

# NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

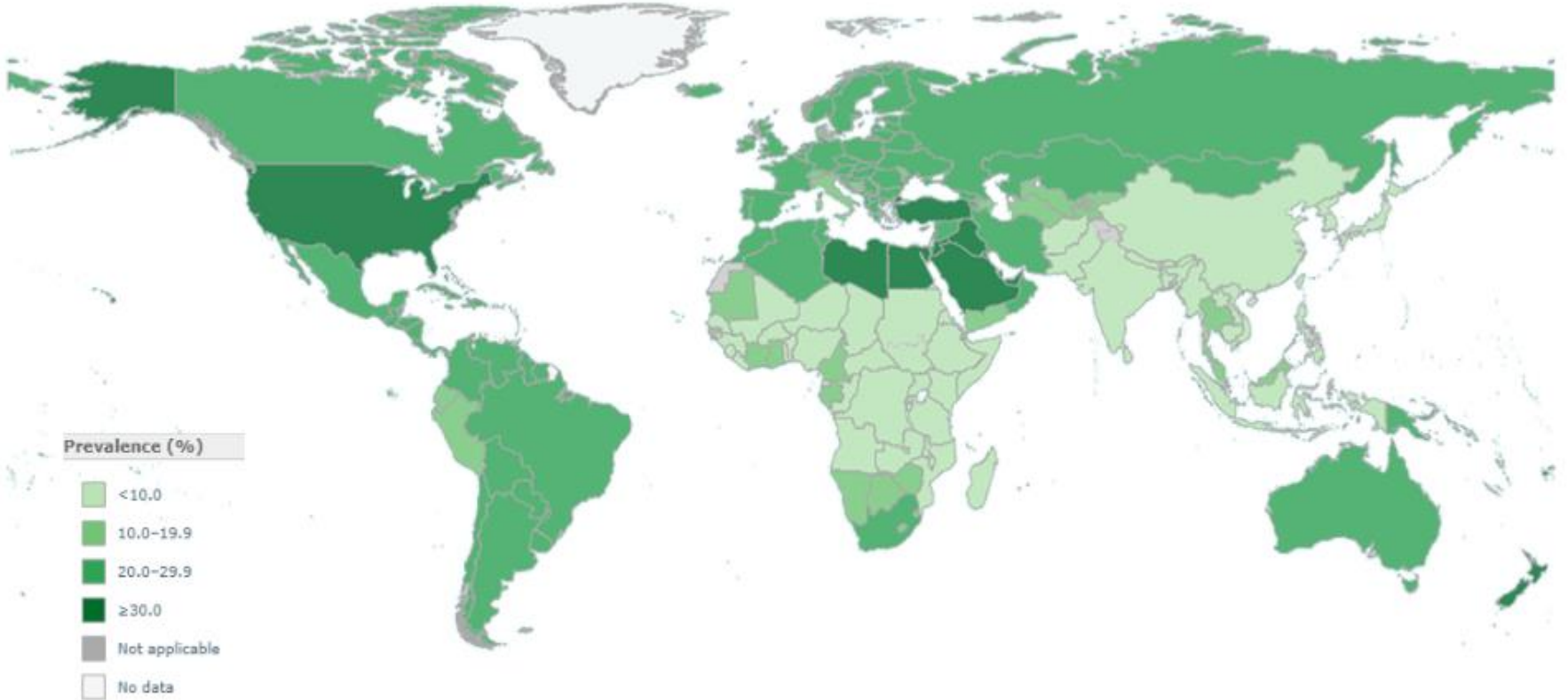
**Prof Dr Yusuf Yılmaz**

**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı**

**[dryusufyilmaz@gmail.com](mailto:dryusufyilmaz@gmail.com)**

# Neden yağlı karaciğer hastalığı oluşur?

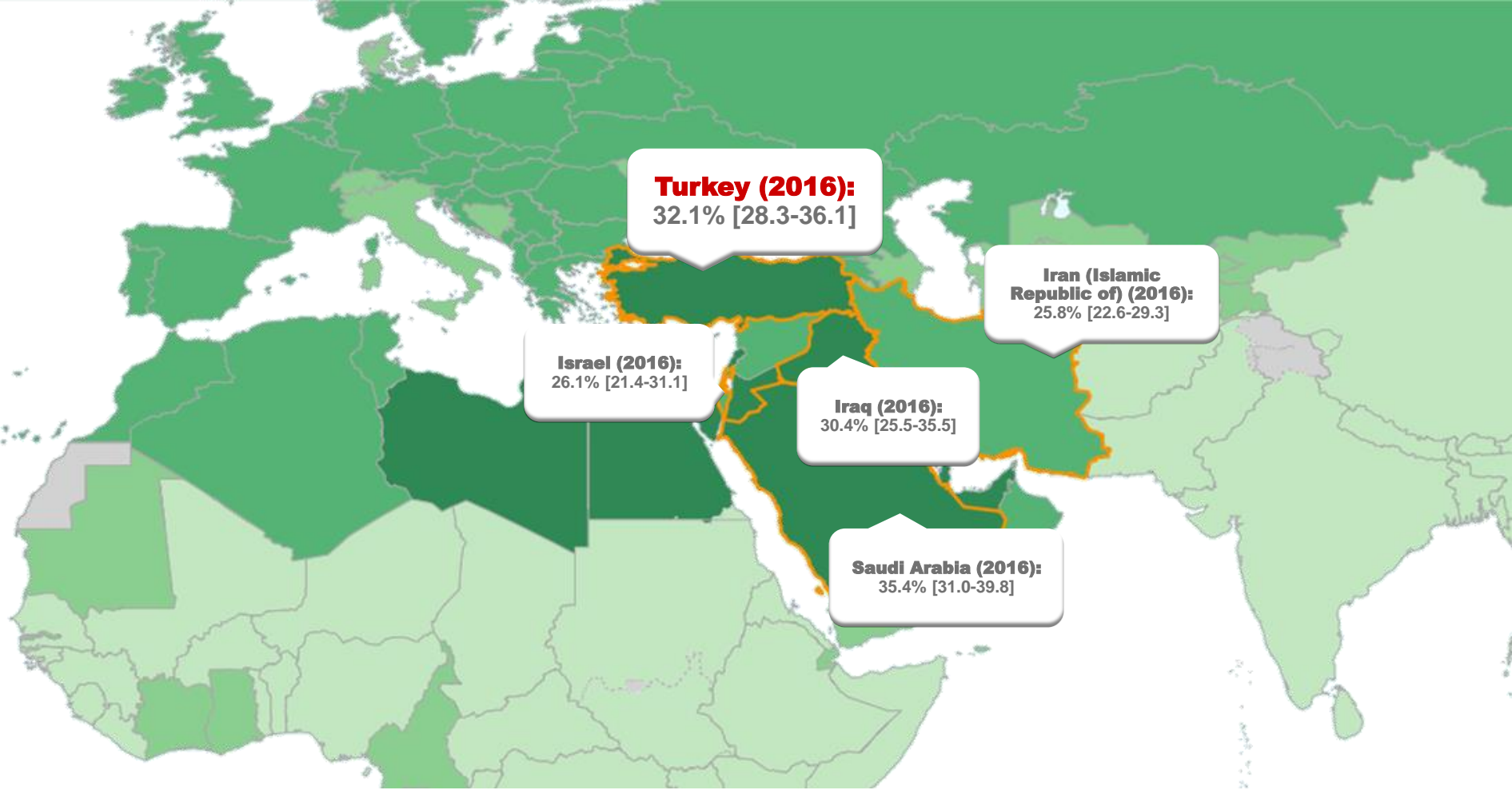
Dünyada 1.9 milyar fazla kilolu, 600 milyon obez var.



WHO 2016. Global Health Observatory Data.

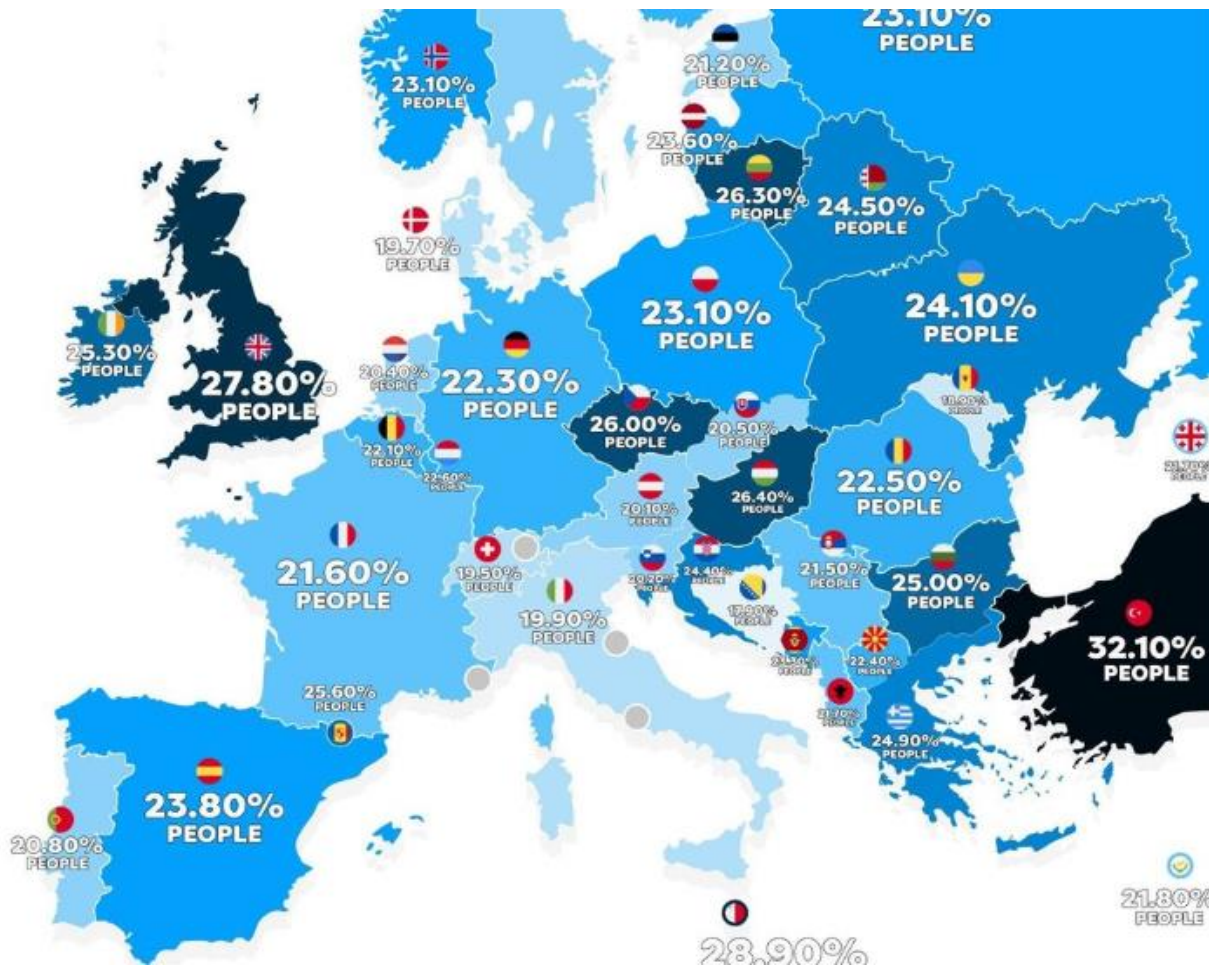
[http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight\\_obesity/obesity\\_adults/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en/) Nov 1, 2018

# Türkiye'de ve Orta Doğu'da obezite prevalansı



# Avrupa'da ki en obez ülke:Türkiye

- The World Health Organization obesity research, conducted in 51 countries, reveals that 32.1% Turkish people are obese.



# ABD Eyaletleri ve Avrupa Ülkeleri Arasındaki Obezite Oranları

1	West Virginia	37.70%
2	Mississippi	37.30%
3	Alabama	35.70%
4	Arkansas	35.70%
5	Louisiana	35.50%
6	Tennessee	34.80%
7	Kentucky	34.20%
8	Texas	33.70%
9	Oklahoma	32.80%
10	Michigan	32.50%
11	Indiana	32.50%
12	South Carolina	32.30%
<b>13</b>	<b>Turkey</b>	<b>32.10%</b>
14	Nebraska	32.00%
15	Iowa	32.00%
16	North Dakota	31.90%
17	North Carolina	31.80%
18	Missouri	31.70%
19	Illinois	31.60%
20	Ohio	31.50%
21	Georgia	31.40%
22	Alaska	31.40%
23	Kansas	31.20%
24	Wisconsin	30.70%

25	Delaware	30.70%
26	Pennsylvania	30.30%
27	Maine	29.90%
28	Maryland	29.90%
29	South Dakota	29.60%
30	Arizona	29.00%
31	Virginia	29.00%
<b>32</b>	<b>Malta</b>	<b>28.90%</b>
33	Oregon	28.70%
34	Washington	28.60%
35	New Mexico	28.30%
36	Minnesota	27.80%
<b>37</b>	<b>UK</b>	<b>27.80%</b>
38	Wyoming	27.70%
39	Florida	27.40%
40	New Jersey	27.40%
41	Idaho	27.40%
42	Vermont	27.10%
43	New Hampshire	26.60%
44	Rhode Island	26.60%
<b>45</b>	<b>Hungary</b>	<b>26.40%</b>
<b>46</b>	<b>Lithuania</b>	<b>26.30%</b>
47	Connecticut	26.00%
<b>48</b>	<b>Czech Rep.</b>	<b>26.00%</b>

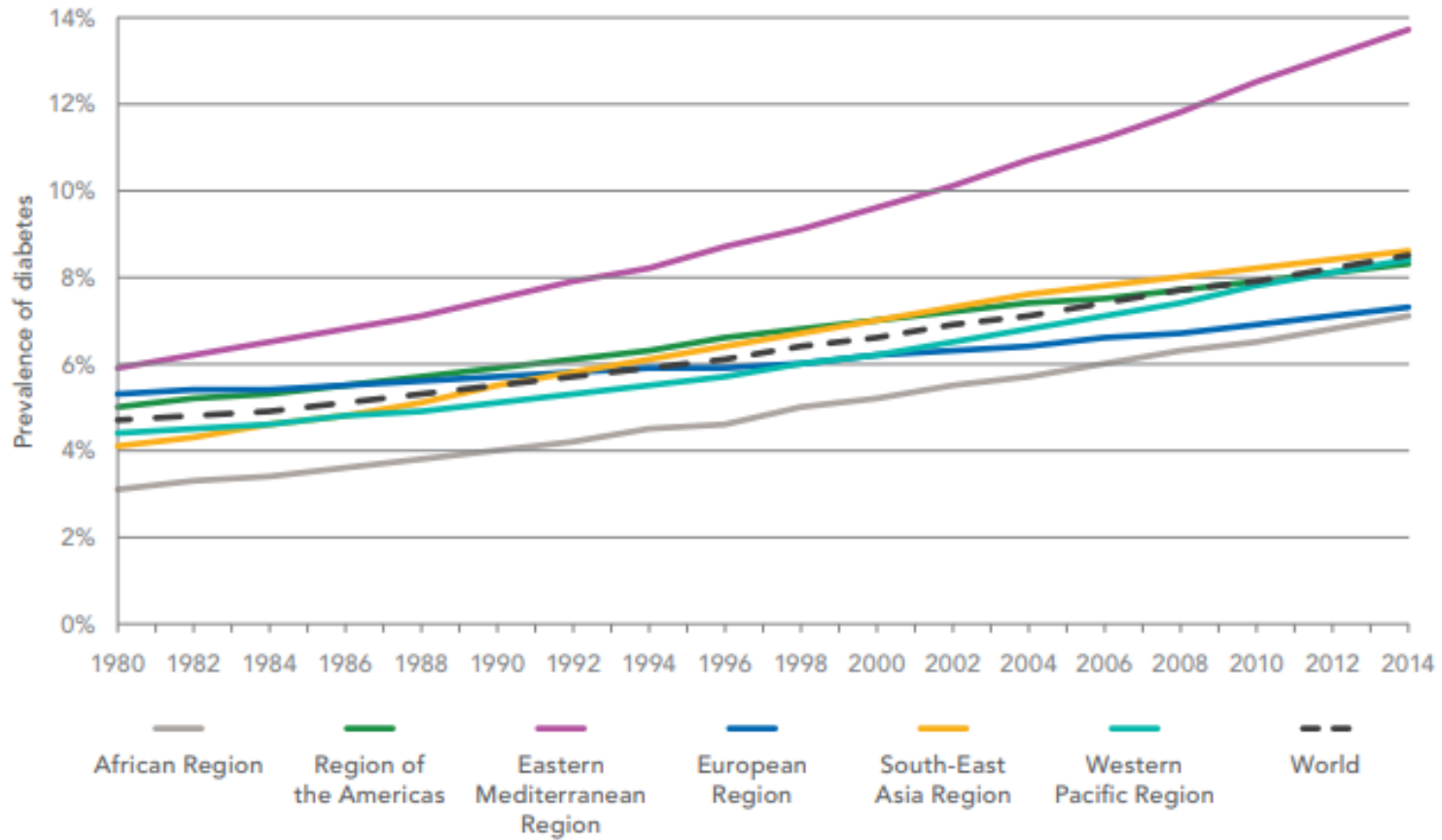
49	Nevada	25.80%
<b>50</b>	<b>Andorra</b>	<b>25.60%</b>
51	New York	25.50%
52	Montana	25.50%
53	Utah	25.40%
<b>54</b>	<b>Ireland</b>	<b>25.30%</b>
55	California	25.00%
<b>56</b>	<b>Bulgaria</b>	<b>25.00%</b>
<b>57</b>	<b>Greece</b>	<b>24.90%</b>
<b>58</b>	<b>Belarus</b>	<b>24.50%</b>
<b>59</b>	<b>Croatia</b>	<b>24.40%</b>
<b>60</b>	<b>Ukraine</b>	<b>24.10%</b>
61	Hawaii	23.80%
<b>62</b>	<b>Spain</b>	<b>23.80%</b>
63	Massachusetts	23.60%
<b>64</b>	<b>Latvia</b>	<b>23.60%</b>
<b>65</b>	<b>Montenegro</b>	<b>23.30%</b>
<b>66</b>	<b>Russia</b>	<b>23.10%</b>
<b>67</b>	<b>Norway</b>	<b>23.10%</b>
<b>68</b>	<b>Poland</b>	<b>23.10%</b>
69	DC	22.60%
<b>70</b>	<b>Luxemburg</b>	<b>22.60%</b>
<b>71</b>	<b>Romania</b>	<b>22.50%</b>
<b>72</b>	<b>Macedonia</b>	<b>22.40%</b>

73	Colorado	22.30%
<b>74</b>	<b>Germany</b>	<b>22.30%</b>
<b>75</b>	<b>Finland</b>	<b>22.20%</b>
<b>76</b>	<b>Belgium</b>	<b>22.10%</b>
<b>77</b>	<b>Iceland</b>	<b>21.90%</b>
<b>78</b>	<b>Cyprus</b>	<b>21.80%</b>
<b>79</b>	<b>Georgia</b>	<b>21.70%</b>
<b>80</b>	<b>Albania</b>	<b>21.70%</b>
<b>81</b>	<b>France</b>	<b>21.60%</b>
<b>82</b>	<b>Serbia</b>	<b>21.50%</b>
<b>83</b>	<b>Estonia</b>	<b>21.20%</b>
<b>84</b>	<b>Portugal</b>	<b>20.80%</b>
<b>85</b>	<b>Sweden</b>	<b>20.60%</b>
<b>86</b>	<b>Slovakia</b>	<b>20.50%</b>
<b>87</b>	<b>Netherlands</b>	<b>20.40%</b>
<b>88</b>	<b>Armenia</b>	<b>20.20%</b>
<b>89</b>	<b>Slovenia</b>	<b>20.20%</b>
<b>90</b>	<b>Austria</b>	<b>20.10%</b>
<b>91</b>	<b>Azerbaijan</b>	<b>19.90%</b>
<b>92</b>	<b>Italy</b>	<b>19.90%</b>
<b>93</b>	<b>Denmark</b>	<b>19.70%</b>
<b>94</b>	<b>Switzerland</b>	<b>19.50%</b>
<b>95</b>	<b>Moldova</b>	<b>18.90%</b>
<b>96</b>	<b>Bosnia % H.</b>	<b>17.90%</b>



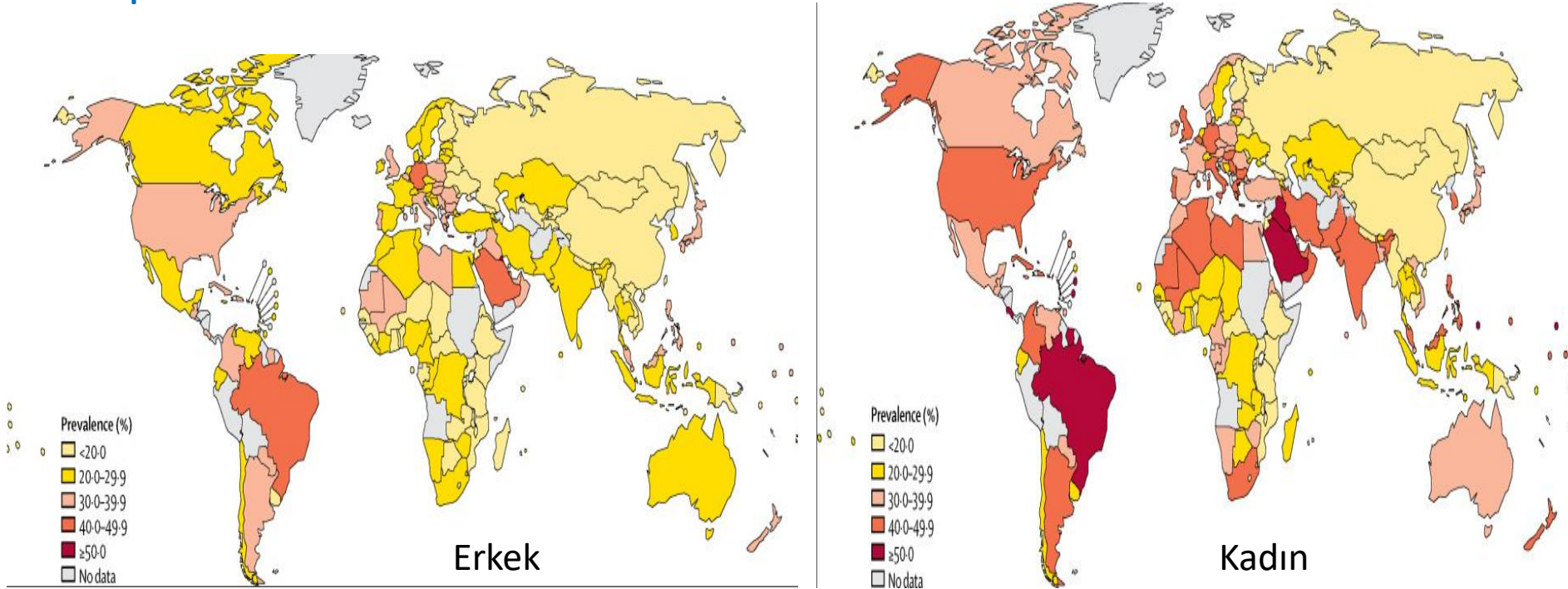
# Diyabet prevalans trendi, 1980-2014

Diyabet prevalansı 1980'den buyana ikiye katlandı



# Neden yağlı karaciğer hastalığı oluşur?

2016'da ülkelere göre yetersiz fiziksel aktivite prevalansı



Yetersiz aktivite prevalansı global olarak %27.5 (Erkeklerde:%23.4, kadınlarda:%37.1)  
Prevalans yüksek gelirli ülkelerde düşük gelirli ülkelere göre 2 kat fazla(%36 vs %16)

# TURDEP Study

## An emerging diabetes epidemic in Turkey.

- Scope: to determine the prevalence of diabetes and their 12-year trends and to identify risk factors for diabetes in the adult Turkish population.
- A cross-sectional, population-based survey.

**TURDEP I (1998)**

**24788 adults**

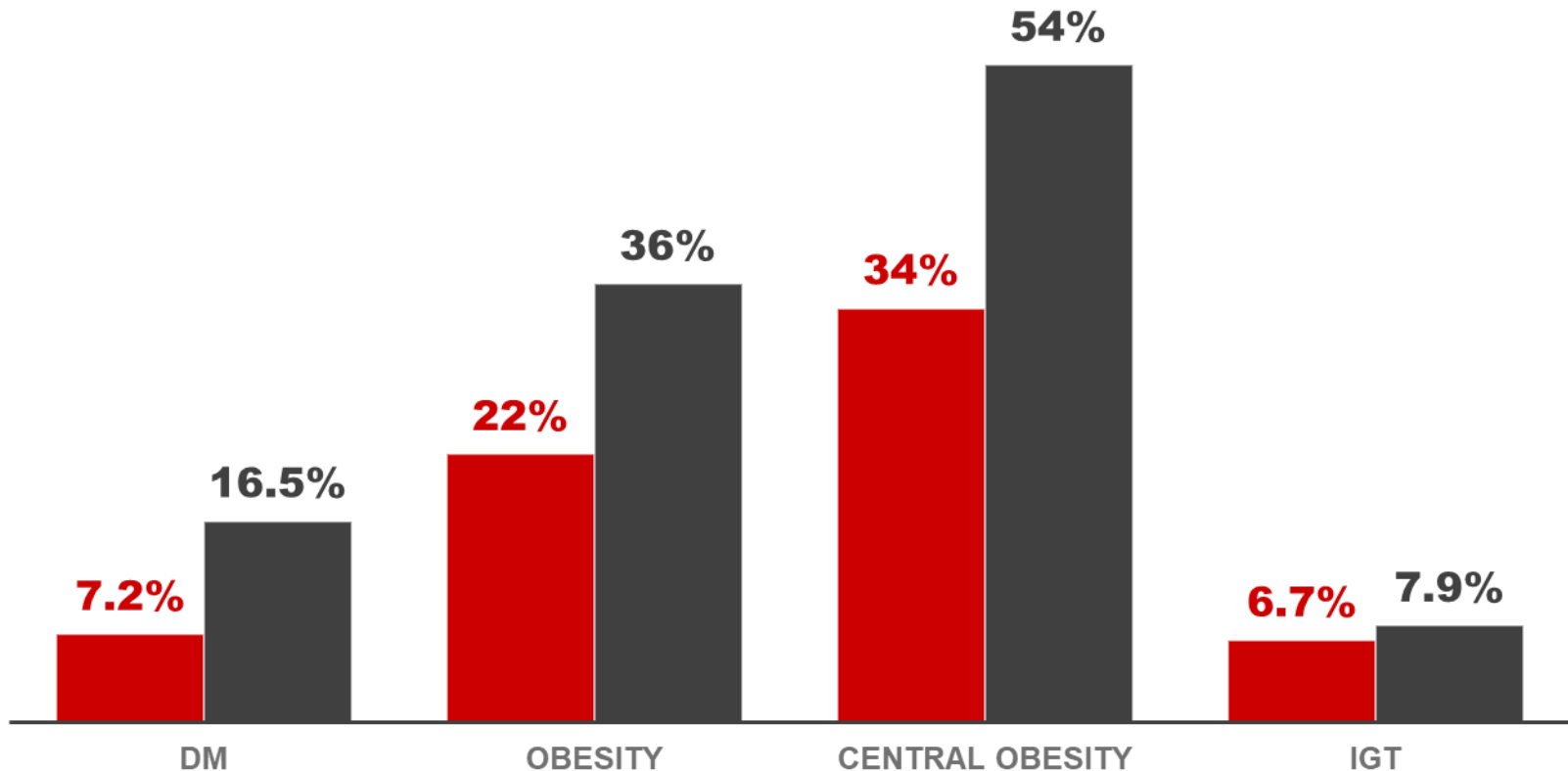
**TURDEP II (2010)**

**26499 adults**

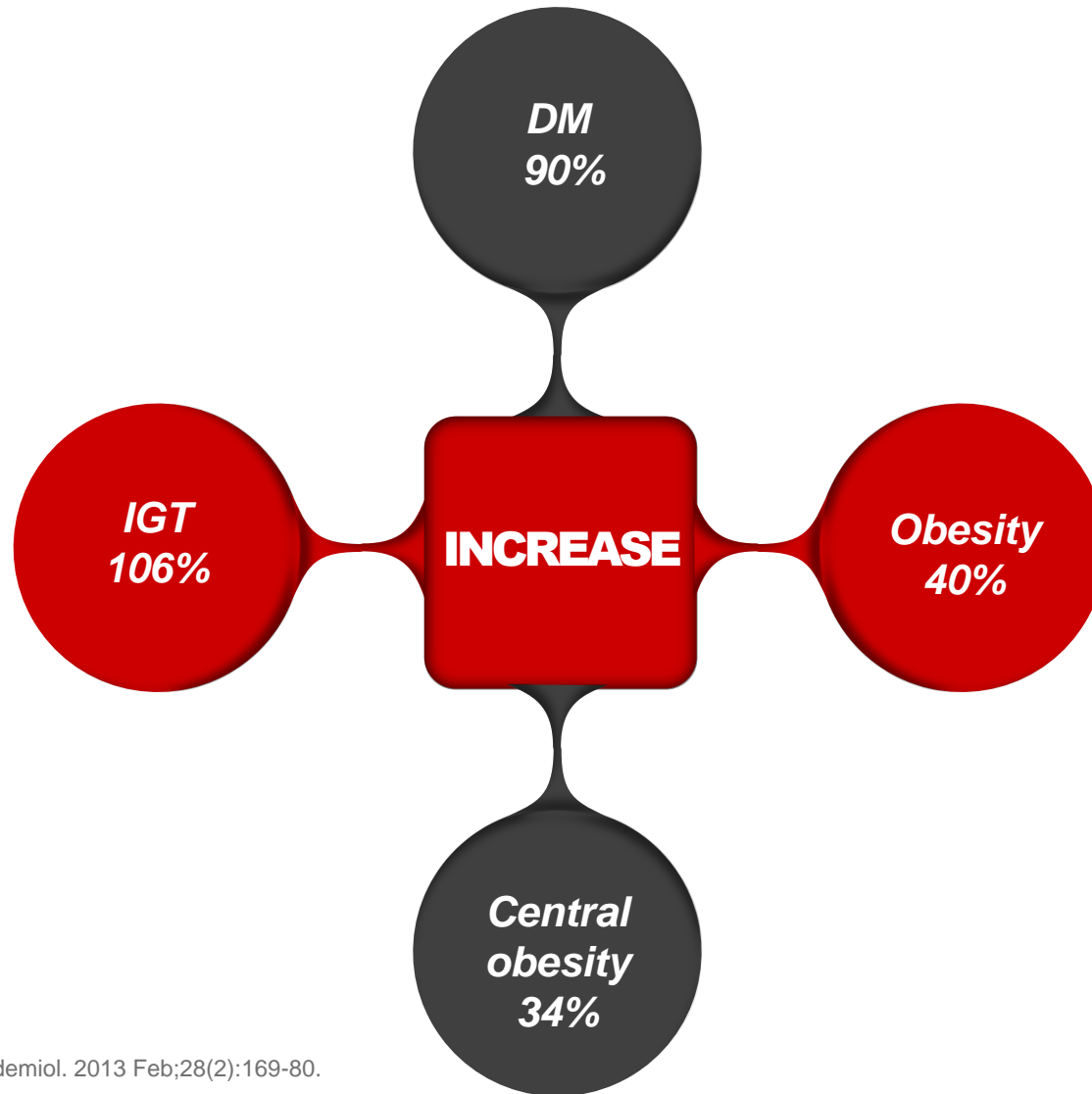


# Prevalence of DM and related comorbidities in Turkey 12-year trend

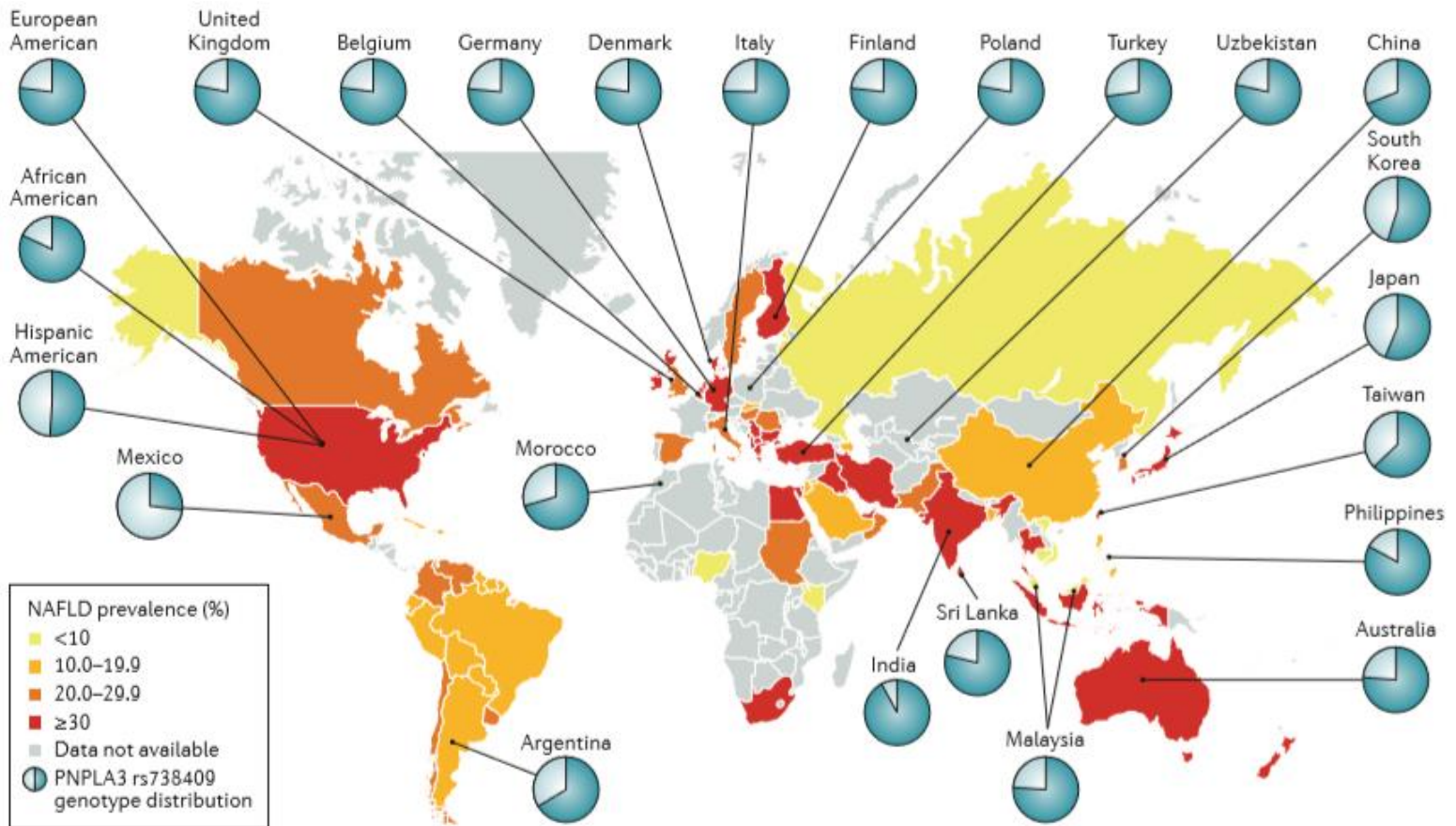
Comparison of TURDEP I (1998) and TURDEP II (2010)



# Relative increase in prevalence rates for NAFLD risk factors: TURDEP II versus TURDEP I



# NAFLD tahmini Prevalansı



# Ne zaman NAFLD varlığından şüphelenilir? Tanı nasıl konur?

- **Risk faktörlerinin varlığı**

Kilo fazlalığı-obezite

Metabolik sendrom, T2DM

- **Karaciğer yağlanması için direkt kanıt**

Görüntüleme (US, Fibroscan aracılı CAP, MRS, MR, CT)

veya histolojik kanıt

- **Diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması**

AST, ALT(%80'inde normal, yüksekse genelde 2-5 kat)

Alkol(kadınlarda 20gr/gün, erkeklerde 30 gr/günden fazla) kullanımının dışlanması

Yağlanmaya yol açacak ilaçların ve diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlanması

# NAFLD Histolojik Tipleri

---

## **NAFL** **(Basit Yağlanma)**

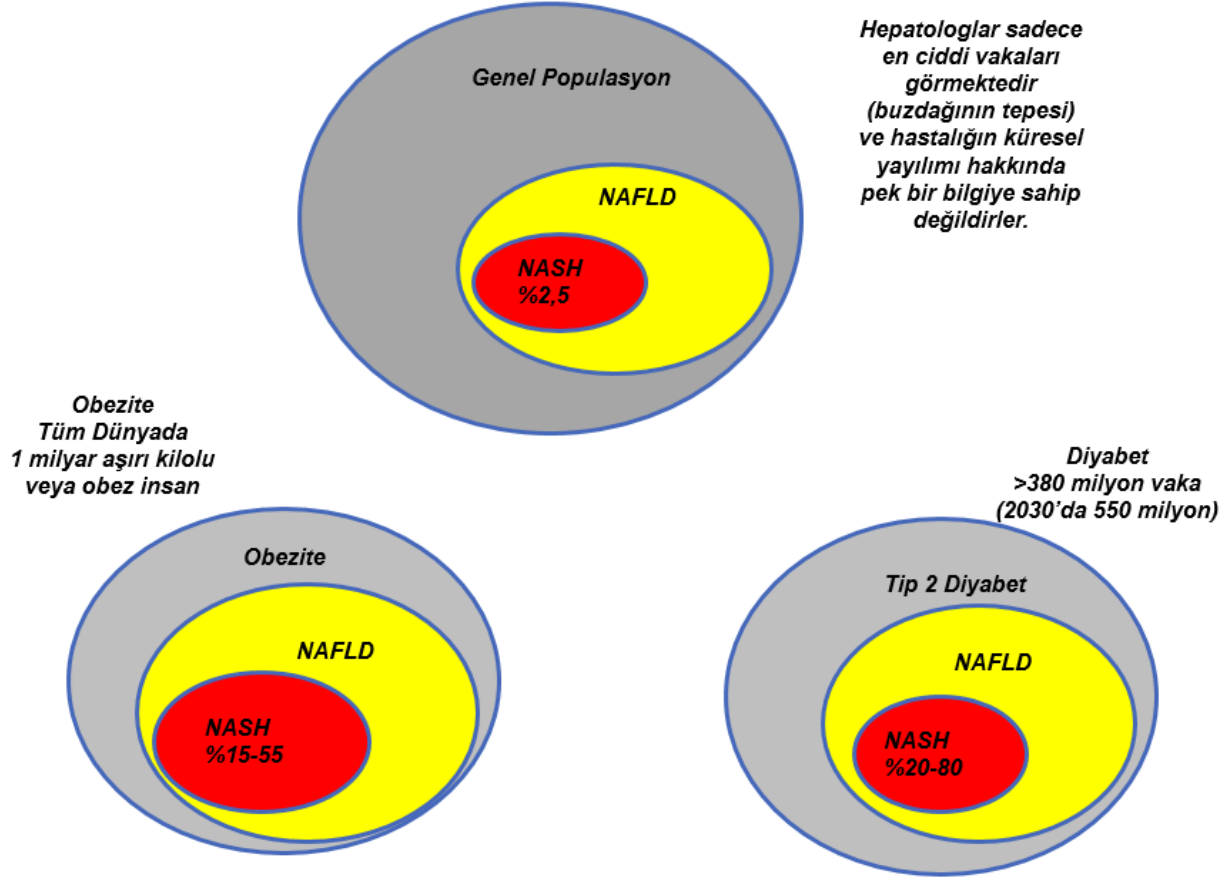
- Karaciğer yağlanması (>%5)
- Hepatosellüler hasar kanıtı yok

## **NASH**

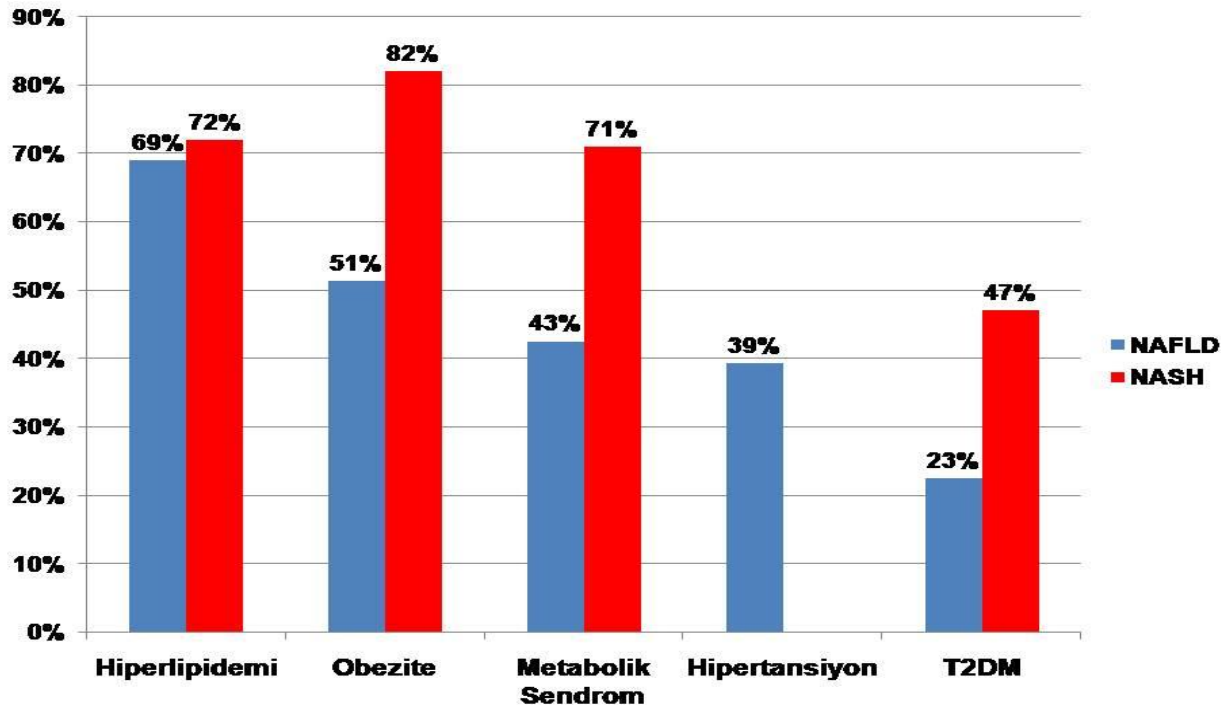
- Karaciğer yağlanması (>%5)
- Balonlaşma ile birlikte inflamasyon
- ±Fibrozis



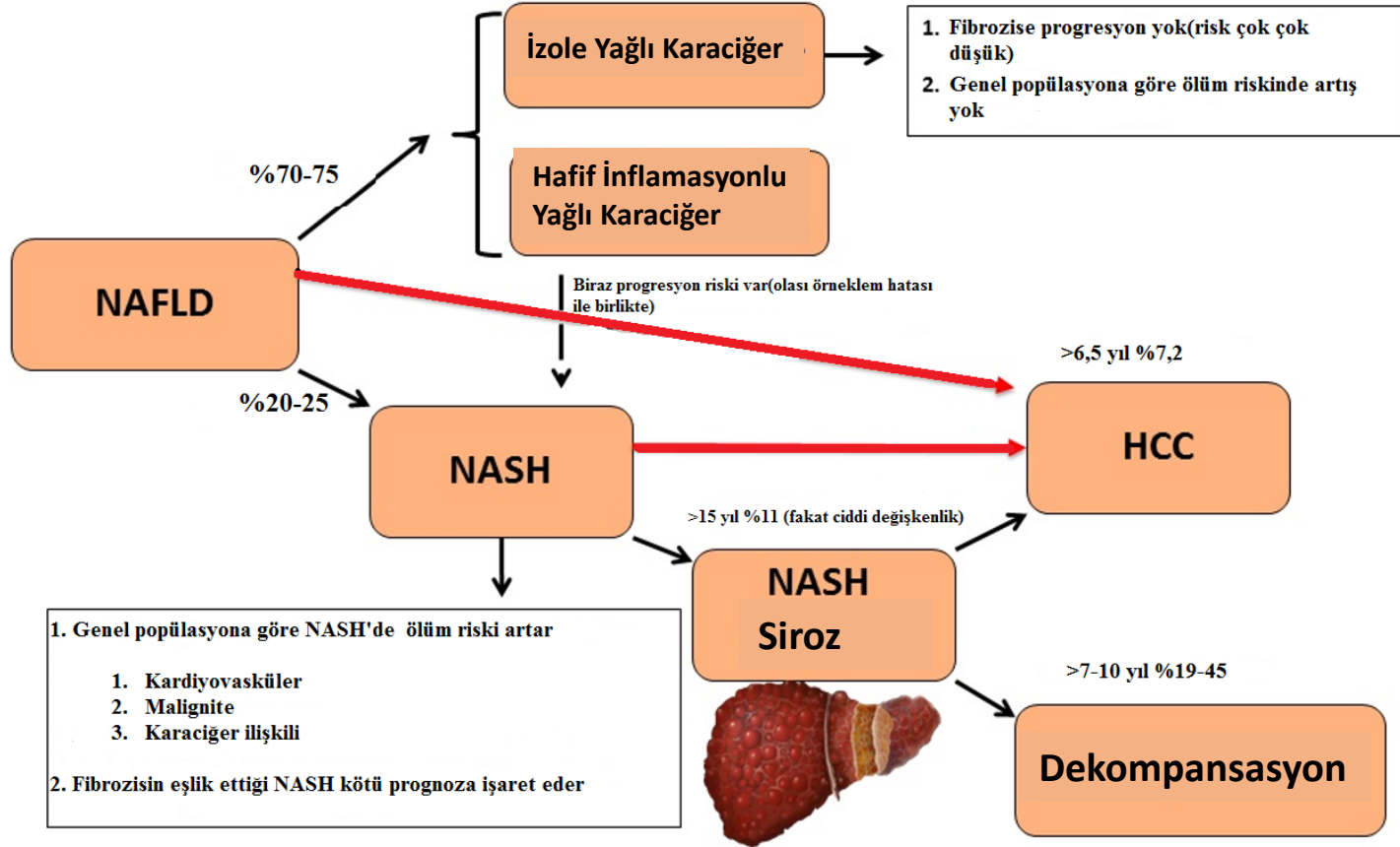
# Obezite ve Diyabette NASH prevalansı belirgin artar



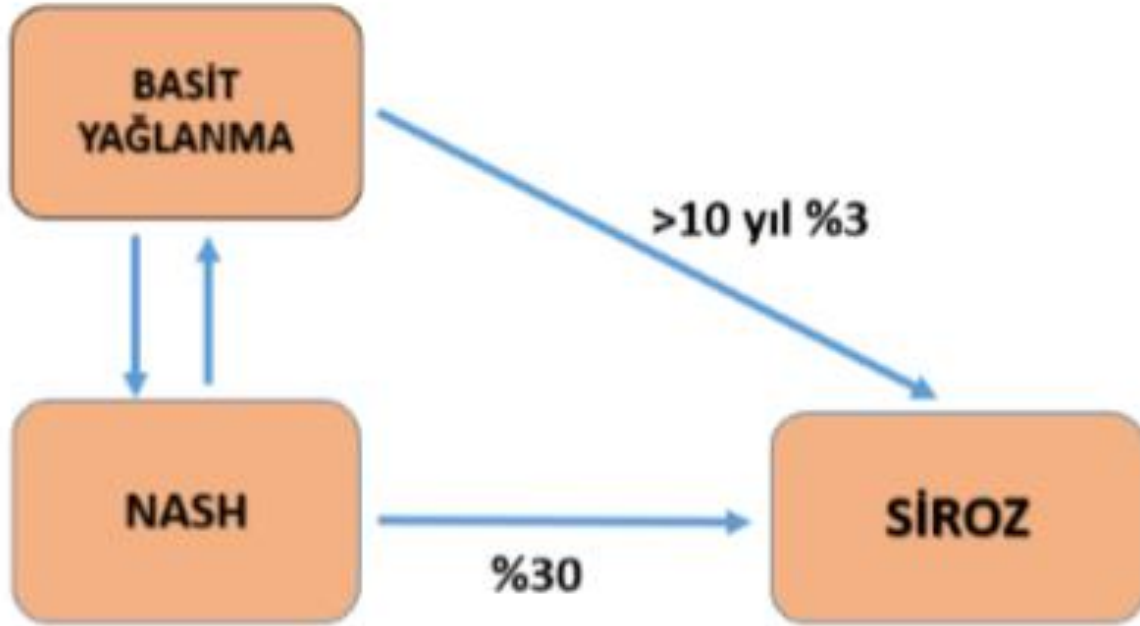
# Metaanaliz: Eşlik Eden Metabolik Komorbiditeler



# NAFLD'in doğal seyri

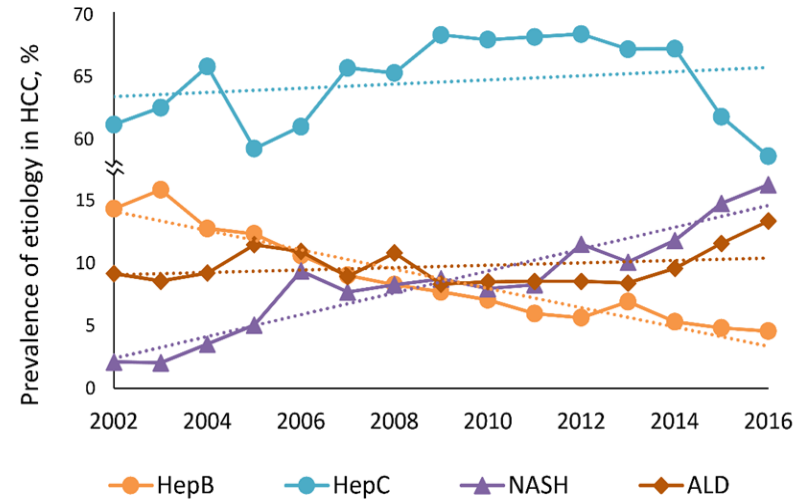
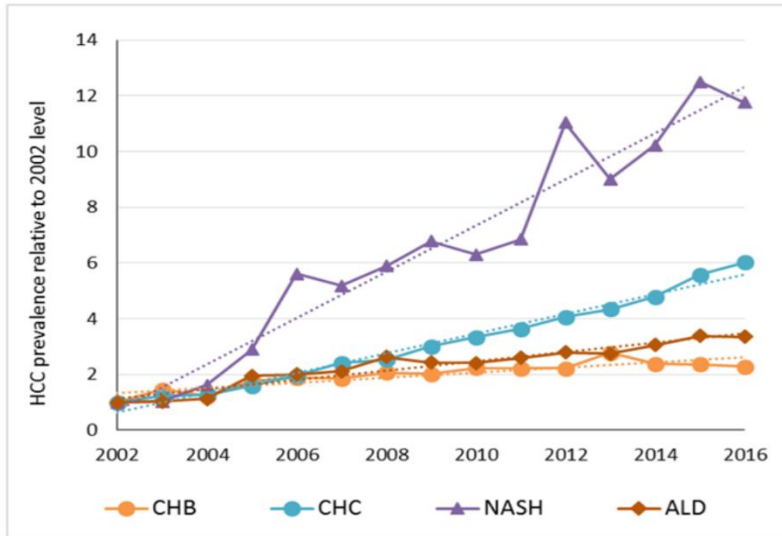


***NASH ve Fibrozisin varsa 5-10 yıl içinde siroza ilerleme şansı %30***



# Nonoalkolik Steatohepatit, karaciğer nakil adaylarında en hızla artış gösteren HCC nedenidir

158,347 adult LT candidates (2002-2016)  
26,121 (16.5%) had HCC



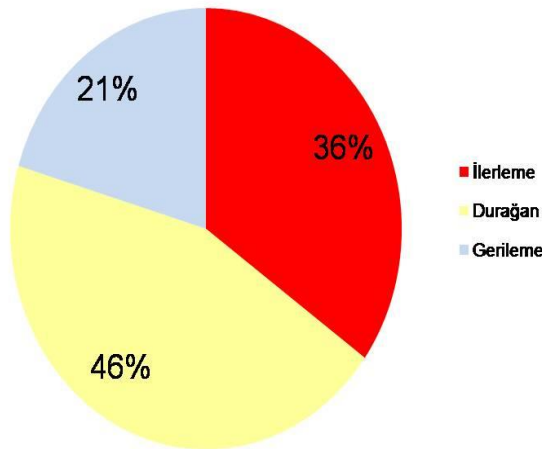
2002 yılında gözleneneye göre bekleme listesindeki etyolojiye göre HCC prevalansı

HCC'de etyolojiye göre prevalans



# Metaanaliz

## NAFL ve NASH'de Fibrozis Progresyonu



*11 kohort çalışma-411 NAFLD(150 NAFL, 261 NASH)*

*F0:%35.8*

*F1:%32.5*

*F2:%16.7*

*F3:%9.3*

*F4:%5.7*

*2145 hasta-yılı takip*

*NASH'de 7 yılda bir Fibrozis evresi ilerleme*

*NAFL'da 14 yılda bir Fibrozis evresi ilerleme*

# Hızlı Progresyon gösteren NASH

---

*NASH'de 7 yılda bir Fibrozis evresi ilerleme*

*#Yaklaşık %20'sinde hızlı progresyon*

*52 NAFLD-F0*

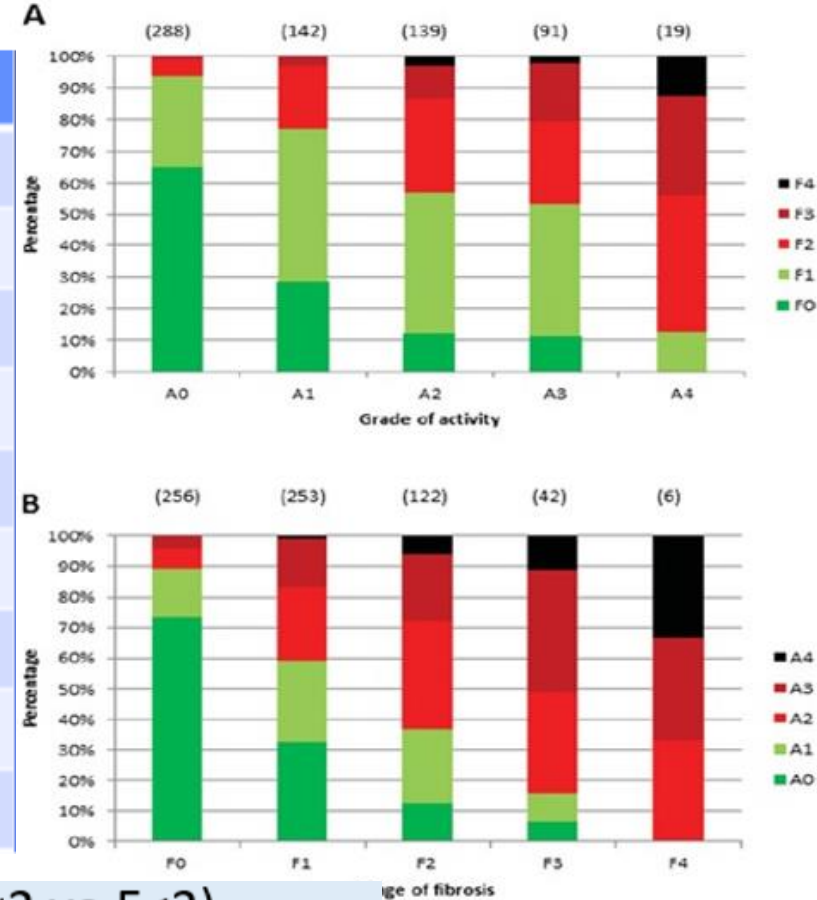
*11'i(%21.2) F3-F4 fibrozise ilerledi*

***5.9±3.7 yıl sonra***

# Hangi histolojik özellik noninvazif olarak predikte edilebilmeli?

NAFLD'ın Histolojik Sınıflandırılması

Steatoz(1-3)	Balonlaşma(0-2)	Lobüler inflamasyon(0-2)	Tanı
1	0	0	Basit yağlanma
1	0	1	Basit yağlanma
1	0	2	Basit yağlanma
2	1	0	Basit yağlanma
2	1	1	NASH
2	1	2	NASH
3	2	0	Basit yağlanma
3	2	1	NASH
3	2	2	NASH

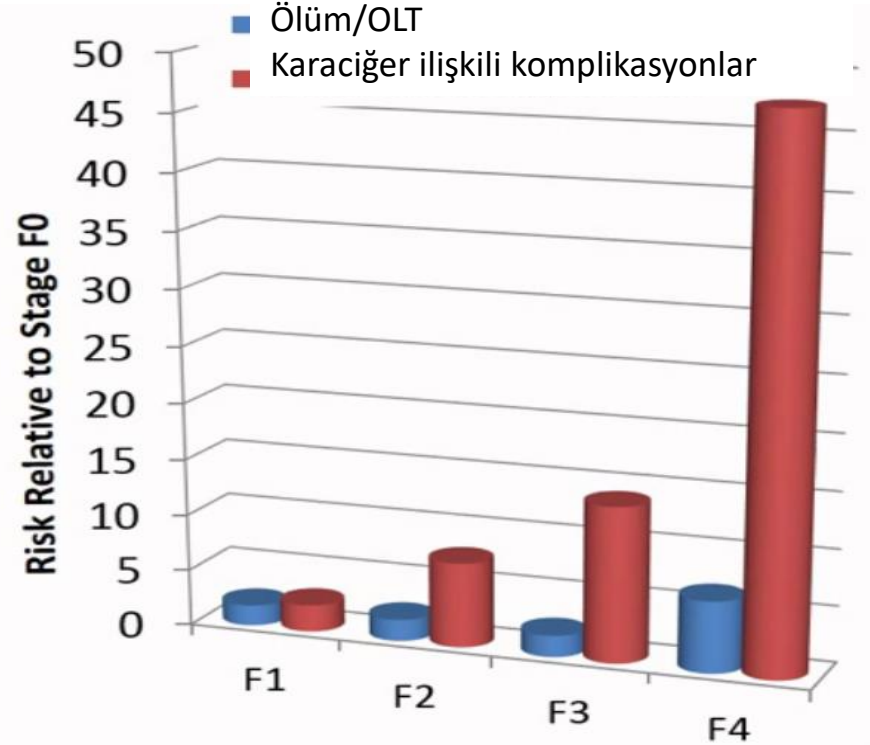
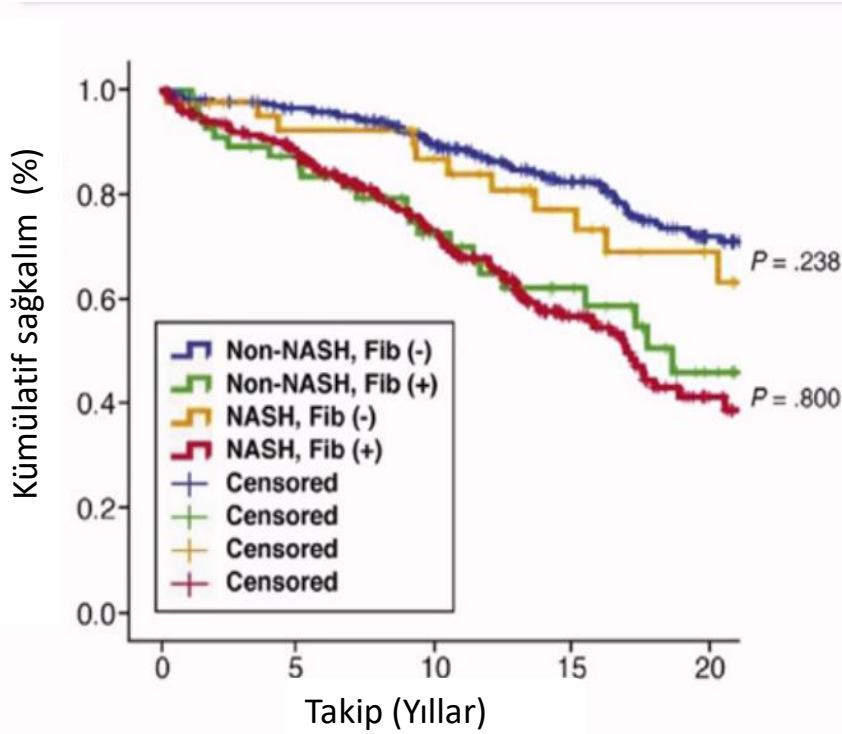


Hafif hastalık (A<2 ve F<2)

Ciddi hastalık (A≥2 ve/veya F≥2)

# Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalarının Prognozu Karaciğer Fibrozisi ile İlişkilidir, Diğer Histolojik Özellikleri ile İlişkili Değildir.

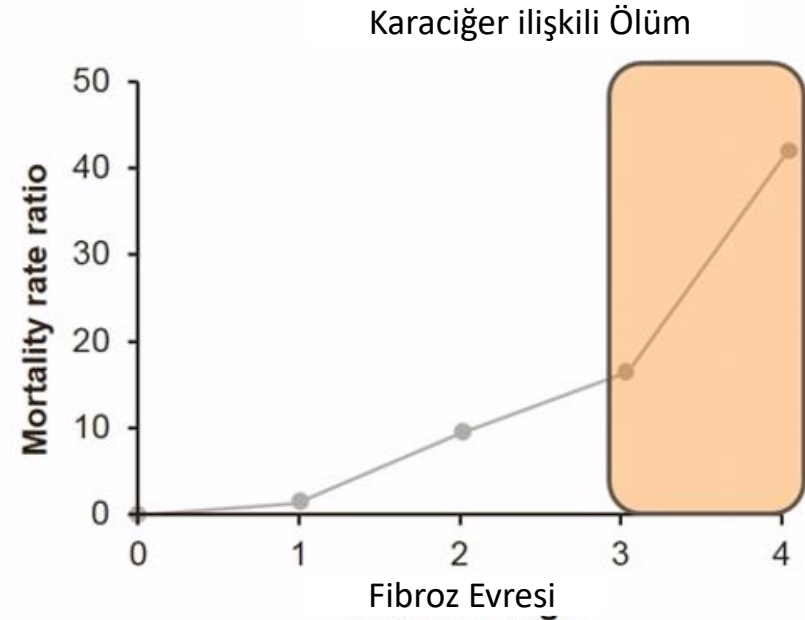
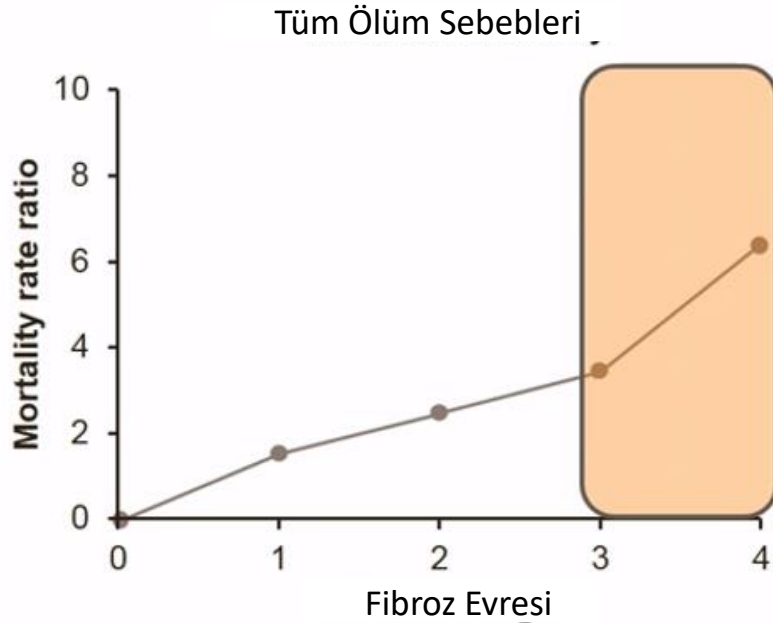
619 hasta, 6 merkez/ 3 kıta, median 12.6 yıl takip, 193 ölüm, 26 karaciğer ilişkili komplikasyon



**Sadece Fibrozis Evresi** tüm nedenli mortalite, OLT, karaciğer ilişkili komplikasyonlar ile ilişkilidir. NASH, NAS(veya herhangi bir komponentinin)'in bağımsız prognostik etkisi yoktur.

# Metaanaliz: NAFLD'da Mortalite Fibrozis ile Birlikte Artar

5 çalışmanın metaanalizi: 1495 hasta, 17452 hasta-yılı takip



Ölüm nedenleri: Kardiyovasküler(%38-43), Kanser(%19), Siroz(%4-8), HCC(%1-5)

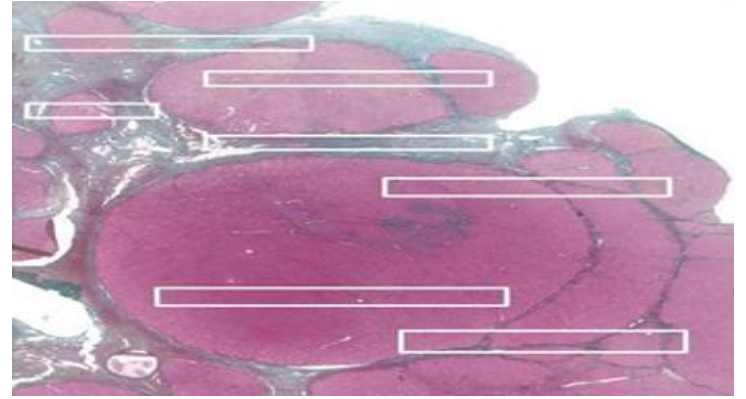


## Biyopsinin Kısıtlılıkları

Optimal biyopsi: en az 2 cm, 11 portal alan

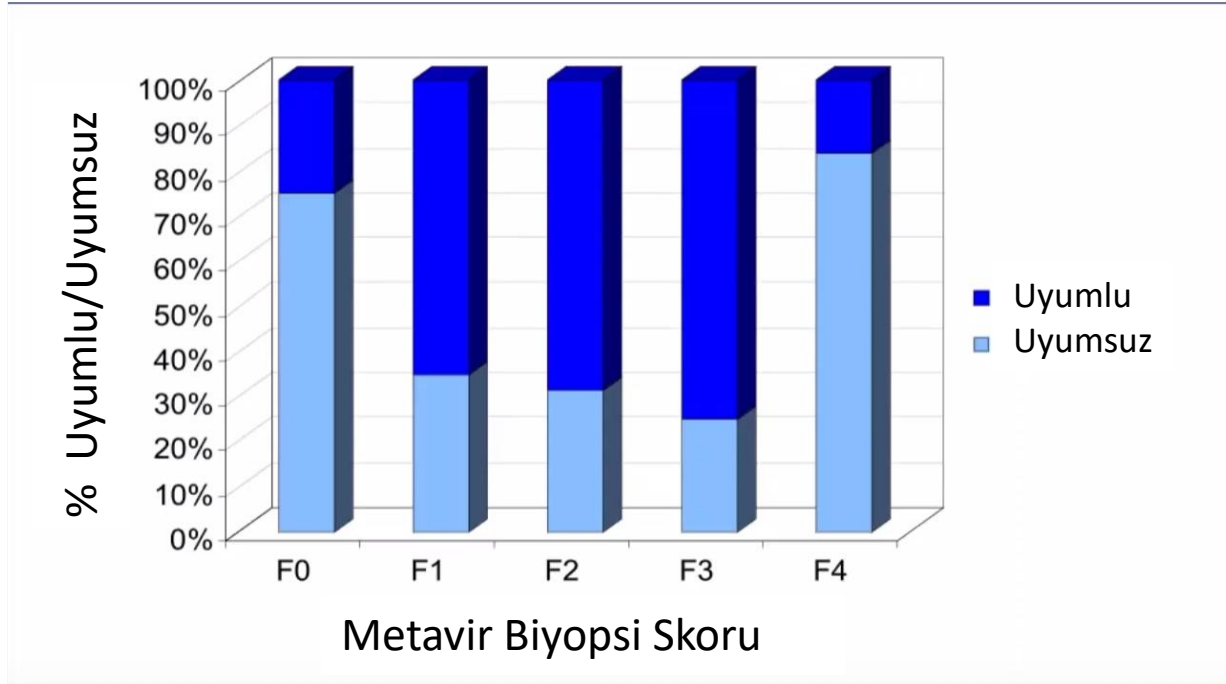


- İnvazif
- Ağrılı
- Kabullenilmesi zor
- Ucuz değil
- Morbidite/mortalite



- Örnekleme hatası
- Observer değişkenliği
- Taramada kullanımı imkansız

# 3 patolog arasındaki uyum/uyumsuzluk oranı(n=234)



# Noninvazif Testler



# Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanıda Non-İnvazif Yöntemler

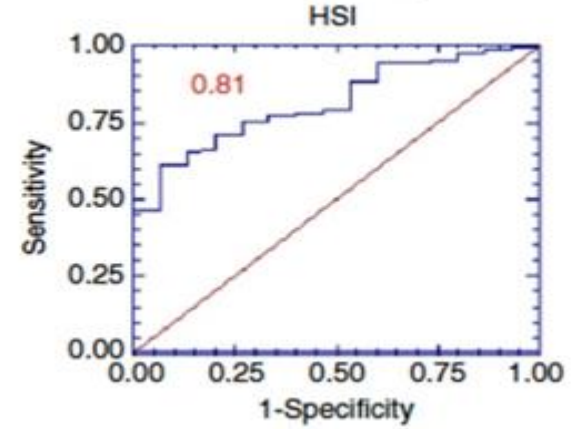
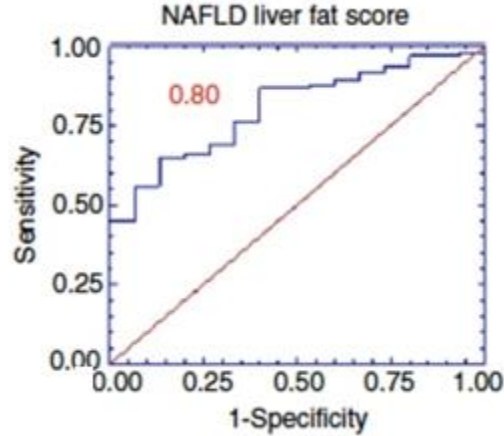
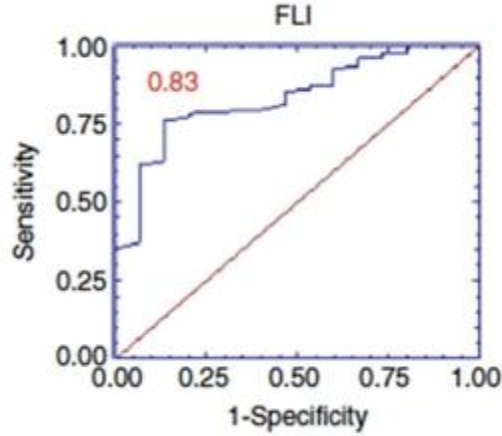
- Steatoz tanısı
- NASH tanısı
- Fibrozis tanısı

# Tanıda Non-İnvazif Yöntemler

## Steatoz Tanısı

Test	Komponent	Örneklem sayısı	Referans standart	AUROC	Eksternal Validasyon
Fatty Liver İndeks(FLI)	BMI, GGT, Trigliserid, Bel çevresi	496	USG	0.85	Evet
NAFLD Liver Fat Score	AST, ALT, T2DM, insülin, metabolik sendrom	470	MRS	0.87	Kısıtlı
Hepatik Steatozis İndeks(HSI)	AST, ALT, BMI, T2DM, cinsiyet	10.724	USG	0.81	Kısıtlı

# Steatoz testlerinin eksternal validasyonu



324 ardışık hasta,  
Yağlanmanın belirlenmesinde karaciğer biyopsisi (steatoz >%5) referans standart  
Tüm steatoz biomarkırları **steatoz varlığını** göstermede yeterli doğruluğa sahip  
Steatoz miktarını belirlemede ise kötü.

# Steatoz deęerlendirilmesi

## Görüntüleme yöntemleri

---

**US**

-sensitif değil, düşük NPV -kantitatif değil

-hafif yağlanmada yararlı değil(veya ileri evre fibrozis veya Fe yüklenmesinde)

**Fibroscan-CAP**

-ultrasondan daha hassas, hasta başı uygulama

**MR-PDFF ve MRS**

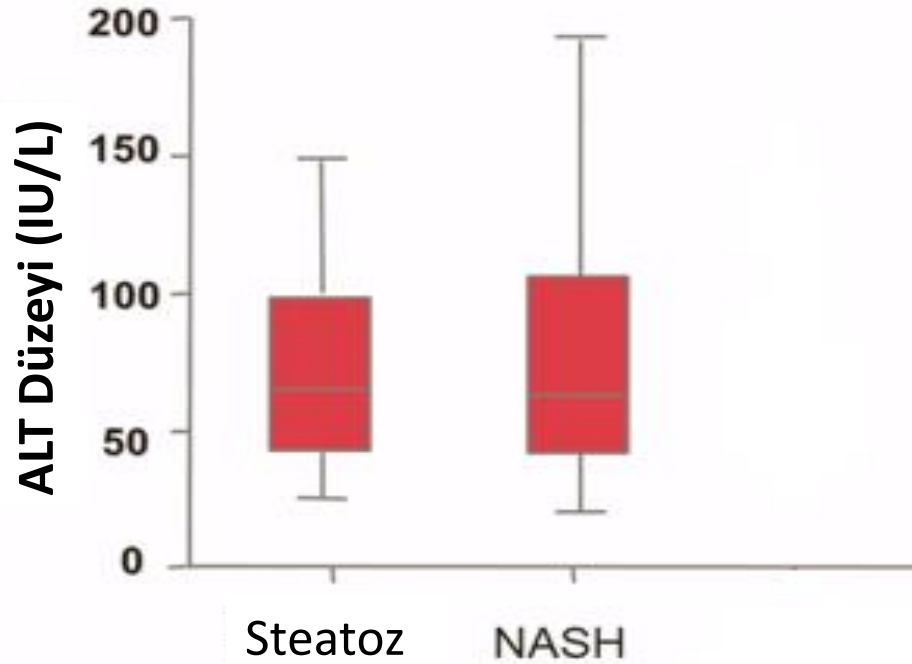
-Yağlanma kantifikasyonu için altın standart

NASH'in NAFLD'lı hastalar içinde  
tanısı



# Transaminaz düzeyi NASH'i predikte etmez

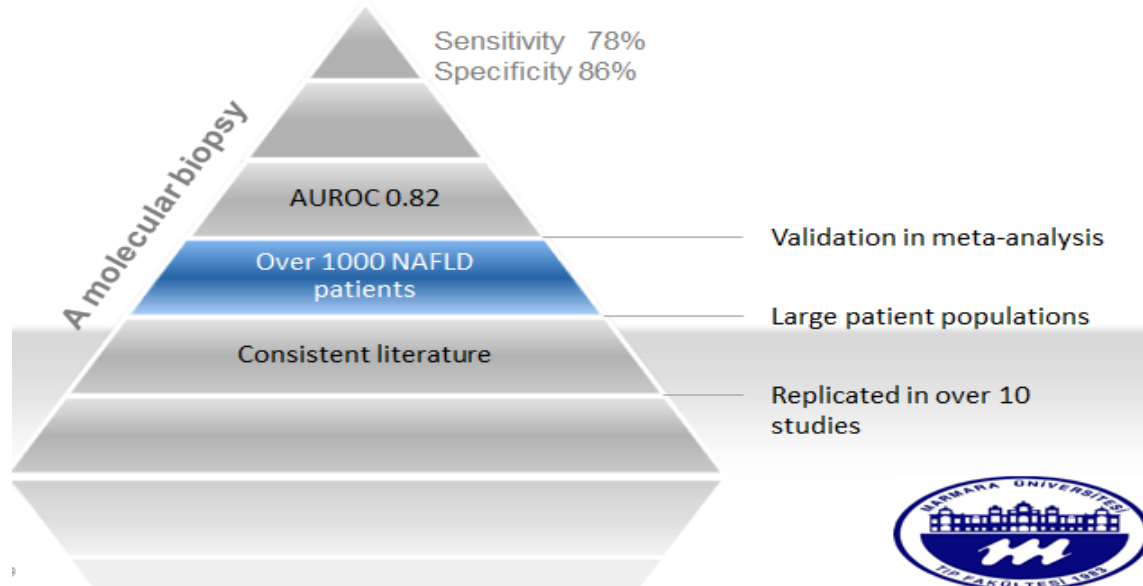
Asemptomatik, kronik olarak ALT yüksekliđi olan 272 biyopsili hastada



# NASH'in NAFLD spektumu içinde tanısı için noninvazif yöntem:Cytokeratin-18

CK18, M30 (use a cutoff with the best overall sensitivity and specificity)

Study	TP	FP	FN	TN	Cutoff (U/L)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Joka 2012	9	3	3	7	149.5	0.75 [0.43, 0.95]	0.70 [0.35, 0.93]		
Musso 2011	14	6	2	19	206.0	0.88 [0.62, 0.98]	0.76 [0.55, 0.91]		
Papatheodoridis 2010	18	2	12	26	250.0	0.60 [0.41, 0.77]	0.93 [0.76, 0.99]		
Pirvulescu 2012	9	16	4	31	136.0	0.69 [0.39, 0.91]	0.66 [0.51, 0.79]		
Shen 2012	54	22	28	42	338.0	0.66 [0.55, 0.76]	0.66 [0.53, 0.77]		
Yilmaz 2007	27	1	18	37	121.6	0.60 [0.44, 0.74]	0.97 [0.86, 1.00]		
Younossi 2008	14	6	8	41	174.1	0.64 [0.41, 0.83]	0.87 [0.74, 0.95]		



Farklı eşik değerler, standardizasyon eksikliği

# Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) Fibrozis tanısı

---

Noninvazif Fibrozis skorları, biyokimyasal belirteęler

# Noninvazif kompleks fibrozis kan testleri

Patentli Testler	Klinik	İndirek markır	Direk markır
<b>ELF</b>	Yaş	-	Hyaluronik asit, PIIIINP, TIMP1
<b>Fibrotest</b>	Yaş, cinsiyet	GGT, bilirubin, haptoglobin, ApoA1	Alfa2makroglobulin
<b>Fibrometer</b>	Yaş, cinsiyet	AST, Üre, trombosit, PT	Alfa2makroglobulin, hyaluronik asit
<b>Hepascore</b>	Yaş, cinsiyet	GGT, bilirubin	Alfa2makroglobulin, hyaluronik asit

# İleri Evre Fibrozis(F3-4) için basit skorlamalar

## NAFLD Fibrosis Score

$$= -1.675 + 0.037 \times \text{Age} + 0.094 \times \text{BMI} + 1.13 \times \text{IFG/diabetes} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{Platelets} - 0.66 \times \text{Albumin}.$$

- A score of less than -1.455 excludes fibrosis (NPV 88-93%).
- A score of greater than 0.676 predicts fibrosis (PPV 82-90%).

## FIB-4 Score

$$= (\text{Age} * \text{AST}) / (\text{Platelets} * \text{Sqrt}(\text{ALT}))$$

- A score of less than 1.3 excludes fibrosis (NPV 95%)
- A score greater than 3.25 predicts fibrosis (PPV ~70%)



FIB-4 ve NAFLD Fibrozis Skor NAFLD'lı hastaların önemli bir oranında ileri evre fibrozisi güvenilir bir şekilde dışlayabilir

## NAFLD fibrosis score Online calculator

Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**  
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD  
Hepatology 2007;45(4):846-854 [doi:10.1002/hep.21496](https://doi.org/10.1002/hep.21496)

Age (years)

BMI (kg/m<sup>2</sup>)

IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets (x10<sup>9</sup>/l)

Albumin (g/l)

BMI: body mass index  
IGF: impaired fasting glucose

## Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

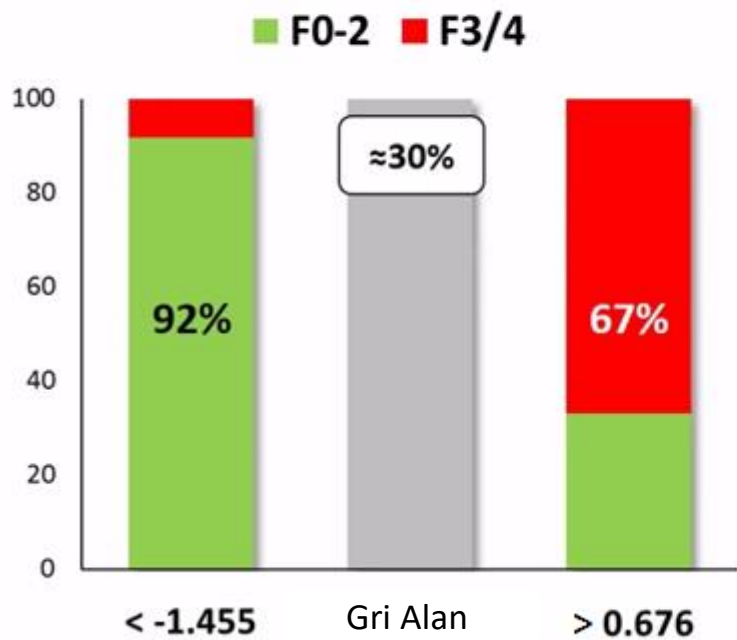
The Fibrosis-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values  
It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = \text{[Yellow Oval]}$$

Metaanaliz: 64 çalışma, 13.046 NAFLD

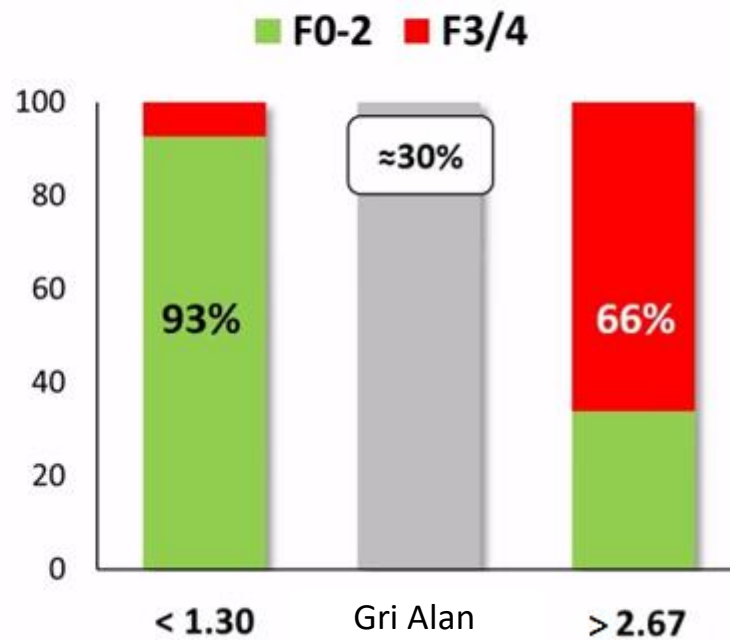
4 noninvazif basit fibrozis skorlama (APRI, BARD, NFS, FIB-4) arasındaki en iyi iki tanesi:

NAFLD Fibrozis Skoru



AUROC:0.84

FIB4

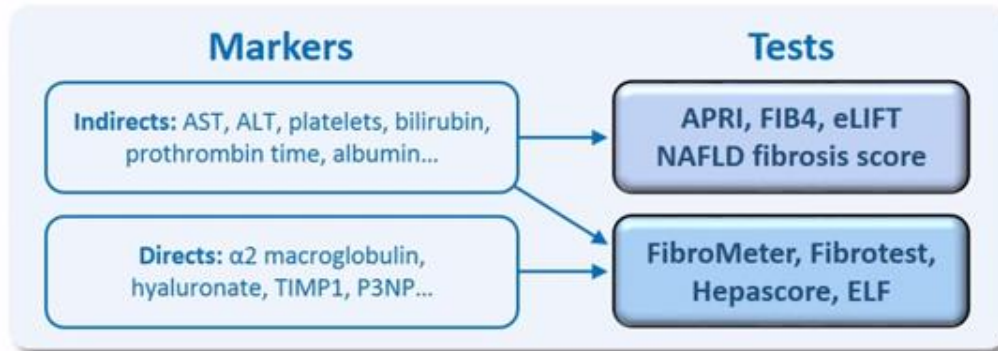


AUROC:0.84

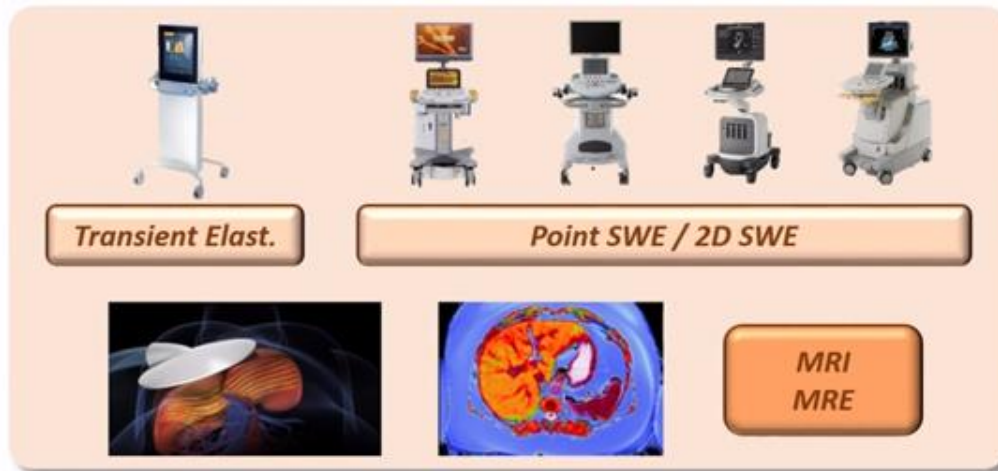
Xiao G et al. Hepatology. 2017 Nov;66(5):1486-1501.

# Karaciğer fibrozisinin noninvazif tanısı

BLOOD



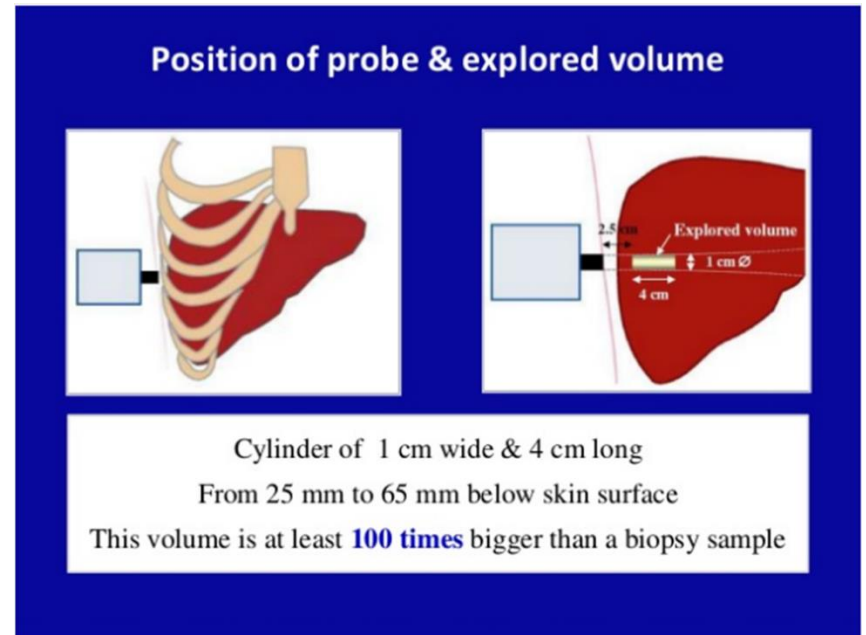
ELASTOGRAPHY



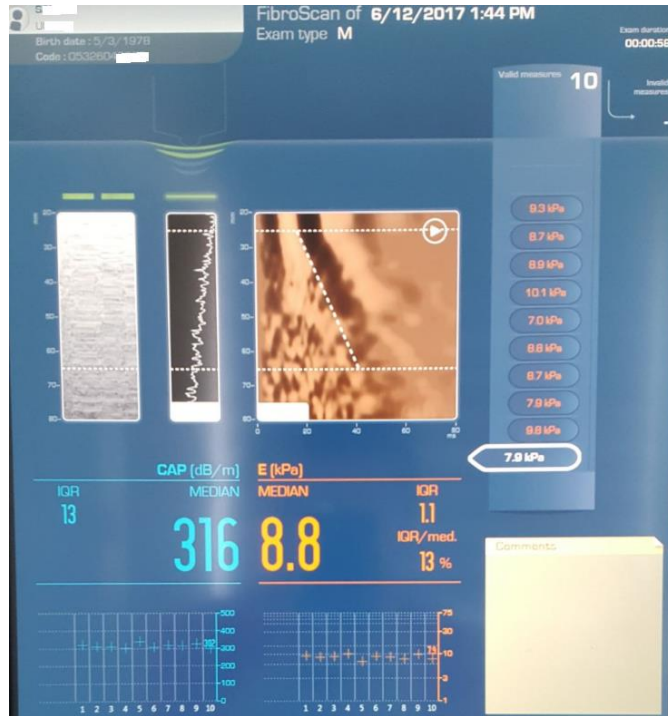


# Fibroscan (transient elastography)

## Karaciğer fibrozisinin ve yağlanması noninvazif tanısı



# Fibroscan ekran ve rapor görüntüsü

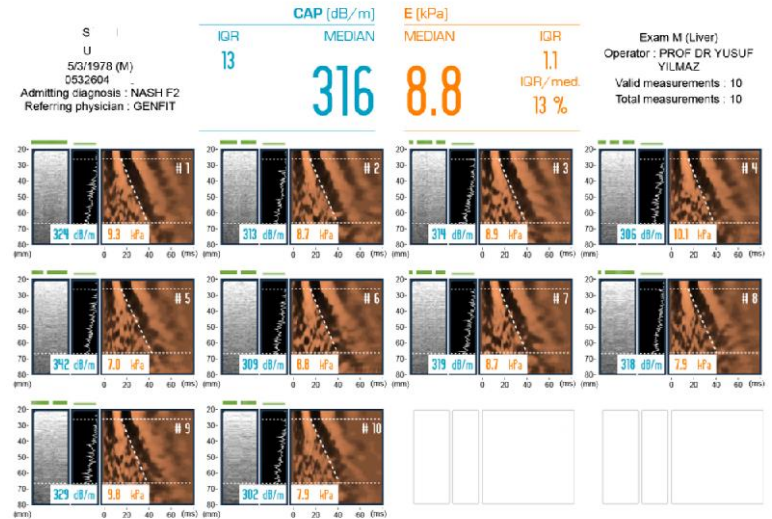


FibroScan®

GASTROENTEROLOJİ ENSTİTÜSÜ  
İSTANBUL  
TURKEY

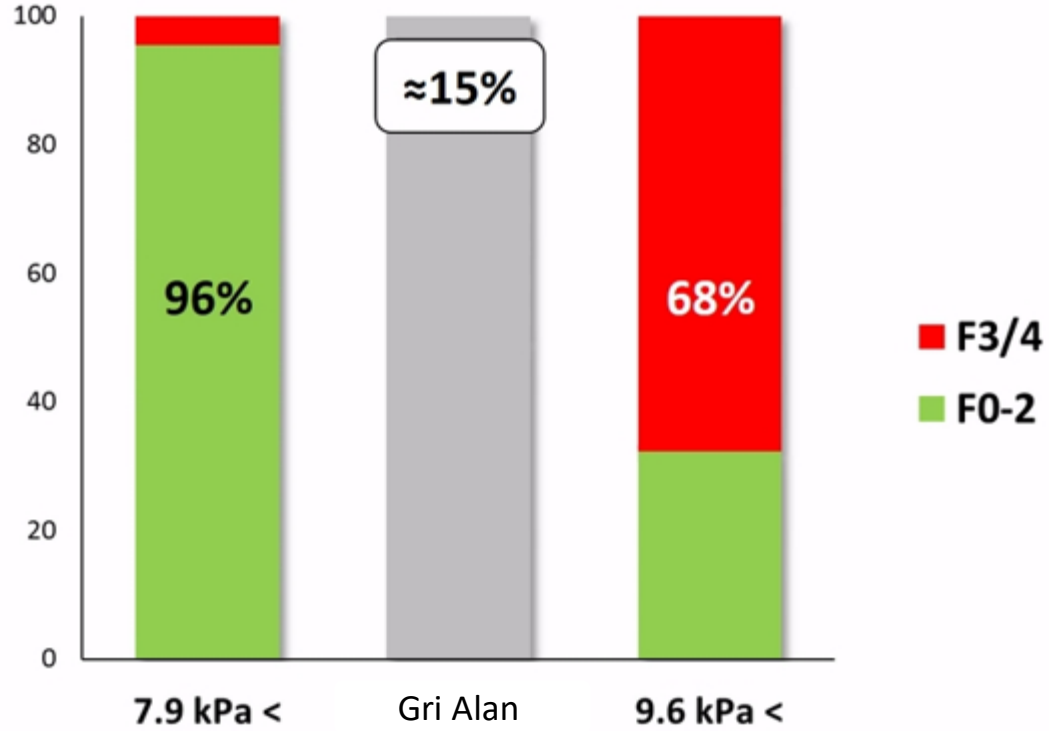


6/12/2017  
1:44:26 PM



FibroScan 502 Touch (SNF80121) - Probe M (SN70441) - C2.0.0.0

# Fibroscan

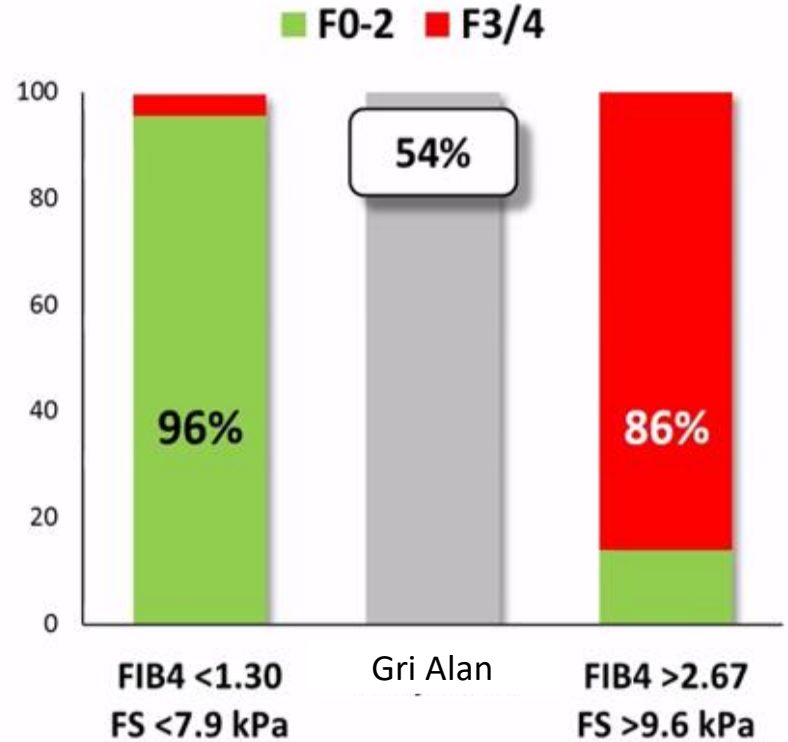
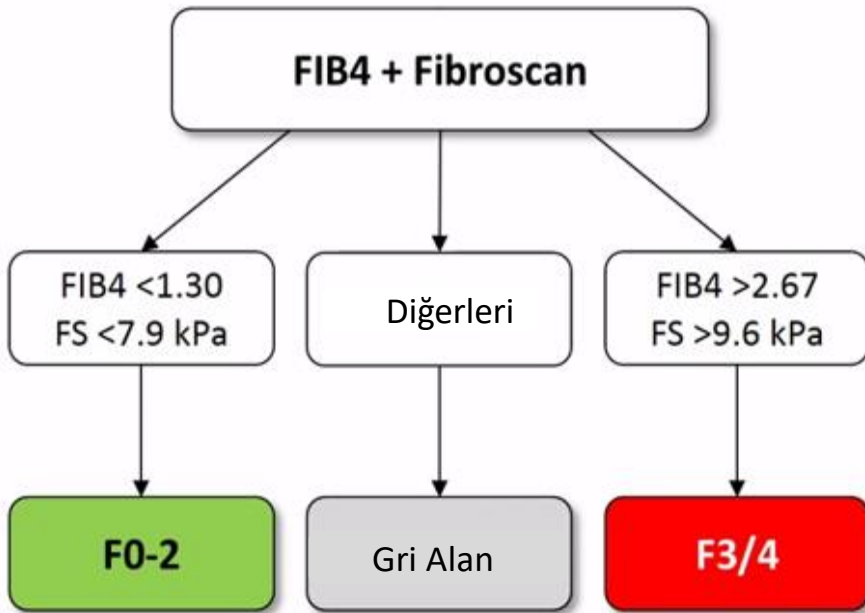


İleri evre fibrozisin dışlanması çok iyi

# Noninvazif testler

- İleri evre fibrozis **dışlanmasında** çok iyi doğruluğa sahip
- İleri evre fibrozis **varlığını** göstermede daha az doğru
- Daha iyi sonuç elde etmek için ne yapmak gerekir?

# Fibrozis testlerinin kombine kullanımı ileri evre fibrozis tanısı koymadaki doğruluğu artırır



# Metaanaliz:Fibroscan

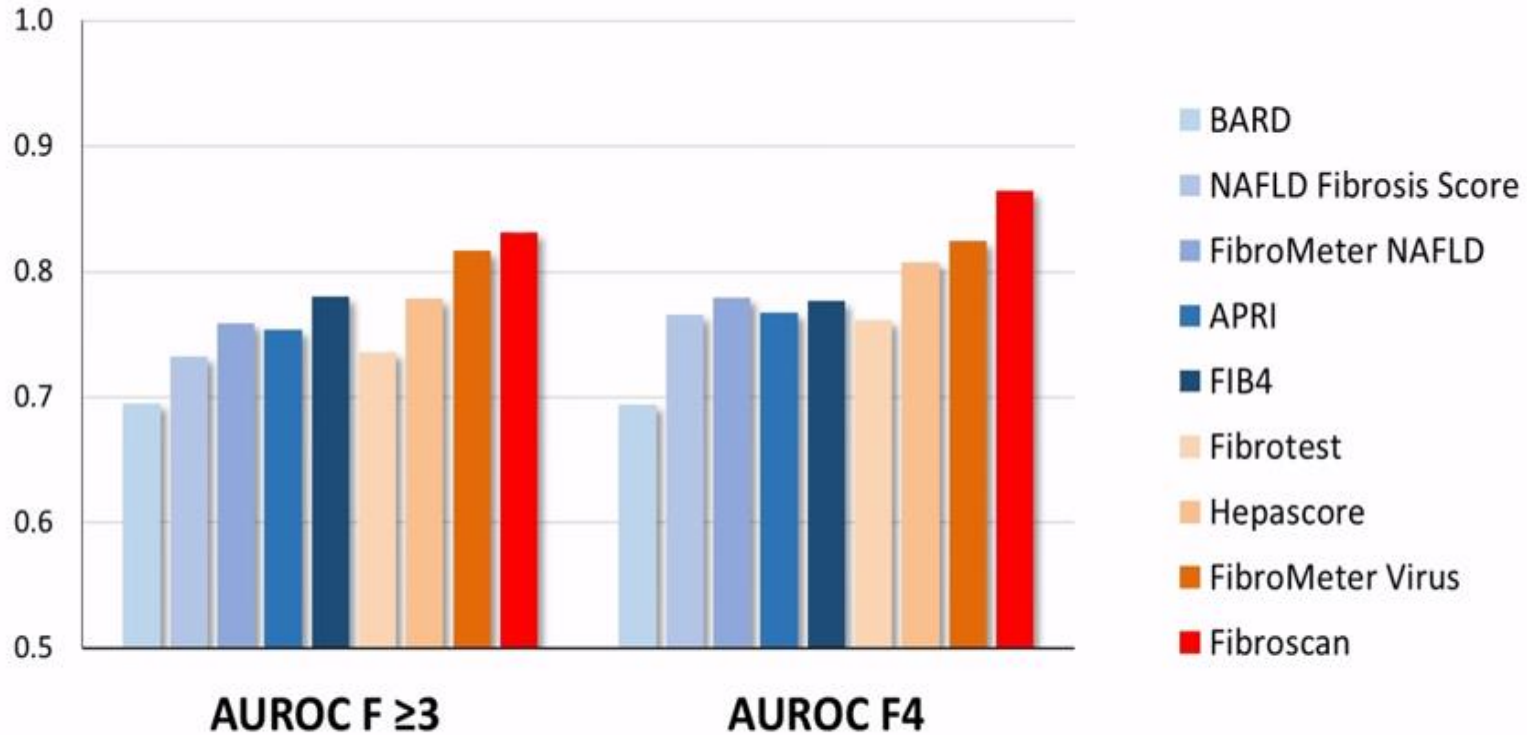


**≥F2 fibrozis için orta derece (Se:%79, Sp:%75),  
≥F3 fibrozis için iyi derece (Se:%85, Sp:%82),  
F4 fibrozis için mükemmel (Se:%92, Sp:%92), doğruluğa sahip**



**İleri evre fibrozisin dışlanmasında yüksek negatif prediktif değere sahip**

# Noninvazif Fibrozis Skorlarının ve Fibroscan'ın Karşılaştırılması

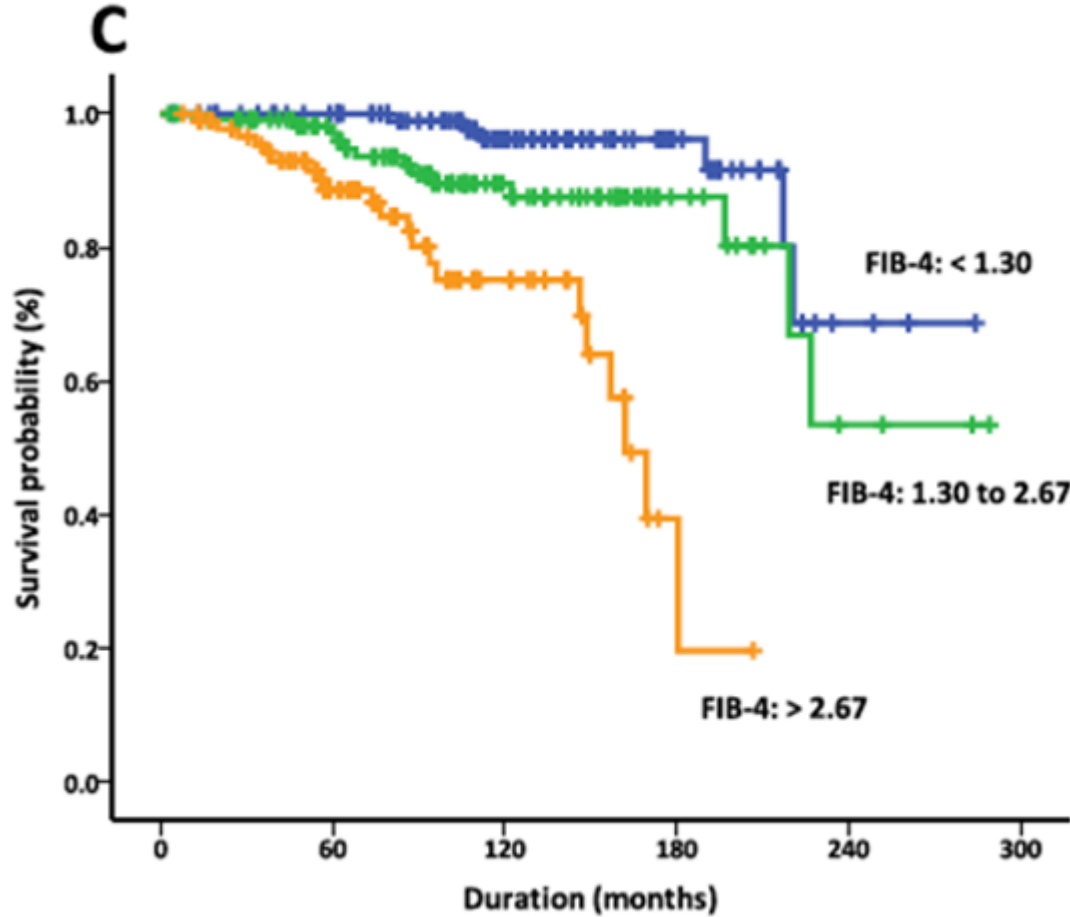


Prognoz  
tayininde noninvazif testler

---



# Non-invazif testlerin Prognostik Deęeri

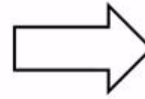


FIB-4

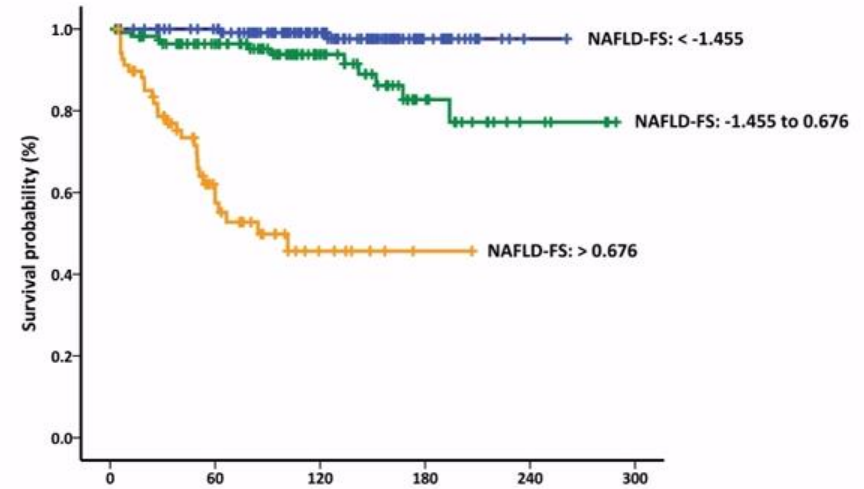
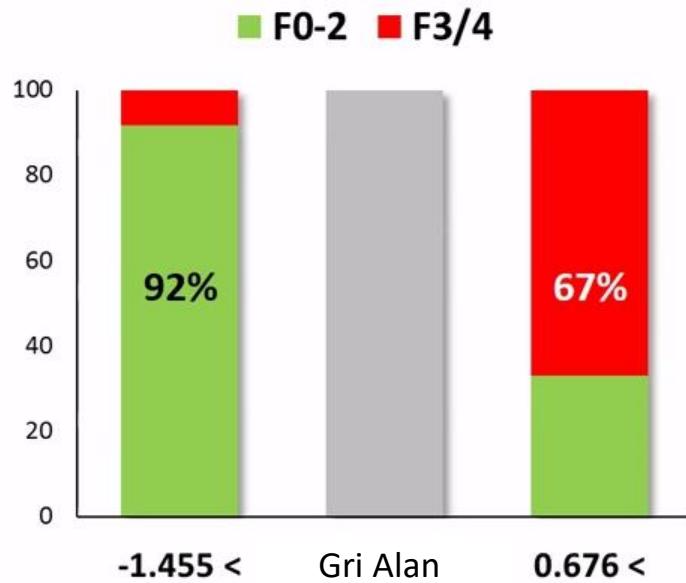
Kümülatif Ölüm, 320 hasta, 9 yıl takip

# Non-invazif testlerin Prognostik Deęeri

NAFLD Fibroz Skoru



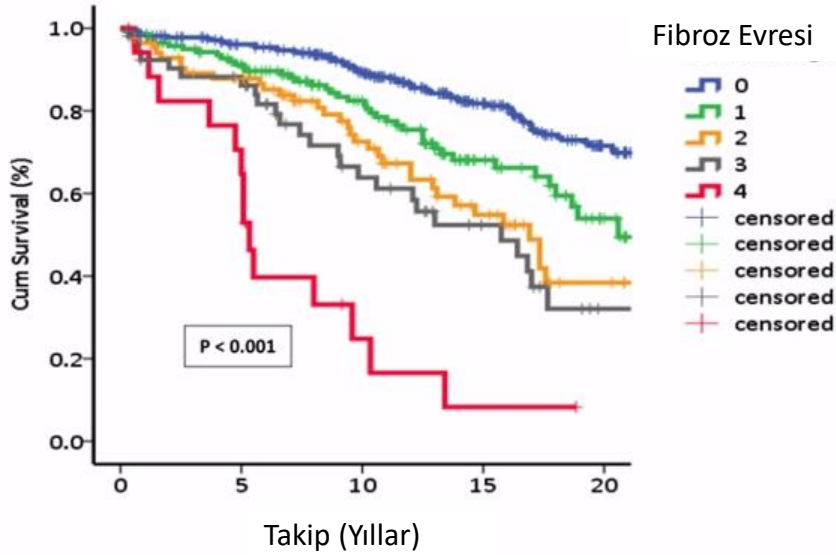
Karaciğer İlişkili Olaylar



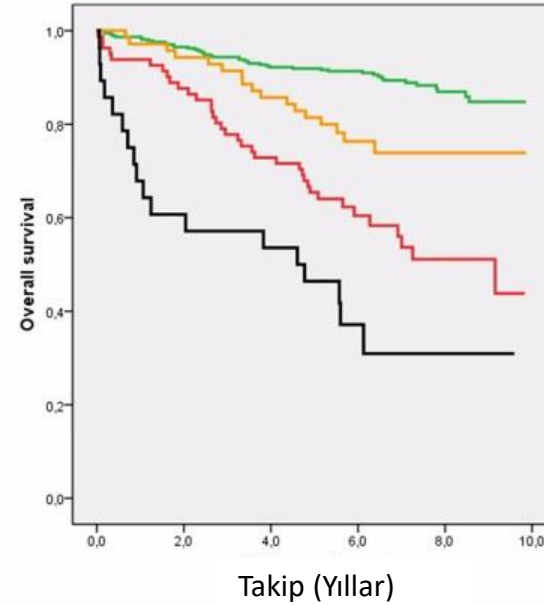
# Non-invazif testlerin Prognostik Deęeri

## Karaciğer Fibrozu

Sağkalımsız karaciğer transplantasyonu



## Fibroscan



# NAFLD'da Tarama Dernek Rehberleri

Dernek	Kılavuz
EASL/EASD/EASO	Obezite, T2DM, Metabolik Sendrom
AASLD	Tarama tavsiye edilmez
BSG	Tarama tavsiye edilmez
NICE	Tarama tavsiye edilmez
Spanish Society	Obezite, T2DM, Metabolik Sendrom

**Genel popülasyonun taranması önerilmez.**

# İleri Evre Fibrozisi noninvazif biomarkırla belirlemede Rehberlerin Önerileri

**AGA/AASLD/ACG (Gastroenterology 2012;142:1593-609)**

NASH ve ileri evre fibrozis riski olan hastaların belirlenmesinde **metabolik sendrom varlığı ve NAFLD Fibrozis Skorlaması(NFS)** kullanılabilir.

**EASL/EASD/EASO (J Hepatol 2016;64:1388-402, Diabetologia 2016;59:1121-40, Obesity Facts 2016;9:65-90)**

**NFS ve FIB-4**, ileri evre fibrozisi olan düşük riskli bireyleri saptamada kabul edilebilir noninvazif yöntemlerdir.

**NICE (J Hepatol 2016;64:1388-402, Diabetologia 2016;59:1121-40)**

Karaciğer fonksiyon testlerini ileri evre fibrozis teşhisinde kullanma. Yağlı karaciğer hastalığı olanlarda ileri evre fibrozisi saptamak için önerilen test **ELF test**dir.

# NASH ve Türkiye Gerçekleri

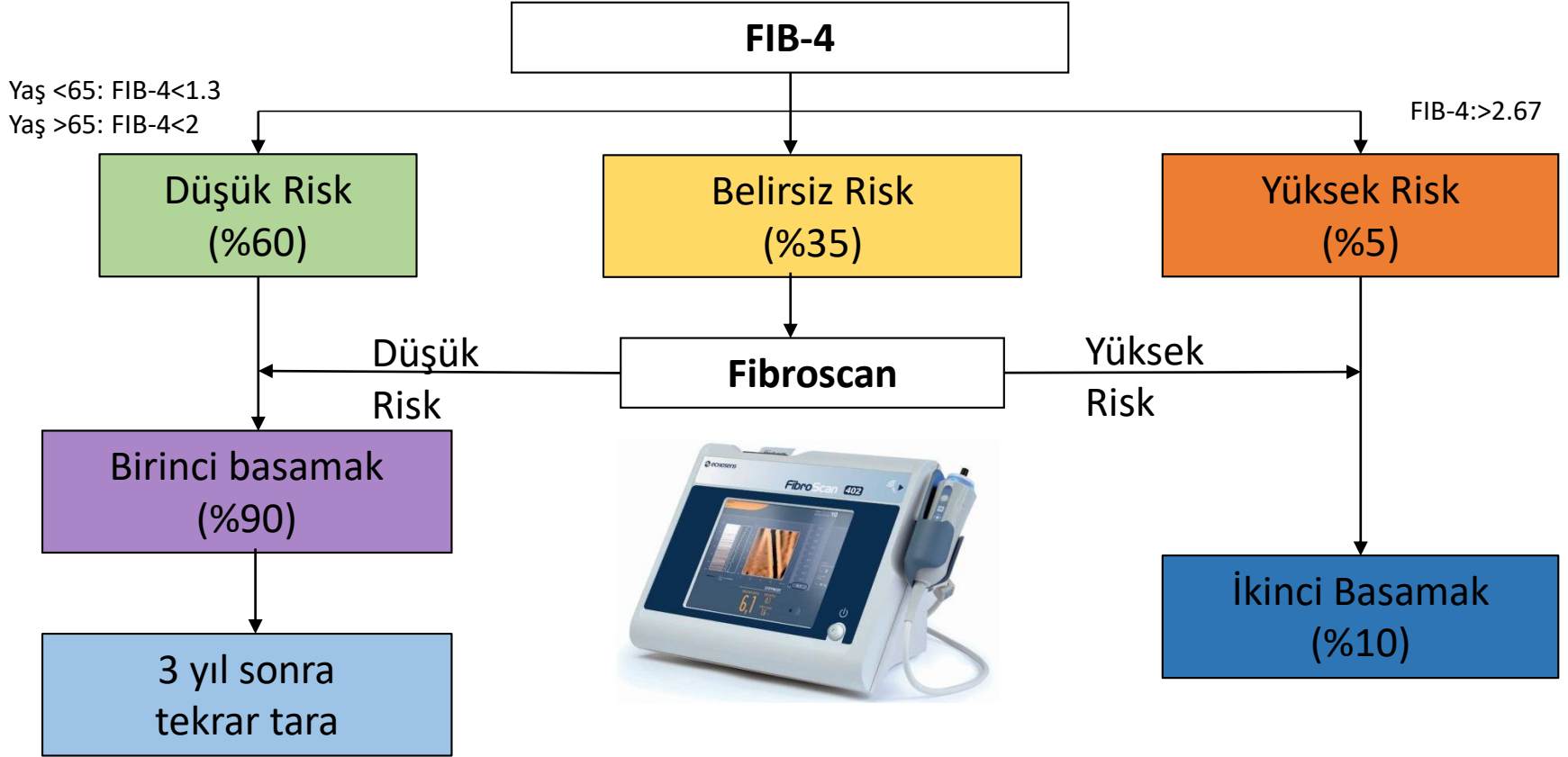
80 milyon nüfuslu Türkiye'de şuanda

- **19 milyon yağlı karaciğer** hastası var, bunun 2,5 milyon'u çocuk\* (Erişkinde alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı sıklığı %30, çocuklarda %10 kabul edilmiştir)
- **3,8 milyon NASH** (Yağlı karaciğer hastalığının %20'si)
- **950 bin NASH  $\geq$ F2** evre fibrozis (NASH'in %25'i)
- **133 bin NASH Siroz** (NASH'in %3,5'i)
- **10 yıl içinde 480 bin NASH hastası siroza ilerleyecek**
- 1 yılda 1672 NASH hastasında karaciğer kanseri gelişmesi bekleniyor.

**Türkiye'de Toplam hepatit B ve C hastasından daha fazla NASH hastası var.**

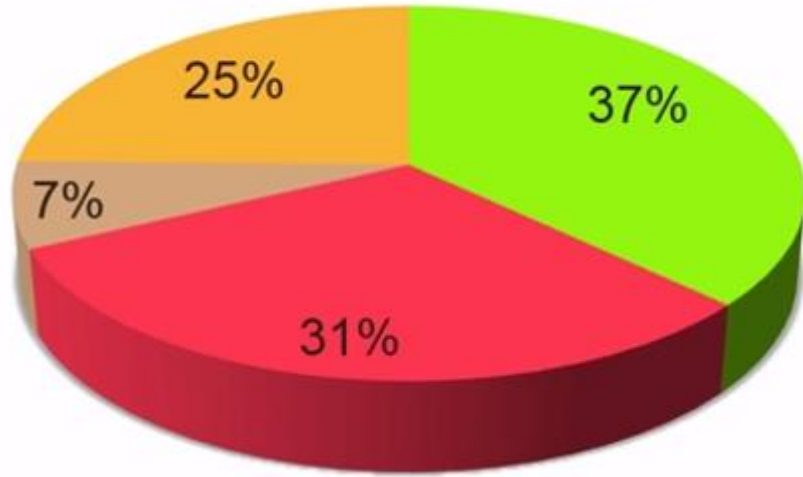
\* 18 yaş altı nüfus 25 milyon

# Birinci Basamakta İleri Evre Fibrozis İçin Türkiye'de uygulanabilecek Tanı Algoritmi



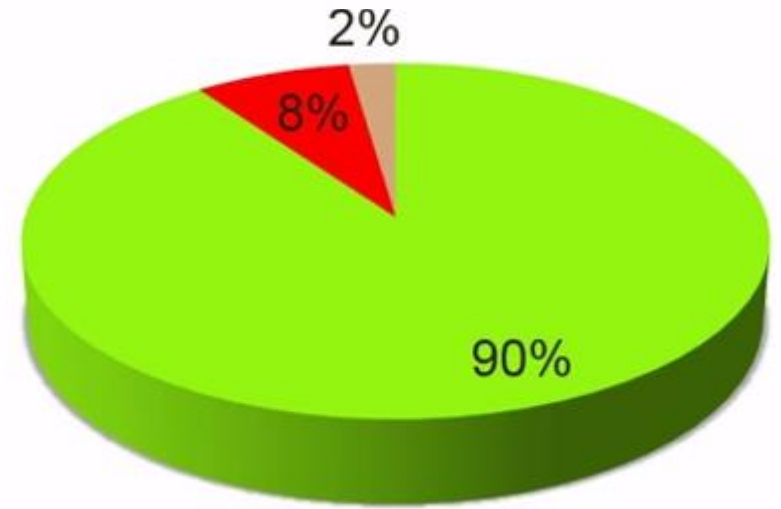
# Algoritim takip edilmeyenlerde ileri evre fibrozisi saptama gücü zayıftır

Algoritim takip edilen



57 algoritim takip edilen  
12/57 KCFT normal  
21/44 (%47,7)'i  $>F2$  fibrozisi var

Algoritim takip edilmeyen



- Ciddi karaciğer hastalığı olmayanlar ( $\leq F2$  fibrozis)
- İleri evre Karaciğer Hastalığı ( $\geq F3$  Fibrozis)
- Tanı Bekleyenler
- Algoritim kriterlerine uymayanlar