



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İle Hipertansiyon
Arasındaki İlişki

Dr.Medina ISMAYILOVA

(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HAKAN ŞENTÜRK

İSTANBUL 2015

I

TEŞEKKÜR

1843 'de fakirlere hizmet için kurulmuş olan bir hastanede eğitim almış ve çalışmış olmaktan mutluluk duyuyor, Osmanlı padişahı Abdülmecit'in annesi Bezmialem Valide Sultanı saygıyla anıyorum.

Başta tez çalışmamda yönlendirme ve desteklerini, asistanlığım süresince katkılarını ve yardımlarını benden esirgemeyen Gastroenteroloji bölüm başkanı Prof.Dr.Hakan ŞENTÜRK'e, engin mesleki tecrübesi ve bilgi birikimi yanında hoşgörü ve şefkatini hiçbir zaman bizden esirgemeyen Prof.Dr. Reha ERKOÇ'a, meslek ahlakı ve etik açıdan tüm asistanlara örnek olan Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na, tez çalışmamda önemli ölçüde yardım ve katkıda bulunan Prof. Dr. Hüseyin UYAREL'e ve Uzm. Dr. Yusuf KAYAR'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Yine eğitimim boyunca desteklerini hissettiğim Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ, Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK, Prof. Dr. Ahmet DANALIOĞLU, Prof. Dr. Kürşad TÜRKDOĞAN, Doç.Dr. Orhan KOCAMAN, Doç. Dr. Metin BAŞARANOĞLU, Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN, Doç. Dr. Özcan KARAMAN, Yrd. Doç. Güven ÇETİN, Doç. Dr. Ali Tüzün İNCE, Doç. Dr. Mehmet Ali ÇIKRIKÇIOĞLU, Doç. Dr. Ahmet BACAKSIZ hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Her konuda desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Mustafa ÇAKIRCA'ya, Uzm. Dr. Mehmet ZORLU'ya, Uzm. Dr. Muharrem KISKAÇ'a, Uzm. Dr. Ahmet Adil ÇAML'I'ya, Uzm. Dr. Banu BÜYÜKAYDIN'a, birlikte çalıştığım asistan, sekreter ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde katkısı olan aileme ve dostlarıma teşekkür ederim.

Dr. Medine İSMAYILOVA

NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLE HİPERTANSİYON ARASINDA İLİŞKİ

ÖZET

Giriş-Amaç: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı abdominal obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkili klinik ve patolojik bir durumdur. Son çalışmalar ışığında, non alkolik steatohepatit metabolik sendromun hepatik manifestasyonu olarak düşünülmektedir. Non alkolik steatohepatit'in patogenezinde önemli rol oynayan insülin direncinin aynı zamanda yaygın ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile birlikteliği gösterilmiştir. Güncel bilgiler ışığında, metabolik komponenti olan hipertansiyonun endotel disfonksiyona eşlik ettiği bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında fibrozis derecesinin metabolik sendrom komponentleri ile, egzersiz testinin ve 24 saatlik kan basıncı ölçümlerinin parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Materyal-Metod: Biyopsiyle non alkolik yağlı karaciğer hastalığı kanıtlanmış normotansif 70 hasta retrospektif çalışmaya alındı. Hastalar üç gruba ayrıldı; 1. grup sadece steatoz (n=20), 2. grup steatohepatit evre 1 fibrozis (n=36) ve 3. grup steatohepatit evre 2 ve 3 fibrozis (n=14). Tüm hastalarda metabolik komponentler, karaciğer fonksiyon testleri, nötrofil, lenfosit sayısı, MPV, APRI ve FIB4 indeksleri bakıldı. 24-saatlik kan basıncı izlemi ve treadmill egzersiz testi yapıldı. Çalışmamıza alınan normotansif hastalarda APRI VE FIB4 skorları hesaplandı ve APRI <0,7 ve >0,7, FIB4 <1,45 ve >1,45 arasında treadmill egzersiz testinin parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında karşılaştırmada TKŞ, AST, ALT, GGT, Hgb A1c, APRI ve FIB4 indeksleri arasında anlamlı derece yüksek farklılıklar tespit edildi. Uyku sırasında ortalama kalp hızında grup 1'de grup 2'e göre anlamlı derecede yüksek farklılıklar tespit edildi. (p<0,05).

III

Diğer parametrelerden toparlanma SKB APRI<0,7 ve APRI >0,7 gruplar arasında karşılaştırmada, pretest SKB, toparlanma SKB 1 ve toparlanma SKB 2'de FIB4 <1,45 ve >1,45 gruplar arasındaki karşılaştırmada ve toparlanma DKB 1-5'de gruplar arasında anlamlı derecede yüksek farklılıklar tespit edildi.

Sonuç: Noninvazif parametrelerden biri olan ve steatohepatit olgularında fibrozisin ilerlemesi ile korelasyon gösteren APRI, toparlanma evresinde sistolik kan basıncı artışı ile paralellik gösterdi. Bu bilgilerin ışığında, APRI hipertansiyon gelişimi açısından dikkat edilmesi gereken bir parametre olarak değerlendirildi.

Çalışmamızın sonucunda steatohepatit tanımlanmış olan hastalarda egzersiz testinde toparlanma evresinde DKB'nın fibrozisin ilerlemesiyle yükseldiği görüldü. Bu nedenle Framingham kalp çalışmasını da dikkate alarak, normotansif steatohepatiti olan hastaların hipertansiyon açısından egzersize verdikleri kan basıncı yanıtı ile izlenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hipertansiyon, fibrozis evresi

RELATIONSHIP BETWEEN NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND HYPERTENSION

ABSTRACT

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease is a clinical and pathological condition associated with abdominal obesity, diabetes mellitus (DM), hypertension and dyslipidemia. Based on recent studies, NASH is referred to the hepatic manifestation of metabolic syndrome. Taking the main part of pathogenesis of NASH, insulin resistance has also been shown to be associated with prevalent atherosclerosis and endothelial dysfunction. In the light of current knowledge, it was revealed as a metabolic syndrome component, hypertension was associated with endothelial dysfunction.

The aim of this study is to examine association between the degree of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and the compounds of metabolic syndrome, 24-hour hemodynamic variables and treadmill effort test variables.

Method: We carried out a retrospective study on 70 patients with biopsy proven nonalcoholic fatty liver disease. We divided the study group into 3 different groups as group 1: simple steatosis (n=20); group 2: NASH with fibrosis stage 1 (n=36) and group 3: NASH with fibrosis stage 2 or 3 (n=14). These patients underwent to diagnosis of several cardiovascular investigations by twenty-four hour blood pressure monitoring and treadmill effort testing, metabolic syndrome components, neutrophil and lymphocyte counts, NLR, MPV. APRI and Fibrosis 4 index. Treadmill effort test parameters were compared between groups divided as APRI <0,7 and >0,7 and FIB4 <1,45 and >1,45.

Results: Serum postprandial plasma glucose, AST, ALT, GGT, HbA1c, aspartate aminotransferase to platelet ratio and Fibrosis 4 indexes were differed significantly among the groups. The investigations of 24-hour hemodynamic variables within groups showed only mean heart rate asleep values which significantly differed among the groups 1 and 2 (p<0,05).

Treadmill effort test showed recovery diastolic pressure 1 to 5 was significantly different among the groups by stage of fibrosis. If these patients were grouped by APRI score and fibrosis 4 score, there was difference on only recovery systolic 1 to 5 and recovery diastolic pressure 3-5 on 24 hour treadmill.

Conclusion: APRI, appearing to be one of noninvasive parameters and correlating with fibrosis progression in steatohepatitis, showed correlation with an increase in recovery SBP. In light of this information, we evaluated APRI as a parameter to predict hypertension in normotensive patients.

The correlation with increase of recovery DBP and fibrosis progression in steatohepatitis was shown in our study. Taking into account Framingham heart study, we suggest that normotensive patients with steatohepatitis should be monitored with blood pressure response to exercise to predict the risk of hypertension.

Keywords: Non alcoholic fatty liver disease, hypertension, fibrosis stage.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
İNGİLİZCE ÖZET	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
TABLolar LİSTESİ	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	
2.1. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI	2
2.1.1. TANIMLAMA	2
2.1.2. EPİDEMİOLOJİ	2
2.1.3. ETİOLOJİ	3
2.1.4. HİSTOLOJİ	5
2.1.5. PATOGENETİK MEKANİZMALAR	9
2.2. HEPATİK STEATOZDA GÖRÜNTÜLEME	
2.2.1.ULTRASONOGRAF	16
2.2.2. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ	17

2.2.3. MAGNETİK REZONANS	17
2.2.4. TRANSİENT ELASTOGRAFİ	17
2.3. TEDAVİ	
2.3.1. HAYAT TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ	19
2.3.2. BESİN BİLEŞENLERİN DEĞİŞİKLİKLERİ	19
2.3.3. FARMAKOLOJİK AJANLAR	20
2.3.4. BARIATRİK CERRAHİ	21
2.3.5. KARACİĞER NAKLİ	21
2.4. ENDOTEL DİSFONKSİYON	22
2.5. HİPERTANSİYON	
2.5.1. HİPERTANSİYON TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI	29
2.5.2. EPİDEMİYOLOJİ VE YAYGINLIK	29
2.5.3. KAN BASINCININ KARDİOVASKÜLER HASAR VE	32
BÖBREK HASARI İLE İLİŞKİSİ	
2.6. EGZERSİZ TESTİ	32
2.7. EGZERSİZ FİZİYOPATOLOJİSİ	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	52
6. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

AKBÖ	Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü
APRI	Aspartate aminotransferaze to Platelet Ratio Index
AKB	Arterial Kan Basıncı
ADMA	Asimetrik Dimetil Arjinin
ACP	Açıl taşıyıcı protein
AMP	Adenozin Monofosfat
ADP	Adenozin Difosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
CHEP	Canadian Hypertention Education Program
CARDIO-SİS	Randomized study of traditional versus agresivesystolic blood pressure control
CARDIAC	Coronary Artery Risk Determination Investigating the Influence of
ADMA	concentration
CREBP	Carbohydrate Response Element Binding Protein
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
DM	Diabetes mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ER	Endoplazmatik Retikülüm
EKRF	Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör
EKHF	Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
EKKF	Endotel Kaynaklı Konstriktör Faktör
ET-1	Endotelin-1
ESH/ESC	Avrupa Hipertansiyon Topluluğu-Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (European Society of Hypertention-European Society of Cardiology)
EKBÖ	Evde Kan Basınc Ölçümü
FIB4	Fibrozis 4 skoru
FMD	Akıma bağlı vazodilatasyon
FMN	Flavin Mono Nukleotid

FAD	Flavine Adenine Dinucleotide
IMK	Intima-Media Kalınlığı
HNE	4-hidroksinonenal
HYVET	Hypertention in the Very Elderly Trial
ICAM 1	Hücreler arası adhezyon molekülü-1
JNC	Joint National Commettee
JATOS	Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in elderly hypertensive patients
JNK	cJun N-terminal kinase
KAH	Koroner Arter Hastalığı
MDA	Malondialdehid
NİCE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNFL	Non NASH fatty liver
NEFA	Non-Esterified Fatty Asid
NAYKH	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	Nonalkolik Steatohepatitis
NF-K B	Nuklear Faktör kappa B
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinukleotit Fosfat indirgenmiş
NMD	Endotel Bağımsız Dilatasyon
PAF	Platelet Aktive edici Faktör
PAT-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PECAM	Trombosit Endotelial Hücre Adhezyon Molekülü
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PVD	Periferik Vasküler Direnç
REİN	Ramipril in Non-diabetic Renal Failure
ROS	Reaktif Oksijen Substratları
SREBP	Sterol Regulatory Element Bindgin Protein
Syst-EUR	The Systolic Hypertention in Europe Trial Investigators
SHEP	The Systolic Hypertention in Elderly Program
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı

TNF-α	Tümör Nekrozis Faktor Alfa
t-PA	Doku tipi Plazminojen Aktivator
VALISH	Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertention
VCAM	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü
vWF	von Willebrand Faktor

ŞEKİLLER LİSTESİ**Sayfa No**

Şekil 2.1.5.1. NAYKH'da Patogenez	10
Şekil 2.1.5.2. Yağ Asidi Biyosentezi	10
Şekil 2.1.5.3. Yağ Asidlerin β-oksidasyonu	11
Şekil 2.1.5.4. Yağ Asidi Sentezin Siklusu	12
Şekil 2.1.5.5. İnsulin Direncinin NAYKH'ın Gelişimine Etkisi	13
Şekil 2.4.1. Arter Duvar Yapısı	22
Şekil 2.4.2. Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici faktörler (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör faktörler (EDCF) arasındaki denge	23
Şekil 2.4.3. Hipertansiyonun FMD ile İlişkisi	27
Şekil 2.4.4. Hipertansiyon ADMA ile İlişkisi	28
Şekil 2.4.5. FMD'nın ADMA ile İlişkisi	28

TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1.3. NAYKH'nın sınıflandırılması	4-5
Tablo 2.1.4.1. NAYKH'nın Histolojik Bulgularının dört tipi	8
Tablo 2.1.4.2. NAYKH'da Evreleme ve Sınıflandırma (Brunt ve arkadaşlarına göre)	9
Tablo 2.4.1. Endotelden Salınan Vazoaktif Maddeler	23
Tablo 2.4.2. Endotel tabakasının normal işlev görmesi, endotel kaynaklı gevşetici faktörler (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör faktörler (EDCF) arasındaki denge	23
Tablo 2.4.3. Endotel Fonksiyon Göstergeleri	26
Tablo 2.5.1. ESC 2013 Göre Ofis Kan Basıncı Değerlerinin Tanımları ve Sınıflaması (mmHg)	29
Tablo 2.5.2. ESC 2007 Kilavuzunda 'Prehipertansiyon' Kavramı	31
Tablo 4.1. Olguların klinik ve laboratuvar verilerin gruplar arası karşılaştırması	41
Tablo 4.2. Hemodinamik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırması	42
Tablo 4.3. Treadmill egzersiz testinin parametrelerinin gruplar arası karşılaştırması	44-45
Tablo 4.4. Çalışmaya alınan vakaların gruplar arası DKB karşılaştırması	46
Tablo 4.5. Çalışmaya alınan vakaların APRI <0,7 ve APRI >0,7 göre karşılaştırması	48-49
Tablo 4.6. Çalışmaya alınan FIB4 <1,45 VE FIB4>1,45 göre karşılaştırması	50-51
Tablo 5. Karaciğer yağlanmasında USG bulguları	38

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer yağlanması bir hastalık olarak ele alınması 30 yıl öncesine dayanır. Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun "Nonalkolik steatohepatitis (NASH) " ismi ile tanımlanmasından sonra şekillenmeye başlamıştır(1). Nonalkolik steatohepatit isminin kullanılmasını takiben sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması vakalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermemesi dikkati çekmiş ve isimlendirmede bazı karışıklıklar ortaya çıkmıştır. "Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) " kavramının geliştirilmesi ile karışıklıklar aşılmış ve NASH'ler bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanılmıştır (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar da NAYKH prevalansı %10-46 olarak rapor edilmesine rağmen bu oran biyopsi esaslı çalışmalarda 6-35 olarak tespit edilmiştir (3,4). Dünya çapında NAYKH prevalansı %6-35 (ortalama%20) olarak tanımlanmıştır.

NAYKH abdominal obezite, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkili klinik ve patolojik bir durumdur. Son çalışmalar ışığında, NASH metabolik sendromun hepatik manifestasyonu olarak düşünülmektedir (5,6). NASH'ın patogenezinde önemli rol oynayan insülin direncinin aynı zamanda yaygın ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile birlikteliği gösterilmiştir. Güncel bilgiler ışığında, metabolik komponentlerden biri olan hipertansiyonun endotel disfonksiyona eşlik ettiği bildirilmiştir.

Bu çalışmada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında fibrozis derecesinin metabolik sendrom komponentleri ile, egzersiz testinin ve 24 saatlik kan basıncı ölçüm parametreleri ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.1.1. Tanımlama

Yağlı karaciğer hastalığı son yıllarda tüm dünya çapında ve özellikle Batı toplumunda en sık görülen karaciğer hastalığıdır ve sıklığı normal toplumda %15-20' lere ulaşmaktadır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı için iki geniş tip tanımlanmaktadır; klinik olarak nonprogressif steatoz (NNFL-non NASH fatty liver) ve progresyon gösterme potansiyeline sahip inflamasyon-fibrozis ile birlikte olan, submassif hepatik nekroz ile seyreden steatohepatit (NASH).

Karaciğer steatozu yağ miktarının, özellikle trigliseridlerin, kolesterolün ve fosfolipidlerin karaciğer ağırlığından %5-10 fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin %5-10'dan fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır. NASH teriminin tanımlanmasından sonra yapılan gözlemsel çalışmalarda, tüm karaciğer sirozu vakalarının %10-20'sini oluşturan kriptojenik sirozun en sık sebebi nonalkolik steatohepatit olduğu tespit edilmiştir (7).

2.1.2. Epidemiyoloji

Kullanılan kriterlere ve yapılan toplum bazlı çalışmaların çeşitliliklerine rağmen NAYKH yaygınlığı sanayileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerde oldukça yüksektir. Histolojik bulgulara dayanarak yetişkinlerde yapılan bir çalışmada orta ve şiddetli steatoz %70 şişman ve %35 zayıf hastalarda tespit edilmiştir. Steatohepatit ise %18,5 şişman ve %2,7 zayıf hastalarda tespit edildi. Asya gibi daha düşük VKI'ne sahip olan ülkelerde nispeten yüksek yaygınlık gözlemlenmiştir. NAYKH'nın Amerika Birleşik Devletlerinde 742 çocukta yapılan otopsi çalışması sonucunda görülme sıklığı %9,6 olduğu belirlenmiş ve erkek çocuklarda kızlara kıyasla sıklığı 2:1 olarak tespit edilmiştir. Histolojik bulgulara dayanmayan bir başka toplum bazlı çalışmada ABD, Avrupa ve Asya'da çocuklardaki sıklık %2-3 olarak gösterilmiştir. Obezite, diyabet ve dislipidemi NAYKH'ın yaygınlığına etki etmektedir. Bununla birlikte karaciğer enzimleri normalin dışında seyreden %40-80 hastada NAYKH tespit edilmiştir. Bir seri bariatrik cerrahi geçiren VKI >35 olan hastalarda steatozis %90 olarak rapor edilmiştir. Bu hastaların %30'unda NASH, %60'unda NNFL ve %2-3'ünde NASH'a bağlı karaciğer

sirozu tanımlanmıştır. Bir başka çalışmada NAYKH'nin sıklığı VKI>35 olan hastalarda %94, VKI \geq 25 olanlarda %67 ve normal kiloya sahip olanlarda %25 olarak tespit edilmiştir.

Bir başka çalışmada ise, diyabet hastalarının dörtte üçünde steatozis mevcuttur. Hipertrigliseridemi olan hastaların üçte ikisinde ve hiperkolesterolemili hastaların üçte birinde USG'de karaciğer yağlanması tespit edilmektedir.

Daha önce bahsedilen diyabet, hiperlipidemi ve obezitenin NAYKH ile ilişkisine etnik köken de etki etmektedir. Diyabet ve obezitenin yüksek yaygınlığına rağmen karaciğer yağlanması Afro-Amerikan kökenli insanlarda daha az oranda gelişmektedir. Bunun aksine, İspanyol-Amerikan kökenlilerde yüksek, Kuzey Avrupa ve Asya-Amerikan kökenlilerde ise orta sıklıkta izlenmiştir. Etnik gruplar arasında karaciğerin trigliserid miktarı ile intraperitoneal (visseral) yağ oranının direkt ilişkisi olmasına rağmen, bazı etnik gruplarda insülin direncinin steatoz ve visseral yağ oranı ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir(8). Bu olağandışı durum 'thrifty genome' (kanaatkar genom) teorisine dayanarak metabolik sendromun değişik formlarının gelişimi konusundaki ihtimali ortaya koyar. PNPLA 3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein) olan karaciğeri eksprese eden transmembran fosfolipazın genetik polimorfizmine dayanarak etnik varyasyonlar için genetik esaslar tespit edilmiştir(9).

2.1.3. Etiyoloji

Metabolik sendrom ile çakışabilmelerine rağmen, diğer mekanizma ile ilişkili durumlarda da NAYKH gelişebilmektedir. Bunun bir örneği, total parental nutrisyonun en sık ve potansiyel ciddi yan etkisi olarak karaciğer steatozu, infuze edilen lipidlerin miktarı ve bileşenlerine bağlı olarak gelişmekte. Anlatılan olayın tersi olarak kwaşiororda yer alan ciddi protein malnutrisyonuna bağlı lipoprotein sentezinin azalmasında da ciddi karaciğer yağlanması gelişmektedir.

İlaça bağlı yağlı karaciğer hastalığı iyi bilinmektedir. Örneğin metotreksata bağlı karaciğer toksisitesi NASH'a benzer histolojik özelliklere sahiptir ve NASH'a benzeyen sürecin alevlenmesi olarak temsil edilebilmektedir. Stavudin ve didanozin gibi HIV ile enfekte hastalarda kullanılan ilaçların kullanımında potansiyel progressif steatohepatit ve insülin direnci ile kazanılmış lipodistrofi görülmektedir. Mitokondrial toksisite bu bozukluğun gelişimde önemli rol oynamaktadır. Progressif olan ve bazı vakalarda insülin direncinden bağımsız olabileceği bildirilmiş olan toksinlere bağlı steatohepatit formuna endüstriyel maddeler de eklenmiştir.

Wilson hastalığı gibi bazı kalıtsal hastalıklarda (steatohepatit siktir), glikojen depo hastalıklarında, galaktozemide, tirozinemide ve lipid depo(kolesterol ester birikimi, Niemann-Pick, Tay-Sachs ve Gaucher) hastalıkları gibi çocukluk çağı hastalıklarında kolesterol esterlerin, sfingolipid, fosfolipid, sfingomiyelin, gangliozid ve glukoserebrozidlerin karaciğer infiltrasyonu ile prezente olan steatozis görülmektedir. Yağ dağılımı (özellikle retikuloendotelial hücrelerde) ve tipik prezentasyonun bebeklikte (sınırlı olmasa da) olması lipid depo hastalıklarını NAYKH/NASH' dan ayırmaktadır.

Tablo 2.1.3.NAYKH'nın Sınıflandırılması

PRİMER
İnsulin Rezistans Sendromu ile Birlikte Olan Durumlar
Diyabetes Mellitus (Tip 2) Obezite Hiperlipidemi Metabolik sendrom X Leptin eksikliği veya direnci lipodistrofiler, ailesel sendromlar
SEKONDER
İlaçlar
Steroidler Sentetik ostrojen Aspirin Amiodaron Perheksilin Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin) Tetrasiklin Tamoksifen Methotreksat Antiviral ilaçlar (HAART) Valproik asit Kokain alışkanlığı
Genetik
Abeta/hipobetalipoproteinemi Ailesel Hipobetalipoproteinemi
Cerrahi Nedenler

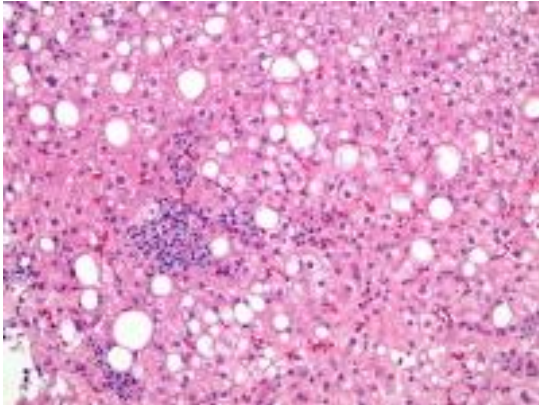
Gastropleksi Jejunioleal bypass Aşırı ince barsak rezeksiyonu Biliopankreatik diversiyon
Metabolik Hastalık
Galaktozemi Tirozinemi Fruktoz intoleransı Sistinuri Sandhoff hastalığı
Sistemik Hastalık
Kaşeksi Isı carpması Inflamatuvar barsak hast. Weber-Christian hast. Kistik fibrozis HCV, HBV
Besinsel
TPN Protein kalori malnutrisyonu Schwachman sendromu
Diğer
Wilson hastalığı Alkolik yağlı karaciğer hast. Hepatik iskemi İnce barsak divertikulozisi Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Hızlı kilo verme Cevresel toksinler (fosfor, toksik mantarlar, organik cozuculer) Bacillus cereus toksini

2.1.4. Histoloji

NASH'ın en belirgin histopatolojik özellikleri hepatosellüler steatoz, balonlaşma, mikst akut veya kronik lobüler inflamasyon ve zon 3 perisinüzoidal fibrozistir. Steatoz sıklıkla büyük damlacıklar veya makroveziküler yağlanma şeklinde olup Mallory hiyalin cisimcikleri ve fibroz gibi genellikle zon 3'e yerleşmiştir.

Yağ damlacıklarının morfolojisi ve boyutu, yağ birikiminin akut veya kronik olması ve etiopatogenez hakkında bilgi verebilir.

Mikroveziküler steatoz sıklıkla şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluklarıyla birlikte ve serbest yağ asidi beta-oksidasyonunun son ortak yollarındaki bozuklukları paylaşan bazı kalıtsal veya kazanılmış hastalıklarda izlenebilmektedir. Makroveziküler steatoz karaciğerde artmış yağ asidlerin depolanması, yetersiz oksidasyon ve karaciğerden değişik formdaki yağların azalmış sekresyonu gibi patolojik değişikliklerin olduğu karmaşık evreler sonucu oluşur.



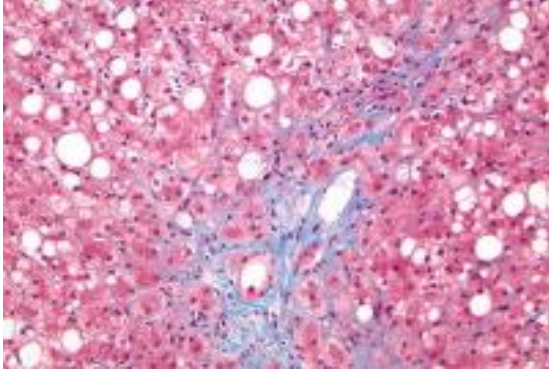
Resim 2.1.4.1 Steatozis ve ağırlıklı olarak lenfositlerden ve Kupffer hücrelerden oluşan, makroveziküler ve inflamatuvar karaciğer odakları (hematoksin-eozin boyama, ×200 büyütme).

Bir araya toplanmış peptidlerden oluşan intrasitoplazmik perinukleer inklüzyonlar alkolik karaciğer hastalığında sık görülen Mallory cisimciği oluşturmaktadır. Alkolik hepatitte karakteristik bir bulgu olmasına ve kural olarak NAYKH'da sık görülmemesine rağmen steatoz varlığında, balonlaşma ve lobuler inflamasyon eşliğinde Mallory hyalen varlığı NAYKH'ı destekleyen bir bulgu olarak tanımlanabilmektedir (10).

Hepatik subendotelyal Disse aralığında lokalize olan lipositler ve Ito hücrelerin aktivasyonu fibrozisin başlatılmasında önemli role sahiptir. Hem parankimal hücre zedelenmesi ile oluşan lipid peroksidleri, hem de lökosit ve Kupffer hücreleri lipositleri aktive ederek fibrojenik

sitokinlerin (transforming growth factor-beta ve thrombocyte derived growth factor) salınmasını uyarır.

Kollajen depolanması zon 3 perivenuler ve perisinuzoidal alanda gözlenir. Bazı alanlarda tek bir hücrenin etrafında görülen fibrozis perisellüler veya “chicken-wire” fibrozis olarak tanımlanmaktadır. Alkolik hepatitte de sık görülen bu tarz fibrozis alkolik ve nonalkolik steatohepatiti başlıca portal fibrozisin görüldüğü diğer kronik karaciğer hastalıklarından ayırır. İlerleyen inflamasyon ile santral-portal ve portal-portal köprüleşme ve sonucta siroz gelişmektedir.



Resim 2.1.4.2 Perivenölar/perisellölar veya “chicken-wire” fibrozis (masson trikrom boyama, ×200 büyütme).

Seri biyopsi içeren uzunlamasına çalışmada ilk NASH tanısı konduktan 5-10 yıl sonra hastaların üçte birinde ilerleyen fibrozis (evre 3 veya evre 4 fibrozis) geliştiği gösterilmiştir. Fibrozisin ilerlemesiyle aminotransferazlarda ve steatozis skorunda düşme izlenmektedir. Bu durum sirozlu hastalarda aminotransferazların normal referans aralığında tespitini açıklamaktadır. Siroza progresyon gösteren süreç genelde çok yavaş olmasına rağmen, bazen bu süre 1-2 yıl kadar kısa olabilmektedir. NASH' a bağlı sirozu olan hastalarda portal hipertansiyondan ciddi komplikasyon gelişme oranı ilk 1, 3 ve 10 yıl içinde %17,%23 ve %52 olarak sıralanmıştır.

Tablo 2.1.4.1 NAYKH'ın Histolojik Bulguları Dört Tipe Ayrılmıştır

Tip 1 Sadece steatozis,
Tip 2 Steatozis ve inflamasyon,
Tip 3 İnflamasyon ve balonlaşma ile birlikte steatozis,
Tip 4 İnflamasyon ve fibrozis ile birlikte steatozis

Tablo 2.1.4.2 NAYKH'da Evreleme ve Sınıflandırma (Brunt ve Arkadaşlarına göre)

A-Steatoz İçin Derece
Derece 0: Yağlanma yok
Derece 1: Hepatositlerin %33'den daha azı
Derece 2: Hepatositlerin %33-66'sı etkilenmiş
Derece 3: Hepatositlerin %66' dan fazlası etkilenmiş
B-Nekroinflamatuvar Aktivite İçin Sınıflama
Derece 1, hafif:
Steatoz : Lobülün %66'si etkilenmiş, makrovezikuler Balonlaşma : Zon 3 hepatositte, sıklıkla görülür Lobüler inflamasyon : Yer yer veya hafif aktif inflamasyon (PNL) ve nadiren kronik inflamasyon (mononukleer) Portal inflamasyon : Yok veya hafif
Derece 2, orta:
Steatoz: Değişik derecelerde mikst makrovezikuler ve mikrovezikuler Balonlaşma: Aşık, zon 3 hepatositte Lobüler inflamasyon: hepatositlerle PNL infiltrasyonu olur. Periselluler fibrozis ve hafif kronik inflamasyon görülebilir. Portal inflamasyon: Hafif veya orta
C-Fibrozis Evresi
Evre 0: Fibrozis yok.
Evre 1: Fokal veya yaygın, zon 3 perivenuler, perisinuzoidal veya periselluler fibrozis
Evre 2: Yukarıdaki gibi, ek olarak fokal veya yaygın periportal fibrozis
Evre 3: Fokal veya yaygın koprüleşme fibrozu
Evre 4: Siroz

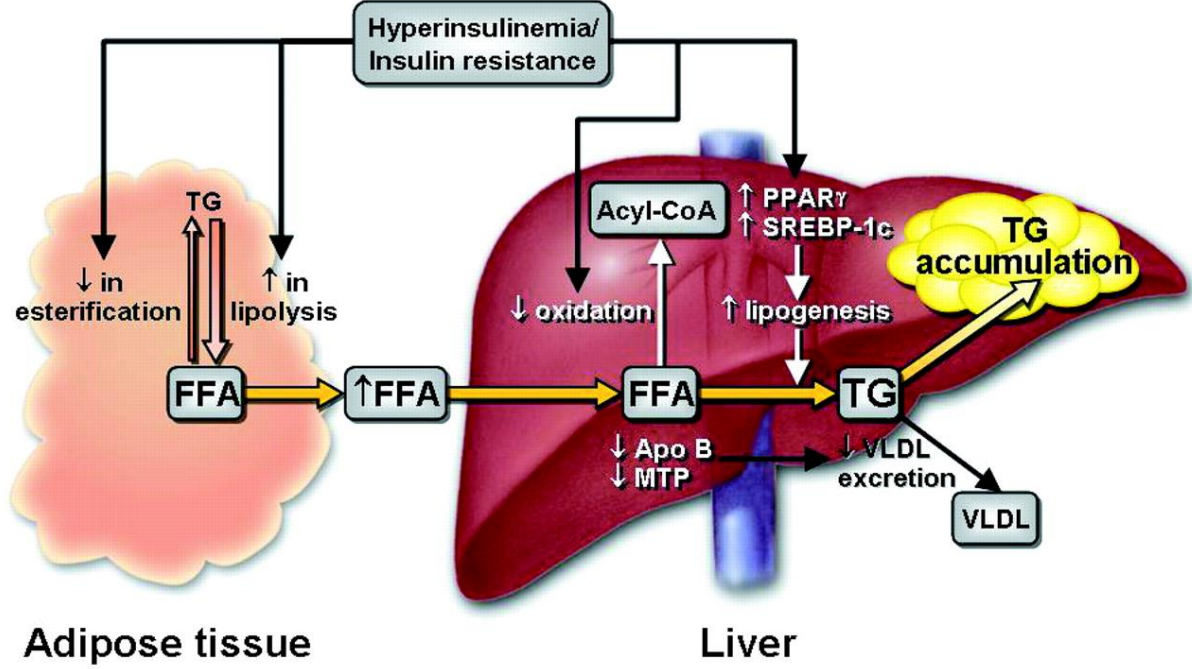
2.1.5. Patogenetik Mekanizmalar

Hastalığın patogenezi uzun yıllardır "Two hits" hipotezi olarak adlandırılan (yağın birikimi ve ardından oksidatif hasarın gelişimi) bir model içerisinde açıklanmaya çalışılmış olmasına rağmen, hücre balonlaşma ve hücre ölümü olarak karşımıza çıkan hepatosellüler zedelenme karmaşık olayların kaskadından ileri gelmekte olduğu açıktır. Balonlaşmış hücrelerin incelenmesi sonucunda kritik öneme sahip organellerin kusuru ve adekvat olmayan kompensatuar yolların gelişimi "multiorganel" kusur kavramına yol açmıştır. Bu yollar insülin direnci ile ilişkili olarak sistemik anormalliklere sebep olmakta ve hücrenin enerji homeostazini bozmaktadır.

Karaciğerde yağ birikimi aşırı kalori alımı ve sistemik kalori utilizasyonu arasında gelişmiş imbalans sonucunda gelişmektedir. Karaciğer lipidleri; özellikle karbonhidrat öncüllerden (*de novo* lipogenez) yeni yağ asitlerin sentezi, adipoz dokunun lipolizi sonucunda sirkülasyonda bulunan serbest yağ asitlerin (non- esterified fatty acids, NEFA) alımı, diyet ile alınan şilomikron kalıntılarının veya LDL kalıntılardan kaynaklanan VLDL alımında olduğu gibi bazı mekanizmalar sonucu gelişmektedir.

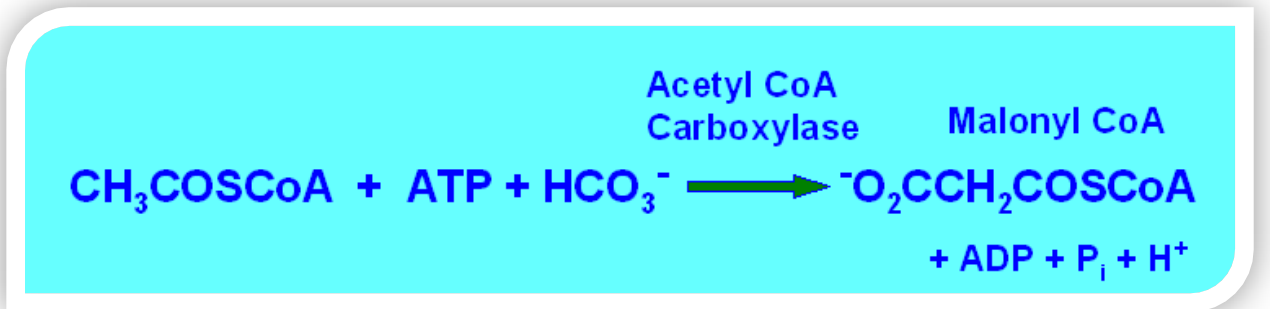
NAYKH'ın gelişimi özellikle NEFA'nin alımı, *de novo* lipogenez ve değişmiş lipid atılımı sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Hepatosit içindeki yağ depoları iki mekanizma ile kontrol edilmektedir; insülin ve diyet ile alınan yağlı asitler ile regüle edilen sterol regulatory element binding protein (SREBP) ve ortamdaki glukoz düzeyi ile regüle edilen carbohydrate response element binding protein (CREBP). SREBP ve CREBP' ler yağ asitlerin sentezinden sorumlu olan enzimlerin nükleer transkripsiyonunu uyarmakta ve ardından yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonu sağlamaktadır. Oluşmuş trigliseridler sitozolik yağ damlacıklarındaki triaçilgliserid depoları şeklinde birikmekte veya VLDL şeklinde salınmaktadır.

Şekil 2.1.5.1 NAYKH'da Patogenez



Yağ asitlerinin *de novo* biyosentezi sitoplazmada olur. Biyosentezinin ilk basamağı asetil CoA'nın geriye dönüşümsüz bir reaksiyonda malonil CoA'ya karboksilasyonudur.

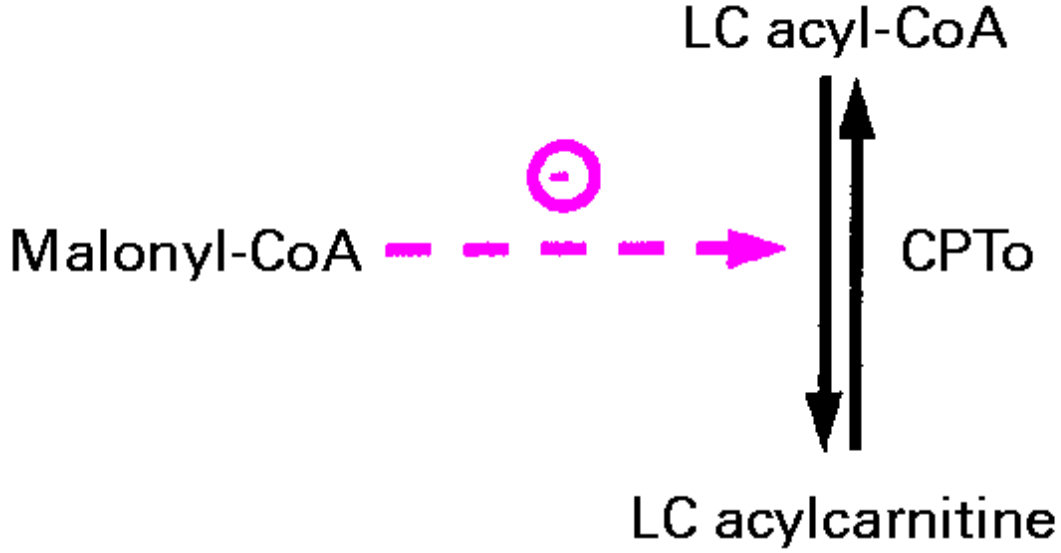
Şekil 2.1.5.2 Yağ Asidi Biyosentezi



Asetil CoA karboksilaz, prostetik grup olarak biotin içerir. Asetil CoA karboksilaz aktivitesini, sitoplazmada *de novo* yağ asidi sentezinin son ürünü olan palmitoil KoA'ı azaltır, TCA döngüsünün ilk ürünü olan sitrat ise artırır. Sitoplazmada *de novo* yağ asidi

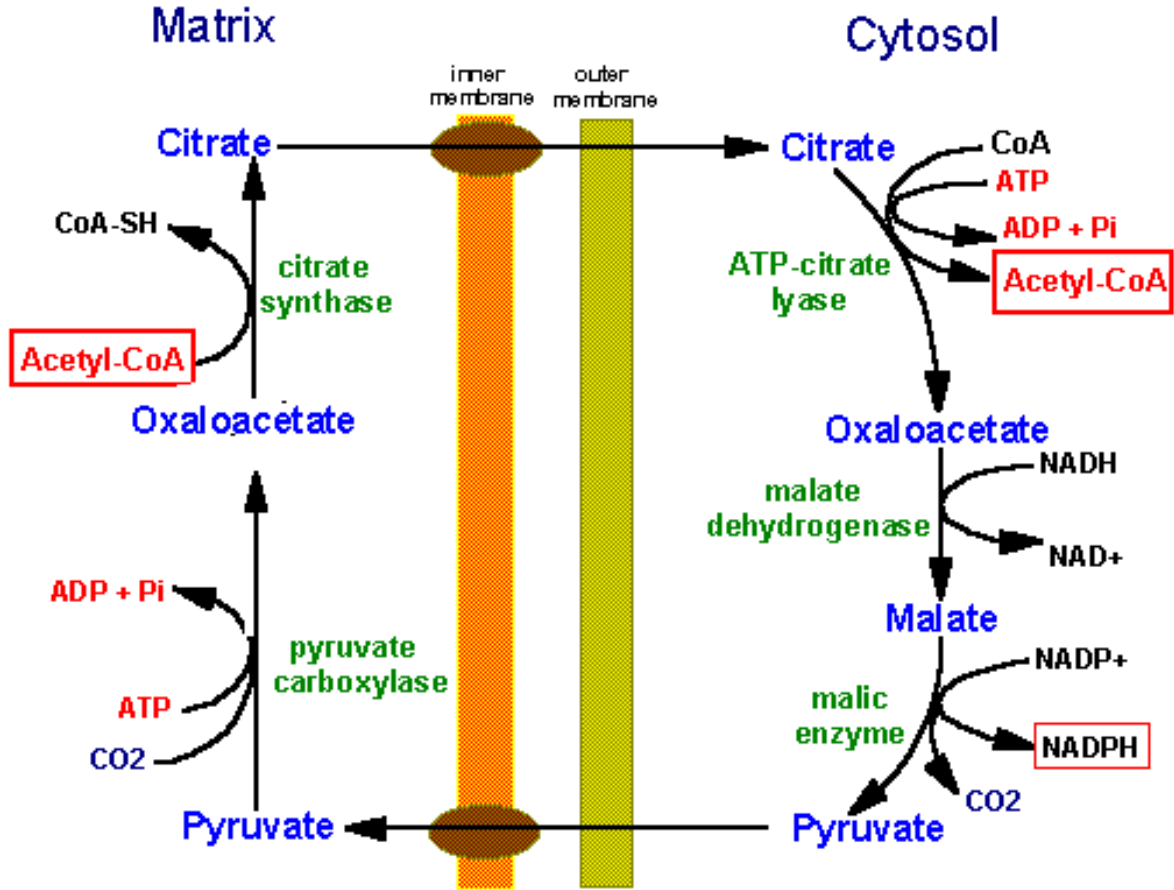
biyosentezinin ilk basamağında oluşan malonil KoA, yağ asitlerinin β -oksidasyon denen bir yolda yıkılmak üzere mitokondriye girmesinde görevli enzim olan karnitin açıltransferaz I'ı inhibe eder. Böylece yağ asitlerinin β -oksidasyonu bloke olur.

Şekil 2.1.5.3 Yağ Asitlerin β -oksidasyonu



Sitoplazmada asetil KoA'dan malonil KoA oluşuktan sonra yağ asitlerinin biyosentezi özel bir yolda ilerler. Yağ asidi sentezindeki reaksiyonların tümü yağ asidi sentetaz diye bilinen bir multienzim kompleksi tarafından katalizlenir. Yağ asidi sentetaz etkisinde önce asetil KoA'nın asetil grubu ve malonil KoA'nın malonil grubu, açıl taşıyıcı proteine (ACP) transfer edilir. Yedi malonil KoA'nın zincir uzaması döngüye girişi sonunda, halen ACP'ye bağlı, 16 karbonlu doymuş palmitoil grubu oluşur. ACP'ye bağlı, 16 karbonlu doymuş palmitoil grubu oluşuktan sonra, iyice anlaşılmayan nedenlerle zincir uzaması durur ve yağ asidi sentaz kompleksindeki bir hidrolitik aktivitenin etkisiyle ACP'den serbest palmitat ayrılır. Malonil KoA'nın asetil KoA'nın karboksilasyonu sonucu oluştuğunu ve kondensasyon basamağında bikarbonattan sağlanan CO₂'in elimine edildiğini düşünürsek, "palmitat, asetil KoA'dan sentezlenir." diyebiliriz. Yağ asidi sentezi için gerekli asetil KoA, glukoz, bazı amino asitler ve yağ asitlerinden mitokondride oluşmaktadır. Yağ asidi sentezi ile ilgili enzimler sitozolde bulunur. Mitokondride oluşan asetil KoA'nın yağ asidi sentezine katılabilmesi için sitozole geçmesi gerekir. Asetil KoA, mitokondriden sitozole doğrudan geçemez; mekik mekanizmasıyla geçer.

Şekil 2.1.5.4. Yağ asidi sentezin siklusu



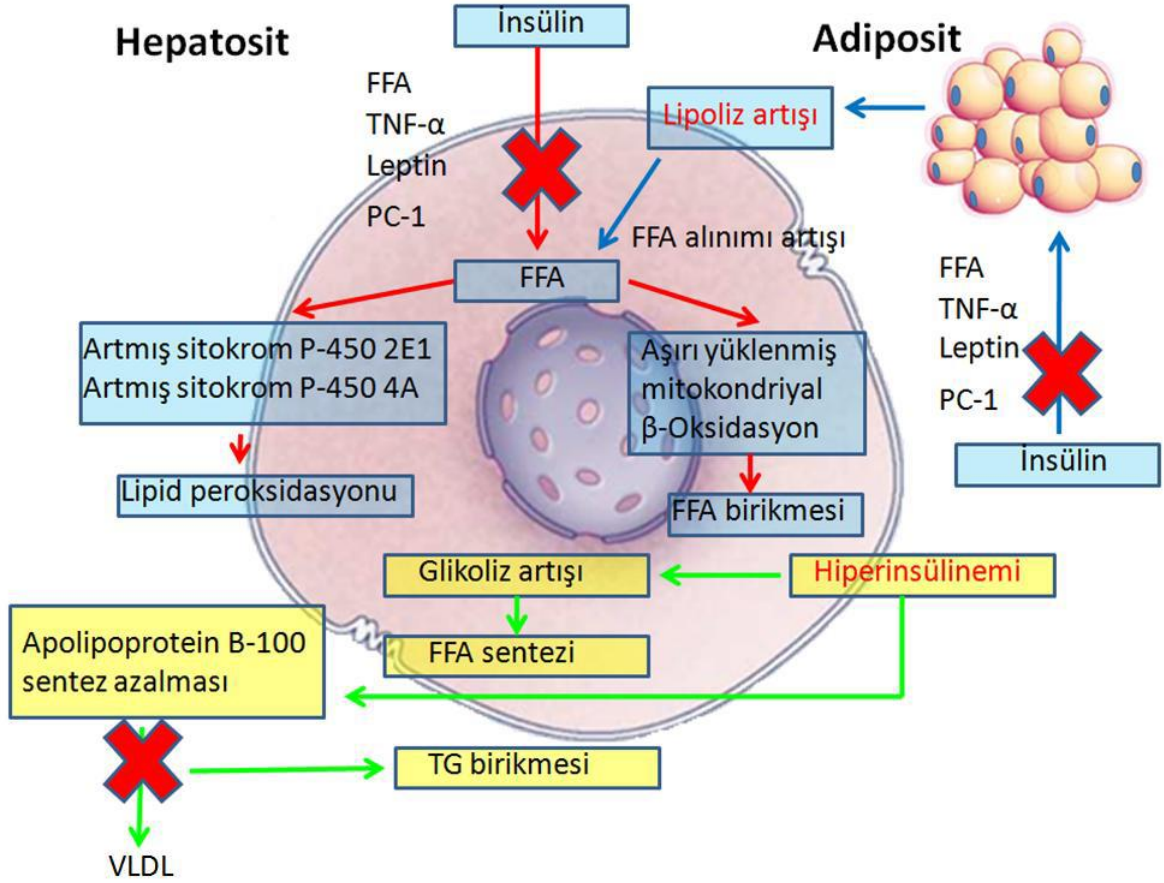
Palmitat oluştuktan sonra, onun uzun ve çok uzun zincirlere uzaması endoplazmik retikulumda gerçekleşebilir. Aynı zamanda, palmitat desaturasyon ve gliserol ile estrifikasyona maruz kalarak mono-, di- ve triaçilgliserol (trigliseridler) oluşturabilir. Oluşmuş trigliseridler endoplazmik retikulumda damlacık şekilde birikimler oluşturmakta veya apoprotein B 100 ile birleşerek VLDL sekresyonunda kullanılmaktadır.

Radyoişaretli prekürsör esaslı çalışmalar NAYKH' ın gelişiminde rol oynayan trigliserid sentezinin %59 adipoz dokudan kaynaklanan doymamış yağ asitlerden (NEFA), %26 SREBP ve CREBP kontrolü altında gerçekleşen *de novo* lipogenezden ve %15 diyet ile alınan kaynaklardan geliştiği tespit edilmiştir. Visseral yağdan kaynaklanan doymamış yağ asitlerin aşırı yükü hormon duyarlı lipazın insülin tarafından yetersiz baskılanmadığına işaret eder.

NAYKH hastalarında VLDL sekresyonun artmış olmasına rağmen hepatik trigliserid oranının

%10 içermesi sirkülasyonda olan yüksek NEFA yükünün kısıtlı kompensasyonuna işaret eder. Diğer taraftan, VLDL' nin anahtar komponenti olan apo B 100 sekresyonunun azalmış olması, sekrete edilen büyük VLDL partiküllerin apo B100'e kıyasla daha fazla trigliserid içermelerine işaret eder.

Şekil 2.1.5.5 İnsülin Direncinin NAYKH'nın Gelişimine Etkisi



Karaciğerde yağ birikimi ATP'nin azalmasından kaynaklanan enerji defisiti ile ilişkilidir. Bu durum eksperimental olarak 50 yıl önce kanıtlanmıştır (14). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, intravenöz früktoz verildikten sonra P 31 MR spektroskopisi kullanılarak hepatik ATP sentezinin defisiti tespit edilmiştir (15). Mitokondrial morfolojik değişiklikler NASH'ı olan hastalarda belirgin olarak şişme ve fosfolipitlerden oluşan intramitokondrial kristalleri içermektedir.

Hem insan, hem de hayvan çalışmalarında mitokondrial elektron transport zincir fonksiyonunun zayıflaması müşahade edilmiştir. NASH olan hastalarda tüm major komplekslerde (1-5) elektron transport zincirinin aktivitesinde %40-70 azalma izlenmiştir. Oksidatif fosforilasyonun azalmış olmasının aşıkâr olmasına rağmen, yağ asitlerin oksidasyonunun artmış veya azalmış olduğu hala belirsiz kalmaktadır. Bazı çalışmalar mitokondrial β-oksidasyonun şaşırtıcı artışını net şekilde göstermektedir(16).

Mitokondrial geçirgenligindeki deęişiklikler ve buna baęlı mitokondrial sitokrom c salınımı ve apoptozis sinyallerin oluřunu hakkında fikir birlięi oluřmuřtur. Mitokondrial disfonksiyon geliřiminde ve buna baęlı geçirgenligindeki artıřın mitokondrideki kolesterol miktarın artıřına baęlı olabileceęi dūřünūlmūřtur.

ROS (reaktif oksijen substratları) oluşunu, lipid peroksidasyonuna yol acan hepatik yağ depolarının oksidasyonu ile sonuclanır ve mitokondriyal DNA ve solunum polipeptidlerini değiştirir. Sonucta kısmen solunum zinciri boyunca elektronların transferi bozulur ve mitokondriyal ROS oluşunu artar. ROS ayrıca solunum zincirinde elektron akımını bozan TNF-a'yı (tumor nekrosis factor alpha) uyarır.

ROS ve lipid peroksidasyonu hepatik antioksidanların tūkenmesine yol acar ve daha fazla ROS birikir. ROS hücre ölümüne ve malondialdehid (MDA) ve 4-hidroksinonenal (HNE)salınımına yol ačan lipid peroksidasyonunu tetikler. MDA ve HNE direk toksiktir ve proteinlere kovalen bağlanarak immun reaksiyonlara yol acar. Bu proteinler Mallory cisimciklerinin oluşumunda yer alabilir. MDA ve HNE ayrıca Ito hücrelerinden kollajen sentezini arttırır. HNE nötrofiller için kemotaktiktir. ROS ayrıca hepatosit ve Kuppfer hücrelerinden sitokin oluşumunu uyarır. TNF-a ve TGF-b kaskadı aktive ederler ve hepatosit ölümüne neden olurlar. TGF-b hücreyel proteinlerle reaksiyon veren doku transglutaminazı aktive eder. IL-8 nötrofiller için kemotaktiktir. ROS hepatositlerde Fas ligandların ekspresyonuna neden olur. İlk hepatositteki Fas bağı ile etkileşir ve hücre ölümü gerçekteşir.

Serbest yağ asitlerin birikimi ve hücre ölümü ile provoke edilen endoplazmik retikulum stresi nukleer factor kappa B (NF-κB) ve c-Jun N-terminal kinase (JNK) gibi transkripsiyon faktörlerin aktivasyonu ile interleukin 8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır. Yapılan insan çalışmalarında endoplazmik retikulum stresine bağlı JNK aktivasyonun derecesinde NASH ve NNFL hastalarda farklılıklar izlenmiştir(17).

Daha önce bahsedildiği gibi, multiorganel yetersizlik sonucunda karaciğer hücrelerinde balonlaşma gelişmektedir. Balonlaşmış hücreler küçük yağ damlacıkları, bozulmuş mitokondri, genişlemiş ER ve Mallory-Denk cisimcikleri içermektedir. Apoptotik yolakların önemli rol oynamasına rağmen, sonuç olarak hücrelerde nekroz gelişmektedir. Nekroz ile eşzamanlı apoptotik olayların aktivasyonu histolojik olarak nekroapoptoz ile karşımıza çıkmaktadır.

İnsülin/glukagon, adipoz doku, adrenerjik sistem ve tiroid aksı gibi sistemler enerji homeostazına etki ederek hepatik yaę regūlasyonu saęlamaktadırlar.

Hepatik ve ekstrahepatik insülin rezistansı NAYKH olan hastaların çoğunda yer almakta ve hastalığın patogenezi mekanizmasının neredeyse ayrılmaz bir parçası olarak tanımlanmaktadır.

İnsülin direnci adipoz doku, kaslar ve karaciğer gibi uç organlarda karşımıza çıkarak serbest yağ asitlerinin aşırı miktarına aracılık etmektedir. Moleküler düzeyde insülin rezistansı insülin reseptör substratında tirozin fosforilasyonun serin fosforilasyona şift etmesi ile karakterize olarak, metabolik (PI 3-kinaz, Akt, Mtor aracılığı ile) ve mitogenik (Ras, Raf ve mitogen-activated protein veya MAP-kinase aracılığı ile)yollara etki ederek insülinin anabolik etkisini azaltmaktadır. Adipoz dokudaki inflamatuvar değişiklikler sitokilerin üretimine sebep olmaktadır. Adipoz dokudaki ER stresin sonucu olarak JNK aktivasyonu bu prosesin başlatıldığına inanılmaktadır. İnce barsak duvarının geçirgenliğindeki değişiklikler bakterial ürün olan endotoksin aracılığı ile proinflamatuvar mediatorlerin aktivasyonunda katkıda bulunmaktadır. Bu durum, Çölyak hastalığında mevcut olan barsak geçirgenliğinin artışından kaynaklanan Çölyak hastalığı ile NAYKH arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Adiponektin, leptin, resistin ve visfatin gibi adipoz dokudan kaynaklanan adipokinler daha sonra insülin sinyalini zayıflatmaktadırlar. İnsülin duyarlılaştırıcı etkilerin zayıflamasından kaynaklanan adiponektin düzeyinin düşük olmasına rağmen adiponektin üretiminin baskılanmış olması NAYKH' da önemli rol oynamaktadır. Normalde, adiponektin spesifik reseptörlere bağlanarak AMP kinazı aktive eder ve iskelet kaslarda ve karaciğerde yağ asitlerin oksidasyonunu düzenler. Adiponektin üretiminin artırılması etkisine dayanarak thiazolidinedionlar NAYKH'nın tedavisinde yerini almıştır.

2.2. HEPATİK STEATOZDA GÖRÜNTÜLEME

2.2.1.Ultrasonografi

Ultrasonografi (US) yüksek frekanstaki ses dalgalarının farklı ortamlardaki fiziki hareketleri temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Karaciğer incelemeleri sıklıkla düşük frekanslı (2-5 MHz) konveks transdüser ile yapılır. Sağlam karaciğer parankimi homojen ekoya ve normal böbrek korteksi veya dalak ekojenitesine göre eşit veya hafif yüksek ekojeniteye sahiptir. Karaciğer yağlanmasında parankimde ekojenite artışı hücre içi yağ birikiminin ses dalgalarını yansıtma özelliğine bağlıdır. Hepatik ve portal ven duvarlarının net olarak seçilebildiği ancak böbrek veya dalak ile kıyasla karaciğer parankiminde ekojenite artışının varlığı hafif yağlanmayı gösterirken, ekojenite artışı ile birlikte hepatik ve portal ven duvarının seçilememesi orta, posterior atenüasyon, yani karaciğerin posterior kesimlerinin sonografik olarak yoğun gölgelenme sebebiyle değerlendirilememesi ise ağır yağlanmanın göstergesidir.

US ile hastalık derecelendirmesi bu şekilde yapılabilmelerine rağmen, kantitatif değerlendirme için öngörülen US yöntemlerinin güvenilirlikleri ve klinik uygulamada kullanımı tartışmalıdır.

Yapılan çalışmalar US'nin yağlı karaciğeri saptamadaki sensitivitesini %60-94, spesifitesini ise %66-95 olarak bulunmuştur (18).

2.2.2.Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) x-ışını kullanarak dokuların ışını soğurma derecesine göre ayrımlarını sağlayan kesitsel görüntüleme yöntemidir. Yağlı karaciğerin tipik bilgisayarlı tomografi bulgusu olan atenüasyon değerinde düşme yani daha hipodens görünüm karaciğer dokusunda x ışının penetrasyonuna bağlıdır. Sağlıklı karaciğerde kontrastsız incelemede hepatik vasküler yapılar karaciğer parankimine göre daha düşük dansitede görülürken, yağlı karaciğerde parankimal dansite düşüşüne görece vasküler yapılar daha yüksek dansitede izlenir.

Yağlı karaciğer hem kontrastlı hem kontrastsız incelemede fark edilebilmesine rağmen, özellikle kontrastsız incelemede ölçüm yapmak yağlı karaciğerin değerlendirilmesinde en uygun yöntem olduğu kabul edilmiştir.

Kontrastsız BT incelemesinde normal karaciğer parankiminin dansitesi yaklaşık 50-57 Hounsfield unit (HU) olup, dalak dansitesine göre yaklaşık 8-10 HU daha yüksektir.

Kontrastsız incelemede karaciğer dansitesinin 48 HU altında oluşunun karaciğer yağlanması varlığını gösterdiğini (50,51), karaciğerin dalağa göre daha düşük dansiteye sahip oluşunun %88-95 sensitivite, %90-99 spesifite ile yağlı karaciğeri saptadığını göstermiştir (19).

2.2.3. Manyetik Rezonans

Son yıllarda yapılmış bazı çalışmalarda Manyetik Rezonans (MR)'ın steatoz derecesini göstermede oldukça duyarlı olabileceği öne sürülmüştür. MR'da kimyasal shift sekansı ile hücre içi yağ, yağ baskılama teknikleri ile de makroskopik yağ gösterilebilmektedir. MR'da su ve yağ protonlarının rezonans frekans farklılıklarını esas alarak bu iki yapının birbirinden ayırt edilmesine yardımcı olan kimyasal shift görüntüleme tekniği ilk olarak 1984 yılında Dixon tarafından tanımlanmıştır (20). 1990'cı yıllardan itibaren, deneysel hayvan çalışmalarında hepatik yağ oranının belirlenmesi amacıyla MR kullanılmıştır. 1991 yılında Levenson ve arkadaşları Dixon metodunu kullanarak 1,5 Tesla (T) manyetik alan gücüne sahip tarayıcılarla saptanan steatoz derecesi ile histopatolojik steatoz derecesini karşılaştırmış ve iki yöntem arasında güçlü korelasyon saptamışlardır(21).

Radyolojik görüntülemeye dayalı yöntemlerde sonuçlar, değerlendirme yapan kişiler ve cihazlar arasındaki farklılıklara dayanarak değişebilmektedir. Kesit görüntüleme çalışmalarında ise özellikle gradient eko sekansının kullanıldığı MRG tetkikinin karaciğer yağlanmasını karakterize etmede BT'ye üstün olduğu tespit edilmiştir (22). Bu durum özellikle karaciğer yağlanmasının minimal olduğu durumlar için geçerlidir. Schuchmann ve arkadaşları hızlı spin eko görüntülerde kimyasal shift tekniği kullanarak yağlanma derecesinin sayısal olarak tahmin edilebileceğini, bu tekniğin < % 20 yağlanma oranı olan olgularda bile biyopsi ile karşılaştırıldığında uygun sonuçlar verdiğini tespit etmişler (23).

2.2.4. Transient Elastografi (FİBROSCAN).

Dokuların elastisitesini sayısal olarak ölçen ileri teknoloji ürünü olan transient elastografi yöntemi karaciğerin viral hastalıklarında fibrozis derecesinin değerlendirilmesinde yerini almıştır. Fibroscan R bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşur. Probtaki ultrasonik dönüştürücü karaciğer dokusuna düşük frekanslı (50 MHz) ve amplitudlu

titreşimler gönderir ve bunun sonucunda oluşturulan elastik dalga (enine dalga; shear wave) doku içerisinde çoğalarak yayılır. Dalganın iletim hızı içinden geçtiği dokunun esnekliğine (elastisitesi) bağlıdır. Sertlik (stiffness) artmasından kaynaklanan dalganın yayılım hızındaki artış probdaki dedektor ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır.

Fibroscan R ile sertliği ölçülen karaciğer hacmi 3 cm³'tür, bu da karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüktedir. Buna dayanarak, bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı düşünülmektedir.

Avrupa'da sağlıklı kişilerde normal transient elastografi değeri erkeklerde 5.81±1.54 (aralık, 3.8-8.0) kPa, kadınlarda 5.23±1.59 (aralık, 3.3-7.8) kPa olarak değerlendirilmiştir (66). Asya'da iki farklı çalışmada sağlıklı kimselerde normal değerler 2.0-7.1 ve 3.9-5.3 kPa aralığında bildirilmiştir (24).

İlk defa Yoneda ve arkadaşları tarafından 2007 yılında NAYKH'da transient elastografiyi kullanarak karaciğer sertliği ve karaciğer fibrozisi arasında belirgin pozitif bir ilişki gösterilmiştir (25). Aynı araştırmacıların daha geniş bir seri ile yaptıkları çalışmada bahsedilen bulgu doğrulanmıştır (26). Bu grubun dört yıllık izleme hastalık progresyonunu araştırdığı çalışma, transient elastografi sonuçlarının diğer non-invaziv yöntemlerle korele olduğunu göstererek transient elastografinin hastalık takibinde kullanılmasını gündeme getirmiştir.

NYKH'da karaciğerdeki yağlanma, elastik kesme dalgalarını (shear wave) zayıflatabilir ancak dalgaların hızını değiştirmez. Transient elastografi ölçümlerinin karaciğerdeki yağlanmadan etkilenmediği ve sertlik ölçümünde kullanılabileceği Wong ve arkadaşlarının yaptığı geniş serili çalışmada gösterilmiştir (27). Isabel ve arkadaşları tarafından 2009 yılında 226 USG ile NAYKH kanıtlanmış olan hasta çalışmaya alınmış ve elastografi ile steatozisin karaciğer sertliğine (stiffness) etki ettiğini göstermiştir. Lupson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada steatozisin (p=0,025) ve inflamasyonun (p=0,039) karaciğer sertliğine etkileri gösterilmiştir (28).

Normal karaciğer dokusunun sertliğini <6kPa olarak değerlendirildikten sonra anlamlı fibrozis (F≥2) için cut-off değerler kronik hepatit C için 6,8 kPa ve 7,1-8,8 kPa, kronik hepatit B için 7 kPa, kolestatik hepatopatilerde 7,3 kPa ve NAYKH'da fibrozis yokluğunda <6kPa ve en az orta derece fibrozisin varlığında 6,9 kPa olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak, transiyent elastografi NASH hastalarında karaciğer fibrozisin derecesinin hesaplanmasında kullanılabilir bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Steatoz ile fibrozis ayırımına dayanarak NAYKH hastaların tedavisi esnasında gelişebilecek steatozdan fibrozis gelişimini tespit etmede bu yöntemin kullanılabilirliği halen soru altında kalmaktadır.

2.3. TEDAVİ

NASH hastaların tedavisi egzersiz, kalori redüksiyonu ve kilo kaybı gibi hayat tarzı değişiklikleri, besin bileşenleri değişiklikleri, farmakolojik ajanları, bariyatrik cerrahi ve karaciğer transplantasyonu içermektedir. NASH'ın sistemik hastalığın bir parçası olduğunu kabul ederek tedavinin hedeflerinde insülin direnci ve adipositokin üretimi olabileceği düşünülmüştür.

2.3.1.Hayat Tarzı Değişiklikleri

Kilo verilmesi ve fiziksel durumun iyileşmesi gibi konservatif yaklaşımlar yalnız NAYKH'nın erken evresinde fayda sağlamaktadır. Histolojik verilere dayanan yetişkinlerde ve pediatrik grupta yapılan iki kontrollü çalışmada diyet ile kilo verilmesi ve egzersizin steatoz, inflamasyon ve hücre hasarına pozitif etkisi gösterilmiştir. Fibrozisin geliştiği durumlarda daha düşük terapötik etki izlenmiş olup, kısa takip dönemi bu etkinin yararlılığının gözlemlenmesinde kısıtlamalar yaratmıştır.

Şiddetli kalori kısıtlaması en az 11 haftada karaciğerdeki yağ oranının azalmasıyla sonuçlanmaktadır, ancak uzun vadeli sürdürülebilir bir yaklaşım değildir. Genel olarak belirgin avantaj sağlamamasına rağmen, orlistatin kilo verilmesinde yararlı etkisi vardır. %10-15 kilo kaybı karaciğerdeki yağ oranının azalması ile neticelenmiştir.

Diyabetik hastalardaki azalmış glukoz kullanımı ve düzenli egzersiz sonucu iskelet kaslardaki mitokondrilerde artış izlenmiştir. Kilo kaybına sebep olmayan egzersizler de karaciğer histolojisini değiştirmektedir.

2.3.2. Besin Bileşenlerin Değişiklikleri

Nispeten az çaba sarf ederek bazı diyet değişiklikleri sağlanabilir. Örnek olarak, insan ve hayvanlarda trigliseridlerin karaciğerde birikimine yatkınlık yaratan früktozlu mısır şurubun şekerli içeceklerden çıkarılması fayda sağlamaktadır (29). NASH hastaların karaciğerinde tespit edilen yüksek N6-N3 oranını ve hastaların diyet alışkanlıklarından kaynaklanan omega 3 yağ asitlerin eksikliğini dikkate alarak bu hastalarda omega 3 yağ asitlerin takviyesinin faydalı olabileceği düşünülmüştür.

2.3.3. Farmakolojik Ajanlar

Hayat tarzı değişiklikleri önerileri ile uyum kısıtlıdır. Diğer yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda ve potansiyel progresif seyreden hastalıkta farmakolojik müdahaleler önerilmektedir.

NASH'ta kullanılan ilaçlar sitoprotektif ve antioksidanlar, insülin duyarlaştırıcılar, yağ metabolizmasının modülatörleri ve spesifik intrasellüler yolakların modülatörleri olarak klasifiye edilmiştir.

Ursodeoksikolik asit (UDCA) NASH hastalarda yapılan placebo kontrollü çalışmalarda kullanılmış safra asitidir. 15 mg/kg UDCA kullanılmış ve aminotransferaz düzeyinde, kilo verimi ve histolojik parametrelerde her iki grupta da aynı değişiklikler izlenerek her hangi bir yarar sağlanamadığı tespit edilmiştir. UDCA ve vitamin E takviyesi ile double plasebo veya vitamin E ve plasebo karşılaştırılmış ve yapılan biyopsilerde steatoziste gerileme izlenmesine rağmen, diğer histolojik parametrelerde iyileşme izlenmemiştir. Yüksek doz UDCA kullanarak yapılan başka bir çalışmada kesin yarar izlenmemiştir. UDCA'nın taurin ile bileşenleri ile ön çalışmalar devam etmektedir. Betain, S-adenozilmetionin ve vitamin E ile vitamin C kombinasyonu ile yapılan çalışmaların ümit verici sonuçları bildirilmiştir. Yakın geçmişte yapılan çalışmada vitamin E'nin yüksek dozu (800 IU/gün) ile pioglitazon kıyaslanmış ve vitamin E takviyesi ile ilgili pozitif sonuçlar bildirilmiştir (30).

Metformin ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen, thiazolidinedionların kullanımında fibrozis dışında, steatoziste, inflamasyonda ve hücre hasarında iyileşme izlenmiştir(31).Thiazolidinedionların etki mekanizması kesin bilinmesede, bu ilaçların adipoz dokudaki PPAR- γ reseptörlerine etki ederek yağın karaciğerden perifer yer değiştirmesini sağlamakta olduğu düşünölmektedir. Tüm bu grup ilaçların kullanımında gelişebilen kilo alımı tedavi süresinin kısaltmakta ve bu durum tedavinin etkinliğini olumsuz etkilemektedir. Bu sorunların gelişimini engellemek ve tedavinin sürdürölebilmesini sağlamak için diyet değişikliklerin yapılması ve fizik aktivitenin artırılması önerilmektedir.

NASH'ın hiperlipidemi ile ilişkili olmasına rağmen, fibratların ve statinlerin NASH'ın tedavisindeki rolü iyi bilinmemektedir. Fibratların kullanımı ümit verici sonuçları veren ilaçların ilk sırasında yer almaktaydı.

Statin kullanımı histolojik sonlanım bilgilere dayanan küçük kontrolsüz çalışmalarda ve sadece bir histolojik sonlanım içermeyen kontrollü çalışmada incelenmiştir. Literatürde mevcut statinlerle ilgili bazı bilgiler dikkati çekmiştir. İlk olarak, aminotransferaz düzeyi

NASH'ın tedavisinde kullanılan statinlerin yararını yansıtmamaktadır. Aminotransferaz düzeyindeki hafif değişiklikler statin kullanımının kesilmesi için endikasyon oluşturmamaktadır. İkinci olarak, hastaların bir kısmında histolojik iyileşme izlenmesine rağmen, diğer grupta evre 3 ve 4 fibrozise kadar progresyon izlenmiştir. Statinler ile yapılan uzun dönem gözlemsel çalışmada steatozis ve hafif-orta fibrozisin gerilediği izlenmiş olmasına rağmen, ilerleyen fibrozise sahip olan hastaların oranı arttığı belirtilmiştir. Yakın geçmişte yapılan bir çalışmada simvastatinin 12 aylık kullanımından yarar sağlanmadığı gösterilmiştir (32).

NASH'ın kullanımında yer alan diğer farmakolojik ajanlar angiotenzin yolağın üzerinden etki gösteren telmisartan gibi anjiotenzin reseptör blokerleri, grehlin-leptin yolağı hedef alan ajanlar, profibrotik faktörleri bloke eden antiplatelet ajanlar, ER stresini azaltan ajanlar, adenozin reseptör blokerleri ve pentoksifillin içeren TNF antagonistleri olarak sıralanmaktadır.

2.3.4. Bariatrik cerrahi

Kilo verdirici cerrahi yöntemler NASH dâhil diğer metabolik parametreleri de iyileştirmektedir. Ciddi şişmanlık (BKI >40) olanlarda veya uyku apnesi gibi komorbid faktörlerin varlığında BMI >35 olan durumlarda tercih edilmektedir.

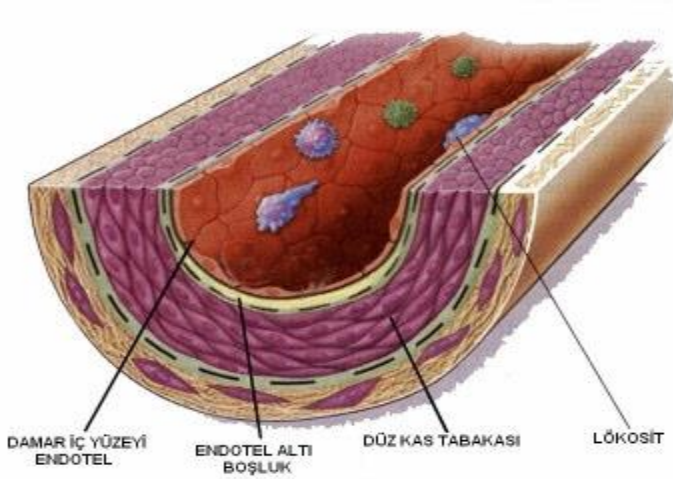
2.3.5. Karaciğer Nakli

NASH'a bağlı karaciğer hastalıklarında yapılan karaciğer nakil sonuçlarının değerlendirilmesinde kurumlar arası isimlendirmeden ve kriptojenik siroz ile örtüşmeden kaynaklanan zorluklar meydana gelmektedir. Bununla beraber, bazı çalışmalarda obezite ve diyabet gibi komorbid faktörlerin varlığının morbiditeyi artırdığı belirtilmiştir. 60 yaş ve üzeri BKI \geq 30 olan, diyabet ve hipertansiyon öyküsü olan hastaların bir yıllık sağkalımı %50 daha az olduğu tespit edilmiştir. NASH'a bağlı karaciğer sirozuna ve kriptojenik siroza bağlı transplantasyon sonrası karaciğerde tekrar NAYKH gelişimi ve bu gelişimin progresif olabileceği hakkında bilgiler dokümanite edilmiştir.

2.4. Endotel Disfonksiyon

Vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan, bazal membran üzerine yerleşmiş, damarların iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden meydana gelen hücre tabakasına endotel denir. Eskiden sadece mekanik bir bariyer olduğu düşünülen endotelin, bugünün bilgileri ışığında, vasküler tonusu, hücre çoğalmasını, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini düzenleyen, tromboregülatör molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyebilen, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt veren bir doku olduğu gösterilmiştir. Vücut ile kan arasındaki kritik, stratejik yeri tutan ve birçok düzenleyici rolü üstlenen endotel otokrin, parakrin ve endokrin bir organdır.

Şekil 2.4.1. Arter Duvar Yapısı



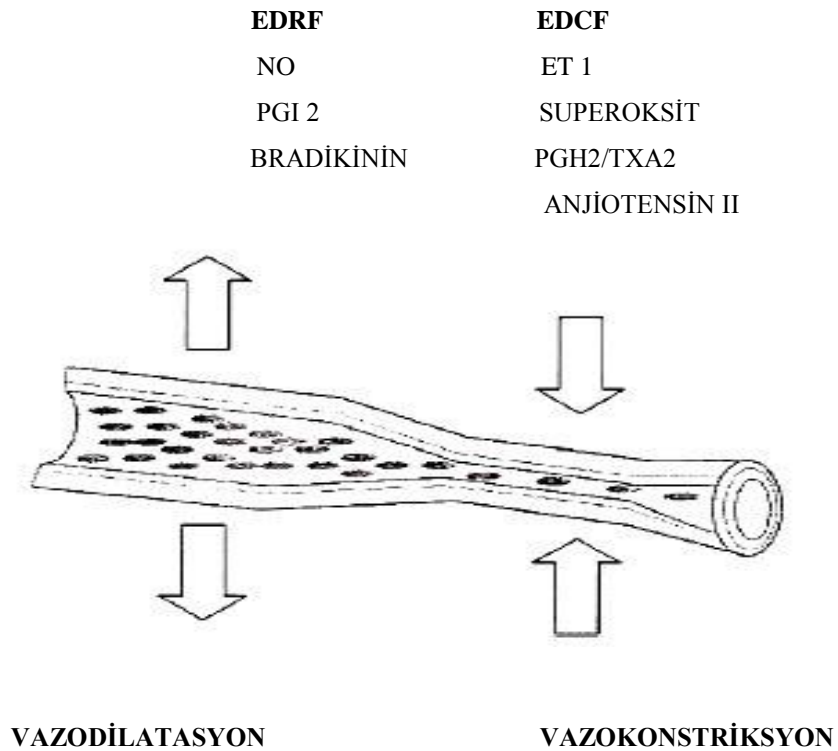
Bu genel fonksiyonlara ilaveten endotelyal doku, akciğerlerde gaz değişimi, kalpte miyokardiyal fonksiyonun kontrolü, karaciğer ve dalakta fagositozis gibi rollere de sahiptir. Endotel çevresel uyarılara yanıt olarak vazokonstriktör ve vazodilatatör nitelikte maddeler sentezleyip, salgılayabilen dinamik bir organ olarak bilinmektedir. Çesitli vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeler salgılayarak, endotel hücreleri hemen altındaki düz kas hücrelerini etkiler ve vasküler tonusunun lokal düzenlenmesinde anahtar rol oynar, kan basıncı ve kan akımı kontrolüne de katkıda bulunurlar. (Tablo 2.4.1)

Tablo 2.4.1. Endotelden Salınan Vazoaktif Maddeler

VAZODİLATATÖRLER	VAZOKONSTRÜKTÖRLER
Nitrik Oksit (NO)	Endotelin-1 (ET-1)
Prostasiklin (PGI ₂)	Anjiyotensin II
Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör (EKRF)	Endotel Kökenli Konstrüktör Faktör (EKKF)
Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF)	Platelet Aktive Edici Faktör (PAF)
Adenozin	Tromboksan A ₂
Bradikinin	Prostoglandin H ₂
Adrenomodullin	Serbest radikaller

Endotel tabakasının normal işlev görmesi “endothelium derived relaxing factor” (EDRF) ve “endothelium derived constrictor factor” (EDCF) arasındaki dengeye bağlıdır (Şekil 2.4.2). Bu dengenin bozulması endotel disfonksiyonu yaratmaktadır.

Şekil 2.4.2. Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici faktörler (EDRF) ve endotel kaynaklı konstrüktör faktörler (EDCF) arasındaki dengeye.



Endotel hücre fonksiyonları sadece kendi ürettiği mediyatörleri tarafından değil, aynı zamanda dolaşımda bulunan vazodilatatör ve vazokonstrüktörlerce de kontrol edilir. Asetilkolin ile endotel dokusundan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin,

serotonin, adenzindifosfat (ADP), adenzintrifosfat (ATP), vasopresin, endotelin, substans-P, trombin, gibi birçok farmakolojik ajanın da endotel dokusundan NO, Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF), P12 salgılattığı tespit edilmiştir. Damar düz kaslarının üzerinde de bulunan bu reseptörlerin uyarılması damarda kasılmaya yol açmaktadır. Sonuç olarak, birçok vazoaaktif ajanın damar üzerine etkisi, endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotelin hasarı durumunda veya uygun şekilde işlevini göremediği durumda söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon olacaktır.

NO sentetaz, NO sentezinde substrat olarak L-arginin, ko-substrat olarak NADPH ve koenzim olarak da FAD, FMN, tetrahidrobiopterin, indirgenmiş tiyol ve Hem molekülünü kullanır.

Bu ko-faktörler elektron taşınmasında redoks grubu olarak görev almakta ve sonuç olarak oksijen molekülünden bir oksijen atomu arjininin terminal guanidin nitrojen grubuna aktarılmakta ve ortaya çıkan bileşikten L-sitrüllin ve NO oluşmaktadır.

Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak da bilinen NO, endotel bağımlı vazodilatasyon oluşmasında ve sağlıklı endotele ait diğer koruyucu fizyolojik özelliklerin düzenlenmesinde rol üstlenmektedir. Yarı ömrü 20-30 sn dir. NOS, endojen metilarjininler tarafından inhibe edilebilir ve asimetric dimetilarjinin(ADMA), bu endojen NOS inhibitörlerinin en önemlisi gibi görünmektedir. ADMA, doğal olarak ortaya çıkan, plazmada dolaşan, idrar ile atılan, doku ve hücrelerde bulunan bir amino asittir . Endotel hücresi, NO'yu hem damar düz kaslarına doğru hemde aynı zamanda damar lümenine doğru salgılar. Endotel kaynaklı NO "siklik guanozin monofosfat" (cGMP) bağımlı mekanizmayla trombositlerin adezyonunu, aktivasyonunu, sekresyon ve agregasyonlarını inhibe ederek endotelden NO üretiminin azaldığı ateroskleroz gibi durumlarda önemli rol üstlenmektedir. NO bu etkilerine ilaveten, endotelyuma lökosit adezyonunu, düz kas hücresi migrasyonun ve proliferasyonunu da inhibe etmektedir.

NOS'un inhibisyonu çoğu vasküler yatakta vazokonstriksiyona ve sistemik arteriyal kan basıncında artmaya neden olmaktadır. NO yapımı, endotele bağımlı relaksasyonun temelini oluşturmaktadır. NO, endotel hücresinde sentezlendikten sonra damar düz kas hücrelerine difüzyonla girerek relaksasyon sağlamaktadır.

Araşidonik asitten siklooksijenaz ve devamında glutatyon peroksidaz reaksiyonu ile elde edilen PGI2 ve TXA2, endotel üzerinde farklı etkiye sahip olan maddelerdir. PGI2, vazodilatör olup adenilat siklaz aktivitesiyle vazodilatör olarak, TXA2 ise bir vazokonstriktör olarak etki gösterir.

Endotelin1, endotelden baskın olarak sentezlenen endotelin tipi olup damar düz kasında özel Endotelin A reseptörüne bağlanarak vazokonstriksiyon yapmakta ve bu da hücre büyümesine neden olmaktadır. Bunun aksine, Endotelin B reseptörleri ise NO salınımı vasıtasıyla vazodilatasyona sebep olmaktadır.

Sağlıklı endotelde, endotele bağımlı NO salınımı sayesinde asetilkoline yanıtın vazodilatasyon olmasına rağmen, endotel fonksiyon bozukluğunda, karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açar.

Ludmer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada koroner arterlerinde >%50 stenoz bulunan hastalarda, intrakoroner asetil kolin infüzyonuna yanıt olarak paradoksal vazokonstriksiyon gözlenmiştir(33). Nabel ve arkadaşların yaptığı bir başka çalışmada da, ateroskleroza olan hastalarda egzersiz, mental stres, soğuğa maruz kalma gibi günlük hayattaki aktivitelere veya kalp hızı artışına cevap olarak paradoks vazokonstriksiyon geliştiği izlenmiştir(34).

Endotel disfonksiyonu “Endotelyal Aktivasyon” göstergesi olup, proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagülan ortam yaratarak, aterogenezin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Bu durumun kardiyovasküler olayların öngörücüsü olabileceği düşünülmektedir.

Framingham çalışması ile ortaya koyulan ve KAH için geleneksel risk faktörleri olarak tanımlanan; sigara, HT, hiperlipidemi (HL), diabetes mellitus (DM), obezite gibi risk faktörlerinin klinik ateroskleroz gelişiminden önce endotel disfonksiyonuna neden olabilecekleri çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir.

Tablo 2.4.3. Endotel Fonksiyon Göstergeleri

1. Plazma ve İdrarda NO ve Metabolitlerinin Direkt Olarak Tespiti
2. NO'ya Bağlı Vazomotor Aktivitenin Bazı Fonksiyonel Testlerin Ölçülmesi
İnvazif Koroner Testi
İnvazif Ön Kol Testi: Pletismografi Metodu
Noninvazif Koroner Testi: Pozitron Emitron Tomografi
Noninvazif Ultrason Metodu: Akıma Bağlı Vazodilatasyon (FMD)
3. Endotel Fonksiyonun Dolaşımdaki Belirteçleri
Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)
4. Endotel-1
von Willebrand Faktör (vWF)
Doku tipi plazminojen aktivator (t-PA)
Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)

5. Adhezyon Molekülleri
Hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAMM-1)
Vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM)
Trombosit endotelial hücre adhezyon molekülü (PECAM-1)
E-selektin
P-selektin

Non-invazif US yöntemi ile hem endotel bağımlı (FMD akım aracılı vazodilatasyon), hem de endotelden bağımsız vazodilatasyon ölçülebilmektedir.

FMD ölçümü için brakiyal arter çapı bazal olarak ölçülür ve daha sonra manşon sistolik değerlerin üstünde bir basınçta şişirilir. 3-5 dakika boyunca kol iskemik kalacak şekilde arteriyel akım engellenmiş olmakta ve oluşan iskemi sonucunda damarda vazodilatasyon gelişmektedir. Buna müteakiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) oluşmaktadır.

Manşet basıncı indirildikten 60 saniye sonra brakiyal arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir:

FMD = % hiperemik akım sonrası ortalama çap -bazal çap/ Bazal çap

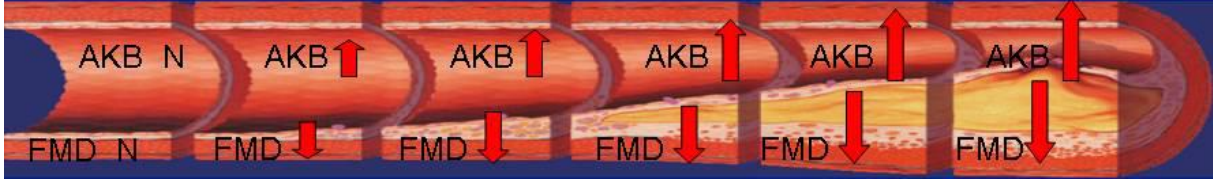
Aterosklerotik hastalığın subklinik dönemdeki en önemli değişikliklerin, intima-media kalınlığında (İMK) artma ve tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon olduğu dikkate alınarak İMK'nin rolü araştırılmış ve endotel fonksiyonunun iyi bir göstergesi olan FMD ile korele olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. İMK ile FMD ilişkisini araştıran çalışmaların büyük bir çoğunluğu karotis arter İMK'si bakılarak yapılmıştır.

Matsushima Y. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karotis İMK'sinin brakiyal FMD ile iyi korele olduğu ve bu değerlerin koroner stenoz indeksi ile de bağlantılı olduğu gösterilmiştir(35). Güllü H. ve arkadaşlarının koroner risk faktörü taşımayan sağlıklı olgularda yaptığı çalışmada karotis İMK'sinin, brakiyal arter FMD ve koroner akım rezervi ile korelasyonu belirtilmiştir(36). Birkaç çalışma karotis İMK'si ile FMD arasında korelasyon olmadığını belirtmesine rağmen, çok sayıda çalışma karotis İMK'sinin FMD ile iyi korele olduğunu göstermiştir.

Rohani M ve arkadaşlarının tarafından yapılan bir çalışmada brakiyal arter İMK'sinin, karotis arter İMK'si ve koroner arter stenozu ile iyi korele olduğu gösterilmiştir(37). Göğüs ağrısı olan, kardiyovasküler hastalığı olmayan popülasyonda yapılan bir çalışmada brakiyal arter İMK'sinin uzun dönemde kardiyovasküler olayların göstergesi olduğu belirtilmiştir.

Endotelden bağımsız dilatasyon (NMD) ölçümü için bazal bir ölçüm yapılmasından 15 dakika sonra sublingual 400 µg glyceryltrinitrate uygulanır ve 3 dakika sonra ikinci bir ölçüm yapılır. NMD değeri ilaç uygulanması sonrası bulunan ortalama çaptan bazal çapın çıkarılması ve bunun bazal çapa bölünmesiyle % olarak ifade edilmiştir.

Şekil 2.4.3 Hipertansiyonun FMD ile İlişkisi



Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) 1992 yılında Vallance ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Serbest ADMA, endotelial nitrik oksit sentaz (NOS)'ın endojen yarışmalı inhibitörü olup endotelial NOS'ın üretim ve biyoyararlanımını azaltmaktadır. NO üretimindeki azalma, aterosklerozun ve komplikasyonların gelişimine yol açan olayların artması ile sonuçlanır. Yüksek konsantrasyondaki ADMA, NOS inhibisyonu yanı sıra L-Arjininin hücre içine taşınmasını engelleyerek de NO sentezi azaltır.

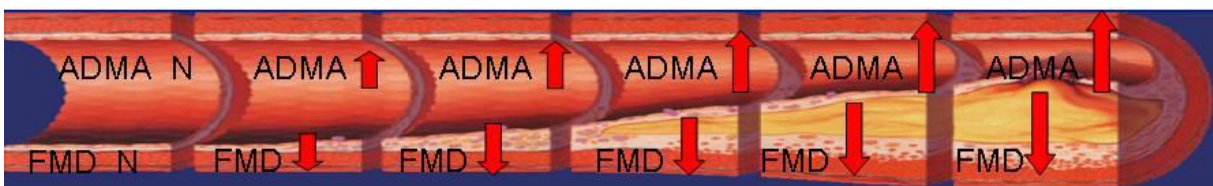
Hipertansif hastalarda ADMA, intima media kalınlığı ve endotele bağımlı vasodilatasyon ile bağımsız olarak korelasyon tespit edilmiştir. ADMA, hipertansiyon hastalarında endotel disfonksiyonu ve intima media kalınlığı hakkında fikir veren bir parametredir (Şekil 2.4.4).

Şekil 2.4.4 Hipertansiyonun ADMA ile İlişkisi



Hipertansif hastalarda yapılan çalışmalarda normotansif sağlıklı kontrollere göre yüksek plazma ADMA ve L-arjinin düzeyleri ve ADMA ile brakiyal arter kan akımı artışı arasında kuvvetli ve ters bir ilişki bildirilmiştir (Şekil 2.4.5).

Şekil 2.4.5. FMD'nin ADMA ile İlişkisi



Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalarda yapılan “Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC)” çalışmasında ADMA’nın koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk belirteci olduğu tespit edilmiştir.

Endotel disfonksiyonunun hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbidite ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Endotel fonksiyonunu ölçmede bir çok metod olmasına rağmen bu metodlardan serumda ADMA ölçümü ile fonksiyonel testlerden biri olan FMD’in uygun ölçümler olarak kullanılabilir olması nedeniyle klinik pratikte önem kazanacağı kanaatindeyim.

2.5. HİPERTANSİYON

2.5.1. Hipertansiyon tanımı ve sınıflandırılması

Kan basıncın (KB) ile kardiyovasküler (KV) ve renal olaylar arasındaki sürekli ilişki, KB sınır değerleri üzerinden normotansiyon ve hipertansiyon arasındaki ayrımı zorlaştırmaktadır. Bu zorluk ayrıca genel toplumda sistolik ve diyastolik kan basınc değerlerinin tek yönlü bir dağılıma sahip olmasından da kaynaklanır. Ancak pratikte tanısal yaklaşımı basitleştirmek ve tedavi kararını kolaylaştırmak amacıyla KB sınır değerleri herkes tarafından kullanılmaktadır. 2003 ve 2007 ESH/ESC kılavuzlarında önerilen hipertansiyon sınıflandırmasında değişiklik yapılmamıştır (Tablo 4.1.1). Hipertansiyon SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olarak tanımlanmaktadır. KB değerleri bu seviyelerde olan hastalarda tedavi ile sağlanan KB düşüşlerinin yararlı olduğuna dair randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar esas alınarak bu tanım yapılmıştır.

Tablo 2.5.1. ESC 2013 Göre Ofis Kan Basıncı Değerlerinin Tanımları ve Sınıflaması (mmHg)

Kategori	Sistolik	ve	Diyastolik
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 Hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	110
İzole Sistolik Hipertansiyon	>140	ve	<90

Kan basıncı (KB) kategorisi, sistolik veya diyastolik olsun, en üst düzeydeki KB düzeyine göre tanımlanmıştır. İzole sistolik hipertansiyon belirtilen aralıklar içinde sistolik KB değerine göre 1,2 veya 3 olarak derecelendirilmelidir.

2.5.2. Epidemiyoloji ve Yaygınlık

Kan basıncı (KB) değeri ile kardiyovasküler olayların, böbrek hastalıklarının ve inme riskinin arasındaki ilişki bildirilmiştir. Kan basıncı değerinin 115/75 mmHg yakın tutulması bu riskleri en aza indirmektedir. 115/75 mmHg başlayarak sistolik basıncın her 20 mmHg ve diyastolik basıncın her 10 mmHg artışı kardiyovasküler ve inme risklerini ikiye katlamaktadır.

Günümüzde hipertansiyonun toplumundaki görülme sıklığının artışı iki faktörden kaynaklanmaktadır; yaşlı popülasyonun artışı ve hem gelişmekte, hem de gelişmiş ülkelerde şişmanlığın giderek yaygınlaşmasıdır. Bazı toplumlarda aşırı tuz alımı major faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Aynı zamanda, yükselmiş KB birçok çevresel ve genetik faktör ile bu faktörlerin etkileşiminden kaynaklanmaktadır.

Farklı Avrupa ülkelerinde hipertansiyon yaygınlığının ve KB değerlerinin zamana bağlı değişimini gösteren sınırlı sayıda karşılaştırmalı veri mevcuttur. Genel toplumda hipertansiyon prevalansı %30-45 arasında değişmekte, ancak yaşlanmayla birlikte keskin bir artışın gözlenmiş olduğu belirlenmiştir. Son on yılda KB değişikliklerinde sistematik bir eğilim olmaksızın ülkeler arası ortalama KB değerlerinde belirgin farklar görülmektedir. Ülkeler arasında ve zaman içerisinde karşılaştırılabilir sonuçların elde edilmesindeki güçlüğü dikkate alarak, hipertansiyon için alternatif bir gösterge kullanılması önerilmiştir. İnme nedenli ölümlerde bilinen en önemli neden hipertansiyon olduğundan, inme mortalitesi hipertansiyon için iyi bir gösterge adayı olduğu düşünülmektedir. Hipertansiyon prevalansı ile inme nedenli mortalite arasında yakın bir ilişki bildirilmiştir. Avrupa'da inme insidansı ve şoka bağlı ölüm trendleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşam istatistikleri kullanılarak analiz edilmiştir. Batı Avrupa ülkelerinde azalan bir trend görülmesine rağmen, Doğu Avrupa ülkelerinde tam tersine inmeye bağlı ölüm oranlarında belirgin bir artış izlenmektedir.

Yapılan çalışmalar Türkiye'de her üç erişkinden birinin hipertansif olduğunu göstermektedir. Elli veya altmış yaşından sonra DKB'da gelişebilecek düşmeyi dikkate alarak, bahsedilen KVH, inme ve böbrek hastalıklarının risk artışı SKB'nin ilerlemesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Yaşla gelişen SKB'ki yükselme ve DKB'ki düşmenin arterial duvar sertliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu etkinin sebebi net olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, ileri yaştaki insanlarda yüksek SKB değerleri kardiyovasküler olayların, inmenin ve böbrek hastalıklarının ilerlemesinde önemli bir risk faktörünü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Siyahlarda hipertansiyon karşımıza sık çıkan bir bulgudur. Hipertansiyon daha genç toplumda rastlanmaktadır ve kan basıncı değerlerindeki yükselme beyazlara kıyasla daha ciddidir. Diyetle alınan tuza bağlı kan basıncı değerlerinin yükselmesindeki duyarlılık ve obezitenin yaygınlığı siyahlardaki sıklığın ve daha genç yaşta gelişimindeki mekanizmalarından birini oluşturmaktadır.

Hipertansiyonu olan siyah hastalar inme ve böbrek hastalıklarına eğilim göstermektedir.

Hipertansiyon tanımı, tedavisi ve takibi JNC, ESC, NICE, CHEP kılavuzlar ışığında yapılmaktadır. Zaman içinde JNC ve ESH kılavuzlar tedavi ve takip önerilerinde değişiklikler

yaparak güncellenmektedirler. Çalışmamızda bazı kılavuzlar özetlenmiştir ve tanım ile ilgili bilgiler güncel JNC 8 kılavuzundan sunulmuştur.

Haziran 2013’ de JNC 7 panel kılavuzu revize edilerek JNC 8 18 aralık 2013’de JAMA da yayınlandı.

HYVET, Syst-EUR, SHEP, JATOS, VALISH, CARDIO-SİS çalışmalarına dayanarak koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve inme riskini azalmasını dikkate alarak 60 yaş üstü olan hastalarda tedavi başlama eşiği 150/90 mmHg olarak belirlendi.

18 yaşın üzerinde kronik böbrek hastalığı olan hastalarda tedavi başlama eşiği $\geq 140/90$ mmHg olarak belirlendi (expert opinion).

AASK, REİN VE MRDR çalışmasında $<140/90$ mmHg olan hedefler kardiyovasküler olayların ve böbrek hastalıklarının üzerinde etkisini kanıtlanmadı.

Yoğun çaba ve sıkı dışlama kriterlerine rağmen JNC 8 panelin yaptığı tavsiyelerden 6 adedi (6/9,%66) ekspert raporu (expert opinion) olması JNC 8, bağımsız bir grup hipertansiyon uzmanının makalesi olarak görülebiliyor yaptı. Bu durum, en frajil hasta grubunda tedavinin gevşetilmesine ve sonuç olarak KV olayların artmasına neden olabileceğini, böbrek yetmezliği prevalansında artışa neden olabilir endişesini doğurdu.

Tablo 2.5.2. ESC 2007 Kılavuzunda ‘Prehipertansiyon’ Kavramı Benimsenmedi

Kategori	Sistolik	ve	Diyastolik
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 Hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥ 140	ve	<90
İzole sistolik hipertansiyon, diyastolik değerin <90 mmhg olması kaydıyla, belirtilen aralıktaki sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelenmelidir(1,2,3).			

ESC 2007’de izole hipertansiyon hafif, orta şiddette ve şiddetli evrelere ayrıldı. Tedavi başlama eşiği tüm hipertansiflerde 140/90 mmHg, yüksek riskli bireylerde ise 140/90 altında tedavinin başlanabileceği belirlendi. Diyabet, böbrek hastalığı, koroner hastalık ve serebrovasküler hastalığı olanlarda hedef KB $< 130/80$ olarak belirlendi.

2.5.3. Kan Basıncının Kardiyovasküler Hasar ve Böbrek Hasarı ile İlişkisi

KB değerlerinin ile KV ve renal morbid- ve ölümcül olaylar arasındaki ilişki çok sayıda gözlemsel çalışmada değerlendirmeye alınmıştır. 2003 ve 2007 ESH/ESC kılavuzlarında ayrıntılı şekilde bildirilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Ofis KB değerlerinin, çeşitli KV olayların (inme, miyokard enfarktüsü, ani ölüm, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı (PAH)) insidansı ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile bağımsız ve sürekli bir ilişki içinde olduğu belirlenmiştir. Bu durum tüm yaş ve tüm etnik gruplar için geçerli olmaktadır.

2. KB ile ilişki yüksek kan basıncı seviyelerinden başlayarak, SKB için 110–115 mmHg ve diyastolik KB (DKB) için 70–75 mmHg gibi nispeten düşük KB değerlerine kadar devam eder. Elli yaş sonrasında; SKB'nin DKB'ye kıyasla olayların daha iyi bir göstergesi olduğu düşünülmekle beraber, yaşlı bireylerde, nabız basıncının (SKB ve DKB değerleri arasındaki fark) ek prognostik önemi olabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda, yüksek SKB ve normal veya düşük DKB değerleri (izole sistolik hipertansiyon (İSH)) olan hastalarda görülen belirgin derecede artmış KV riskle de ilişkili olduğu gösterilmiştir.

3. KV olaylarla sürekli bir ilişki AKBÖ ve EKBÖ ile elde edilen sonuçlarda olduğu gibi ofis dışındaki KB değerlerinde de görülmektedir.

4. KB ile KV morbidite ve mortalite arasındaki ilişki eşlik eden diğer KV risk faktörleri ile değişebilmektedir. Metabolik risk faktörlerinin, KB yüksekliğinde daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

2.6. Egzersiz Testi

Egzersiz EKG testi, özellikle iskemik kalp hastalıklarının tanısında ve kalp kapak hastalıkları, miyokard hastalıkları, aritmiler gibi birçok hastalık grubunda prognostik değerlendirme amacıyla kullanımda yerini almıştır .

Kolay değerlendirilebilmesi ve maliyetinin düşük olması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulan egzersiz testinin, standart ST segmenti ve egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi yanı sıra son yıllarda, bazı hastalıkların hem fizyopatogenez hem de tedavi zamanlaması ve seçenekleri hakkında fikir vermesine dayanarak klinik kullanım alanı genişlemiştir. Özellikle hipertansiyon konusunda yapılan egzersiz EKG çalışmaları, hastalığın başlangıcı, seyri ve yaygın endotel hastalığının klinik öncesi dönemde belirlenmesi konusunda bilgilerimizin artmasına yardımcı olmuştur.

Muayenehanede kan basıncı ölçümü hipertansiyon tanısında en sık kullanılan yöntemdir. Ancak, bu yöntem beyaz önlük hipertansiyonu nedeniyle zaman zaman tedavi seçeneklerinin ve hedeflerinin yanlış ayarlanmasına neden olacak kadar yanlış-yüksek sonuçlar vermektedir ve bu tanı yöntemiyle gün içerisinde fizyolojik olarak meydana gelen kan basıncı değişiklikleri tam olarak değerlendirilememektedir. Bu eksiklikleri ortadan kaldırmak amacıyla ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılarak daha doğru bilgiler elde edilebilmekte ve hastalar hedef organ hasarı ve uygulanacak tedavi açısından daha doğru bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Eforla oluşan hipertansif yanıt, ofiste kan basıncı ölçümü ve ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile kıyaslandığında, özellikle hedef organ hasarı gelişimini göstermede daha değerli bulunmuştur. Öte yandan, beyaz önlük hipertansiyonu olan hastalarda egzersizle hipertansif yanıt oluşma sıklığının normal nüfustan daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Klinik seyir açısından bakıldığında, normotansif dönemlerde bile hipertansiyona zemin hazırlayan fizyopatolojik değişikliklerin meydana geldiği ve komplikasyonların başladığı gösterilmiştir. Bunu dikkate alarak, Amerikan Hipertansiyon Komitesi'nin (JNC) 7. raporunda, bir önceki rapordan farklı olarak, 120-139/80-89 mmHg arasındaki kan basınçları hipertansiyon öncesi durum olarak sınıflandırılmış ve başka hastalığı olmayan kişilere yaşam tarzı değişiklikleri önerilirken, diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı olanlara ek ilaç tedavisi önerilmiştir.

Arteriyel kan basıncında gün içinde meydana gelen değişikliklerin anlık kaydedilmesinin bugünkü teknolojiyle olanaksız olduğu dikkate alınarak bunun yerine dinlenmeyi, fiziksel vey

mental stresi ve yeniden toparlanmayı içeren kısa süreli, kolay uygulanabilir ve takip edilebilir bir test olarak efor testinin kullanımı oldukça mantıklı görünmüştür. Efor testi sırasında alınan kan basıncı yanıtıyla ambulatuvar kan basıncı ölçümleri arasında büyük oranda benzerlik olduğu tespit edilmiştir.

2.7. Egzersizin Fiziopatolojisi

Toplam vücut ağırlığının %40'ını oluşturan iskelet kası istirahat halinde kardiyak ürünün %15-20'sini almaktadır. Egzersiz sırasında çalışmakta olan kas grubunun kan akımı artmakta ve kardiyak ürünün %90'a yakını iskelet kasına gitmektedir. Egzersizle iskelet kası kan akımının artışı egzersiz hiperemisi fenomeni olarak tanımlanmaktadır. Bu fenomende ön planda plazmada pH düşmesi, CO₂ yükselmesi, hipoksemi, osmolalite artışı, histamin ve K⁺ iyonu gibi yerel faktörler rol oynamaktadır. Bu lokal faktörler, doğrudan etkilerinin yanında endotelden nitrik oksit (NO) salgısını artırarak da etkili olurlar. Nitrik oksidin egzersiz hiperemisi fenomeninde oynadığı rol tartışmalıdır. Lokal faktörlerin, hiperemi oluşumunda ve devamında daha fazla rol oynadığını savunan görüşlerin yanında, NO'nun daha etkili olduğunu vurgulayan görüşler de vardır. Hangi yolla olduğu farketmez, egzersiz hiperemisinin sağlanabilmesi için, sağlam ve normal çalışan bir endotel varlığı en önemli şart gibi görünmektedir. Otonomik regülasyonun, bu bağlamda geri planda rol oynamakta olduğu düşünülmektedir. Egzersiz sırasında kasılan kasların pompalama etkisiyle, arter ve ven arasında basınç gradiyenti oluşur ve kapillerlerde kan akımı sağlanmaktadır. İstirahat halinde ise aynı basınç gradiyenti endotelin-1 gibi vazokonstriksiyon yapan maddelerle sağlanmaktadır. İstirahat halinde, damar tonusunun gevşeme yönündeki en önemli uyarınının ise NO olduğu bilinmektedir. Kan ve vasküler düz kas hücreleri arasında lokalize olan endotel hücreleri sürekli olarak shear stres, hidrostatik basınç ve pulsatil stres gibi birçok etkiye maruz kalmakta ve bu etkilerle her bir endotel hücrelerinin şekli bozulmakta, bazal NO salgısı sağlanmaktadır. Egzersizle artan shear stres aynı zamanda prostasiklin salgısını da artırmaktadır. Kısa dönemde kendisini vazodilatasyon şeklinde gösteren bu etkiler, uzun vadede, düzenli egzersiz yaptırılan deney hayvanlarında olduğu gibi, endotel fonksiyonunun düzelmesine ve anjiyogenez artışına neden olduğu tespit edilmiştir.

Hipertansiyon, yukarıda söz edildiği gibi, önce intimal hasara yol açmakta, ilerleyen dönemlerde de vasküler düz kas hipertrofisi/hiperplazisine neden olarak periferik vasküler direnç (PVD) artışına yol açmaktadır. Periferik vasküler direnç artışı, hipertansif sürecin neredeyse tek başına belirleyicisidir. Esansiyel ve sekonder hipertansiyon, NO yolağını

etkileyerek çeşitli derecelerde endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. İstirahat halinde damar tonusuna gevşetici yönde etki eden NO, egzersiz sırasında vazodilatör kapasiteyi belirlemektedir. Hipertansif hastalarda yapılan bir egzersiz EKG çalışmasında, hastaların bir kısmında abartılı hipertansif yanıt alınmasına rağmen (SKB>200 mmHg), bir kısmında normal yanıt alınmıştır (SKB<180 mmHg). Bu bulgu, endotel disfonksiyonunun hipertansif hastalarda bile farklılık gösterdiğini, endotel fonksiyonu ciddi derecede bozulmuş değilse, egzersize vazodilatör yanıtın korunmuş olabileceğini işaret etmektedir. Bu grup hastalarda, shear stres artışına bağlı olarak, endotelden NO salınımı dolayısıyla PVD azalması prensibi korunmuştur. İki hasta grubu kardiyovasküler olaylar açısından değerlendirildiğinde, hipertansif yanıt alınan grubun daha büyük risk altında olduğu ortadadır.

Hipertansif hastalarda olduğu gibi normotansif hastalarda da, endotel disfonksiyonunun dolaylı olarak değerlendirilmesinde ve gelecekte hipertansiyon gelişme olasılığı ile kan basıncı yanıtı arasındaki ilişkinin tespit edilmesinde egzersiz EKG testi kullanılmıştır.

Framingham kalp çalışmasında elde edilen verilere göre, egzersize abartılı diyastolik kan basıncı (DKB) yanıtı orta yaş grubunda hem kadın hem erkeklerde hipertansiyon gelişimi için prognostik (2-4 kat risk arışı) bulunurken, toparlanma evresinde ise SKB sadece erkekler için öngördürücü olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, kan basıncının yüksek-normal olduğu hastalarda egzersiz alınan hipertansif yanıt, ileride gelişecek hipertansiyon açısından anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Arteriyel tansiyonun toparlanma evresinin üçüncü dakikasında değerlendirmeye alınmış olması çalışmanın en önemli özelliğini oluşturmaktadır. Toparlanma evresinde beklenen normal fizyolojik yanıt, arteriyel tansiyon ve kalp hızında ani düşmedir; bu yanıt egzersizin sonlanmasıyla sempatik sinir uyarısının azalması ve parasempatik sinir sistemi uyarısının artması sonucu oluşmaktadır. Toparlanma sırasında bu yanıtın körelmesinin otonomik bozukluk sonucu meydana gelmekte olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir. Egzersize abartılı tansiyon yanıtı veren normotansif veya istirahat kan basıncı yüksek-normal olan bireylerde gelecekte hipertansiyon sıklığının arttığı gösterilmiştir. Yaş değişkeni dikkate alındığında, normotansif bireylerde yaş ilerledikçe egzersize alınan hipertansif yanıt oranının arttığı tespit edilmiştir. Bu bulgu, JNC-7. kılavuzunda belirtilen, yaşla hipertansiyon sıklığının arttığı yönündeki bilgiyle uyushmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğinde 2013-2015 tarihleri arasında başvuran NAYKH tanısıyla karaciğer biyopsisi yapılmış 80 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar karaciğer biyopsisinde tespit edilen fibrozis evresine göre 3(üç) gruba ayrıldı; 1. grup sadece steatozis, 2. grup birinci evre fibrozis ve 3. grup ikinci ve üçüncü evre fibrozis olarak belirlendi. Gupların treadmill egzersiz testinin parametreleri, metabolik sendrom komponentleri ve inflamatuvar parametreleri ile olan ilişkisi incelendi. Daha önce viral hepatitlerin değerlendirilmesinde kullanılan APRI ve FIB 4 indeksleri NASH hastalarında kullanıldı. İndeksler ile fibrozis evresi ve egzersiz testinin parametreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1-Alkol alımı olmayanlar
- 2- 18 yaş üstü ve 65 yaş altı olanlar
- 3- VKI \leq 30 olanlar
- 4- Viral hepatit, otoimmün hepatit, ilaca bağlı karaciğer hastalığı, primer biliyer sirozu olmayanlar
- 5- Hemokromatozis, alfa-1-antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı gibi metabolik hastalığı olmayanlar
- 6-Üç hekim vizitinde kan basınç değeri $<140/90$ olanlar ve antihipertansif tedavi almayanlar
- 7-Akut ve kronik kardiyovasküler hastalığı olmayanlar

Metabolik sendrom tanımlanması

International Diabetes Federation (IDF)'nin önerdiği metabolik tanı kriterleri dikkate alındı.

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2014):

- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm varlığı ve aşağıdakilerden dört kriterden en az ikisi:
- Bozulmuş glukoz toleransı (AKŞ ≥ 100 mg/dl veya daha önce tanımlanmış diyabet)

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >140, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Trigliserid düzeyi > 150 mg/dl
- HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)

Yerel veriler olmadığından IDF 2014 kılavuzunda önerilen değerler baz alındı.

Bel çevresi, arkus kosta ile spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından geçecek şekilde mezura kullanılarak ölçüldü ve 'cm' olarak kaydedildi.

Hipertansiyon tanımlanması

JNC (Joint National Committee) 8 kılavuzuna göre ofis ve ofis dışı kan basınç ölçümleri ve holter sonuçları (gündüz TA değeri) ile elde edilen verilere dayanarak TA <140/90 mmHg olan hastalar normotansif olarak kabul edildi.

Hastalardan yedi gün boyunca günün aynı saatinde, JNC 8 kılavuzuna uygun şartlarda kan basınçlarını ölçüp kaydetmeleri istendi. Klinikte beş dakika ara ile üç ölçüm yapıp ortalaması alındı. Ayrıca hastalarda 24 saatlik kan basıncı holter cihazı (model TONOPORT, WATCH BP, MOBİLGRAFT) takılıp gündüz değerinin ortalaması alındı. Üç farklı metolla elde edilen sonuçlara göre kan basıncı < 140/90 seyreden hastalar treadmill egzersiz testine alındı. Kan basıncı >140/90 seyreden hastalar çalışmanın dışında bırakıldı.

Treadmill egzersiz testi

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan ve normotansif olarak kabul edilen hastalara standart Bruce protokolü ile egzersiz testi yapıldı. Bu testte hastaya kalp hızı, kan basıncı ve EKG (elektrokardiyografi) monitörizasyonu eşliğinde egzersiz yaptırıldı. Uygulama hastanın yapabileceği son noktaya kadar veya hastalık semptomları ortaya çıkana kadar, Maksimal (kalp hızı 220) ve Submaksimal (200 veya maksimal kalp hızının %15 eksiği) kalp hızına ulaşana kadar sürdürüldü (Hedeflenen kalp hızı yaşa göre öngörülen maksimum kalp hızının %85'dir). Yaşa göre öngörülen kalp hızı= (220 - hastanın yaşı) formülüne göre hesaplandı ve vuru / dakika olarak ifade edildi.

Egzersiz sonlandırıldıktan sonra toparlanma evreleri olarak adlandırılan her bir dakikada hastanın EKG ve kan basınç monitorizasyonuna devam edildi.

Tüm hastalarda kalbin toparlanma hızı(HRR) hesaplandı (HRR maksimum egzersizdeki - egzersizin testin sonlandırılmasından hemen önceki zamanı- kalp hızından dinlenme döneminin birinci veya ikinci dakikasındaki kalp hızının çıkarılması ile elde edilen değerdir).

Radyolojik Yöntemler

Karaciğer yağlanması değerlendirilmesi için abdominal ultrasonografi (USG) yapılmış olan hastalar çalışmaya alındı. Ultrasonografi ile karaciğer yağlanması tanısı, USG'de karaciğerin parlaklığı, ekojenitesi, damarların bulanıklığı ve karaciğer-böbrek kontrast oranının kullanıldığı Kurtz'ın modifiye kriterlerine göre yapıldı (38). Karaciğer yağlanması ultrasonografik olarak derecelendirilmesinde dikkate alınan kriterler Tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 5. Karaciğer yağlanmasında USG bulguları

Grade I	Hafif difüz ekojenite artışı mevcuttur, diyafram ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümündedir
Grade II	Orta derecede ekojenite artışı, diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur
Grade III	Belirgin eko artışı, diyafram, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterioru görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur

USG'de karaciğer yağlanması tespit edilen hastalara biyopsi yapılmış.

Karaciğerin histopatolojik incelenmesi

Karaciğer biyopsisi USG eşliğinde 16 G (Gauge) Hepafix iğne ile bilinçli sedasyon altında yapıldı. Histopatolojik örneklerin uzunluğu 2,5 cm'den uzundu. Tüm biyopsi örneklerinde tespit için formalin solüsyonu ve parafin blok kullanıldı ve hazırlanmış kesitlere Hemotoksilen ve Eozin, Retikulum, Mason-Trikrom, Periodik asit schift (PAS), diastazlı PAS, Orcein ve Demir histokimyası kullanıldı. Deneyimli bir patolog tarafından en az 4 portal alan incelendi ve National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), NASH klinik araştırma ağı puanlama sistemine göre karaciğer biyopsisini değerlendirdi. Yağlanma S0'dan S3'e doğru dört dereceli puanlama sistemi ile yapıldı.

Steatoz: 0-yağlanma yok veya % 5'ten az, 1-% 5-33, 2-% 33-66, 3-% 66'dan fazla.

Lobular inflamasyon: 0-odak yok, 1-2'den az her x200 alan, 2-2-4 arası herx200 alan, 3-4'ten fazla herx200 alan.

Fibrozis: 0-fibrozis yok, 1-perisinüzoidal veya 3 farklı paternde periportal alan, 1A-hafif, zon 3, perisinüzoidal, 1B-orta, zon 3, perisinüzoidal, 1C- portal/periportal, 2-perisinüzoidal ve portal/periportal, 3-köprüleşme nekrozu, 4-siroz.

Histopatolojik NASH skoru, yağlanma toplam skoru (0-3), lobular inflamasyon (0-3) ve balonlaşma (0-2) ve 0'dan 8'e kadar olan aralıkta belirlendi. 0-2 arası skorlar basit yağlanma kabul edildi. Beş veya daha fazla skoru olanlar kesin NASH olarak kabul edildi. Üç-dört aktivite skorları olanlar muhtemel NASH olarak kabul edildi.

Kullanılan Laboratuvar Parametreleri

Hastalardan 8-10 saatlik açlık sonrasında kan örnekleri alınarak plazma açlık ve tokluk kan şekeri, TG, LDL, HDL, HOMA-IR, AST, ALT, GGT, ALP, Hemoglobin A1c, CRP, Nötrofil, lenfosit, Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), MPV düzeylerine bakıldı, APRI ve FIB4 skorları hesaplandı.

APRI hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanıldı:

$$APRI = \frac{AST \text{ yükselmesi (hastanın AST değeri / AST normalin üst sınırı)}}{PLT \text{ sayısı}} * 100.$$

FIB 4 indeksi hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanıldı:

$$FIB4 = \text{yaş} * \frac{AST(U/L)}{PLT (10^9/L)} * \sqrt{ALT(U/L)}$$

Yapılan 40 çalışmanın meta-analiz sonucunda HCV pozitif hastalarda siroz öngörücüsü olarak APRI kullanıldığında; APRI >1,0 'in siroz öngörmede 76 % duyarlı ve 72 % özgül olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, APRI > 0,7'nin belirgin fibrozis öngörmede 77 % duyarlı ve 72 % özgül olduğu belirlendi (39).

FIB4 <1,45 ilerlemiş fibrozis için (İshaka göre 4-6 skor, fibrozis ile siroz arasında erken köprüleşme evresi içeren) negatif prediktif değeri %90 dır. Bunun aksine, FIB4>3,25 ilerlemiş fibrozis için pozitif prediktör değerinin duyarlılığı %65 ve özgüllüğü %97 olduğu tespit edilmiştir (40). Bu nedenle çalışmamızda gruplar ile bakılan indeksler arasındaki ilişkiyi incelerken mevcut değerleri baz aldık.

$$\text{Açlık insülin düzeyi (U/ml)} \times \text{Açlık glukozu (mmol/ L)}$$

$$HOMA-IR = \frac{\text{Açlık insülin düzeyi (U/ml)} \times \text{Açlık glukozu (mmol/ L)}}{22,5}$$

göre hesaplandı. HOMA-IR değerinin $\geq 2,7$ insülin direnci olarak değerlendirildi.

Viral hepatitleri dışlamak amacıyla; hepatit C viral antikorlar üçüncü jenerasyon enzyme-linked immunosorbent assay ile, hepatit B yüzeysel antijen radioimmunoassay yöntemleri ile bakıldı.

İstatistik analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 16 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) değerleri verildi. Non alkolik yağlı

karaciğer hastalığı evresi ile 24 saatlik holterde bakılan parametreler, egzersiz testinde bakılan parametreler ve karaciğer hastalığı için kullanılan APRI, FIB4 indeksleri arasındaki ilişki Mann Whitney U, independent T student, ki-kare ve Fischer's exact testleri kullanılarak incelendi. Sonuçlar hazard ratio ve 95% güven aralığında değerlendirildi. Yapılan bu analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza NAYKH tanısı karaciğer biyopsisi ile konulan 70 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların 40 (%57)' kadın 30(%43)'u erkek idi. Tüm hastaların ortalama yaşı $45,4 \pm 9,3$ yıl iken kadınların ortalama yaşı $48,2 \pm 9,1$ yıl, erkeklerin ortalama yaşı $42 \pm 8,5$ yıl idi.

Histopatolojik bulgulara göre hastalar üç gruba ayrıldı: 1. grup sadece steatozis (n=20), 2. grup birinci evre fibrozis (n=36) ve 3. grup ikinci ve üçüncü evre fibrozis (n=14). Gruplar ile klinik, laboratuvar ve hesaplanan indeksler arasındaki ilişki incelendi (Tablo 4.1).

Anlamli derece yüksek tespit edilen değerler:

- PPG düzeyi grup 1'de grup 3'e göre $p < 0,01$, grup 2'de grup 3'e göre $p < 0,05$.
- AST düzeyi grup 1'de grup 3'e göre $p < 0,001$, grup 2'de grup 3'e göre $p < 0,001$.
- ALT düzeyi grup 1'de grup 3'e göre $p < 0,05$, grup 2'de grup 3'e göre $p < 0,01$
- GGT grup 1'de grup 3'e göre $p < 0,05$.
- Hemoglobin A1c düzeyi grup 1'de grup 3'e göre $p < 0,05$, grup 2'de grup 3'e göre $p < 0,01$.
- HOMA IR grup 1'de grup 2'ye göre $p < 0,001$, grup 1'de grup 3'e göre $p < 0,05$
- APRI skoru grup 1'de grup 3'e göre $p < 0,001$, grup 2'de grup 3'e göre $p < 0,001$.
- FIB4 skoru grup 1'de grup 3'e göre $p < 0,001$, grup 2'de grup 3'e göre $p < 0,001$.

Olgularda klinik ve laboratuvar verilerin gruplar arası karşılaştırması Tablo 4.1’da verilmiştir.

PARAMETRELER	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=36)	Grup 3 (n=14)	p değeri
Cinsiyet (Kadın/erkek)	9/12	22/14	9/5	0,32
Yaş, yıl	44,2±10	44,6±8,9	49,4±8,9	0,45
Bel çevresi, cm	102±7,18	104,8±9,7	105,6±11,6	0,48
Trigliserid, mg/dl	169,1±92,5	229,5±74,6	174,3±47,8	0,31
LDL, mg/dl	145,2±45,4	137,3±50,4	146,4±39,1	0,82
HDL, mg/dl	41,7±9,1	43,7±15,3	41,2±12,5	0,41
HOMA IR	4,2±2,3 b,d	11,2±2,12 b	10,8±16,6 d	
AKŞ, mg/dl	108,5±18,6	116,7±42,9	132,1±38,1	0,12
TKŞ,mg/dl	117,8±34,6 e	141,5±0,26 g	191,7±93,1 g,e	
AST, IU/L	31,9±17,4 f	35,7±24,3 i	72,1±31,7 f,i	
ALT, IU/L	52,6±37,2 d	54,9±44,5 h	97,6±44,9 d,h	
ALP, IU/L	70,4±15,5	80,3±31,4	89,7±25,6	0,07
GGT, IU/L	40,4±20,3 d	54,2±35,4	74,9±57,9 d	
CRP, IU/L	0,36±0,43	0,49±0,39	0,43±0,26	0,54
Hemoglobin A1c, %	5,54±1,07 e	5,9±0,67 g	6,62±1 g,e	
Nötrofil, 10 ³ /mL	4,92±13	4,52±1,67	4,3±0,7	0,49
Lenfosit, 10 ³ /mL	2,63±0,93	2,4±0,58	2,7±0,98	0,45
NLR	2,04±0,96	1,93±0,96	1,74±0,62	0,57
MPV	9,95±1	12,7±1,2	10,5±1,06	0,64
APRI	0,31±0,17 f	0,37±0,29 h	0,75±0,39 f,h	
FIB4	0,75±0,29 f	0,89±0,44 h	1,44±0,71 f,h	
<p>LDL- düşük dansite lipoprotein, HDL- yüksek dansite lipoprotein, AKŞ- açlık kan şekeri, TKŞ- tokluk kan şekeri, AST-aspartat aminotransferaz, ALT-alanin aminotrasferaz, GGT-gamma-glutamil trasferaz, ALP-alkalen fosfataz, NLR-nötrofil/lenfosit oranı, MPV-ortalama trombosit hacmi, APRİ- asparta aminotransferaz/trombosit orano indeksi, FİB4- Fibrosis 4 skoru.</p> <p>Grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırmada a = p <0,05, grup 1 ve grup 3 arasında d=p< 0,05, grup 2 ve grup 3 arasında g =p<0,05</p> <p>Grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırmada b= p<0,01, grup 1 ve grup 3 arasında e= p<0,01, grup 2 ve grup 3 arasında h =p<0,01</p> <p>Grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırmada c=p<0,001, grup 1 ve grup 3 arasında f=p<0,001, grup 2 ve grup 3 arasında i=p<0,001</p>				

Çalışmaya alınan hastalara 24 saatlik kan basıncı holter (model TONOPORT, WATCH BP, MOBİLGRAFT) yapılarak hemodinamik parametrelere bakıldı. Karaciğer yağlanması açısından oluşturduğumuz gruplar ile 24 saatlik holterde bakılan parametreler arasındaki ilişki incelendi. Uyku sırasındaki ortalama kalp hızında Grup 1’de grup 2’ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.2).

Hemodinamik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırması Tablo 4.2’e özetlenmiştir.

Parametreler	Grup1 (n=20)	Grup 2 (n=36)	Grup 3 (n=14)	p değeri
Ortalama sistolik kan basıncı (mmHg)	119,9±9,5	122,4±11,9	126,6±10,8	0,23
Ortalama diyastolik kan basıncı (mmHg)	74,2±7,4	75,5±8,2	77,2±7,5	0,57
Ortalama kalp hızı	72,3±5,7	77,7±8,1	72±6,8	0,1
Ortalama arterial kan basıncı	89,9±7,9	91,2±8,6	98,1±16,2	0,09
Ortalama nabız basıncı	45,6±8,1	46,9±6,4	49,6±8,8	0,21
Ortalama sistolik kan basıncı (mmHg) uyanıkken	120,2±10,8	125,7±12,9	127,3±10,5	0,36
Ortalama diyastolik kan basıncı(mmHg) uyanıkken	79,2±10,2	78,1±9,4	79,2±8,6	0,95
Ortalama kalp hızı uyanıkken	77±9,5	82,2±9,3	80,6±10,9	0,34
Ortalama kan basıncı uyanıkken	93,8±10,4	93,6±10,1	90,6±15,6	0,72
Ortalama kan basıncı uyanıkken	41,3±10,9	47,6±7,5	54,91±25	0,06
Ortalama sistolik kan basıncı (mmHg) uykuda	114,1±13,5	114,7±12,5	121,9±10,8	0,23
Ortalama diyastolik kan basıncı (mmHg) uykuda	67,8±7,3	68,9±9,2	74,5±10,3	0,13
Ortalama kalp hızı uykuda	63±10,4 <i>a</i>	70,9±9,8 <i>a</i>	70±6,3	
Ortalama kan basıncı uykuda	83,3±6,5	84,1±9,9	89,4±10,6	0,97
Nabız basıncı uykuda	45±16	45,7±6,4	47,6±11,8	0,79
Dippers	30%	27,77%	14,28%	0,35
Non –dippers	35%	44,44%	62,28%	0,26

Çalışmaya alınan hastalara treadmill testi yapılarak hemodinamik parametrelere bakıldı. Karaciğer yağlanması açısından oluşturduğumuz gruplar ile treadmill testinde bakılan parametreler arasındaki ilişki incelendi (Tablo 4.3).

Anlamli derece yüksek tespit edilen değerler:

- Toparlanma DKB 1 dakikada grup 1’de grup 3’e göre ($p<0,05$).
- Toparlanma DKB 2 dakikada grup 2’de grup 3’e göre ($p<0,05$).
- Toparlanma DKB 3 dakikada grup 2’de grup 3’e göre ($p<0,05$).
- Toparlanma DKB4 dakikada grup 2’de ile grup 3’e göre ($p<0,01$).
- Toparlanma DKB 5 dakikada grup 2’de grup 3’e göre ($p<0,01$).

Evrelerdeki SKB ve DKB, maksimum kalp hızı ve toparlanma kalp hızı değerlerinde gruplar arası karşılaştırmada anlamli fark bulunamadı.

Treadmill efor testinin parametrelerin gruplar arası karşılaştırması Tablo 4.3'e özetlenmiştir.

PARAMETRELER	Grup1 (n= 20)	Grup 2 (n=36)	Grup 3 (n=14)	p değeri
Pretest sistolik kan basıncı (mmHg)	125,9±15,7	130,8±15,6	130,3±19,2	0,67
Pretest diyastolik kan basıncı (mmHg)	76,9±11	75,2±12	79,9±8,8	0,49
Evre 1 sistolik kan basıncı (mmHg)	134,5±21	151,2±21,9	146,5±23	0,1
Evre 1 diyastolik kan basıncı (mmHg)	70,5±12,4	72,5±11,4	78,7±6,5	0,1
Evre 2 sistolik kan basıncı (mmHg)	153,6±17,4	160,4±23,8	158,6±24,1	0,69
Evre 2 diyastolik kan basıncı (mmHg)	73±15,6	71,2±11,7	78,9±4,5	0,18
Evre 3 sistolik kan basıncı (mmHg)	161,9±20,7	168,5±22,9	175,8±28,3	0,25
Evre 3 diyastolik kan basıncı (mmHg)	75,2±15,5	73,2±10,3	82,1±10,1	0,1
Toparlanma sistolik kan basıncı 0(mmHg)	155,9±23	167,3±21,7	172,6±27,5	0,13
Toparlanma diyastolik kan basıncı 0(mmHg)	72±13,2	72,1±9	81,3±11,9	0,06
Toparlanma sistolik kan basıncı 1(mmHg)	153,4±21,7	164,3±22,7	170,3±20,4	0,12
Toparlanma diyastolik kan basıncı 1 (mmHg)	73,7±9,7	69,5±9,3 g	79,6±9,7 g	
Toparlanma sistolik kan basıncı 2(mmHg)	147±19,6	156,2±23,2	165,6±30,2	0,11
Toparlanma diyastolik kan basıncı 2(mmHg)	71,8±24	66,3±11,7 g	77,8±12,4 g	
Toparlanma sistolik kan basıncı 3(mmHg)	146,2±20,7	151,3±23,7	158±25,4	0,32
Toparlanma diyastolik kan basıncı 3(mmHg)	71,5±7,1	67,8±11,6 g	78,3±10,7 g	
Toparlama sistolic kan basıncı 4(mmHg)	145,3±21	151,2±23,1	157,5±26,3	0,33
Toparlanma diyastolik kan basıncı 4(mmHg)	71,4±7,2	67,8±11,6 h	79,3±11,4 h	
Toparlanma sistolik kan basıncı (mmHg)	143,8±21	147,1±19,7	157,5±26,3	0,19
Toparlanma diyastolik kan basıncı 5(mmHg)	71,2±6,6	68,9±10,4 h	79,3±11,4 h	

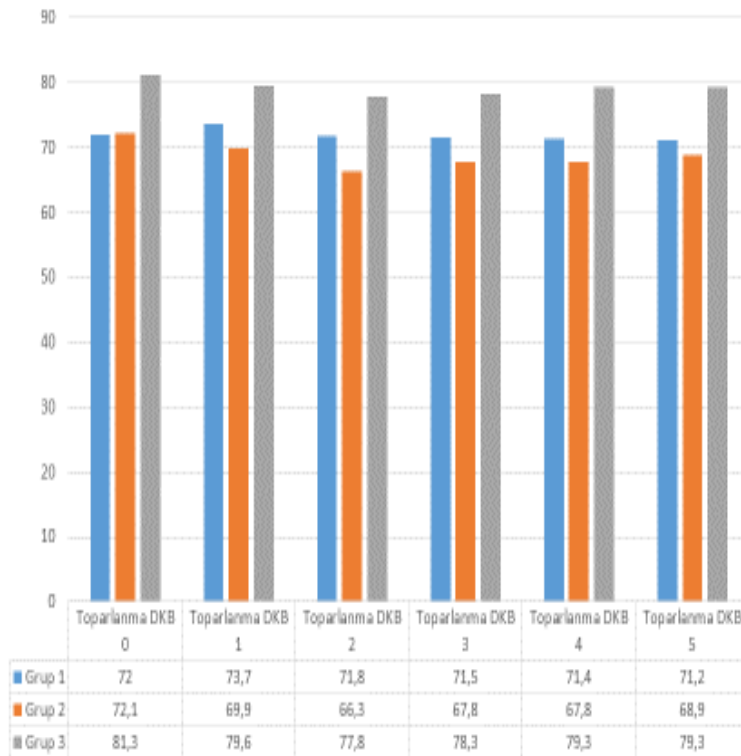
Maksimum kalp hızı	164,3±10,8	164,3±11,5	159,5±12	0,48
Toparlanma kalp hızı	49,1±19,1	44,8±17,4	41,7±20,7	0,52

Grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırmada $a = p < 0,05$, grup 1 ve grup 3 arasında $d = p < 0,05$, grup 2 ve grup 3 arasında $g = p < 0,05$

Grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırmada $b = p < 0,01$, grup 1 ve grup 3 arasında $e = p < 0,01$, grup 2 ve grup 3 arasında $h = p < 0,01$

Grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırmada $c = p < 0,001$, grup 1 ve grup 3 arasında $f = p < 0,001$, grup 2 ve grup 3 arasında $i = p < 0,001$

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan vakaların gruplar arası DKB karşılaştırması.



Çalışmamıza alınan NAYKH'da APRI VE FIB4 skorları hesaplandı ve APRI $<0,7$ ve $>0,7$, olmak üzere ikişer grup oluşturuldu. APRI indeksi ile treadmill egzersiz testinin parametreleri arasındaki ilişki incelendi (Tablo 4.5)

APRI $<0,7$ ve APRI $>0,7$ gruplar arasında karşılaştırmada yüksek derecede anlamlı tespit edilen parametreler:

- Pretest SKB $p<0,05$
- Toparlanma SKB 0 $p<0,02$
- Toparlanma SKB 1 $p<0,01$
- Toparlanma SKB 2 $p<0,03$
- Toparlanma SKB 5 $p<0,04$
- Toparlanma DKB 3 $p<0,03$
- Toparlanma DKB 4 $p<0,02$
- Toparlama DKB 5 $p<0,02$

Evrelerdeki SKB ve DKB, maksimum kalp hızı ve toparlanma kalp hızı değerlerinde gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.5. Çalışmaya alınan vakaların APRI <0,7 ve APRI >0,7 göre karşılaştırması

Parametreler	APRI<0,7	APRI>0,7	P değeri
Pretest sistolik kalp basıncı (mmHg)	126,5±15,2	137,4±18,3	0,05
Pretest diyastolik kalp basıncı (mmHg)	75,2±10	77,8±14,7	0,5
Evre 1 sistolik kan basıncı (mmHg)	142,1±23,2	154,1±22,5	0,14
Evre 1 diyastolik kan basıncı (mmHg)	71,6±10,8	77,5±11,7	0,13
Evre 2 sistolik kan basıncı (mmHg)	155,4±22,6	160,8±21,8	0,49
Evre 2 diyastolik kan basıncı (mmHg)	71,8±12,1	75,2±13,4	0,42
Evre 3 sistolik kan basıncı (mmHg)	164,7±23,4	176±15,6	0,15
Evre 3 diyastolik kan basıncı (mmHg)	74,6±12,8	74,8±11,4	0,97
Toparlanma sistolik kan basıncı 0(mmHg)	162,2±22,7	179,7±14,3	0,02
Toparlanma diyastolik kan basıncı 0(mmHg)	72,7±11,8	75,9±11,4	0,44
Toparlanma sistolik kan basıncı 1(mmHg)	158,9±23,2	178,3±14,7	0,01
Toparlanma diyastolik kan basıncı 1(mmHg)	71,3±10,6	75,1±11,6	0,32
Toparlanma sistolik kan basıncı 2(mmHg)	152±23,4	170,6±23,5	0,03
Toparlanma diyastolik kan basıncı 2(mmHg)	68,3±11,9	73,9±12,1	0,18
Toparlanma sistolik kan basıncı 3(mmHg)	147,4±23,1	161,4±23,3	0,09
Toparlanma diyastolik kan basıncı 3(mmHg)	68,6±11,3	77,2±10,4	0,03
Toparlanma sistolik kan basıncı 4(mmHg)	146,3±23,5	160,2±24,5	0,1
Toparlanma diyastolik kan basıncı 4(mmHg)	68,9±11,4	78,3±11,3	0,02

Toparlanma sistolik kan basıncı 5(mmHg)	143,3±21	158,9±25,1	0,04
Toparlanma diyastolik kan basıncı 5(mmHg)	69,6±10,4	78,3±11,6	0,02
Maksimum kalp hızı	163±12	169±11,9	0,16
Toparlanma kalp hızı	45,7±18,5	53,7±18,5	0,22

Çalışmamıza alınan NAYKH'da APRI VE FIB4 skorları hesaplandı. FIB4 <1,45 ve >1,45 olmak üzere ikişer grup oluşturuldu. FIB4 indeksi ile treadmill egzersiz testinin parametreleri arasındaki ilişki incelendi (Tablo 4.6)

Yüksek derecede anlamlı tespit edilen bulgular:

- Pretest SKB $p<0,05$
- Toparlanma SKB 1 $p<0,04$
- Toparlanma SKB 2 $p<0,05$

Evrelerdeki SKB ve DKB, toparlanma DKB, maksimum kalp hızı ve toparlanma kalp hızı değerlerinde anlamlı derecede farklılıklar tespit edilmedi.

Tablo 4.6. Çalışmaya alınan FIB4 <1,45 VE FIB4>1,45 göre karşılaştırması.

Parametreler	FIB4<1,45	FIB4>1,45	p değeri
Pretest sistolik kalp basıncı (mmHg)	126,8±15,1	139,7±19,4	0,05
Pretest diyastolik kalp basıncı (mmHg)	75,8±10,1	74,6±16,1	0,77
Evre 1 sistolik kan basıncı (mmHg)	142,6±22,7	156±25,7	0,15
Evre 1 diyastolik kan basıncı (mmHg)	72,3±11,2	75,1±10,1	0,52
Evre 2 sistolik kan basıncı (mmHg)	156,1±22,1	157,7±26,3	0,86
Evre 2 diyastolik kan basıncı (mmHg)	72,5±12,3	71,3±12,9	0,81
Evre 3 sistolik kan basıncı (mmHg)	165,6±22,7	175±20,6	0,3
Evre 3 diyastolik kan basıncı (mmHg)	74,8±12,6	73,9±12,7	0,86
Toparlanma sistolik kan basıncı 0(mmHg)	163±22,4	178,7±17,8	0,09
Toparlanma diyastolik kan basıncı 0(mmHg)	72,8±11,6	76,3±13,1	0,47
Toparlanma sistolik kan basıncı 1(mmHg)	159,9±22,8	178,8±17,8	0,04
Toparlanma diyastolik kan basıncı 1(mmHg)	71,5±10,4	75,8±13,5	0,3
Toparlanma sistolik kan basıncı 2(mmHg)	152,8±23,2	172,4±26,9	0,05
Toparlanma diyastolik kan basıncı 2(mmHg)	68,5±11,5	74,5±14,7	0,21
Toparlanma sistolik kan basıncı 3(mmHg)	148,3±22,8	163,3±28,2	0,19
Toparlanma diyastolik kan basıncı 3(mmHg)	69,1±11,2	76,9±12,8	0,09
Toparlanma sistolik kan basıncı 4(mmHg)	147±23,3	169,9±28,2	0,16
Toparlanma diyastolik kan basıncı 4(mmHg)	69,6±11,6	76,9±12,8	0,13
Toparlanma sistolik kan basıncı 4(mmHg)	143,9±20,3	160,7±28,3	0,06

basıncı 5(mmHg)			
Toparlanma diyastolik kan basıncı 5(mmHg)	70,4±10,6	76,6±13,2	0,17
Maksimum kalp hızı	161,4±12,3	163,5±11,6	0,92
Toparlanma kalp hızı	46,5±18,4	50,7±20,9	0,58

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Yetişkin obezlerde ve çocuk popülasyonunda karaciğer yağlanması ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır (41). Yetişkinlerde yapılan iki çalışma, USG'de karaciğerde yağlanma olmayanlara kıyasla USG'de tespit edilen NAYKH'da kan basıncının daha yüksek olduğunu göstermiştir (42). Framingham Kalp Çalışmasına dayanarak, Speliotes ve ark. yaptığı çalışmada; bilgisayarlı tomografide tespit edilen NAYKH vakalarda (n=439) NAYKH olmayanlara (n=2150) kıyasla SKB'nın daha yüksek olduğu ve hipertansiyon sıklığının arttığı rapor edilmiştir (43). Kore'de normotansif olan ve USG'de karaciğer yağlanması tespit edilen hastaların katıldığı bir prospektif kohort çalışmada NAYKH'nın hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir(44). Biz çalışmamızda JNC 8 kriterlerine göre normotansif olan ve karaciğer biyopsisi ile NAYKH tanımlanmış hastalarda hipertansiyonun gelişme riskini tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda hastaların 24 saatlik hemodinamik parametreleri karşılaştırıldı. Gece SKB'na ve DKB'na göre normotansif hastalar dipper ve non-dipper gruplara ayrıldı. Dipper ve non-dipper sıklığı araştırılarak fibrozisin ilerlemesiyle non-dipper sıklığında artış izlendi, ancak bu durum gruplar arasında anlamlı değildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemesine rağmen çalışmaya alınan hastalarda non-dipper sıklığında fibrozisin artışı ile paralel olarak izlenen artış, hipertansiyon gelişimi açısından anlamlı olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda fibrozisin gelişimi ile uyku sırasındaki ortalama kalp hızında paralel olarak artış izlendi ve istatistiksel olarak sadece steatozis ile yapılan karşılaştırmada anlamlı derecede yüksek fark tespit edildi.

Uykunun; koroner arter tonusu, sistemik kan basıncı ve kalp hızını kontrol eden otonomik aktivitenin hızlı dalgalanmaları ile karakterize dinamik bir periyod olduğu bilinmektedir(45). Çalışmamızda bu konuda yapılan diğer araştırmalardan farklı olarak, fibrozis gelişimi ve uyku sırasındaki ortalama kalp hızı artışı arasında korelasyon tespit edilmiştir. Bu noktada daha önceki çalışmalarda belirtilen otonomik düzensizliklerin mortalite üzerindeki olumsuz etkisini (46) dikkate alarak, fibrozis ilişkili uyku sırasındaki kalp hızı artışının kardiyoasküler olayların gelişimi açısından ileri tetkik gerektiren bir parametre olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda ilk defa NASH hastalarda fibrozisin hem maksimum kalp hızı hem de otonomik disfonksiyonunu gösteren başka bir parametre olan HRR (Toparlanma Kalp Hızı)

ile arasındaki ilişkisi incelendi. Uyku sırasındaki ortalama kalp hızındaki artışa karşın, HRR ve maksimum kalp hızında gruplar arasında karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalarının büyük kısmında metabolik sendromun komponentlerine rastlanmaktadır ve bu durum hastalarda mevcut kardiyovasküler olayların risk faktörlerin çoğunluğunu açıklamaktadır. Yapılan bir çalışmada, 3000 tip 2 DM hastası incelenmiştir. Diyabet sürecinden, glisemik kontrolden, antihiperlipidemik, antidiabetik, antihipertansif ve antiplatelet tedaviden, metabolik sendrom komponentlerinden bağımsız olarak NAYKH olanlarda koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve periferik arter hastalığı sıklığının NAYKH olmayanlara kıyasla belirgin bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (47).

Kardiyovasküler olayların gelişiminden sorumlu olan ve aterosklerozun erken evresinde yer alan endotel disfonksiyonun karaciğer yağlanması patogenezindeki rolünü dikkate alarak hipertansiyon riskini araştırmak amacıyla çalışmamızda ilk defa NASH olan hastalar treadmill egzersiz testine alındı.

Steatohepatit tanımlanmış olan hastalarda egzersiz testinde toparlanma evresinde DKB'nın fibrozisin ilerlemesiyle yükseldiği tespit edildi. Framingham kalp çalışması verileri ışığında tespit edilen bu bulguların normotansif hastalardaki endotel disfonksiyonuna sekonder geliştiği düşünüldü. Sonuçlar, egzersiz testinde DKB'nın abartılı yanıtının ileride gelişebilecek hipertansiyon açısından anlamlı olabileceğine dair fikir verdi. Bu hastaların hipertansiyon gelişimi açısından yakın takip edilmesi ve gerektiğinde tedaviye başlanması gerektiği kanaatindeyiz.

Noninvazif parametrelerden biri olan ve steatohepatitli olgularda fibrozisin ilerlemesi ile korelasyon gösteren APRI ve FIB4 indeksi, ilk defa çalışmamızda kardiyovasküler risklerin gelişiminin değerlendirilmesi için kullanıldı.

Treadmill egzersiz testinin toparlanma evresinde sistolik kan basıncı artışı ile APRI arasında paralellik tespit edildi. Bu bilgilerin ışığında, APRI hipertansiyon gelişimi açısından dikkat edilmesi gereken bir parametre olarak değerlendirildi. FIB4 indeksi ile egzersiz testinin parametreleri karşılaştırıldı. Pretest SKB ve toparlanma evrelerinde (evre 1 ve 2) SKB'da gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark tespit edildi. APRI ve FIB4 indeksleri karaciğer fibrozunun ilerlemesi ile orantılı olarak artmaktadır. Çalışmamızda indekslerin kan basınç artışı ile orantılı olmaları karaciğer fibrozunun ilerlemesine paralel olarak endotel disfonksiyonundaki artma ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

NAYKH seyirinde karaciğer enzimlerin dalgalanma gösterdiği ve ALT değerinin uzun zamandır karaciğer hasarını gösteren bir marker olarak kullanıldığı bilinmektedir (48). Aynı

zamanda, ALT değerinin biyopside kanıtlanmış karaciğer hasarı ile net korelasyon göstermediği bildirilmiştir (49). Yapılan bazı çalışmalarda hem steatozis hem de steatohepatitli vakalarda normal ALT değerleri tespit edilmiştir (50).

Çalışmamızda gruplar arası AST, ALT, GGT, ALP değerleri incelendi. ALP değerinde gruplar arası karşılaştırmada fark bulunmamasına karşın, AST, ALT ve GGT düzeyinde fibrozisin artmasıyla istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. AST ve ALT düzeyinde fibrozis ile arasındaki paralel artışına dayanan ve viral hepatitli hastalarda (zellikle HCV pozitif) ileri fibrozis ve sirozu tespit etmede kullanılan APRI ve FIB 4 indeksleri alışmamızda NASH hastalarda kullanılarak her iki indeksin fibrozisin artmasıyla korelasyon gösterdiği izlenildi. Hye Ran Yang ve arkadaşlarının 2012’de yaptığı NAYKH’na sahip ocuk popülasyonunda (51) ve Yusuke Kawamura ve arkadaşlarının 2015’de yaptığı çalışmalarda (52) da FIB4 ve APRI indekslerindeki artışın fibrozis derecesi ile paralelik gösterdiği belirlenmiştir.

Metabolik sendromu olan hastalarda, karaciğer ultrasonografide ciddi yağlanma sıklığında metabolik sendromu olmayanlara göre anlamlı oranda artış izlendiği bilinmektedir(19) ve insülin direncinin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığın patofizyolojisinde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Glukoz klemp tekniği ilk defa Comert ve arkadaşları tarafından kullanılmış ve sonraki tarihlerde yapılan çalışmalarda, NAYKH olan hastalarda insülin direncinin yüksek oranda olduğu ve bu nedenle aynı grup hastalarda tip 2 diyabete benzer bir biçimde lipolizin arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda HOMA IR değerinde fibrozis gelişmiş olan hasta grubunda steatozis grubu ile karşılaştırmada anlamlı fark tespit edildi.

İlerlemiş nonalkolik yağlı karaciğer hastalığındaki ne gelen ölüm nedenlerinden kardiyovasküler hastalıkların olduğu gösteren birçok kanıt vardır (53). Aynı zamanda nonalkolik karaciğer hastalığı kardiyovasküler olayların artmış riski ile ilişkilendirilmiş ve steatohepatitin sadece kardiyovasküler hastalığın bir markeri değil, patogenezinde de rol aldığı dşnlmştir (53). Bahsedilen ilişki, kardiyovasküler hastalıkların önemli risk faktörleri oluşturan insülin direncinden ve aterosjenik dislipidemiden kaynaklanmaktadır. Tüm bu bilgileri ve çalışmamızda tespit edilen değerleri dikkate alarak steatohepatiti olan hastaların kardiyovasküler hastalıkların gelişimi riski acısından yakından izlenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Metabolik sendromun bileşenleri arasında yer alan subklinik inflamasyonun şiddetlenmesi aterosklerozun gelişiminden sorumlu tutulmakta ve kardiyovasküler riskinin artmasına sebep olmaktadır (54). C-reaktif protein düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliliği, HDL-düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterdiği

bilinmektedir. Koruk ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada hasta ve kontrol grubu alınarak akut faz proteinleri bakıldı. Serum C-reaktive protein, ferritin, serüloplazmin ve alfa-2 makroglobulin düzeyleri kontrollerden önemli oranda yüksek olduğu görülmüştür. Nonalkolik steatohepatitisli hastalarda serum akut faz proteinleri ve karaciğer histopatolojisi arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Biz çalışmamızda, inflamasyonun belirteçleri olan CRP, NLR, MPV bakarak gruplar arası anlamlı fark tespit edemedik. Çalışmamızda inflamatuvar parametreleri ile fibrozis arasında ilişkinin gösterilememesi bu parametrelerin küçük hasta popülasyonunun incelenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, normotansif steatohepatiti olan hastaların egzersize verdikleri kan basıncının anormal yanıtı, bu hastaların hipertansiyon gelişimi açısından riskli olduklarını göstererek, bu hastaların hipertansiyon gelişimi açısından yakın takip edilmesi ve gereğinde tedaviye başlanılmasını düşünmekteyiz.

Hipertansif hastalarda olduğu gibi normotansif NASH hastalarda da, endotel disfonksiyonunun dolaylı olarak değerlendirilmesinde ve gelecekte hipertansiyon gelişimi ile kan basıncı yanıtı arasındaki ilişkinin belirlenmesinde egzersiz testinin daha geniş hasta popülasyonunda kullanılabilirliği araştırılmalıdır.

6. KAYNAKLAR:

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
2. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 255-62.
3. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140:124.
4. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2013; 178:38.
5. Musso G, Gambino R, Bo S, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008; 31: 562-8.
6. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
7. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
8. Schwimmer JB, McGreal N, Deutch R et al. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver obese adolescents. *Pediatrics* 2005;115:561-565.
9. Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;16:1087-1093.
10. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes U.K. Diabetic Medicine*, 22, 1129- 1133.
8. Schwimmer JB, McGreal N, Deutch R et al. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver obese adolescents. *Pediatrics* 2005;115:561-565.
9. Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;16:1087-1093.
10. Assy N, Kaita K, Mymin D et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig. Dis. Sci.* 2000;45:1929-1934.
11. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, Browning JD. Ethnic differences in hepatic steatosis: An insulin resistance paradox? *Hepatology* 2009; 49:791-801.

12. Romeo S, Kozlitina J, Xing C et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.* 2008; 40:1461-1465.
13. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease: Quadrennial review. *The Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002, 17 Suppl. S186- S190.
14. Dianzani MU. Uncoupling of oxidative phosphorylation in mitochondria from fatty livers. *Biochim. Biophys. Acta* 1954;14:514-532.
15. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP et al. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *JAMA* 1999;282:1659-1664.
16. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-1192.
17. Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Sola S et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99:1708-1717.
18. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:13-5.
19. Lee SW, Park SH, Kim KW, et al. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. *Radiology* 2007;244:479-85.
20. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984;153:189-194.
21. Levenson H, Greensite F, Hoefs J, et al. Fatty infiltration of the liver: quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5 T vs biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:307-312.
<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.156.2.1898804>
22. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mod examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis* 2006;38:485-489.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2006.03.021>
23. Longo R, Pollesello P, Ricci C, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995;5:281-285.
<http://dx.doi.org/10.1002/jmri.1880050311>
24. Fung J, Lai CL, Chan SC, et al. Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1116-22.

25. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, et al. Transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007;56:1330-1.
26. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40:371-8.
27. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-62.
28. Dan I, Sporea I, Şirli R, Nicolita D. Transient elastography in the evaluation of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Medical Ultrasonography*.2009;11(2);15-18.
29. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*2008;48:993-999.
30. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.*2010;362:1675-1685.
31. Cadwell SH, Hespenheide EE, Redick JA et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J.*2001;96:519-525.
32. Nelson A, Torres DM, Morgan AE et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *J.Clin. Gastroenterol.*2009;43:990-994.
33. Diodati JG, Dakak N, Gilligan DM et al. Effect of atherosclerosis on endothelium dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998; 98:17-24.
34. Nabel EG, Selwyn AP. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:349-356.
35. Matsushima Y, Takase B, Uehata A, Kawano H, Yano K, Ohsuzu F, et al. Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and intima-media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity. *Int J Cardiol* 2007; 117: 165-72.
36. Gullu H, Erdoğan D, Çalışkan M, Tok D, Yıldırım E, Ulus T, et al. Interrelationship between noninvasive predictors of atherosclerosis: transthoracic coronary flow reserve, flowmediated dilation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness, aortic distensibility, elastic modulus, and brachial artery diameter. *Echocardiography* 2006; 23: 835-42.
37. Rohani M, Jogestrand T, Kallner G, Jussila R, Agewall S. Morphological changes rather than flow-mediated dilatation in the brachial artery are better indicators of the extent and severity of coronary artery disease. *J Hypertens* 2005; 23: 1397-402.

38. Needleman L, Kurtz AB, Rifkin MD, Cooper HS, Pasto ME, Goldberg BB. Sonography of diffuse benign liver disease: accuracy of pattern recognition and grading. *AJR Am J Roentgenol* 1986, 146: 1011-5.
39. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, 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;53:726-36.
40. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.
41. Alp H, Karaarslan S, Selver Eklioglu B, Atabek ME, Altin H, Baysal T. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Can J Cardiol* 2013;29:1118-1125.
42. Huang RC, Beilin LJ, Ayonrinde O, Mori TA, Olynyl JK, Burrows S, et al. Importance of cardiometabolic risk factors in the association between nonalcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in adolescents. *Hepatology* 2013;58:1306-1314.
43. Speliotes H, Vuppalandi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2012;32:22-29.
44. Ryoo JH, Suh YJ, Skin HC, Cho YK, Choi JM, Park SK. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;29(11):1926-31.
45. Kirby DA, Verrier RL. Differential effects of sleep stage on coronary hemodynamic function. *Am J Physiol*. 1989;256(Heart Circ Physiol 25):H1378-H1383.
46. Nowlin JB, Troyer WG Jr, Collins WS, et al. The association of nocturnal angina pectoris with dreaming. *Ann Intern Med*. 1965;63:1040-1046.
47. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212-8.
48. Karmen A, Wroblewski F, LaDue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1955;34:126-133.
49. Kallei L, Hahn A, Roder VZ. Correlation between histological findings and serum transaminase values in chronic diseases of the liver. *Act Med Scan* 1964;175:49-56.
50. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;115:1413-1419.

51. Hye R., Hae R., Myung J., et al. Noninvasive parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(13): 1525–1530.
52. Yusuke K., Kenji I., Yasuji A., et al. New discriminant score to predict the fibrotic stage of non-alcoholic steatohepatitis in Japan. *Hepatology International.* 2015; 9, (2), 269-277.
53. Giovani T, Christopher P, Enzo B. Risk of Cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341-1350.