

NONALKOLİK STEATOHEPATİTİS

Araştırma Görevlisi Dr. Mesut Sezikli

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

Yrd. Doç. Dr. Sefa Güliter

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

■ Tanım

Nonalkolik steatohepatit (NASH), önemli miktarda alkol kullanım öyküsü olmamasına rağmen alkolik karaciğer hastalığının histolojik özelliklerinin görüldüğü karaciğerin yağlı inflamasyonudur. İlk kez 1980 yılında Ludwig ve ark. tarafından tanımlanmıştır (1).

■ Prevalans

Hastaların çoğunluğu (%45-90) asemptomatik olduğu için NASH'in genel popülasyondaki prevalansı tam olarak bilinmemektedir (2). Sheth ve

ark. (3) post-mortem karaciğer biyopsisinde NASH oranını %1,2-9 olarak bildirmişlerdir. Başka bir otopsi çalışmasında ise obez hastalarda %18,5, obez olmayanlarda %2,7 oranında NASH tespit edilmiştir (4). Her ne kadar kadınlarda daha fazla görüldüğü belirtilmekteyse de son çalışmalarda cinsiyet farkının önemli olmadığı iddia edilmiştir (5).

Risk Faktörleri: Birçok durum NASH'e neden olabilmektedir (Tablo I).

Patogenez: NASH patogenezini multifaktoriyeldir. Bugün için patogenezde iki basamaklı hasar te-

Tablo-1. NASH nedenleri

Metabolik nedenler

Sendrom X (5)
Obezite
Kaşeksi ve açlık, hızlı kilo verme
DM
Hiperlipidemi
İnflamatuvar barsak hastalığı
Akut açlık
Total parenteral nutrisyon
Şiddetli anemi
Wilson hastalığı
A betalipoproteinemi
Galaktozemi
Glikojen depo hastalığı
TPN

Cerrahi girişimler

Jejunal bypass (%40)
Gastroplastik/Biliopankreatik diversiyon
Geniş ince barsak rezeksiyonu
İlaçlar
Amiodarone
Perhexiline maleate
Glukokortikoidler
Sentetik östrojenler
Tamoksifen
Metotreksat
Warfarin
L-asparajinaz

Nifedipin

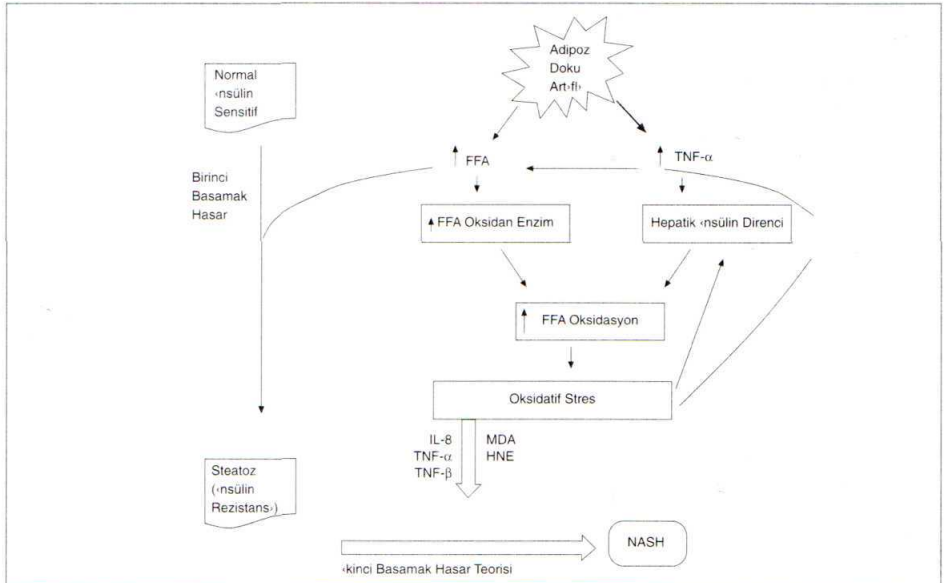
Antibiyotikler (azaserin, bluomisin, puromisin, tetrasiklin)
Diğer faktörler
Bakterial aşın çoğalma ile birlikte jejunal divertikulozis
Abetalipoproteinemi
Weber-Christian hastalığı

orisi kabul edilir. Buna göre birinci basamakta insülin direnci ve bunun sonucunda gelişen karaciğer yağlanması, ikinci basamakta oksidatif stres artışı sonucu gelişen inflamasyon (steatohepatit) yer alır (6, 7). Oldukça reaktif olmaları ve biyolojik membranlarda hasar yapabilmeleri nedeniyle karaciğerde serbest yağ asitlerinin birikiminin karaciğer fonksiyon kusurundan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (7). Pessayre ve ark. (8) sebep ne olursa olsun karaciğerde akut veya kronik yağ artışı ve lipid peroksidasyonunun şiddetinin karaciğerdeki yağ miktarı ile yakın korelasyon gösterdiğini iddia etmişlerdir. Lipid peroksidasyonu karaciğerde inflamatuvar cevabı başlatabilecek toksik maddelerin (malondialdehit, 4-hidroksinonenal) salınımına yol açar (7). Bu toksik maddeler ya direkt olarak hücre hasarına yol açarak ya da inflamatuvar hücreleri karaciğer parankimine çekerek inflamatuvar cevabı başlatabilirler (Şekil-1). Buna karşılık hepatitissiz izole karaciğer yağlanması steatohepatitisten da-

ha sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden karaciğerde yağ birikiminin inflamasyondan sorumlu olup olmadığı yönünde şüpheler vardır. Ancak deneysel bulgular yağ asidi artışının karaciğerde fibroz doku yapımını artırdığını göstermektedir. Yine patogeneze suçlanan insülin serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu inhibe ederek karaciğerde toksik yağ asitlerinin artışına yol açar (9).

TNF/Endotoksik hasar: Lipopolisakkarit (LPS) veya endotoksin tümör nekroz faktör- α (TNF- α) salınımına yol açarak karaciğer hasarına yol açar. Yang ve ark. (10) LPS'lerin TNF- α 'yı artırmazken hepatositleri TNF- α toksisitesine duyarlı hale getiren g-interferonun mRNA'sında artışına yol açtığını, buna karşılık TNF- α aktivitesini inhibe eden Interlökin-10 (IL-10) mRNA'sını baskıladığını tespit etmişlerdir. Bu mekanizmaların hem alkolik karaciğer hastalığında hem de NASH'deki karaciğer hasarında birlikte rol oynadığı, aynı zamanda alkolik hepatitissiz ve NASH'in farklı formları ara-

Şekil 1. NASH patogenezinde oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun ve insülin direncinin rolü (iki basamaklı hasar teorisi)



sındaki patolojinin şiddeti ve klinik sonuçları bakımından ortaya çıkan farklılıkların nedeni olduğu düşünülmektedir (9).

■ Klinik

Hastaların %45-90'ı asemptomatiktir (2). Tanı genelde rutin tetkikler sırasında karaciğerle ilgili anormal laboratuvar testlerinden sonra konur. Halsizlik, yorgunluk ve hafif sağ üst kadranda ağrısı olabilir. Herhangi bir semptom yokken bile hastaların %75'inde hepatomegali ve %25'inde splenomegali saptanır (5).

■ Laboratuvar

Biyokimya-İmmunoloji: En sık laboratuvar bulgusu normalin 4 katını nadiren geçen transaminaz yüksekliğidir. Alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliğine göre daha belirgindir. Alkolik karaciğer hastalığının tersine AST/ALT<1'dir. Alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği hastaların yarısından daha azında görülür. Hiperbilirubinemi, PT uzaması, hipoalbuminemi nadiren görülebilir (7).

Kolesterol ve/veya trigliserid yüksekliği hastaların %20-80'inde görülür. Hastalarda hepatik de-

mirin artması (normalin üç katından fazla) ile serum ferritin düzeyinde artma ve transferrin saturasyonunda yükselme olabilir. Fibroze ilerleyen NASH olgularında C282Y / H63D mutasyon prevalansının arttığı saptanmış ancak hiçbirinde genetik hemokromatozis tespit edilememiştir (5,11). Alkolik kişileri alkolik olmayanlardan ayırmada özellikle desialylate transferrin (dTf) / total transferrin oranı > 0.013 olmasının en iyi göstergesi olduğu kabul edilmektedir (12).

NASH tanısı için viral hepatitinin ekarte edilmesi şarttır. Özellikle NASH'in C hepatitinden ayrımının yapılması her iki hastalığın birbirine benzerliği nedeniyle önemlidir (13). Antimitokondrial antikor (AMA), düz kas antikor (SMA), anti karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (LKM-ab) negatiftir. Antinükleer antikor değerlerinde ise 1:40 ile 1:320 oranında pozitiflik olabilir (13). Seruloplazmin ve alfa-1 antitripsin seviyelerinin normal olması beklenir (11).

Görüntüleme Teknikleri: Görüntüleme yöntemlerinde bazı problemlerle karşılaşılabilir. Birden fazla görüntüleme yönteminin kullanılmasıyla bile karaciğerdeki fokal yağ alanlarının primer veya metastatik malignitelerden ayırt edilmesi güç olabilir (Tablo II). Bu durumda invaziv gi-

Tablo II. Hepatik steatozda görüntüleme bulguları

USG
<ul style="list-style-type: none">Steatozis için duyarlılık %100, özgüllüğü %60'tır, pozitif prediktif değeri %80, negatif prediktif değeri %100 ve tanılarda doğruluk oranı %85'tir.Karaciğer ekojenitesinde artış, karaciğer/böbrek kontrastında artış, vasküler görüntülerde değişiklik, derin planlarda eko artışı görülür.Diffüz ekojenite artışı görülür.Lokal yağ birikimi, lokal olarak ekojenite artışına neden olur.Hemanjiomlar diffüz yağlı karaciğerde zayıf ekolu lezyonlar olarak görülür.
BT
<ul style="list-style-type: none">Dalağa göre karaciğer dansitesi düşüktür.En sık diffüz tutulum görülür.Fokal infiltrasyonlar malignite ile karışabilir.Duyarlılık %54, özgüllük %95'tir. Dinamik BT'de bu oranlar %93'e yükselmektedir.
MRI
<ul style="list-style-type: none">T1 ağırlıklı kesitlerde yağ parlak lezyonlar olarak görülür.Faz kontrast MR histolojik steatozun derecesi ile en iyi uyum gösteren yöntemdir (12).

Radyonüklid inceleme

- Tc99m sülfür klorid fokal yağlı alanlar tarafından alınmaz.
- Xenon retansiyonu yağ ile artar.

rişimlerin yapılması gerekebilir. Bazen de küçük bir hepatosellüler karsinom, diffüz olarak yağ ile infiltrte edilmeyen karaciğerde fark edilmeyebilir ve bu durum tanıyı geciktiren aldatıcı bir radyolojik görüntüye sebep olabilir. El-Hassan ve ark. (14) 138 hastada tomografik olarak karaciğerde yağlı infiltrasyon saptamışlar ancak tomografik görünüm 2 hastada hepatosellüler karsinomun gözden kaçırılmasına, 5 hastada yanlış olarak karaciğerde lenfoma infiltrasyonu tanısına ve iki hastada malignite aynı amacıyla gereksiz biyopsi yapılmasına neden olduğunu bildirmişlerdir.

Kc Biyopsisi: NASH'de laboratuvar bulguları non-diagnostiktir. Biyopsi yağlı karaciğer vakalarında kronik hepatite neden olan diğer nedenleri dışlamanın yanında, hepatik nekrozu, inflamasyonu ve fibrozisi gerçekçi olarak saptayan ve bunların derecesini belirleyen tek diagnostik testtir. USG, BT, MRI gibi görüntüleme yöntemleri ile karaciğerdeki steatoz saptanabilir fakat inflamasyon ve fibrozisin derecesi saptanamaz. Bu yüzden biyopsi NASH tanısında altın standarttır (5). Powell ve ark. (15) NASH tanısında aşağıdaki kriterlerin varlığını zorunlu tutmaktadırlar:

1. Karaciğer biyopsisinde: makroveziküler yağlı

dejenerasyon, inflamasyon (lobüler veya portal) ve/veya 'Mallory' cisimcikleri, fibrozis, siroz;

2. Alkol tüketimi 40 g/hafta altında olmalı ve anamnez aile doktoru, aile fertleri ve muayene eden doktor tarafından onaylanmalıdır.
3. Kronik karaciğer hastalığı yapabilecek hastalıklar (Hepatitis B virüsü, Hepatitis C virüsü, Wilson, Hemokromatozis, ilaçlar, otoimmün hepatit ve diğer metabolik hastalıklar) ekarte edilmelidir.

■ Patoloji

En önemli histolojik özellikleri steatoz (yağlı karaciğer), hepatitis (parankimal inflamasyon) ve fibrozistir (Tablo III) (9, 16). NASH'in bütün evreleri alkolik karaciğerden ayırt edilemeyebilir. Ayrıca semptomlar ile karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri ve histolojik lezyonlar arasında korelasyon yoktur. Karaciğer yağlanması çoğunlukla makroveziküler tipte olup mikroveziküler veya miks tipte olabilir. Yağ kistleri tabloya eşlik edebilir. Yağlı dejenerasyon diffüz veya zon 3'de lokalize olabilir (1). İnflamasyon hafif şekilde portal veya periportal alanlarda görülmesine rağmen genellikle sentrilobülerdir. NASH'deki lobü-

Tablo III. Steatohepatitte nekroinflamasyon (grade) ve fibrozis skorlaması (9)

Grade 1	Hafif	Biyopsi materyalinin %33-66'sını içeren, makroveziküler yağlanmanın ön planda olduğu steatoz. Zone 3 hepatositlerde nadiren balonlaşma. Polimorf nüveli lökositlerin bazen de lenfositlerin varlığı ile karakterize intraasiner inflamasyon. Portal inflamasyon yoktur ya da hafif derecede olabilir.
Grade 2	Orta	Herhangi bir derecede steatoz, biyopsi materyalinin %66'sını geçebilir. Zone 3 hepatositlerde belirgin balonlaşma. İntraasiner inflamasyon (zone 3'te perisellüler fibrozis ile ilişkili olabilir) grade 1'e oranla daha yoğundur. Portal inflamasyon vardır; hafif veya orta derecede olabilir.
Grade 3	Ciddi	Panasiner steatoz (> %66). Hepatositlerde balonlaşma, intraasiner ve portal inflamasyon grade 2'ye oranla daha yoğundur.

Evre 1: Zone 3 perisinüsoidal/perisellüler fibrozis (fokal veya ekstensif olabilir).

Evre 2: Zone 3 perisinüsoidal/perisellüler fibrozis vardır; buna fokal veya ekstensif periportal fibrozis eşlik eder.

Evre 3: Fokal veya yaygın köprüleşen fibrozis vardır.

Evre 4: Siroz.

ler nekro-inflamatuvar değişiklikler (akut ve kronik inflamasyon hücreleri ve Mallory cisimleri) alkolik hepatitte görülenlere benzer. Mallory hyalen cisimcikleri olguların %9-90'ında görülür (9). NASH'li hastalarda hafif-orta derecede fibrozis prevalansı %76-100, şiddetli fibrozis ise %15-50'dir (17). Siroz ise daha az sıklıkla (%7-16) ortaya çıkar (11).

■ Klinik Seyir

NASH yavaş seyirli bir hastalıktır. Lee ve ark. (17) NASH'li 49 hastayı 1-7 yıllık dönemde biyopsi kontrollü takip etmişler, 1 hastanın (%3) düzeldiğini, 15'inin (%54) değişmediğini ve 12'sinin (%43) histolojik ilerleme gösterdiğini tespit etmişlerdir. Propst ve ark. (18) alkolik hepatitli hastalar ile NASH'li hastaların sağ kalım oranlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında 5 ve 10 yıllık sağ kalımları alkolik hepatitlerde %38 ve %15 bulurken, NASH'de %67 ve %59 olarak tespit etmişlerdir.

■ Tedavi

NASH tedavisinde klasik yaklaşım obezite, hiperlipidemi ve diyabet gibi risk faktörlerinin düzeltilmesidir. Yavaş ve uzun süreli bir kilo kaybı karaciğerdeki yağ miktarını azaltan ve muhtemelen sirozu önleyen oldukça etkili bir tedavidir. Kilo kaybı başarılı olduğunda, sonografik olarak görülen steatozda düzelme ve serum aminotransferaz düzeylerinde normalleşme beklenebilir. Kilo kaybını sağlayan yöntemler de çok önemlidir. Açlıkta kilo kaybına yol açar fakat yağın periferik dokulardan karaciğere akışı arttığından hepatik steatoza ve muhtemelen NASH'e yol açabilir. Bu nedenle yavaş ve uzun süreli bir kilo kaybı gereklidir (19).

NASH'li pek çok hastada hem diyabet hem de obezite olduğundan karaciğer hastalığının düzeltilmesinde glisemik kontrol önemli bir konudur. Tip 1 diyabetiklerde hepatik steatoz nadirdir ve kan şekerinin kötü kontrol edildiğinin göstergesidir. Bu süreç yeterli insülin tedavisi ile geri döner. Kan şekeri kontrolü NASH'li tip 2 diyabetik-

lerde steatozun düzelmesinde daha az rol oynamaktadır. Tip 2 diyabetiklerde kilo kaybı NASH tedavisinin esasını teşkil eder (19).

NASH tedavisinde bazı ilaçlar üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır. Laurin ve ark. (16) NASH'li hastalarda ursodeoksikolik asit (UDCA) ve klofibratın rolünü inceledikleri çalışmalarında bir yıl boyunca UDCA ve klofibrat ile yapılan tedavi sonucunda UDCA grubunda steatozun histolojik derecesi ile beraber ALP, ALT ve GGT serum düzeyinde belirgin düşüş sağlanmasına rağmen klofibratın bilinen lipid düşürücü etkisine ilaveten biyokimyasal parametreler veya steatozun histolojik evresinde herhangi bir değişiklik saptanmışlardır. UDCA'nin direkt sitoprotektif bir etkisinin olduğu veya sitotoksik safra tuzlarını uzaklaştırarak etki ettiği düşünülmektedir. Başaranoğlu ve ark. (20) NASH'li 46 hastada gemfibrozil tedavisi ile karaciğer enzimlerinde belirgin bir düzelme saptamışlardır.

İnflamasyonun karaciğerde fibrozisi uyarıcı bir faktör olduğu düşünüldüğünden bu aşamaya etkili tedaviler araştırılmaktadır. Polimiksin B karaciğerin barsak florasından gelen endotoksinlere maruziyetini azaltan ve dolaşımdaki proinflamatuvar TNF seviyelerini düşüren bir antibiyotiktir. TPN uygulanan bireylerde polimiksin B tedavisi ile steatozda gerileme saptanması inflamatuvar etkiyi azaltmanın etkisine dikkati çekmiştir (21).

NASH patogeneğinde oksidatif hasarın önemli bir yerinin olması nedeni ile antioksidan tedaviler gündeme gelmiştir. Bu amaçla vitamin E, A, C, D, lesitin, selenyum (22-25) gibi doğal antioksidanların kullanımının faydalı olduğuna dair küçük hasta sayılı yayınlar mevcuttur. Yakaryılmaz ve ark. (22) 16 NASH hastasına 6 ay süre ile vitamin E vererek, hastaları takip etmişler ve tedavi sonunda tüm hastalarda anlamlı olarak ALT, AST, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin düştüğünü gözlemlemişlerdir. Tedavi sonrası yapılan kontrolde, KC biyopsisinde yağlanma, inflamasyonda da anlamlı azalma sağlanırken fibroziste anlamlı bir değişiklik tespit edememişlerdir. İnsü-

lin rezistansının patogeneizde önemli yer alması nedeniyle metformin (26) ve roziglitazon (27) denenmiştir. Kadayıfçı ve ark. (26) NASH'li 36 hastayı metformin+diyet ve sadece diyet tedavisi alanlar olmak üzere iki gruba ayırmış, metformin alan grupta laboratuvar bulgularında daha belirgin düşme saptanırken histolojik olarak da nekroinflamatuvar aktivite derecesinde anlamlı düşüş sağlanmış, ancak fibrozis skorunun değişmediğini gözlemlemişlerdir. Akyüz ve ark. (27) yaptığı çalışmada ise diyet, metformin, roziglitazon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Lipid düşürücü tedavi de seçenekler arasındadır. Klofibrat bu konuda etkili bulunmazken, Gemfibrozil ile tedaviden bir ay sonra serum lipidlerinin yanısıra ALT ve AST değerleri de belirgin olarak düşmüştür (28).

Günümüzde NASH için kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak steatoz, inflamasyon ve fibrinogenin patogenezine ait bilgilerimiz arttıkça yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkacaktır.

Referanslar:

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill D B et al. Non alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.
2. Matteoni C, Younossi MZ, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-19.
3. Sheth SG, Gordon FD, Chobra S. Nonalcoholic steatohepatitis (review). *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-45.
4. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factor. *Hepatology* 1990; 11: 1106-10.
5. Batman PA, Scheuer PJ. Diabetic hepatitis preceding the onset of glucose intolerance. *Histopathology* 1985; 9: 237-40.
6. Sanyal AJ. Insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis: fat or fiction? *Am J Gastroenterology* 2001; 96: 274-276.
7. Anonymous. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-25.
8. Pessayre D, Bichara M, Degott C, Polet F, Benhamou JP, Feldmann G. Perhexilene maleate-induced cirrhosis. *Gastroenterology*. 1979; 76: 170-177.
9. 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.
10. Teli M, Oliver FW, Burt AD et al. A natural history of nonalcoholic fatty liver: A follow up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-1719.
11. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
12. Okolo P, Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis and focal fatty liver. *Gastrointestinal and liver disease, 6th edition, vol 2 Philadelphia*, WB Saunders Company, 1998: 1215-20.
13. Rogers DW, Lee CH, Pound DC, Kumar S, Cummings OW, Lumeng L. Hepatitis C virus does not cause nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1644-7.
14. El-Hassan AY, Ibrahim EM, al-Milhim FA et al. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 1992; 65: 774-8.
15. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow up study of forty two patients followed for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
16. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: Tightening the morphological screws on a hepatic rambler. *Hepatology* 1995; 21: 1742-6.
17. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20: 594-8.
18. Propst A, Propst T, Judmaier G et al. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis (Letter). *Gastroenterology* 1995; 108: 1607.

19. Fu CS, Esrason K, Alshak NS, Contreas CN, Simmons VJ. Dietary lecithin, antioxidant and vitamin B complex (LAB) decrease hepatic steatosis on patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 1243A.
20. Ipekci SH, Basaranoglu M, Sonsuz A. The fluctuation of serum levels of aminotransferase in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36: 371.
21. Pappo I, Bercovier H, Berry EM, Haviv Y, Gallily R, Freund HR. Polymyxin B reduces total parenteral nutrition-associated hepatic steatosis by its antibacterial activity and by blocking deleterious effects of lipopolysaccharide. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1992 Nov-Dec; 16 (6): 529-32.
22. Yakarıılmaz F, Gülter S, Özenirler S ve ark. Vitamin E treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *J Hepatol* 2003; 33 (Suppl 2): pp203 (abstract).
23. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev* 2002; 60: 289-93.
24. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-38.
25. Uygun A, Kadayıfçı A, Işık AT ve ark. Alkol dışı yağlı hepatit tedavisinde metformin. *Türk J Gastroenterol;* 2003, SB915/1 (özet).
26. Akyüz F, Demir K, Özdil S ve ark. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında rosiglitazon, metformin ve diyetin etkinliğinin değerlendirilmesi. *Türk J Gastroenterol;* 2003, SB915/1 (özet).
27. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology.* 1996; 23: 1464-7.