



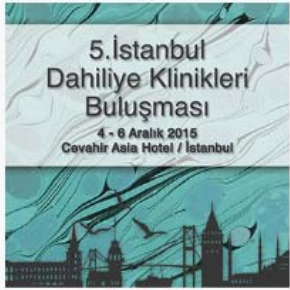
GÜNCEL TIP DERNEĞİ

Anasayfa

Güncel Tıp Derneği

Kongre & Toplantı Takvimi

Geçmiş Toplantılar



5. İstanbul Dahiliye Klinikleri Buluşması

Nonalkolik steatohepatit

04.11.2015

Dr.Abdullah Sonsuz

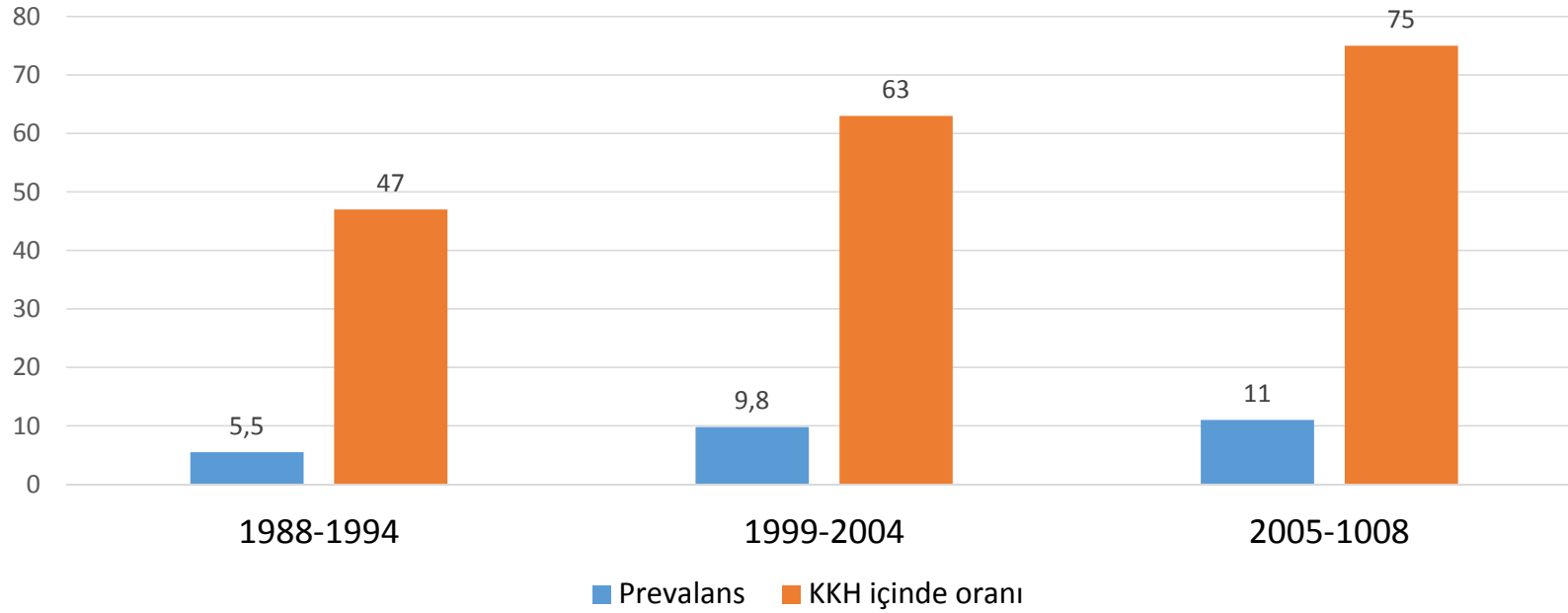
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları uzmanı → Nonalkolik steatohepatit (NASH)

1. Karaciğer hastası olarak izlenen NASH olgusu...
2. Başka hastalıklar nedeniyle izlediğiniz bir hastada NASH'den kaynaklanan sorunlar

İç Hastalıkları uzmanı → Nonalkolik steatohepatit (NASH)

- 1988-1994 : % 5.5 (Kronik karaciğer hastalıklarının % 47'si)
- 1999-2004: % 9.8 (Kronik karaciğer hastalıklarının % 63'ü)
- 2000-2008: % 11 (Kronik karaciğer hastalıklarının % 75'i)



Hastalığın tanımı

- Nonalcoholic fatty Liver Disease (NAFLD) / Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
 1. Nonalcoholic fatty Liver (NAFL) / Nonalkolik karaciğer yağlanması
 2. Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) / Nonalkolik steatohepatit

NAFLD / NASH

- Erişkin nüfus geneli: % 15-20

- Tip II DM : %40-60
- Obezite: 50-90
- Hiperlipidemi: 40-90

NAFLD

- > 40 yaş 2X < 20 yaş
- Kadın > Erkek
- Nadiren ilerleyici

- NAFLD

↓ (%20-25)

- NASH

↓ (%20)

- Fibrozis / Siroz

- İleri yaş, Erkek cinsiyet, Obezite

Atherosclerosis 239 (2015) 192-202

Hastalığın tanımı / Hastalığın tanısı

- Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)

1. Karaciğer yağlanması varlığı

- Karaciğer biyopsisi
- Radyolojik yöntemler

2. Karaciğer yağlanmasının diğer nedenleri ve diğer Karaciğer hastalıklarının dışlanması

3. Anlamlı düzeyde alkol kullanımı olmaması

- < 20 g/gün (140 g/hafta)

- Nonalkolik steatohepatit (NASH) →

- Karaciğer yağlanması ve özel histopatolojik bulguların birlikte bulunması

- Karaciğer yağlanması
- Balonlaşma ile birlikte inflamasyon
- +/- Fibrozis

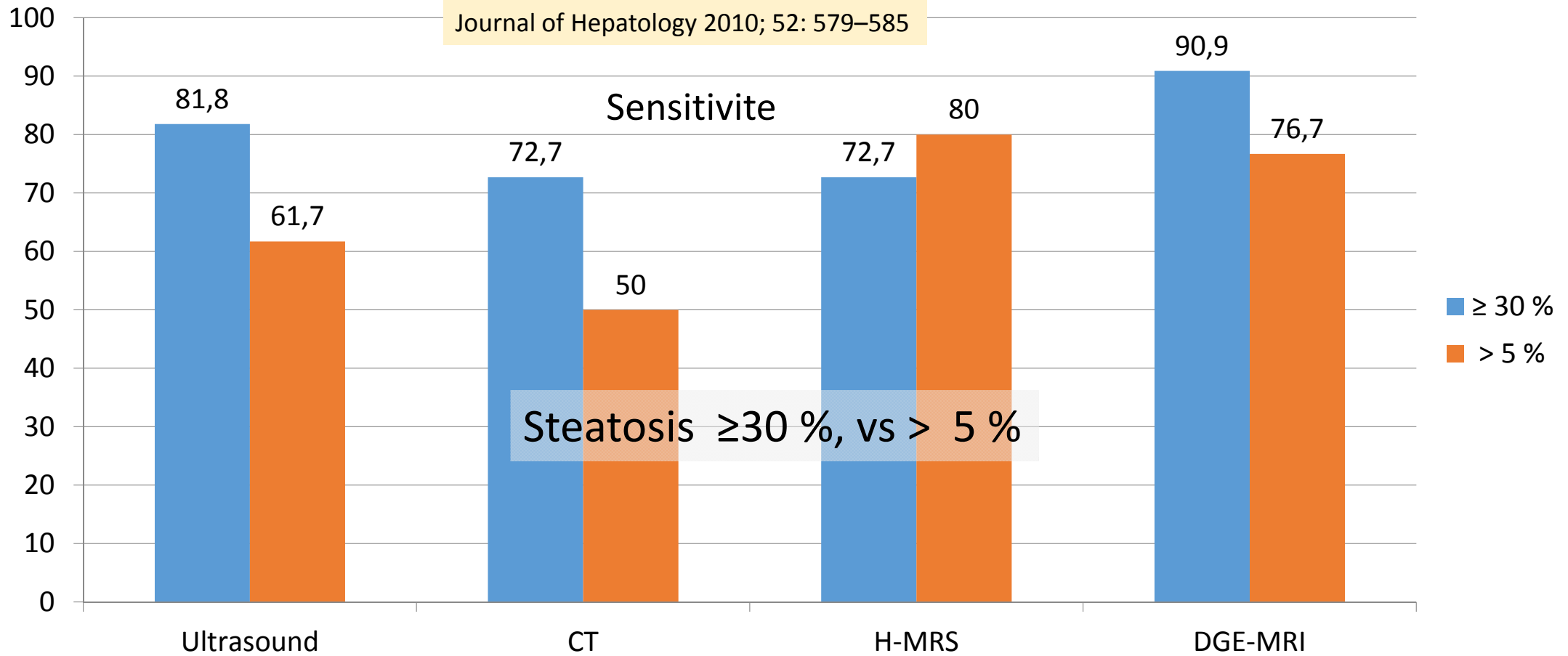
① Karaciğer yağlanması varlığı: Radyolojik yöntemler

	Sensitivity %	Specificity %
Ultrasound (1)	84.8	93.6
Computerised Tomography(2)	90	100
Magnetic Resonance Imaging (3)	100	92
MR Spectroscopy(4)	72.7	79.3
Dual gradient echo MR(4)	90.9	94

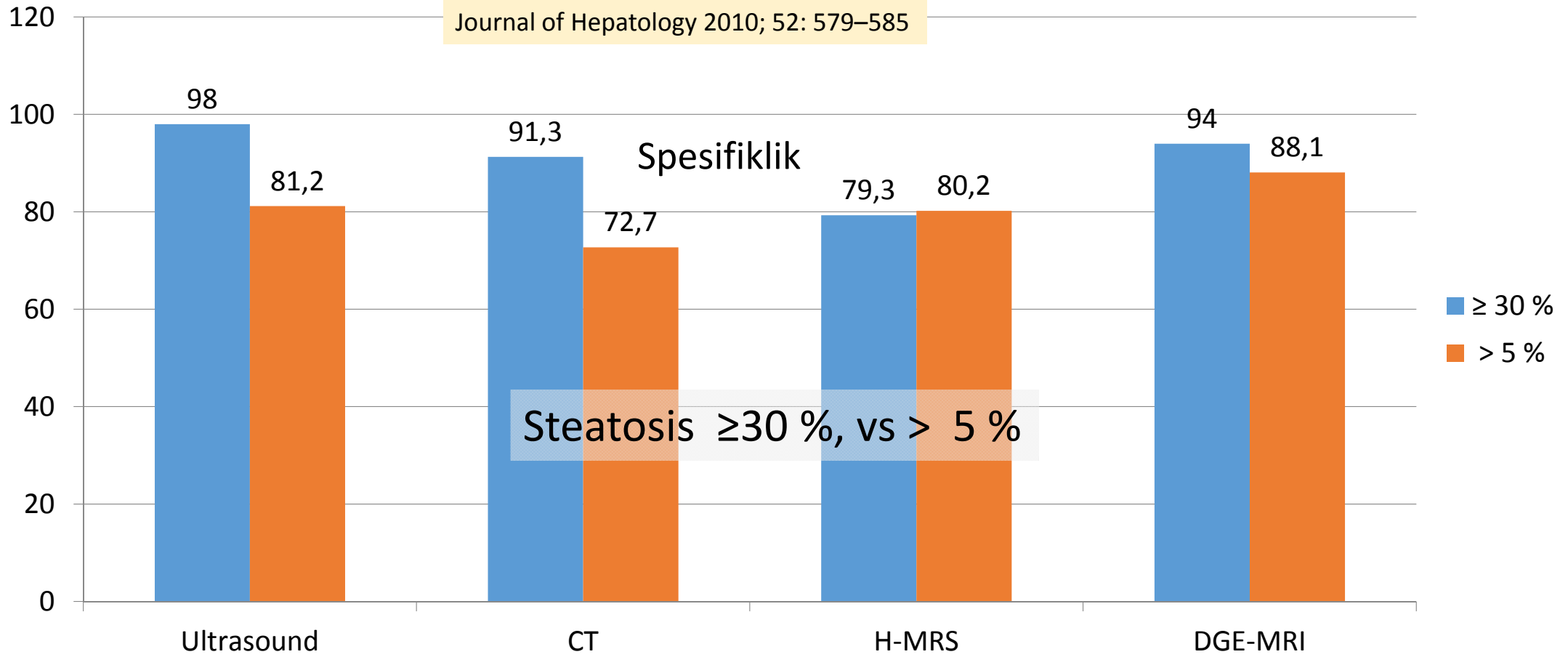
1. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90
2. *Eur J Radiol* 2007; 61: 33-43
3. *Radiology* 2006; 240: 116-129
4. *J Hepatol* 2010; 52: 579–585

steatosis > 30 %

Karaciğer yağlanması varlığı: Radyolojik yöntemler/yağlanma düzeyinin etkisi



Karaciğer yağlanması varlığı: Radyolojik yöntemler/yağlanma düzeyinin etkisi



Hastalığın tanımı / Hastalığın tanısı

- Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)

1. Karaciğer yağlanması varlığı

- Karaciğer biyopsisi
- Radyolojik yöntemler

2. Karaciğer yağlanmasının diğer nedenleri ve diğer Karaciğer hastalıklarının dışlanması

3. Anlamlı düzeyde alkol kullanımı olmaması

- < 20 g/gün (140 g/hafta)

- Nonalkolik steatohepatit (NASH)

- Karaciğer yağlanması ve özel histopatolojik bulguların birlikte bulunması

Karaciğer yağlanması'nın diğer nedenleri...

- Primer NAFLD

insulin resistance, Obesity, diabetes, hyperlipidaemia

- Sekonder NAFLD

- İlaçlar: Amiodarone, Glucocorticoids, Tamoxifen
- Cerrahi girişimler: Jejunioileal bypass, Extensive small bowel resection , Total parenteral nutrition
- Genetik / Metabolik: Wilson hastalığı, Abetalipoproteinaemia
- Enfeksiyonlar: HIV, HCV

Histopathology 2006, 49, 450–465

Diğer Karaciğer hastalıklarının dışlanması / Karaciğer testleri...

- Rutin karaciğer testleri
- Metabolik değerlendirme için gereken incelemeler
- TSH
- HbsAg
- Anti HBs
- Anti HBc
- Anti HCV
- Seruloplazmin
- Demir Demir bağlama, Ferritin
- **Otoantikolar**
 - ANA
 - LKM
 - SMA
 - AMA

Otoantikör pozitifiđi / NAFLD

- NAFLD / Otoantikör pozitifiđi

- AMA % 2.38

- ANA % 21.42

- SMA % 4.76

- ANA+ SMA % 7.14

Digestive Diseases and Sciences, 2003; 48(11): 2173–2181

Biyopsi yapılmalı mı ? / Diğer tanı araçları....

1. NAFLD hastasında ileri, fibrozis ve / veya NASH riski yüksek ise..
2. Diğer hastalıklar ile birlikte bulunması veya diğer karaciğer hastalıklarından ayrımının yapılamaması...

NAFLD Fibrosis skoru... (<http://www.naflscore.com/>)

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/m²)

IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets (x10⁹/l)

Albumin (g/l)

BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose

NAFLD / Fibrozis riski...

1. Yaş
2. Hyperglycemia
3. BMI
4. Platelet
5. Albumin
6. AST/ALT oranı

İleri fibrozis için bağımsız risk faktörleri...

NAFLD Fibrosis Score

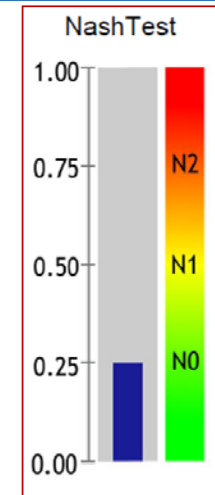
1. Age
2. Hyperglycemia
3. BMI
4. Platelet count
5. Albumin
6. AST/ALT ratio

are independent indicators of advanced liver fibrosis

Non invasive diagnosis of NAFLD / NASH Test



NASH FibroSURE™
DIANON Systems
 A LabCorp Company



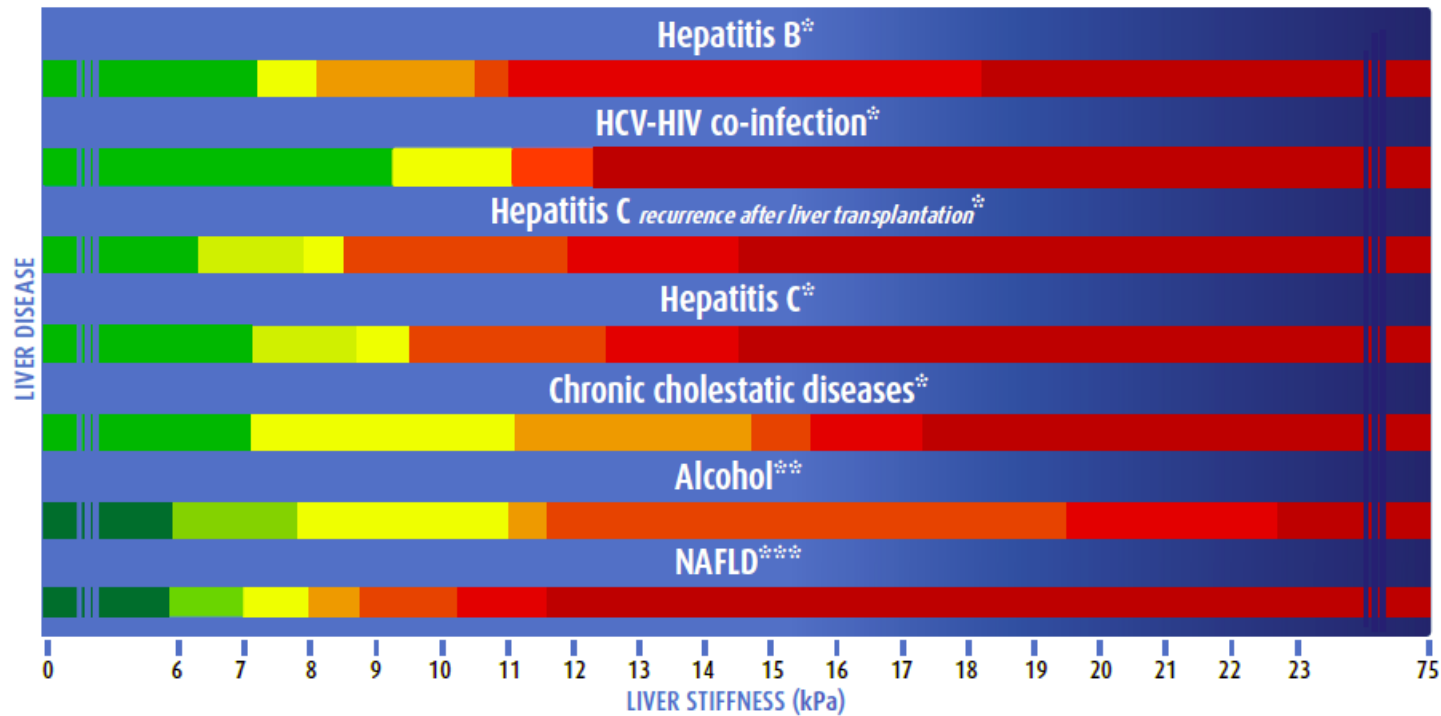
	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
NASH	21/63 33%	183/194 94%	21/32 66%	183/225 81%
Borderline or NASH	140/159 88%	49/58 50%	140/189 74%	49/68 72%
			Prevalence = 0.25	
			Prevalence = 0.62	

BMC Gastroenterology 2006, 6:34

Fibroscan (transient elastography) / NAFLD

SCORING CARD

CORRELATION BETWEEN LIVER STIFFNESS (kPa) & FIBROSIS STAGE



- F0
- F0-F1
- F1
- F1-F2
- F2
- F2-F3
- F3
- F3-F4
- F4

NAFLD / Doğal seyir...

Etiology	N (%) (N = 53)
Malignancy	15 (28%)
Bowel	5 (9%)
Pancreas	3 (8%)
Breast	2 (4%)
Other	5 (9%)
Ischemic heart disease	13 (25%)
Liver disease	7 (13%)
Liver failure	4 (7%)
Variceal hemorrhage	2 (4%)
Hepatocellular carcinoma	1 (2%)
Infection	6 (11%)
Pneumonia	5 (9%)
Sepsis	1 (2%)
Obstructive lung disease	2 (4%)
Congestive cardiac failure	2 (4%)
Cerebrovascular accident	1 (2%)
Gastrointestinal bleed	1 (2%)
Pulmonary embolus	1 (2%)
Aortic aneurysm dissection	1 (2%)
Smoke inhalation	1 (2%)
Retroperitoneal hemorrhage	1 (2%)
Unknown	2 (4%)

420 Hasta

Ortalama süre : 7.6 ±4.0

En uzun süre: 23.5 yıl

3192 person-years

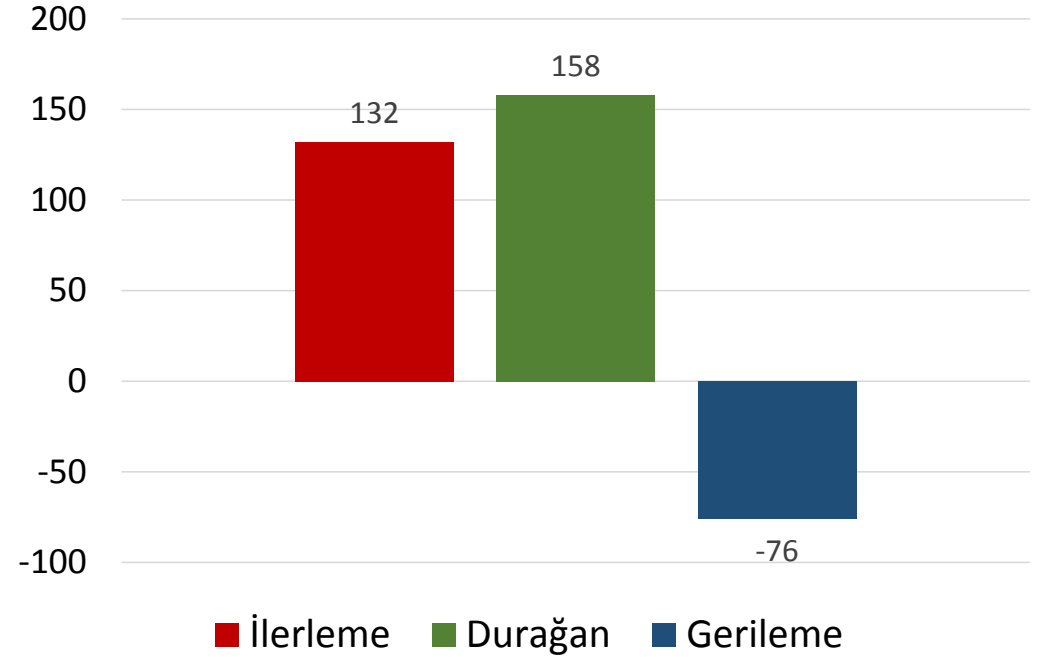
[Gastroenterology. 2005;129\(1\):113-21](#)

NAFLD / Doğal seyir...

	Adams [16] 2005		Ekstedt [17] 2006		Ong [18] 2008		Rafiq [19] 2009	
	NAFLD ¹	NASH	risk	NNFL	NAFLD	AHR ²	NASH	NNFL
n	435	71		58	817		57	74
F/U, years	7.6 ± 4	13.7 ± 1.3		13.7 ± 1.3	8.4		14.98 (median)	19.5 (median)
Deaths (due to)	53 (12.6%)	19 (26.7%)		7 (12%)	80 (9.7%)		–	–
CAD	13 (2.9%)	11 (15.5%)	2 × ³	5 (8.6%)	20 (2.4%)		7 (12.3%)	15 (20.3%)
Cancer ⁴	15 (3.4%)	4 (5.6%)		1 (1.7%)	19 (2.3%)		5 (8.8%)	9 (12.2%)
Liver ⁵	7 (1.6%)	2 (2.8%)	10 × ⁶	0	5 (0.6%)	9.2	10 (17.5%)	2 (2.7%) ⁷

NAFLD histolojik progresyon...

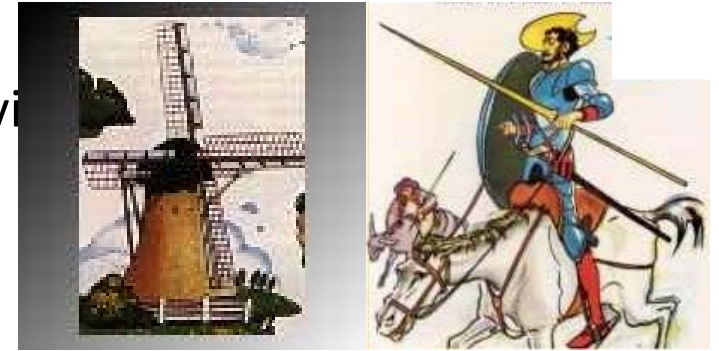
- Meta-analiz (11 çalışma) / 366 hasta
- Fibrozis skorunda ilerleme: 132 (% 36)
- Durađan: 158 hasta (%46)
- Gerileme: 76 (%21)



Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(4):643

NAFLD / NASH Tedavisi...

- Yaşam tarzı değişiklikleri..
 - Steatoz: % 3-5 kilo kaybı ile geriler
 - İnflamasyon: % 10 kilo kaybı ile geriler
- İlaç tedavisi
 - Karaciğer hastalığının tedavisi
 - Eşlik eden (Sebeplenen) metabolik bozuklukların tedavisi






NAFLD Tedavisi.... (> 20 ilaç

1. Clofibrate
2. Fenofibrat
3. Gemfibrozile
4. N-acetylcysteine
5. Metformin
6. Troglitazon
7. Rosiglitazon
8. Pioglitazon
9. L Carnitin
10. Betain
11. Silymarin
12. Vitamin E
13. Vitamin C
14. b-carotene
15. UDCA
16. Atorvastatin
17. Rosuvastatin
18. simvastatin
19. Omega-3 fatty acids
20. Lecithin.....

NAYKH: İlaçla tedavide son durum ?

• Insulin duyarlılaştırıcılar:

Rosiglitazone		NASH Dışı kullanım Avrupa : Yasak, ABD: Kısıtlı kullanım
Pioglitazone		Biyopsi tanı NASH'de kullanılabilir / AASLD NASH Guideline (Hepatology 2012) Fransa, Almanya: Yasak, ABD: Kısıtlı kullanım...
Metformin		AASLD Etkisiz

• Anti oksidanlar


E Vitamini		Biyopsi tanı non diyabetik NASH'de kullanılabilir / AASLD NASH Guideline (Hepatology 2012)
------------	---	---

Hepatology. 2012 Jun;55(6):2005-23.




World J Gastroenterol 2015 April 7; 21(13): 3777-3785

NAYKH: İlaçla tedavide son durum ?

- Lipid düşürücüler:

Statinler		Histolojik iyileşme sağladığı kanıtlanana kadar önerilmemelidir ancak metabolik bozuklukları düzelterek yararlı olabilir AASLD NASH Guideline (Hepatology 2012)
-----------	---	---

- Diğerleri

UDCA		Etkisiz
Pentoxifyllin		Veriler çelişkili
ARB		Yeterli veri yok

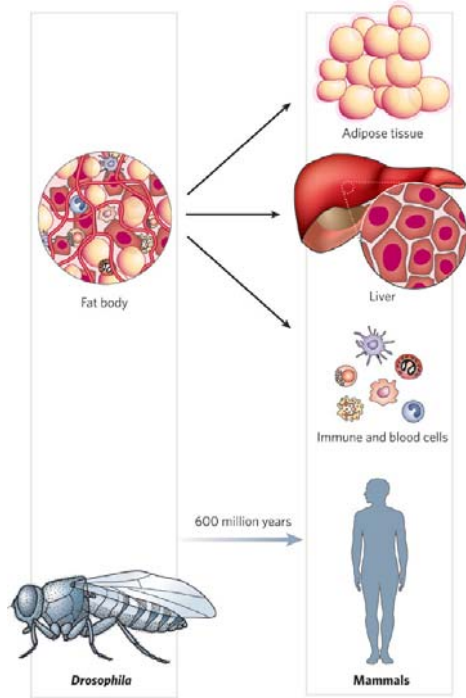
Hepatology. 2012 Jun;55(6):2005-23.

World J Gastroenterol 2015 April 7; 21(13): 3777-3785

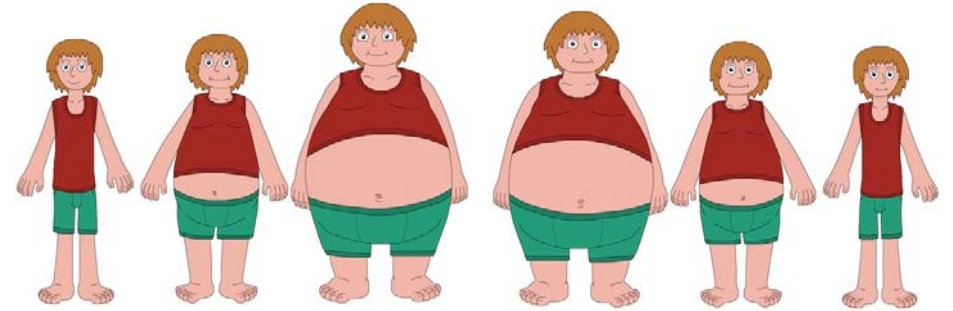
www.clinicaltrial.gov (Ufuktaki ilaçlar./ Tedaviler...)

	Faz 0	Faz I	Faz 2	Faz 3	Faz 4	Toplam
Açık		5	24	7	8	44
Kapalı	1	13	65	29	13	121
Sonuç mevcut		2	13	4	0	19
Sonuç yok	1	15	76	33	21	146

NASH : Sorunun nedeni ve çözümü...



- Fat body
- ↓
- Karaciğer
- Yağ dokusu
- Hematopoetik / İmmun sistem



Hotamisligil G. *Nature* 2006; 444:860-7