



Alkole bağı olmayan yağı karaciğer hastalığında girişimsel olmayan yöntemler

Uzm. Dr. Merve Sibel GÜNGÖREN



Sunum Planı

NAFLD

Hepatik fibrozis

Girişimsel olmayan yöntemler

Serum belirteçleri

İndirekt belirteçler

Direkt belirteçler

Kombine belirteçler

Görüntüleme yöntemleri

Kombine yöntemler

Tanısal yaklaşımda girişimsel olmayan yöntemler

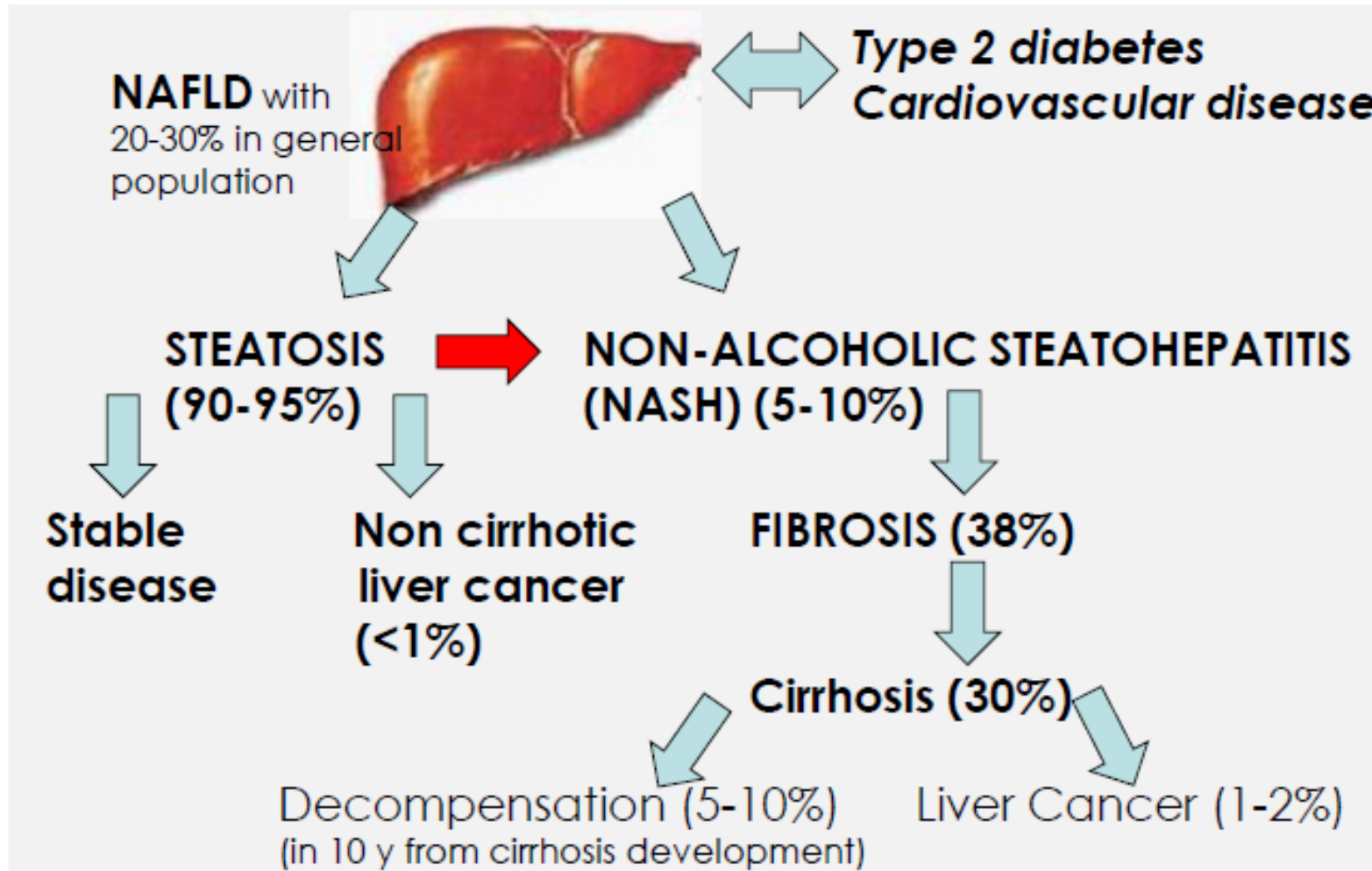
NAFLD

- Basit yağlanmadan steatohepatite uzanan geniş bir spektrum
- Kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni
- Karaciğer nakli nedenlerinde hızla artan bir endikasyon
- Artan obezite ve T2DM sıklığı ile vaka sayısında hızlı bir artış mevcut

NAFLD

- Bir Halk Sağlığı sorunu
- Multidisipliner yaklaşım ile mücadele stratejileri belirlenmeli
- Tarama
- Tanı
- Takip
- Tedavi
- Prognoz

NAFLD – Hastalık Seyri



HEPATİK FİBROZİS

- Karaciğer dokusunda ekstraselüler matriks bileşenlerinin aşırı birikimi ve histolojik olarak yeniden biçimlenmesi sonucu ortaya çıkan,
- Uzun dönemde karaciğerde işlev bozuklukları ve doku hasarına yol açan patolojik bir durum
- Kronik karaciğer hasarı, çeşitli nedenlere bağlı (viral, ilaca bağlı, otoimmün, metabolik, kolestatik) olabilir, ancak farklı nedenlerin sonuçları benzerdir

PROGRESSION OF LIVER DAMAGE

HEALTHY LIVER

FIBROTIC LIVER

CIRRHOTIC LIVER

LIVER CANCER

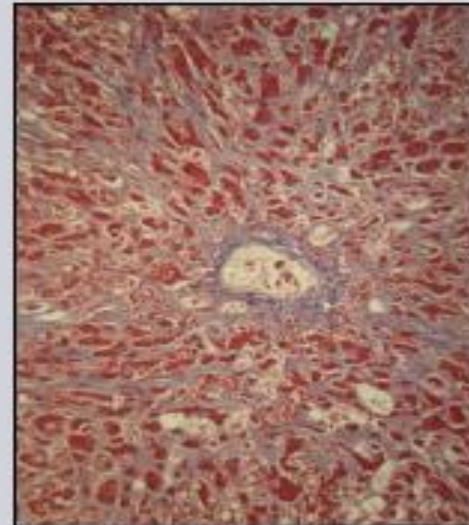
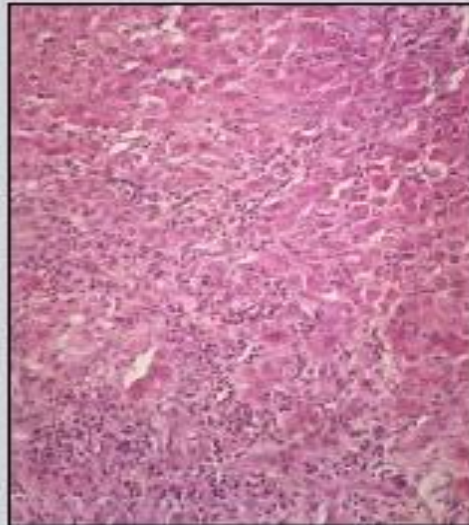
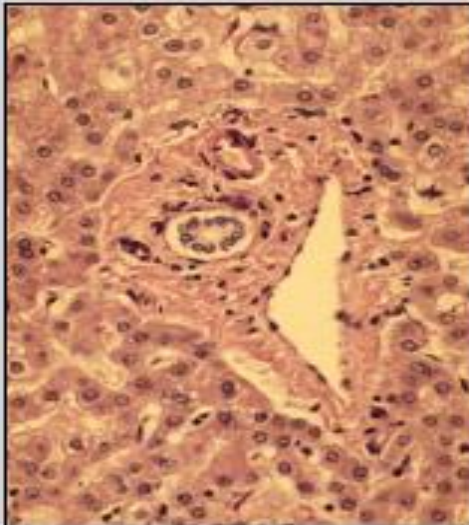


SAĞLIKLI

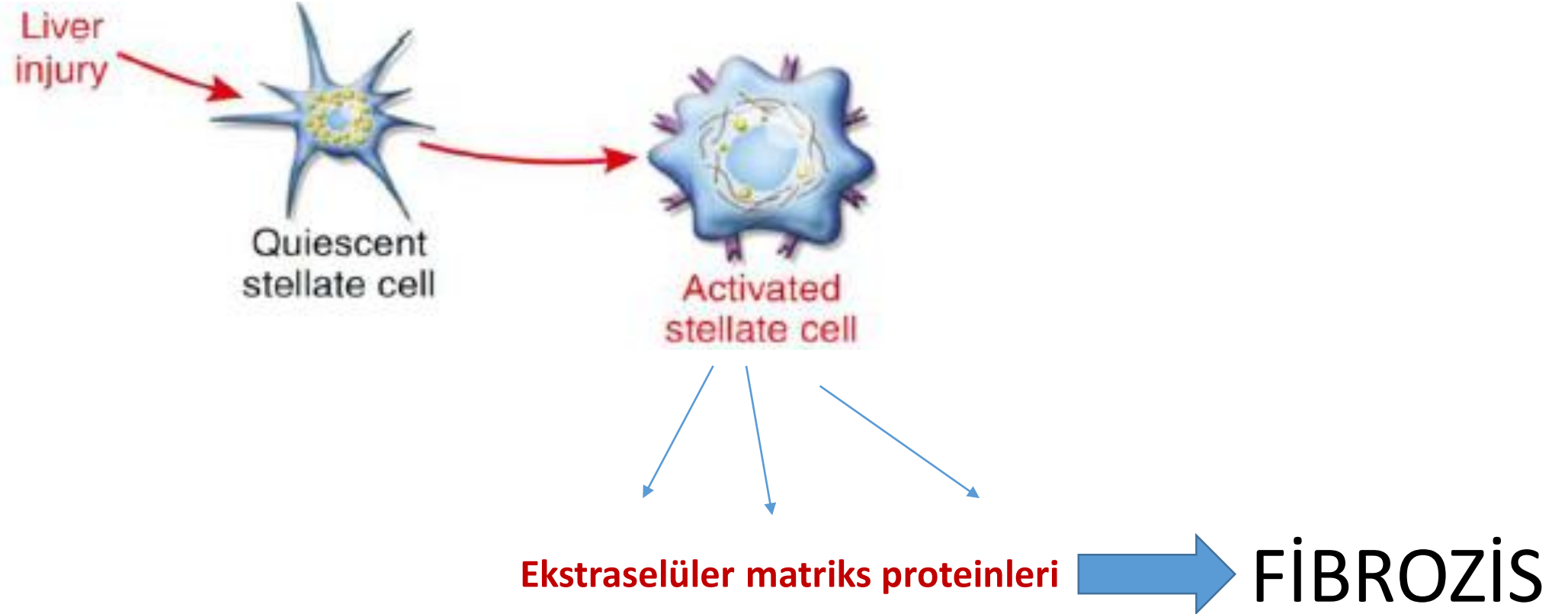
KC HASARI-İNFLAMASYON

FİBROZİS

SİROZ/HCC

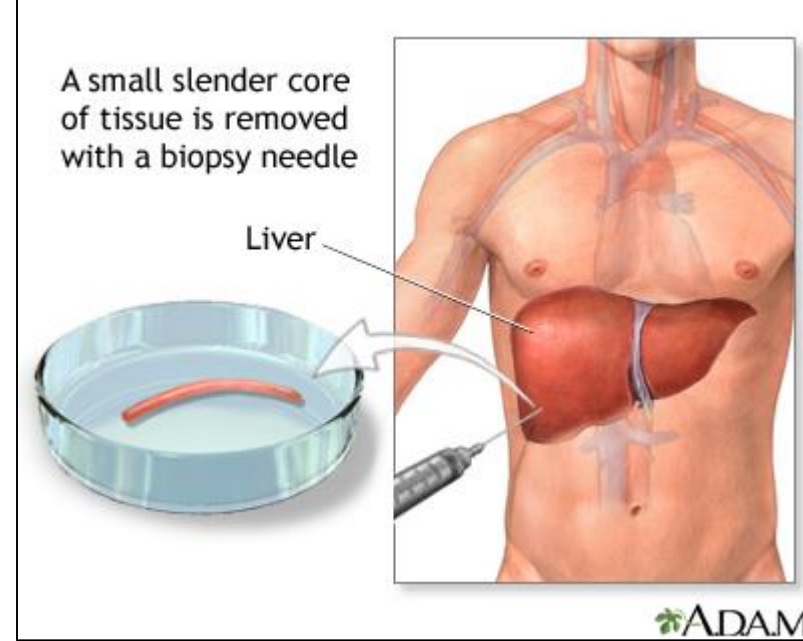


Fibrozis Gelişimi



HEPATİK FİBROZİSİN DEĞERLENDİRİLMESİ

KARACİĞER BİYOPSİSİ



- Altın standart yöntem
- Fibrozisin ve inflamasyonun derecesi hakkında bilgi verir

Biyopsi - Kısıtlamaları

Altın standart olmasına rağmen bazı dezavantajları nedeniyle sorunlu:

- Örnekleme sorunu
- Komplikasyonlar
- Değerlendiriciler arası varyasyon

Bu nedenle alternatif **noninvazif yöntemler** gündeme gelmiştir

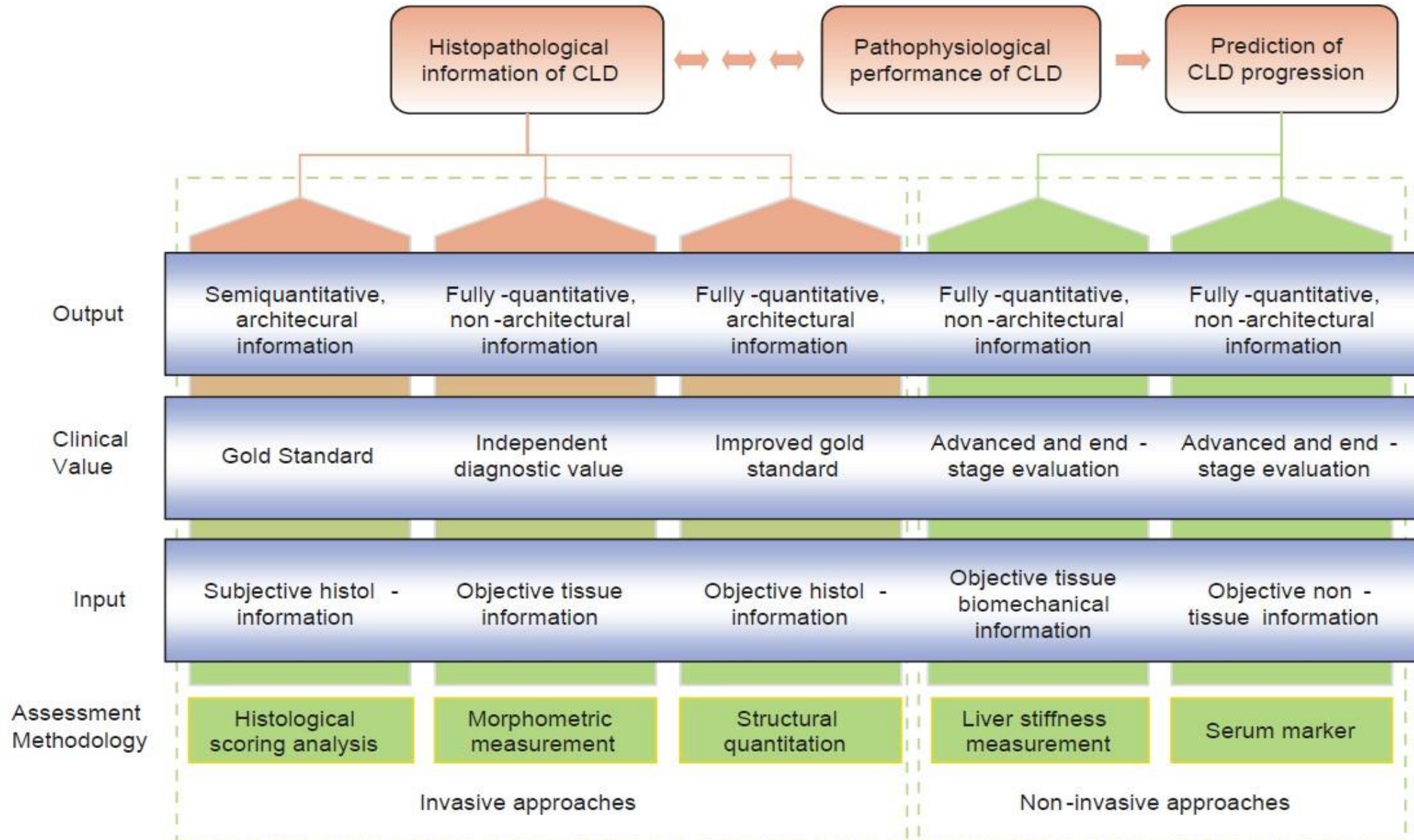
NAFLD – tanısal yöntemler

Girişimsel yöntem – Altın Standart
KARACİĞER BİYOPSİSİ

Girişimsel olmayan yöntemler:
Amaçlar?

Biyopsiye alternatif olması
Biyopsiye yönlendirilecek hasta sayısının azalması
Biyopsi sıklığının azalması
Yakın takipte kullanılması

İnvazif yaklaşım – Noninvazif yaklaşım



NAFLD – girişimsel olmayan yöntemler

- Karaciğer yağlanması tanınması (tarama)
- İnflamasyonun belirlenmesi (NAFLD-NASH ayrımı)
- Fibrozisin değerlendirilmesi (Hafif - ilerlemiş fibrozis ayrımı)
- Biyopsiye yönlendirilecek grubun saptanması

Girişimsel olmayan yöntemler

Biyokimyasal belirteçler

İndirekt belirteçler

NAFLD Fibrozis Skoru
FIB-4 indeksi
APRI
BARD skoru
Forns indeksi

Direkt belirteçler

TIMP-1
ProC3
PIIINP
HA
ELF testi

Yapısal belirteçler/ Görüntüleme yöntemleri

Klasik görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi
Manyetik rezonans görüntüleme

Doku özelliklerine dayalı görüntüleme yöntemleri

Transient elastografi
FibroScan-VCTE
ARFI
Shear wave elastografi
MRE

SERUM FİBROZİS BELİRTEÇLERİ

İdeal Serum Hepatik Fibrozis Belirtecinin Özellikleri:

- Karaciğere özgü
- Hem fibrozisi, hem de fibrozis düzeyini gösterebilen
- Fibrozis düzeyini evrelere göre saptayabilen
- Metabolik koşullardan etkilenmeyen
- Atılımı sonuçları etkilemeyen (organ yetmezliği durumlarında)
- Erişilebilir
- Uygulaması kolay
- Tekrarlanabilir ve yeniden üretilebilir sonuçlar verebilen
- Sonuçları geçerli ve güvenilir

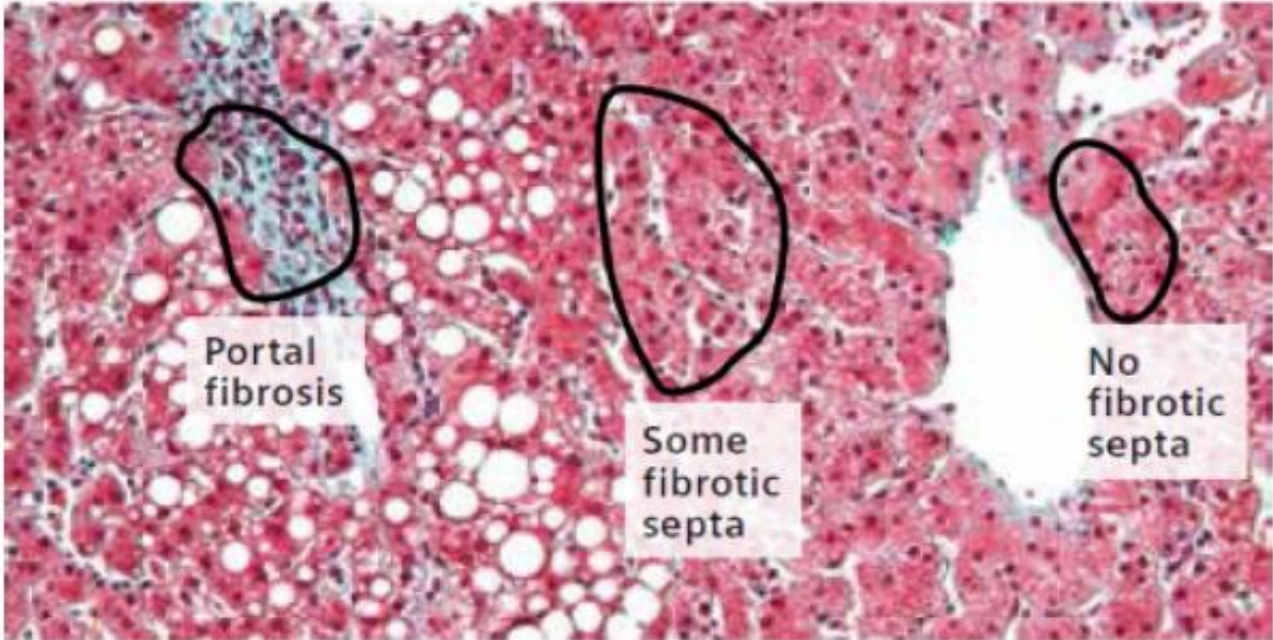
BIYOPSI

vs

**SERUM
BELİRTEÇLERİ**

| | Karaciğer biyopsisi | Serum Belirteçleri |
|-----------------|---|---|
| Avantajları | <ul style="list-style-type: none">-Direkt değerlendirme-Semikantitatif-Birlikte bulunan tüm sorunları değerlendirme fırsatı | <ul style="list-style-type: none">-Global fibrozisin ölçümü |
| Kısıtlamaları | <ul style="list-style-type: none">-Örnekleme hatası-Gözlemciler arası değişkenlik-Hastaneye yatış gereksinimi | <ul style="list-style-type: none">-İndirekt değerlendirme |
| Komplikasyonlar | <ul style="list-style-type: none">-Ağrı-Kanama-Hemobilia-Pnömotoraks-Hemotoraks-GİS'te perforasyoninfeksyon | <ul style="list-style-type: none">-Yok |

Figure 1. Fibrosis is not always homogeneous within a biopsy sample. Note the different conclusions that could be reached depending on the length of the biopsy sample and the placement of the collection needle.



| Biopsy length | Correct diagnosis |
|---------------|-------------------|
| 15 mm | 65% |
| 25 mm | 75% |

This image (Periportal hepatosteatos intermed mag) was created and owned by Nephron, and is licensed under Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 via Wikimedia commons, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Periportal_hepatosteatos_intermed_mag.jpg#mediaviewer/File:Periportal_hepatosteatos_intermed_mag.jpg

| | Karaciğer biyopsisi | Serum Belirteçleri |
|-----------------------------|---|--|
| Geçerlilik | -Altın standart yöntem | -Çalışmalar devam etmekte |
| Ulaşılabilirlik | -Yüksek maliyet -Eğitilmiş/tecrübeli uzman doktor gereksinimi | -Değişken maliyet -Biyokimya laboratuvarlarının çoğunda bulunabilir |
| Kontraendikasyonları | Kesin: Hastanın koopere olmaması Ağır koagülopati Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon Rölatif: Assit Morbid obezite Olası vasküler lezyonlar Amiloidoz | Sonucu etkileyecek durumlar: Hemoliz Böbrek yetmezliği Otoimmün trombositopeni Gilbert sendromu (hiperbilirubinemi) |

Serum hepatik fibrozis belirteçleri

| Direkt Belirteçler | İndirekt Belirteçler |
|---|---|
| <p>-Karaciğerdeki EM yapım-yıkım dengesini doğrudan yansıtabilir.</p> <p>-Fibrogenezin moleküler mekanizmalarından gelen bilgilere dayanır.</p> | <p>-EM metabolizmasını doğrudan yansıtamaz.</p> <p>-Fibrozisle ortaya çıkan hepatik fonksiyonlardaki değişimlere dayanır.</p> <p>-Sık ve ortak görülen değişimlerden bir algoritma içinde kullanılır.</p> |

NAFLD'da indirekt serum belirteçleri

| Test/Skor/İndeks Adı | Parametreler | Tanısal Doğruluk (ilerlemiş fibrozis) | Önemli Noktalar |
|-------------------------------------|---|---|---|
| AST/ALT oranı | AST, ALT | NPV: %93, PPV: %44 | NAFLD için yeterli çalışma yok |
| APRI (AST-to-platelet ratio) | AST, plt | Cut-off 1,5; AUC: 0,80 (0,67 ve 0,78???) | Tanısal performansı yeterli sayılmaz |
| NFS (NAFLD Fibrosis Score) | Yaş, VKİ, hiperglisemi, AST, ALT, trombosit sayısı, albumin | Cut-off -1.455, AUC: 0,84; NPV>>PPV | Biyopsiye yönlendirilecek hasta seçimine yardımcı; VKİ düşük toplumlarda yetersiz |
| FIB-4 index | Yaş, ALT, AST, trombosit sayısı | Cut-off 1.30, AUC: 0,85 | Hafif-orta fibrozis ayırımı |
| Forns index | Yaş, total kolesterol, GGT, trombosit | | |
| BARD index | VKİ (≥ 28), AST/ALT oranı ($\geq 0,8$), T2DM varlığı | Cut-off 2, AUC: 0.76 | Tanısal performansı yeterli sayılmaz |
| FibroTest/FibroSure | Yaş, cinsiyet, total bilirubin, apolipoprotein A1, GGT, haptoglobin, α_2 -makroglobulin | AUROC: 0,88 | Ticari algoritma; akut inflamasyon, sepsis ve ekstrahepatik kolestaz etkiler |
| SteatoTest | Yaş, cinsiyet, VKİ, glukoz, trigliserit, total kolesterol, ALT, GGT, total bilirubin, apolipoprotein A1, haptoglobin, α_2 -makroglobulin | Cut-off 0,7-steatozis prevalansı %30; özgüllük:%90 NPV %93; PPV %63 | |

NAFLD'da indirekt serum belirteçleri

AST-to-Platelet-Ratio-Index (APRI)

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST [UNL]} \times 100}{\text{Platelets [10}^9\text{/l]}}$$

Wai CT et al., *Hepatology* 2003

Forns-Index (FI)

$$\text{FI} = 7,811 - 3,131 \ln(\text{Platelets}) + 0.781 \ln(\gamma\text{GT}) + 3.467 \ln(\text{Age}) - 0.014 \text{Cholesterol}$$

Forns X et al., *Hepatology* 2002

FIB-4-Index (FIB-4)

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age [J]} \times \text{AST [U/l]}}{\text{Platelets [10}^9\text{/l]} \times \text{ALT [U/L]}}$$

Sterling RK et al., *Hepatology* 2006

$$\text{FibroTest} = 4,467 \log(\alpha_2\text{-Macroglobulin}) - 1,357 \log(\text{Haptoglobin}) + 1,017 \log(\gamma\text{-GT}) + 0,0281 \text{Age} + 1,737 \log(\text{Bilirubin}) - 1,184 \text{Apolipoprotein A1} + 0,301 \text{ (if male)} - 5,540$$

Poynard T, *US Patent Application* 2004

NAFLD'da indirekt serum belirteçleri

NAFLD Fibrosis Score (Calculator)

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) 57
BMI (kg/m²) 29
IGF/diabetes
AST 19
ALT 18
Platelets (x10³/l) 220
Albumin (g/l) 44
Score **-1.710**

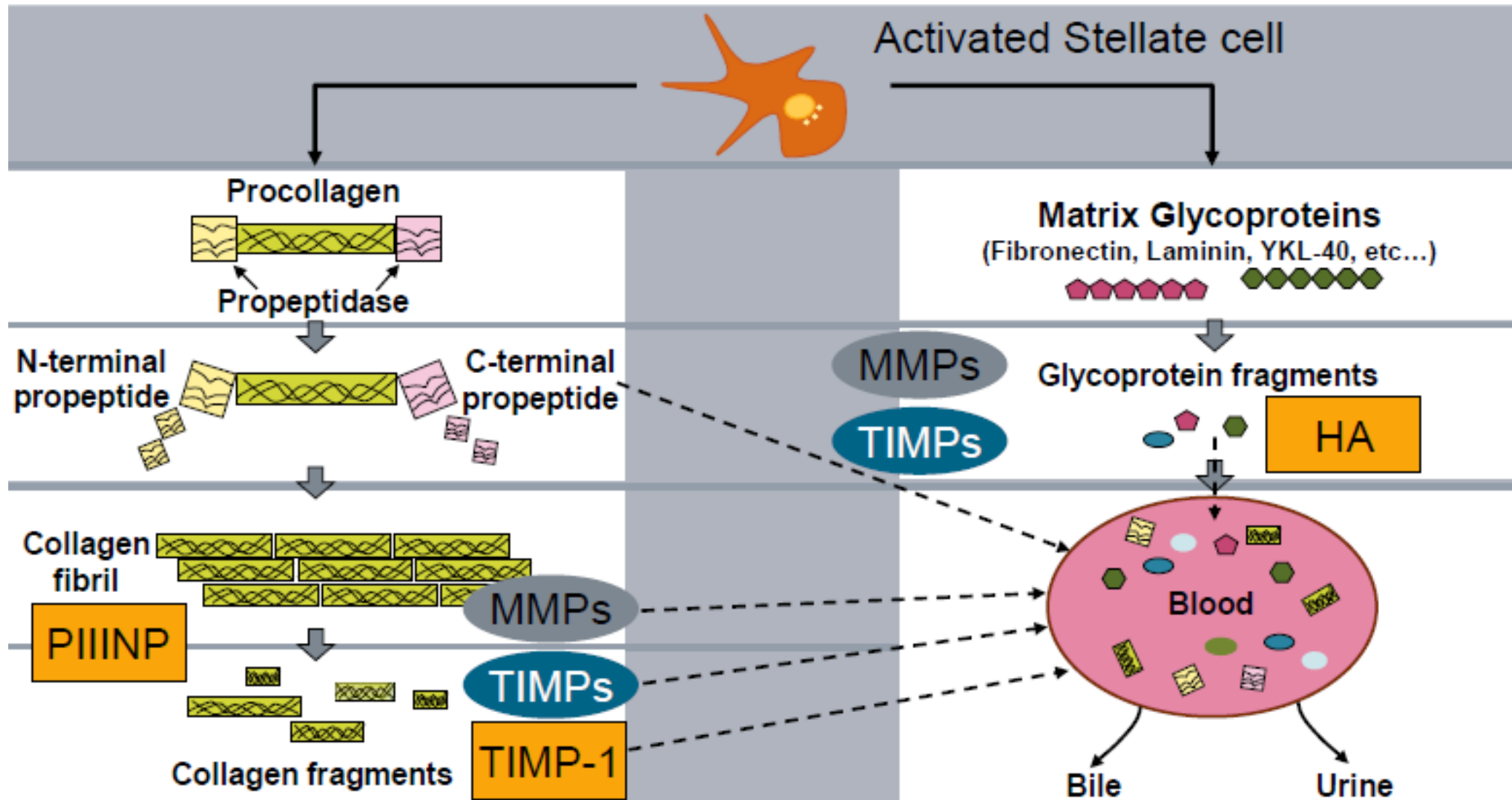
≤ -1.455: predictor of **absence** of significant fibrosis (F0-F2 fibrosis)
≤ -1.455 to ≤ 0.675: indeterminate score
> 0.675: predictor of **presence** of significant fibrosis (F3-F4 fibrosis)

BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose

<http://naflidscore.com>

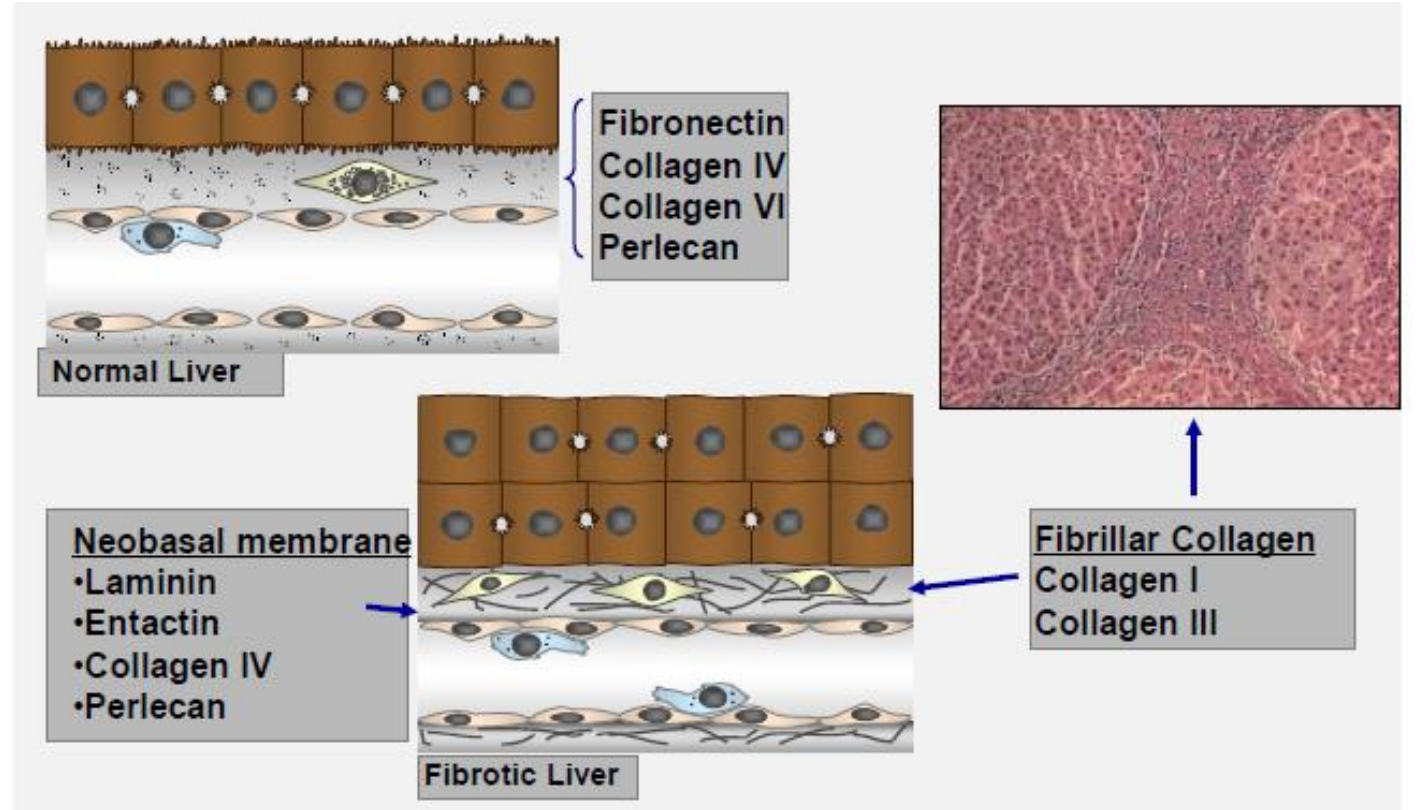
Hepatik Fibroziste Ekstraselüler Matris Bileşenleri

DİREKT SERUM BELİRTEÇLERİ



Sağlıklı ve fibrotik karaciğerdeki EM içeriği

| Normal Karaciğerde EM bileşenleri | Fibrotik karaciğerde EM bileşenleri |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Kolajen tip IV | Fibronektin |
| Laminin | Kolajen tip I |
| Entaktin | Kolajen tip III |
| Perlekan | Kolajen tip IV |
| Kolajen tip I | Laminin |
| Kolajen tip III | Kolajen tip V |
| Kolajen tip V | Kolajen tip VI |
| Kolajen tip VI | |
| Fibronektin | |



NAFLD'da direkt serum belirteçleri

- Tekli ve çoklu parametrelili testler
- TIMP-1 (tissue inhibitor of matrix metalloprotease-1)
- MMP2 (matriks metalloproteaz-2)
- HA (hyaluronik asit)
- PINP (prokolajen-I N-terminal peptit)
- PIIINP (prokolajen-I N-terminal peptit)
- ELF testi

NAFLD'da direkt serum belirteçleri

| Testin/Skorun/İndeksin Adı | Parametreler | Tanısal Doğruluk (ilerlemiş fibrozis) |
|--|-------------------------------------|--|
| Prokollajen III N-terminal peptit (PIIINP) | | Cut-off çok net değil Bir çalışmada NPV: %95, PPV: %100 |
| ProC3 | | AUC: 0,91; NPV %97, PPV %56 |
| Hyaluronik asit (HA) | | AUC: 0,73 |
| Tip IV Kolajen | | AUC 0,82; NPV %83,6 |
| Laminin | | Tanısal performansı iyi değil |
| ELF testi | Hyaluronik asit TIMP-1 PIIINP | |

ELF (enhanced liver fibrosis) TESTİ

- Direkt belirteçlerden oluşan bir noninvazif test

AMAÇ?

- Ekstraselüler matriksteki değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirmek
- Klinik beklentilerin doğru öngörebilmek

ELF TESTİ

- ELF test paneli, üç parametreden oluşmaktadır:

1) **Prokollajen-III N-terminal peptidi (PIIINP)**: Fibrojen ve inflamasyonun erken belirteci

2) **Metalloproteaz doku inhibitörü-1 (TIMP-1)**

3) **Hyaluronik asit (HA)**: Fibrojen sırasında aktive olan hepatik stellate hücrelerinden salgılanan bir glikozaminoglikan

NAFLD ve ELF Testi

- 2009: n=112 NAFLD vakası
- Anlamlı fibrozis
- eşik değeri METAVIR evre F2-AUROC 0,98/ELF puanı eşik değeri 10,18
eşik değeri evre F3 -AUROC 0,99/ELF puanı eşik değeri **10,51**
- 2011: n=111 NAFLD AUROC 0,924

UK-NICE Guideline (July 2016)

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management

NICE guideline

Published: 6 July 2016

[nice.org.uk/guidance/ng49](https://www.nice.org.uk/guidance/ng49)

1.2 *Assessment for advanced liver fibrosis in people with NAFLD*

Identifying people with advanced liver fibrosis

1.2.1 Offer testing for advanced liver fibrosis to people with NAFLD.

1.2.2 Consider using the enhanced liver fibrosis (ELF) test in people who have been diagnosed with NAFLD to test for advanced liver fibrosis.

1.2.3 Do not use routine liver blood tests to assess for advanced liver fibrosis in people with NAFLD.

1.2.4 Diagnose people with advanced liver fibrosis if they have:

- an ELF score of 10.51 or above and
- NAFLD

1.4.6 Consider using the ELF test to assess whether pharmacological therapy is effective.

NAFLD - ELF skoru

NICE önerileri:

- NAFLD tanısı alan hastalarda ilerlemiş karaciğer fibrozisi olup olmadığını belirlemek için ELF testi kullanılmalıdır.
- Rutin kan testleri, NAFLD hastalarında ilerlemiş karaciğer fibrozisini değerlendirmek için kullanılmamalıdır.
- Eğer bir hastanın ELF skoru 10,51 veya daha üzerinde ise ve NAFLD tanısı varsa, ilerlemiş karaciğer fibrozisi tanısını konulmalıdır.
- Takipte de ELF testi kullanılır.

NAFLD - ELF skoru

NICE önerileri:

- İlerlemiş fibrozis tanısı söz konusu ise, bir hepatoloji uzmanına yönlendirin.

ELF skoru 10,51 altı olan hastalara açıklamalar:

- Yüksek ihtimalle ilerlemiş karaciğer fibrozisi bulunmamaktadır.
- Erişkinlerin 3 yılda bir, çocuk ve gençlerin 2 yılda bir periyodik takip edilmesi yeterlidir.
- Arada ek test ile değerlendirmeye gerek yoktur.

Kombine Belirteçler

Direkt ve indirekt belirteçlerin birlikte kullanımı

| Testin/Skorun/İndeksin Adı | Parametreler | Tanısal Doğruluk (ilerlemiş fibrozis) | Önemli Noktalar |
|----------------------------|--|---|---|
| HepaScore | Yaş, cinsiyet, total bilirubin, GGT, α_2 -makroglobulin, hyaluronik asit | Cut-off 0,37; AUC: 0,81 NPV: %97, PPV: %60 | |
| FibroMeter | Yaş, plt, protrombin indeksi, AST, üre, α_2 -makroglobulin, hyaluronik asit | AUC: 0,943 (significant fibrosis) | Test sonucunda karaciğerdeki fibrotik doku % olarak ifade edilir. |
| FibroSpect II | α_2 -makroglobulin, hyaluronik asit , tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) | AUC: 0,85 | |

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

- **Ultrasonografi**

En yaygın; ilk değerlendirmede sık kullanılır

Tek başına yeterli değil
Kantitasyon için kullanılamaz

Ultrasonografiye dayalı doku elastisitesi değerlendirme yöntemleri

Doku elastisitesine dayalı yöntemler

| Yöntemin Adı | Çalışma Prensipleri | Tanısal Doğruluk (ilerlemiş fibrozis) | Önemli Noktalar |
|--|--|---------------------------------------|---|
| Transient elastografi/FibroScan (VCTE) | Doku sertliğinin shear wave velocity ile ölçümü | AUC: 0,92-0,93 | Ucuz; sonuçlar yeniden üretilebilir |
| Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastografi | Doku sertliğinin elastografi ve konvansiyonel B-mod USG ile değerlendirilmesi | AUC: 0,90 | Ucuz, konvansiyonel cihazların özel probe ve modifiye algoritma ile kullanma şansı |
| 2D Shear wave elastografi (SWE) | Doku sertliği ölçümünde konvansiyonel B-mod USG ile aynı anda farklı shear wave hızlarının değerlendirilmesi | AUC: 0,89 | Ucuz; karar eşik değeri net değil |
| MR elastografi | Hareket kodlayan gradyanı ile MRI sekansı kullanılarak doku sertliğinin ölçülmesi | AUC: 0,90-0,95 | Pahalı; MRI sırasında KC doku sertliği değerlendirme fırsatı; obezite ve asit durumlarında sorunsuz |

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

- **Manyetik rezonans görüntüleme**

Coverage from the
Radiological Society of North America (RSNA) 2017 Annual Meeting

News > Conference News

FDA Approves MRI Software for Fatty Liver Disease Screening

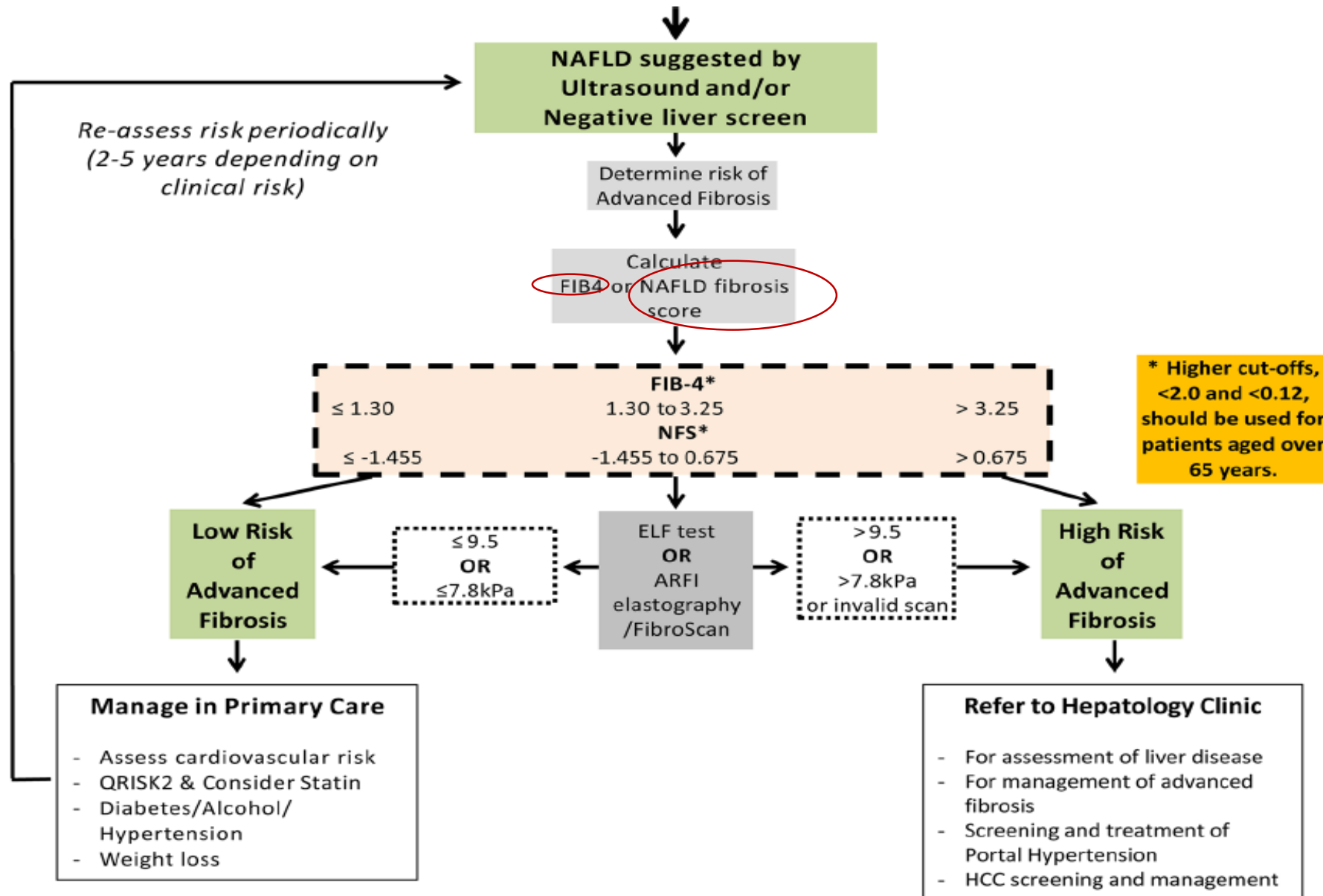
Ingrid Hein

December 04, 2017

Kombine yöntemler

- Serum belirteçleri ile görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılarak bir değerlendirme skoru elde edilmesine dayalı
- Örnekler: ELF+ARFI, FibroTest-TE
- 2017 AACC'den bir çalışma
ELF-AUC: 0,79 ARFI-AUC: 0,73
ELF-ARFI-indirekt belirteçler (yaş, VKİ, MS, ALT, AST, MCV): AUC 0,89
- Kombine skorlamalar, tek başına belirteçlerden daha etkili
- Karar algoritmasında kombinasyonlar da mevcut

NAFLD – Tanısal Yaklaşım



NAFLD ve girişimsel olmayan yöntemler

KANITA DAYALI TIP - TANISAL MODALİTE SEÇİMİNDE KARAR VERME SÜRECİ BİLEŞENLERİ



Teşekkürler

