hepatosit dışına taşınmasında azalma

NASH'te patogenez

Diyabet

Obezite

Akut açlık

Protein kalori malnutrisyonu

TPN

NASH'te patogenez

Hiperinsülinemi

Toksisite

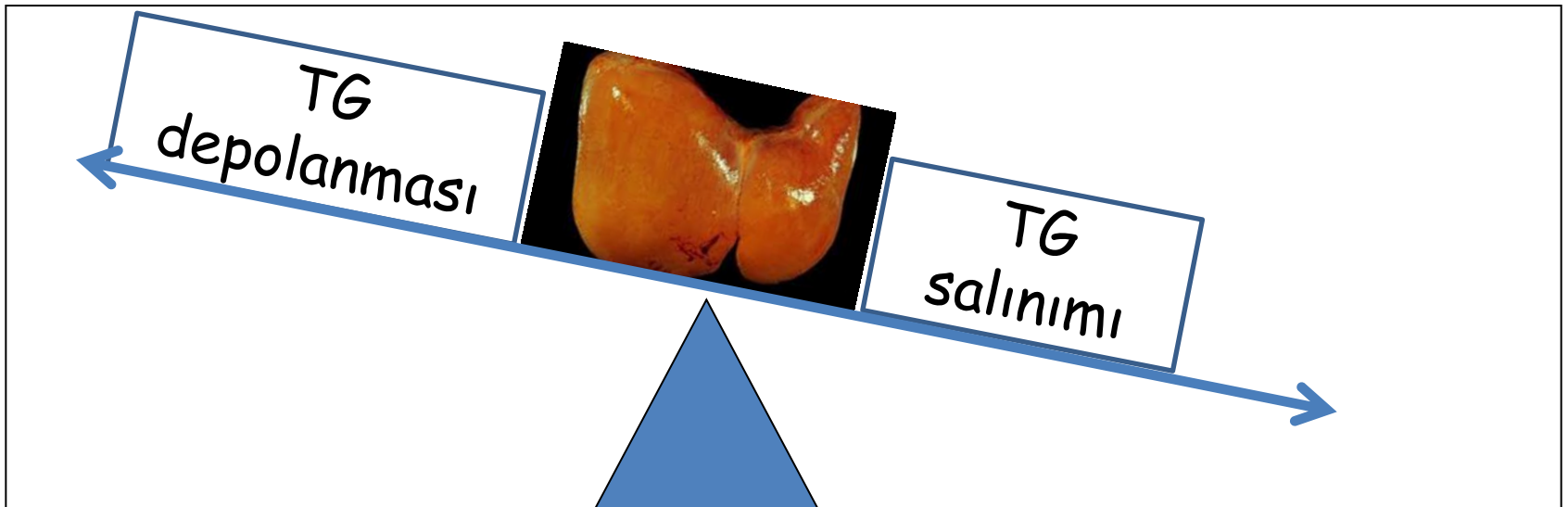
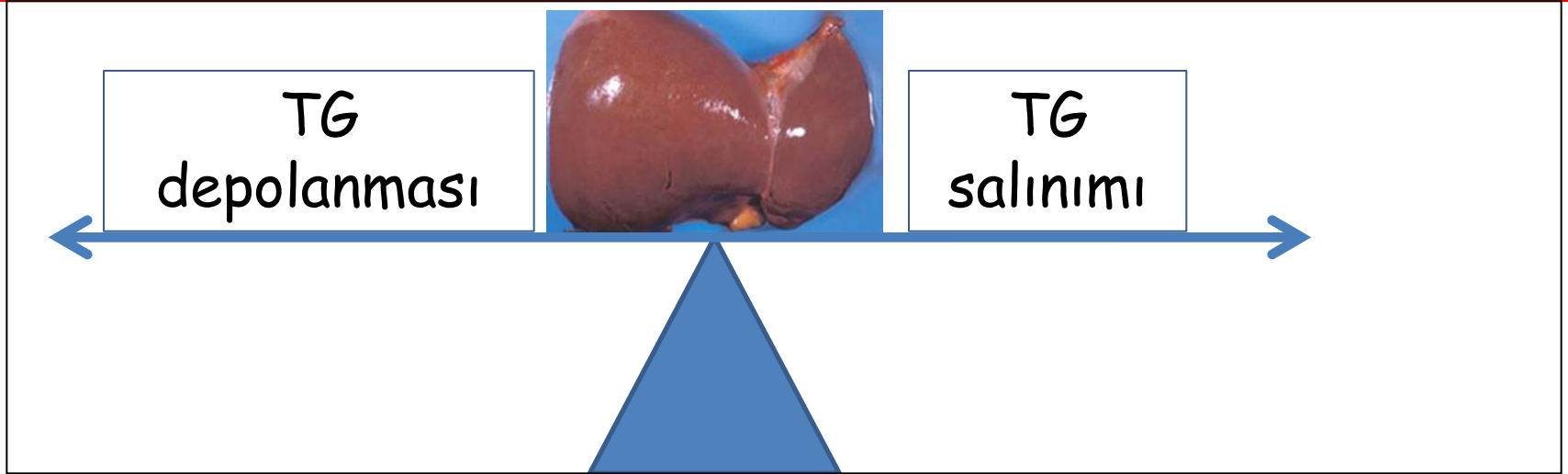
NASH'te patogenez

Protein kalori malnutrisyonu

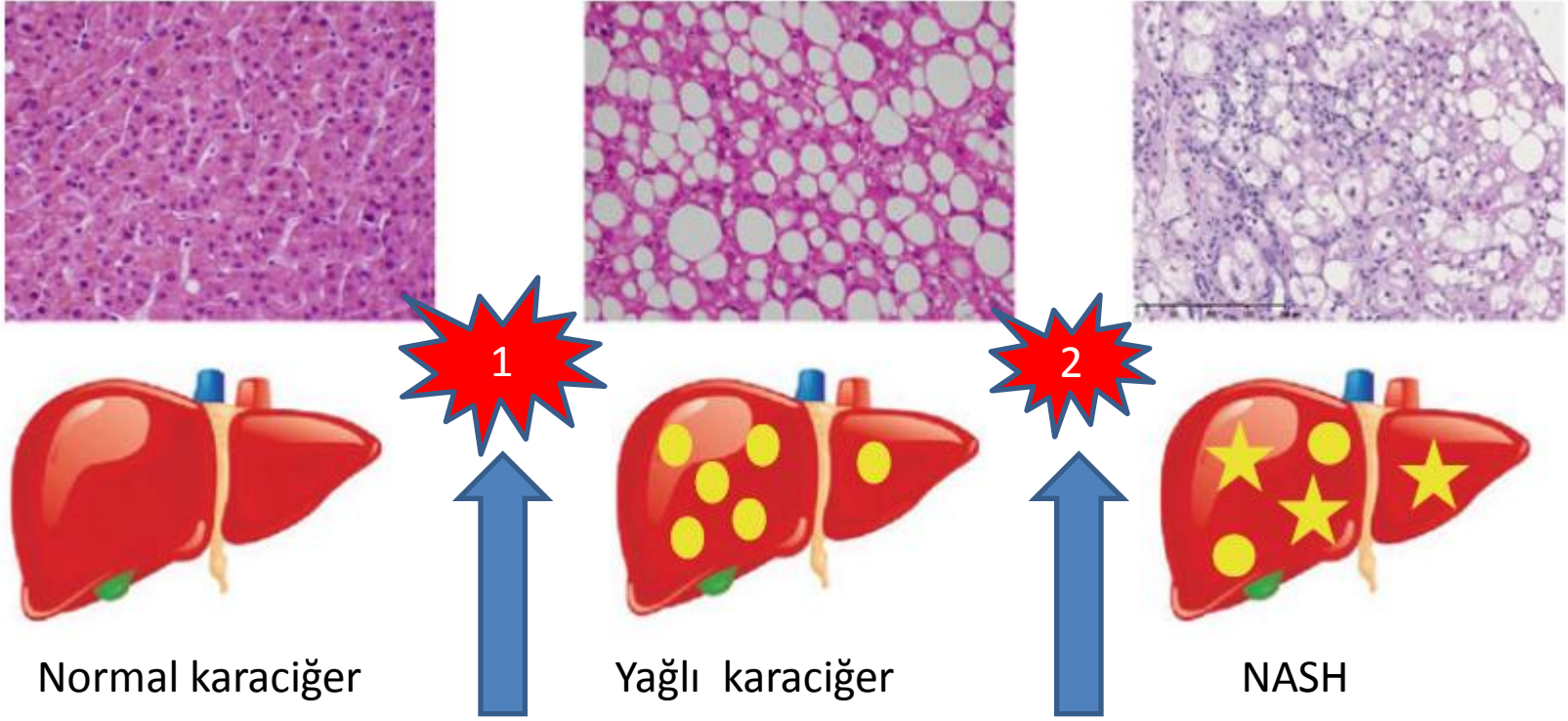
TPN

Jejunioileal bypass

NASH'te patogenez



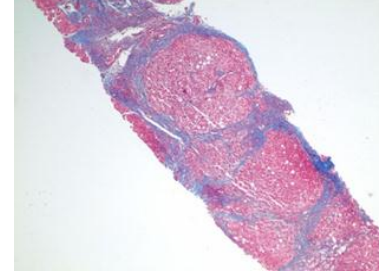
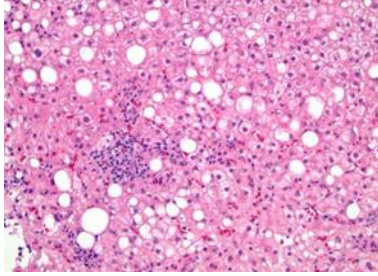
NASH'te patogenez



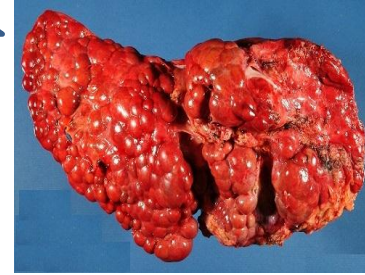
Genetik
Çevresel
faktörler
İnsülin direnci
Obezite

Oksidatif stres, lipid peroksidasyonu
İnflamatuvar sitokinler
Mitokondrial disfonksiyon
Adipositokin dengesizliği
Kupffer hücre disfonksiyonu
Stellat hücre aktivasyonu

NASH'te patogenez



NASH



Siroz

- Barsak permeabilite artışı ile barsak kaynaklı lipopolisakkarit yapıdaki maddelerin karaciğere etkisi
- Karaciğer progenitor hücre aktivasyonu
- Adipocytokines; adiponektin, leptin, resistin
- TNF-Alpha ve IL-6

Genetik ve NAFLD patogenezi

- Lipid metabolizmasında tek gen polimorfizmi
 - Lipin 1 – LPIN1,
 - patatin-like phospholipase domain containing-3 – PNPLA3),
 - oxidative stress (superoxide dismutase 2 – SOD2),
 - insulin signalling (insulin receptor substrate-1 – IRS-1)
 - (Kruppel-like factor 6 – KLF6)

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

- **Yakınmalar**
 - Halsizlik, yorgunluk, karın sağ üst tarafında ağrı
 - Horlama, uykusuzluk, yorgun şekilde uyanma
 - Kronik yorgunluk ve ağrı
- **Fizik muayene**
 - Hepatomegali (%50)
 - Obesite
 - Sağ üst kadranda palpasyonla ağrı

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Akantozis nigrikans



Ağır obeziteli NASH'li olguların %30-50

* Ağır fibrozis ve siroz gelişen olgularda yakınma ve fizik muayene bulguları değişkenlik gösterebilir

Tanı yöntemleri

- Biyokimyasal testler
- Ultrasonografi
- Geçici elastografi -fibroscan
- CT
- MR elastografi
- Karaciğer biyopsisi
- Proton magnetik rezonans
- Geçici elastografi

Biyokimyasal testler

- ALT ve AST düzeyleri hafif veya orta derecede artmıştır. Bu artışlar normalin 4 katını geçmez.
- Başlangıçta ALT/AST oranı 1'in üzerindedir
- AST ve GGT'de artış veya AST/ALT oranının 1'in üzerine çıkması NAFLD prognozunun kötüye gittiğinin göstergesidir.
- Enzim düzeyi ve histolojik şiddet arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.
- Trigliserit düzeyi

Biyokimyasal testler

- $GGT > 96,5$ U/L ileri derece fibrozis göstergesidir.
- Total bilirubin ve kolestaz testleri normaldir
- Anti-SMA, ANA düşük titrede pozitif olabilir.
- Ferritin ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 NAFLD tanısında kullanılabilir.
- Homosistein seviyesi steatohepatitiste artar.
- Hyalüronik asit seviyesi ciddi fibrozisin en güçlü bağımsız göstergesi ve NASH ile steatozis ayırımında kullanılır.

Biyokimyasal testler

- Düşük adipokinler ile düşük adiponektin düzeyi NASH tanısında güçlü göstergelerdir.
- Serum adiponektin, HOMA-IR ve Tip IV kollojen 7S serum kombinasyon değerleri ($\leq 4.0 \mu\text{g/ml}$, ≥ 3.0 ve $\geq 5.0 \text{ ng/ml}$) erken NASH için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %94 ve % 74 olur.
- HOMA-IR için cut-off değerler erişkinlerdeki değerlerden daha yüksektir.
- Adipnektin seviyesinde azalma ve TNF-a seviyesindeki artış NASH ile ilişkili bulunmuştur.

Ultrasonografi

- Steatozun gösterilmesinde değerli bir tanı yöntemidir.
- Ucuz bir yöntem, duyarlılığı %89 özgüllüğü %93
- Yapan kişinin deneyimine göre sonuçlar farklı olabilir

Joseph et aql. Clin Radiol 1991.

Ultrasonografi



Normal KC



Evre I



Evre II



Evre III

Ultrasonografi

- KC'de yağ oranı %30'un üzerine çıktığında yağlanmayı saptayabilir.

Saadeh et al. Gastroenterology 2002.

İyi sonuç alındığını söyleyen çalışmalarda var.
Shannon et al.

J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011

Ultrasonografi



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

European Journal of Radiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejrad



Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children

Nehal El-Koofy^a, Hanaa El-Karakasy^{a,*}, Wafaa El-Akel^b, Heba Helmy^a, Ghada Anwar^a, Rokaya El-Sayed^a, Ahmad El-Hennawy^c

^a Department of Pediatrics, Cairo University, Egypt

^b Tropical Medicine, Cairo University, Egypt

^c Pathology, Faculty of Medicine, Cairo University, Egypt

Liver biopsy findings in different grades of hepatic echogenicity.

Liver echogenicity by ultrasound	Liver biopsy results		
	Normal	Steatosis	NASH
Normal (n = 2)	2	0	0
Grade I (n = 11)	11	0	0
Grade II (n = 12)	6	6	0
Grade III (n = 9)	0	2	7
Total (n = 34)	19	8	7

Non invaziv tanı yöntemleri

- Pediatrik NAFLD Fibrosis İndeksi (PNFI) kol çevresi, trigliserit ve yaş temelinde geliştirilmiş bir algoritmadır.
 - Loomba et al. Hepatology 2009.
- Enhanced liver fibrosis paneli: Metalloproteinaz 1 doku inhibitörü, HA, ve pro-collagen III aminoterminal peptidi
 - Nobili et al. Gastroenterology 2009

BT

- BT: Karaciğerdeki yağı tanımlamada duyarlıdır, Çocuklarda radyasyona maruz bıraktığından pek önerilmez
- Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek
- İyonize radyasyona maruz bırakması kısıtlı yönü
- %30 üzerindeki yağlanmada efektif
- NASH ve NAFLD ayırımı yapamaz

BT

- Kalitatif ve kantitatif ölçüm yapabilir.
- Grade I hepatosteatozu belirleyebilir
- NASH ayırımını yapamaması kullanımını kısıtlamaktadır.

MR elastografi

- Kalitatif ve kantitatif ölçüm yapar
- Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir
- %5-30 arasındaki yağlanmayı gösterebilir.

Fibroscan

- Pediatrik yağlı karaciğer tanısında en duyarlı yöntemdir
- Kalitatif ve kantitatif ölçüm yapabilir.
- VKİ >28 olan hastalarda steatoz olgularını fibrozis gibi gösterebilir.

Karaciğer biyosisi

- NASH'in tanısında en değerli tanı yöntemidir.
- Steatoz ve diğer hastalıkların ayırıcı tanısında anlamlıdır.
- Girişimsel bir tanı yöntemi olduğu için ne zaman yapılacağı konusunda kesin bir zaman yoktur.

Karaciğer biyosisi

- Histolojik aktivite skorları
- NAFLD aktivite skor (NAS): Brunt et al. 1999
- NASH aktivite indeksi (NAI): Promrat 2004
- NAS-II skoru: Kleiner et al. 2005

Karaciğer biyosisi

- Pediatric NAFLD Histological Score (PNHS).
 - steatosis (0–3),
 - lobular inflammation (0–3)
 - Ballooning (0–2)
 - Portal inflamasyon (0–2)
 - Fibrozis (0-4)

Alkhoury J Hepatol 2012

NASH'te histoloji

- **Tip 1;** erişkin tipi; steatoz, balonlaşma dejenerasyonu, ve/veya perisinuzoidal fibrozis ballooning degeneration, and/or portal değişiklik yokluğunda perisinuzoidal fibrosis
- **Tip 2;** Çocuklarda görülen tipi; steatoz, portal inflamasyon, ve /veya balonlaşma dejenerasyonu yokluğunda portal fibrozis ve perisinuzoidal fibrozis
- **Overlap**
- Erişkinlerde steatoz; Periventriküler zon (zon3)
- Çocuklarda steatoz; periportal zone (Zon 1)

NASH'te histoloji

- 100 yağlı karaciğer olgusu;
%17 Type 1 NASH
%51 type 2 NASH
%16 basit steatoz
%8 Belirgin fibrozis
%3 Siroz

Schwimmer et al. Hepatology 2005

NASH'te histoloji

- 84 yağlı karaciğer olgusu;

%2 Type 1 NASH

%29 type 2 NASH

%17 basit steatoz

%52 overlap

Nobili et al. Hepatology 2006

NAFLD'in ayırıcı tanısı

- **Nutrisyonel**
 - Akut ve hızlı zayıflama
 - Malnutrisyon
 - TPN
- **Enfeksiyon**
 - Hepatitisi C
- **Sistemik hastalıklar**
 - Otoimmün hastalıklar
 - Çölyak hastalığı
 - Diyabet
 - Enflamatuvar barsak hastalığı

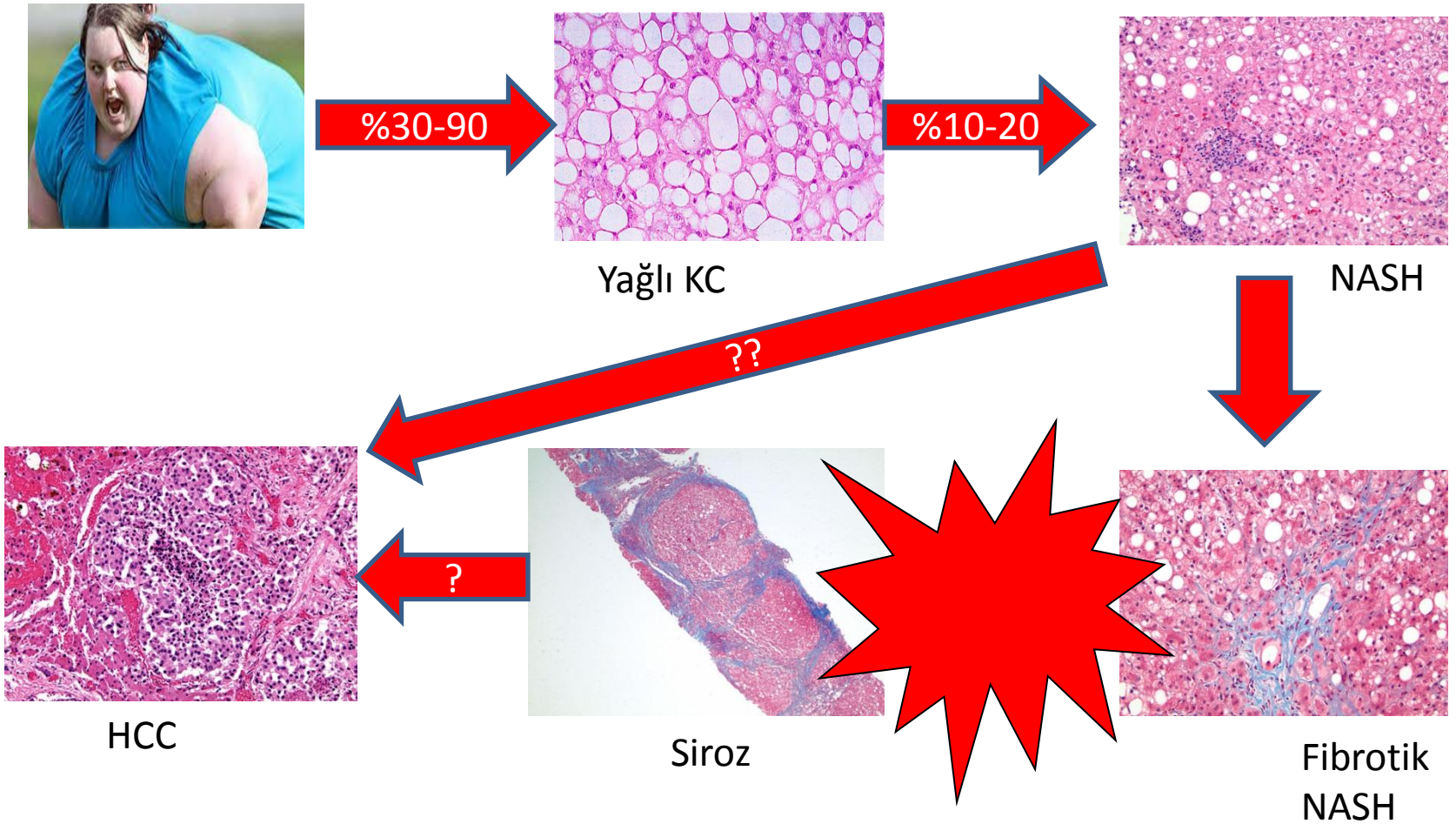
NAFLD'in ayırıcı tanısı

- İlaçlar ve toksinler
 - Steroid
 - Amiodaron
 - Methotrexate
 - Valproik asit
 - Vitamin A
 - Etanol
- Kalıtsal metabolik hastalıklar
 - Wilson hastalığı
 - α 1-antitripsin eksikliği
 - Kistik fibrozis
 - Herediter fruktoz intoleransı
 - Aeta veya hipobetalipoproteinemi
 - Kolesterol ester depo hastalığı
 - Glikojen depo hastalığı Glycogen storage disease

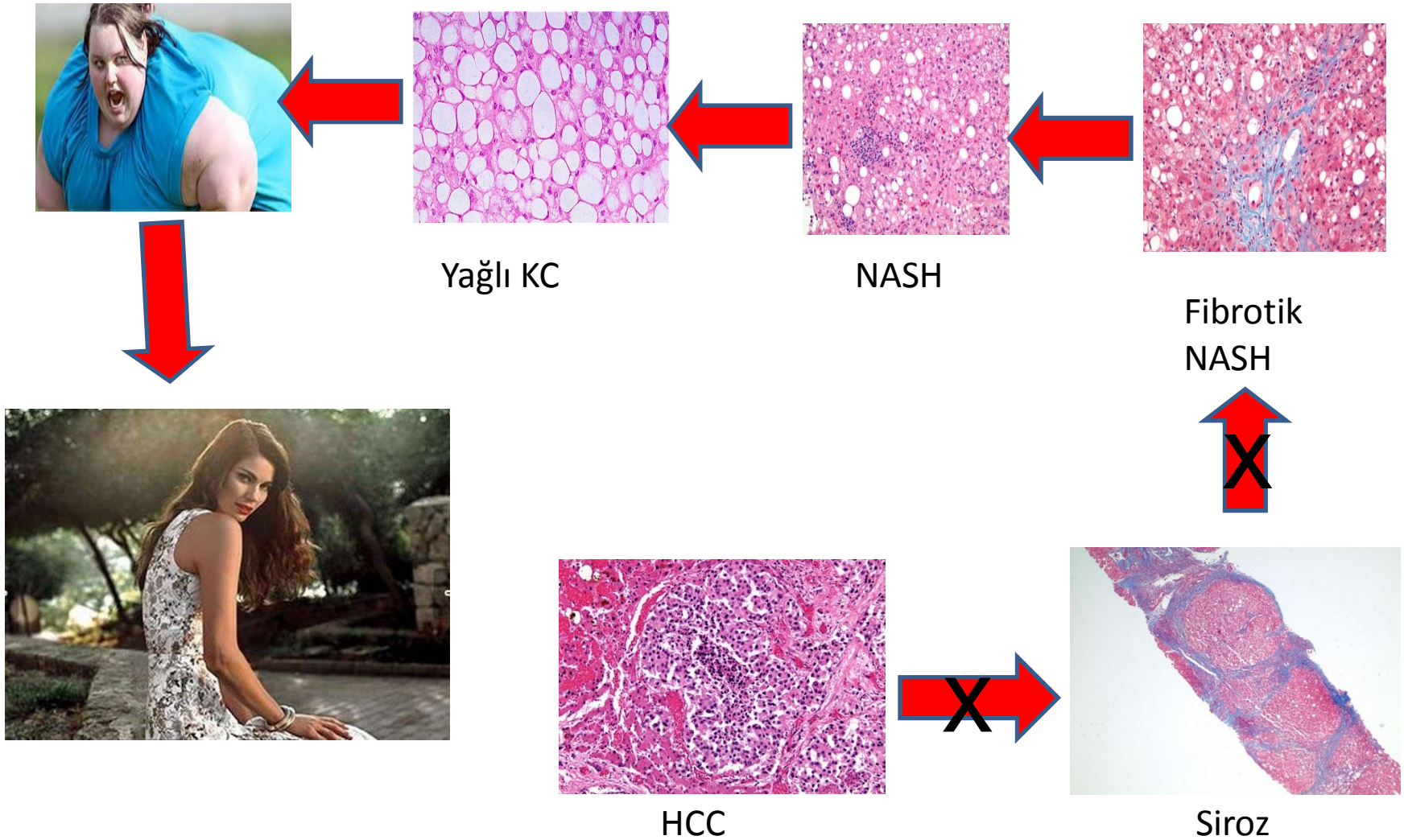
TEDAVİ

- ❖ Her kes tarafından kabul edilmiş farmakolojik bir tedavi henüz yoktur.
- ❖ Patogenezde rol oynayan etmenler ve risk faktörleri göz önünde bulundurularak tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır.
- ❖ Tedavide amaç kişinin hayat kalitesinin artırılması ve uzun dönem komplikasyonlar olan kardiyovasküler ve KC ile ilgili morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır.

Tedavi-1



Tedavi-2



Tedavi

- Kimler tedavi edilmeli ?

- » NAFLD grubundaki tüm kişiler tedavi edilmeli

- Niçin tedavi edilmeli ?

- » Uzun dönemli NASH, siroz ve HCC riskinden dolayı

- Nasıl tedavi edilmeli ?

- Patogeneizde sorumlu nedenlerin ortadan kaldırılması ile

Tedavi

Diyet ve egzersiz

İnsülin direncini azaltan ilaçlar

Antioksidan ilaçlar

Hepatosit koruyucu ilaçlar

Lipid düşürücü ilaçlar

Enflamasyonu azaltan ilaçlar

Barsak florasını düzelten ilaçlar

Kc transplantasyonu

DIYET VE EGZERSİZ

- Yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da NAFLD'in altın standart tedavilerinden biri fiziksel egzersiz ve kademeli olarak yavaş yavaş kilo azaltmaktır.
- Hızlı kilo kaybı inflamasyon sürecini arttırarak histolojik kötüleşmeye neden olabilir.
- Fruktoz ve glisemik indeksi yüksek ürünlerden kaçınılmalı

DIYET VE EGZERSİZ

- ❖ Hem erişkinlerde hem çocuklarda en etkili tedavi yöntemi düzenli ve yavaş bir şekilde olan kilo kaybı ve egzersizdir.
- ❖ Çocuklarda kilo kaybı Karaciğer enzimlerinde ve karaciğer yağ miktarında azalma yaparken fibrozis düzeyine etkisi yok

Nobili et al. Hepatology 2006

Huang et al. Am J Gastroenterol 2005

- ❖ Seçilecek diyetin içeriği <%20 yağ, %50-55 karbonhidrat ve %15-30 protein içeren, glisemik indeksi düşük, polansature yağdan (balık ve keten tohumu) zengin diyet önerilmekte. Bu diyetle mümkün olduğu kadar fruktoz içeren ürünler çıkarılmalıdır.

DIYET VE EGZERSİZ

- ❖ Erişkinlerde %5 ağırlık kaybı ile ALT düzeyinin düştüğü ve histolojinin düzeldiği gösterilmiştir.
- ❖ Ergenlerde histolojik düzelmeyi gösteren bir çalışma vardır ve 2 yıllık bir izlem ile 5 kg ağırlık kaybının KC histolojisi, insülin direnci, aminotransferaz düzeylerinde düzelmeye gözlenmiştir.
- ❖ Egzersiz karaciğere gelen SYA miktarını azaltarak insülin direncini düşürür.

Yağlı karaciğerde obezite cerrahisi

Erişkinlerde obezite cerrahisinin biyokimyasal ve histolojik dözelmeye katkı sağladığı gösterilmiştir.

Weiner et al. Dig Dis 2010

Çocuklardaki veriler oldukça kısıtlıdır.

Pardee et al. Semin Pediatr Surg 2009

Fullmer et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012

Weiner et al., 2010

Yağlı karaciğerde obezite cerrahisi

- VKİ 40 veya üzerinde olup beraberinde diyabet, obstruktif apne ve psödotümör serebri gibi birliktelikleri olan yetişkin hastalar.
- VKİ 50 veya üzerinde olup yukarıdaki risk faktörlerinin olup veya olmadığı durumlarda cerrahi tedavinin erişkin NAFLD'lı hastalarda histolojik düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir.

Mathurin et al. Gastroenterology 2009

Mummadi et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008

Farmakolojik tedavi

- Çift kör plasebo kontrollü çalışmada

Çocuklarda E vit ve C vitamini karaciğer enzim düzeyi ve insülin direncini azaltmada tek başına kilo kaybı ile karşılaştırıldıklarında üstünlük saptanmamış

Nobili et al. Hepatology 2008

Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents

The TONIC Randomized Controlled Trial

Joel E. Lavine, MD, PhD

Jeffrey B. Schwimmer, MD

Context Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in US children and adolescents and can present with advanced fibrosis or non-

Çift kör plasebo kontrollü çalışmada

E vit (400 iü/ günde 2 kez) ve metformin (500 mg / günde 2 kez) karaciğer enzim düzeyinde ve histoloji düzelme açısından plaseboya göre üstünlüğü bulunamamış. Sadece E vit hepatositlerdeki balonlaşmayı azalttığı gösterilmiştir.

Farmakolojik tedavi

- Metformin
- Metforminin tek başına diyet ve kilo kaybına göre karaciğer enzim düzeyini, yağlanmayı ve karaciğer histolojisini düzeltme açısından üstün olmadığı gösterilmiştir.

Nobili et al. Clin Ther 2008

Farmakolojik tedavi

- Sitoprotektif, antiapoptotik ve antioksidan bir ilaç olan UDCA'nın erişkin hastalardaki etkisi;
- Karaciğer enzim düzeyini düşürme ve histolojiyi düzeltme açısından önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Orlando et al. Cochrane Database Syst Rev 2007

- Yağlı karaciğeri olan çocuklarda etkisiz olduğu ifade edilmektedir.

Vajro et al. J Pediatr 2000

Farmakolojik tedavi

- Betaine and silymarin gibi diğer anti oksidanlar ile tedavi erişkinlerde yağlanma ve karaciğer enzim düzeyinde azalma gözlenirken
- çocuk deneyimi yoktur.

probiyotikler

- Deneysel olarak probiyotik kullanımı ile barsak bariyer fonksiyonunda ve karaciğer enflamasyonunda anlamlı derecede düzelme gösterilmiştir.

Cani et al. Diabetes 2008

Esposito et al. J Nutr 2009

Iacono et al. J Nutr Biochem 2011

- Laktobasillus ramnossus verilerek yapılan yağlı karaciğer olgularında etkili bulunmuştur

Loguercio et al. J Clin Gastroenterol 2005

probiyotikler

- 8 hafta süre ile *Lactobacillus rhamnosus* alan pediatrik NAFLD olgularında kilo, bel çevresi ve karındaki yağdan bağımsız olarak plaseboya göre karaciğer enzim düzeyinde azalma ve barsak epitel hasarının göstergesi olan antipeptidoglycan-polysaccharide antikör seviyesinde belirgin bir azalma göstermiştir.

PUFA

- 6 ay süre ile Omega-3 YA alan çocuklarda karaciğer enzim düzeyinde ve USG olarak karaciğer ekojenitesinde azalma gösterilmiştir. Bu çalışmada 250 ve 500 mg /G dozlar arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiş

Nobili et al. Arch Dis Child 2011

Çocuklarda Yeni tedavi yöntemleri

- Pentoksifilin ve anti TNF-alfa-TNF-Alfa yolunu etkiler Li et al. 2011
- İncretinler ve dipeptidil dipeptidaz (DDP)-4 -İnsülin direncini azaltır.

Nguyen et al. 2012,
Shirakawa et al.2011

Farnesoid X reseptör agonisti (FXR)-FXRs pathway Fuchs et al., 2012

Toll like reseptör düzenleyicileri (TLRs)-
Kupfer ve naturel killer hücreleri üzerinde
pro enflamatuar etkileri ile

Miura et al., 2010

NASH'te farmakolojik tedavi

- İnsülin direncini azaltan; glitazonlar
Rosiglitazon
Pioglitazon
Kilo alımına neden olmaları kullanımını kısıtlayan faktörler
- Lipid düşürücü; klofibrat, gemfibrozil

TEDAVİ/KC TRANSPLANTASYONU

- ❖ Sirotik evrede olan NASH ve dekompanse siroz hastalarında düşünölmelidir.ancak transplantasyondan sonra tekrarlayabileceği unutulmamalıdır.