

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALARININ ATRİYAL VE
VENTRİKÜLER FONKSİYONLARININ İKİ-BOYUTLU SPECKLE-
TRACKING EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ: YENİ BİR
PARAMETRE OLARAK MEKANİK DİSPERSİYONUN YERİ**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. İPEK YILDIZ
TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. NURTEN SAYAR

İSTANBUL – 2020

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALARININ ATRİYAL VE
VENTRİKÜLER FONKSİYONLARININ İKİ-BOYUTLU SPECKLE-
TRACKING EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ: YENİ BİR
PARAMETRE OLARAK MEKANİK DİSPERSİYONUN YERİ**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. İPEK YILDIZ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. NURTEN SAYAR

İSTANBUL – 2020

TEŞEKKÜR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde geçirdiğim dört senelik asistanlık döneminin kısa bir periyodunda da olsa; bilgisi, tecrübesi, vizyon ve üslubunu örnek alabilme şansına eriştiğim eski Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Yelda Başaran'a,

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren; eğitimimde ve bugünlere gelmemde çok değerli katkıları olan, mesleğini sevgi ve fedakarlıkla icra eden ve etmeyi öğreten Anabilim Dalı Başkanımız Beste Özben Sadıç'a,

Tüm asistanlık dönemim boyunca bilgisi ve tecrübesinden faydalandığım, disiplini ve etik prensiplerini örnek aldığım, uzmanlık tezimin her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan Prof. Dr. Nurten Sayar'a,

Kardiyoloji alanındaki kıymetli ve deneyimlerini bana aktaran, geldiğim bu noktada büyük emekleri olan, her zaman minnettar kalacağım hocalarım Prof. Dr. Osman Yeşildağ, Prof. Dr. Okan Erdoğan, Prof. Dr. Mustafa Kürşat Tigen'e,

Alanında olan bilgisiyle tezime olan desteklerinden ötürü Prof. Dr. Yusuf Yılmaz'a,

Her zaman yanımda olan ve eğitimimizin her aşamasında katkılarını gördüğüm, Doç. Dr. Alper Kepez, Doç. Dr. Ahmet Altuğ Çinçin, Doç. Dr. Murat Sünbül, Doç. Dr. Yusuf Emre Gürel, Doç. Dr. Halil Ataş, Uzm. Dr. Dursun Akaslan, Uzm. Dr. Batur Kanar, Uzm. Dr. Zekeriya Doğan ve Uzm. Dr. Tuba Bayram Güçtekin'e,

İyi günde, kötü günde; asistanlığın tüm zorluklarının üstesinden birlikte geldiğim; kendimi ve yakınlarımı emanet etmekten çekinmeyeceğim arkadaşlarım Uzm. Dr. Sinan Saymaz, Dr. Ayhan Kol, Dr. Ümit Öztürk, Dr. Redwan Seid Busery, Dr. Çağan Yıldırım, Dr. Selim Yazıcı, Dr. İlkhomzhon Kalandarov, Dr. Selin Büşra Çakır ve Dr. Ahmet Cem Nizam'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve iyi niyetlerinden hiç şüphe etmediğim, her türlü zorlukta yardımlarını esirgemeyen, tecrübelerinden faydalandığım hemşire, personel ve tüm diğer çalışma arkadaşlarıma,

Desteklerini her zaman hissettiğim ve beni bugünlere getiren aileme teşekkür ederim.

İpek Yıldız
Haziran 2020, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	..iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	4
NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE NON-ALKOLİK STEATOHEPATİT	4
2.1.1. NAYKH ve NASH epidemiyolojisi	6
2.1.2. NAYKH ve NASH etiyolojisi ve patogenezi.....	8
2.1.2.1. İnsülin direnci, obezite, lipotoksisite ve hepatik inflamasyon.....	8
2.1.2.2. Hormonların rolü.....	10
2.1.2.3. Beslenme ve bağırsak mikrobiotası.....	11
2.1.2.4. Genlerin rolü	12
2.1.3. NAYKH ve NASH'in tanısı.....	12
2.1.3.1.NAYKH ve NASH'in klinik bulguları	13
2.1.3.2.NAYKH ve NASH'in laboratuvar bulguları.....	13
2.1.3.3.NAYKH ve NASH'in tanısında radyolojik değerlendirmenin yeri	14
2.1.3.4.NAYKH ve NASH'in tanısında histopatolojik değerlendirmenin yeri	16
2.1.4. NAYKH ve NASH Tedavisi... ..	19
2.1.4.1.Yaşam tarzı değişiklikleri.....	20
2.1.4.2.Farmakolojik tedavi.....	21
2.1.5. NAYKH ve kardiyovasküler hastalıklar.....	23
2.1.5.1.Endotelial disfonksiyon.....	23
2.1.5.2.Koroner arterlerde plak oluşumu	24
2.1.5.3.Koroner arter kalsifikasyonu (KAK)	25
2.1.5.4.Karotid arter intima media kalınlığı.....	25
2.1.5.5.Kardiyak enerji metabolizmasında bozulma.....	26
2.2. MİYOKARDİAL FİZYOLOJİ VE DEFORMASYON.....	26

2.2.1. İnsan Miyokardı.....	26
2.2.2. Miyokard üzerine etki gösteren kuvvetler.....	27
2.2.3. Miyokardial deformasyon: strain ve strain rate.....	28
2.3. DEFORMASYON GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	30
2.3.1. 2-Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi (2D STE)	31
2.3.2. Mekanik dispersiyon.....	33
2.3.3. Atriumların 2D STE ile değerlendirilmesi.....	34
2.3.4. Normal miyokardial strain değerleri.....	35
2.3.5. 2D STE'nin klinik kullanım alanları.....	36
2.3.6. Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonun (LVDD) Ekokardiyografik Değerlendirilmesi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Çalışmanın Tasarımı.....	39
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	40
3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	40
3.2. Çalışma Protokolü.....	40
3.2.1. Klinik değerlendirme.....	41
3.2.2. Histolojik değerlendirme.....	41
3.2.3. Ekokardiyografik değerlendirme.....	42
3.2.4. İstatistiksel analiz.....	48
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR.....	69
7. KAYNAKLAR.....	70
8. ETİK KURUL ONAYI.....	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

2D-STE:	2-Boyutlu speckle sracking skokardiyografi
A2B:	Apikal 2-boşluk
A3B:	Apikal 3-boşluk
A4B:	Apikal 4-boşluk
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CIMT:	Karotid arter intima media kalınlığı
DKB:	Diyastolik kan basıncı
HCC:	Hepatoselüler karsinoma
HOMA – IR:	Homeostatis model assessment of insülin resistance
KAK:	Koroner arter kalsifikasyonu
LA:	Sol atriyum
LASDS:	Sol atriyum serbest duvar straini
LV:	Sol ventrikül
LVCS:	Sol ventrikül sirkumferansiyel strain
LVDD:	Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
LVEDP:	Sol ventrikül end-diyastolik basıncı
LVGLS:	Sol ventrikül global longitudinal strain
MD:	Mekanik dispersiyon
MRG:	Magnetik rezonans görüntüleme
MRS:	Magnetik rezonans spektroskopi
NAYKH:	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH:	Nonalkolik steatohepatit
PKA:	Parasternal kısa aks
PUA:	Parasternal uzun aks
RA:	Sağ atriyum
RV:	Sağ ventrikül
RVEDA:	Sağ ventrikül diyastol sonu alanı
RVESA:	Sağ ventrikül sistol sonu alanı
RV-FAC:	Sağ ventrikül oransal alan değişimi
RV-SDS:	Sağ ventrikül serbest duvar strain
SKB:	Sistolik kan basıncı
SPAB:	Sistolik pulmoner arter basıncı
TDI:	Doku Doppler görüntüleme
TGF-1:	Transforming Growth Factor -1
TNF- α :	Tumor Necrosis Factor – α
USG:	Ultrasonografi
VKİ:	Vücut kitle indeksi

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1 – Nonalkolik steatohepatitte histopatolojik bulgular

Tablo 2 – Çalışma grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 3 – Çalışma grubu biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 4 – Çalışma grubunun iki-boyutlu konvansiyonel ekokardiyografik verileri

Tablo 5 – Çalışma grubunun sağ ve sol atriyal diyastolik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 6 – 2D-Speckle tracking ekokardiyografi ile ölçülen atriyal fonksiyonlar ve mekanik dispersiyon

Tablo 7 – 2D-Speckle tracking ekokardiyografi ile ölçülen ventriküler fonksiyonlar ve mekanik dispersiyon

Tablo 8 – Vücut kitle indeksine göre strain ve mekanik dispersiyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 9 – İnsülin rezistansı varlığına göre strain ve mekanik dispersiyon parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 10 – HOMA-IR ile korele olduğu saptanan değişkenler

Tablo 11 – Fibrozis varlığına göre klinik ve ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 12 – Karaciğer fibrozisinin bağımsız öngörücüleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 - SAF/FLIP Algoritması	18
Şekil 2 - NAYKH'nda yaşam tarzı değişikliğinin etkileri	20
Şekil 3 - Torrent Guasp tarafından tanımlanmış heliks modeli kalp anatomisi	26
Şekil 4 - Konvansiyonel strain hesabında kullanılan mesafeler	29
Şekil 5 – STE ile sol atriyal fonksiyonların ölçümü ve elektrokardiyografik zamansal izdüşümü	35
Şekil 6- Sağ ventrikül fraksiyonel kısalmasının (RVOT-FS) ölçümü.....	43
Şekil 7 - Sol ventrikül time-to-peak zamanları ve standart deviasyonlarını gösteren "bull's eye" görünümü	45
Şekil 8 - Speckle Tracking Ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül strain.....	46
Şekil 9 - Speckle tracking metodu ile ölçülen RV mekanik dispersiyonu (senkron kasılma)	47

ÖZET

Amaç: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı toplumda en sık görülen karaciğer hastalığı olup en sık mortalite nedenini kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır. Metabolik sendromun hepatik tutulumu olarak görülen NAYKH'nın kardiyovasküler bulgularını subklinik dönemde tanımak hastalığın seyri için önemlidir. Çalışmamızda NAYKH ile kardiyak senkronizasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi hedefledik.

Metod ve Yöntem: Retrospektif veri toplama yönteminin kullanıldığı çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölüm'ünde takip edilmekte olan biyopsi ile tanı konulmuş 65 NASH ve yaş/cinsiyet açısından eşleştirilmiş 39 kontrol dahil edildi. Hastaların ekokardiyografik görüntüleri üzerinde konvansiyonel parametreleri değerlendirildi. 2D-speckle tracking ekokardiyografi ile strain ve mekanik dispersiyonları ölçüldü ve kontroller ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda NASH hasta grubunda diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, insülin rezistansı ve hiperlipidemi oranı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fazla olarak görüldü. Hastaların sol ventrikül longitudinal strain, sol ventrikül sirkumferansiyal strain ve sağ ventrikül strain değerleri kontrol grubuna göre azalmış bulundu. Atrial global ve fazik strain değerlerinde ve mekanik dispersiyonlarda gruplar arası farklılık görülmedi. Yapılan subgrup analizlerinde, artmış sol atrial mekanik dispersiyon ve sağ ventrikül serbest duvarında azalmış strain bulgularının karaciğer fibrozisini öngörmeye bağımsız birer belirteç olduğu saptandı.

Sonuç: NASH hastalarında diyastolik ve strain parametreleri bozulmuş olarak bulunmuştur. Kardiyak senkronizasyona olan etkisini incelemek için yaptığımız değerlendirmesinde atrial ve ventriküler MD değerlerinde artış görülmemiştir. Ciddi fibrozis varlığını öngörmeye, sağ ventrikül strain ve sol atriyal mekanik dispersiyon parametreleri bağımsız risk öngörücülerdir. Sonuçların daha iyi yorumlanabilmesi için daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ABSTRACT

Aim: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most frequent liver disease with high cardiovascular morbidity and mortality. It is now considered as the “hepatic manifestation” of metabolic syndrome. Thus, it is important for the prognosis of the disease to detect the subclinical signs of cardiovascular involvement. In this study we aimed to evaluate the association between NAFLD and cardiac synchrony.

Methods: 65 consecutive patients with the diagnosis of biopsy-proven non-alcoholic steatohepatitis patients and 39 age-and sex-matched controls were include in the study. All patients underwent an echocardiographic examination and the analiysis was done retrospectively. Conventional echocardiographic parameters were measured. Strain and mechanical dispersion parameters were evaluated by 2D speckle-tracking echocardiography (2D-STE)

Results: Diabetes, hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance and hyperlipidemia were found be more frequent among NASH patients. Left ventricular longitudinal strain, left ventricular circumferential strain and right ventricular strain were significantly lower in NASH patients. There was no significant difference regarding atrial global / phasic strain and mechanical dispersion between the groups. In the subgroup analysis, left atrial mechanical dispersion and right ventricle free wall strain were found to be independent predictors of liver fibrosis.

Conclusion: Our study confirmed that, diastolic and ventricular strain parameters are impaired in NASH patients. However, atrial and ventricular mechanical dispersion values were similar between the groups. Studies with larger patients groups are needed to better interpret the results.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) %20-30 görülme sıklığı ile gelişmiş ülkelerde en sık görülen karaciğer hastalığıdır¹. Hastalığın doğal seyrinde NAYKH, non-alkolik steatohepatit (NASH) ve siroza ilerleyebilir. 2030 yılı itibarıyla NAYKH'nın en sık karaciğer nakline ilerleyen hastalık olacağı öngörülmektedir².

Karaciğer hastalığına bağlı mortalite ve morbiditenin yanı sıra; çalışmalar NAYKH hastalarının kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli olduklarını ve mortalitenin en önemli kısmını kardiyovasküler hastalıkların oluşturduğunu göstermiştir³. Karaciğer hastalığının derecesi ile ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık riski bağıntılı bulunmuştur. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda NAYKH'nın sol ventrikül disfonksiyonu, iskemik kalp hastalığı, kardiyak ileti bozuklukları gibi farklı kardiyak hastalıklardaki rolü gösterilmiş olup, bilinenlerden bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olabileceği düşünülmektedir⁴⁻⁵⁻⁶. Bu kanıtlara rağmen NAYKH henüz bağımsız kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olarak ele alınmamakta ve NAYKH'ya spesifik klinik uygulamalarda değişikliğe gidilmemektedir.

NAYKH; hipertansiyon, obezite, tip II diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi pek çok kronik hastalıkla ilişkili bulunmuştur ve NAYKH metabolik sendromun hepatik tutulumu olarak değerlendirilmektedir. Artmış visceral adipoz doku, insulin rezistansı, lipotoksiste, enflamasyon, genetik faktörler ve diyet gibi çevresel faktörler, bu hastalıkların gelişiminde ortak noktalar olarak saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklarda da önemli rol oynayan endotelial disfonksiyon, inflamatuvar sitokinler, artmış karotis intima-media kalınlığı, artmış epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve arterial stiffness gibi faktörler NAYKH için de risk faktörleri olarak gösterilmiştir.⁷⁻⁸⁻⁹

Literatürde, sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında NAYK hastalarında erken evrelerde belirgin işlevsel anormallikler saptanmıştır. Birçok çalışmada NAYKH'da diyastolik disfonksiyon tespit edilmiş olup, bu değişimin karaciğer fibrozisle doğrudan orantılı olduğu bulunmuştur¹⁰⁻¹¹. Bu hasta grubunda 2-Boyutlu speckle-tracking ekokardiyografi (2D-STE) ile yapılan çalışmalarda, ventrikül ve atriyal

fonksiyonların kontrollere kıyasla bozulduğu sonucuna varılmıştır¹²⁻¹³⁻¹⁴. Strain değerlerindeki bu düşüş, konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerdeki değişiklikten önce tespit edilebilmiştir. 2D-STE yöntemi sadece kasılmanın göstergesi olan deformasyon değişimini değil, aynı zamanda bu değişimin zamansal ilişkisini de gösterebilmektedir. Bu yöntemle miyokardda takip edilen her bir pikselin zirve deformasyona uğradığı zaman ölçülebilmektedir. Bu zamansal farklılığın standard deviasyonuna mekanik dispersiyon (MD) denilmektedir. Mekanik dispersiyon ne kadar fazla ise, kasılmadaki senkronizasyon o kadar bozulmuş anlamına gelmektedir. Mekanik dispersiyon, 2D-STE ile ölçülebilen, yeni bir parameter olup literatürde daha önce NAYKH hastalarında çalışılmamıştır.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalarda miyokardiyal strain değerlerinde bozulmaya sebep olduğu gösterilen non-alkolik steatohepatitte, ventrikül ve atriyal mekanik dispersiyonun değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Nonalkolik Steatohepatit

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendromun hepatik bulgusu olarak gösterilmekte ve obezite, insülin direnci, tip II diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile sıklıkla ilişkilendirilmektedir. Nonalkolik steatohepatit ise NAYKH'nın bir evresi olup, fibrozis, siroz ve son dönem karaciğer hastalığına ilerleyici özelliktedir. Net yüzdesi bilinmemekle birlikte hepatoselüler karsinoma (HCC) da nonalkolik steatohepatitin önemli bir komplikasyonudur. NASH'in kesin tanısı histopatolojik olarak konur, çünkü parankimal hasara işaret eden lezyonlar radyolojik yöntemler ya da laboratuvar testleri ile gösterilemez.

NAYKH'nda yağlı karaciğere eşlik eden inflamasyon ve/veya fibrozis olabilir. Bu nedenle NAYKH'ı basit karaciğer yağlanması, non-alkolik steatohepatit ve fibrozisi içeren bir spektrum olarak ele almak uygun olacaktır¹⁰⁻¹¹⁻¹². NAYKH; karaciğerde >5% hepatosteatoz olması, NASH ise, fibrozisten bağımsız olarak, lobuler

inflamasyon, hepatositlerde balonlaşma şeklinde hepatosit hasarıyla beraber >5% hepatosteatoz olmasıdır¹³. Tipik olarak inflamasyon mevcuttur. En ileri formu olan fibroziste ise siroza ve hepatoselüler karsinoma ilerleme görülebilir.

NAYKH ve NASH terimlerinin kullanımı patolog ve klinisyenler tarafından sorgulanmaya ve güncellenmeye devam etmektedir. Güncel hepatoloji pratiğinde, isminde ekartasyon özelliği içeren başka bir hastalık bulunmamaktadır. Ayrıca NASH ve NAYKH özellikle alkol kullanımının olmamasıyla tanımlanmış olsa da, hastalığın altta yatan farklı patolojilerle de ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle “metabolik sendrom steatohepatiti” gibi yeni isimlendirmeler gündeme gelmektedir.

Daha önceki patolojik tanı çalışmalarında özellikle diyabeti olan obez hastalarda alkol ilişkisiz karaciğer lezyonları literatürde yer alsa da; NASH ilk kez Ludwig ve ark. tarafından tanımlanmış bir hastalıktır¹⁴. Bu çalışmalarda mikroskopik olarak bulguların alkolik karaciğer hastalığına benzer olduğu kaydedilmiştir.¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸ Ancak 1980’de Ludwig ve ark. yaptıkları çalışmada alkol kullanmamış olan karaciğer hastalarında alkol kullanan hastalarinkine benzer karaciğer lezyonlarını göstererek non-alkolik karaciğer hastalığı kavramını netleştirmişlerdir. Çalışmada 20 karaciğer hastasının biyopsi materyalleri incelenmiş ve şu anki NASH patolojik özelliklerine uygun olduğu görülmüştür. Hastalar arasında obezite, diyabet ve hiperlipideminin yaygın olduğu kaydedilmiştir. Sonraki 20 yıl içerisinde yapılan çalışmalar ile NAYKH ve NASH hastalığının obezite, insülin direnci ve dislipidemi ile olan ilişkisi güçlendirilmiş ve Ludwig’in klinikopatolojik tanısı doğrulanmıştır.

NASH’te insülin direncinin en önemli faktörlerden biri olduğu klinik çalışmalar ve hayvan modelleri üzerinde kanıtlanmıştır. Viseral adipoz dokunun metabolik sendromda çoklu fonksiyonları, obezite, insülin direnci ve hepatik yağlanma arasında ilişkiler üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir.

NAYKH’nın doğal seyri üzerine yapılan çalışmalar; hastalığın tanısının patolojik olarak konması ve süreç başlangıcının anlaşılabilmesi nedeniyle zorlayıcıdır. Bu güne dek; histolojik olarak iyi huylu, ilerleyici olmayan basit steatozis¹⁹ ve ileri fibrozis ve siroz²⁰ arasında değişkenlik gösteren vakalar tanımlanmıştır. 98 hastanın

10 yıllık takibini retrospektif olarak inceleyen bir çalışmalarında, Matteoni ve ark. siroz ve karaciğer ilişkili mortalitenin NAYKH'nın histolojik kategorileri ile ilişkili olduğu göstermişlerdir.²¹ Yaptıkları çalışmada hepatik steatozise, histolojik olarak balonlaşma, Mallory hyalinleri ve fibrozis eşlik ettiğinde mevcut hastalığın ileri karaciğer hastalığına ilerleme ihtimali artmış olarak saptanmıştır²²⁻²³. Yeni bir metanalizde NASH hastalarının %35'inin ortalama 7 yıl içerisinde siroza ilerlediği ve karaciğer nedenli sebepler ile komplike olduğu görülmüştür²⁴. Bu ve benzeri çalışmalar sonucunda non-alkolik yağlı karaciğer bir bulgu olarak ele alınmaktan çıkıp, non-alkolik steatohepatit, siroz, karaciğer yetersizliği ve hepatoselüler karsinomaya kadar ilerleyebilecek bir hastalık olarak tanımlanmaya başlamıştır.

2.1.1: NAYKH ve NASH Epidemiyolojisi

NAYKH ve NASH'in toplumdaki kesin prevelansını saptayabilmek tanıdaki zorluklar nedeniyle mümkün değildir. Ancak bu hastalıkların uzun dönemde yarattığı hastalık yükünün artış eğiliminde olması; prevelansı ve patogenezi daha iyi anlayabilmek adına yapılan çalışmalar için itici güç oluşturmaktadır. NAYKH toplumda yaklaşık %20-30 görülürken, NASH'in Amerika Birleşik Devletleri popülasyonunda %3-6 arasında görüldüğü ve metabolik sendromu olan hastalarda daha sık rastlandığı gösterilmiştir. Vakalarında %20'sinde siroza ilerleme olmaktadır²⁵

A.B.D.'nde yapılan National Health and Nutrition Examination Survey araştırmasına göre toplumda NAYKH prevelansı artış eğilimindedir. 1988-1994 yılları arasında NAYKH %5.5, 1999-2004 yılları arasında %9.8 ve 2005-2008 yılları arasında %11 olarak saptanmıştır ve bu oranlar sırası ile aynı dönemdeki kronik karaciğer hastalarının %47, %63 ve %75'ini oluşturmaktadır. Aynı zaman dilimlerinde; metabolik sendromun obezite (%22, %30 ve %33), tip 2 diyabet (%6, %8 ve %9) ve sistemik hipertansiyon (%23, %33 ve %34) komponentlerinde de artış izlenmiştir. Bu çalışmada NAYKH tanısı için artmış aminotransferaz seviyeleri ve alternatif bir tanının olmaması kullanılmıştır; ancak NAYKH'nın aminotransferaz değerlerinde artışa neden olmadan da subklinik olarak seyredebileceği bilinmekte ve bu nedenle çalışmalar ile ortaya konandan daha sık görülebileceği düşünülmektedir. Yeni bir

çalışmada; NASH hasta popülasyonunda artışın, 2030 yılı itibariyle karaciğer bağımlı ölümleri %178 arttıracığı öngörülmüştür²⁶.

Türkiye’de ise 113 239 kişi üzerinde yapılmış ancak henüz yayınlanmamış bir çalışmada NAYKH prevalansı %48.3 olarak saptanmıştır. Bu oran VKİ>25 kg/m2 olan kişiler için %65.6’tır²⁷.

Yapılan çalışmalar klinik şüphe sonucu biyopsi ile tanı konmuş NAYKH ve NASH hastaları üzerinedir, ancak bu hastalıkların sessiz bir klinik ile de seyredebileceği bilinmektedir ve bu nedenle bildirilen hasta sayısı olduğundan daha azdır. Kesin tanıyı sağlayan bir serolojik belirteç olmamasından ötürü, prevalans üzerine yapılan çalışmalar sıklıkla toplumda yapılan tarama çalışmaları üzerinden incelenen ultrason sonuçları, klinik değerlendirme bilgileri ve histopatolojik sonuçlarının yorumlanması üzerinedir. Yapılan tüm çalışmalarda esas tutulan “non-alkolik” kavramının tanımlaması ise klinik literatürde netlik kazanmamıştır. Önemsiz sayılabilecek alkol tüketimi, <20 gr/hafta ve <140 gr/hafta arasında değişkenlik göstermektedir.

Lonardo ve ark. tanısız amaçla yapılan 363 batın ultrasonunun %19.8’inde karaciğer yağlanması izlendiğini ortaya koymuşlardır²⁸. 1997-2000 yılında yapılan Dionysos Çalışmasında²⁹ ise bilinen karaciğer hastalığı, diyabet, hiperlipidemisi ve ilaç kullanımı olmayan 257 erişkinde karaciğer ultrasonu yapılmış ve karaciğer yağlanması özellikle obezite ve alkol tüketimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Obez olmayan ve alkol kullanmayan hastaların %16’sında karaciğer yağlanması saptanmıştır.

Yağlı karaciğerin tanısında güncel görüntüleme ve tarama yöntemlerinin önemi ve kısıtlılıkları değerlendirilmesinde Saadeh ve ark.’ın yaptıkları çalışmada gösterilmiştir ki; ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile karaciğer yağlanması ancak biyopsi ile yağlanma oranı %33’ün üstünde olduğunda saptanabilmekte; inflamasyon (balonlaşma, Mallory hyalinleri) ve fibrozis görüntülenememekte ve bu nedenle NAYKH ve NASH arasında ayırım net yapılamamaktadır³⁰.

2.1.2: NAYKH ve NASH Etiyolojisi / Patogenezi

NAYKH metabolik bir bozukluktur; patogenezi multifaktöriyel olup, üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Patogenezin açıklanmasından birçok hipotez belirtilmiş olup; bunlardan ilk kabul göreni çift-vuruş hipotezi' dir (two-hit hypothesis). Bu hipoteze göre ilk vuruşu; karaciğer yağlanmasına sebep olan insulin direnci gibi makrofaktörler, ikinci vuruşu ise karaciğerde gelişen lipotoksisite sonrasında gelişen serbest oksijen radikalleri, iskemi, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, TNF-alfa, interlökin, sitokinler gibi hücresele düzeydeki faktörler oluşturmaktadır³¹

İkinci bir model olarak; NAYKH'nın genetik olarak duyarlı bireylerde, çok sayıda faktörün birlikte etkisiyle ortaya çıktığının savunulduğu çoklu paralel vuruş (multiple parallel hits)" hipotezi ve substrat aşırı yüklenmesine bağlı lipotoksik hasar (Substrate Overload Lipotoxic Injury, SOLLI)" modeli ileri sürülmüştür. Tüm hipotezlerde bahsedilen temel mekanizmalardan aşağıda bahsedilmektedir.³²

2.1.2.1: İnsülin Direnci, Obezite, Lipotoksisite ve Hepatik İnflamasyon

Hiperinsulinemi ve insülin direnci NAYKH'nda patogenezin en önemli faktörlerindendir. Normal koşullarda, pankreatik beta hücreleri dolaşımdaki glukoz seviyesine göre insülin salgılar. İnsülin pek çok doku üzerinde etki eder. Yağ dokusu üzerinde yağ asitlerinin yağ damlacıkları olarak depolanmasını ve lipolizin engellenmesini sağlar. Hepatositler üzerinde, glikojen depolanmasını sağlama, glukoneogenez inhibisyonu ve lipogenezi indüklemeye olarak üç etkisi bulunur. NAYKH'nda sıklıkla görülen insülin direnci sonucunda; 1) adipositlerden salınan serbest yağ asitleri karaciğer tarafından depolanır, 2) karaciğerde glikojen depoları azalır, 3) glukoneogenez artar. Sistemik insülin direncine bir cevap olarak hiperinsulinemi gelişir ve bu lipogenezi arttırarak bir kısır döngü oluşturur. Bu değişikliklerin safi sonucu; intrahepatik yağ birikimi (steatozis), VLDL (very-low density lipoprotein) formunda artmış trigliserit salgısı ve adipoz dokuda lipid birikimidir.

İnsülin direncinin üzerinde önemli rol oynadığı obezite patogenezi bir diğer önemli elementtir. NAYKH olan hastaların %80'i obezdir³³. Obez kişilerde ise NAYKH

prevelansı %75'lere ulaşmaktadır. Hepatik steatoz vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili olmasına rağmen özellikle visseral adipoz dokudan daha fazla etkilenir. Stefan ve ark. insülin sensitif obez kişilerin karaciğerlerinde daha az yağ birikimi olduğunu göstererek 'metabolik olarak benign obezite' tanımını yapmışlardır²⁶.

Obezite, dolaşımda proinflamatuvar faktörlerin artmasıyla ilişkili bir durumdur. Adipoz doku adiponektin, leptin, TNF- α ve IL-6 gibi hormonların salgılanmasında görevlidir ve adipoz doku arttıkça bu hormonların vücuttaki dengeleri değişerek insülin rezistansını artırır ve kısır döngü oluşturur. Hepatik lipid disregülasyonu, oksidatif stres ve pro-inflamatuvar sitokinler sinerjistik etki göstererek hepatik yağ birikimine neden olur. Visseral yağ dokusu burada önemli bir rol oynamaktadır. Lipoliz sonucu trigliseridler ve serbest yağ asitleri ortaya çıkarak venöz splanknik sistemden direkt karaciğere geçer. İnsülin direnci nedeniyle de lipolizin inhibisyonu azalır ve daha fazla serbest yağ asidi ortaya çıkar. Oluşan ektopik adipoz dokudan salgılanan transforme edici büyüme faktörü (TGF)-beta ve IL-6 gibi adipokinlerin hepatik proinflamatuvar M1 tip makrofajlardan CCL2 ve CCL5 salınımı yoluyla inflamasyonu uyarması patogeneizde etkilidir.

Haukeland ve ark. kontroller ile karşılaştırıldığında NAYK hastalarında artmış düzeylerde interleukin-6 (IL-6), chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1 (CCL-2/MCP-1), TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin bulunduğunu göstermiştir³⁴.

Oksidatif stres, reaktif oksijen radikallerinin üretiminde fazlalık ve antioksidan mekanizmadaki bozukluklardan ileri gelir. Reaktif oksijen radikalleri (ROR); superoksit anyon radikalleri ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) hepatositlerde fizyolojik süreçler içerisinde üretilir ve yıkılır, ancak hepatik lipid yükünün artması sonucunda bu mekanizmalar bozulur. Serbest oksijen radikalleri en fazla mitokondri (hücre için gerekli ATP yağımında), peroksizom (yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında) ve endoplazmik retikulumda (protein yapımında) üretilir; pek çok hücre için mitokondri ROR'lerinin kaynağını oluşturmaktadır. Bu nedenle mitokondrial disfonksiyonun da NAYKH patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir.

Hepatositlerdeki endoplazmik retikulum membranında serbest yağ asidi: kolesterol

oranın bozulması ve buna bağı olarak organel içindeki kalsiyum miktarının azalması sonucunda oksidatif stresin artması ve bunun da makrofajları aktifleştirmesi, doymuş yağ asitleri uyarısı ile hepatositlerde CK18 birikimi ile karakterize Mallory-Dayn cisimcikleri oluşması ve hepatosit apoptosizi ile inflamasyonun tetiklenmesi de hücrel hasara sebep olur. Karaciğerde, yağ damlacığı olarak depolanamayan lipidler hepatositler üzerinde lipotoksik etki ederler; böylece reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu (oksidatif stres), inflamasyon ve fibrozis başlar³⁵. Tüm bu mekanizmaların NAYK'in NASH'e dönüşmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

2.1.2.2: Hormonların Rolü

NAYK hastalarının büyük bir kısmında fazla beslenme “overnutrition” nedeniyle obezite görülmektedir. Yüksek enerji alımına karşılık enerji tüketimi kısıtlıdır. Yağ ve şeker oranı yüksek besinlerin fazla tüketilmesine bağı beyinde opioid ve dopamine reseptörlerinin yer aldığı ve nucleus accumbens uyarılır. Bunun yanı sıra bu besinlerdeki fruktoz beyinde motivasyon ve ödül bölgelerine kan akışını arttırarak bağımlılığı tetikler. Bu bölgelerin uyarımı sonucunda intestinal salınımlı doyunluk hissi sağlayan hormonların (örn: Glucagon-Like-Peptide (GLP-1)) üretimi baskılanır, ve açlığı sinyal veren hormonların üretimi (örn. Ghrelin) arttırılır. Bu değişiklikler kanda trigliserit miktarının artmasıyla sonuçlanır ve dolayısıyla NAYKH patolojisinde yer alır.

Adipoz dokudan kaynaklanan leptin ve adiponektin hormonlarının da NAYKH patogeneğinde yer aldığı düşünülmektedir. Leptin santral olarak etki ederek beyinde açlık hissini baskılar ve enerji sarfiyatını arttırır³⁶. Artmış olan leptin salınımı başlangıçta karaciğerde glukoneogenezi ve lipogenezi engeller, ancak patolojik süreç içerisinde leptinin inflamasyon ve fibrojenezi indüklediği gösterilmiştir. Leptin aynı zamanda transforming growth factor-1 (TGF-1)'in salınımına yol açarak fibrojenik aktivitesini arttırır. Yapılan bir metaanalizde NAYK ve NASH hastalarının daha yüksek leptin düzeylerine sahip oldukları görülmüştür³⁷.

Adiponektin ise karaciğerde insülin duyarlılığını arttırır ve vücut yağ oranını azaltır, özellikle karaciğer hasarında kanda azalmış olarak saptanır. Hepatositler üzerinde

yağlanmayı ve apoptozu engelleyici, Kupffer hücreleri üzerinde anti-inflamatuar ve anti-fibrotik etkileri bulunmaktadır.

NAYKH'nda leptin rezistansına işaret edecek şekilde leptin seviyeleri artmış ve adiponektin seviyesi azalmıştır. Bu bozulmuş hormon dengeleri insülin direncine, obezite ve karaciğerde yağlanmaya sebep olur.

Bu hormonların etki mekanizmasına müdahale eden ilaçların kullanımı klinik çalışmalarla da test edilmektedir. Bir çalışmada plaseboda görülen %9 iyileşmeye karşılık, GLP-1 agonisti liraglutid tedavisi alan hastaların %39'unda NASH'in gerilediği saptanmıştır³⁸.

2.1.2.3: Beslenme ve Bağırsak Mikrobiotası

Tüm bahsedilen hormonların üzerinde etkili olan ortak faktör nutrisyonel durumdur. Ancak hangi makro besin grubunun NAYKH'na olan yatkınlığı arttırdığı bilinmemektedir. Karbonhidrattan zengin, düşük lif ve fazla trans-yag içeren diyetlerin tümü artmış NAYKH ile ilişkilendirilmiştir³⁹. Yüksek sukroz ve fruktoz içeren diyetlerin bağırsak mikrobiotasını bozarak steatojenik olduğu bilinmektedir. Yüksek kolesterol, demir birikimi ve bakırdan fakir diyet de NASH gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Batı tipi diyet, yüksek oranda doymuş yağ, omega-6, çoklu-doymamış yağ asitleri ve düşük omega-3 içermekte olup NASH gelişim riskini arttırmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalardan birinde de kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin de yağlı karaciğer gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir⁴⁰.

Ancak bu tip çalışmalar genellikle anketler üzerinden yapıldığından beslenme şekli ile NAYKH arasında doğrudan bağlantı kurulamamaktadır.

Gastrointestinal sistemdeki mikrobiota, primer besin sensörlerini içerir. Diyet, bağırsaktaki doğal bakterilerin kompozisyonunu değiştirebilir. Yeni çalışmalar göstermektedir ki, NASH hastalarında intestinal epitel dokudaki zona okludens, koruyucu bariyer özelliğini yitirmiştir ve intestinal bakterilerinin sistemik dolaşıma katılmasına olanak sağlamaktadır⁴¹. Böylece karaciğer yağlanmasına ve inflamasyona sebep olan inflamatuvar sitokin salınımı artar. Bağırsak mikrobiyotasını modüle etmek ve bağırsak bütünlüğünü sürdürmek için verilen prebiyotik ve probiyotikler NAYKH yönetiminde potansiyel ajanlar olabilir.

2.1.2.4 : Genlerin Rolü

NAYKH'de genlerin etkisini gösteren en önemli çalışma Makkonen ve ark. tarafından yapılmıştır⁴². Finlandiya'da yapılan bu çalışmada monizigot ikizlerde serum ALT ve karaciğer yağ miktarının obezite ve alkol kullanımından bağımsız olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır. Son dönemdeki genom çalışmaları ile de bu gözlem desteklenmiştir. Bu genom çalışmalarında NAYKH riski ve şiddeti ile ilgili genetik polimorfizmler saptanmıştır. Bunlar arasında en sık adı geçen, biyokimyasal lipid yollarında görevli bir enzim olan patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) geninin polimorfizmidir⁴³. En sık İspanyol ve en az Afrikan-Amerikan ırkında görüldüğü saptanmıştır ki; bu ırklar sırasıyla NAYKH'nın en sık ve en nadir görüldüğü gruplardır.

Genom çalışmalarında NAYKH ile ilişkilendirilen genler arasında; neurocan (NCAN), glukokinaz regülatör (GCKR), lysophospholipase-like-1 (LYPLAL1), transmembrane 6-superfamily member 2 (TM6SF2) ve protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B (PPP1R3B) genleri gösterilebilir⁴⁴⁻⁴⁵⁻⁴⁹. Tüm genlerin patogenezdaki yeri netleşmemiştir.

2.1.3. NAYKH ve NASH'in Tanısı

NAYKH'nın tanısı için öncelikle klinik faktörlerin değerlendirmesi, uygun radyolojik görüntüleme yöntemlerinin uygulanması gerekir. Klinik değerlendirme; metabolik risk faktörleri, alkol/ilaç kullanımı, aile öyküsünün sorgulanması, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları ile tamamlanır. Ön tanının radyolojik görüntülemelerle desteklenmesi gerekir.

Karaciğer yağlanması olan ve olası sebepler (kalıtsal hastalıklar, alkol ve ilaç kullanımı) dışlanmış olan hastalar non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısını alır. Tanı için hepatositlerde adipoz doku birikiminin biyopsi ile gösterilmesi ve European Association for the Study of Liver (EASL), The National Institute for Health and Care (NICE) ve Association for the Study of the Liver (AISF) kılavuzlarına göre; hastanın erkek ise günde 30 gramdan, kadın ise günde 20 gramdan az alkol kullandığının bilinmesi gerekmektedir. American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) kılavuzuna göre erkeklerde <294 gr/hafta, kadınlarda 140

gr<hafta olarak belirtilmiştir⁴⁵

NAYKH ve NASH tanısı klinikopatolojik bir tanı olarak nitelendirilebilir. ⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸ NAYKH veya NASH şüphesi olan hastalarda, standart laboratuvar testleri artmış karaciğer enzimlerini gösterir ve altta yatan karaciğer bozukluğunun olası sebeplerinin bir kısmını gösterebilir. Detaylı bir anamnezle altta yatan sebeplerden; alkol ve hepatotoksik ilaç kullanımı gibi sebepler dışlanmalı ve radyolojik tetkikler ile de hepatik doku değişimi gösterilmelidir. Ancak henüz karaciğer biyopsi analizinin sensitivite ve spesifitesine sahip bir tanı yöntemi yoktur. Biyopsi analizi aynı zamanda hastalığın aktifliği, fibrozisin yaygınlığı ve remodelling seviyesi hakkında bilgi vermesi ile de “altın standart” olarak kabul edilmektedir. Ancak steatohepatit histolojik incelemelerle net bir şekilde ortaya konulsa da, lezyonların alkol ilişkisi anlaşılamamaktadır. Kesin tanı klinisyen ve patoloğun ortak kararıdır. NAYKH / NASH ile ilişkili devam etmekte olan çalışmalarda tanının biyopsi ile konmuş olması önemli bir rol üstlenmektedir.

2.1.3.1.NAYKH ve NASH’in Klinik Bulguları

NAYK hastalarının büyük çoğunluğu asemptomatik olmakla birlikte, NASH hastalarında halsizlik, şiddetli olmayan sağ üst karın ağrısı ve rahatsızlık hissi şikayetleri olabilir. Hastalar özellikle laboratuvar testlerinde aminotransferaz değerlerinin yüksek görülmesi veya batın görüntülemelerinde insidental olarak karaciğer yağlanması saptanması üzerine araştırılmakta ve tanı almaktadırlar.

NAYK hastalarında fizik muayenede hepatomegali saptanabilir. Yapılan çalışmalarda hepatomegali oranları %5-20 aralığında değişmektedir⁴⁹⁻⁵⁰. Hastalık ilerledikçe hepatomegali sıklığının da arttırıldığı gösterilmiştir. Son evrede palmar eritem, spider anjiomata ve asit gibi siroz bulguları gelişebilir.

2.1.3.2. NAYKH ve NASH’in Laboratuvar Bulguları

NAYK hastalarında aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde hafif veya orta seviyede artış görülebilmektedir. NAYKH’da artış oranı %50 iken, NASH’te bu oran %80’lere kadar çıkar⁵¹. Ancak normal AST ve ALT değerleri NAYKH tanısını dışlamamaktadır⁵²⁻⁵³⁻⁵⁴.

Sıklıkla AST ve ALT değerlerinin 2-5 katı kadar artış göstermektedir ve genellikle alkolik karaciğer hastalığında görülen tersine ($AST/ALT > 2$) AST/ALT oranı 1'den düşüktür.⁵⁵ Aminotransferazlardaki artış hepatik inflamasyon ve fibrozis seviyesi ile ilişkilendirilemez ve normal aminotransferaz değerleri klinik olarak önemli histolojik hasarı ekarte ettirmez.

Alkalın fosfataz değerleri üst limitin 2-3 katı kadar artış gösterebilir. Albumin ve bilirubin seviyeleri genellikle normal seviyededir, ancak hastalık siroza ilerleme gösterir ise anormal olarak saptanır. Siroz hastalarında görülebilecek anormal laboratuvar değerleri arasında uzamış protrombin zamanı, trombositopeni ve nötropeni gösterilebilir.

NAYK hastalarında artmış ferritin konsantrasyonu veya transferrin saturasyonu görülebilir. Normal deneklere oranla NAYK hastalarında üst sınırın 1.5 katı kadar artmış ferritin değerleri gösterilmiş ve bu artış artmış yüksek histolojik skorlarla, non-alkolik steatohepatit ve fibrozis ile ilişkili bulunmuştur⁵⁶

Sitokeratin-18 (CK-18) hepatositlerde bulunan bir filament olup apoptoz sırasında yıkımı gerçekleşir. Bu belirtecin NASH hastalarında NAYK hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır⁵⁷, aynı zamanda hastalığın progresyonu ile ilgili de bilgi verir. Sensitivitesi %82, spesifisitesi %55 olarak gösterilen⁵⁸ bu belirteç henüz yaygın kullanılmamaktadır.

Obezite ve diyabette artmış olduğu gösterilen CXCL10, aynı zamanda NASH tanısında da etkinliği gösterilen bir sitokindir. TNF-alfa, IL-8, FGF21 de NASH'te serolojik değişkenler olarak gösterilmiş ancak kullanımı henüz yaygınlık kazanmamıştır.

2.1.3.3. NAYKH ve NASH Tanısında Radyolojik Değerlendirmenin Yeri

NAYKH tanısı alan hastaların bir kısmı ilk olarak insidental radyolojik bulgular ile dikkat çekmektedir. Karaciğerde %30'dan daha fazla yağlanma olması sıklıkla kullanılan radyolojik tanı araçlarındandır⁵⁹. Ancak standart görüntüleme yöntemleri ile steatohepatit veya erken fibrozisi saptamak mümkün olmamaktadır.

Konvansiyonel USG, NAYKH değerlendirilmesinde kolay ulaşılabilirliği, non-

invaziv olması ve düşük maliyeti, radyasyon riskinin olmaması nedeniyle radyolojik olarak tercih edilen ilk yöntemdir. NAYKH için ultrasonda görülen tipik özellikler; karaciğer ekojenitesinde ve boyutlarında artış (hepatomegali) ve vasküler yapılardaki bulanık görünümüdür. Karaciğer dokusu, böbrek ve dalak ile kıyaslandığında hiperekojendir. Konvansiyonel USG için sensitivite ve spesifisite sırası ile %79.7 ve %86.2'dir⁶⁰. Ancak morbid obez hastalarda sensitivitenin azaldığı gözlemlenmiştir. Ultrasonun diğer kısıtlılıkları olarak; yağlanmanın %20'den az olduğu hastalarda, yağlanma dışında farklı karaciğer hastalıkları olan hastalarda sensitivitenin azalması; fibrozisin evrenmesi açısından yetersiz olması ve operatör bağımlı olması gösterilebilir.

MR ve BT steatozisi saptayabilir ancak inflamasyon ve fibrozisin edilmesinde kısıtlıdır. Magnetik Rezonans Spektroskopi (MRS) kantitatif olarak kullanışlı gözükse de, kullanımı yaygın değildir.

Tanıda altın standartın biyopsi olması ve tüm hastalara biyopsi yapılamaması nedeniyle, BT ve MRG'nin sensitivite ve spesifitesi net olarak bilinmemektedir. Histopatolojik tanıyı altın standart olarak kabul eden 131 hastanın dahil edildiği bir araştırmada BT sensitivitesinin ve MRG spesifitesinin zayıf olduğu görülmüştür. Çalışmada sıklıkla malinite nedeniyle parsiyel hepatektomi operasyonuna alınacak hastaların preoperatif görüntüleri kullanılmıştır. Kontrastsız BT, kontrastlı BT ve MRG'nin karaciğer yağlanmasında sensitivitesi sırası ile %33, %50 ve %88 olarak; spesifisiteyi ise %100, %83 ve %63 bulunmuştur⁶¹.

MR ve BT'den farklı olarak MRS hepatik yağlanmanın niceliksel belirlenmesinde de yardımcı olur ve böylece daha az hepatik yağlanması olan hastaların da saptanmasına olanak verir.

Fibroscan, karaciğer sertliğini ölçen ve karaciğer fibrozisini doğru, hızlı, noninvaziv, ağrısız olarak değerlendirme fırsatı veren bir araçtır. Kontrol ünitesi, elektronik sistem ve probdan oluşur. Probda bulunan ultrasonik dönüştürücü tarafından dokulara düşük amplitud ve frekanslı titreşimler gönderilir. Bu titreşimler dalgalar halinde dokularda yayılır, yayılım hızı dokunun elastisitesi ile ilgilidir. Dokunun sertliği arttıkça iletim hızı artar ve hız probdaki dedektör tarafından algılanır. Dolaylı

olarak karaciğerdeki fibrozis derecesini gösterir⁶². Prob hastanın sağ interkostal bölgesine yerleştirilerek yapılır. Yaklaşık 10 ölçüm yapılarak ortalaması cihaz tarafından 2.5 ile 75 kPa arasında bir değer olarak verilir. Bu değer karaciğerin elastisitesini yansıtmaktadır. Asiti olan hastalarda, akut hepatit, ekstrahepatik kolestazi olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. VKİ>40 kg/m² olduğunda inceleme kısıtlıdır⁶³.

2.1.3.4. NAYKH ve NASH'in Histopatolojik Tanısı

Biyopsi NAYKH/NASH tanısında altın standarttır. Biyopsi ile alınan doku karaciğere oranla oldukça küçük olduğundan; materyalin boyutu ile yanlış tanı riski ters orantılıdır. 25 milimetrelik bir biyopsi materyali, lezyonların detaylı değerlendirilmesi için optimal olarak kabul edilse de, 15 mm'lik materyaller kabul edilebilir düzeyde bilgi sağlayacaktır⁶⁴. Mevcut öneriler kronik viral hepatitler için tanımlanmış ve NAYKH ve NASH için de uygulanmaktadır. NAYKH'da lezyonlar sentrolobuler olarak düzenli bir patern gösterirler. Bir karaciğer lobülünün 0.5-1 mm boyutunda olduğu göz önünde bulundurulduğunda NAYKH tanısı için 15 mm'den daha küçük biyopsi materyallerinin de kabul edilebilir olduğu düşünülebilir.

Biyopsi materyalinin kalitesi operatör bağımlıdır, doku 16-gauge ve ya daha büyük bir iğne ile alınmalı (örn: Bard, Microvasive, TruCut) ve fibrotik dokuların parçalanmasına sebep olabileceği için aspirasyon özelliği olan iğnelerden kaçınılmalıdır. Biyopsiyi yapanın deneyimli bir hepatolog ve ya radyolog olması gerekmektedir.

NAYKH bulguları olan bir hastadan alınan biyopsi; hastalığın farklı histolojik bulgularını, evresini tanımlamada yardımcı olur ve böylece prognoz konusunda da detaylı bilgi verir.

NAYKH tanısı, alınan materyalde %5'ten fazla yağlanma görülmesi ile konur. Genellikle makroveziküler yağlanma izlenir. NASH'te dört ana kategoride değerlendirilebilecek patolojik lezyonlar farklı oranlarda görülebilir: 1- Steatozis, 2-

Hepatoselüler hasar, 3- İnflamasyon, 4- Fibrozis. Bu bulguların tanıdaki yeri Tablo-1’de gösterilmiştir.

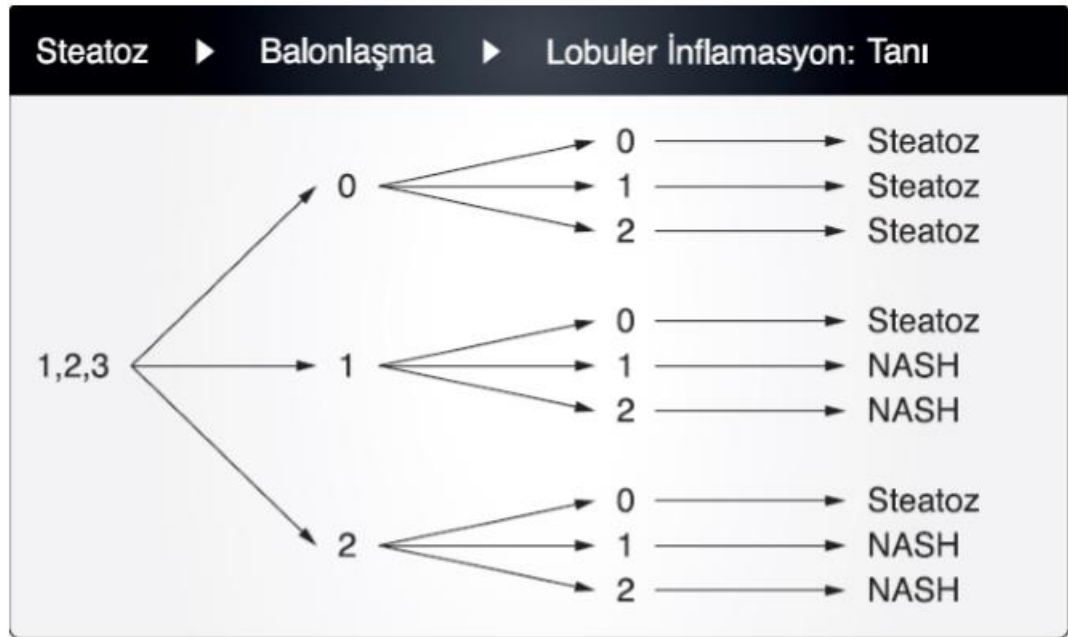
Steatohepatit tanısı %5’ten fazla yağlanma (makrovakuolar veya mikrovezikuler) , hepatositlerde balonlaşma ve tipik olarak üçüncü zonda lokalize lobuler inflamasyonun gösterilmesi ile konur. Perisinuzoidal fibrozis sık görülen ve tipik kabul edilen bir bulgu olmakla birlikte tanı için elzem olarak gösterilmemiştir. Hastalığın erken evrelerinde doku hasarı “sentrilobuler” bir patern gösterir; ancak ileri evrelerde lobüler yapılanma tamamen bozulmuştur ve karaciğer zonlarına özgü lezyonlar net olarak ayırt edilemez. Mononükleer hücre infiltrasyonu da ileri evre hastalık göstergesidir.

Tablo 1 – Nonalkolik Steatohepatitte Histopatolojik Bulgular⁶⁵
<i>Tanı için gerekli bulgular</i>
• Steatozis (makro > mikro; özellikle üçüncü zonda) • Lobuler inflamasyon (dağılmış polimorfonükleer lökositler ve mononükleer hücreler) • Hepatoselüler balonlaşma (özellikle steatotik karaciğer hücreleri çevresinde, tipik olarak üçüncü zonda)
<i>Sıklıkla görülen ancak tanı için gerekli olmayan bulgular</i>
• Perisinuzoidal fibrozis (üçüncü zonda) • Hepatositlerde glukojen yapısında çekirdekler (birinci zonda) • Lipogranülomlar (lobüllerde) • Asidofil cisimcikler ve ya periodic acid-Schiff ile boyanan Kupffer hücreleri • Yağ kistleri
<i>Nadiren görülen ve tanı için gerekli olmayan bulgular</i>
• Mallory-Denk cisimcikleri (balonlaşmış hepatositlerde) • Demir birikimi (hepatositlerde veya sinuzoidleri çevreleyen hücrelerde) • Dev mitokondriler (hepatositlerde)

NASH-CRN (The NASH Clinical Research Network (NASH CRN) klinik araştırmalarda kullanılmak üzere “NAYKH aktivite skorlaması” (NAS) başlığı altında bir skorlama sistemi geliştirmiştir. Bu skorlama sistemi basit yağlanma dahil NAYKH 'nın tüm evreleri için kullanılabilir .

NAS skorlamasında 3 parametreye göre puanlama yapılır. Steatozis (0-3), lobuler inflamasyon (0-3), hepatoselüler balonlaşma (0-2) özelliklerinden alınan puanlar toplanarak 0 ile 8 arasında bir puan belirlenir. <3 non-NASH, 3-4 sınırda NASH, 5 ve üzerindeki puanlar için NASH tanısı konur. NAYKH tanısı koymak içinse en az S1 düzeyinde steatozis gerekir; lobuler inflamasyon ve fibrozis buna eşlik edebilir. NAS skorlamasının, NASH tanısında sensitivitesi %57, spesifitesi %95'tir. Ancak mortalite açısından prognostik değeri düşüktür. NAYKH'nda mortalite için en önemli histolojik belirteç fibrozistir. Bu nedenle European Fatty Liver of Progresion (FLIP) tarafından fibrozisin de değerlendirildiği yeni bir skorlama sistemi düzenlenmiştir. SAF skoru adını alan bu sistemde steatozis, aktivite ve fibrozis olarak 3 kategori düzenlenmiştir.

SAF algoritmasındaki aktivite ölçütü ise hepatoselüler balonlaşma ve lobuler enflamasyon skorlarının toplamına göre belirlenir. A1 hafif aktif, A2 orta aktif, A>2 ileri aktif olarak kategorize edilir. Aktivite ve fibrozis 2'nin altında olduğunda NAYKH'nın hafif seviyede olduğu; aktivite skoru 2'nin üzerinde ve/veya fibrozis skoru 2'nin üzerinde ise hastalığı ileri evrede olduğu tanısı konur⁶⁶. NAS skoru tanı ve hastalığın derecelendirilmesi ile ilgili bilgi verse de mortalite belirteci olarak yetersizdir. Mortalite ile ilişkilendirilen en önemli histolojik özellik fibrozistir.



Şekil 1 - SAF/FLIP Algoritması

Karaciğer steatozisi için S0-S3 aralığında 4 evre mevcuttur.

S0: <%5 steatozis

S1: %5-33 steatozis

S2: %33-66 steatozis

S3: >%66 steatozis

Hepatositte Balonlaşma:

0: Yok

1: Az

2: Çok

Lobuler enflamasyon:

A0: inflamasyon odağı yok

A1: <2 odak (200x mikroskopik alan)

A2: 2-4 odak (200x mikroskopik alan)

A3: >4 odak (200x mikroskopik alan)

Fibrozis:

Evre 0: Fibrozis yok

Evre 1: perisinusoidal veya periportal fibrozis

1A: Hafif, zon 3, perisinuzoidal fibrozis

1B: Orta dereceli, zon 3, perisinuzoidal fibrozis

1C: Portal/periportal fibrozis

Evre 2: Perisinuzoidal ve portal/periportal fibrozis

Evre 3: Köprüleşme fibrozisi

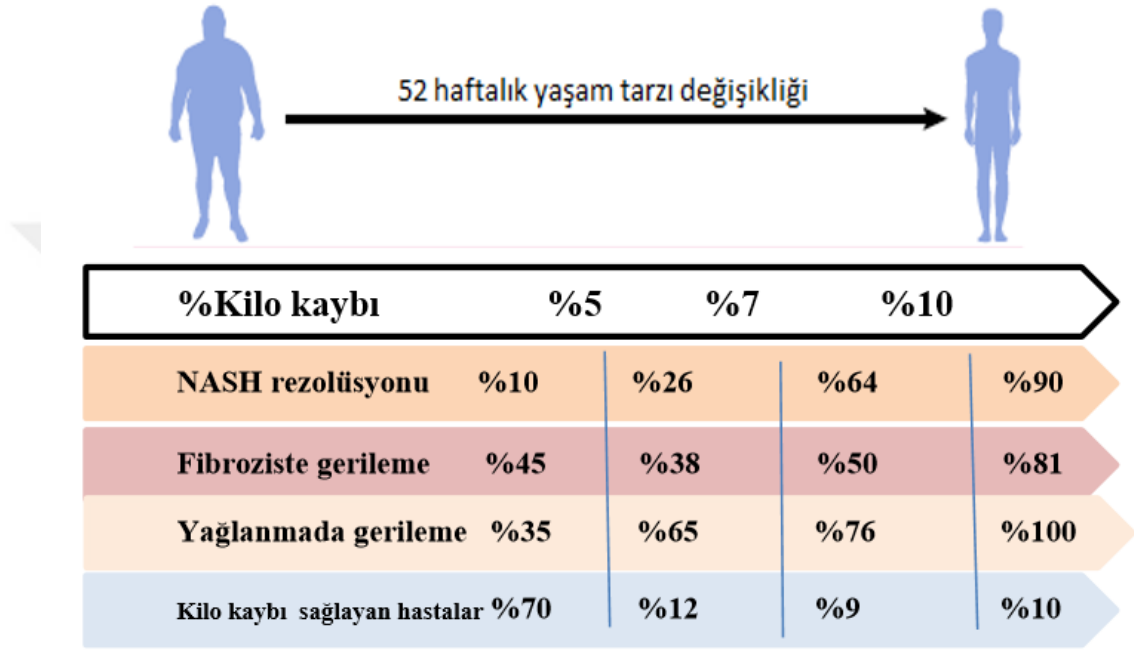
Evre 4: Siroz

2.1.4. NAYKH Tedavisi

Öncelikli olarak diyet değişiklikleri, alkol kullanımının bırakılması, egzersiz, daha önce bağışıklanma sağlanmadı ise Hepatit A ve B aşılarının yaptırılması, diyabetik hastalarda tedavi optimizasyonun sağlanması, hiperlipidemisi olan hastalar antilipid ilaçların başlanması hastalar için genel tedavi önerileridir. Çalışması devam eden pek çok ilaç olmasına karşılık, henüz FDA ya da EMA onaylı NAYKH ve NASH spesifik bir ilaç tedavisi yoktur.

2.1.4.1.Yaşam tarzı değişiklikleri

NAYKH hastaları genellikle, obez, metabolik sendromu ve diyabeti olan hastalardır. Tüm bu hastalıklardaki ana etmenin insulin direnci olduğu bilinmektedir. Bu nedenle insulin direncini kırmaya yönelik tedaviler ilk sıradadır. İlaçlardan önce Akdeniz tipi diyet ve egzersizin entegre edildiği yaşam tarzı değişiklikleri gelmektedir.



Şekil 2 - NAYKH'nda yaşam tarzı değişikliğinin etkileri

Kilolu ($VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) olan tüm NAYK hastalarında primer tedavi kilo verilmesidir. Kilo kaybının, altta yatan mekanizmadan bağımsız olarak NASH'in progresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda kilo kaybı, karaciğer enzimlerinde ve serum insülin düzeylerinde azalma sağlar, hastanın yaşam kalitesini artırır. %10 kilo kaybı, histolojik olarak karaciğer fibrozisinde belirgin azalma sağlar⁶⁷. NAYK hastalarında kilonun %5-7'sini haftada 0.5-1 kg olarak verilmesi önerilir. Biyopsi ile tanısı konmuş NASH'i olan kilolu ($VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) hastalarda ise %7-10 kilo kaybı önerilir. Altı ay içerisinde hedef kiloya ulaşamayan hastalarda bariyatrik cerrahi düşünülebilir.

Kilo verilmesinin uzun vadedeki mortalite ve morbidite etkilerinin gösterilmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.

NAYKH'nda karaciğer yağlanmasını azaltmak için önerilen diyet tipi net olmamakla birlikte, kilo kaybı konusunda uzlaşa sağlanmıştır. Yapılan bir çalışmada; düşük kalorili diyet ve karbonhidrattan kısıtlı (<20 gr/gün) diyet karşılaştırılmış ve karbonhidrattan kısıtlı diyet uygulayan grupta karaciğer yağlanmasında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür⁶⁸.

Düzenli egzersizin; metabolik sendrom, insulin direnci ve kardiyovasküler sağlık üzerindeki olumlu etkileri bilinmektedir. NAYK hastalarında yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde mutlaka egzersiz de yer almalıdır. Kilo kaybı sağlanmasa dahi; 12 haftadan daha uzun süre düzenli yapılan egzersizin karaciğer yağlanmasında %20-30 azalma sağladığı gösterilmiştir⁶⁹.

Kahvenin metabolik sendrom ve diyabet üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Kahve tüketiminin de sorgulandığı epidemiyoloji çalışmalarında; NAYK hastalarında fibrozis görülme sıklığı azalmış olarak bulunmuştur, buna karşılık yağlanma üzerine etkisi net belirtilmemiştir.

2.1.4.2. Farmakolojik Tedavi

Kılavuzlara göre; farmakolojik tedaviler kilo hedeflerine ulaşamayan, hızlı ilerleme gösteren, fibrozis düzeyi evre 2 ve üzerinde olan NASH hastaları için kullanılmalıdır⁷⁰. Ancak tüm farmakolojik tedaviler; çalışmalarda laboratuvar parametrelerinde düzelme gibi kısa sürede görülebilecek etkileri öne çıkarmış olup, hastanın klinik durumu ile ilgili net iyileşme sağlamamışlardır.

Diyabeti olan ve biyopsi ile gösterilmiş evre 2 ve üzerinde fibrozisi olan hastalar için günde 800 IU E vitamini önerilmektedir. Patogenezinde oksidatif stresin önemli bir rol aldığı bilinen NASH'te E vitamininin yağ asidi peroksidasyonunu azaltarak tedaviye yardım olacağı düşünülmektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada, 247 diyabetik olmayan NASH hastası piaglitazone (günlük 30 mg), E vitamini (günlük 800 IU) ve plasebo alacak şekilde randomize edilmiş ve 96 hafta boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda E vitamini alan hastaların histolojik değerlendirmelerinin daha iyi olduğu ve ALT değerlerinin düştüğü görülmüştür. Bazı çalışmalarda E vitamininin steatozis ve inflamasyonu iyileştirildiği gösterilmiştir.

Ancak yüksek doz E vitaminin olası risklerinden ötürü hasta bazlı karar verilmelidir. Diyabetik hastalarda NAYKH'nda E vitaminin yeri yoktur⁷¹.

Diyabetik hastalarda NASH tanısının olması antidiyabetik ilaç seçimi konusunda yol gösterici olabilir. Diyabette ilk ilaç seçeneği metformin olmakla birlikte; metforminin karaciğer histolojisi üzerinde iyileştirici etkisi görülmemiştir⁷². Diğer anti-diyabetik ilaçların tercihinde piaglitazon gibi thiazolidinedionlar ve liraglutid gibi insülin duyarlaştırıcı ajanlar tercih edilebilir. Thiazolidinedionlar; PPAR gama üzerinden etki ederek serbest yağ asitlerinin adipoz dokuda depolanmasını arttıırırlar. Pioglitazon çalışmalarında, inflamasyon ve steatozisi azaltıcı etkisi olduğu⁷³, benzer şekilde liraglutidin de karaciğer biyopsi bulgularında iyileşme sağladığı gösterilmiştir⁷⁴. Ancak NASH, bu ilaçlar için kesin endikasyon oluşturmamaktadır.

C, E vitaminleri ve atorvastatin tedavisinin sağlıklı erişkinlerde kardiyovasküler olayların gelişimi üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada⁷⁵; ilk görüntülemelerinde NAYKH saptanan hasta sayısının tedavi sonrasında plasebo ile kıyaslandığında daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak bu veriler sonucunda, atorvastatinin NAYKH üzerinde tek başına etkili olduğundan bahsedebilmek mümkün değildir. Kardiyovasküler mortaliteyi azaltmada etkinliğinin gösterilmesi nedeniyle statinlerin NAYKH'nda kullanımı aminotransferazların takibi ile güvenlidir; ALT'de 3 kat artış durumunda ve dekompanse sirozda kesilmesi önerilir.

Dokuz araştırma ve 355 NAYK hastası ile yapılan bir metaanalizde omega-3 yağ asitlerinin AST değerlerinde ve hepatik steatoziste iyileşme sağladığı gösterilmiştir⁷⁶.

Farnesoid X reseptör agonisti olan Obetikolik asit karaciğerde lipogenezi azaltarak yağlanmayı engeller. GFT505 dual agonisti ve PPAR α/δ (peroxisome proliferatoractivated receptor alpha/delta) agonisti Elafibranor da insülin duyarlılığını arttırıcı, inflamasyonu azaltıcı özellikler göstermektedir. Her iki ilacın da çalışmaları devam etmektedir⁷⁷

Yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavi desteği ile kilo kaybı sağlanamayan morbid obez hastalarda bariatrik cerrahi de tedavi seçenekleri arasındadır. Bariatrik cerrahi sonrasında NASH'te histopatolojik olarak belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir⁷⁸.

2.1.5. NAYKH ve Kardiyovasküler Hastalıklar

NAYKH ve kardiyovasküler hastalıklar çok sayıda ortak risk faktörü içerdiğinden NAYKH çoğunlukla KVH için bir marker olarak değerlendirilse de yapılan araştırmalarda kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmalarda kardiyovasküler hastalıklar iki ana başlık altında değerlendirilmiştir: 1) Aterosklerotik vasküler hastalıklar ve 2) Miyokardiyal disfonksiyon. Ateroskleroza değerlendirmek için sıklıkla kullanılan belirteçler; koroner plak varlığı, karotid arter intima media kalınlığı, koroner arter kalsifikasyon skorudur (KAK). Kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için ise; miyokardiyal insülin rezistansı, kardiyak enerji metabolizması, diyastolik disfonksiyon ve sıklıkla subklinik anormal sol ventrikul fonksiyonları kullanılmıştır.

2.1.5.1. Endotelyal disfonksiyon

Arteryel endotel, aterosklerozisin başladığı bölgedir; bu nedenle aterosklerozisin en erken bulgularından biri endotelyal disfonksiyondur. Yaşlanma, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, vasküler endotel yapının bozulmasına sebep olduğu ispatlanmış önemli risk faktörleridir. Villanova ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan bir araştırmada NAYKH'nda brakial arterde akım bağımlı vazodilatasyon ölçülerek sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. Sfingomanometre ile brakial arterde iskemi oluşturularak ultrason ile brakial arter çapındaki artış miktarına bakılmıştır. Bu çalışmada akım bağımlı vazodilatasyon mekanizmasının NAYK hastalarında, cinsiyet, yaş, BKİ, insülin rezistansından bağımsız olarak bozulmuş olduğu gösterilmiştir. NASH gelişmiş olan hastalarda disfonksiyon daha belirgindir⁷⁹.

NAYKH, kontroller ile kıyaslandığında, karotis intima media kalınlığında belirgin artış olduğu ve plak sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Çok değişkenli analizlerde de NAYKH'nın karotis intima media kalınlığını arttıran bağımsız faktör olduğu gösterilmiştir⁸⁰.

Hiperglisemi ve kanda artmış serbest yağ asitlerinin de karotis intima media kalınlığını arttırdığı bilinmektedir⁸¹. NAYKH'nde hiperglisemi ve hiperlipidemi

sıklıkla birlikte görüldüğünden normale göre daha hızlı seyreden bir aterosklerozisten bahsedilebilir.

2.1.5.2.Koroner Arterlerde Plak Oluşumu

Nonkalsifiye (yumuşak) plakların rüptür ve miyokard enfarktüsü ile sonuçlanma ihtimalinin kalsifik plaklara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu plaklar hassas plaklar olarak adlandırılırlar. Hassas plakların karakteristik özellikleri; ince bir fibröz kapsül ile örtülmüş olarak içerisinde lipidden ve inflamatuvar hücrelerden zengin nekrotik bir çekirdek barındırması, vasküler remodelingin ve yeni vaso-vasorum gelişiminin devam ediyor olması ve plak içi hemoraji görülmesidir.

Kardiyovasküler hastalıklar üzerinde bir risk faktörü olarak gösterilmesi ile birlikte NAYKH'nın koroner arterler üzerindeki etkisi merak konusu olmuştur. Yapılan araştırmalarda NASH hastalarının koroner arter hastalığına bağlı mortalitesinin (%12-16) NAYKH hastalarına göre (%1-3) belirgin şekilde fazla olduğu gösterilmiştir⁸². Çok-kesitli bilgisayarlı tomografi ile koroner arter darlıkları ve plakların karakteristik özellikleri değerlendirilebilir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada; bilgisayarlı tomografi ile tanısı konan 298 yağlı karaciğer hastasının multislice bilgisayarlı tomografi görüntüleri değerlendirilmiştir. Koroner plaklar; remodeling, lipid çekirdek içermeleri, kalsifikasyon ve lümeni daraltma özelliklerinde göre 4 başlık altında incelenmiştir. NAYKH hastalarında remodeling ve lipid çekirdek içeren plak görülme sıklığı 2.29 kat artmış iken; kalsifikasyon ve lümen daraltma özellikleri ile karaciğer tomografi bulguları arasında ilişki görülmemiştir⁸³.

Assy ve ark. tarafından NAYKH ve koroner arter hastalığı ilişkisini konu alan bir diğer araştırmada, NAYKH'nda koroner aterosklerotik plakların kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada NAYKH ve kontrol grubunda; sigara kullanımı, VKİ, yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörleri arasında belirgin farklılık olmamakla birlikte; NAYK hastalarında metabolik sendrom daha fazla görülmekteydi. Bu nedenle metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda koroner arter plakları nitelik açısından kıyaslandığında; belirgin bir fark olmadığı görüldü. Buna karşılık; bir önceki çalışmada da bahsedildiği gibi NAYK hastaları ile kontrol grubu aterosklerotik plakların niteliği açısından kıyaslandığında

yağlı karaciğer hastalarında görülen plakların sıklıkla nonkalsifiye ve hafif-orta derecede darlığa sebep olduğu gözlemlenmiştir. Diğer değişkenler gruplar arasında eşlenerek yapılan analizlerde NAYKH'nın koroner arter aterosklerozisi için tek başına bir değişken olduğu gösterilmiştir⁸⁴.

2.1.5.3.Koroner Arter Kalsifikasyonu

Koroner arter kalsifikasyonları (KAK) koroner arter hastalığında aterosklerotik yükü gösteren bir belirteç olarak nitelendirilmektedir⁸⁵.

Sung ve ark. tarafından yapılan ve 10153 hastanın dahil edildiği bir araştırmada; batın USG ile yağlı karaciğer tanısı alan hastaların kontrastlı kardiyak bilgisayarlı tomografi ile KAK skoruna bakılmıştır. Yağlı karaciğer hastalarında tüm metabolik sendrom kriterlerinden bağımsız olarak KAK skorunun 0'dan yüksek olma ihtimalinin 1.21 kat arttığı gösterilmiştir⁸⁶

BT ile karaciğer yağlanması, KAK ve abdominal aortik kalsifikasyonun (AAK) değerlendirildiği bir diğer çalışmada NAYKH'nda artmış KAK (%37.9 vs. %26.0; $p<0.001$) ve AAK (%65.1 vs. %49.9; $p < 0.001$) prevalansı görülmüştür⁸⁷. Ancak “viseral adipoz doku” da bir eş değişken olarak kabul edildiğinde sonuçlar istatistiksel anlamlılığını yitirmiştir.

3 796 hastanın dahil edildiği Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) çalışmasında NAYKH'in obezite ve metabolik sendromdan bağımsız olarak artmış KAK ilişkili olduğu görülmüştür.

2.1.5.4.Karotid Arter İntima Media Kalınlığı

Ultrason ile ölçülen karotid arter intima-media kalınlığı (CIMT) subklinik aterosklerozun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. CIMT akut serebral iskemi, akut miyokard enfarktüsü gibi vasküler olayları öngörmeye değerli bir parametredir.

Hindistan'da yapılan kesitsel bir çalışmada NAYK hastalarının, kontrollere kıyasla artmış CIMT değerlerine sahip oldukları görülmüştür. Obezite, metabolik sendrom, insülin rezistansı ve lipid parametreleri gruplar arasında eşleştirildiğinde de aynı

sonuç alınmıştır⁸⁸. CIMT ve NAYKH arasındaki ilişki metaanalizlerle de desteklenmiştir⁸⁹.

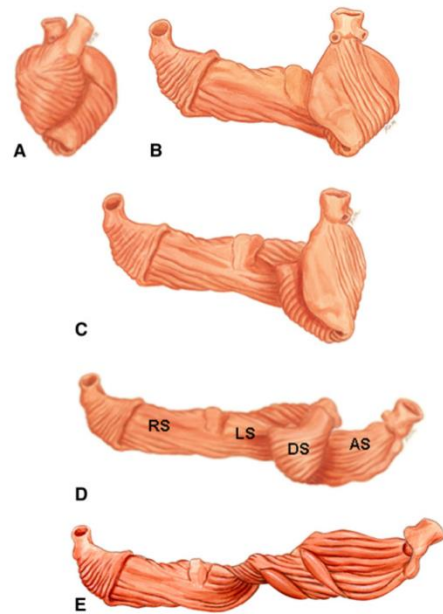
2.1.5.5.Kardiyak Enerji Metabolizmasında Bozulma

Kardiyak miyositler tarafından hücre içine fazla miktarda yağ asidi alınması, kardiyak fonksiyonların bozulması ile ilgili temel mekanizma olarak gösterilmektedir. Bunun da başlıca sebebini insülin direnci oluşturur. Özellikle diyabetik hastalarda serumdaki fazla miktardaki serbest yağ asidinin kardiyak hücrelerde triaçilgliserol (TAG) olarak depolanmasının diyabetik kardiyomiyopatiye yol açtığı gösterilmiştir. Diyabetik kalp temel olarak yağ asitlerini enerji kaynağı olarak kullanır; yağ asitlerinin yıkımı da metabolik olarak daha zordur ve daha fazla oksijen tüketimi gerektirir. Yağ asidi oksidasyonu sırasında daha fazla mitokondrial reaktif oksijen türevleri ortaya çıkar ve hem mitokondrial hem hücresel hasar meydana gelir. ATP üretimi ve kardiyak fonksiyonlar sekteye uğrar. Bu durum diyabetik / obez hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir⁹⁰⁻⁹¹. Bu hayvanların kardiyak dokusunda yağ asidi oksidasyonu artmakla birlikte aynı zamanda kardiyomiyositlerde lipid birikimi izlenmiştir. Lipid birikiminin kardiyak hipertrofi, sistolik ve diyastolik disfonksiyon, kardiyomiyositlerde apoptoza sebep olduğu gösterilmiştir⁹²⁻⁹³

2.2. MİYOKARDİYAL YAPILANMA VE FİZYOLOJİ

2.2.1. İnsan Miyokardı

Miyokard dokusu tabakalardan oluşmaktadır. Torrent-Guasp tarafından tanımlanan “helikal model”e göre her iki ventrikül; kendi etrafında farklı yönlerde dönen uzun bir miyokard bandı tarafından oluşur. Böylelikle; sol ventrikul miyokardında kasıldığında farklı boyutlarda ve yönlerde hareket eden tabakalar görülür. Miyokard bandının bazal (transvers) ve apikal (oblik) olmak üzere iki döngüden ve



Şekil 3 - Torrent Guasp tarafından tanımlanmış heliks modelli kalp anatomisi

3 farklı yönde hareket eden katmanından bahsedilebilir. Bu katmanlar; transvers düzlemde her iki ventrikülü çevreleyen sirkuler hareket sağlayan katman, saat yönünde hareket sağlayan iç oblik katman ve saat yönünün tersinde hareket sağlayan dış oblik katmanlardır. Kasılma sırasında subendokardial doku sağ yönelimli bir heliks, subepikardial doku ise sol yönelimli bir heliks gibi davranır⁹⁴

Sistolü oluşturan üç önemli hareketten bahsedilebilir:

- 1- Ventrikülün transvers düzlemde daralmasını sağlayan sirkumferansiyel hareket
- 2- Kalp bazal segmentinin apekse doğru kısalmasını sağlayan longitudinal hareket
- 3- Kalp bazal segmenti ve apekte “twisting” (burulma) sağlayan rotasyonel hareket (apekte saat yönünün tersinde, bazal kesitlerde saat yönünde)

Diyastolde bu hareketlerin tam tersi gerçekleşerek, miyokard dokusu periferden gelen kanı almak üzere gevşer.

2.2.2. Miyokard üzerine etki gösteren kuvvetler

Kardiyak fonksiyonlar, global ya da bölgesel olarak değerlendirilebilirler. Sistolik fonksiyonların iyi değerlendirilmesi için miyokard dokusunu oluşturan miyositlerden meydana gelen miyofibrillerin hareket özelliklerini saptayabilmek gerekir.

Miyokard segmentinin total deformasyonu, farklı bileşenlerin bir araya gelmesi ile oluşur. Bunlar; dokunun kendi longitudinal (uzama / kısalma), radyal (kalınlaşma / incelme) ve sirkumferansiyel (kalınlaşma / incelmeyi) deformasyonu ve çevre dokuların etkisi ile oluşan (bazal ve apikal segmentler arasında, epikard ve endokard arasında sirkumferansiyel ve longitudinal) “shear” deformasyonlardır.

Longitudinal harekette apeks sabit kalır ve kalbin bazal segmenti apekse doğru hareket eder. Bu nedenle bazal segment ve apeks arasında longitudinal hareket ve deformasyon açısından farklılıklar vardır. Bazalden apekse doğru gidildikçe dokuların hız ve hareketi azalmakla birlikte, strain ve strain rate sabit kalır.

Buna karşılık miyokardın genelinde daha homojen bir deformasyondan bahsedilebilir. Bir miyokard segmentinin kendi kontraktilesinden kaynaklanan deformasyon (intrinsik deformasyon), o miyokard segmenti için net deformasyonu ifade etmez. Çünkü; segment üzerinde etkili olan dış kuvvetlerin oluşturduğu bir deformasyon da mevcuttur ve bu genellikle intrinsik deformasyonun tersi yönündedir. Bu dış kuvvetler; çoğunlukla intrakaviter basınç ve çevre miyokard segmentlerinin ters yönde olan hareketi ile oluşur. Dokunun bundan etkilenme derecesi bölgesel elastisiteye göre değişkenlik gösterir.

Özetle bölgesel miyokard deformasyonunu etkileyen faktörler:

1- Aktif kuvvetler

- a. İntrinsik kontraktile (Doku perfuzyonu ve elektriksel impulslardan etkilenir.)

2- Pasif kuvvetler

- a. İntrakaviter basınç (afterload / preload, ventrikülün geometrik yapısı)
- b. Segmentler arası etkileşim

3- Doku elastisitesi

- a. Myofibriller yapı
- b. Kolajen miktarı (fibrozis)

Günlük pratikte yapılan konvansiyonel ekokardiyografi ile miyokard dokusu global olarak incelenmektedir. Miyokard kontraktilesini değerlendirmede indirekt sayılabilecek ve geometrik varsayımlar ile belirlenen ejeksiyon fraksiyonu kullanılmaktadır. Örneğin, volüm yükü fazla ya da hipertrofik ventriküllerde ejeksiyon fraksiyonu normalden yüksek olarak değerlendirilmekte, gerçek kontraktile ölçülmemektedir. Ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri vücut sıvı dengesinden etkilenir ve ventriküller için global bir parametredir. Bölgesel değerlendirmede ve segmentler arası etkileşiminin incelenmesinde yetersizdir.

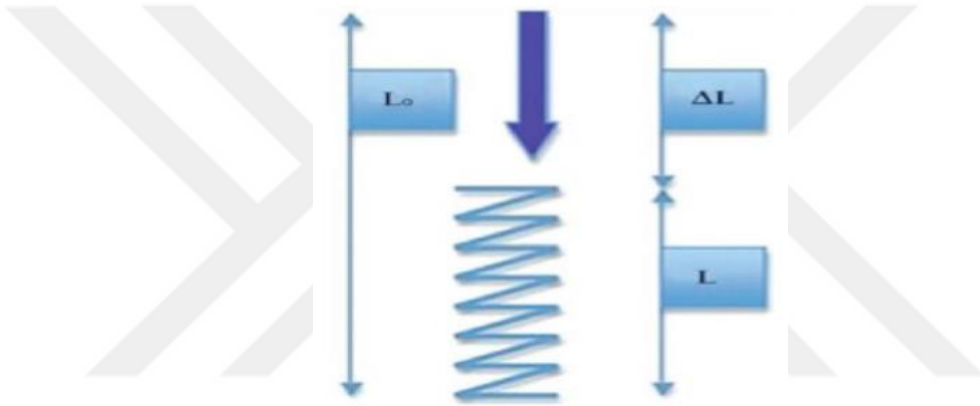
2.2.3. Miyokardiyal Deformasyon, Strain ve Strain Rate

Miyokardiyal deformasyon kavramı velositeden farklıdır. Komşuluk gösteren iki miyokard noktası birbirinden farklı hızlarda hareket ediyor ise; miyokard dokusu

şekil değiştirir. Buna deformasyon adı verilir. Aksi takdirde miyokard hareket eder ancak deforme olmaz. Dokunun hızı biliniyor ise; formüller ile farklı parametreler elde edilebilir.

Strain ve strain rate deformasyon ile ilgili ölçümlerdir. İngilizcede “strain” sözcüğü ‘gerilme’ anlamına gelmektedir. Fizik terimi olarak kullanımında strain; bir cismin üzerinde uygulanan kuvvetler sonucunda cismin ilk formuna göre oluşan deformasyon miktarı anlamına gelir. Tek yönlü deformasyonlar (kısalma ya da uzama) strain ölçümlerinin en basitidir. (konvansiyonel ya da Lagrangian strain)

$\epsilon = (L-L_0)/L_0 = \Delta L/L_0$ formülü ile hesaplanır



Şekil 4 - Konvansiyonel strain hesabında kullanılan mesafeler

Deforme olan bir cismin basitçe şematize edildiği bu örnekte kalp kasında olduğu gibi uzunlamasına kısalma şeklindeki bir deformasyon görülmekte. Eğer $L_0=5\text{cm}$, $L=4\text{cm}$ kabul edilirse $\Delta L=1\text{cm}$ ve Lagrangian formüle göre -%20 veya -0.20 negatif strain oluşur.

Lagrangian strain’de; referans bir uzunluk tanımlanır (L_0), segment hareket sonunca başlangıca göre daha uzun ve ince ise pozitif strain, başlangıca göre daha kısa ve kalın ise negatif strain’den bahsedilir. Ancak referans uzunluk bilinmiyor ise (miyokard dokusunda da olduğu gibi) lineer (Lagrangian) strain’den söz edilemez, “natural strain” değerlendirilir.

Strain rate strain’in zamansal türevidir. Birim zamanda oluşan strain değişimi anlamına gelir.

$\epsilon' = (V1-V2)/d$ formülü ile gösterilir.

Strain deformasyon miktarını gösterirken; strain rate deformasyon hızını gösterir. s^{-1} sembolü ile gösterilir. Strain rate'in sol ventrikülün farklı bölgelerinde benzer olduğu söylenebilir. Ancak miyokardiyal hız için aynı durum geçerli değildir; bazalden apekse doğru inildikçe velosite azalır. Kardiyak siklus süresince herhangi bir anda deformasyon hızı biliniyor ise total deformasyon miktarı hesaplanabilir. Pozitif strain rate değerleri uzunlukta artış anlamına gelirken, negatif strain rate değerleri kısalma anlamına gelir. Strain rate 0 ise uzunluk değişmemektedir.

2.3. DEFORMASYON GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE 2-BOYUTLU SPECKLE-TRACKING EKOKARDİYOĞRAFI

Konvansiyonel ekokardiyografide endokard hareketleri ve miyokardiyal kalınlaşma görsel olarak değerlendirilerek sol ventrikül kontraktilesi hakkında bilgi edinilir. Bu yöntem subjektiftir ve değerlendiren kişinin tecrübesi ile sonuçlar farklılık gösterebilir. Endokardiyal sınırlar belirlenerek yapılan daha objektif analizler ise sınırların net görüntülenememesi ve trabekulasyonlar nedeniyle güvenilir olmayabilir.

Doku Doppler görüntüleme (TDI) miyokard hızların ölçülmesinde ve miyokardda deformiteyi gösteren parametrelerin (strain ve strain rate) ölçümünde kullanılan güvenilir bir yöntemdir⁹⁵. Bu yöntem ile kan akımına kıyasla daha yavaş ancak daha yüksek frekansa sahip miyokard hareketleri gri skala 2B görüntüler üzerinde haritalanır. Normal fonksiyon gösteren bir kalp için en yüksek doku hızları kalbin bazal segmentlerindedir, ortalama 15-20 cm/sn hızındadır.

Miyokard doku velositeleri; incelenen dokunun, üzerinde etkili olan çekim kuvvetleri altında net kontraktıl ve elastik özelliklerinin sayısal olarak ifade edilmesini sağlar. En önemli limitasyonu ölçümlerin açı bağımlı oluşu; ultrason dalgasının incelenen dokunun hareketine paralel ayarlanmasını gerektirmesidir. Bu durumda sadece proba paralel olan tek boyutlu hareket analiz edilmektedir. Buna karşılık olarak; strain ventrikuler miyokardın bir kardiyak siklusa geçirdiği total deformasyonu başlangıçtaki uzunluğuna göre oransal olarak gösteren bir belirteçtir. Miyokard

üzerinde uygulanan kuvvetlerinin yönünden bağımsızdır. Strain rate ise; bu deformasyon ve gerilimin hızını gösterir. Strain görüntüleme teknikleri segmenter duvar hareket bozukluklarının değerlendirilmesinde de optimal yöntemlerdir.

2.3.1. 2-Boyutlu Speckle-Tracking Ekokardiyografi (2D-STE)

Speckle Tracking Ekokardiyografi TDI'dan farklı olarak 2-boyutlu bir incelemedir. 1990'lı yıllarda ventriküler performansı ölçen bir metod olarak kullanılmaya başlanmıştır. Miyokard dokusu ultrasonda gri renk skalasında görünür. Bu görüntü, farklı tonların doku üzerinde noktasal dağılmış olarak görünmesinden ötürü “speckle” paterni adını alır. Her bir nokta farklı bir miyokard segmentini göstermektedir. Speckle Tracking yöntemi ile bu noktaların 2-boyutlu düzlemdeki hareketi değerlendirilir. 3. boyutun da dahil edilmesiyle speckle-tracking ekokardiyografi teknolojik gelişimini sürdürmektedir.

Kalbin farklı segmentlerinin farklı hızlarda hareket ettiği ve farklı miktarda yer değiştirdiği bilinmektedir. Renkli TDI görüntülerinden elde edilen bilgiler ile komşu segmentlerin belli bir zaman dilimindeki hız-zaman integrali hesaplanarak istenen segmentin yer değiştirme miktarı elde edilebilir. Bu teknikte her segment işaretlenerek programa kodlanır.

“Speckle” İngilizcede “benek, nokta” anlamına gelmektedir. Ekokardiyografide ise miyokard dokusu ile ultrason ışınları etkileşiminden oluşan noktasal miyokardial piksel grupları anlamına gelmektedir. Miyokard dokusunun ekokardiyografik görüntüsü gri renk skalasında “speckle”ın rastgele biraraya gelmesi ile oluşmuştur. Noktaların bir araya gelme paterni incelenen segment için spesifiktir, o segment için bir “*parmak izi*” gibidir. Konfigurasyon segment hareketinden etkilenmekle birlikte; algoritma tarafından takip edilebilir, segmentin hareket sonundaki yeni konumu saptanabilir⁹⁶. Speckle ekokardiyografide en sık kullanılan algoritma budur.

Speckle tracking yöntemi ile tanımlanmış bir miyokard segmenti siklus süresince tanımlanmış gri noktalar vasıtasıyla takip edilebilir. Yarı-otomatik bir teknik olması, kullanıcılar arası farklılıkları engeller, tek kullanıcının farklı zamanlarda tutarlı sonuçlar almasını sağlar.

Ultrason görüntüsünde; speckle paternini transduserden belli bir uzaklıkta görürüz. Noktaları takip edebilmek için doku hareketinin ultrason dalgasından daha yavaş olması gerekir. Ses dalgaları dokuda 1530m/sn hızda ilerler; miyokardial doku velositeleri ise cm/sn ünitesiyle ölçülür. Bu sayede görüntü sağlanabilir.

Bu şekilde kayıt altına alınan segmentin kardiyak siklus boyunca hareket-zaman grafiği elde edilebilir. Hareket-zaman eğrisinin zamana göre türevi alınarak istenen bir anda segmentin hızı bulunabilir.

İşaretlenmiş iki miyokard alanı bu yöntemle takip edildiğinde strain ve strain rate hesaplanabilir. Böylece miyokard segmentlere ayrılarak hem her segmentin kendi strain'i, hem de ortalamaları alınarak global strain'i elde edilir. Bu yöntemde doku Doppler tekniğinden farklı olarak doku hareketi ultrason ışını ile paralel olmak zorunda değildir, iki boyutlu düzlemde doku hareketi takip edilebilir. Açıdan bağımsız olarak strain ve strain rate değerleri hesaplanabilir.

Speckle tracking yönteminde güvenilir sonuçlar elde edebilmek için frame hızı ve lateral çözünürlüğün iyi olması gerekmektedir. Lateral çözünürlük ise derinlik ve frame hızı arttırça azalır. Lateral çözünürlüğü arttırmak için frame hızı düşürüldüğünde ise özellikle taşikardi halinde segment takibi zorlaşır. Belirlenmiş olan optimal frame hızı 50-70 f/sn'dir. Bu hız doku Doppler tekniğine göre oldukça düşük bir hızdır. Bu nedenle hızlı gelişen izovolümik fazlarda; yani geç ve erken diyastolde strain değerleri olduğundan daha düşük ölçülebilir.

Görüntüleme esnasında konvansiyonel ekokardiyografide de etkili olan reverbarasyon artefaktları, kontraksiyon sırasında kalbin bir bütün olarak kendi eksenini etrafında olan hareketi, hastanın kayıt sırasında nefes alıp vermesi ile oluşan translasyon da speckle takibini zorlaştırabilir. Bir bölgenin doğru takibi yapılamadığında strain değerleri güvenilir olmamaktadır. 2D-STE düşük kalitedeki görüntüler ile de istenen sonucu veren ya da miyokard fonksiyonu ile konvansiyonel ekokardiyografiden daha çok bilgi veren bir yöntem değildir. Görüntü kalitesi güvenilir bir strain analizi için önemlidir.

2.3.2. Mekanik Dispersiyon (MD)

Speckle-tracking ekokardiyografi, zirve strain değerine ulaşılan süreyi, her bir segment için ayrı ayrı ölçebilmektedir. Sol ventrikül için onaltı segment, sağ ventrikül ve atriyumlar için altı segmentte, EKG üzerindeki R başlangıcından, zirve straine kadar geçen süreyi hesaplamaktadır. Mekanik dispersiyon, farklı segmentlerde ölçülen zirve strain sürelerinin standart deviasyonudur.

Yani mekanik dispersiyon, tek bir kardiyak siklusta miyokarddaki kasılma heterojenitesini ölçen bir parametredir. Bu nedenle mekanik dispersiyon kardiyak senkroni ile direkt olarak ilişkilidir. Kontraktıl heterojenitenin ileti sistemindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle aritmik olaylar için bir belirteç olarak kullanılmaktadır. 2D-STE'nin yaygın kullanımıyla birlikte, çalışmalarda farklı hastalık gruplarında sıkça değerlendirmeye alınmaktadır. Öncelikle sol ventrikül üzerinde odaklanmış olan çalışmalarda anlamlı veriler elde edilmesiyle sağ ventrikül mekanik dispersiyonu ile ilgili de çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Miyokard dokusunun senkronize kasılımı sağlıklı kardiyak fonksiyonu için elzemdir. Bu senkronizasyonun en sık inflamasyon ve iskemiye sekonder oluşan fibrozis durumunda bozulduğu gösterilmiştir. İskemik kalp hastalığı, noniskemik dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, sistolik kalp yetmezliği bu durumun başlıca sebeplerini oluşturur.

Haland ve ark. hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda yaptıkları bir çalışmada; MRG'de geç gadolinium tutulumu olan ve olmayan hastaların MD değerlerini karşılaştırmışlardır. Geç gadolinium tutulumu miyokardial fibrozis ile ilişkilidir ve bu grupta MD değerleri gadolinium tutulumu olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁹⁷.

Perry ve ark.⁹⁸ düşük ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetersizliği hastalarında global longitudinal strain ve mekanik dispersiyonun ventriküler aritmiyi öngörmedeki tanısal değeri üzerine bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada MD ve LV-GLS ventriküler aritmi için bağımsız prediktörleri olarak bulunmuştur.

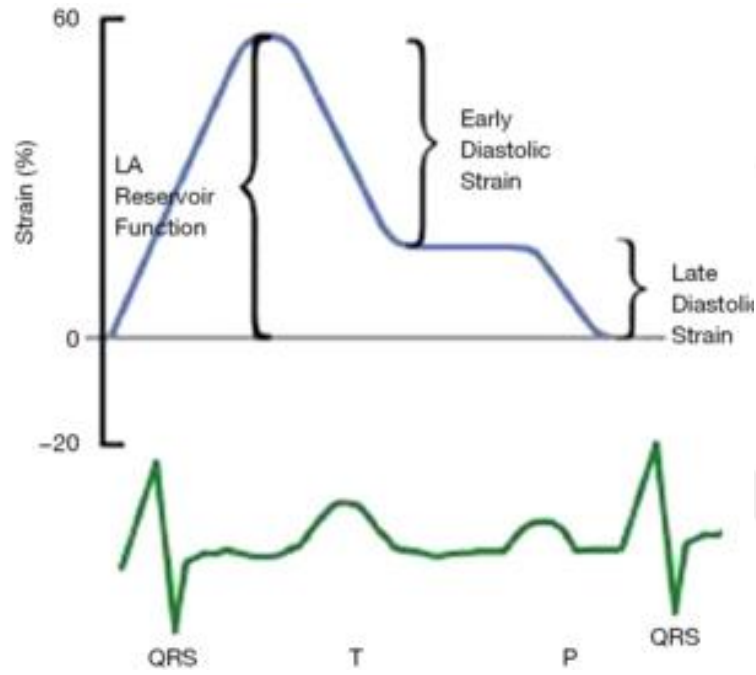
İskemik kalp hastalığı ve MD ilişkisini gösteren en önemli çalışmalardan biri Muser ve ark.⁹⁹ tarafından yapılan çalışmadır. Yüz otuz STEMI ve 40 kontrol hastasının dahil edildiği bu çalışmada, hastalar 95 ay takip edilmiştir. Yatışlarının ilk 7 günü içerisinde MRG yapılarak LV fonksiyonları, infarkt alanları ve LV-MD değerlendirilmiştir. Oluşturulan birleşik sonlanımda; kardiyovasküler sebeplere bağlı ölüm, intrakardiyak defibrilatör (ICD) olan hastalarda sonlandırılmış ani kardiyak ölüm ve kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışı bulunmaktadır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında STEMI sonrası hastalarında %86'sında MD saptanmıştır. Çoklu risk analizlerinde MD için bağımsız risk faktörleri; kalp hızı, sistol sonu hacim indeksi ve infarkt alanıdır. Çoklu damar hastalığı, sistol sonu hacim indeksi, TIMI III akımın sağlanamaması, infarkt alanı ve MD sonlanım için anlamlı prediktörler olarak bulunmuştur. Bu çalışmada; infarkt alanı ve MD'un birebir ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak MD, infarkt alanından bağımsız olarak da kardiyak bir risk göstergesidir ve LV EF %50'den fazla olan, EKG'de QRS mesafesi normal olan hastalarda da görülebilir. Bu çalışma; perkütan koroner girişim (PKG) ile koroner perfüzyon sağlansa da MD oranları; kardiyak yeniden şekillenmenin devam ettiğini göstermektedir.

2.3.3. Atriyum Fonksiyonlarının 2D-STE ile Değerlendirilmesi

2D-STE için geliştirilen program öncelikle sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirilmek için geliştirilse de, aynı program atriyum fonksiyonlarını değerlendirmek için de kullanılabilir. TDI yöntemleri ile karşılaştırıldığında 2D-STE sonuçları daha güvenilir bir analiz sağlamaktadır.

Erken diyastolde kan pasif bir şekilde ventriküllere akar, atriyumlarda kasılma olmaz ancak kanın boşalması ile LA hacminde azalma görülür. Bu aşamada atriumlar konduit görevi görür ve bu sol ventrikül kompliansı ile ilişkilidir. LA konduit süresi mitral kapak açılımı ile A dalgası arasındaki süredir. Geç diyastolik dönemde ise atriumlar kontraksiyon ile ventrikül dolumunu tamamlarlar. Sol atriyum kontraksiyonu analizlerde A dalgası ile ifade edilir. Atrial kontraksiyon esnasında kan ventriküllere dolar, atriyum duvarları kısalır. LA rezervuar süresi mitral kapak kapanması ve açılması arasındaki süredir. Rezervuar döneminde iki faz vardır: 1-

erken (LV izovolümetrik kontraksiyon dönemi) ve geç (ejeksiyon ve izovolümetrik relaksasyon dönemi) Her iki dönemde de atriya kan dolması ile hacimde genişleme görülür. Strain ve strain hızları bu fizyoloji ile benzerlik göstermektedir. Strain ekokardiyografi sayesinde atriya kan fazık gevşeme değerlerini ölçmemiz mümkündür. Burada ölçülen değerler uzama olduğundan, ventriküllerin aksine elde edilen strain değerleri pozitifdir. 2D-STE ile rezervuar, konduit ve atriya strain değerleri ölçülür.



Şekil 5 – STE ile sol atriya fonksiyonların ölçümü ve elektrokardiyografik zamansal izdüşümü

2.3.4. Normal Miyokardial Strain Değerleri

Sağlıklı bireylerde, 2D STE ile ölçülen ortalama sol ventrikül longitudinal strain değerleri %-18 ile %-20, sirkumferansiyel strain değerleri %-20 ile %-22 ve radial sistolik strain değerleri >%40 olara belirtilmiştir. Medikal görüntüleme cihazlarındaki farklılıklar nedeniyle farklı strain değerleri alınmaktadır. Kullanılan “block-matching” algoritması genellikle cihazlar benzerlik göstermektedir, ancak

strain hesaplamalarında kullanılan formüller arasında farklılıklar tespit edilmiştir. Bu amaçla standardizasyon çalışmaları devam etmektedir.

Sağlık insanlarda, sağ ventrikul serbest duvar için pik longitudinal strain değeri -28 ± 4 olarak belirtilmiştir.

2019'da yapılan bir metaanalizde¹⁰⁰; sol atriyal normal strain değerleri rezarvuar strain için 40 ± 8 , kondüit strain için 27 ± 8 ve kontraktıl strain için 15 ± 6 olarak belirtilmiştir. Sağ atriyal strain değerleri: rezarvuar strain 49 ± 13 , kondüit strain 31 ± 8 ve kontraktıl strain 18 ± 6 olarak verilmiştir.

2.3.5. 2D-STE'nin Klinik Kullanım Alanları

Günlük pratikte kullanılan konvansiyonel ekokardiyografik yöntemler ne yazık ki subklinik miyokard hasarını yeterince gösterememektedir. Kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk grubundaki bireylerde miyokard fonksiyonlarının detaylı incelenmesi erken tanı ve tedavi için önemlidir. 2D-STE'nin miyokard disfonksiyonunu erken saptamada etkili bir araç olduğu gösterilmiştir¹⁰¹

Strain analizleri kardiyomiyopatilerde subklinik seyreden miyokardial disfonksiyonunu ortaya koyar. Aynı zamanda hastalığın seyri ve uygulanan tedavinin faydasını değerlendirmede yardımcı olur. Hipertrofik kardiyomiyopatilerde tipik olarak longitudinal fonksiyonlar bozulmuş, radial ve sirkumferansiyal strain artmıştır. Özellikle bazal ve midseptal seviyelerde azalmış longitudinal strain'ın HCM için spesifik olduğu belirtilmiştir. Uzun dönem hipertansiyonu olan hastalarda da benzer bir paternle karşılaşılabilir. Dilate kardiyomiyopatilerde tüm yönlerdeki strain değerleri azalmıştır. Eşlik eden sol ventrikuler dissenkroni görülebilir. Bu hasta grubunda ejeksiyon fraksiyonu takibi daha önemlidir. Restriktif kardiyomiyopatilerde azalmış longitudinal strain, normal sirkumferansiyel ve radial strain değerleri izlenmektedir. Sirkumferansiyal strain değerleri azalana dek ejeksiyon fraksiyonunda bozulma olmaz. Konstriktif perikarditte ise; sirkumferansiyal ve radial strain değerleri bozulmuş, longitudinal strain değerleri artmıştır.

Kemoterapi veya radyoterapi alan kanser hastalarında tedavi bitiminde yıllar sonra dahi kardiyomiyopati gelişebileceği bilinmektedir. Tedavi ile yaşam beklentisi artmış

bu hasta grubunda kardiyak komplikasyonlar ile mücadele edilmektedir. Normal ejeksiyon fraksiyonu olan kemoterapi hastaları sağlık hasta popülasyonu ile kıyaslandığında miyokardiyal strain değerlerinde belirgin azalma olduğu görülmüştür. Bu azalmanın ilerleyen dönemde kalp yetersizliğine ilerleyebileceği bilinmektedir. Hasta takibi ve erken tedavi başlanması açısından bu hasta grubunun 2D-STE ile değerlendirilmesi uygun olabilir.

Strain değerlerindeki değişiklikler iskemik miyokard dokusunun istirahat halinde ve stres ekokardiyografi sırasında tanınmasını sağlar. Geçirilmiş miyokard enfarktüsü durumunda enfarktın yayılım alanı ve prognoz ile ilgili bilgi verir¹⁰². İskemik miyokard alanında longitudinal, sirkumferansiyel ve radyal strain değerleri azalmıştır. 2D-STE'nin miyokard viabilitesi ve fibrozisi değerlendirmedeki yeri henüz netleşmemiştir. Ancak düşük doz dobutamin stres testi esnasında 2D-STE ile strain ölçümü viabilite çalışmaları yapılmaktadır.

Genetik kardiyomiyopati tanısı alan hastalar ve akrabaları belirgin miyokard disfonksiyonu göstermeyen ancak genetik mutasyon taşıyıcısı hastalar olabilirler. Bu hastalarda rutin uygulanan görüntüleme yöntemleri ile disfonksiyon saptanmadan malin aritmiler gelişebilir. Bu nedenle, bu hasta grubunda subklinik patolojileri saptayabilecek detaylı bir inceleme gerekebilir. Mekanik dispersiyon, maksimum miyokard kasılmasına kadar geçen sürenin dokular arasındaki farklılıklarını ölçen bir deformasyon görüntüleme yöntemidir. Bu parametrenin ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümler için bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. MD miyokardiyal velositeler veya strain görüntülemeleri ile değerlendirilebilir. 16 sol ve 6 sağ ventrikul segmenti için; R dalgasının başlangıcından maksimum miyokardiyal kasılmanın gerçekleştiği sürenin standart deviasyonudur. 29 ms'n'den uzun sağ ventrikuler MD'nun aritmojenik sağ ventrikul displazisi olan hastalarda malin aritmiler için artmış risk teşkil ettiği gösterilmiştir¹⁰³.

Kalp transplantasyonu hastalarında, kardiyak resenkronizasyon tedavisi için hasta seçiminde de 2D-STE'den faydalanılmaktadır.

Longitudinal kısalma sol ventrikul için de olduğu gibi, sağ ventrikül sistolik fonksiyonun önemli kısmını oluşturur. Anatomik olarak kompleks yapısı ve

endokardın trabeküllü yapısından ötürü fonksiyonlarının değerlendirilmesi güçtür. 2D-STE RV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kabul görmüş bir yöntemdir. Sağ ventrikül tutulumunun olduğu sistemik hastalıklarda, pulmoner hipertansiyon, amiloidoz, konjenital kalp hastalıklarında strain parametrelerinde bozulmalar görülür. Sol atrium strain'nin klinik kullanım alanları; bozulmuş veya normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, kalp kapak hastalıkları ve atrial fibrilasyon olarak özetlenebilir¹⁰⁴. 2D-STE'nin sağ atrium strain değerlendirmesine olanak sağladığı gösterilmiştir ve çalışmalarda özellikle pulmoner hipertansiyondaki prognostik önemi üzerinde durulmuştur¹⁰⁵

2.3.6. Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonun (LVDD) Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, sol ventrikülün bozulmuş relaksasyon kabiliyeti, azalmış çekim gücü ve miyokard dokusunun stiffness'ı ile ilişkilidir. En önemli göstergesi sol ventrikül artmış dolum basınçlarıdır. Sol ventrikül diyastol sonu volümlerinde değişim olmaksızın gösterilen diyastol sonu basınç artışı; diyastolik disfonksiyonun en önemli bulgusudur. Bu göstergelerin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi kolay ve günlük pratiğe rahatlıkla uygulanabilir niteliktedir.

Sol ventrikül dolum basınçları; pulmoner kapiler wedge basıncı, sol atriyal basınç, sol ventrikül pre-A basıncı, ortalama sol ventrikül diyastol basıncı ve sol ventrikül diyastol sonu basıncıdır. Bu basınçların klinikte en çok kullanım göreni sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP)'dır. Ölçümlerinde 2D görüntüleme ve Doppler parametrelerinden faydalanılır. Bu metinde normal ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda görülen sol ventrikül diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinden bahsedilecektir.

LVDD miyokard relaksasyon kabiliyetinin azalmasıyla normal yaşlanma sürecinde gelişebilen bir patolojidir. Yaşlı grup için fizyolojik sayılabilecek sol ventrikül dolu basınçları, orta yaşlı grup için hafif LVDD'nu gösterebilir.

Kalp boşluklarının 2D değerlendirmesinde görülen anormallikler LVDD için Doppler yöntemlerini kullanmadan fikir verebilir. Kronik aritmi zemininde olmayan

artmış sol atrial alan artmış sol atrial basınçlar ile, sol ventrikul hipertrofisi ise sol ventrikul stiffness ile ilişkilidir. Bu bulgular LVDD için tipiktir.

LVDD için öncelikle kullanılan 2B ölçüm ve Doppler parametreleri; mitral E ve A dalgaları, mitral E/A oranı, mitral E deselerasyon zamanı, doku Doppler mitral anüler e' dalgası, mitral E/e' oranı, sol atrial volüm indeksi, pulmoner sistolik (S) ve diyastolik (D) akım hızları ve trikuspit yetersizlik jetinin hızıdır.

- 1- Lateral e'<10, septal e'<7
- 2- E/e'>14
- 3- Sol atrial volüm indeksi (LAVI) > 34 ml/m²
- 4- Trikuspit yetersizlik jeti hızı > 2.8 m/sn

Normal sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonu olan hastalar için bu 4 parametreden 2'den fazlası mevcut ise; diyastolik disfonksiyon olduğundan sözedilebilir. 2 parametre mevcut ise ek değerlendirmeler yapılmalıdır. 2'den daha az bulgu mevcut ise diyastolik disfonksiyon yoktur.

E/A oranı ve E dalgasının maksimum hızı diyastolik fonksiyonları değerlendirilmesinde ilk bakılan parametrelerdir. E/A<0.8 ve E dalgasının maksimum hızı<50 cm/sn evre I diyastolik disfonksiyonu gösterir. E/A>2 olduğunda ise evre III diyastolik disfonksiyondan bahsedilir. LVEDB'nin nın arttığı durumlarda E-Deselerasyon zamanı kısalır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Retrospektif veri toplama yönteminin kullanıldığı çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümünde takip edilmekte olan non-alkolik steatohepatit hastaları dahil edildi. Çalışmamız Marmara Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır. Hastalardan çalışmaya alınmaya uygun bulunanlar yazılı bilgilendirilmiş onam formları doldurulduktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Çalışmamıza 18-65 yaş aralığında son 6 ay içerisinde biyopsi ile tanı almış non-alkolik steatohepatit hastaları dahil edilmiştir.

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri

Çalışmamıza farklı sebeplere bağlı kronik karaciğer hastalığı (viral hepatit B ve C, Wilson hastaları, alpha 1-antitripsin yetmezliği, genetik hemokromatozis, bilinen hepatotoksik ilaç –östrojen, amiodaron, diltiazem, steroid, tamoksifen- veya bitkisel takviyeler kullanan hastalar, otoimmün hepatit, viral hepatit, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, geçirilmiş akut koroner sendrom öyküsü olan hastalar, orta-ileri kapak yetmezliği, kardiyomiyopati, doğumsal kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, bağ doku hastalığı olan hastalar ve son bir yıl içerisinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü hastaları, ve son 1 yıl içerisinde revaskülarizasyon yapılmış hastalar, atrial fibrilasyonu olan ve EKG’de QRS mesafesi >120 msn olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışmanın Protokolü

Hastanemiz gastroenteroloji polikliniğinde NAYKH nedeniyle takip edilmekte olan 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri, arteriyel tansiyonları, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, diyabet, sigara, klinik özgeçmişleri, kullanmakta oldukları medikal tedavileri ve operasyon öyküleri kayıt edildi. Koroner arter hastalığı; daha önce koroner anjiyografi ile saptanmış koroner arterlerinde %50 ve üzeri darlığı olan hastalar olarak kabul edildi. DM tanısı; açlık kan glukozu ≥ 126 mg/dL veya HbA1C $\geq 6,5$ olan kabul edildi. DM tanısı alan hastaların tümü oral antidiyabetik (OAD) veya insülin tedavisi almaktaydı. HT tanısı dinlenme halinde sistolik kan basıncı 140 mmHg üzeri veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzeri ölçüm veya antihipertansif tedavi almak olarak kabul edildi. Hastalar anti-hipertansif tedavi almaktaydı. Hiperlipidemi; güncel kılavuzlar tarafından hastaların risk gruplarına göre antilipidemik tedavi alması önerilen hastalar olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak, ekokardiyografi veri bankasından, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 39 uygun vaka dahil edildi.

3.2.1. Klinik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalara öncelikle fizik muayene yapıldı. Özellikle bulgular kaydedildi. Boy (m) ve vücut ağırlığı (kg) ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksi; vücut ağırlığının, boyun karesine bölünmesi ile elde edildi (kg/m^2). Hastaların kan basınçları 10 dakikalık bir dinlenme sonunda ölçüldü. Laboratuvar değerleri olarak ekokardiyografinin yapıldığı üç ay içerisindeki dönemdeki değerleri hastane bilgi sisteminden kaydedildi. Bu testler içerisinde ALT, AST, GGT, ALP, insülin, açlık kan şekeri, ferritin, trombosit sayısı, lipid paneli (LDL, HDL, trigliserit ve total kolesterol) mevcut idi. Hastaların ‘SCALE DR-MOD.85’ modeli ile boy ve kiloları ölçüldü ve vücut-kitle endeksleri hesaplandı. Metabolik sendrom tanısında Adult Treatment Panel III verileri, diyabet tanısı için ise American Diabetes Association tanı kriterleri kullanıldı. İnsülin direnci için homeostatis model assessment of insülin resistance (HOMA-IR) formülü kullanıldı.

Hastaların HOMA-IR değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{IR} = \text{Açlık plazma insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık kan şekeri (mg/dl)} / 405$$

3.2.2. Histolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda karaciğer biyopsisi; ultrasonda karaciğer yağlanması görülmesi, ultrason, BT veya MRG ile hepatomegali veya splenomegali saptanması, artmış karaciğer enzimleri ve karaciğer yağlanmasının olası sekonder sebepleri (örn. alkol kullanımı) ekarte edilmesi sonrasında yapılmıştır. Karaciğerde %5’ten daha fazla yağlanma görülmesi durumunda NAYKH tanısı konulmuştur.

Tüm biyopsiler ultrasonografi eşliğinde, bilinçli sedasyon altında 16-gauge Hepafix (Braun Melsungen AG, Germany) iğnesi ile alınmıştır. Biyopsi materyalleri fiksasyon için formalin solusyona konulmuş ve parafine yatırılmıştır. 4 mm’lik kesitler hematoksilin –eosin ve Masson trikrom boyaları ile boyanmıştır. Alınan biyopsi örnekleri; karaciğer histolojisi üzerine çalışan ve hastalar hakkında bilgisi olmayan bir patolog tarafında değerlendirilmiştir. Steatosis-Activity-Fibrosis (SAF) / Fatty Liver Inhibition of Progression (FLIP) histolojik algoritmalarına göre non-NASH ve NASH olarak kategorize edilmiştir.

3.2.3. Ekokardiyografik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Tüm hastalar 2D transtorasik ekokardiyografi deneyimli tek bir kardiyolog tarafından tek bir cihaz (Philips EPIQ 7 Ultrasound system for cardiology) ile değerlendirildi. Görüntüleme başlamadan önce hastalar elektrokardiyografi (EKG) problemleri ile monitorize edildi. 3.5-MHz prob kullanılarak 16 cm derinlikte apikal ve parasternal görüntüler kaydedildi. (standart parasternal uzun aks, mid seviyede parasternal kısa aks, apikal-4-boşluk, apikal-3-boşluk, apikal-2-boşluk). Kayıt sırasında hastadan 3 kardiyak siklus boyunca nefesini tutması istendi. Renkli doku Doppler görüntüleri için frame hızı 100-140 Hz olarak ayarlandı. Konvansiyonel ekokardiyografik parametreler Amerikan Ekokardiyografi Derneği (American Society of Echocardiography – ASE) ¹⁰⁶ tarafından düzenlenmiş güncel kılavuzlara göre kaydedildi. Tüm görüntüler güvenilir bir inceleme amacıyla en az 50 frame/saniye hızında kaydedildi. Kayıt sonrası ileri analiz yapılabilmesi ve verilerin düzenli depolanması için başka bir ortama (INFINITI ve EXCELERA) aktarıldı.

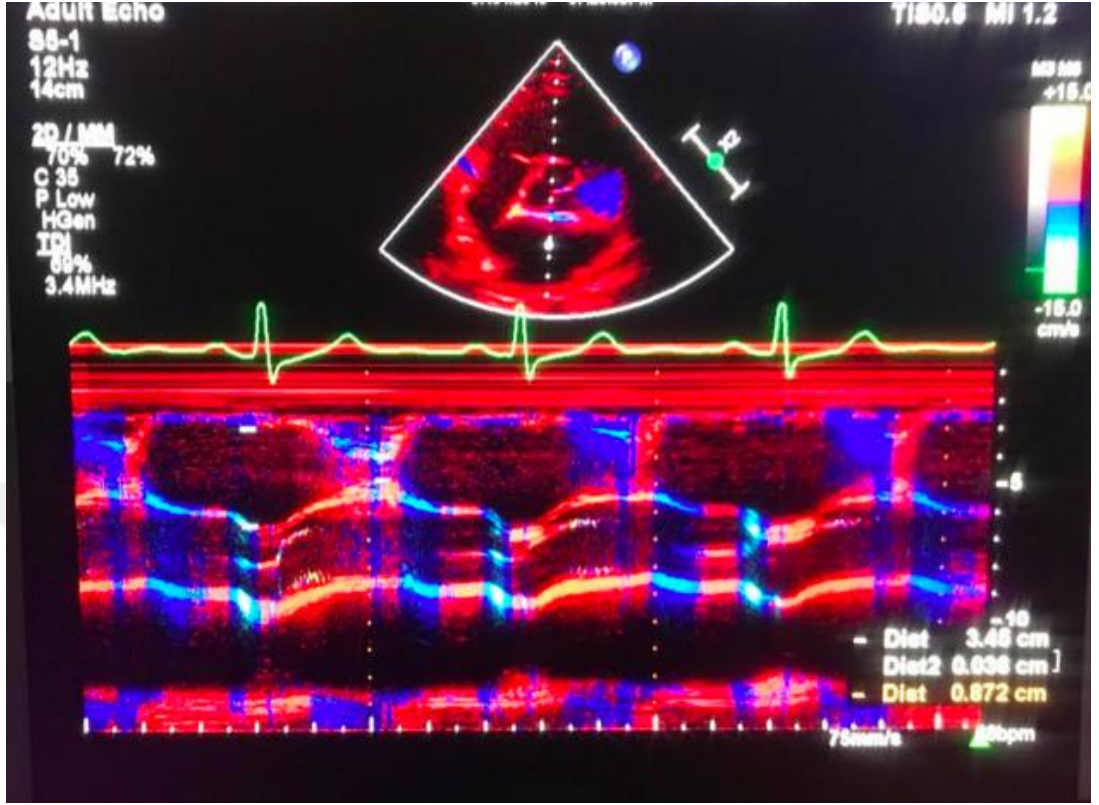
Parasternal uzun aks (PUA) görüntülerinde aort kökü, sol atrium, asendan aorta, interventriküler septum ve posterior duvar çapları ölçüldü. Bu pozisyonda mitral ve aort kapak yapıları değerlendirildi. Renkli Doppler inceleme ile var ise yetersizlik jetleri kaydedildi.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; PUA görüntülerinde diyastol sonu ve sistol sonu çapların ve apikal 4-boşluk (A4B) görüntülerinde alanlarının (Simpson's) ölçümü ile hesaplandı.

LVDD değerlendirilmesinde American Society of Echocardiography (ASE) ve European Academy of Cardiovascular Imaging (EACVI) kılavuzlarına uygun olarak mitral E pik velositesi, A pik velositesi, deselerasyon zamanı, lateral ve septal mitral e', a' ve s' parametreleri ölçüldü.

Sağ ventrikul çıkış yolu fraksiyonel kısalmasını (RVOT – fs) ölçmek için; parasternal kısa aks (PKA) aort kapak seviyesindeki sağ ventrikul çıkış yolu TDI görüntüleme esnasında M-mode ile dik olarak kesildi. Alınan görüntü üzerinde RVOT diyastol ve sistol sonu çapları ölçüldü. Aşağıdaki formüle göre RVOT – fs hesaplandı.

$$RVOT - fs = [RVOT \text{ diyastol } \text{çapı} - RVOT \text{ sistol } \text{çapı} / RVOT \text{ diyastol } \text{çapı}] \times 100$$



Şekil 6- Sağ ventrikül fraksiyonel kısalmasının (RVOT-FS) ölçümü

Aynı görüntü üzerinde pulmoner arter çapı ölçüldü ve pulmoner arter üzerinde PW Doppler kullanılarak ileri akım hızı, VTI ve akselasyon zamanı ölçüldü.

Apikal 5-boşluk (A5B) görüntüde imleç aort kapak üzerine paralel gelecek şekilde yerleştirilerek aort ileri akım hızı m/sn cinsinden ölçüldü. Aort üzerinde renkli Doppler görüntüleme var ise kapak yetersizlikleri değerlendirildi. Mitral kapak yapısı ve yetersizliği; parasternal uzun eksen ve apikal 4-boşluk görüntülerde değerlendirildi. Kapak yetersizlikleri semi-kantitatif olarak eser, hafif, orta ve ileri olarak değerlendirildi. Hafif üzeri kapak yetersizlikleri çalışma dışı bırakıldı. Aynı görüntüde mitral kapak ventriküler yüzdeki uçları üzerine gelecek şekilde imleç yerleştirilerek, pulsed wave Doppler ile mitral erken (E) ve geç (A) velositeleri ve E dalga deselerasyon zamanı ölçüldü. Daha sonra TDI görüntülerde imleç mitral anulus

lateral ve septaline yerleştirilerek; erken diyastolik (e'), geç diyastolik (a') ve sistolik (s) hızlar ölçüldü.

Apikal 4-boşluk pencerede trikuspit kapak ventriküler yüzdeki uçları üzerine gelecek şekilde imleç yerleştirilerek, pulsed wave Doppler ile triküspit erken (E) ve geç (A) velositeleri ölçüldü. Mitral anulus laterel duvarından alınan velositeler ile benzer şekilde TDI görüntülerde trikuspit kapak lateral duvarına imleç yerleştirilerek PW Doppler ile erken diyastolik (triküspit e'), geç diyastolik (triküspit a') ve sistolik (RVs') velositeleri ölçüldü. Aynı imleç pozisyonunda M-mode görüntülemeye geçilerek Trikuspit Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) değeri ölçüldü.

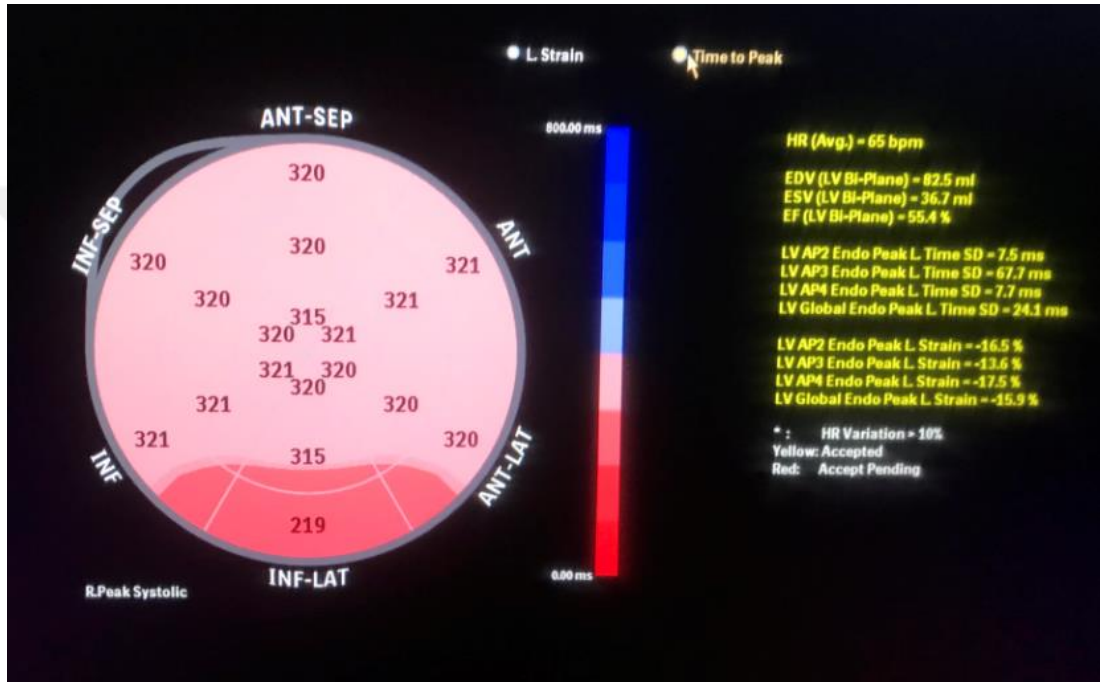
A4B görüntülemeye sol ve sağ atrium alanları en geniş göründükleri diyastol sonunda endokard sınırları takip edilerek ölçüldü. Sol atrium volüm indeksi (LAVI) A4B ve A2B görüntülerde LA alanları ve benzer şekilde sağ ventrikul end-diyastolik (RVEDA) ve end-sistolik alanları (RVESA) endokard takip edilerek çizildi ve kaydedildi. Aşağıdaki formüle göre sağ ventrikül oransal alan değişimi (RV FAC) hesaplandı.

$$RV FAC (\%) = \left[\frac{\text{Sağ ventrikül diyastol alanı} - \text{Sağ ventrikül sistol alanı}}{\text{Sağ ventrikül diyastol alanı}} \right] \times 100$$

Triküspit kapak yetersizliği A4B görüntüde değerlendirildi ve semikantitatif olarak eser, hafif, orta ve ileri olmak üzere kategorize edildi. Orta-ileri triküspid yetersizlik vakaları çalışmaya dahil edilmedi. Sistolik pulmoner arter basıncının (SPAB) hesaplanabilmesi için renkli Doppler ile görüntülenen trikuspit yetersizlik jetine paralel olacak şekilde imleç yerleştirildi ve CW Doppler ile maksimum jet hızı ölçüldü. Basitleştirilmiş Bernouille denklemine göre sağ ventrikül ve sağ atrium arasındaki sistolik gradient farkı hesaplandı.

$$\text{Bernouille denklemi: } \Delta P = 4v^2$$

Hesaplanan gradient farkı üzerine sağ atrium basıncı eklenerek SPAB elde edildi. Sağ atriumun basıncının hesabında inferior vena kava (IVC) çapı ve solunumsal kollaps miktarı göz önünde bulunduruldu. IVC çapı 21 mm'den dar ve solunum ile %50'den fazla kollabe olmakta ise 3 mmHg, IVC çapı 21 mm'den fazla ve solunum ile %50'den daha az kollabe oluyor ise 15 mmHg ve aradaki değerler için 8 mmHg olarak kabul edildi.



Şekil 7 - Sol ventrikül time-to-peak zamanları ve standart deviasyonlarını gösteren "bull's eye" görünümü

Strain analizleri için 2D ekokardiyografik 60-80 frame/sn aralığında üç kardiyak siklus boyunca kaydedildi. Görüntüler kaydedilirken endokard çizgisinin ve miyokard dokusunun net görüldüğünden emin olundu. Sağ ventrikül, sol atrium ve sağ atrium strain analizi için apikal 4-boşluk görüntü alındı. Sol ventrikül sirkumferansiyal strain analizi için parasternal kısa aks görüntüleri mid seviyede (papiller kas seviyesinde) kesilerek kaydedildi. Sol ventrikul longitudinal strain analizi için ise A4B, A3B ve A2B görüntüleri kaydedildi. Böylelikle sağ ventrikül için 6 segment, sol ventrikül için 16 segmentin strain analizi yapıldı. Kaydedilen görüntüler üzerinden QLAB V6.0 (Advanced Quantification Software version; Philips) yazılımı yardımıyla strain analizi yapıldı.

Yazılım tarafından belirlenmiş sıra ile sol ventrikül lateral duvar endokardı, interventriküler septum ve sol ventrikül apeks endokard seviyesinde işaretlendi. Epikard cihaz tarafından tespit edilerek tüm miyokard seçildiğinden emin olundu. Seçilen doku otomatik olarak 6 eşit segmenter bölündü ve speckle-tracking gerçekleştirildi.

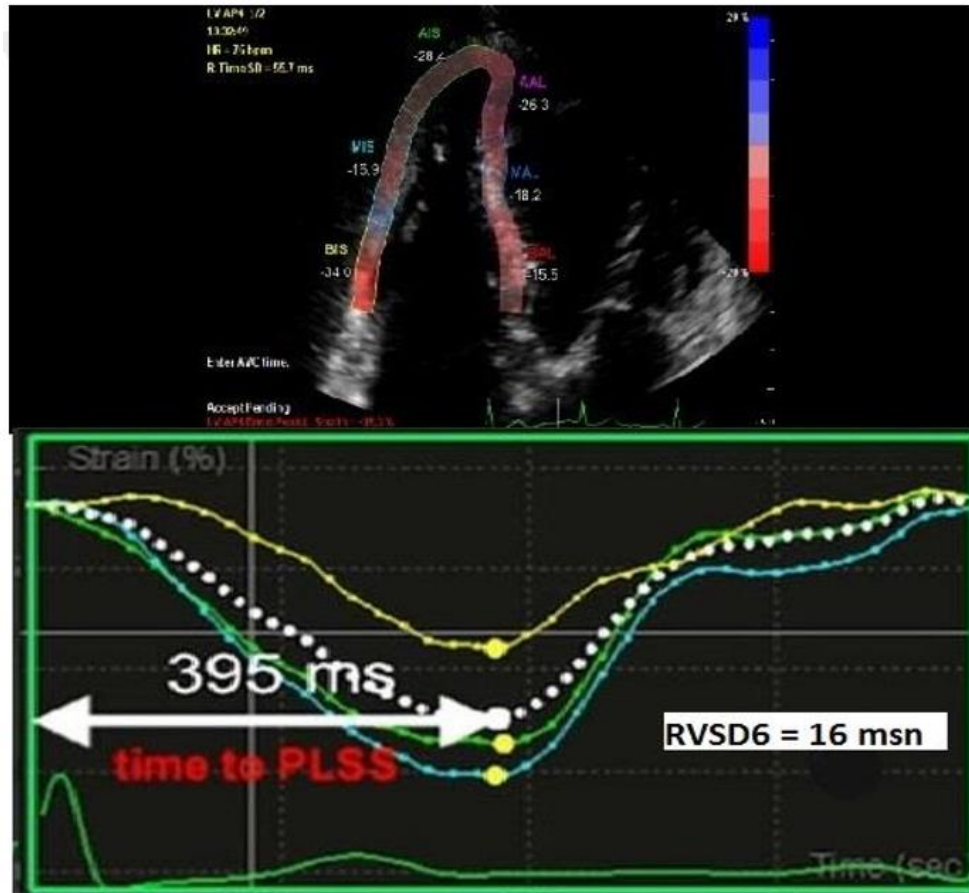
Sağ ventrikül strain analizi için; A4B görüntüde RV serbest duvarı bazal seviyede, interventriküler septum bazal seviyede ve sağ ventrikül apeksinin endokard sınır işaretlendi. Epikardial sınır ve işaretlenen noktaların arasında kalan duvarların sınırları yazılım tarafından tespit edildi ve hareket-zaman eğrisine göre sağ ventrikül 6 segmentinin ve serbest duvarının longitudinal strain'ini hesaplandı. Sağ ventrikül serbest duvarının ortalama straini (RV-FWS) elde etmek için, RV serbest duvarının apikal, mid ve bazal seviyelerdeki strain değerlerinin ortalaması alındı.



Şekil 8 - Speckle Tracking Ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül strain

Atriyum strain ölçümü için özelleştirilmiş bir yazılım bulunmamaktadır, bu nedenle ventriküller için kullanılan sistem atriyum üzerinde de kullanılarak strain değerleri elde edilmiştir. Atriyal sistol sonunda (her iki atriyumun en düşük volümde olduğu sırada) atriyum duvarları endokard sınırları boyunca işaretlendi. Epikardial sınırlar yazılım tarafından belirlendi ve hareketi takip edilerek strain eğrileri oluşturuldu. Bu eğrilerde görülen pik erken ve geç diyastolik longitudinal strain değerleri atriyal temel fonksiyonları olan pik rezervuar ve kondüit kapasitelerini göstermektedir. Rezervuar strain ile kondüit strain farkı atriyal strain olarak hesaplandı. Sağ atriyum strain değerleri de aynı teknik ile hesaplandı.

Ventriküler mekanik dispersiyon hesaplaması için ORS'in başlangıcından maksimum zirve negatif sistolik straine (PLSS) ulaşana kadar geçen süre her bir segment için hesaplanıp çalışılan toplam segmentlerin standart deviasyonu hesaplandı. Bu ölçümler cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı.



Şekil 9 - Speckle tracking metodu ile ölçülen RV mekanik dispersiyonu (senkron kasılma)

3.2.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için “Statistical Package for the Social Science (SPSS) 20.0 for Windows, Chicago, IL, USA” yazılımı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak tanımlandı ve “ki-kare” testleri ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler; ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde belirtildi. Verilerin dağılımı “Kolmogorow Smirnow” testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler için “Student T” testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için “Mann Whitney-U” testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırılmalarında “Anova-Bonferonni” veya “Kruskal-Wallis” yöntemi kullanıldı. Dağılıma uygun olarak “Pearson” veya “Spearman” korelasyon testi ile korelasyon analizleri yapıldı. Korelasyon saptanan parametrelerin birbirinden bağımsız etkinliğinin değerlendirilmesinde “Lineer regresyon analizi uygulandı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya NASH tanısıyla takipli 75 hasta dahil edildi. Kötü görüntü kalitesi ($n=5$), orta aort darlığı ($n=1$), ileri mitral yetersizliği ($n=1$), orta-ileri triküspid yetersizliği ($n=2$), segmenter duvar hareket kusuru ($n=1$) nedeniyle 10 NASH hastası çalışma dışı bırakıldı. Altmış beş NASH hastası ve eşleştirilmiş yaş ve cinsiyete sahip 39 denek kontrol grubu olarak alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir. NASH hasta grubunun yaş ortalaması 48.5 ± 10.5 , kontrol grubunun ise 45.3 ± 8.5 ’ti. ($p=0.116$). Hasta grubunun %35’i, kontrol grubunun ise %38’i kadındı. Beden kitle indeksi NASH grubunda 32.8 ± 4.1 kg/m², kontrol grubunda 26.1 ± 4.6 kg/m² olarak hesaplandı ($p<0.001$). Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) NASH grubunda sırası ile 132.3 ± 14.1 mmHg ve 86.9 ± 9.1 mmHg, kontrol grubunda ise sırasıyla 122.4 ± 17.7 mmHg ve 72.1 ± 7.4 mmHg (SKB: $p=0.005$ ve DKB: $p<0.001$) olarak ölçülmüştür. NASH grubunda diyabetes mellitus (DM) sıklığı %60 ($n=39$), kontrol grubunda %31 ($n=12$) idi. ($p=0.003$) Hastalar oral antidiyabetik veya insülin tedavisi almaktaydı. Kronik hipertansiyonu olan NASH hasta sayısı 31 (%48) idi. Kontrol grubunda bu sayı 7’ydi (%18) ($p=0.008$). NASH hastalarında hiperlipidemi sıklığı %68 ($n=44$), kontrol grubunda ise %33 ($n=33$)

olarak hesaplandı (p=0.002). Metabolik sendrom ise bu bulgular ile uyumlu olarak NASH grubunda %72 (n=47) ve kontrol grubunda %18 (n=3) olarak görüldü.

Tablo 2 – Çalışma grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması

	NASH (n=65)	Kontrol (n=39)	p
Yaş	48.5±10.5	45.3±8.5	0.116
Kadın (%)	23(%35)	15 (%38)	0.137
VKİ (kg/m²)	32.8±4.1	26.1±4.6	<0.001
SKB (mmHg)	132.3±14.1	122.4±17.7	0.005
DKB (mmHg)	86.9±9.1	72.1±7.4	<0.001
Kalp Hızı (vuru/dk)	74.1±10.5	71.7±11.6	0.361
DM (%)	39 (%60)	12 (%31)	0.003
HT (%)	31 (%48)	7 (%18)	0.008
HL (%)	44 (%68)	13 (%33)	0.002
MS (%)	47 (%72)	3 (%8)	<0.001
p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Veriler ort. ± ss veya n (%) olarak belirtilmiştir. Kısaltmalar; NASH: Nonalkolik steatohepatit, n: Hasta sayısı, VKİ: Vücut kitle indeksi, , DM: Tip 2 Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, MS: Metabolik Sendrom SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı			

Tablo 3'te çalışma grubunun biyokimyasal parametreleri özetlenmiştir. NASH hasta grubunda AST, ALT ve GGT değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek olarak görüldü. (ALT: 57.3±35.8 U/L vs. 20.8±5.7 U/L; p<0.001, AST: 93.9±63.3 U/L vs. 22.3±10.9 U/L, p<0.001, GGT: 58.5±36.1 U/L vs 23.8±11.1 U/L, p<0.001). Alkalen Fosfataz (ALP) değerinde anlamlı bir farklılık yoktu. Lipid profili değerlendirildiğinde, trigliserit, ve LDL değerleri NASH grubunda anlamlı olarak yüksek iken, total kolesterol değerleri benzer idi. Açlık kan şekeri ve HbA1c gruplar arasında benzer bulunurken, serum insülin seviyesi NASH grubunda belirgin olarak yüksekti. (23.9 vs. 13.6 µIU/mL, p<0.001). NASH grubunda ferritin düzeyi belirgin olarak yüksekti (138.9±178.9 µg/L vs 47.3±52.3 µg/L, p<0.001).

Tablo 3 – Çalışma grubu biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	NASH (n=65)	Kontrol (n=39)	p
AST (U/L)	57.3±35.8	20.8±5.7	<0.001
ALT (U/L)	93.9±63.3	22.3±10.9	<0.001
ALP (U/L)	89.8±62.4	78.4±36.3	0.288
GGT (U/L)	58.5±36.1	23.8±11.1	<0.001
TG (mg/dL)	199.0±153.7	101.9±40.3	<0.001
TK (mg/dL)	205.6±82.1	184.9±38.4	0.087
HDL (mg/dL)	44.0±8.2	49.2±13.7	0.055
LDL (mg/dL)	136.2±53.1	116.0±32.2	0.020
PLT (x10³/μL)	231.1±52.9	263.7±93.1	0.072
Ferritin (μg/L)	138.9±178.9	47.3±52.3	<0.001
Glukoz (mg/dL)	112.2±27.7	109.3±36.9	0.713
İnsülin (μIU/mL)	23.9±14.9	13.6±10.1	<0.001
HbA1c (%)	6.3±0.9	6.9±1.6	0.115
TK: Total Kolesterol, PLT: Platelet, TG: Trigliserid			

NASH hastaları ve kontrol grubu konvansiyonel ekokardiyografik paramaterler açısından karşılaştırıldı (Tablo 4)

Bu parametrelerden sol ventrikül diyastol sonu çapı NASH grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (44.9±6.27 mm vs. 42.03±4.33 mm, p=0.025) Sol atriyal çap, NASH grubunda ortalama 36.57±5.14 mm, kontrol grubunda ise 32.14±4.89 mm olarak ölçülmüş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). Her iki atriyal alan NASH grubunda artmış olarak izlenmiştir (LAA: 16.90±3.58mm² vs 14.61±3.10 mm², p:0.004; RAA: 14.44±2.80 mm², vs. 12.96±2.97 mm², p:0.022). Sol atriyal hacim indeksi ise benzer bulunmuştur.

Tablo 4 – Çalışma grubunun iki-boyutlu konvansiyonel ekokardiyografik verileri

	NASH (n=65)	Kontrol (n=39)	P
LVEDÇ (mm)	44.9±6.27	42.03±4.33	0.025
LVEŞÇ (mm)	25.97±5.14	26.41±5.71	0.713
AscAo (mm)	31.44±4.34	29.9±2.89	0.107
PA çap (mm)	18.46±2.69	17.82±2.54	0.316
LA (mm)	36.57±5.14	32.14±4.89	<0.001
LA alanı (mm²)	16.90±3.58	14.61±3.10	0.004
RA alanı (mm²)	14.44±2.80	12.96±2.97	0.022
LAVI (ml/m²)	20.49±6.14	21.00±5.61	0.739
LVEDV (mL)	81.42±22.74	75.79±18.44	0.247
LVESV (mL)	35.49±14.82	32.26±10.72	0.058
LVEDVi (ml/m²)	39.16±10.18	42.21±9.47	0.221
LVESVi (ml/m²)	19.46±6.79	18.29±5.35	0.465
LVEF (%)	56.98±10.00	57.96±6.77	0.396
p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Veriler ort. ± ss olarak belirtilmiştir. Kısaltmalar; n: Hasta sayısı, LVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVEŞÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, AscAo: Asendan aort, PA: pulmoner arter çapı, LA: Sol atriyum, RA: Sağ atrium, LAVI: Sol atrium hacim indeksi, LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu volümü, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu volümü, LVEDVi: Sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi, LVESVi: Sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu			

Diyastolik parametrelerde NASH grubunda belirgin farklılıklar izlenmiştir (Tablo 5). Doku Doppler sol ventrikül lateral e' ve lateral a' dalga hızları sırası ile NASH grubunda 11.5±2.7 cm/sn, 11.5±2.7 cm/sn; kontrol grubunda ise 13.5±2.7 cm/sn, 10.6±3.5 cm/sn'dir. (p=0.002, p=0.016) Benzer şekilde septal e' ve septal a' dalga hızları sırası ile NASH grubunda 7.9±1.9 cm/sn, 9.8±1.8 cm/sn; kontrol grubunda ise 9.6±1.62 cm/sn, 7.9±1.7 cm/sn olarak ölçülmüştür (p<0.001, p<0.001). İstatistiksel olarak anlamlı görülmesine de mitral E/e', NASH grubunda artmış, E/A, mitral E dalgası azalmıştır. Mitral deselerasyon zamanı NASH grubunda belirgin olarak uzamıştır. (182.9±49.2 msn vs. 149.3±50.4 msn, p=0.004) . Sağ atriyal basınç göstergesi olan triküspid E/e' değeri, NASH grubunda anlamlı olarak yüksektir. NASH ve kontrol grubu arasında triküspid jet hızları sırasıyla 1.6 ±1.1 m/sn vs 1.4 ±0.9 m/sn olup aradaki fark anlamlı değildir (p=0.244).

Tablo 5 – Çalışma grubunun sağ ve sol atriyal diyastolik verilerinin karşılaştırılması

	NASH (n=65)	Kontrol (n=39)	p
LAVI (ml/m²)	20.5±6.1	21.1±5.6	0.739
Mitral E (m/sn)	0.72±0.13	0.79±0.19	0.100
Mitral A (m/sn)	0.70±0.15	0.64±0.13	0.064
E/A_m	1.07±0.31	1.22±0.50	0.092
DT (msn)	182.9±49.2	149.3±50.4	0.004
Lateral e'_m (cm/sn)	11.5±2.7	13.5±2.7	0.002
Lateral a'_m (cm/sn)	11.5±2.7	10.6±3.5	0.016
Lateral s'_m (cm/sn)	9.5±2.2	10.1±1.9	0.297
Septal e'_m (cm/sn)	7.9±1.9	9.6±1.6	<0.001
Septal a'_m (cm/sn)	9.8±1.7	7.9±1.7	<0.001
Septal s'_m(cm/sn)	7.5±1.3	7.1±1.3	0.087
E/e'_m	7.6±1.9	6.9±1.6	0.081
e'_m ortalama	9.7±1.9	11.5±1.9	<0.001
Triküspit E (m/sn)	0.55±0.11	0.59±0.17	0.210
Triküspit A (m/sn)	0.42±0.11	0.41±0.12	0.254
Triküspit E/A	1.45±0.38	1.42±0.43	0.850
RV e' (cm/sn)	9.3±2.1	11.4±3.2	<0.001
RV a' (cm/sn)	12.8±3.3	13.3±3.5	0.542
RVs' (cm/sn)	11.9±2.3	11.3±2.1	0.218
Triküspit E/e'	6.1±1.7	5.3±1.45	0.045
p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Veriler ort. ± ss olarak belirtilmiştir. Kısaltmalar; n: Hasta sayısı, LAVI: Sol atrium hacim indeksi, DT: deselerasyon zamanı, m: mitral ,RV: sağ ventrikül			

Konvansiyonel sağ ventrikül verileri kıyaslandığında: NASH grubunda RVOT-FS %62.9±19.8, kontrol grubunda ise %73.1±17.9 olarak bulunmuştur. (p=0.03). Sağ ventriyül sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde sık kullanılan bir parametre olan RVs dalgası; NASH grubunda 11.9±2.3 cm/sn, kontrol grubunda 11.3±2.1cm/sn olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.218). Benzer bir şekilde TAPSE'de iki grup arasında benzerdir (NASH: 23.3±4.3 mm vs kontrol: 22.37±4.29 mm, p=0.373).

Tablo 6 – 2D-Speckle tracking ekokardiyografi ile ölçülenatriyal fonksiyonlar ve mekanik dispersiyon

	NASH (n=65)	Kontrol (n=39)	p
LA Zirve Long Strain (%)	28.5±9.1	29.1±7.6	0.713
LA Konduit Strain (%)	14.9±5.9	15.5±5.5	0.688
LA Atriyal Strain (%)	13.5±6.3	13.6±5.8	0.908
LA Zirve Long Strain_{SD} (%)	26.9±9.8	27.8±7.7	0.704
RA Zirve Long Strain (%)	29.8±8.4	30.8±10.8	0.653
RA Konduit Strain (%)	16.2±6.1	15.9±6.9	0.863
RA Atriyal Strain (%)	13.3±5.7	14.8±7.1	0.282
RA Zirve Long Strain_{SD} (%)	31.4±10.8	31.4±11.2	0.998
LA MD₆ (msn)	39.7±50.3	21.3±25.1	0.191
RA MD₆ (msn)	37.3±36.2	24.2±12.2	0.200
p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Veriler ort. ± ss olarak belirtilmiştir. Kısaltmalar; n: hasta sayısı , LA: sol atriyum, RA: sağ atriyum, Long: longitudinal, SD: serbest duvar, MD ₆ : 6 segment mekanik dispersiyon			

Her iki atriyum ile ilgili strain parametreleri Tablo 6’da özetlenmiştir. Her iki atriyum zirve longitudinal, konduit ve serbest duvar strainleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Her iki atriyal zirve straine ulaşım dispersiyonu da (mekanik dispersiyon) gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Tablo 7 – 2D-Speckle tracking ekokardiyografi ile ölçülen ventriküler strain ve mekanik dispersiyon parametrelerinin karşılaştırılması

	NASH (n=65)	Kontrol (n=39)	p
LV-GLS₁₆ (%)	16.6±2.4	19.3±1.8	<0.001
LV circ. strain (%)	24.1±5.7	28.2±5.4	0.024
RV Strain₆ (%)	17.9±3.5	20.2±3.3	0.005
RVStrain_{SD} (%)	18.6±3.7	20.7±5.1	0.026
RVMD₆ (msn)	39.5±34.9	37.2±32.1	0.759
LVMD₁₆ (msn)	27.4±19.2	20.8±17.1	0.126
p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Veriler ort. ± ss olarak belirtilmiştir. Kısaltmalar; n: hasta sayısı , RV: sağ ventrikül, SD: serbest duvar, LV-GLS ₁₆ : sol ventrikül 16 segment global longitudinal strain, Circ: sirkumferansiyel , MD: mekanik dispersiyon			

NASH hastalarında sol ventrikül global longitudinal strain değeri, kontrole kıyasla anlamlı olarak azalmıştır (LV-GLS₁₆: NASH: %16.6±2.4 , kontrol: %19.3±1.8, p< 0.001). Hasta grubunda circumferansiyal strain parametresi de anlamlı olarak azalmış bulunmuştur (%24.1±5.7 vs %28.2±5.4, p=0.024). Sağ ventrikül altı segment strain değeri, NASH grubu için % 17.9±3.5, kontrol grubu için %20.2±3.3 olarak saptanmıştır. (p=0.005). Sağ ventrikül serbest duvar strain değerleri de NASH grubunda anlamlı olarak düşük tespit edildi (%18.6±3.7 vs % 20.7±5.1, p= 0.026). Sağ ve sol ventrikül mekanik dispersiyon açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tablo 8 – Vücut kitle indeksine göre strain ve mekanik dispersiyon parametrelerinin karşılaştırılması

	VKİ≤35 (kg/m ²)	VKİ>35 (kg/m ²)	p
LV-Circum Strain (%)	26.2±5.9	21.9±5.2	0.004
LV-GLS₁₆ (%)	17.8±2.6	16.1±2.4	0.012
RV- Strain (%)	19.1±3.5	16.8±3.2	0.011
LA Zirve Long Strain (%)	29.1±8.7	27.3±8.7	0.462
RA Zirve Long Strain (%)	30.9±9.8	27.3±6.9	0.067
RVMD₆ (msn)	34.2±31.5	55.7±43.2	0.017
LVMD₁₆ (msn)	25.3±18.4	28.2±20.1	0.537
LAMD₆ (msn)	32.3±46.7	39.4±48.4	0.616
RAMD₆ (msn)	33.4±35.4	37.8±28.4	0.640
p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Veriler ort. ± ss olarak belirtilmiştir. Kısaltmalar; n: hasta sayısı , VKİ: vücut kitle indeksi, RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum, RA: sağ atriyum, LV-GLS₁₆: sol ventrikül 16 segment global longitudinal strain, Circ: sirkumferansiyel , MD: mekanik dispersiyon			

Vücut kitle indeksinin strain ve mekanik dispersiyona olan etkisini değerlendirmek için tüm çalışma grup hastalarını VKİ 35 üzeri ve altı olarak iki gruba ayırdık. Morbid obez grupta sirkumferansiyal sol ventrikül strain, LV ve RV strain değerleri anlamlı olarak düşük bulundu. Atriyal zirve longitudinal strain değerleri ise gruplar arası benzerdi. Sağ ventrikül mekanik dispersiyon, VKİ > 35 kg/m² olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (55.7±43.2 msn vs 34.2±31.5, p=0.017, Tablo-8). VK indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren parametreler

sırasıyla: Sistolik kan basıncı ($r= 0.302$, $p=0.003$), diyastolik kan basıncı ($r=0.446$, $p<0.001$), sol ventrikül circumferansiyel strain ($r= -0.357$, $p<0.001$), sağ ventrikül strain ($r=-0.275$, $p=0.009$), sol ventrikül global longitudinal strain ($r=-0.375$, $p<0.001$) ve sağ ventrikül mekanik dispersiyondur ($r=0.216$, $p= 0.042$).

Hastalar; NASH'ten bağımsız olarak bir insülin rezistansı parametresi olan HOMA-IR değerlerine göre 2.7'nin altı ve üstü olarak 2 grupta ele alındı. $HOMA> 2.7$ olan vakalarda insülin rezistansı var kabul edildi (Tablo 9). Bu şekilde, sol ventrikül longitudinal strain değeri HOMA-IR 2.7'in üstünde olan grupta (1.grup) $\%16.9\pm2.4$, 2.7'in altında olan grupta (2.grup) $\%18.74\pm2.62$ olarak saptandı. ($p=0.009$) Sol ventrikül sirkumferansiyel strain 1.grupta $\%24.2\pm5.7$, 2.grupta 29.5 ± 5.8 olarak tespit edildi ($p<0.001$). Sol ve sağ atriumun mekanik dispersiyon değerleri için gruplar arasında anlamlı farklılık görülmez iken; ventriküllerin mekanik dispersiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar mevcut idi. Sol ventrikül mekanik dispersiyonu 1.grupta 25.9 ± 19.9 msn, 2.grupta 16.9 ± 11.4 msn di ($p=0.022$). Sağ ventrikül MD ise; 1.grupta 38.6 ± 32.9 msn, 2.grupta 25.3 ± 17.8 msn ($p=0.03$) olarak saptandı.

Tablo 9 – İnsülin rezistansına göre strain ve mekanik dispersiyon parametrelerinin karşılaştırılması

	HOMA-IR≤2.7	HOMA-IR>2.7	p
LV-Circum Strain (%)	29.5±5.8	24.2±5.7	0.001
LV-GLS₁₆ (%)	18.7±2.6	16.9±2.4	0.009
RV- Strain (%)	19.2±3.7	18.4±3.7	0.440
LA Zirve Long Strain (%)	30.5±9.6	28.7±9.1	0.456
RA Zirve Long Strain (%)	32.3±10.5	30.1±7.9	0.324
RVMD₆ (msn)	25.3±17.8	38.6±32.9	0.030
LVMD₁₆ (msn)	16.9±11.4	25.9±19.9	0.022
LAMD₆ (msn)	15.4±20.5	39.6±50.4	0.126
RAMD₆ (msn)	21.9±11.6	37.3±36.8	0.177
p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Veriler ort. ± ss olarak belirtilmiştir. Kısaltmalar; n: hasta sayısı , RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum, RA: sağ atriyum, LV-GLS₁₆: sol ventrikül 16 segment global longitudinal strain, Circ: sirkumferansiyel , MD: mekanik dispersiyon			

Tablo 10’da HOMA-IR düzeyi ile korele parametreleri özetlenmiştir. İnsülin rezistansı ile karaciğer biyopsi örneklerinden hesaplanan SAF steatosis, SAF aktivite ve SAF fibrozis skorları arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Atriyal zirve ve fazik strain değerleri ile ilgili anlamlı bir ilişki yokken, her iki atriyal mekanik dispersiyon sürelerinin, insülin rezistansı ile direkt korelasyon gösterdiği saptandı. Sağ ventrikül strain değeri, insülin rezistansı arttıkça azalmakta iken, ventriküler dispersiyon süresi anlamlı olarak uzamaktaydı. Sol ventrikül strain değeri anlamlı azalırken, dispersiyon süresinde anlamlı bağıntı gözlemlenmedi.

Tablo 10 – HOMA-IR ile korele olduğu saptanan değişkenler

	r	P
Vücut kitle indeksi	0.331	<0.001
Sistolik kan basıncı	0.207	0.057
AST düzeyi	0.199	0.053
ALT düzeyi	0.224	0.029
Sol atriyal mekanik dispersiyon	0.306	0.021
Sağ ventrikül strain	-0.235	0.034
Sağ ventrikül mekanik dispersiyon	0.203	0.071
Sağ atriyal mekanik dispersiyon	0.398	0.002
Sol ventrikül global strain	-0.309	0.005

Karaciğer biyopsisine göre ciddi fibrozis saptanan ve saptanmayan hastalar iki gruba ayrıldığında karşılaştırılan değişkenler Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11 – Fibrozis varlığına göre klinik ve ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

	Fibrozis (-) n= 37	Fibrozis (+) n=28	p
SKB (mmHg)	126.6±13.2	133.8±14.1	0.023
DKB (mmHg)	79.7±10.6	85.9±9.1	0.006
AST (U/L)	37.6±35.3	57.9±34.9	0.010
ALT (U/L)	60.1±61.7	91.4±64.2	0.026
GGT (U/L)	39.6±33.3	62.1±36.3	0.006
Trigliserid (mg/dL)	136.1±60.3	212.5±174.8	0.013
Trombosit (x10³/μL)	269.3±88.1	227.4±52.2	0.009
İnsülin (μIU/mL)	16.8±11.7	25.8±16.2	0.007
Ekokardiyografik Parametreler			
LV circum strain (%)	25.2±7.5	24.1±5.3	0.506
LV-GLS₁₆ (%)	17.7±2.5	16.9±2.7	0.174
RV- Strain (%)	19.5±3.4	18.1±3.5	0.082
RV Strain SD (%)	20.1±4.2	17.9±3.9	0.041
LA Zirve Long Strain (%)	29.4±7.7	28.0±9.7	0.520
RA Zirve Long Strain (%)	31.7±9.8	30.3±7.7	0.513
RVMD₆ (msn)	32.1±27.3	39.2±38.0	0.405
LVMD₁₆ (msn)	24.3±15.7	27.6±20.9	0.487
LAMD (msn)	17.6±16.2	50.3±60.1	0.019
RAMD (msn)	28.3±19.2	38.8±41.4	0.292
p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Veriler ort. ± ss olarak belirtilmiştir. Kısaltmalar; n: hasta sayısı , SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, LA: sol atriyum, RA: sağ atriyum, LV-GLS₁₆: sol ventrikül 16 segment global longitudinal strain, Circ: sirkumferansiyel , MD: mekanik dispersiyon, SD: serbest duvar			

NASH hastaları biyopside aldıkları fibrozis skorlarına göre 2 kategoriye ayrıldıklarında gruplar arasında farklılıklar görüldü. Ciddi fibrozis tespit edilen grupta, SKB ve DKB değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. ALT, AST, GGT

ve trigliserit değerleri de bu grupta anlamlı olarak daha yüksek idi. Atriyal ve ventriküler strain değerleri arasında fark saptanmaz iken; sağ ventrikül serbest duvar strain'inde anlamlı farklılık mevcut idi. (%17.9±3.9 vs. %20.1±4.2, p=0.041) NASH hastalarında karaciğerde tespit edilen ciddi fibrozis varlığının, LA mekanik dispersiyonda istatistiksel açıdan anlamlı bir artışa neden olduğu izlendi. (50.3±60.1 vs. 17.6±16.2, p=0.019)

Tek değişkenli analizde karaciğer fibrozisle anlamlı korelasyon gösteren parametreler regresyon analizine dahil edildi. Fibrozis için regresyon analizi yapıldığında, bir kişide karaciğer biyopsisinde ciddi fibrozu öngörmede, sol atriyal mekanik dispersiyon ve sağ ventrikül serbest duvar strain değerleri bağımsız risk prediktörü olarak bulunmuştur (LAMD6: 0.356 (GA: 0.001-0.006), p= 0.022 ve 0.028) ve (RV_{SD} Strain: -0.354 (GA: -0.079- -0.005), p=0.028, Tablo 12).

Tablo 12 - Karaciğer fibrozisinin bağımsız öngörücüleri

	Beta	p	95,0% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Vücut kitle indeksi	0.160	0.545	-0.028	0.059
Sol atriyal mekanik dispersiyon	0.356	0.022	0.001	0.006
RV serbest duvar strain	-0.354	0.028	-0.079	-0.005
İnsulin	-0.027	0.864	-0.011	0.009
Trigliserid	0.233	0.099	0.000	0.001
Gama glutamil transferaz	0.066	0.654	-0.003	0.005
AST	0.618	0.175	-0.004	0.019
ALT	-0.062	0.195	-0.011	0.002
Sol ventrikül global strain	-0.100	0.685	-0.132	0.088
Sol ventrikül mekanik dispersiyon	0.112	0.517	-0.006	0.012
Sağ ventrikül mekanik dispersiyon	0.056	0.768	-0.005	0.007

5. TARTIŞMA

NAYK hastalarının, 2D Speckle tracking metodu ile ölçülen atrial, ventriküler strain ve mekanik dispersiyon parametrelerinin kontrol grubu ile kıyaslandığı çalışmamızın ana sonuçları sırasıyla: 1) NAYK hastalarının 16 segment sol ventrikül global longitudinal strain değerleri anlamlı olarak azalmıştır. 2) Sol ventrikül cirkumferansiyal strain fonksiyonları NAYK hastalarında bozulmuştur. 3) Bu hasta grubunda gerek altı segment gerek ise serbest duvar sağ ventriküler strain değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. 4) Her iki atriyumun global ve fazik strain değerlerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. 5) Sol ventrikül, sağ ventrikül ve atriyum mekanik dispersiyon parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. 6) Karaciğer biyopsisi ile tanı konulan, ciddi fibrozis varlığını öngörmede, sağ ventrikül strain ve sol atriyal mekanik dispersiyon parametreleri bağımsız risk öngörücülerdir.

Literatürde, NAYK hastalarının kardiyak fonksiyonlarını araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda NAYKH, çoğunlukla klinik tanı olarak yer almakta olup sınırlı sayıda araştırmada biyopsi ile tanı konmuştur. Bu nedenle pek çok araştırmada NAYKH/NASH ayırımına gidilmemiştir. Çalışmamızda yer alan tüm NAYK hastalarının biyopsisi yapılmış olup, steatozisi olanların fibrozis ciddiyeti ayrıca sınıflandırılmıştır.

Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında, NAYK hastaları yaş ve cinsiyet olarak benzer iken, klinik olarak VKİ ve kan basıncı değerleri daha yüksekti. Hasta grubunda daha fazla metabolik sendrom, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi tanımlı denek mevcuttu. Buna paralel olarak, NAYK hastalarının trigliserid ve LDL düzeyleri yüksek iken (Trigliserid: 199.0 ± 153.7 mg/dl vs. 101.9 ± 40.3 mg/dl, $p < 0.001$; LDL: 136.2 ± 53.1 mg/dl vs. 116.0 ± 32.2 mg/dl, $p = 0.020$) total kolesterol ve HDL değerleri benzer idi. NAYK hastalarında MS ve DM tanısı fazla olmasına rağmen açlık kan şekeri ve HbA1c değerlerinin kontrol grubundan farklı saptanmamasının nedeni, bu hasta grubunun optimal anti-diyabetik tedavi alması olabilir. Buna rağmen NAYK hasta grubunda insülin seviyesi anlamlı derecede yüksekti (23.9 ± 14.9 μ IU/mL vs 13.6 ± 10.1 μ IU/mL).

NAYKH hastalarında mortalitenin birincil nedenini kardiyovasküler hastalıkların oluşturduğu bilinmektedir. Bu nedenle özellikle subklinik kardiyak disfonksiyonun tanısının konması tedavi ve hastalığın prognozu açısından önem arz etmektedir. NAYK hastalarında en sık görülen kardiyak patoloji diyastolik disfonksiyondur. Goland ve ark. diyabet, hipertansiyon ve obezite olmayan NAYK hastalarında kontrole kıyasla düşük mitral E , E/A oranları ve azalmış TDI e' değerleri saptamışlardır¹⁰⁷. Simon TG. ve ark yaptığı çalışmada, bizim hasta grubumuza benzer biyopsi ile kanıtlanmış NASH hastalarında, septal ve lateral TDI e' velositelerinde anlamlı azalma saptanmıştır¹⁰⁸.

Yong-Ho Lee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya fibroscan ile tanı konmuş 118 NAYK hastası ve 190 kontrol hastası dahil edilmiştir. Bu çalışmada grupların başlangıç profili çalışmamız ile benzer niteliktedir. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi açısından gruplar arası anlamlı farklılık mevcuttur. Çalışmaya alınan hastalar miyokard glukoz metabolizması ve ekokardiyografik parametreler üzerinden kardiyak fonksiyonlar açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Miyokardiyal insülin direncine bağlı olarak yağ asidi metabolizmasında artış ve dolayısıyla glukoz metabolizmasında azalma olacağı hipotezi kurularak hastalar FDG-PET ile değerlendirilmiştir. NAYKH olanlarda miyokardda glukoz tutulumunun belirgin azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. (SUV Kontrol: 1.72 vs. SUV NAYKH 1.20; p <0.001) Miyokard glukoz tutulumunun azalmış olduğu hastalarda aynı zamanda diyastolik parametrelerde (E/e' oranı) bozulma izlenmiştir (p<0.01), ve bu iki değişken arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Hastalar fibrozis seviyelerine göre 2 gruba ayrıldığında benzer şekilde azalmış miyokardiyal tutulum ve belirgin artmış E/e' oranı ile karşılaşılmıştır. Sonuçlar miyokardiyal insülin rezistansı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmaların aksine mitral E ve A dalgalarında farklılık olmaz iken, hasta grubunda mitral deselerasyon zamanı anlamlı olarak uzundu (182.9±49.2msn vs. 149.1±50.4msn, p=0.004). Diğer çalışmaların sonuçlarına paralel olarak septal ve lateral TDI e' dalga hızı , kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak azalmıştı. Ventrikül dolum basıncını öngören E/e' oranı NAYK hastalarında, sol ventrikül için azalmakla birlikte sınırda anlamlı iken (Mitral E/e' p=0.081), sağ ventrikül için anlamlı olarak artmış idi (Triküspid E/e' p=0.045). NAYK hastaları içinde ciddi fibrozis olan ve olmayan alt grup analizi

yapıldığında, sadece E/A oranının ciddi fibrozis olan grupta belirgin azaldığı izlenmiştir (0.95 ± 0.30 vs 1.18 ± 0.38 , $p=0.006$) Mitral E/A oranı ile SAF fibrozis skoru arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0.353$, $p=0.004$).

Literatürde NAYK hastalarında sol ventrikül yeniden şekillenmesini araştıran çalışmalara bakıldığında¹⁰⁹; NAYK hastalarında, ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu, sol atriyal dilatasyonu izlenmiştir. 2020 yılında VanWagner ve ark. tarafından yayınlanan araştırmada¹¹⁰ CARDIA çalışma popülasyonuna 5 yıl sonra kontrol ekokardiyografi yapılmış ve farklılıklar analiz edilmiştir. NAYK hastalarının 5 yıllık izleminde, LV hipertrofisi artmış, end-sistolik çap azalmış, LV strain değerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Fakat bulunan bu farklılıklar, VKİ'ne göre normalize edildiğinde bu farklılığın NAYK'dan değil obeziteden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Biz çalışmamızda, NAYK hastalarında LV diyastol sonu boyutunda ve sağ ve sol atriyum alanlarında anlamlı yükseklik tespit ettik. Fakat VKİ'ne göre indekslediğimizde sol atriyal hacim, sol ventrikül sistol ve diyastol hacimlerinde fark olmadığını saptadık.

Sub-klinik ventriküler disfonksiyonu göstermede en sık kullanılan parametre speckle-tracking ekokardiyografi ile ölçülen strain değeridir. En çok kullanılan strain parametresi de longitudinal strain'dir. Wagner ve ark.'nın yaptığı çalışmada, DM olan ve olmayan NAYK hastaları, sağlıklı kontrollerle kıyaslanmıştır¹¹¹. Bu çalışmada 3B ekokardiyografi kullanılmıştır. LV longitudinal ve circumferansiyel strain değeri en düşük olan grup DM(+) NAYK hastaları olup, strain değerleri HbA1c ile ters korele saptanmıştır. Altekin RE¹¹² ve arkadaşları 75 NAYK hastasında 2D speckle-tracking ekokardiyografi ile LV fonksiyonlarını değerlendirmiştir. Otuz-sekiz hasta sirotiktir. Longitudinal ve sirkumferansiyel strain değerleri NAYK hastalarında anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Sirotik alt grupta strain parametrelerinde en dramatik azalma saptanmış olup, sirkumferansiyel strain ile siroz ciddiyetini gösteren MELD skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Baktır ve ark. tarafından 2015'te yapılan bir araştırmada biyopsi ile tanı almış 28 NASH hastası ve 28 kontrol hastasının ekokardiyografik değerlendirmeleri karşılaştırılmıştır. Bu araştırmada; NASH hastaları ve kontrol grubunun

hipertansiyon ve diyabet oranları benzerdir. Ancak hiperlipidemi ve HOMA-IR ile ölçülmüş insülin direnci kontrol grubuna göre daha fazla olarak saptanmıştır. NASH hastalarında mitral E dalgası, deselerasyon zamanı, sol atrium çapı, lateral e' dalgası gibi diyastolik disfonksiyon ile ilgili parametreler kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde bozulmuş olarak bulunmuştur. Aynı zamanda NASH hastalarında sol ventrikül longitudinal strain ve radial strainleri kontrol grubuna göre belirgin düşük olarak izlenmiştir. Sirkumferansiyel strainlerde anlamlı farklılık izlenmemiştir¹¹³.

Karabay ve ark. benzer bir çalışma tasarımıyla¹¹⁴ NAYKH/NASH hastaları ile kontrol grubunu ekokardiyografik açıdan karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya 55 NAYKH / NASH hastası ve 21 kontrol dahil edilmiştir. Dahil edilen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak düzeyde hipertansiyon, diyabet, obezite ve HOMA-IR ile ölçülmüş insülin direnci mevcuttur. Hasta grubu ve kontroller karşılaştırıldığında NAYK hastalarının diyastolik parametreleri ve LV-GLS değerleri kontrol grubuna göre belirgin düşük olarak değerlendirilmiştir. Ancak hasta grubu basit steatoz, sınırdan NASH ve kesin NASH olarak 3 ayrı gruba ayrıldığında; gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. Korelasyon çalışmasında HOMA-IR ve LVGLS arasında negatif korelasyon görülmüş olup; NAYKH histopatolojik şiddeti ile LVGLS arasında ilişki olmaması oluşturulan subgruplardaki HOMA-IR değerlerinin benzer olmasına bağlanmıştır. İnsülin direnci kardiyak disfonksiyon için primer belirleyici kabul edilebilir.

Bizim çalışmamızdaki verileri benzer çalışmalar ile kıyaslarsak: LV global longitudinal strain (16.6 ± 2.4 vs 19.3 ± 1.8 , $p < 0.001$) ve sirkumferansiyel strain değerleri (24.1 ± 5.7 vs 28.2 ± 5.4 , $p = 0.024$) kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. Her iki strain değeri, VKİ, insülin ve HOMA-IR değeri ile anlamlı ters korele bulundu. HbA1c ile korelasyon saptanmadı. Bunun sebebi, HbA1c değerinin her iki grupta benzer olması gösterilebilir. Çalışmamızda, sol ventrikül strain değerleri ile, karaciğer biyopsi skorlarından elde edilen steatozis ve fibrozis yaygınlığı arasında bir ilişki saptanmadı.

İnsülin direncinin NAYKH patofizyolojisinde en önemli rolü oynadığı bilinmektedir. Sistemik insülin direncinde miyokard dokusu da etkilenir ve “kardiyak lipotoksiste”

denilen durum meydana gelir. Diyabet hastalarında karaciğerdeki yağlanmanın miyokardiyal insülin direncinin bir göstergesi olduğu ve koroner fonksiyonel kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹¹⁵⁻¹¹⁶. NAYK'daki miyokardiyal disfonksiyonun sebebi miyokardiyal insülin rezistansı olabilir. Artmış yağ asidi metabolizması, lipotoksisiteye neden olmaktadır. DM hastalarında karaciğer yağ miktarı bozulmuş kardiyak rezervi ile ilgilidir¹¹⁷. De-novo serbest yağ asidi sentezinde oluşan seramid, kardiyak miyosit apoptozisinde önemli role sahiptir. Reaktif oksijen radikalleri, artmış inflamasyona ve miyokard hasarına sebep olmaktadır. Konvansiyonel ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu, hücresel düzeyde miyokard hasarını gösteremese de, speckle-tracking ekokardiyografi ile ölçülen strain değerleri, mikroskopik miyosit nekrozunu ve heterojiniteyi gösteriyor olabilir. Literatürde NAYK hastalarında ölçülen LV longitudinal strain değerinin istisnasız düşük saptanması, bu hipotezi desteklemektedir.

Sağ ventrikül, NAYK hastalarında daha az incelenmiştir. Sunbul ve ark. tarafından yapılan çalışmada NAYKH hastalarında sağ ventrikül strain değeri değerlendirilmiştir. Hastalar NASH skorlarına göre 2 gruba ayrılmış, skoru ≥ 5 olan hastalar kesin NASH olarak kabul edilmiştir. Kesin NASH tanısı alan 30 hastanın RV-GLS diğer NAYKH ile kıyaslandığında belirgin olarak daha düşük olduğu görülmüştür. ($18.9 \pm 3.1\%$ vs. $21.0 \pm 3.4\%$, $P = 0.006$). NAYKH'nda bozulmuş RV-GLS'nin öngörücülerini anlayabilmek için lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. Yaş, VKİ, total kolesterol seviyesi, açlık glukozu ve NASH skorunun dahil edildiği analizlerde NASH skorunun diğer ortak değişkenlerden bağımsız olarak bozulmuş RV-GLS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (OR: 1.516, 95%, güven aralığı: 1.099-2.091, $P = 0.011$, $r^2 = 0.282$; $P = 0.033$). Çalışmamızda RV fonksiyonlarını gösteren konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerde kontrole kıyasla anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde sık kullanılan bir parametre olan RVs dalgası; NASH grubunda 11.9 ± 2.3 cm/sn, kontrol grubunda 11.3 ± 2.1 cm/sn olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.218$). Benzer bir şekilde TAPSE'de iki grup arasında benzerdir (NASH: 23.27 ± 4.32 mm vs kontrol: 22.37 ± 4.29 mm, $p=0.373$). Sağ ventrikül altı segment

strain değeri NASH grubunda % 17.9±3.5, kontrol grubunda %19.3±1.8 olarak saptanmıştır. (p=0.007). Sağ ventrikül serbest duvar strain değerleri de NASH grubunda anlamlı olarak düşük tespit edildi (18.6±3.7 vs 20.7±5.1, p= 0.026). RV strain değeri, insülin düzeyi ile (r=-0.336, p=0.002) ve HOMA-IR değeri ile (r=-0.235, p=0.034) anlamlı korele idi. İnsülin düzeyi ve rezistansı arttıkça, RVstrain değeri azalmaktadır. Aynı bağıntı SAF-steatozis skoru ile de tespit edildi (r=-0.323, p=0.010). NAYK hasta alt grubunda biyopsi kanıtlı ciddi fibrozis tespit edilen hastalarda RV serbest duvar strain değeri anlamlı olarak düşük tespit edildi (%20.1±4.2 vs %17.9±3.9, p=0.041).

Chang W ve ark. DM hastaları karaciğer USG ile üç gruba ayırmıştır¹¹⁸. Normal karaciğer, hafif yağlı karaciğer ve ciddi yağlı karaciğer hastalarında sol atriyal rezervuar ve fazık fonksiyonlarına bakmıştır. Ciddi NAYK hastalarında sol atriyal zirve longitudinal strain değerinin azaldığını tespit etmiştir. Benzer bir çalışmada Kocabay ve ark.¹¹⁹, 55 NAYK hastası ve 21 sağlıklı denek dahil etmişler ve gruplar arası LA strain farklılıklarını araştırmışlardır. Tüm hastalara karaciğer biyopsi yapılarak hasta grubu kesin NASH, sınırda NASH olarak alt gruba ayrılmıştır. Sonuç olarak, LA rezervuar ve atriyal strainlerinin NAYKH ve kontrol grubu arasında anlamlı farklı olduğu ancak, NAYKH subgrupları arasında fark olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak sağ atriyal strain değerleri de ölçülmüştür. Zirve longitudinal strain, konduit ve atriyal strain değerleri her iki atriyum için ölçüldüğünde, NAYKH'da rakamsal düşüş olmasına rağmen, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır. Çalışmamızda kontrol grubu zirve longitudinal değerleri sol ve sağ atriyum için diğer çalışma verileri ile kıyaslandığında belirgin olarak düşük ölçülmüştür (Kontrol grubu zirve long strain LAPLS: % 29.14±7.61, RAPLS: %30.77±10.78). Bunun muhtemel sebebi, kontrol grubundaki hastaların büyük kısmında diyastolik disfonksiyonun bulunmasıdır. Nitekim, diyastolik disfonksiyon Doppler verilerinde iki grup arasında, mitral E ve A dalgalarında farklılık tespit edilememiştir. LAVİ değerleri benzerdir.

Daha önce bahsettiğimiz gibi, artan serbest yağ asidi metabolizması ve ROS

fazlalığı, NAYK hastalarında doku düzeyinde apoptozise neden olmaktadır. Karaciğerde steatozis ve fibrozis, miyokarda ise nekroza neden olmaktadır. Lazo M, yüksek karaciğer enzimleri ile Troponin değerleri arasındaki bağıntıyı göstermiştir¹²⁰. Normal karaciğer enzimlerine kıyasla, yüksek enzim tespit edilen hastalarda 1.6 kat oranla yüksek Troponin değerleri tespit edilmiştir. Nekroz oluşan dokularda heterojenisite artacağından, ileti sisteminden bağımsız, elektriksel propagasyon zarar gören ve görmeyen dokuda farklılık gösterecektir. Speckle-tracking ekokardiyografi ile zirve straine ulaşma zamanları farklı miyokard dokularında ölçülmektedir. Sol ventrikül için 16 segmentte, sağ ventrikül ve atriyumlar için altı segmentteki zirve strain değerine ulaşma süreleri ölçülebilmektedir. Bir dokuda segmentler arası fark ne kadar fazla ise senkronizasyonun da bozulduğundan söz edebiliriz. Miyositte mikroskopik hasar ile giden patolojilerde, mekanik dispersiyonun arttığı gösterilmiştir. Miyokard infarktüsünde sol ventrikül, aritmojenik sağ ventrikül displazisi ve pulmoner hipertansiyonda sağ ventrikülde¹²¹, ve en son olarak da yeni başlayan atriyal fibrilasyon ve inme hastalarında da sol atriyumda mekanik dispersiyonun arttığı gösterilmiştir⁹⁹⁻¹²²⁻¹²³. Mekanik dispersiyon arttıkça aritmik olay görülme riski de artmaktadır. Çalışmamızın ana hipotezi : azalan strain değeri miyosit disfonksiyonun bir göstergesi ise, bu dokularda meydana gelen heterojenisiteyi mekanik dispersiyon ile ölçebiliriz idi. Literatürde NAYK hastalarında daha önce bu parametre hiç çalışılmamıştır. Diyabetes mellitus yada metabolik sendrom hastalarında da çalışılmamıştır. Çalışmamızda sol ventrikül, sağ ventrikül, sol atriyum ve sağ atriyum mekanik dispersiyon değerlerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark izlenmemiştir. İlginç olarak, NAYK hastalarının ventriküler strain değerleri düşük olmasına rağmen, kasılma senkronisitesi zarar görmemiştir.

Çalışmaya alınan hastalar bir insülin direnci belirteci olan HOMA-IR skoruna göre <2.7 ve >2.7 olarak 2 gruba ayrıldıklarında sol ventrikül global MD ve sağ ventrikül MD değerlerinde; gruplar arası anlamlı farklılık olduğu görüldü. LV-MD ve RV-MD HOMA-IR<2.7 olan grupta HOMA-IR>2.7 olan gruba göre anlamlı olarak yüksekti.

VKİ indeksi 35 kg/m² üzeri ve altı olarak tüm çalışma grubu ikiye ayrıldığında, VKİ> 35 kg/m² olan grupta RV, LV longitudinal strain ve LV sirkumferansiyal

değerlerinin anlamlı olarak azaldığı ve buna ek olarak RV-MD değerinin belirgin arttığı saptandı (34.16 ± 31.54 msn vs 55.71 ± 43.17 , $p = 0.017$). Çalışmamızda, $VKI > 35 \text{ kg/m}^2$ olan grupta, sol ventrikül mekanik dispersiyon değerleri benzer tespit edilmiştir.

2015 yılında Vanzzini ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada¹²⁴; 38 kilolu ($VKI > 25$) ve 17 kontrol ($VKI < 25$) hastasının sol ventrikül dissenkroni bulguları değerlendirilmiştir. Bu araştırmada dissenkroni Yu indeksi ve SSI (systolic synchrony index) baz alınarak değerlendirilmiştir. Yu indeksi; sol ventrikül 12 segmentinin time-to-peak velositelerinin standart deviasyonudur. 32 msn'den yüksek olması dissenkroni lehine yorumlanmaktadır¹²⁵. SSI ise sol ventrikül 16 segmentinin minimum volüme ulaşana kadar geçen zamanın dispersiyonudur. Araştırmada hastalar $VKI < 25$, $25 < VKI < 30$ ve $VKI > 30$ olarak 3 gruba ayrıldığında artan VKİ ile SSI değerleri arasında korelasyon saptanmıştır ($r = 0.48$, $p < 0.001$). Obezite ve kardiyak dissenkroni arasında ilişkiyi gösteren en büyük çaptaki araştırmalardan biri bu çalışmadır, bundan önceki çalışmalarda çalışma grubu daha az sayıda hastadan oluşmaktadır. Obezitenin hormonal ve inflamatuvar mekanizmalar ile kardiyak steatoza ve kardiyomiyopatiye sebep olduğu bilinmektedir. Bu çalışma ile obezite ile kardiyomiyopati arasındaki neden sonuç ilişkisinde kardiyak dissenkroninin de yer aldığı görülmüştür. Çalışmamızda hastalar VKİ'ne göre iki gruba ayrılarak karşılaştırıldıklarında; VKİ ile SKB, DKB, LVCS, LVGLS, RVS ve RVMD arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Vanzzini ve ark.'nın çalışmasında saptanan obezite ve LVMD ilişkisini çalışmamızda göremememizin nedeni; referans çalışmada kontrol grubunun yaş ortalamasının hasta grubuna göre belirgin düşük olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, VKİ ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren parametreler sırasıyla: sistolik kan basıncı ($r = 0.302$, $p = 0.003$), diyastolik kan basıncı ($r = 0.446$, $p < 0.001$), sol ventrikül circumferansiyal strain ($r = -0.357$, $p < 0.001$), sağ ventrikül strain ($r = -0.275$, $p = 0.009$), sol ventrikül global longitudinal strain ($r = -0.375$, $p < 0.001$), ve sağ ventrikül mekanik dispersiyon parametreleridir ($r = 0.216$, $p = 0.042$).

Karaciğer biyopsisinde ciddi fibrozis saptanan hastalarda, saptanmayan gruba kıyasla, sol atriyal mekanik dispersiyon değeri anlamlı olarak yüksek iken (17.6 ± 16.2 ms vs 50.3 ± 60.1 , $p = 0.019$), RV serbest duvar strain değeri azalmıştı (20.1 ± 4.2 vs 17.9 ± 3.9 , $p = 0.041$). Çalışmamızın özgün bir sonucu olarak, yapılan regresyon analizi sonucunda, karaciğer-biyopsi ile tanı konan fibrozisi öngörmede, LAMD ve RV serbest duvar strain parametreleri bağımsız öngörücü olarak tespit edildi. Bu analizde; VKİ, kan insülin, trigliserit, GGT, AST, ALT değerleri karaciğer fibrozisi açısından bir belirteç olması beklenirken, LAMD ve RV-FWS bulguları dikkat çekicidir. NAYKH hastalarında fibrozisin, NASH gelişiminden ya da NAS skorundan daha önemli bir prognostik gösterge olduğu bazı araştırmalarda gösterilmiştir¹²⁶⁻¹²⁷⁻¹²⁸. Ancak fibrozisi öngörmede kullanılan noninvaziv belirteçler sınırlıdır. Bu nedenle sıklıkla skorlama sistemleri ve algoritmalar oluşturulmuştur. Bunlardan önemli olanları; NAYKH fibrozis skoru, APRI skoru (AST/platelet), VKİ ve diyabet varlığını dahil eden BARD skoru ve FIB-4 skorudur (yaş (yıl) x AST (U/L) /trombosit (x 10⁹/ L) x ALT (U/L)). Öngörülecek basit bir parametre arayışı devam etmektedir. Çalışmamızda DKB, SKB, ALT, AST, GGT, platelet sayısı ve insülin değerleri fibrozisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Ancak herhangi biri fibrozisi öngörmede anlamlı sonuç vermemiştir. Yalnızca LAMD ve RV-FWS; NAYKH’nda karaciğer fibrozisi için önemli belirteçler olarak öne çıkmaktadır.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda takip edilen hasta sayısının az oluşu en önemli kısıtlılığımızdır. Daha fazla vaka sayısı ile yapılacak olan geniş kapsamlı çalışmalar, verilerin doğrulanması açısından önemlidir.

Çalışmamıza dahil edilen NASH hastalarında diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve metabolik sendrom sıklığı, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde fazladır. Kontrol grubunun, NASH hastaları ile benzer komorbiditeleri olan hastalardan oluşturulması sonuçların yorumlanmasını kolaylaştıracaktır.

Daha fazla vaka sayısı ve kontrol grubuyla yapılacak daha geniş kapsamlı, prognozu da değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

NAYKH ve subklinik kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi son dönemde üzerinde araştırmaların devam ettiği güncel bir konudur. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, azalmış atrial ve ventriküler strain değerleri NAYKH ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda da NAYK hastalarında diyastolik ve strain parametreleri bozulmuş olarak bulunmuştur. Kardiyak senkronizasyona olan etkisini incelemek için yaptığımız değerlendirmesinde atrial ve ventriküler MD değerlerinde artış görülmemiştir. Ciddi fibrozis varlığını öngörmeye, sağ ventrikül strain ve sol atriyal mekanik dispersiyon parametreleri bağımsız risk öngörücülerdir. Sonuçların daha iyi yorumlanabilmesi için daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- ¹ Younossi, Z. M., Stepanova, M., Rafiq, N., Henry, L., Loomba, R., Makhlof, H., et al. (2017). Nonalcoholic steatofibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Commun.* 1, 421–428. doi: 10.1002/hep4.1054
- ² Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A., Watt K.D., Heimbach J.K., Dierkhising R.A. Frequency and Outcomes of Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011;141:1249–1253. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.061.
- ³ Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1341–1350. doi: 10.1056/NEJMra0912063.
- ⁴ Ma J., Hwang S.J., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Chung R.T., Benjamin E.J., Levy D., Fox C.S., Long M.T. Bidirectional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J. Hepatol.* 2017;66:390–397. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.022.
- ⁵ Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P., Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig. Liver Dis.* 2015;47:181–190. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.020.
- ⁶ Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S., Byrne C.D., Loria P., Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:1724–1745. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1724.
- ⁷ Marchesini G¹, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N, Diabetes. 2001 Aug;50(8):1844-50., Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome.
- ⁸ Adams LA, Lymp J, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 2005; **129**: 113– 121.
- ⁹ Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1341– 1350.
- ¹⁰ Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., et al. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American association for the study of liver diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 55, 2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762
- ¹¹ White, D. L., Kanwal, F., El-Serag, H. B. (2012). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Cancer: A Systematic Review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 10, 1342–1359.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.001
- ¹² Alexander, M., Loomis, A. K., van der Lei, J., Duarte-Salles, T., Prieto-Alhambra, D., Ansell, D., et al. (2019b). Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med.* 17, 95. doi:

10.1186/s12916-019-1321-x

¹³ N. Chalasani vd., “The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases: Hepatology, Vol. XX, No. X, 2017”, *Hepatology*, c. 67, sy 1, ss. 328357, Oca. 2018

¹⁴ Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438

¹⁵ Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-816

¹⁶ Nasrallah SM, Wills CE, Galambos JT. Hepatic morphology in obesity. *Dig Dis Sci* 1981;26:325-327

¹⁷ Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-1355

¹⁸ Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol* 1995;104:23-31

¹⁹ Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver—a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719

²⁰ Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26

²¹ Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419

²² Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-1657

²³ Clark JM, Diehl AM. Defining nonalcoholic fatty liver disease: implications for epidemiologic studies. *Gastroenterology* 2003;124:248-250

²⁴ Satapathy S.K., and Sanyal A.J.: Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2015; 35: pp. 221-235

²⁵ Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020;323(12):1175–1183. doi:10.1001/jama.2020.2298

²⁶ Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67: 123-33.

²⁷ Kaya E, Yılmaz Y. Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(10):865-871. doi:10.5152/tjg.2019.18045

²⁸ Lonardo A, Bellini M, Tartoni P, Tondelli E. The bright liver syndrome-prevalence and determinants of a "bright" liver echopattern. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:351-356

²⁹ Bellentani S, Saccicchio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-117

- ³⁰ Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-750
- ³¹ Paschos, P. and K. Paletas, Non alcoholic fatty liver disease two-hit Process:multifactorial character of the second hit. *Hippokratia*, 2009. 13(2): p. 128.
- ³² Neuschwander-Tetri, Brent A. "Non-alcoholic fatty liver disease." *BMC medicine* vol. 15,1 45. 28 Feb. 2017, doi:10.1186/s12916-017-0806-8
- ³³ Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9330-9337. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9330
- ³⁴ Haukeland JW, Damås JK, Konopski Z, et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol*. 2006;44:1167–74.
- ³⁵ Gao B, Tsukamoto H. Inflammation in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease: Friend or foe? *Gastroenterology*. 2016;150:1704–1709.
- ³⁶ Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:413–437.
- ³⁷ Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, et al. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2016;59:30–43.
- ³⁸ Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hubscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (lean): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679–690
- ³⁹ Kang H, Greenson JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L, Foess-Wood L, Sherbondy MA, Conjeevaram HS. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with nafld. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2247–2253
- ⁴⁰ . Zelber-Sagi S, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss Isakov N, et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Hepatol*. 2018;68:1239–1246. Update on diet association with NAFLD.
- ⁴¹ Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Masciana R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49:1877–1887.
- ⁴² Makkonen J, Pietilainen KH, Rissanen A, Kaprio J, Yki-Jarvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: A study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol*. 2009;50:1035–1042.
- ⁴³ Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of i148m variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (pnpla3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011
- ⁴⁴ Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, Hernaez R, Kim LJ, Palmer CD, Gudnason V, Eiriksdottir G, Garcia ME, Launer LJ, Nalls MA, Clark JM, Mitchell

BD, Shuldiner AR, Butler JL, Tomas M, Hoffmann U, Hwang SJ, Massaro JM, O'Donnell CJ, Sahani DV, Salomaa V, Schadt EE, Schwartz SM, Siscovick DS, Voight BF, Carr JJ, Feitosa MF, Harris TB, Fox CS, Smith AV, Kao WH, Hirschhorn JN, Borecki IB. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet.* 2011;7:e1001324.

⁴⁵ S. Leoni, F. Tovoli, L. Napoli, I. Serio, S. Ferri, ve L. Bolondi, “Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis”, *World J. Gastroenterol.*, c. 24, sy 30, ss. 3361-3373, Ağu. 2018.

⁴⁶ Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-172

⁴⁷ Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219

⁴⁸ McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-262

⁴⁹ Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol* 2007; 6:161.

⁵⁰ Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356.

⁵¹ P. Dietrich ve C. Hellerbrand, “Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome”, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, c. 28, sy 4, ss. 637-653, Ağu. 2014.

⁵² Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37:1286.

⁵³ Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37:621.

⁵⁴ Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1925.

⁵⁵ McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8:521.

⁵⁶ Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55:77.

⁵⁷ Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: A multicenter validation study. *Hepatology.* 2009;50:1072–1078.

⁵⁸ J.-H. Zhou, J.-J. Cai, Z.-G. She, ve H.-L. Li, “Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice”, *World J. Gastroenterol.*, c. 25, sy 11, ss. 1307-1326, Mar. 2019.

⁵⁹ Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, Suh DJ, Kim KM, Bae

MH, Lee JY, Lee SG, Yu ES. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol.* 2010;52:579–585

⁶⁰ Q. Li, M. Dhyani, J. R. Grajo, C. Sirlin, ve A.E. Samir, “Currentt status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease”, *World J. Hepatol.*, c. 10, sy 8, ss. 530-542, Ağu. 2018.

⁶¹ Cho CS, Curran S, Schwartz LH, et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg* 2008; 206:480.

⁶² Yeh, W.C., et al., Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol*, 2002. 28(4): p. 467-74.

⁶³ Myers, R.P., et al., Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe. *Journal of hepatology*, 2012. 56(3): p. 564-570.

⁶⁴ Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; **38**: 1449- 1457.

⁶⁵ Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219 [PMID: 12717402 DOI: 10.1053/jhep.2003.50193]

⁶⁶ A. Burt, C. Lackner, ve D. Tiniakos, “Diagnosis and Assessment of NAFLD: Definitions and Histopathological Classification”, *Semin. Liver Dis.*, c. 35, sy 03, ss. 207-220, Eyl. 2015.

⁶⁷ Vilar-Gomez E et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 149, 367–378.e5 (2015).

⁶⁸ M. E. Rinella, “Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review”, *JAMA*, c. 313, sy 22, s. 2263, Haz. 2015.

⁶⁹ M. Romero-Gómez, S. Zelber-Sagi, ve M. Trenell, “Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise”, *J. Hepatol.*, c. 67, sy 4, ss. 829-846, Eki. 2017.

⁷⁰ S. Leoni, F. Tovoli, L. Napoli, I. Serio, S. Ferri, ve L. Bolondi, “Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis”, *World J. Gastroenterol.*, c. 24, sy 30, ss. 3361-3373, Ağu. 2018.

⁷¹ Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67:328.

⁷² Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1211.

⁷³ Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355:2297.

⁷⁴ Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387:679.

⁷⁵ Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment

of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:71.

⁷⁶ Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, et al. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 56:944.

⁷⁷ S. Gawrieh ve N. Chalasani, "Emerging Treatments for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis", *Clin. Liver Dis.*, c. 22, sy 1, ss. 189-199, Şub. 2018.

⁷⁸ A. Sasaki vd., "Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current and Potential Future Treatments", *Front. Endocrinol.*, c. 5, Eki. 2014.

⁷⁹ Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42(2):473–80.

⁸⁰ Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1045-1050

⁸¹ Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Schaper F, Koehler C, Siegert G, Hanefeld M. Prevalence and atherosclerosis risk in different types of nondiabetic hyperglycemia: is mild hyperglycemia an underestimated devil? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:93-99.

⁸² Ekstedt M., Franzen L.E., Mathiesen U.L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G., et al: Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: pp. 865-873

⁸³ Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, et al. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J*. 2008;72(4):618–25.

⁸⁴ Assy N, Djibre A, Farah R, et al. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology*. 2010;254(2):393–400.

⁸⁵ Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:378–402.

⁸⁶ Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care*. 2012;35:2359–64.

⁸⁷ VanWagner LB, Ning H, Lewis CE, et al. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in middle-aged adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Atherosclerosis*. 2014;235:599–605.

⁸⁸ Thakur ML, Sharma S, Kumar A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is

associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syndrome in Asian Indians. *Atherosclerosis*. 2012;223:507–11.

⁸⁹ Ampuero J, Gallego-Durán R, Romero-Gómez M. Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107:10–6

⁹⁰ Buchanan J , Mazumder PK , Hu P , Chakrabarti G , Roberts MW , Yun UJ , Cooksey RC , Litwin SE , Abel ED. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. *Endocrinology* 146: 5341–5349, 2005.

⁹¹ Hickson-Bick DL , Buja LM , McMillin JB. Palmitate-mediated alterations in the fatty acid metabolism of rat neonatal cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 32: 511–519, 2000.

⁹² Chiu HC , Kovacs A , Ford DA , Hsu FF , Garcia R , Herrero P , Saffitz JE , Schaffer JE. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 107: 813–822, 2001.

⁹³ Russell LK , Finck BN , Kelly DP. Mouse models of mitochondrial dysfunction and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 38: 81–91, 2005.

⁹⁴ Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;13(4):301-319. doi:10.1053/stcs.2001.29953

⁹⁵ Storaas C, Aberg P, Lind B, Brodin LA. Effect of angular error on tissue Doppler velocities and strain. *Echocardiography*. 2003;20(7):581-587. doi:10.1046/j.1540-8175.2003.01135.x

⁹⁶ Bohs LN, Trahey GE. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Trans Biomed Eng* 1991;38:280

⁹⁷ Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, Saberniak J, Leren IS, Hopp E et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy

. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17:613–21.

⁹⁸ Perry R, Patil S, Horsfall M, et al. Global Longitudinal Strain and Mechanical Dispersion Improves Risk Stratification of Malignant Ventricular Arrhythmias and Major Adverse Cardiac Events over Ejection Fraction Alone. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;71(11) doi: 10.1016/s0735-1097(18)32204-6

⁹⁹ Muser D, Tioni C, Shah R, et al. Prevalence, Correlates, and Prognostic Relevance of Myocardial Mechanical Dispersion as Assessed by Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance After a First STSegment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2017;120(4):527-33. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.01

¹⁰⁰ Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(1):59-70.e8. doi:10.1016/j.echo.2016.09.007

¹⁰¹ Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G,

Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(3):277-313.

¹⁰² Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Strain echocardiography predicts acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(6):501-508.

¹⁰³ Sarvari SI, Haugaa KH, Anfinson OG, Leren TP, Smiseth OA, Kongsgaard E, Amlie JP, Edvardsen T. Right ventricular mechanical dispersion is related to malignant arrhythmias: a study of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and subclinical right ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2011;32(9):1089-1096

¹⁰⁴ Donal E, Behagel A, Feneon D. Value of left atrial strain: a highly promising field of investigation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:356–7.

¹⁰⁵ Querejeta Roca G, Campbell P, Claggett B, Solomon SD, Shah AM. Right atrial function in pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8:e003521.

¹⁰⁶ Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al.; ACC; AHA; ASE. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1091–1110.

¹⁰⁷ Goland, Sorel MD^{*}; Shimoni, Sara MD^{*}; Zornitzki, Taiba MD[†]; Knobler, Hilla MD[†]; Azoulai, Orly^{*}; Lutaty, Gaby BSc^{*}; Melzer, Ehud MD[†]; Orr, Ayella MSc[‡]; Caspi, Avraham MD^{*}; Malnick, Stephen MA(Oxon), MSc, MBBS(Lond)^{† §} Cardiac Abnormalities as a New Manifestation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Echocardiographic and Tissue Doppler Imaging Assessment, *Journal of Clinical Gastroenterology*: November 2006 - Volume 40 - Issue 10 - p 949-955 doi: 10.1097/01.mcg.0000225668.53673.e6

¹⁰⁸ Simon, T.G., Bamira, D.G., Chung, R.T., Weiner, R.B. and Corey, K.E. (2017), Nonalcoholic Steatohepatitis is Associated with Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Obesity*, 25: 1313-1316. doi:[10.1002/oby.21879](https://doi.org/10.1002/oby.21879)

¹⁰⁹ Trovato FM, Martines GF, Catalano D, Musumeci G, Pirri C, Trovato GM. Echocardiography and NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease). *Int J Cardiol.* 2016;221:275-279. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.180

¹¹⁰ VanWagner LB, Wilcox JE, Ning H, et al. Longitudinal Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(4):e014279. doi:10.1161/JAHA.119.014279

¹¹¹ VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-

based study. *Hepatology*. 2015;62(3):773-783. doi:10.1002/hep.27869

¹¹² Altekin RE, Caglar B, Karakas MS, Ozel D, Deger N, Demir I. Evaluation of subclinical left ventricular systolic dysfunction using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with non-alcoholic cirrhosis. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55(5):402-410.

¹¹³ Baktır AO, Şarlı B, Altekin RE, et al. Non alcoholic steatohepatitis is associated with subclinical impairment in left ventricular function measured by speckle tracking echocardiography. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(2):137-142. doi:10.5152/akd.2014.5212

¹¹⁴ Karabay, Can Y.^a; Kocabay, Gonenc^a; Kalayci, Arzu^a; Colak, Yasar^b; Oduncu, Vecih^a; Akgun, Taylan^a; Kalkan, Sedat^a; Guler, Ahmet^a; Kirma, Cevat^a Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease: a speckle-tracking echocardiography study, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: March 2014 - Volume 26 - Issue 3 - p 325-

¹¹⁵ Lautamäki R, Borra R, Iozzo P, Komu M, Lehtimäki T, Salmi M, et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291:282–90.

¹¹⁶ Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115(25):3213-3223. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679597

¹¹⁷ Lautamäki R, Borra R, Iozzo P, et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(2): E282-E290. doi:10.1152/ajpendo.00604.2005

¹¹⁸ Chang W, Wang Y, Sun L, Yu D, Li Y, Li G. Evaluation of left atrial function in type 2 diabetes mellitus patients with nonalcoholic fatty liver disease by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2019;36(7):1290-1297. doi:10.1111/echo.14400

¹¹⁹ Kocabay G, Karabay CY, Colak Y, et al. Left atrial deformation parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a 2D speckle tracking imaging study. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(4):297-304. doi:10.1042/CS20130298

¹²⁰ Lazo M, Rubin J, Clark JM, et al. The association of liver enzymes with biomarkers of subclinical myocardial damage and structural heart disease. *J Hepatol*. 2015;62(4):841-847. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.024

¹²¹ Cheng XL, Liu BY, Wu WC, et al. Impact of right ventricular dyssynchrony on prognosis of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2019;9(4):2045894019883609. Published 2019 Oct 23. doi:10.1177/2045894019883609

¹²² Sarvari SI, Haugaa KH, Anfinssen OG, et al. Right ventricular mechanical dispersion is related to malignant arrhythmias: a study of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and subclinical right ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2011;32(9):1089-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehr069 [published Online First: 2011/03/17]

¹²³ Kawakami H, Ramkumar S, Nolan M, et al. Left Atrial Mechanical Dispersion Assessed by Strain Echocardiography as an Independent Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation: A Case-Control Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(10):1268-1276.e3. doi:10.1016/j.echo.2019.06.002

-
- ¹²⁴ Ávila-Vanzzini N, Machain Leyva CZ, Rodríguez Castellanos LE, Arias Godínez JA, Ruiz Esparza ME, Herrera Bello H. Excessive Weight and Obesity Are Associated to Intra-Ventricular Asynchrony: Pilot Study. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2015;23(2):86-90. doi:10.4250/jcu.2015.23.2.86
- ¹²⁵ Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2003;91:684–688.
- ¹²⁶ Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-1554. doi:10.1002/hep.27368
- ¹²⁷ Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. . Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389–97.
- ¹²⁸ Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Nonalcoholic steatofibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun*. 2017;1(5):421-428. Published 2017 Jun 6. doi:10.1002/hep4.1054



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

PROTOKOL KODU	09.2020.555
PROJE ADI	Non-alkolik Yağ Karaciğer Hastalının Atriyal ve Ventrikuler Fonksiyonlarının iki-Boyutlu Speckle-Tracking Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi: Yeni bir parametre olarak mekanik Dispersiyonun Yeri
SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	PROF. DR. NURTEN SAYAR

KARAR BİLGİLERİ	Tarih :12.06.2020 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırmaya başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşıma ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına ayırlığı ile karar verilmiştir. Onay sürecinde yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, hasta vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
-----------------	--

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlgili	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Hacer DİREKTENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Senem SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Bostan Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOC AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Halk Sağlığı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Atılım Ünv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pinar Mega TÜBER	Biyoetik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Güzde Aynur MIRZA	Sağlık Menenhu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

