Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

Ömer ŞENTÜRK

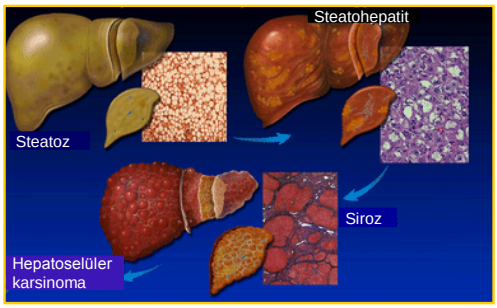
Terminoloji

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

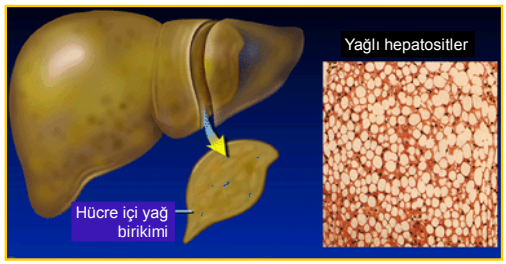
- Aşırı alkol almayanlarda görülen alkole bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer hastalığına benzer tablo
- Karaciğer hasarının histolojik spektrumu;
  - NAYK- karaciğer yağlanması (steatoz)
  - NASH- karaciğer yağlanması+artmış hepatosit ölümü (steatohepatit)
  - Siroz- rejeneratif nodül+fibrozis
- Ayırıcı tanı
  - Kan testleri ve görüntüleme yöntemleri-nonspesifik ve hassas değil

Hepatik Patolojinin Spektrumu

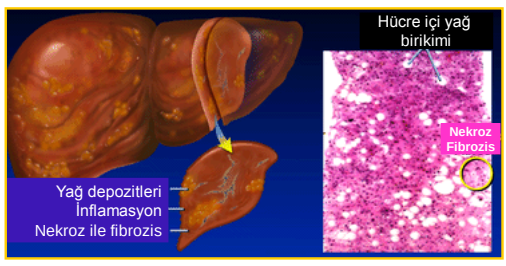
Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)



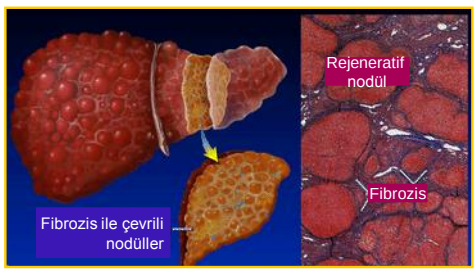
Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Steatoz



Non-Alkolik SteatoHepatit (NASH)



Siroz



Epidemiyoloji

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

- Sıklık;
  - Genel popülasyona dayalı veriler
  - Seçilmiş popülasyon gruplarındaki veriler
- Doğal seyir

Epidemiyoloji

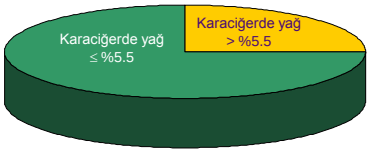
NAYKH
Genel Popülasyona Dayalı Veriler

- Dallas Kalp Çalışması
- "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES) III

Epidemiyoloji

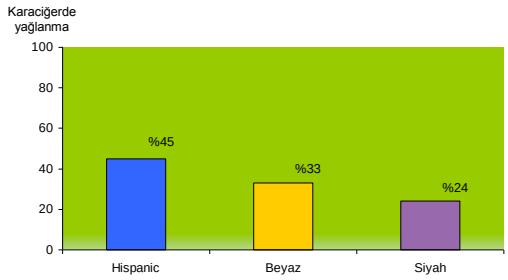
NAYKH
Dallas Kalp Çalışması

Steatoz = %31



Steatozlu hastaların çoğunda (%79) karaciğer enzimleri NORMAL

Çeşitli Etnik Gruplardaki Hepatik Steatoz Sıklığı



NAYKH Sıklığı
Yetişkin Genel Toplum Verileri

- "Dallas Heart Study" (2 200 adult)
  - *NAYKH USG ile değerlendirildi*
  - Genel sıklık (yağlanma) ~%31 (oran %24-45)
  - Yağlanma saptanan olguların çoğunda (%79) aminotransferaz düzeyleri artmamış
- "NHANES III" (15 700 adult)
  - *NAYKH aminotransferazlarla değerlendirildi*
  - NAYKH'nın genel sıklığı %5.5

NAYKH Sıklığı %5.5-31 → **HCV'den 3-10 kat daha sık**

Epidemiyoloji

Yüksek Risk Grubunda NAYKH Sıklığı
Gastrik Baypass Yapılan Morbit Obes Hastalar

- Operasyon öncesi karaciğer hastalığından sıklıkla şüphe edilmez
- İntraoperatif karaciğer biyopsisi sıklıkla NAYKH gösterir
  - Steatoz : %30-90
  - Steatohepatit : %33-42
  - Fibrozis:
    - İdiopatik portal fibrozis: %33
    - İlerlemiş fibrozis: %12
    - Siroz: %1-2

İlerlemiş fibrozis %13-14

Epidemiyoloji

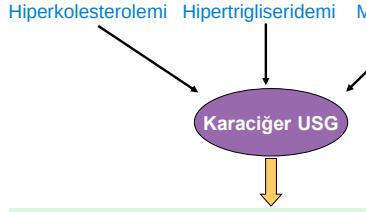
Yüksek Risk Grubunda NAYKH Sıklığı
Tip 2 Diyabet Mellitus

- NAYKH sıklığı yüksek
  - USG ile yağlanma sıklığı →%50
- NASH sık
  - NAYK: %12
  - NASH: %87
- Fibrozis veya siroz ~%20
- Karaciğer hastalığından mortalite oranı > koroner kalp hastalığı

Epidemiyoloji

Yüksek Risk Grubunda NAYKH Sıklığı
Hiperlipidemi

Hiperkolesterolemi Hipertrigliseridemi Mikst dislipidemi



Karaciğer yağlanmasının ortalama sıklığı %50
Hipertrigliseridemi, mikst dislipidemide risk 5 kat daha fazla

NAYKH'da Doğal Seyir

Karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalite

NAYKH **NASH** **Siroz**

Siroz İçin Risk Faktörleri

- Yaş > 45-50
- Obesite
- Diyabet

>50 ve hasta obes veya diyabetik ise "bridging fibrozis" sıklığı %66

NASH + Fibrozis Olan Olgularda Prognoz

- NASH'li olgular siroza daha hızlı ilerleme gösterir
- Karaciğer ile ilgili mortalite 10 yıl içerisinde yaklaşık %10 civarındadır

NAYKH

Patofizyoloji

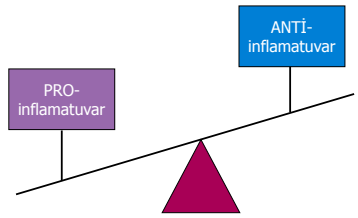
NAYKH
Metabolik Sendromla Birliktedir

Obesite
Diyabet
Dislipidemi

İnsulin Rezistansı

Metabolik Sendrom

İnflamtuvar cevabı düzenleyen hormon ve sitokinlerin üretiminde anormallik



Yağ Dokusundan Köken Alan Faktörler
Hepatik İnflamatuvar Cevabı Düzenlerler

Hormonlar
Leptin
Resistin
Adiponektin
Sitokinler
TNF alfa
PAİ-1
Nörotransmitterler
Norepinefrin
Anjiotensinojen

Adiponektin ve TNF alfa

Adiponektin	**TNF**
(Anti-inflamatuvar)	***(Pro-inflamatuvar)***
FA uptake inh. FA oksidasyonu stimule Lipit taşınmasını stimule İnsulin duyarlılığını artırır	Pro-apopitotik Lökositleri ortamda toplar İnsulin rezistansını kolaylaştırır

Karşılıklı Antagonizm

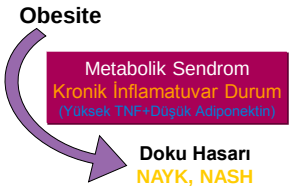
Adiponectin Hepatik Fibrozisi İnhibe Eder

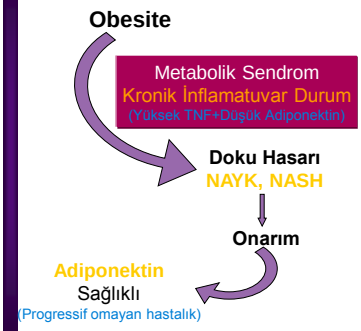
Wild tip Mice		Adiponektin-eksik Mice
	Karbon tetraklorür	
Siroz		**Siroz** ↑

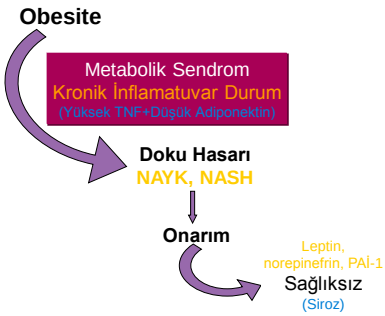
Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 Fibrogenezi Kolaylaştırır

PAİ-1:

- Adiponektini inhibe eder
  (adiponektin karaciğer fibrozisini azaltır)
- Kalp, böbrekler, akciğerde fibrozisi stimule eder







NAYKH

Tanı ve Tedavi

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

- Nedir ?
- Niçin önemsenmelidir ?
- Ne yapabiliriz ?

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

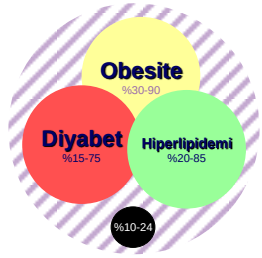
- ***Nedir ?***
- Niçin önemsenmelidir ?
- Ne yapabiliriz ?

NYKH
Nedir ?

Aşırı alkol almayanlarda ortaya çıkan alkol benzeri karaciğer hastalığı

Epidemiyoloji

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)



Etiyoloji

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

Metabolik / Genetik
- Obezite
- Diabetes mellitus
- Hiperlipidemi
- Malnutrisyon
- Starvasyon
- TPN
- Hızlı kilo kaybı
- Lipodistrofi
- Disbetalipoproteinemi
- Weber-Christian hast.
- Wolman hastalığı
- Kolesterol ester hast.
- Gebeliğin akut yağlı kc
- Wilson hastalığı
- Tirozinemi

İlaçlar
- Glukokortikoidler
- Sentetik östrojenler
- Aspirin
- Kalsiyum kanal blokerleri
- Amiodaron
- Tamoxifen
- Tetrasiklin
- Metotrexate
- Perhexillin maleat
- Valproik asid
- Kokain
- Antiviral ajanlar
  - Zidovudine
  - Didanosine
  - Fialuridine

Cerrahi işlemler
- Obezite operas.ları
- Jejunoileal bypass
- İnce b. rezeksiyonu
- Biliopankreatik diversiyon

Diğerleri
- İnflamatuar barsak hst.
- İnce barsaklarda bakteriyel aşırı gelişim
- HIV infeksiyonu
- Toksinler
  - Fosfor
  - Petrokimyasallar
  - Toksik mantarlar
  - Organik çözücüler
- *Bacillus cereus* toksini

Karaciğer Yağlanmasının Nedenleri

Akut yağlanma

Gebeliğin akut karaciğer yağlanması
Reye sendromu
İlaç ve toksinler
- Karbon tetraklorür
- Fosfor bileşikleri
- Valproic asit
- Amiodarone
- Aspirin
- Tamoksifem
- Mtx
- Antiviral ajanlar
- Kortikosteroidler
- Tetrasiklin
- Ca kanal blokerleri

Kronik yağlı karaciğer

•**Alkol**	Protein kalori malnütrisyonu
•**Obesite**	Total paranteral beslenme
•**Diyabet**	Jejunoileal by-pass
•**Hiperlipidemi**	Wilson hastalığı
•**Kronik hepatit C**	AIDS
•**İnflamatuvar barsak hastalıkları**	

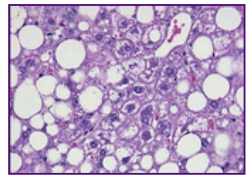
Yağlı Karaciğer Hastalığı

- Histopatoloji spektrumu
  - Steatoz
  - Steatohepatit
  - Siroz
- İki major tip
  - Alkolik (AYKH)
  - Non-alkolik (NAYKH)

Yağlı Karaciğer Hastalığı Histopatoloji

- Önemli olmayan
  - Hücre ölümü
  - İnflamasyon
- ROS artış
- Etkilenen
  - Antioksidanlar
  - Yaşamsal cevaplar

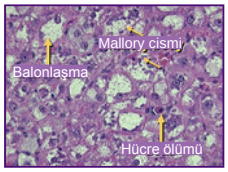
Steatoz



Yağlı Karaciğer Hastalığı Histopatoloji

- Hepatosit hasarı
  - Balonlaşma
  - Mallory cisimleri
  - Ölü hücreler
- İnflamatuvar hücreler
  - İnfiltrasyon
- Ortaya çıkan mediatörler
  - Anti-oksidanlar
  - Yaşamsal cevaplar

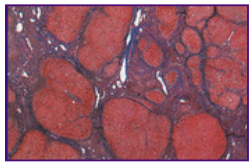
Steatohepatit



Yağlı Karaciğer Hastalığı Histopatoloji

- Fibrozis
  - F1= portal
  - F2= nadir köprüleşme
  - F3= yaygın köprüleşme
- Parankimal
  - Nodülarite
- Onarım (tamir) cevabı
  - Yapının bozulması

Siroz (F4)

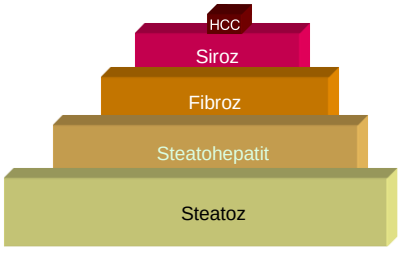


Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

- Nedir ?
- ***Niçin önemsenmelidir ?***
- Ne yapabiliriz ?

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Niçin Önemsenmelidir ?

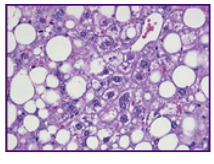
- Yaygın
  - Anormal aminotransferaz değerlerinin %90 nedeni AYKH veya NAYKH nedeniyledir
- Bazı patolojik lezyonlar potansiyel olarak ölümcül
  - Diğerleri değil …
- Tedavi mümkün
  - Histolojiye bağlı olarak…



Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik Özellikleri

- Kc hastalığı ile ilgili daha az semptom ve belirti
- Benign seyir?
  - <%10 siroza ilerleme
  - Siroz için risk; HCV ve AYKH
  - Bu hastalarda HCV'ye karşı anti-viral tedavide etkide azalma

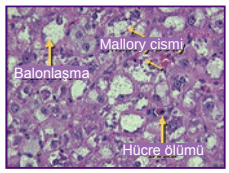
Steatoz



Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
Klinik Özellikleri

- Subjektif semptomlar yaygın
- Daha şiddetli metabolik sendrom
- İnflamatuvar sitokinler
- ~%30 olguda fibrozis
- HCC'ye ilerleyebilir

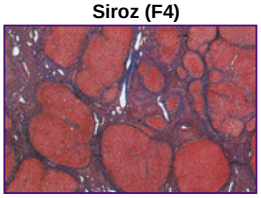
Steatohepatit



Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
Klinik Özellikleri

- Morbidite / mortalite
  - Önemi
  - Kc ile ilişkili
  - İlave hastalıklar
- Reversible olabilir
- HCC riski var

Siroz (F4)



Tanısal Yaklaşım

- Karaciğer hastalığının etiyolojisini belirle
- Karaciğer yağlanmasının spesifik tipini belirle
- Hastalığın klinik şiddetini belirle

Tanısal Yaklaşım

- *Kim NAYKH olabilir ?*
  - ✓ Herhangi birisi:
    - ➢ Metabolik Sendrom
      - obesite
      - tip 2 diyabet
      - hipertansiyon
      - dislipidemi
    - ➢ Görüntüleme yöntemlerinde kc'de yağlanma
    - ➢ Serum AST veya ALT yüksekliği
    - ➢ Kriptojenik siroz

Tanısal Yaklaşım

- *Tipik kan testleri ?*
  - AST, ALT <10xNÜS (normal de olabilir)
  - Diğer kc hastalıkları için testler negatif
    HBV, HCV, OİH, PBC, HH, Wilson, α1-AT
  - Metabolik sendromun belirteçleri bulunabilir
    Hiperglisemi, HgbA1C ↑ , hiperlipidemi

NAYKH'nın spesifik serolojik markırı yoktur

Tanısal Yaklaşım
(Kc yağlanması hast.nın etiyolojisinin belirlenmesi)

- *Testlerin kısıtlayıcı tarafları ?*
  - Standart görüntüleme testleri karaciğerdeki yağlanmanın derecesini (miktarını) az veya fazla olarak tespit edebilir
  - Görüntüleme testlerinde yağ tespit edilmesi diğer kc hastalıklarını ekarte ettirmez
  - Diğer kc hastalıkları için pozitif testler (otoantikor, HFe mutasyonları gibi) de kc yağlanması hastalığını ekarte ettirmez

Tanısal Yaklaşım
(Kc yağlanması hast.nın spesifik tipleri)

- *Öykü alkole bağlı kc yağlanmasını NAYKH'dan ayırır*
  - NAYKH'da alkol kullanımı yok veya "az"
    (Kadınlarda günde ≤1, erkeklerde günde ≤2 içme)
  - Az içmenin miktarı ? (değişken…) ("safe" EtOH ingestion)

Tanısal Yaklaşım
(Şiddetin Saptanması)

- *Genel Mesaj*
  - Klinik prognoz histolojiye bağlıdır
    Steatoz genellikle benigndir
    Steatohepatitte siroz riski artmıştır
    Siroz ölümcül olabilir
  - Yüksek risk gruplarında portal hipertansiyonun belirtileri ayırd edilmelidir

Tanısal Yaklaşım
(Şiddetin Saptanması)

- *Kan Testleri*
  - Aminotransferaz düzeyleri faydalı değildir
    İlerlemiş kc hastalığında normal olabilir
  - AST/ALT oranı yardımcı olabilir
    Sirotik NAYKH'da yüksektir
  - Trombositopeni sirozu telkin eder
  - Bilirubinde artma, albüminde azalma geç dönem belirtileridir

Tanısal Yaklaşım
(Şiddetin Saptanması)

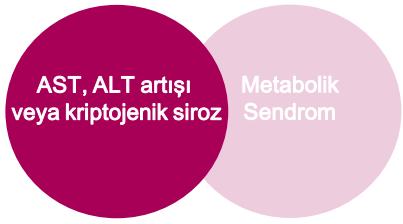
- *Görüntüleme Testleri*
  - Karaciğer yağlanmasını steatohepatitten veya erken dönemdeki sirozdan ayırd edemez
  - Portal hipertansiyon belirtilerinin bulunması sirozu telkin edebilir
  - Bu yöntemlerle tesadüfen HCC saptanabilir

Tanısal Yaklaşım
(Şiddetin Saptanması)

- *Diğer Göstergeler*
  - Klinik / laboratuvar parametreleri
    örn. yaş>45-50+obesite veya diyabet →bridging fibrozis
  - Fibrozis markırları
    AST/ALT, trombositler
    Fibrotest…

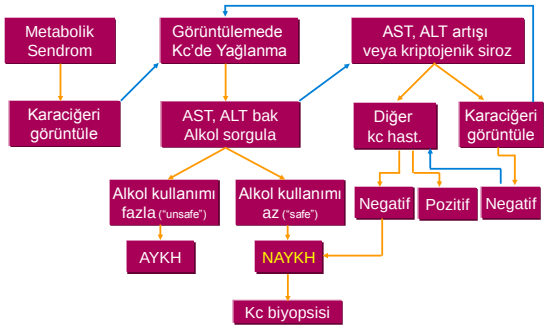
Tanısal Yaklaşım

Tanısal Yaklaşım

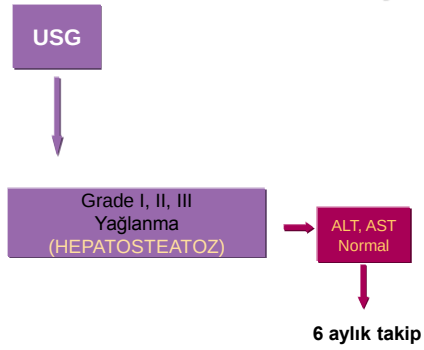


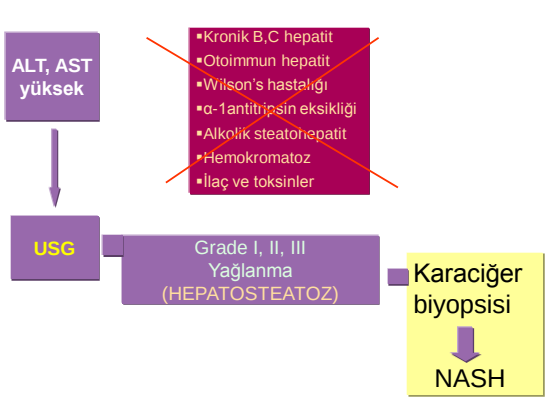
Tanısal Yaklaşım

NAYKH: Tanısal Yaklaşım



NAYKH: Tanısal Yaklaşım





Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

- Nedir ?
- Niçin önemsenmelidir ?
- ***Ne yapabiliriz ?***

NAYKH
Ne Yapabiliriz ?

- *Metabolik sendromun önlenmesi/tedavisi*
  - NAYKH ile metabolik sendromun şiddeti (derecesi) birbiri ile paralellik arzeder
  - Metabolik sendrom için yapılacak etkili bir tedavi NAYKH'da da düzelme-iyileşme- sağlayabilir

NAYKH
Ne Yapabiliriz ?

- *Metabolik sendromun önlenmesi/tedavisi*

  - **İlaç dışı tedaviler**
    - Diyet
      - Obezitenin tedavisi, kilo kaybı…
    - Egzersiz

    - Risk faktörlerinin düzeltilmesi
      - DM II ve Hiperlipidemili hastada iyi metabolik kontrol
      - Kullanılan ilaçların gözden geçirilmesi…

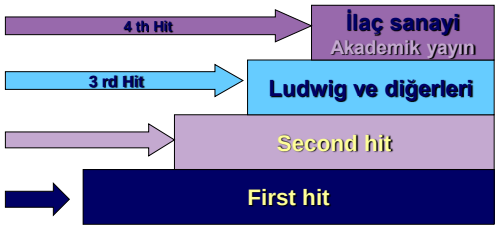
NAYKH
Ne Yapabiliriz ?

- *Kanıtlanmamış diğer yaklaşımlar*
  - Kilonun azaltılması
    - Optimal diyet kompozisyonu ?
    - Şiddetli kalori kısıtlaması zararlı olabilir
    - Gastrik bypass cerrahinin etkileri karışık
      - Steatozu azaltıyor gibi görünüyor
      - Steatohepatit/fibrozis üzerine etkileri farklı
      - Postop. kc hast.da dekompansasyon bildirilmiş
      - Sonuçlardaki farklılıklar yapılan cerrahi işlemin farklılığı ile de ilgili olabilir

NAYKH
Ne Yapabiliriz ?

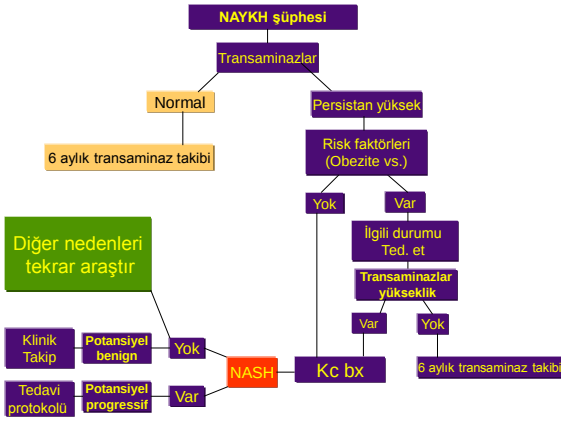
- *Metabolik sendromun önlenmesi/tedavisi*
  - **Farmakolojik tedavi**
    - İnsulin duyarlaştırıcı ajanlar (TZD, metformin)
    - Lipid düşürücü ajanlar (statinler, fibratlar)
    - Hepatoprotektif ajanlar (UDKA, pentoxyfilin)
    - Antioksidan ve diğer (Anti sitokin tedavi (pentoxifylline, infliximab), Jejunoileal bypass'ın düzeltilmesi, Karaciğer Transplantasyonu, Silymarin, Karnitin, Kolin, Betaine , Polymixin B, Metronidazol , Vit-E ve C)

NAYKH: Bir Hastalığın Tamamlanmamış Öyküsü
(1980 → 2006)



NAYKH
Ne Yapabiliriz ?

- *Kanıtlanmamış diğer yaklaşımlar*
  - Spesifik farmakoterapi (NAYKH için);
    - Preliminer çalışmalarda faydalı
      - İnsulin duyarlaştırıcılar: TZDs ≥ metformin
    - Preliminer çalışmalarda faydası hala kanıtlanmamış
      - Lipid düşürücü ajanlar: sitatinler, fibratlar
      - Antioksidanlar: betain, SAMe, vitamin E, C
      - Probiyotikler
    - Faydasız
      - Ursodeoksikolik asid



NAYKH'da Doğal Seyir

Karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalite

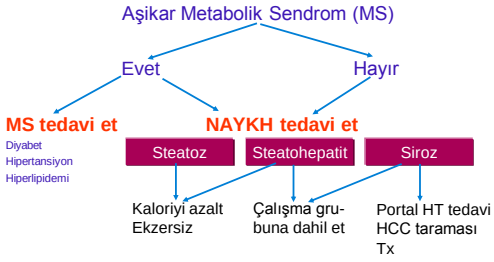
NAYKH NASH Siroz

NASH' te tanı esnasında;
% 15- 50'inde fibrozis
% 7- 26'sında siroz vardır

Prognoz

Yaş > 45 Obezite veya DM II AST/ALT >1 Tg yüksekliği Sistemik HT C-peptid yüksekliği	İleri evre karaciğer fibrozisi
BMI >35 IR indeksi >5 Sistemik HT ALT >Normal	Steatohepatit ile kuvvetli korelasyon

NAYKH: Tedavi Yaklaşımı



NAYKH'nın progresyonunu takip et
Fizik muayene (portal hipert.)
Kan testleri (PLT, AST/ALT,fibrotest?)

1- Bir şey yersen ve kimse seni o anda görmüyorsa onlarda kalori yoktur.

2- Eğer Light limonatası içersen ve bunun yanında çikolata yersen, çikolatadaki kaloriler Light limonata tarafından yok edilir.

3- Eğer başkalarıyla beraber yiyorsan, o zaman sadece onlardan fazla yediğin kaloriler sayılır.

4- Eğlence amaçla tüketilen yemeklerin kalorileri yoktur (Patlamış mısır, Fıstık, Limonata, Çikolata yada şekerleme) mesela video izlerken yada müzik dinlerken çünkü onları Gıda olarak almıyoruz sadece eğlencenin bir parçasıdır onlar.

5- Pasta dilimleri veya kurabiyelerinde kalori yoktur çünkü onlar kesildiğinde veya kırıldığında içindeki yağ uçar gider.

6- Yemek hazırlarken Bıcak, Tencere yada kaşıkları yalarken kalori almazsınız çünkü onlar yemek yapmanın bir parçası.

7- Renkleri aynı olan gıdaların kalori değerleride aynıdır. Mesela Domates ve Çilek reçeli yada Mantar ile beyaz çikolata)

8- Dondurulan gıdalarda kalori yoktur çünkü kalori ısı birimidir.