TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA KARDİYAK VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VARLIĞININ ÖNCEDEN SAPTANMASI: SUBKLİNİK MYOKARDİAL DİSFONKSİYON

Dr. Beliz Bahar ULAŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

ANKARA
2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA KARDİYAK VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VARLIĞININ ÖNCEDEN SAPTANMASI: SUBKLİNİK MYOKARDİAL DİSFONKSİYON

Dr. Beliz Bahar ULAŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

ANKARA
2020

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Beliz Bahar Ulaş	**Sınav tarihi:** 03 / 03 / 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Ramazan İdilman	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında kardiak ve kardiovasküler hastalık varlığının önceden saptanması: Subklinik myokardial disfonksiyon	
Tezin Niteliği:	☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☑ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☐ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof. Dr. Hasan ÖZKAN
Jüri Başkanı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Tarkan KARAKAN
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Öğrenci ve asistan olarak parçası olmaktan gurur duyduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin değerli öğretim üyeleri ve çalışanlarına,

Hekimliği, bilim insanı özelliği ve kişiliği ile örnek aldığım, tez sürecimin her aşamasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN'a,

Bu süreçte desteğini esirgemeyen Ankara Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı çalışanlarına,

Çalışmada büyük emekleri olan Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Sibel TURHAN, Doç. Dr. Cansın TULUNAY KAYA ve Uzm. Dr. Nil ÖZYÜNCÜ ile Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Ayşe ERDEN, Doç. Dr. Elif PEKER ve Uzm. Dr. Didem KURU ÖZ'e,

İstatistik sürecindeki katkıları ve emeği nedeniyle Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof.Dr. Atilla Halil ELHAN'a,

Asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen ve akademik anlamda örnek aldığım sevgili arkadaşım Uzm Dr. Dilara TURAN GÖKÇE'ye ve her zaman yanımda olan Dr. Mert KARAOĞLAN'a,

Beni vatansever ve aydın bir bilim insanı olarak yetiştirme konusunda büyük emekleri olan sevgili babam Bülent ULAŞ ve desteğini her zaman arkamda hissettiğim canım annem Serpil ULAŞ ve kardeşim Erdem Berker ULAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY i

ÖNSÖZ ii

İÇİNDEKİLER iii

KISALTMALAR v

ŞEKİLLER DİZİNİ viii

TABLOLAR DİZİNİ ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. TANIM 2

2.2. EPİDEMİYOLOJİ 3

2.3. İLİŞKİLİ DURUMLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ 5

2.4. NON-İNVAZİV GÖRÜNTÜLEME[23] 6

2.5. PATOGENEZ 8

2.6. HASTALIK DOĞAL SEYRİ VE SONUÇLARI 9

2.7. NAYK'IN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ 11

3. GEREÇLER VE YÖNTEM 17

3.1. HASTALAR 17

3.2. ÇALIŞMA PLANI VE DEĞERLENDİRME 17

3.3. SONLANIM NOKTALARI VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ 21

4. BULGULAR 23

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER 23

4.2. NAYKH VE ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ 29
4.3. NAYKH VE KARDİYAK FONKSİYONLAR 30
5. TARTIŞMA 35
ÖZET 39
SUMMARY 41
KAYNAKLAR 43

KISALTMALAR

2D : İki boyutlu
3D : Üç boyutlu
ADA : Amerikan Diyabet Derneği
AFI : Otomatik fonksiyonel görüntüleme
ALP : Alkalen fosfataz
ALT : alanin aminotransferaz
AMA : Anti- mitokondriyal antijen antikoru
ANA : Anti-nükleer antikor
Anti-HAV Ig G : Hepatit A Immunglobulin G antikoru
Anti-HAV IgM : Hepatit A Immunglobulin M antikoru
Anti- Hbc IgG : hepatit B kor antijenine karşı Immunglobulin G antikoru
Anti-Hbc IgM : hepatit B kor antijenine karşı Immunglobulin M antikoru
Anti- HCV : Hepatit C antikoru
Anti-Hbs : Hepatit B yüzey antikoru
Anti-LKM : Liver-kidney mikrozomal antijenlerine karşı antikor
APRI : Aspartat amino transferaz-platelet oran indeksi
ASCVD : Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
ASMA : Anti-düz kas hücre antikoru
AST : Aspartat aminotransferaz
AVS : Aort kapak sklerozu
BKİ : beden kitle indeksi
BT : Bilgisayarlı tomografi
CAC : Koroner arter kalsiyum skoru
CAP : Controlled attenuation parameter
CRP : C-reaktif protein
DM : Diyabet
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
DT : Deselerasyon zamanı
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi
ET : Ejeksiyon zamanı
FABP : Yağ asidi bağlayıcı protein
FATB5P : Yağ asidi taşıyıcı protein-5
FIB-4 : Fibrozis-4
GGT : Gama-glutamil transferaz
GPSC : Global sirkumferansiyel strain
GPSL : Global longitudinal strain
GPSR : Global radyal strain
HbA1c : Glikolize hemoglobin
HbsAg : Hepatit B yüzey antijeni
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
HFpEF : Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
HSK : Hepatosellüler karsinom
HT : Hipertansiyon
INR : International normalized ratio
İVCT : İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
İVRT : İzovolumetrik relaksasyon zamanı
KAH : Koroner arter hastalığı
KBH : Kronik böbrek hastalığı
KPa : Kilopaskal
KVH : Kardiyovasküler hastalık
LA : Sol atrium
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
LPS : Lipopolisakkarit
LV : Sol ventrikül
MetS : Metabolik Sendrom
MOLLI : Modified Look-Locker Imaging
MPİ : Myokardiyal performans indeksi
MR : Manyetik rezonanas görüntüleme
MRS : Manyetik rezonans Spektroskopi
MVS : Mitral kapak sklerozu

NAS : Non-alkolik yağlı karaciğer aktivite skoru
NASH : Non-alkolik steatohepatit
NAYK : Non-alkolik yağlı karaciğer
NAYKH : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NFS : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı fibrozis skoru
OSAS : Obstruktif uyku apne sendromu
PAI-1 : Plazminojen aktivatör inhibitörü -1
PCOS : Polikistik over sendromu
PDYF : Proton density yağ fraksiyonu
PNPLA-3 : Patatin benzeri fosfolipaz alan içeren protein 3
PPAR-α : Peroksizom-proliferatör aktive edici reseptör-alfa
PW : pulse wave
QTc : Düzeltilmiş QT mesafesi
RV : Sağ ventrikül
SYA : Serbest yağ asitleri
TE : Transient Elastografi
TG : Triaçilgliserol
TM6SF2 : Transmembran 6 süper ailesi-2
TNF-α : Tümör nekroz faktör-alfa
USG : Ultrasonografi
VLDL : Çok düşül yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Bölgelere Göre Ayrılmış NAYKH Prevalansı 4

Şekil 2. NAYKH Doğal Seyri 10

Şekil 3. NAYKH İlişkili Kardiyak Komplikasyonlar 14

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Hepatosteatoz Nedenleri 3

Tablo 2. MR Elastografi Sertlik Derecesi ile Fibrozis Skoru 8

Tablo 3. Agatson Skoruna Göre Önerilen Risk Sınıflaması 20

Tablo 4.a. Demografik Özellikler 24

Tablo 4.b. Steatoz ve Fibrozisin Değerlendirilmesi 28

Tablo 4.c. Hastaların Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi 29

Tablo 4.d. Hastaların Ekokardiyografi ve Kardiyak MR Analizleri 31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol dışı yağlı karaciğer (NAYK)hastalığı, hepatik yağ birikimi ile karakterize günümüzde sık görülen klinik tablodur. NAYK tanısı karaciğer yağlanmasına yol açan ikincil nedenler dışlandıktan sonra biyokimyasal, görüntüleme ve/veya histolojik yöntemlerle ile konulur.[1]NAYK basit steatozdan, steatohepatit (NASH), ilerlemiş fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinoma kadar geniş spektrumlu bir klinik seyir gösterir. NAYK'ın Amerika Birleşik Devletleri'nde 2030 yılında karaciğer sirozunun en sık nedeni ve karaciğer naklinin en sık endikasyonu olması beklenmektedir.[2]NAYKtip 2 diyabet (DM), obezite, metabolik sendrom gibi birçok durumla sık birliktelik gösterir. NAYK karaciğer ve karaciğer dışı mortalite ve morbiditeyi arttıran bir hastalıktır. Eşlik eden metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak NAYK hastalarında mortalitenin en önemli nedeni kardiyak ve kardiyovasküler hastalıklar(KVH)dır. Obezite ve tip 2 DM artışını göz önünde bulunduran bir modelde, dünyada 2030 yılında NASH'e bağlı karaciğer ölümlerinin %178 artacağı öngörülmektedir.[3]NAYK'ın artan prevalans ve insidansı ile günümüzde etkin bir tedavisinin olmayışı göz önüne alındığında önümüzdeki on yılda kardiyovasküler mortalite sebepleri arasında önemli bir yer alması beklenmektedir. Bu sebeple NAYK hastalarının KVH riski açısından değerlendirilmesi ve uygun tarama programlarının geliştirilmesi günümüzde bir gerekliliktir.

Bu çalışma, kardiyak semptomlar yönünden asemptomatik olan NAYK hastalarında, KVH riskini saptamak ve kardiyak hastalık varlığını değerlendirmek amacıyla planlanan kesitsel bir çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

NAYK, hepatositlerde yağ birikimi ile karakterize klinik bir tablodur. Karaciğerde yağlanma nedenleri **Tablo 1'de** gösterilmiştir. NAYK tanısı için alkol tüketimi (kadında günlük ≥20 gr ve erkekte günlük ≥30 gr) mutlaka dışlanmış olmalıdır.[4]

NAYK, basit steatozdan, steatohepatit, ilerlemiş fibrozis, siroz ve hepatosellüler kansere (HSK) kadar geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını tanımlar. Histolojik olarak, basit steatozu olanlarda hepatositlerde ≥%5 yağlanmaya hepatosellüler hasar veya fibrozis eşlik etmez. Basit yağlanmanın siroz ve karaciğer yetmezliğine ilerleme riski düşük olarak kabul edilmektedir. Non-alkolik steatohepatit (NASH) ise hepatositlerde yağlanmaya ek olarak balonlaşma şeklinde inflamasyon ve hepatosellüler hasarın eşlik ettiği tablodur. Günümüzde NASH tanısı karaciğer biyopsisi ile konulmaktadır**.** NASH zemininde ilerleyici fibrozis, siroz ve HSK gelişebilmektedir. Özellikle batı toplumunda karaciğer naklinin en sık ikinci nedeni olan NASH ayrıca, karaciğer nakil listesinde yer alan HSK hastalarının da en sık etyolojisini oluşturmaktadır.[5] NASH karaciğer ve karaciğer dışı morbidite ve mortalite artışında bağımsız bir risk faktörüdür.

Tablo 1. Hepatosteatoz Nedenleri

Makroveziküler Yağlanma • Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı • Alkol kullanımı (kadında ≥20 gr/gün, erkekte ≥30 gr/gün) • Hepatit C (özellikle genotip 3) • Wilson Hastalığı • Lipodistrofi • Uzamış açlık • Parenteral nutrisyon • Abetalipoproteinemi • İlaçlar (amiodaron, metotreksat, tamoksifen, kortikosteroidler vb)
Mikroveziküler Yağlanma • Reye Sendromu • İlaçlar (valproat, antiretroviraller) • Gebeliğin akut yağlı karaciğeri • HELLP Sendromu • Yenidoğan Metabolik Hastalıkları (Lesitin Kolesterol Açil Transferaz eksikliği, kolesterol ester depo hastalığı, Wolman Hastalığı vb.)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

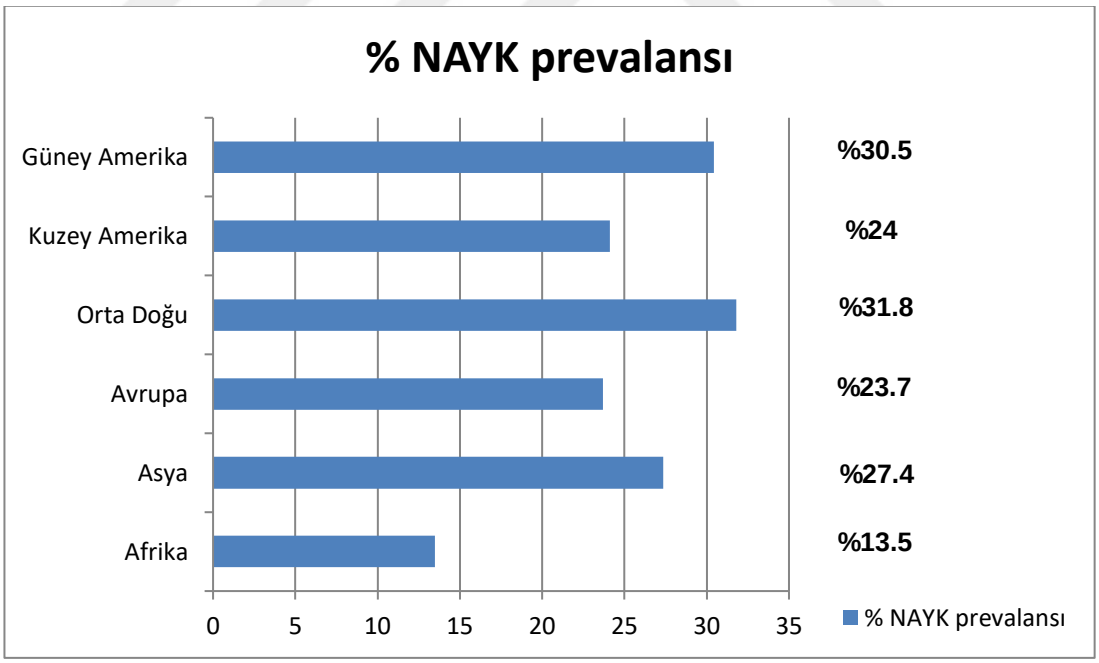
NAYK tanısında karaciğer biyopsisi altın standart tanı yöntemidir. İnvaziv ve düşük oranda komplikasyonları olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda yerini non-invaziv görüntüleme tekniklerine bırakmıştır. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), MR elastografi, transient elastografi ile 'controlled attenuation parameter (CAP)' ölçümü gibi görüntüleme yöntemleri günümüzde NAYK tanısında kullanılmaktadır.

Erişkin yaş grubunda NAYKH prevalansı yaklaşık %25.2'dir.[6] NAYKH'ın en sık görüldüğü yerler Orta Doğu (%31.8) ve Güney Amerika (%30.5) olarak bildirilmiş iken Afrika'da daha düşük oranda (%13.5)görülmektedir.[6]Prevelans Kuzey Amerika'da %24 (%19-29), Asya toplumlarında %27.4 (%23-31) ve Avrupa'da %23.7 (%16-33) olarak bildirilmektedir **(Grafik 1)**.NAYK, erkeklerde daha sık görülmekte ve yaşla

birlikte prevalansı artmaktadır. Hispanik ırkta, Hispanik olmayan beyaz ve zenci ırka göre daha yüksek prevalansta görülmektedir.[7]

NAYK prevalansına ilişkin Türkiye'de yapılan çalışmalar sınırlıdır. Değertekinve arkadaşları tarafından 113.239 sağlıklı kişide yapılan ve henüz yayımlanmamış bir çalışmada NAYK prevalansı %48.3 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, NAYK prevalansı 50 yaşın üstünde (%65.6), erkeklerde (%64) ve BKİ 25 kg/m^2'nin üzerinde olanlarda (%63.5) daha yüksek olarak görülmüştür. Türkiye'deki en yüksek NAYK prevalansı İç Anadolu (%57.1) ve Doğu Anadolu Bölgesindedir (%55.7). Ayrıca Türkiye genelinde 2007 yılında %43.5 olan NAYK prevalansının, 2016 yılında %53.1'e yükseldiği bildirilmiştir (Değertekin,2018).

NAYK insidansı ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Asya toplumlarında 1000 kişi-yılda 52.3 iken, İsrail çalışmasında 1000 kişi-yılda 28 olarak görülmüştür.[6]



Şekil1. Bölgelere Göre Ayrılmış NAYKH Prevalansı[6]

Tanı için karaciğer biyopsisine ihtiyaç duyulması nedeniyle NASH sıklığına ilişkin veriler kısıtlıdır. Amerika'da NASH'in toplumdaki prevalansı

%1.5-6.45, Avrupa'da %3,Asya toplumlarında %2-3 arasında değişmektedir.[8]

Sonuç olarak, NAYK ülkemizde ve tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olup, önümüzdeki yıllarda prevalansı hızla artacaktır.

2.3. İLİŞKİLİ DURUMLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ

NAYK prevalansı, metabolik sendrom (MetS) ve komponentleri (santral obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon) ile paralellik göstermekte olup bu durumlar ile NAYK arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. NAYK ve Mets patogenezinde insülin direnci gibi birçok ortak yolak bulunmaktadır. MetS'in eşlik ettiği NAYK'larda ileri fibrozis, karaciğer ilişkili ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin, MetS'i olmayan NAYK hastalarından daha fazla olduğu bildirilmiştir[9]

Tip 2 DM, obezite, hipertansiyon (HT) ve dislipideminin NAYK ile sık birlikteliği gösterilmiştir.[6] NAYK hastalarının %43'ünde MetS, %51.4'ünde obezite, %23'ünde diyabet, %69'unda dislipidemi ve%39'unda HT tanısı bulunmaktadır. NASH hastalarında ise MetS %71, tip 2 DM %44, dispipidemi %72 ve HT %68 oranında görülmektedir.[6]NAYKH ile tip 2 DM ve obezite arasında iki yönlü bir ilişki bulunduğunu söylemek mümkündür. Obezlerde NAYK prevalansı %50-90 arasında değişmekte olup artan obezite derecesi ile sıklığı artmaktadır.[10]NAYK, tip 2 DM için bir risk faktörü, ayrıca tip 2 DM'in bir sonucudur. Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda NAYK sıklığının %29-87 (ortalama %59) arasında değiştiği ve NAYK'a bağlı karaciğer nedenli mortalitenin artmış olduğu görülmektedir.[2,11]

NAYK normal kilolu erişkinlerde de görülebilmektedir. Bu oran %5-7 arasında olup, daha genç yaşta ve kadınlarda daha sık olarak görülmektedir.[12]" Zayıf NAYK hastaları" olarak literatüre geçen bu hastalar çoğunlukla Asya toplumlarında görülmektedir. Bu hastalarda NAYK gelişiminde genetik faktörlerin (PNPLA-3 rs738409)rol oynadığı, serum adiponektin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.[13]Zayıf NAYK hastalarında, obez olanlarla benzer metabolik bozuklukların olduğu düşünülmektedir.[13]Bu hasta grubunda, obez NAYK hastalarına benzer

şekilde visseral yağlanmanın artmış olduğu ve bu hastaların tip 2 DM, HT, MetS ve santral obezite geliştirme risklerinin normal populasyona göre daha fazla olduğu görülmüştür.[8]

Günümüze kadar NAYK'ın kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Tip 2 DM, obezite, dislipidemi, HT her iki hastalık için ortak risk faktörleridir. Son yıllarda yayımlanan çalışmalar NAYK'ın KVH gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.[14,15]

NAYK'ın kronik böbrek hastalığının(KBH) gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğuna ilişkin çalışmalar mevcuttur.[16] Musso ve ark. tarafından 2014'te yayımlanan bir meta-analizde NAYK, KBH prevalansını ve insidansını arttırmaktadır.[17] NASH hastalarında KBH riskinin basit yağlanması olan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiş, bu durumun artmış pro-inflamatuar ve pro-fibrinolitik (TNF-α, PAI-1, feutin-A gibi) sitokinler ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.[17]2019'da yayımlanan bir çalışmada, NAYK'ın KBH riskini bağımsız olarak 1.6 kat arttırdığı görülmüştür.[18]

Bununla birlikte, NAYK'nın osteoporoz, psöriyazis, polikistik over sendromu (PCOS) ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[19–21]Ancak bu hastalıkların gelişiminde NAYK'ın bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair veriler yeterli değildir.

NAYK'ın kolon kanseri gibi karaciğer dışı maligniteler için bir risk faktörü olduğu ileri süren çalışmalar da mevcuttur.[22]

2.4. NON-İNVAZİV GÖRÜNTÜLEME[23]

Günümüzde NAYK hastalarında tanı koymada altın standart tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Ancak invaziv bir girişim olması, hasta uyumunun düşük olması, örneklem hataları, prosedür ilişkili morbidite ve düşük düzeyde de olsa mortalite olması bu tanı yönteminin dezavantajlarıdır.

Bu durum biyopsinin yerini alabilecek görüntüleme yöntemlerinin araştırılmasına neden olmuştur. Karaciğer ultrasonografi (USG), kolay ve ucuz bir yöntem olup, karaciğer yağlanmasında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak subjektif olması, erken dönem fibrozisi saptamada duyarlılılık (%53-65 arasında değişmektedir) ve özgüllüğünün (%77-81 arasında değişmektedir) düşük olması nedeniyle biyopsiye alternatif olabilecek bir tanı yöntemi değildir.

Fibroscan karaciğerin steatoz miktarını (CAP: controlled attenuation parameter) ve sertlik derecesini (TE: Transient Elastography) değerlendiren non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Kullanım kolaylığı, duyarlılık ve özgüllüğünün USG'den yüksek olması nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Karaciğerin yalnız kesitsel ölçümlerini yapıp tamamını değerlendirme imkânı tanımaması ve erken evre fibrozisi saptamadaki duyarlılığının düşük olması ise dezavantajlarıdır. Wong ve arkadaşları tarafından yapılan biyopsi kontrollü geniş çaplı bir çalışmada fibroscan ile ölçülen <7.9 kPa değerlerin F3 ve üzeri fibrozisi dışladığı gösterilmiştir (%91 duyarlılık ve %75 özgüllükle, negatif öngörü değeri %97).[24]

Manyetik rezonans (MR) hepatik steatozu saptamada günümüzde en değerli görüntüleme yöntemidir. Proton densitiy yağ fraksiyonu (PDYF) MR ve MR spektroskopi (MRS) ise dokulardaki yağ fraksiyonunu ölçen MR teknikleri olup özellikle hafif yağlanmada özgüllük (%100'e yakındır) ve duyarlılıkları (%94-96 arasında) diğer görüntüleme yöntemlerine göre yüksektir. MRS, hepatik steatozu değerlendirmede altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. MR Elastografi ise karaciğerdeki fibrozisi değerlendirmede altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. MR Elastografi ölçümleri ile elde edilen sertlik derecelerinin METAVIR fibrozis skorları ile ilişkisi tablo 2'de gösterilmiştir.[25] Çalışmamızda da MR Elastografi >2.9 değeri fibrozis varlığı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2. MR Elastografi Sertlik Derecesi ile Fibrozis Skoru

MR Elastografi Sertlik Derecesi (kPa)	Fibrozis Derecesi
< 2.5	Normal
2.5 – 2.9	Normal veya Kronik İnflamasyon
2.9 – 3.5	Evre 1-2
3.5 – 4.0	Evre 2-3
4.0 – 5.0	Evre 3-4
> 5.0	Evre 4

2.5. PATOGENEZ

NAYK, çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı kompleks bir hastalık olup, patogenezi günümüzde tamamen aydınlatılamamıştır. NAYK gelişimi için önceleri ilk vuru insülin direnci ve steatozis, ikinci vuru oksidatif stres olmak üzere kabul edilen "iki vuru hipotezi", günümüzde yerini "çoklu paralel vuru hipotezi"ne bırakmıştır. Buna göre NAYK; genetik varyasyonlar, insülin direnci, anormal lipit metabolizması, oksidatif ve/veya endoplazmik retikulum stresi, bozulmuş immün yanıt ve bağırsak mikrobiyatasındaki değişiklikler gibi pek çok faktör ile oluşmaktadır. NAYK'ın neden bazı hastalarda basit yağlanma ile sınırlı kaldığı, bazılarında ise NASH ve siroza ilerlediği ise tamamen aydınlatılamamıştır.

İnsülin direnci, NAYK hastalarında yüksek oranda mevcuttur. Obez olmayan ve normal glukoz toleransına sahip NASH hastalarında da artmış insülin direnci olduğu gösterilmiştir.[26] İnsülin direnci nedeniyle hepatik lipogenez ile adipoz dokudaki lipoliz artar ve oluşan serbest yağ asitleri (SYA) karaciğere taşınır. Yağ asitleri, hepatositlere girdikten sonra, enerji üretmek için mitokondri tarafından oksitlenir. Fazlası ise triaçilgliserollere (TG) esterleştirilir veya çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) partikülleri haline getirilerek karaciğerden uzaklaştırılır. Alım/atım dengesindeki bozulmalar sonucunda hepatosteatoz oluşur.[27] TG, SYA ve seramidlerin hepatositlerde birikimi serbest oksijen radikallerinin, proinflamatuar ve

profibrotik sitokinlerin sentez ve salınımında artışa, oksidatif stres, hepatik infamasyon ve fibrozise neden olmaktadır.

Bağırsak mikrobiyatasının da hepatotoksik oksidatif hasarda potansiyel rolü olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyatadaki değişikliklerin, intestinal permabilitede artış, bakteriyel translokasyon ve hepatik stellat hücre aktivasyonu ile hepatositlerde inflamasyon ve fibrozisi indüklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

NAYK gelişiminde çevresel ve genetik faktörler birlikte rol oynamaktadır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında, NAYKH gelişimine ve progresyonuna katkıda bulunan pek çok aday gen bulunmuştur.[28]Patatin benzeri fosfolipaz-3 (PNPLA-3) diğer adıyla Adiponutrin, TG metabolizmasında rol oynayan; lipid partiküllerinin morfolojisini ve içeriğini düzenleyen bir proteindir. Bu proteini kodlayan gendeki mutasyonlarla (I148M mutasyonu) serum TG düzeyi düşük olmasına rağmen artmış ateroskleroz ve NAYK, NASH ve HSK gelişim riski bildirilmiştir.[28] TM6SF2 (Transmembran 6 süper aile üyesi 2) ise, karaciğerden VLDL salınımını sağlayarak lipid metabolizmasında rol oynayan bir proteindir. Bu protein kodlayan gendeki E167K varyantı, VLDL'nin lipidizasyonunda bozulmaya neden olur. Bu durum hepatik steatoza neden olurken, ilginç bir şekilde düşük serum lipid düzeylerine ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskinde azalmaya neden olmaktadır.[28]

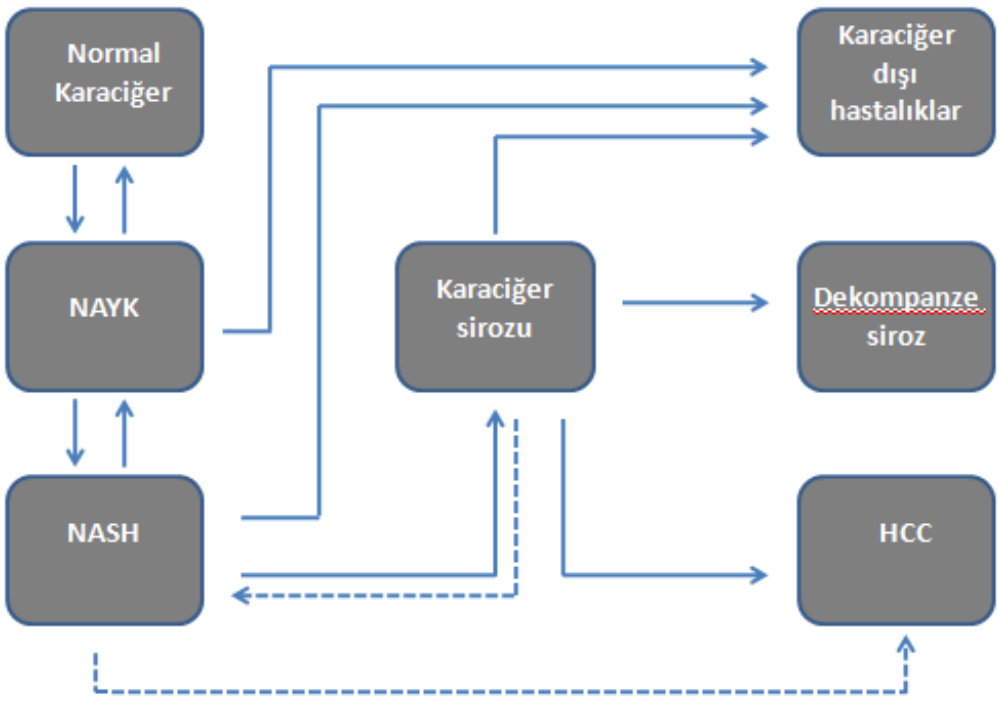
2.6. HASTALIK DOĞAL SEYRİ VE SONUÇLARI

NAYK'ın değişken bir seyir gösterdiği, bazı hastalarda ilerleme göstererek siroz ve HSK ilerlediği bazılarında ise durağan kaldığı hatta fibrozisin gerilediği görülmektedir **(Şekil 2)**. Bir çalışmada karaciğer biyopsi verilerine dayanılarak 103 hastanın ortalama 3.2 yıllık takibi sonucunda, hepatik fibrozis düzeyi hastaların %37'sinde ilerleme, %34'ünde gerileme ve %29'unda durağan bir seyir göstermiştir.[29]

Türkiye'de NAYK'ın doğal seyrine ilişkin çalışma bulunmamaktadır. İdilman ve arkadaşları tarafından yapılan, yayımlanmamış bir çalışmada, 53

hastanın ortalama 33 aylık bir izlemde ilk ve son biyopsileri karşılaştırılığında, hastaların %24.5'inde fibrozis progresyonu, %13.2'sinde regresyon görülmüş ve %62.3'ünde ise biyopsi bulgularının stabil olduğu izlenmiştir (İdilman, 2019).

Basit yağlanmanın siroz ve karaciğer yetmezliğine ilerlemesi nadiren görülürken, NASH hastalarında siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK görülme riski daha yüksektir. NAYK hastalarının %59'unda NASH gelişmekte olup NASH'lerin %10-15'i siroza ilerlemektedir. NAYK hastalarında siroz gelişimi olmadan da HSK gelişebilmektedir. Basit yağlanması olanlarda yıllık HSK insidansı 1000 kişi-yılda 0.44 iken, NASH'lerde bu oran 1000 kişi-yılda 5.3 olarak saptanmıştır.[6]



Şekil 2. NAYKH Doğal Seyri

Fibrozis gelişimi, uzun dönem mortalite, karaciğer sirozu ve HSK gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Günlük pratikte histopatolojik takipte zorluk nedeniyle günümüzde biyopsiyi içermeyen fibrozis skorlamaları geliştirilmiştir. Biyopsisi olmayan hastalarda fibrozis APRI Skoru

(AST/Platelet Oran Indexi), FIB-4 Index (Fibrozis-4 Index), NAYKH Fibrosis Skoru (NFS) gibi skorlama sistemleri ile ön görülmeye çalışılır.

FIB-4 skoru hastanın yaşı, platelet sayısı, AST ve ALT değerlerinin kullanıldığı bir skorlama istemidir. FIB-4 skorunun <1.30 olması ileri ileri evre fibrozisi (F3-4) büyük oranda dışlarken (%90 negatif öngörü değeri), skorun >2.67 olması ileri fibrozise işaret etmektedir.[30] NFS ise yaş, BKİ, hiperglisemi varlığı, platelet sayısı, serum albumin konsantrasyonu ve serum AST/ALT oranını kullanarak fibrozis skorlaması yapar. 13 çalışmanın meta-analizinde, NFS skorunun <-1.455 olması %90 duyarlılık ve %60 özgüllük ile ileri evre fibrozisi dışlarken, >0.675 olması(%67 duyarlılık ve %97 özgüllük ile) ileri evre fibrozise işaret etmektedir.[31] Bir diğer skorlama sistemi olan APRI ile eşik değer >0.7 olduğunda %77 duyarlılık ve %72 özgülükle fibrozis saptanabilmektedir.[32] Ancak tüm bu skorlama sistemleri fibrozis konusunda karaciğer biyopsisi kadar kesin bilgi vermemektedir.

NAYK karaciğer ilişkili mortalite artışının yanı sıra diğer sistemlerle ilişkili mortalite artışına neden olan bir multisistem hastalığıdır. NAYK hastalarında toplam mortalite 1000 kişi-yılda 15.4 ve karaciğer ilişkili mortalite 1000 kişi-yılda 0.77 olarak görülmüştür**.** NASH hastalarında ise tüm nedenli mortalite 1000 kişi-yılda 25.5 ve karaciğer ilişkili mortalite 1000 kişi-yılda 11.8 olarak saptanmıştır.[6] NAYK hastalarında en sık mortalite ve morbidite nedeni kardiyak ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olup bunu karaciğer ilişkili nedenler ve kanser izlemektedir.

2.7. NAYK'INKARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ

Yapılan çalışmalarda NAYK'ın KVH gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.[14,15] Bir meta-analiz çalışmasında 165.000 hastanın olduğu 34 çalışma incelenmiş ve NAYK'ın major kadiyovasküler olay prevalansını 1.8 kat ve insidansını 2.3 kat arttırdığı görülmüştür.[14] Bir başka meta-analizde ise NAYK hastalarında KVH sıklığının kontrollere göre 1.7 kat, kardiyovasküler nedenli mortalitenin ise 1.4 kat arttığı gösterilmiştir.[15] On altı çalışmanın meta-analizinde ise NAYK'ın fatal ve non-fatal KVH olay

gelişimini %64 arttırdığı; hastalık şiddeti arttıkça KVH gelişme oranının 3.2 kata kadar arttığı gösterilmiştir.[33] NAYK hastalarında KVH gelişme riskini arttıran bir diğer durum ise metabolik bozukluklardır. Bu nedenle günümüzde kılavuzlar NAYK hastalarında eşlik eden kardiyometabolik risk faktörlerinin taranarak önlenmesini/tedavi edilmesini önermektedir.[1,4]

NAYK ilişkili kardiyak komplikasyonları, koroner arter hastalığı (KAH), kardiyak hipertrofi ve disfonksiyon, kapak hastalıkları ve aritmiler olarak dört ana başlıkta toplamak mümkündür **(Şekil 3)**.

KAH gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri olan DM, hiperlipidemi, HT ve insülin direncinden bağımsız olarak NAYK hastalarında aterosklerotik kalp hastalığı sıklığının artmış olduğu kanıtlanmıştır**.**[34–36]Artmış aterosklerozu erken dönemde göstermede ve KVH riskini belirlemede güçlü prediktörler olduğundan, çalışmalar koroner arter kalsiyum skoru (CAC) ve endotelyal disfonksiyon üzerine kurulmuştur. NAYK hastalarında artmış CAC skorunun yanı sıra, endotel disfonksiyonun ve erken dönem aterosklerozun belirteçleri olan artmış karotid arter intima-media tabakası kalınlığı, koroner arterlerde bozulmuş vazodilatasyon ve artmış arteriyel sertlik saptanmıştır.[37]

NAYK hastalarında KVH risk artışı mevcuttur. KVH açısından yüksek riskli hastalara yapılan BT-anjiografilerde NAYK hastalarında yüksek riskli plaklar daha sık görülmüştür. Ayrıca akut koroner sendromu olan hastalar içinde NAYK tanısı olanlarda mortalite daha yüksek görülmüştür.[38] Koroner arter hastalığı tanısı için altın standart tanı yöntemi koroner anjiografi olup girişimsel bir yöntem olması nedeniyle tarama için uygun değildir. Koroner arter hastalığı gelişimi açısından riski belirlemede çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanları Framingham Risk Skoru ile ASCVD Risk Skoru olup günümüzde ASCVD skorlama sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. ASCVD risk skorlamasında göre yaş (minimum 40 olmalıdır), cinsiyet, dislipidemi, HT varlığı, sigara kullanımı ve diyabet göz önünde bulundurulmaktadır. Buna göre 10 yıllık KVH gelişme riski <%5 olanlar düşük risk, %5-7.5 arasındakiler sınırda risk, %7.5-20 olanlar orta risk ve >%20 olanlar yüksek riskli olarak kabul edilir. Ayrıca günümüzde 2019

ACC/AHA Kardiyovasküler Hastalıklardan Primer Korunma Kılavuzunda, risk analizlerini bireyselleştirmek amacıyla sınırda ve orta risk gruplarına CAC skoru bakılması önerilmektedir.[39]

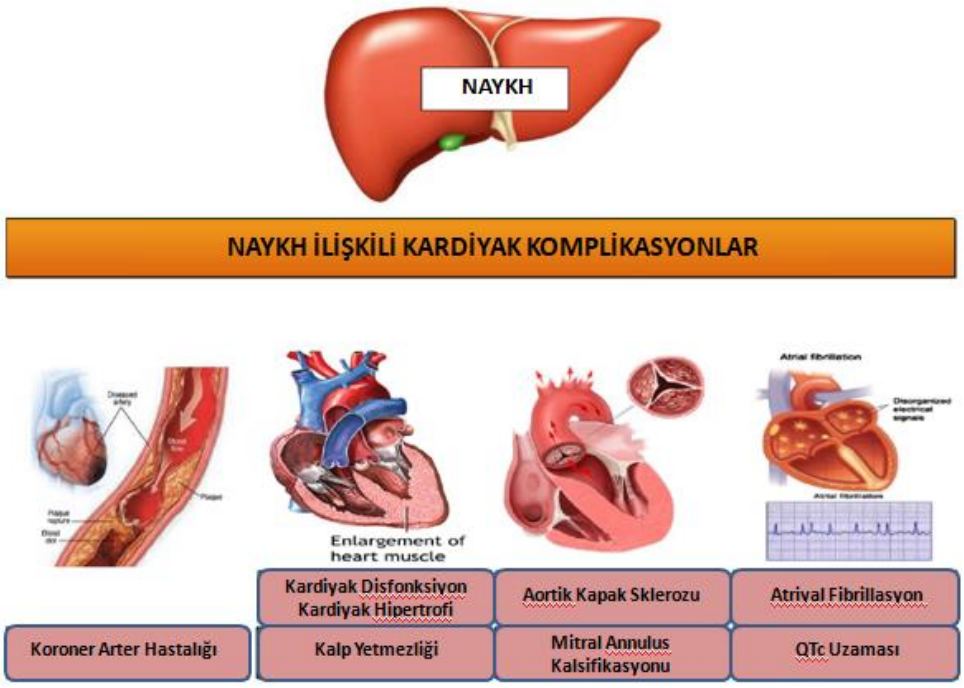
Koroner arter kalsifikasyonu, aterosklerozun patognomik bir bulgusu olup, aterosklerotik plak gelişiminin herhangi bir evresinde izlenebilir. Koroner arter kalsifikasyonu varlığı ateroskleroz varlığı anlamına gelir, artan kalsifikasyon düzeyleri total plak yükünün yüksek olduğunun ve yaygın hastalık varlığının bir göstergesidir, ancak tıkayıcı koroner arter hastalığı olduğu anlamına gelmez. Bununla birlikte, koroner arterlerde kalsiyum yokluğu (CAC skorunun 0 olması) ≥%50 darlığı dışlamada %98-100 gibi oldukça yüksek negatif öngörü değerine sahiptir.

Intravenöz kontrast madde kullanılmadan yapılan çekimlerde koroner kalsiyumu kantifiye etmek için en yaygın kullanılan skorlama sistemi Agatson skorlamasıdır. Agatson Skoruna göre asemptomatik bireylerdeki risk kategorizasyonu **Tablo 3**'te gösterilmiştir.[40] Benzer Agatson skorları yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak her hastada benzer ateroskleroz yükünü gösterir ancak prognostik değer değişkenlik gösterir. Örneğin 40 yaşındaki bir kadın hastada Agatson skorunun 100 olması ile 60 yaşındaki bir erkek hastada 100 olması aynı prognostik değeri taşımaz. Kesin skordan çok yaşa ve cinsiyete göre belirlenecek, toplumlara özgü persentiller prognozu öngörmede daha değerlidir. Günümüze kadar Türk toplumu için yapılmış bu şekilde bir çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmalarda NAYK hastalarında diğer kardiyometabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir. Miyokardiyal insülin direnci ve bozulmuş kardiyak enerji metabolizması zamanla subklinik kardiyak "remodeling"e, sol ventrikülde hipertrofiye ve diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır. NAYK hastalarında görülen vücut yüzey alanındaki artış da sol ventrikül (LV) dolum basıncı, kardiyak output ve volüm yükünde artışa neden olmaktadır.

Sol ventrikül fonksiyonlarının ve kardiyak “remodeling”in belirlenmesinde ilk tercih edilen tanı yöntemi Ekokardiyografi (EKO) dir. Doku Doppler ve Speckle Tracking EKO (STE) ile “otomatik fonksiyonel görüntüleme (AFI)” yöntemiyle cihaz tarafından objektif olarak ölçüm yapabilen strain EKO ise özellikle erken evre myokardiyal hastalıklar, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetmezliği (HFpEF) gibi yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle giden kalp hastalıklarının erken tanısında kullanılır. Kardiyak hipertrofi ve remodeling sürecinde longitudinal strainin (GPSL) azalmış ve sirkumferansiyel strainin (GPSC) korunmuş olması beklenir.

EKO’da kardiyak remodeling göstergesi olarak LV kitle indeksinde, LV rölatif duvar kalınlığında, sol atrium (LA) volümü ve LA volüm indeksinde artış beklenir. LV relaksasyonunda bozulma (velosite (é) düşüşü olması), azalmış LV geri dolum kuvvetleri, artmış LV diyastol sonu sertliği ve özellikle diyastol sonu hacim artışı olmadan diyastol sonu LV basınç artışı (E/é oranındaki artış) olması ise LV diyastolik disfonksiyonunun en önemli göstergeleridir. Bu parametreler dışında mitral E/A oranındaki azalma ve E deselerasyon zamanındaki uzama (DT) da LV diyastolik disfonksiyonu göstergeleridir.



Şekil 3. NAYKH İlişkili Kardiyak Komplikasyonlar[33]

Miyokardiyal performans indeksi (MPİ), izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRT) ve izovolumetrik kontraksiyon zamanı (İVCT) toplamının ejeksiyon zamanına (ET) oranı olarak tanımlanmış olup, LV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte yansıtan önemli bir parametredir. Normal değeri 0.39±0.05 olan MPİ'nin LV fonksiyonlarında bozulma olması durumunda artmış olması beklenir.[41,42]

VanWagner ve arkadaşları tarafından yapılan 2713 erişkin hastanın dahil edildiği çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla NAYK hastalarında EKO'da subklinik remodeling ve disfonksiyona işaret eden artmış LV dolum basıncı (E/é oranı), artmış LA hacmi ve daha kötü global longitudinal strain (AFI) olduğu saptanmıştır.[43] Mantovani ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise NAYK'ın diğer kardiyovasküler riskfaktörlerinden bağımsız olarak hafif-orta LV diyastolik disfonksiyonu riskini 3 kat arttırdığı görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca NAYK hastalarında LA boyutunun da kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğu izlenmiştir.[44] Yapılan diğer çalışmalarda ise hepatik inflamasyon ve fibrozis derecesi ile kardiyovasküler hasarın doğru orantılı olduğu gösterilmiştir ancak bu ilişkiyi açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.[33] NAYK hastalarında sağ ventrikül (RV) fonksiyonlarında da azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup NAS skorundaki artış ile RV disfonksiyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.[33]

Kardiyak morfoloji, myokardiyal yapı ile doku perfüzyonu ve fonksiyonu hakkında detaylı bilgi veren, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, non-invaziv bir görüntüleme tekniği olan Kardiyak MR'da "T1 haritalama" tekniği ile myokard dokusunun diffüz etkilendiği hastalıklarda erken dönemde tanı sağlanabilmektedir. T1 haritalamanın görüntüleri "Modified Look-Locker Imaging (MOLLI)" tekniği ile elde edilir. Nativ T1 değerinin ödem, fibrozis, enfarktüs, myokardit, amiloidoz, hipertrofik kardiyomyopati gibi patolojik durumlarda artması beklenmekte olup NAYK hastalarında da T1 değerlerinde artış görülmesi beklenir. [45]

NAYK hastalarında kalp kapak hastalıklarının sıklığı da artmıştır. NAYK'ın aort kapak sklerozu (AVS) ve mitral kapak sklerozu (MVS) riskini 2.5-3 kat arttırdığı ve bunların gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür.[46,33]

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

01.07.2017 ile 01.06.2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniği'ne ardışık olarak başvuran, kardiyak hastalık yönünden asemptomatik, klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak NAYK tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

1. 18 yaş ve üzeri NAYK tanısı alanlar
2. Kardiyak hastalık yönünden asemptomatik olanlar
3. Onay veren hastalar

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

1. Onay vermeyen hastalar
2. Diğer nedenlere bağlı kronik hepatit tanısı olan hastalar
3. Siroz tanısı olan hastalar
4. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlar

3.2. ÇALIŞMA PLANI VE DEĞERLENDİRME

Tüm hastalardan açlık plazma glukoz düzeyi, glikolize hemoblobin (HbA1c), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, albumin, international normalized ratio (INR), kreatinin, ürik asit, total kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), C-reaktif protein (CRP) ve tam kan Fakültemiz Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır.

Diğer nedenlere bağlı karaciğer hastalıklarının dışlanması için viral hepatit markerları(hepatit-A antikoru (anti-HAV IgM ve IgG), hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs), hepatit B kor antijenine

karşı antikorlar (anti-Hbc IgM ve IgG), hepatit C antikoru (anti-HCV), anti-sitomegalovirus antikoru, anti-herpes simpleks virus antikoru, anti-Epstein-Barr virus antikoru), anti-nükleer antikor (ANA), düz kas antijenlerine karşı antikor (ASMA), mitokondriyel antijenlere karşı antikor (AMA), liver-kidney mikrozomal antijenine karşı antikor (anti-LKM), karaciğer spesifik otoantikorlar, haptoglobulin, serulopazmin, alfa-1 anti-tripsin düzeyleri çalışılmıştır.

Tüm hastaların beden kitle indeksleri (BKİ), kilosu (kg) boyun (m) karesine bölünerek hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre BKI <18.5 kg/m^2 olanlar zayıf, 18.5-24.9 kg/m^2 olanlar normal kilolu, 25-29.9 kg/m^2 olanlar aşırı kilolu, >30kg/m^2 olanlar obez olarak sınıflandırılmıştır. Bilinen tanılı diyabeti olanlar ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2019 Kılavuzuna göre diyabet tanısı konulan hastalar kayıt altına alınmıştır. Kan basıncı ≥140/90 mmHg olan hastalar ile bilinen hipertansiyon tanısı olan hastalar hipertansiyon tanısı ile ve total kolesterolü ≥240 mg/dl olan veya statin tedavisi alan hastalar hiperlipidemi tanısı ile kayıt altına alınmıştır.

Hastaların boy (cm), kilo (kg), bel ve kalça (cm) ölçümü ile Tanita ölçümleri yapılmıştır. Hastalar en az 5 dakika dinlendikten sonra, uygun ölçülerde manşon kullanılarak otomatik manometri kan basıncı ölçümleri ile yapılmıştır.

Hepatosteatoz varlığı abdomen ultrasonografi ile gösterilmiş ve tüm hastalara Fibroscan ile CAP ve fibrozis değerlendirmesi yapılmıştır.

Tüm karaciğer biyopsi örnekleri Fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı'ndan elde edilmiş olup, klinik ve biyokimyasal verilere kör olan tek bir patolog tarafından değerlendirilmiştir. Numunelerin histolojik özellikleri Kleiner ve ark. tarafından oluşturulan skorlama sistemine göre değerlendirilmiştir.[47]

Hastaların karaciğer görüntülemesi 1.5 Tesla MR cihazında (Aera, Siemens, Erlangen, Germany) standart karaciğer MR protokolü ile yapılmıştır. Standart karaciğer MR protokolü (koronal T2A HASTE, transvers T2A BLADE, transvers T2A yağ baskılı BLADE, eko planar görüntüleme ve

b=50, 400 ve 800 s/mm^2 değerleri ile DAG ve T1 VIBE e-Dixon) sonrasında hepatik yağ ve demir kantifikasyonu 'Liver Lab' programı ile değerlendirilmiştir. LiverLab programında VIBE e-Dixon, VIBE q-Dixon (volumetric yağ fraksiyonu ve R2 haritalarının elde edilmesini sağlayan tek nefes tutumalı, 6 ekolu multi-eko Dixon) ve HİSTO (3 x 3 x 3 cm^3 voksel boyutu ile 15 sn nefes tutmalı tek voksel STEAM spektroskopi) olmak üzere 3 sekans mevcuttur. R2 değerleri yağ etkileri ve yağ yüzdesi T2 etkileri açısından software tarafından düzeltilmiştir.

PDYF ölçümleri, klinik bilgiden habersiz, abdomen MR görüntülemede deneyimli bir radyolog tarafından yağ fraksiyon parametrik haritalarından elde edilmiştir. Hepatik yağ fraksiyonu (PDYF) kantifikasyonu sağ hepatik lob orta düzeyine uyan 3 transvers kesite 200-300 mm^2 boyutlu olmak üzere her kesite 3 adet ovoid şekilli ROI koyularak hesaplanmıştır. ROI'ler ana vasküler yapılar, ana safra kanalları, karaciğer kenarları ve artefaktlar dahil olmayacak şekilde yerleştirilmiştir. Her hasta için, tüm ROI'lere ait PDYF değerleri kaydedilerek tüm değerlerin ortalaması yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

MR spektroskopi için sağ lob orta kesimine uyan kesitte ana vasküler yapılar, ana safra kanalları, varsa lezyon, artefakt ve karaciğer kenarları dışarıda kalacak şekilde 3x3x3 cm^3 boyutlu voksel yerleştirilmiştir. MR spektroskopi yağ yüzdesi cihaz tarafından otomatik olarak rapor şeklinde elde edilmiştir. Yağ fraksiyonu için >%5.6 hepatosteatoz olarak değerlendirilmiştir.

Karaciğer parankim sertlik değerleri (kPa), karaciğer yağlanma yüzdesi ve klinik bilgiden habersiz radyoloji uzmanı tarafından güvenilirlik haritasında ana vasküler yapılar, karaciğer kenarları ve varsa lezyon ve artefaktlar dışarıda kalacak şekilde 'free-hand' ROI yöntemi ile elde edilmiştir. Karaciğer sertlik değeri, tüm MRE kesitlerinden elde edilen sertlik değerlerinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

10 yıllık kardiyovasküler riski belirlemek için ≥40 yaş tüm hastaların ASCVD risk skorları "http://www.cvriskcalculator.com" kullanılarak

hesaplanmıştır. Skorlama sisteminin 40-75 yaş aralığındaki bireylerde geçerli olması nedeniyle <40 yaş olan 4 hastanın ASCVD skoru hesaplanamamıştır.

Koroner arter kalsiyum skorlaması için Radyoloji A.B.D bünyesinde intravenöz kontrast verilmeden koroner bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmış ve sonuçlar Agatson Skorlama Sistemi ile değerlendirilmiştir **(Tablo 3)**.

Tablo 3. Agatson Skoruna Göre Önerilen Risk Sınıflaması

CAC Skoru	Plak Yükü	KVH Riski	Tıkayıcı Hastalık Olasılığı
0	Tespit edilebilen plak yok	Çok düşük	Çok düşük, <%5
1-10	Minimal plak mevcut	Düşük	Düşük, <%10
11-100	Hafif plak yükü	Orta	Hafif düzeyde stenoz olabilir
101-400	Orta düzeyde plak yükü	Orta-yüksek	Tıkayıcı hastalık olası
>400	Yaygın aterosklerotik plak yükü	Yüksek	En azından bir adet anlamlı stenoz ihtimali yüksek (>%90)

CAC: koroner arter kalsifikasyon

Hastaların EKO değerlendirmeleri Fakültemiz Kardiyoloji ABD EKO laboratuarında Vivid E95, GE Healthcare System ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapılmıştır. Konvansiyonel ekokardiyografik inceleme ile otomatik fonksiyonel görüntüleme (AFI) ve strain analizi yapılmıştır.

EKO sırasında kalp boşluk boyutları, sağ ve sol ventrikül duvar hareketleri ile 2D ve 3D strain ölçümleri yapılmıştır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu göstergesi olarak E/e' ve E/Aoranları hesaplanmıştır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının göstergesi olarak 2D EKO ile AFI ölçümü ve 3D EKO ile longitudinal (GPSL), sirkumferansiyal (GPSC) ve radyal (GPRS) ölçümü yapılmıştır. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların bütünü ise myokardiyal performans indeksi (MPI) ile değerlendirilmiştir.

Sol ventrikül dolum basıncının bir göstergesi olan E/e' oranının normal değeri <8 olup, 8-14 arasındaki değerler indetermine ve >14 değerler

anormal diyastolik fonksiyon göstergesi olarak kabul edilmektedir.[48] Bir diğer parametre olan E/A oranının kılavuzlarda yer alan referans değeri 0.8-2 arasında olup azalması durumunda artmış dolum basıncından söz edilir.

Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği 2015 EKO kılavuzuna göre, ölçümlerde kullanılan cihazın marka/modeline göre değişmekle birlikte AFI değeri (-18) ile (-22) arasında ise (ortalama (-20)) normal kabul edilir ve ortalama değerin altına inildikçe sistolik disfonksiyon olma ihtimali artar.[49] Strain analizlerinde değerler negatif (-) olarak ifade edilir, mevcut sayının mutlak değeri göz önünde bulundurulur. Örneğin AFI (-20) değeri normal iken, (-14) değeri daha kötü strain değerine, yani sistolik disfonksiyona işaret eder.3D EKO ölçümleri ile elde edilen strain analizleri için yaygın kabul gören veya kılavuzlarda yer alan değerler bulunmamaktadır.

Fakültemiz Radyoloji A.B.D. bünyesinde hastaların kardiyak MRI görüntülemeleri Aera 1.5 Tesla Siemens Erlangen Germany cihazı ile yapılmıştır. MRI ölçümlerinde T1 haritalama (MOLLI (3 (3) 3 (3) 5) ve varyantı (MOLLI 5(3)3) ile T2 haritalama yapılmıştır. Sekans parametreleri MOLLI 5(3)3: TE/TR/flip-angle: 1.12 msec/279.8 msec /35°, voksel boyutu 1.4x1.4x10 mm, bSSFP; GRAPPA: 2; half scan (7/8 Fourier). MOLLI 3(3)3(3)5: TE/TR/flip-angle: 1.64 msec/418.64 msec/50°, voksel boyutu: 1.7x1.7x10mm, bSSFP; GRAPPA: 2; Half scan (6/8 Fourier) şeklindedir. Referans değerler olarak standart sekansta T1 ortalama 1009 ± 59 (± 2SD) ms, Siemens T1 sekansı 1006 ± 56 (± 2SD) ms olarak alınmıştır.

3.3.SONLANIM NOKTALARI VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın birincil sonlanım noktaları:

1. Hastaların demografik özelliklerin ortaya konulması,
2. KVH riskin değerlendirilmesi ve
3. Myokardiyal disfonksiyonun gösterilmesidir.

Basit yağlanması olanlar ve NASH hastalarında KVH risk, ve myokardiyal disfonksiyonun karşılaştırılması ise çalışmada ikincil sonlanımdır.

Bütün istatistiksel yöntemler, “SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 22.0 Chicago, IC, USA)” istatistiksel paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (minimum–maksimum) değerleri hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler için de frekans (%) olarak verilmiştir. Dağılımı normal olmayan sürekli değişkenlerin istatistiksel anlamlılığı Wilcoxon ve Mann-Whitney testleri ile değerlendirilmiştir. Nominal değişkenler Ki-kare kullanılarak hesaplanmıştır. $p<0.05$ olması istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya karaciğer biyopsisi ve fibroscan yapılan toplamda 61 NAYK hastası dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 53 yıl,%65.6'sı kadın ve %35.4'ü erkektir. Hastaların %42.6'sında DM, %36.1'inde HT, %21.3'ünde hiperlipidemi ve %76.9'unda obezite mevcuttur. Hiperlipidemisi olan hastaların %46'sı statin kullanmaktadır. DM olanların %9.8'i insülin ve %36.1'i metformin kullanmaktadır. Hastaların %14.8'inde sigara içme öyküsü mevcuttur (%4.9 hasta aktif içicidir). Hastaların ortalama sistolik kan basıncı 134.4±16.5 mmHg ve diyastolik kan basıncı 78.9±9 mmHg; bel çevresi 103.8±11 cm, kalça çevresi 111.4±10.5 cm'dir. Hastaların ortalama BKİ 30.7±4.4kg/m^2 ve vücut yağ oranı %33.5±8 olarak görülmüştür. Tüm hastaların ortanca ALT 41 IU/L (6-215)ve ortanca AST 31 IU/L (11-132), ortanca GGT 47 U/L (12-204), ortanca total bilirubin 0.69 mg/dl (0.34-10.9) ve ortanca INR 0.95 (0.77-1.18) bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru sırasındaki demografik özellikleri **Tablo 4.a**'da verilmiştir.

Altı hastanın karaciğer biyopsisinde <%5 yağlanma görülmüş ve NAS skoru hesaplanamamıştır. NAS skoru ≥5 olan 30 kişi (%49.2) NASH, <5 olan 25 kişi (%41) basit steatoz olarak gruplandırılmıştır. Hastaların ortanca yağlanma skoru 2 (min-maks: 0-3), ortanca balonlaşma skoru 1 (min-maks: 1-2), ortanca lobuler inflamasyon skoru 1 (min-maks: 0-3), ortanca portal inflamasyon skoru 0 (min-maks: 0-2) ve ortanca fibrozis skoru 1 (min-maks: 0-3) olarak görülmüştür. NASH hastalarında anlamlı olarak yüksek fibrozis varlığı görülmüştür (p:0.01) **(Tablo 4.b)**.

Basit steatoz ve NASH hasta grupları arasında DM,HT veya hiperlipidemi görülme sıklığı açısından fark saptanmamıştır. NASH hastalarının serum ALT ve AST değerleri daha yüksek olarak saptanmıştır (p=0.021).NASH hastalarının ortalama serum albumin konsantrasyonu basit yağlanması olan hastalarından anlamlı olarak yüksek iken (4.5 g/dl vs 4.2

g/dl, p:0.013), ortalama serum kreatinin düzeyi anlamlı olarak düşüktür (0.67 mg/dl vs 0.77 mg/dl, p:0.012).

Tablo 4.a. Demografik Özellikler

	Tüm hastalar (n:61)	**Basit yağlanma (n:25)**	**NASH (n:30)**	**P değeri**
Takip süresi, ay				0.919
Ortalama±SD	21.3±5.4	21.4±5.5	21.1±5.4	
Median	22	22	22.5	
Min-Max	8-32	8-32	10-27	
Yaş				0.205
Ortalama±SD	53.08±8.1	54.39±7.7	51.7±8.3	
Median	54	54	53.5	
Min-Max	33-67	37-67	33-64	
Yaş grupları				0.084
<50 yaş, n (%)	20 (32.8)	7 (22.6)	13 (43.3)	
≥50 yaş, n (%)	41 (67.2)	24 (77.4)	17 (56.7)	
Cinsiyet				0.474
Kadın,n (%)	40 (65.6)	19 (47.5)	21 (52.5)	
Erkek, n (%)	21 (31.4)	12 (57.1)	9 (42.9)	
Komorbiditeler				
Diyabet, n (%)	26 (42.6)	10 (32.3)	16 (53.3)	0.096
Hipertansiyon, n (%)	22 (36.1)	12 (38.7)	10 (33.3)	0.662
Hiperlipidemi, n (%)	13 (21.3)	8 (25.8)	5 (16.7)	0.384
Sigara öyküsü, n (%)	9 (14.8)	3 (9.7)	6 (20)	0.301
İnsülin kullanımı, n (%)	6 (9.8)	2 (6.5)	4 (13.3)	0.425
Metformin kullanımı, n (%)	22 (36.1)	8 (25.8)	14 (46.7)	0.090
Statin kullanımı, n (%)	6 (9.8)	3 (9.7)	3 (10)	1.000
Sistolik kan basıncı, mmHg				0.384
Ortalama±SD	134.4±16.5	132.6±18	136.3±14.7	
Median	131	128	133.5	
Min-Max	104-178	104-178	110-166	
Diyastolik kan basıncı, mmHg				0.351
Ortalama±SD	79.9±8.1	78.9±9	80.9±7	
Median	80	79	80	
Min-Max	63-104	63-104	68-92	
Bel çevresi, cm				0.901
Ortalama±SD	103.8±11	103.6±12.3	104±9.6	
Median	103	103	102.5	
Min-Max	82-129	82-129	86-118	

Kalça çevresi, cm				0.447
Ortalama±SD	111.4±10.5	112.4±12.1	110.4±8.8	
Median	112	113	110	
Min-Max	91-144	93-144	91-128	
Vücut kitle indeksi, kg/m^2				0.608
Ortalama±SD	30.7±4.4	31±4.8	30.4±4	
Median	30.4	30.8	30	
Min-Max	19.6-43.1	19.6-43.1	23.9-39.4	
Vücut yağ oranı (%)				0.889
Ortalama±SD	33.5±8	33.3±8.4	33.6±7.8	
Median	34.9	35.3	34.85	
Min-Max	15.3-49.6	15.3-49.6	16.6-45.1	
ALT, IU/L				**0.002**
Ortalama±SD	50.6±40	36.1±21.4	65.5±49.8	
Median	41	28	53.5	
Min-Max	6-215	6-89	12-215	
AST, IU/L				**0.021**
Ortalama±SD	38.6±24.8	31.4±17.1	46.1±29.3	
Median	31	26	35.5	
Min-Max	11-132	11-88	13-132	
GGT, IU/L				0.089
Ortalama±SD	57.3±38.5	48.3±30.5	66.5±44	
Median	47	40	53	
Min-Max	12-204	12-151	18-204	
Total bilirubin, mg/dl				0.801
Ortalama±SD	0.96±1.36	1±1.8	0.84±0.5	
Median	0.69	0.66	0.7	
Min-Max	0.34-10.9	0.4-10.9	0.34-2.67	
Albumin, g/dl				**0.013**
Ortalama±SD	4.3±0.4	4.2±0.5	4.5±0.3	
Median	4.4	4.3	4.5	
Min-Max	1.69-5.1	1.69-4.83	3.79-5.18	
INR				0.969
Ortalama±SD	0.95±0.07	0.95±0.08	0.95±0.07	
Median	0.95	0.95	0.95	
Min-Max	0.77-1.18	0.77-1.18	0.82-1.12	
Kreatinin, mg/dl				**0.012**
Ortalama±SD	0.72±0.1	0.77±0.16	0.67±0.14	
Median	0.7	0.77	0.64	
Min-Max	0.43-1.11	0.5-1.11	0.43-0.97	
Açlık kan glukozu, mg/dl				0.104
Ortalama±SD	106.7±24.9	112±29.4	101.7±18.7	
Median	98	101.5	95	
Min-Max	77-1496	780-196	77-147	

HbA1c, %				0.863
Ortalama±SD	6.4±1.4	6.4±1.4	6.5±1.4	
Median	6.2	6.2	6.2	
Min-Max	4.8-13.4	5.2-13.4	54.8-11.4	
Total kolesterol, mg/dl				0.617
Ortalama±SD	203.9±39.4	206.4±39.5	201.3±39.8	
Median	197	207	195	
Min-Max	130-315	130-315	130-278	
LDL, mg/dl				0.150
Ortalama±SD	127.3±34.7	133.65±37.6	120.7±30.7	
Median	125	133	121.5	
Min-Max	53-241	53-241	64-178	
TG, mg/dl				0.609
Ortalama±SD	167.6±92.1	148.1±46.4	187.9±120	
Median	149	141	153	
Min-Max	50-567	59-250	50-567	
HDL, mg/dl				0.734
Ortalama±SD	45.3±9.2	44.9±10.3	45.7±8.1	
Median	46	45	46.5	
Min-Max	27-66	27-66	32-64	
Ürik asit, mg/dl				0.140
Ortalama±SD	5.5±1.2	5.2±1.2	5.7±1.3	
Median	5.4	5.1	5.6	
Min-Max	2.6-8.6	2.6-7.3	3.5-8.6	
Ferritin, mg/L				0.931
Ortalama±SD	83.7±197.8	90.1±120	77±169.1	
Median	57.7	51.3	59	
Min-Max	5.9-588	7.4-588	5.9-260	
CRP, mg/L				0.636
Ortalama±SD	4.9±4.4	5.3±5.4	4.4±3.2	
Median	3.7	3.7	3.5	
Min-Max	0.5-25.7	0.9-25.7	0.5-11.2	
Homosistein, µmol/L				0.537
Ortalama±SD	8.9±3.7	9.3±3.8	8.5±3.7	
Median	7.9	8.2	7.6	
Min-Max	3.4-16.8	3.9-16.5	3.4-16.8	
Hemoglobin, g/dl				0.451
Ortalama±SD	14±1.2	14.2±1.2	13.9±1.2	
Median	14.1	14.1	14.3	
Min-Max	10.9-16.6	11.7-16.6	10.9-16	
Platelet, $x10^9$ / dl				0.538
Ortalama±SD	271±82	277.6±76.5	264±89	
Median	260	256	264	
Min-Max	111-522	111-418	133-522	

Çalışmaya alınan hastaların fibrozis durumları FIB-4 skoru ve APRI indeksi ile değerlendirilmiştir **(Tablo 4.b)**. FIB-4 skoru <1.30 olan 46 (%78) hastada ve APRI indeksi <0.7 olan 54 (%88.5) hastada ileri evre fibrozis dışlanmıştır. Basit yağlanması olanlar ile NASH hastalarının ortalama FIB-4 skorları arasında fark görülmezken, NASH hastalarının ortalama APRI indeksinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (0.26 vs 0.41, p=0.007).

Tüm hastaların fibroscan ile ortalama sertlik derecesi 7.6±5.3 kPa ve NASH'lerde bu değerin basit steatozlu hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (8.5 kPa vs 6.7 kPa, p=0.024).

Karaciğer MR'ında 43 hastanın 3 tanesinde yağlanma saptanmamıştır. 40 hastanın ortalama PDYF değeri 12.4±7.7'dir **(Tablo 4.b)**. NASH hastalarında ölçülen yağ fraksiyonu, basit yağlanması olan hastalardan anlamlı olarak yüksektir (9.8 vs 14.8, p:0.011).MR Elastografi ölçümleri görüntü yetersizliği nedeniyle 2 hastada elde edilememiş olup diğer hastaların ortalama sertlik derecesi 2.5±0.65 kPa'dır. Basit yağlanması olanlar ile NASH hasta grupları arasında anlamlı farklılık yoktur (2.48 vs 2.69, p:0.356).MR Elastografi ölçümü yapılan 41 hastanın %70.7'sinde (29 kişi) fibrozis mevcuttur (>2.9 kPa).

Tablo 4.b. Steatoz ve Fibrozisin Değerlendirilmesi

	Tüm hastalar (n:61)	**Basit yağlanma (n:25)**	**NASH (n:30)**	**P değeri**
Biyopsi Fibrozis, sayı (%)				**0.01**
F0	23 (41.8)	16 (61.5)	7 (24.1)	
F1	18 (32.7)	7 (26.9)	11 (37.9)	
F2	7 (12.7)	3 (11.5)	4 (13.8)	
F3	7 (12.7)	0 (0)	7 (24.1)	
F4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
FIB-4 skoru grupları, n (%)				0.430
<1,30	46 (78)	24 (80)	22 (75.9)	
1,30-2,67	10 (16.9)	5 (16.7)	5 (17.2)	
>2,67	3 (5.1)	1 (3.3)	2 (6.9)	
APRI indexi				**0.007**
Ortalama±SD	0.33±0.3	0.26±0.28	0.41±0.31	
Median	0.23	0.18	0.32	
Min-Max	0.05-1.59	0.06-1.59	0.05-1.31	
Fibroscan sertlik derecesi, kPa				**0.024**
Ortalama±SD	7.6±5.3	6.7±4.6	8.5±5.9	
Median	6	5.3	7.6	
Min-Max	3.5-34.7	3.5-26.3	4-34.7	
MR Elastografi				
PDYF (n:43)				0.011
Ortalama±SD	12.4±7.7	9.8±7.8	14.8±7	
Median	11	6.8	12	
Min-Max	1.5-29	1.5-29	5.6-28	
Sertlik Derecesi, kPa (n:41)				0.356
Ortalama±SD	2.5 ± 0.65	2.48± 0.48	2.69 ± 0.79	
Median	2.40	2.37	2.55	
Min-Max	1.40 – 4.74	1.70 – 3.64	1.40 – 4.74	

4.2. NAYKH VE ATEROSKLEROTİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ

Hastaların 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskleri ASCVD skorlama sistemi ile hesaplanmış olup ASCVD skoruna göre hastalar risk gruplarına ayrılmıştır **(Tablo 4.c)**. Çalışmaya dahil edilen kardiyak yönden asemptomatik olan hastaların, %44'ününASCVD skoruna göre düşük riskli, %15'inin sınırda riskli ve %34'ünün ise (n=21) orta ve yüksek riskli olduğu görülmüştür. NASH varlığının, ASCVD skorunu istatistiksel olarak anlamlı olarak olumsuz yönde etkilemediği görülmüştür.

Koroner arter kalsiyum skorlaması yapılan 53 hastanın %71.7'sinde (38 hasta) klinik olarak anlamlı plak tespit edilmemiştir (Agatson skoru 0-10). 15 hastanın (%28.3) ise klinik olarak anlamlı plak yükü (Agatson skoru >10) olduğu görülmüştür. Klinik olarak anlamlı kabul edilebilecek plak yükü olan hastaların %66.7'sinde basit yağlanma ve %33.3'ünde NASH vardır. Ancak basit yağlanması olanlarla NASH hastaları arasında koroner arter kalsifikasyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.150). ASCVD skoru orta ve yüksek olan 21 hastanın 19 tanesine koroner BT yapılabilmiş ve 12 hastada (%57.1) anlamlı plak varlığı, 4 hastada (%19) ise yaygın aterosklerotik plak yükü (CAC >400) tespit edilmiştir.

Tablo 4.c. Hastaların Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesi

	Tüm Hastalar (n: 61)	**Basit yağlanma (n: 25)**	**NASH (n: 30)**	**P değeri**
ASCVD skoru				0.977
Düşük risk (<%5 risk), n (%)	27 (44.3)	15 (50)	12 (44.4)	
Sınırda risk (%5-7.5 risk), n (%)	9 (14.8)	4 (13.3)	5 (18.5)	
Orta risk (%7.5-20 risk), n (%)	18 (29.5)	8 (26.7)	10 (37)	
Yüksek risk (>%20 risk), n (%)	3 (4.9)	3 (10)	0 (0)	
Agatson Skoru (n:53), kişi (%)				0.150
0-10	38 (71.7)	17 (63)	21 (80.8)	
11-100	6 (11.3)	6 (22.2)	0 (0)	
101-400	5 (9.4)	1 (3.7)	4 (15.4)	
>400	4 (7.5)	3 (11.1)	1 (3.8)	

4.3. NAYKH VE KARDİYAK FONKSİYONLAR

Çalışmaya dahil edilen 52 hastanın (%85) EKO'su mevcuttur. Hastaların EKO verileri **Tablo 4.d'**de gösterilmiştir.

Tüm hastaların ventriküler boyut ve hacimleri normal sınırlarda saptanmıştır.[49]

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların diyastolik fonksiyonları E/e' ve E/A oranı ile değerlendirilmiştir. Ortalama E/e' değeri 8.07±2 olup hastaların %46.9'u indetermine ve %53.1'i normal E/e' değerine sahiptir. Hiçbir hastada E/e' değeri >14 saptanmamıştır. NASH varlığı, sol ventrikül dolum basıncını arttırmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (7.6 vs 8.5, p:0.125). Çalışmaya dahil edilen hastaların E/A ortalaması 0.92 ± 0.26 olup normal sınırlardadır.

ASCVD skoru ile orta ve yüksek riskli olan 21 hastanın 17'sinin EKO ölçümleri mevcut olup, 9 tanesinde (%42.9) diyastolik disfonksiyon saptanmıştır (E/e' >8). Orta-yüksek KVH riski olan ve BT ile anlamlı plak yükü saptanan 12 hastanın 10 tanesinin EKO'su olup3 hastada (%30) disfonksiyon saptanmıştır (E/e' >8).

Hastaların ortalama AFI değeri (-16.7)±3 olarak hesaplanmış olup basit yağlanması olanlarla NASH hastaları arasında anlamlı fark yoktur (p:0.113). İki hastanın AFI ölçümleri görüntü yetersizliği nedeniyle alınamamıştır.

Tüm hastaların ortalama global longitudinal strain (GPLS) (-14.4)±3.4 ve sirkumferansiyal strain (GPSC) (-14)±3'tür. Üç boyutlu strain analizlerinde NASH varlığının, sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sol ventrikül myokardiyal performans indeksi (PW Lateral MPI) ortalaması 0.47±0.15 olarak görülmüştür. Alt grup analizlerinde MPI açısından anlamlı fark yoktur.

Sol ventriküldeki fibrozisi erken dönemde saptamak amacıyla yapılan kardiyak MR görüntüleme ile hastaların Siemens T1 sekans ölçümleri

değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 61 hastanın 43 tanesine (%70) kardiyak MR yapılmıştır. Rutin T1 ortalama değeri 1016.8±27 ve Siemens T1 ortalama değeri 1000±31 olarak görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen NASH hastalarında rutin T1 ve Siemens T1 değerleri basit steatozu olanlara göre daha yüksek bulunmuştur ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (Rutin T1 için p:0.830 ve Siemens T1 için p:0.530).

Tablo 4.d. Hastaların Ekokardiyografive Kardiyak MR Analizleri

	Tüm hastalar (n:61)	**Basit yağlanma (n: 25)**	**NASH (n: 30)**	**P değeri**
EKO Bulguları (n:52)				
Aort çapı, mm				0.188
Ortalama ± SD	31.4 ± 3.7	32.5±3.5	31.1 ± 3.7	
Median	32	33	32	
Min-Max	24 - 39	26-39	24-37	
LA çapı, mm				0.797
Ortalama ± SD	38.5 ± 4.5	39.2 ± 4.5	38.8 ± 4.4	
Median	38.5	40	39	
Min-Max	31 - 50	31-50	32-45	
LV diyastol sonu çapı, mm				0.150
Ortalama ± SD	48.5 ± 3.8	49.5 ± 2.9	48 ± 4.1	
Median	48.5	49	48	
Min-Max	41 - 57	45-56	41-57	
LV sistol sonu çapı, mm				0.555
Ortalama ± SD	29.3 ± 4	29.6 ± 3.8	28.96 ± 4.1	
Median	29	31	28	
Min-Max	22 - 39	22-35	22-39	
IVS kalınlığı, mm				0.073
Ortalama ± SD	9.9 ± 1.1	9.6 ± 1.1	10.2 ± 1.1	
Median	10	10	10	
Min-Max	8 – 12	8-12	8-12	
Arka duvar kalınlığı, mm				0.367
Ortalama ± SD	9.5 ± 0.9	9.4 ± 0.8	9.7 ± 0.9	
Median	9.5	9	10	
Min-Max	8 – 12	8-11	8-12	
TAPSE, mm				0.770
Ortalama ± SD	24.75 ± 4	24.8 ± 4.5	24.6 ± 3.4	
Median	24	25	24	
Min-Max	16 – 34	16 - 34	20 - 33	
Mitral PWE, cm/s				0.337
Ortalama ± SD	71 ± 16	68 ± 13	73 ± 19	
Median	69	65	71	
Min-Max	42 – 133	44 – 102	42 – 133	

Mitral PWA, cm/s				**0.002**
Ortalama ± SD	79 ± 17	72 ± 13	87 ± 17	
Median	79	74	89	
Min-Max	40 – 113	40 – 95	40 – 113	
PW Mitral E/A oranı				0.141
Ortalama ± SD	0.92 ± 0.26	0.98 ± 0.29	0.86 ± 0.22	
Median	0.83	0.83	0.83	
Min-Max	0.55-1.68	0.63-1.68	0.55-1.38	
Mitral PW DES, ms				0.697
Ortalama ± SD	228 ±34	226 ± 33.6	230 ± 36.2	
Median	222.5	216.5	236.5	
Min-Max	156 - 300	176 – 287	156 - 300	
PW RV V, cm/s				0.856
Ortalama ± SD	13.17 ± 4	13.04 ± 4	13.24 ± 3.4	
Median	13	13	13	
Min-Max	6 – 24	6-20	8-18	
PW RV S, cm/s				0.344
Ortalama ± SD	13.2 ± 2.7	12.95 ± 3	13.72 ± 2.5	
Median	13	13	13	
Min-Max	6 – 19	6-17	10-19	
PW RV e', cm/s				0.840
Ortalama ± SD	11.28 ± 2.9	11.21 ± 3.17	11.4 ± 3	
Median	11	11	11	
Min-Max	5 – 18	5-17	7-18	
PW RV a', cm/s				0.445
Ortalama ± SD	15.8 ± 4.3	16.17 ± 3.9	15.2 ± 4.7	
Median	16	16	16	
Min-Max	6 – 27	6-27	7-24	
PW RV MPI				0.342
Ortalama ± SD	0.44 ± 0.16	0.46 ± 0.17	0.42 ± 0.14	
Median	0.43	0.47	0.41	
Min-Max	0.14 – 0.85	0.14 – 0.85	0.16 – 0.70	
PW IVS S, cm/s				0.497
Ortalama ± SD	7.4 ± 1.4	7.30 ± 1.7	7.60 ± 1.2	
Median	8	7	8	
Min-Max	5 – 13	5-13	5-9	
PW IVS e', cm/s				0.535
Ortalama± SD	8.2 ± 2.1	8.39 ± 2.2	8.0 ± 2.1	
Median	8	8	8	
Min-Max	5 – 13	5-13	5-13	
PW IVS a', cm/s				0.510
Ortalama ± SD	11.2 ± 4.5	11.78 ± 6.3	10.88 ± 2.3	
Median	10.5	10	11	
Min-Max	7 – 40	8-40	7-17	
PW Lateral S, cm/s				0.886
Ortalama ± SD	8.2 ± 2.6	8.43 ± 2.99	8.32 ± 2.4	
Median	8	9	8	
Min-Max	5 – 14	6-15	5-14	
PW Lateral e', cm/s				0.623
Ortalama ± SD	9.9 ± 2.7	9.78 ± 2.3	10.1 ± 2.8	
Median	9.5	9	10	
Min-Max	5 – 17	6-15	5-15	

PW Lateral a', cm/s				0.952
Ortalama ± SD	10.6 ± 3.3	10.73 ± 3.2	10.68 ± 3.5	
Median	10.5	10	11	
Min-Max	5 – 22	6-20	5-22	
PW Lateral MPI				0.879
Ortalama ± SD	0.47 ± 0.15	0.47 ± 0.15	0.47 ± 0.15	
Median	0.47	0.48	0.47	
Min-Max	0.17 – 0.79	0.17 – 0.74	0.20 – 0.79	
AFI (2D), %				0.190
Ortalama ± SD	(-16.74) ± 2.9	(-17.3) ± 2.8	(-16.2) ± 3	
Median	(-17)	(-18)	(-16.2)	
Min-Max	(-11.9)-(-24.2)	(-12.3)-(-22.1)	(-11.9)-(-24.2)	
E/e'				0.125
Ortalama ± SD	8.07 ± 2	7.6 ± 1.2	8.5 ± 2.5	
Median	7.8	7.6	8.1	
Min-Max	3.65 – 13.3	4.84-10.12	3.65-13.3	
Diyastol sonu hacim, mL				0.840
Ortalama ± SD	95.7 ± 19.9	95.10 ± 21.4	96.4 ± 19.6	
Median	91	93	91	
Min-Max	58-147	58-147	70-145	
Sistol sonu hacim, mL				0.850
Ortalama ± SD	41.8 ± 11.6	42.10 ± 13.4	41.38 ± 10.5	
Median	40	41	37	
Min-Max	23 – 72	23-72	51-64	
Ejeksiyon fraksiyonu, %				0.833
Ortalama ± SD	56.83 ± 5.76	56.8 ± 7	57.23 ± 4.1	
Median	56	55	56.8	
Min-Max	47-74	47 – 74	48 – 64	
Atım volümü, mL				0.524
Ortalama ± SD	54 ± 10.5	53.1 ± 10.6	55.2 ± 10.7	
Median	52.5	52	54	
Min-Max	35 – 81	35-76	38-81	
Kardiyak output, L/dk				**0.022**
Ortalama ± SD	3.8 ± 0.84	3.5 ± 0.61	4.1 ± 0.8	
Median	3.8	3.6	4.3	
Min-Max	2.3 – 5.8	2.3-4.8	2.6-5.6	
End-diyastolik kütle, g				0.835
Ortalama ± SD	111.3 ± 10.1	109.17 ± 10.3	113.4 ± 9.9	
Median	112	109	114	
Min-Max	91 – 130	91-126	91-130	
End-sistolik kütle, g				0.739
Ortalama± SD	111.38 ± 9.9	109.84 ± 10.7	112.8 ± 9.39	
Median	111.5	109	114	
Min-Max	92-130	92-130	93-128	
GPSL, %				0.189
Ortalama± SD	(-14.4) ± 3.4	(-13.5) ± 4.08	(-15.1) ± 2.7	
Median	(-14.25)	(-12.5)	(-16)	
Min-Max	(-8)-(-21)	(-8)-(-12)	(-11)-(-19)	
GPSC, %				0.402
Ortalama± SD	(-14.0) ± 3.0	(-13.5) ± 3.0	(-14.4) ± 2.9	
Median	(-14)	(-13)	(-14.0)	
Min-Max	(-8)-(-20)	(-8)-(-19)	(-10)-(-20)	

GPSR, %				0.301
Ortalama± SD	38.7 ± 9.2	36.9 ± 10.1	40.2 ± 8.5	
Median	40.5	39.5	41	
Min-Max	16 – 56	16 – 54	24 – 56	
Area strain, %				0.351
Ortalama± SD	(-24.5) ±5.11	(-23.6) ± 5.7	(-25.2) ± 4.5	
Median	(-26)	(-25.5)	(-26)	
Min-Max	(-10)-(-33)	(-10)-(-33)	(-16)-(-33)	
Rotasyon, %				0.956
Ortalama± SD	3.3 ± 4.1	3.3 ± 4.6	3.3 ± 3.9	
Median	2.75	2.7	3.9	
Min-Max	(-3) – 15.7	(-3) – 15.7	(-2) – 12.3	
Torsiyon, %				0.365
Ortalama± SD	0.95 ± 1	1.3 ± 0.75	0.81 ± 0.66	
Median	0.7	1.3	0.65	
Min-Max	(-0.5)- 5	(-0.5) - 5	(-0.2) – 2.1	
Kardiyak MR (n:43)				
Rutin T1, ms				0.830
Ortalama ± SD	1016 ± 27.8	1013.2 ± 20.6	1019 ± 32.8	
Median	1009	1012	1006.2	
Min-Max	976 – 1084	981 – 1050	976 – 1084	
Siemens T1, ms				0.530
Ortalama ± SD	1000.8±31.4	997.4 ± 28.4	1003.7 ± 34	
Median	1003	1001.7	1004	
Min-Max	928.6 - 1077	928 - 1042	936.8 - 1077	

AFI: otomatik fonksiyonel görüntüleme, DES: deselerasyon zamanı, GPSC: Global sirkumferansiyal strain, GPSL: Global longitudinal strain, GPSR: Global radyal strain, IVS: interventriküler septum, LA: sol atriyum, LV: sol ventrikül, MPI: miyokard performans indeksi, PW: pulse wave, RV: sağ ventrikül

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan NAYK hastalarında ateroskleroz gelişimi ve subklinik miyokardiyal disfonksiyonun erken dönemde saptanması amacıyla ülkemizde yapılan ilk çalışmalardandır. Ayrıca, histolojik olarak kanıtlanmış NASH varlığının kardiyometabolik risk faktörleri, biyokimyasal ölçümler, kardiyak fonksiyonlar ve ateroskleroz varlığı üzerine etkilerini birlikte değerlendiren öncü çalışmalardandır. Çalışmaya alınan hastalarda kadın cinsiyeti ağırlıkta olup, hastaların %76'sı obez ve %42'si diyabetik ve %36'sı hipertansiftir. Bu birliktelik NASH hastalarında istatistiksel olarak farklı değildir. Bu oranlar daha önce yapılan çalışmalar[6] ile uyumluluk göstermektedir. Elde edilen bu sonuçlara göre NAYK hastalığının obezite, DM, HT gibi diğer metabolik bozukluklar ile sık birlikteliği bulunduğu söylenebilir.

Çalışmaya alınan hastalarının fibroscan ile ölçülen ortalama karaciğer sertlik derecesi 7.6 kPa'dır. Wong ve arkadaşları tarafından yapılan ve geniş çaplı kabul gören çalışmada fibroscan ile <7.9 kPa değerlerde ileri derecede fibrozis (≥F3 fibrozis) dışlanmaktadır (Negatif prediktif değer %97).[24]Çalışmamızdafibroscan sertlik derecesi <7.9 kPa olarak görülmüş olan 42 hastanın karaciğer biyopsisinde%78'inde ileri evre fibrozis dışlanmıştır. Kırkiki hastanın33'ünde F0-F2 fibrozis, 3'ünde F3 fibrozis saptanmıştır. Hiçbir hastada F4 fibrozis saptanmamıştır. Fibroscan ölçümü ile sertlik derecesi ≥7.9 kPa olan 19 hastanın biyopsisinde 4 hastada (%21.1)ileri evre fibrozis ve 15 hastada ise (%78.9) <F3 fibrozis vardır. Bizim çalışmamızda fibroscan ile kabul edilen <7.9 sınır değerinde ileri evre fibrozis %78 olasılıkla dışlanmaktadır. Negatif prediktif değerin düşük olması hasta sayısının referans çalışmaya göre çok daha az olması ile açıklanabilir. Alt grup analizlerinde fibroscan sertlik derecesinin, NASH hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (6.7 ± 4.6 vs 8.5 ± 5.9, p:0.024). Ayrıca ileri derece fibrozisi öngörmek amacıyla oluşturulan APRI indeksinin, çalışmaya dahil edilen NASH hastalarında basit yağlanması olanlara göre

anlamlı olarak yüksek olduğu da görülmüştür. MR Elastografi ile NASH hastalarında karaciğer sertlik derecesi bir miktar daha yüksektir.

Hastaların ortanca ASCVD risk skoru %5.3 saptanmıştır. Hastaların %34.4'ünün (21 kişi)kardiyak yönden asemptomatik olmasına rağmenorta ve yüksek risk grubunda olup, içlerinden 12 tanesinde klinik olarak anlamlı plak varlığı ve 9 tanesinde anormal diyastolik fonksiyon varlığı mevcuttur. Basit steatoz ve NASH hasta gruplarında ASCVD skorlaması bakımından anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Hastaların 10 yıllık kardiyovasküler risk ortalamasının düşük olması, çalışmaya dahil edilen hastaların kardiyovasküler hastalık yönünden asemptomatik ve %32.8'inin <50 yaş olması ile açıklanabilir.

Kardiyovasküler açıdan asemptomatik olmalarına rağmen hastaların %28'inde klinik olarak anlamlı koroner arter kalsifikasyonu saptanmıştır. KAH açısından asemptomatik 1979 NAYK hastasında koroner BT-anjiografi ile aterosklerotik plak varlığının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %41'inde klinik olarak anlamlı plak (CAC skoru >10) varlığı tespit edilmiştir.Kontrast madde kullanılarak koroner plakların gösterildiği bu çalışmada NAYK varlığının, toplam ve non-kalsifiye plak yükünü sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür.[50]Koroner arter BT sırasında kontrast madde verilmemesi nedeniyle çalışmamızda plak özellikleri maalesef değerlendirilememiştir.

Akut myokard infarktüsü (AMI) sıklıkla tıkayıcı olmayan hassas (vulnerable) bir plakta gelişen rüptür sonucu oluşan ani oklüzyon ile meydana gelmektedir. Kontrastsız BT ile yapılan koroner arter kalsiyum skorlaması koroner arterlerdeki toplam plak yükü ve darlığı saptamaktadır. Bu çalışmada ASCVD skorlaması ile yüksek kardiyovasküler risk grubuna dahil olan 3 kişinin 2'sinde klinik anlamlı plak yükü saptanmıştır. Total plak yükü ne kadar fazla olursa hem stabil hem de unstabil plak bulunma olasılığı o derecede artacaktır. Asemptomatik bir hastada koroner arter hastalığı gelişiminde belirleyici olan stenoz düzeyi değil, total aterosklerotik plak yükü ve

yaygınlığıdır ve koroner arter kalsifikasyonu, subklinik aterosklerozun direkt bir göstergesidir.

Bilinen kardiyak veya KVH olmayan ve asemptomatik olan hastaların EKO ölçümlerinde %47'sinde erken diyastolik disfonksiyon göstergesi olarak artmış LV dolum basıncı (E/e' değeri >8) saptanmıştır. NASH hastalarında E/e' değeri bir miktar daha yüksektir (7.6 vs 8.5, p:0.125). Strain analizlerinde sistolik disfonksiyona işaret eden bulgular elde edilmiştir. Çalışmamızda hastaların ortalama AFI değeri (-16.7) ± 3 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, kılavuzda belirtilen ortalama referans değerden düşüktür. VanWagner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 271 NAYK hastasının ortalama E/e' ve E/A oranları ile karşılaştırıldığında çalışmamızdaki NAYK hastalarının daha kötü diyastolik fonksiyonları olduğu (E/e' oranı: 8.07±2 vs 7.7±2.6 ve E/A oranı: 0.92±0.26 vs 1.2±0.3), sistolik fonksiyonların ise görece daha iyi olduğu (AFI: (-16.74) ± 2.9 vs (-14.2) ± 2.4) görülmüştür.[43] Sağlıklı kontrol grubunun kullanıldığı çalışmada, NAYK hastalarında sistolik ve diyastolik fonksiyonların anlamlı olarak bozulduğu görülmüştür. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmadığından bu karşılaştırma yapılamamıştır. Kardiyak açıdan asemptomatik olan NAYK hastalarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, çalışmamızdaki hastalardan daha yüksek E/e' oranı (10.3±3.0) ve benzer E/A oranı (0.90±0.33) ile diyastolik disfonksiyon varlığı gösterilmiştir. [51] Her iki çalışmada da NAYK ve eşlik eden fibrozis varlığı non-invaziv olarak saptanmış, karaciğer biyopsisi ile basit steatoz veNASH ayırt edilmemiştir.

MR T1 sekanslamanın kılavuzlarda yer edinmiş normal sınır değerleri yoktur. Bilinen kardiyak patolojisi veya NAYKH tanısı olmayan ve daha önce çeşitli endikasyonlar ile Kardiyak MR yapılmış olan 10 kişilik bir kontrol grubunun ortalama rutin T1 değeri olan 1009±59 ms, ortalama Siemens T1 değeri olan 1006±56 ms değerleri referans olarak alınmıştır. Çalışmamızda referans değerlere göre artmış T1 değerleri tespit edilmiş olup, bu durum erken diffüz myokardiyal fibrozis lehine yorumlanmıştır. Ancak kılavuzlara geçen referans T1 değerinin bulunmaması ve çalışmaya dahil edilen hasta

populasyonunun kısıtlı olması nedeniyle bu konuda geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bilinen kardiyak veya KVH olmayan hastalarda NAYKH varlığı, kardiyovasküler risk artışına, myokardiyal sistolik ve diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır. NAYK hastalarında kardiyovasküler hastalıkların asemptomatik dönemde saptanması ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması ile bu hastaların morbidite ve mortalitesinin düzeltilebileceği inancındayım.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kardiyak semptomlar yönünden asemptomatik olan NAYK hastalarında, KVH riskinin ve kardiyak hastalık varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Tek merkezli kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya bilinen kardiyak veya kardiyovasküler hastalığı olmayan 61 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 10 yıllık kardiyovasküler risk skorları (ASCVD skoru) hesaplanmıştır. Koroner arter kalsiyum skorlaması koroner BT görüntülemeleri ile yapılmıştır. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile strain ölçümleri Vivid E95, GE healthcare system echocardiography ile 2D ve 3D olarak ölçülmüştür. Myokardiyal fibrozisi saptamak amacıyla Kardiyak MR ile T1 haritalama yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 53 yıl, %66'sı kadın idi. Hastaların %43'ünde diyabet, %36'sında hipertansiyon, %77'sinde obezite ve %21'inde hiperlipidemi vardı. Hastaların %49'u NASH (NAS skoru ≥5) idi.

Hastaların %34'ü ASCVD skorlamasına göre orta ve yüksek risk grubunda olup, hastaların %28'inde klinik olarak anlamlı koroner arter kalsifikasyonu saptanmıştır.

EKO ölçümlerinde diyastolik fonksiyon göstergesi olan ortalama E/e' değeri 8.07±2 olup hastaların %47'sinde normal olmayan diyastolik fonksiyon saptanmıştır. Sistolik fonksiyonların değerlendirildiği ortalama AFI değeri (-16.7)±3 olarak hesaplanmış olup azalmıştır. Sol ventrikül myokardiyal performans indeksi (MPI) ortalaması 0.47±0.15 olarak görülmüş olup normalden yüksektir. Tüm hastaların ortalama global longitudinal strain (GPLS) (-14.4) ± 3.4 ve sirkumferansiyal strain (GPSC) (-14)±3'tür. Rutin T1 ortalama değeri 1016.8±27 ms ve Siemens T1 ortalama değeri 1000±31 ms olup artmış olup ve diffüz myokardiyal fibrozise işaret etmektedir.

Sonuç: Bilinen kardiyak veya KVH olmayan hastalarda NAYKH varlığı, kardiyovasküler risk artışına, myokardiyal sistolik ve diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, myokardiyal disfonksiyon, kardiyovasküler hastalık, myokard infarktüsü

SUMMARY

Aims: Cardiac and cardiovascular diseases (CVD) are the most important cause of mortality among patients with NAFLD. The present study was to determine the subclinical coronary atherosclerosis and myocardial dysfunction in asymptomatic patients with NAFLD using multimodality imaging.

Material and Method: A total of 61 consecutive NAFLD patients with asymptomatic for cardiac disease, who had undergone for cardiac evaluation were enrolled. The 10-year probability of cardiovascular events was evaluated according to ASCVD risk score. A coronary artery calcium (CAC) score (Agatson Score) was measured using coronary computed tomography (CT).Vivid E95, GE healthcare system echocardiography was used for both conventional echocardiographic examination and also the 2D automated functional imaging (AFI), and strain analysis. Myocardial T1 mapping with magnetic resonance imaging (MRI) were performed for cardiac fibrosis evaluation.

Results: The mean age was 53, 65.6% of patients were women. 30 patient (49.2%) with a biopsy NAS score of ≥5 (25.2%) were NASH and <5 (41%) were NAFL. 42.6% of patients have diabetes, 36.1% have hypertension, 76.9% have obesity and 21.3% have hyperlipidemia.

The mean E/e'value, which is the indicator of diastolic function in ECO measurements, is 8.07 ± 2 and 46.9% of patients have abnormal diastolic function. Mean AFI value was calculated as (-16.7) ± 3 and decreased. The left ventricular myocardial performance index (MPI) was 0.47 ± 0.15 and higher than normal. The Global Longitudinal Strain (GPLS)was (-14.4) ± 3.4 and the circumferential strain (GPSC) was(-14) ± 3. Mean Routine T1 value was 1016.8 ± 27 msec and mean Siemens T1 value was 1000 ± 31 msec. They were both higher than the referances and it indicates diffuse myocardial

fibrosis. 34.4% of patients are at medium and high risk in ASCVD score and 28.3% of them have clinically significant coronary artery calcification.

Conclusion: NAFLD is associated with atheroslerotic calcific plaque and subclinical myocardial dysfunction in asymptomatic patients for cardiac disease.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver, myocardial dysfunction, cardiovascular disease

KAYNAKLAR

1. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004
2. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(S1):S47-S64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012
3. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-133. doi:10.1002/hep.29466
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. doi:10.1002/hep.29367
5. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748-755.e3. doi:10.1016/j.cgh.2018.05.057
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431
7. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-1395. doi:10.1002/hep.20466
8. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-2682. doi:10.1002/hep.30251

9. Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, Mishra A. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism*. 2013;62(3):352-360. doi:10.1016/j.metabol.2012.08.005

10. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and Natural History of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009;13(4):511-531. doi:10.1016/j.cld.2009.07.005

11. Dai W, Ye L, Liu A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Med (United States)*. 2017;96(39). doi:10.1097/MD.0000000000008179

12. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Med (United States)*. 2012;91(6):319-327. doi:10.1097/MD.0b013e3182779d49

13. Feldman A, Eder SK, Felder TK, et al. Clinical and Metabolic Characterization of Lean Caucasian Subjects with Non-alcoholic Fatty Liver. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):102-110. doi:10.1038/ajg.2016.318

14. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016. doi:10.1038/srep33386

15. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:S209-S216. doi:10.1016/j.dsx.2016.12.033

16. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2018;79:64-76. doi:10.1016/j.metabol.2017.11.003

17. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001680. doi:10.1371/journal.pmed.1001680

18. Park H, Dawwas GK, Liu X, Nguyen MH. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident advanced chronic kidney disease: A propensity-matched cohort study. *J Intern Med*. July 2019:joim.12964. doi:10.1111/joim.12964

19. Moon SS, Lee YS, Kim SW. Association of nonalcoholic fatty liver disease with low bone mass in postmenopausal women. *Endocrine*. 2012;42(2):423-429. doi:10.1007/s12020-012-9639-6

20. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(4):656-662. doi:10.1111/jdv.12847

21. Mikolasevic I, Milic S, Wensveen TT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? *World J Gastroenterol*. 2016;22(43):9488-9505. doi:10.3748/wjg.v22.i43.9488

22. Chen J, Bian D, Zang S, et al. The association between nonalcoholic fatty liver disease and risk of colorectal adenoma and cancer incident and recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(4):385-395. doi:10.1080/17474124.2019.1580143

23. Chartampilas E. Imaging of nonalcoholic fatty liver disease and its clinical utility. *Hormones*. 2018. doi:10.1007/s42000-018-0012-x

24. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-462. doi:10.1002/hep.23312

25. Babu AS, Wells ML, Teytelboym OM, et al. Elastography in chronic

liver disease: Modalities, techniques, limitations, and future directions. *Radiographics*. 2016;36(7):1987-2006. doi:10.1148/rg.2016160042

26. Hae JK, Hyeong JK, Kwang EL, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med*. 2004. doi:10.1001/archinte.164.19.2169

27. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*. 2018. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.014

28. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol*. 2018. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.003

29. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: A longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. In: *Journal of Hepatology*. ; 2005. doi:10.1016/j.jhep.2004.09.012

30. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104-1112. doi:10.1016/j.cgh.2009.05.033

31. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011. doi:10.3109/07853890.2010.518623

32. Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-736. doi:10.1002/hep.24105

33. Mantovani A, Ballestri S, Lonardo A, Targher G. Cardiovascular Disease and Myocardial Abnormalities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016. doi:10.1007/s10620-016-4040-6

34. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM.

Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2017;11:S209-S216. doi:10.1016/j.dsx.2016.12.033

35. Zhou Y-Y, Zhou X-D, Wu S-J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*. 2018;2(4):376-392. doi:10.1002/hep4.1155

36. Sao R, Aronow WS. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. *Arch Med Sci*. 2018;14(6):1233-1244. doi:10.5114/aoms.2017.68821

37. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review. *J Hepatol*. 2008;49(4):600-607. doi:10.1016/j.jhep.2008.06.012

38. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):948-963. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.050

39. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. *2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Vol 140.; 2019. doi:10.1161/CIR.0000000000000678

40. Rumberger J, Brundage B, Rader D, Kondos G. Electron beam computed tomographie coronary calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*. 1999. doi:10.4065/74.3.243

41. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function - A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26(6):357-366.

42. Dagdelen S, Eren N, Karabulut H, et al. *Türk Kardiyoloji Derneği,Koroner Arter Hastalarında Miyokard Performans Indeksinin Sol Ventrikül Fonksiyonlarını Değerlendirmede Onemi*. Vol 28.; 2000.

43. Vanwagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology*. 2015;62(3):773-783. doi:10.1002/hep.27869

44. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with early left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2015. doi:10.1371/journal.pone.0135329

45. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekhar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease. *Circ Res*. 2016. doi:10.1161/circresaha.116.307974

46. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, et al. Heart valve calcification in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2015. doi:10.1016/j.metabol.2015.04.003

47. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-1321. doi:10.1002/hep.20701

48. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-1360. doi:10.1093/ehjci/jew082

49. Lang RM, Badano LP, Victor MA, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003

50. Lee SB, Park GM, Lee JY, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study. *J Hepatol*. 2018;68(5):1018-1024. doi:10.1016/j.jhep.2017.12.012

51. Lee Y ho, Kim KJ, Yoo M eun, et al. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2018;68(4):764-772. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.023