

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ANJİOGRAFİ YAPILAN HASTALARDA KORONER
ATEROSKLEROZUN ŞİDDETİ İLE ULTRASONOGRAFİK
KARACİĞER YAĞLANMASI VE OBEZİTE ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sadık SUNAY

**TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Mahmut AÇIKEL**

**UZMANLIK TEZİ
ERZURUM 2007**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY	II
ÖZET.....	III
SUMMARY.....	V
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	17
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA.....	28
KAYNAKLAR.....	33

ONAY

Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Sadık Sunay'ın 'Koroner Anjiyografi Yapılan Hastalarda Koroner Aterosklerozun Şiddeti İle Ultrasonografik Karaciğer Yağlanması Ve Obezite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi' konulu tez alışması Etik Kurulun 25.11.2005 tarih, 8. Sayılı oturum ve 39 nolu kararı ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 22.03.2007 tarih,1. sayılı oturum ve 4 nolu kararıyla uygun görülmüştür.

ÖZET

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (YKH) abdominal obezite, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkili klinik ve patolojik bir durumdur. Alkolik olmayan YKH'nın risk faktörleri ile metabolik sendromun risk faktörlerinin benzer olması, koroner arter hastalığı (KAH) riskini arttırabilir. YKH ile KAH arasında şimdiye kadar gösterilen ilişkiler daha çok koroner risk faktörleri ve artmış karotis intima-medya kalınlığı arasındaki ilişkileri içermektedir. Anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH ile alkolik olmayan YKH arasında doğrudan ilişki şu ana kadar gösterilmemiştir. Böylece, bu çalışmada koroner anjiyografi yapılan hastalarda KAH ile obezite ve alkolik olmayan YKH arasındaki olası ilişkiler değerlendirildi.

Bu çalışmaya koroner anjiyografi endikasyonu konulan ve koroner anjiyografisi yapılan 414 hasta arasından alınma kriterlerine uygun toplam 355 hasta (253 erkek, 102 kadın; yaş ortalaması: 57.5±11.4 yıl) ardışık olarak alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara standart koroner anjiyografi yapıldı. Koroner arterlerde veya bunların önemli dallarında %50 ve daha üzeri darlık tespit edilmesi durumu KAH olarak kabul edildi. Buna göre hastalar; 1 damar hastalığı (1DH), 2 damar hastalığı (2DH) ve 3 damar hastalığı (3DH) olarak gruplandırıldı. Koroner arterlerdeki aterosklerozun şiddetinin belirlenmesinde "Gensini skorlaması" kullanıldı. Obezite, vücut kitle indeksinin 30 kg/m² ve üzerinde olması olarak kabul edildi. Bütün hastalardan hastaneye kabullerinden ilk 24 saat içinde rutin biyokimyasal testler için kan örnekleri alındı. Alkolik olmayan YKH tanısı ultrasonografik olarak kondu. Tüm hastalar, anjiyografik olarak KAH olanlar ve olmayanlar olarak başlıca 2 ana gruba ayrıldı. Obez olan ve olmayan hastalar belirlendi. Ayrıca, karaciğer yağlanmasının derecesine göre de tüm hastalar gruplandırıldı [Grup 1 (yağlanma yok), Grup 2 (hafif yağlanma) ve Grup 3 (orta-ileri derecede yağlanma)].

KAH olan grupta KAH olmayan gruba göre ortalama yaş, erkek cinsiyet, DM, dislipidemi ve sigara kullanımı ve YKH (%37.2 ve %21.0, p<0.01) oranları anlamlı olarak daha fazlaydı. Bu 2 grup arasında, hipertansiyon, obezite ve metabolik sendrom oranlarına göre anlamlı fark yoktu (p>0.05). KAH grubunda serum AST ve GGT seviyeleri yüksek iken, ALT'ye göre anlamlı fark yoktu (p>0.05). Obez olan ve olmayan hastalar arasında yaş, dislipidemi, Gensini skorlaması, serum ALT ve GGT seviye göre anlamlı fark bulunmazken (p>0.05); erkek cinsiyet (%63.3 ve %78.5, p<0.01), DM (%20.1 ve %9.1, p<0.01), hipertansiyon (%27.2 ve %15.1, p<0.01), sigara kullanımı (%50.9 ve %66.1, p<0.01), metabolik sendrom (%45 ve %17.7, p< 0.0001), alkolik

olmayan YKH (%54.4 ve %12.4, $p<0.0001$) obez olanlarda daha fazla idi. Grup 1, 2 ve 3 arasında; yaş, cinsiyet, DM, dislipidemi oranlarına göre anlamlı fark vardı. Obezite oranı grup 3'te grup 1 ve 2' e göre; grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Grup 3'te KAH oranı grup 2 ve 1'e göre anlamlı olarak daha fazla idi. Gensini skoru, Grup 3'te (60.1 ± 51.52) Grup 2 (41.2 ± 50.26) ve Grup 1'e (44.7 ± 42.79) göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.01$). Serum AST ve GGT seviyelerine göre Grup 1, 2 ve 3 arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$); serum ALT düzeyi anlamlı olarak grup 3'te (30.8 ± 14.5 , $p=0.021$) yüksekti.

KAH varlığı üzerine etki eden faktörleri ve odds oranlarını (OR) belirlemek için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tekli lojistik regresyon analizinde yaş (OR=1.03, $p=0.004$), cinsiyet (OR=3.05, $p<0.0001$), dislipidemi (OR=4.40, $p<0.0001$), DM (OR=2.15, $p=0.048$), sigara (OR=3.19, $p<0.0001$), AST (OR=1.01, $p=0.042$), GGT (OR=1.04, $p<0.0001$), alkolik olmayan YKH (OR=1.87, $p=0.036$) ve obezite+YKH (OR=2.1, $p=0.018$) önemli bulunurken; VKİ, metabolik sendrom ve obezite (sırasıyla $p>0.05$) anlamlı değildi. Yaşın dâhil edildiği, diğer klasik koroner risk faktörlerinin dâhil edilmeden oluşturulan çoklu lojistik regresyon analiz modelinde; KAH üzerine yaş (OR=1.04, $p<0.0001$), AST (OR=1.01, $p=0.041$), GGT (OR=1.04, $p<0.0001$) ve YKH (OR=2.58, $p=0.003$)'nın KAH varlığı üzerine etkili olduğu; VKİ, obezite ve metabolik sendromun (sırasıyla $p>0.05$) etkili olmadığı görüldü.

Sonuç olarak, obezite ile alkolik olmayan YKH arasında önemli güçlü ilişkiler bulunmasına rağmen, obezite ve VKİ'nin KAH ve koroner aterosklerozun şiddeti üzerine doğrudan ilişkisi gözlenmedi. Buna karşılık, alkolik olmayan YKH'nın gerek tek başına gerekse de obezite ile birlikte KAH ve koroner aterosklerozun şiddeti üzerine katkısı olabilir. Alkolik olmayan YKH; KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilebilir.

SUMMARY

Non-alcoholic fatty liver disease (FLD) is a clinical and pathological condition associated with abdominal obesity, diabetes mellitus (DM), hypertension and dislipidemia. Risk factors' of non-alcoholic FLD and metabolic syndrome similarity may increase coronary artery disease (CAD) risk. Most of the associations between FLD and CAD to date include coronary risk factors and increased carotis intima-media thickness related associations. There have been no direct correlation determined until now between coronary angiographically confirmed CAD and non-alcoholic FLD. Thus, with this study probable associations between coronary angiographically confirmed CAD and obesity or non-alcoholic FLD have been evaluated.

In this study 355 patients (253 male, 102 female, with a mean age of 57.5 ± 11.4 years) taken into account with inclusion criteria from a total number of 414 patients that have been coronary angiography indicated and went under coronary angiography. All patients included in this study went under standard coronary angiography procedures. It has been taken as CAD when the coronary arteries or primary branches of those to be occluded with a percentage of 50% and over. According to this, patients classified as 1 vessel disease (1VD), 2 vessel diseases (2VD) and 3 vessel diseases (3VD). Gensini scoring was used to determine the severity of atherosclerosis of coronary arteries. Obesity is taken as 30 kg/m^2 and over value of body mass index. Routine blood samples were taken from all patients in first 24 hour of their hospitalization. Serum $\text{ALT} \geq 40 \text{ U/L}$ is taken as "high ALT". Non-alcoholic FLD diagnosed by ultrasonography. All patients primarily divided into two groups that are diagnosed as and are not diagnosed as CAD by angiography. Obese and normal patients are determined. Also they are classified into groups according to degree of their liver fat content. In group of patients (group 1, 2 and 3) with CAD versus without CAD are evaluated as significantly increased about mean age, sex, DM, dislipidemia, cigarette consumption and FLD (%37.2 vs %21.0, $p < 0.01$). There were no significant difference by means of hypertension, obesity and metabolic syndrome ratio between these two groups ($p > 0.05$). In CAD group serum AST and GGT levels were increased whereas there were not significant difference according to ALT ($p > 0.05$). Although patients that are obese and not obese are found to be similar by age, dislipidemia, Gensini scoring, serum ALT and GGT ($p > 0.05$); male (63.3% vs 78.5%, $p < 0.01$), DM (20.1% vs 9.1%, $p < 0.01$), hypertension (27.2% vs 15.1%, $p < 0.01$), cigarette consumption (50.9% vs 66.1%, $p < 0.01$), metabolic syndrome (45% vs 17.7%, $p < 0.0001$), non-alcoholic FLD (54.4% vs 12.4%, $p < 0.0001$) was increased in obese individuals. There were

significant differences between group 1, 2 and 3 by age, sex, DM, dislipidemia ratios. Obesity ratio was significantly increased in group 3 than groups 2 and 1, and 2 than group 1. In group 3, CAD ratio was significantly higher than group 2 and 1. Gensini score was found significantly increased in group 3 (60.1 ± 51.52) than groups 2 (41.2 ± 50.26) and 1 (44.7 ± 42.79) (respectively, $p < 0.01$). According to serum AST and GGT levels there was no significant difference between groups 1, 2 and 3 ($p > 0.05$), but serum ALT was significantly increased in group 3 (30.8 ± 14.5 , $p = 0.021$). Univariate and multivariate regression analysis was applied in order to determine factors affecting CAD. In univariate regression analysis age (OR=1.03, $p = 0.004$, sex (OR=3.05, $p < 0.0001$), dislipidemia (OR=4.40, $p < 0.0001$), DM (OR=2.15, $p = 0.048$), cigarette (OR=3.19, $p < 0.0001$), AST (OR=1.01, $p = 0.042$, GGT (OR=1.04, $p < 0.0001$), non-alcoholic FLD (OR=1.87, $p = 0.036$) and obesity plus non-alcoholic FLD (OR=2.1, $p = 0.018$) affects but BMI, metabolic syndrome and obesity does not affect significantly ($p > 0.05$). In a multivariate regression analysis model including only age as a classic coronary risk factor excluding others; age (OR=1.04, $p < 0.0001$), AST (OR=1.009, $p = 0.041$), GGT OR=1.04, $p < 0.0001$), FLD (OR=2.58, $p = 0.003$) is found to be effective the presence of CAD; BMI, obesity and metabolic syndrome is found to be ineffective ($p > 0.05$).

As a result although there have been important strong associations between obesity and non-alcoholic FLD, there have been no direct association observed on CAD and atherosclerosis' severity by obesity and BMI. Despite this, non-alcoholic FLD both individually and with obesity may have contributions the severity of CAD and coronary atherosclerosis. Non-alcoholic FLD can be independent risk factor for coronary artery disease.

GİRİŞ

Koroner arter aterosklerozu çocukluk çağında başlayan, orta ve ileri yaşlarda başta akut koroner sendrom (AKS) olmak üzere değişik klinik bulgular ile seyreden progresif bir hastalıktır (1- 3). Gözlemsel çalışmalar obezite ve aşırı abdominal yağlanma ile koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörleri arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir. Obezitenin hem metabolik sendromun bir komponenti olarak hem de kardiyovaskuler hastalık ile birlikte morbidite ve mortaliteyi arttırdığı da bildirilmiştir (4). Öte yandan, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (YKH) genel nüfusun yaklaşık %15- 30'unu etkilemekte olup obez ve tip 2 diabetes mellitus (DM) hastalarında ise prevalansı yaklaşık %70-90'a ulaşmaktadır (5). Alkolik olmayan YKH abdominal obezite, Tip 2 DM, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkili klinik ve patolojik bir durumdur. Alkolik olmayan YKH'nin risk faktörleri ile obezite ve metabolik sendromun risk faktörleri ile benzer olması kardiyovaskuler hastalık riskini arttırabilir. Ancak, şimdiye kadar gösterilen ilişkiler alkolik olmayan YKH ile KAH'nın risk faktörleri, endotel disfonksiyonu ve artmış karotis intima-media kalınlığı (IMK) gibi subklinik ateroskleroz markerları arasındaki ilişkileri içermektedir (6). Hâlbuki şu ana kadar alkolik olmayan YKH ile koroner aterosklerozu belirlemede halen altın standart olarak kabul edilen anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH arasında doğrudan bir ilişki olup olmadığı gösterilmemiştir. Böylece, bu çalışmadaki amacımız;

1. Anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH ile obezite ve alkolik olmayan YKH arasında ki olası ilişkileri değerlendirmek.
2. Koroner aterosklerozun yaygınlığı ve şiddeti ile alkolik olmayan YKH'nda yağlanmanın derecesi (hafif, orta ve ileri derece) arasındaki olası ilişkileri araştırmak.
3. Koroner ateroskleroz ve alkolik olmayan YKH ile serum AST, ALT ve GGT seviyeleri arasındaki olası ilişkiler araştırmak.
4. Son olarak, alkolik olmayan YKH ile klasik koroner risk faktörleri ve obezite arasındaki ilişkileri gözden geçirmektir.

ATEROGENEZ

Ateroskleroz çocukluk çağında başlayan, orta ve ileri yaşlarda klinik bulgu veren progresif bir hastalıktır (1- 3). Multifaktöriyel bir olaydır, klinik sekel oluşturabilmesi için tutulan arterin intimasında yaygın düz kas hücre birikimi gerektirir. Aterosklerotik lezyonlar yoğun ve fibrotik olabilecekleri gibi lipid ve nekrotik artıklardan zengin yapıda veya kombine şekillerde olabilir. İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar üç temel biyolojik olayın sonucudur (7).

1. İntimal düz kas hücre çoğalması, beraberinde değişik derecede makrofaj ve T lenfosit birikimi vardır,
2. Prolifere olan düz kas hücrelerinden bol miktarda konnektif doku matriksi; kollagen, elastik lifler, proteoglikanların oluşumu,
3. Lipid birikimi (hücre içi ve konnektif dokuda serbest kolesterol ve serbest kolesteroller şeklinde).

Normal arterin intiması lüminal yüzü kaplayan endotel ve bunun altında internal elastik laminadan oluşur. Media internal ve eksternal elastik laminalar arasında yer alır. Adventisya eksternal elastik lamina dışında damarın dış yapısı ile devam eder.

İntima aterosklerozun geliştiği yerdir. Klinik sekel bırakan lezyonlar asimetriktir, lümene doğru uzanarak akımı azaltırlar. Bir diğer tipte ise intimal kalınlaşma konsantriktir, arter duvarındaki genişleme ile birliktedir, lümeninde daralma belirgin değildir. Media arterin muskuler duvarını oluşturur. Sınırlarını yapan internal ve eksternal laminalar elastik liflerin geçtiği açıklıklara sahiptirler. Bu aralıklar her iki yönde hücre ve madde geçişine imkân sağlar. Muskuler arterlerin medyasında birbirlerine tutunarak spiral tabakalar oluşturan düz kas hücreleri vardır. Her hücre kesintili bazal membran ve araya serpiştirilen kollagen lif ve proteoglikan ile çevrelenmiştir. Elastik arterler çok sayıda düz kas hücre lameli içerir, her biri arteriyol veya küçük muskuler arterin tek bir media tabakasına eş değerdir. Adventisya yoğun kollajen yapıya sahiptir. Kollajen ve elastik lifler, fibroblastlar ve bir miktar düz kas hücresi içerir. Yüksek derecede vaskuler bir doku olup, çok sayıda sinir lifleri de içerir. Vasa vazorum yardımıyla büyük elastik arterlerin medyasının dış bölümünü besler, lenfatik kanallara sahiptir ve innervasyonu sağlar (1, 2, 3, 7).

Aterosklerozun başlıca özellikleri arteriyel intimada lipid birikimi, inflamatuvar hücrelerin özellikle monosit ve T lenfositlerinin gelmesi, düz kas hücrelerinin toplanması ve düz kas hücreleri tarafından kollajen ve matriks proteinlerinin

yapılmasıdır (1- 2). Gelişmiş plaklarda genellikle lezyonun ortasında nekroz vardır. Lezyonların çoğunda adventisya vasa vazorumlarından küçük damarların geliştiği gözlenir. Aterogenezde başlangıçtaki olay intimal lipid birikimidir. Ateroskleroz sıklıkla damarın dallanma noktaları veya akımın ayrıldığı yerlerde gelişmektedir. Lipoproteinlerin lipid ve apolipoprotein komponentleri için boyama yöntemleri kullanılarak lipid birikiminin bu bölgelerde artış gösterdiği saptanmıştır. Plakta lipoproteinlerin birikiminde konroitin sülfat, proteoglikanlar veya fibronektin gibi düşük dansiteli lipoprotein (LDL) bağlayan matriks proteinlerinin de rolü vardır (8- 9). Arteriyel dokularda lipoprotein birikimi başlıca şu yollarla olur (10).

1. Familial hiperkolesterolemi; familial kombine hiperlipoproteinemi veya remnant removal disease (artıkların uzaklaştırılması hastalığı) gibi durumlarda olduğu gibi plazma lipoprotein seviyesinin yüksekliği,
2. Hemodinamik güçler veya oksidatif hasar nedeniyle endotelde gelişen hasar yüzünden endotelin lipoproteinlere permeabilitesinde artış olması veya küçük yoğunluktaki lipoprotein partiküllerinin kolayca endotelden geçebilmesi,
3. HDL eksikliğine bağlı olarak arteriyel dokulardan lipoproteinlerin uzaklaştırılmasında defekt olması.

Aterosklerotik süreçte ikinci aşama inflamatuvar hücrelerin arteriyel endotele tutunmaları ve intimaya migrasyonlarıdır (10). İnflamatuvar hücrelerin toplanmasında lipoprotein birikiminin önemi üzerinde durulmasına rağmen, nativ formdaki lipoproteinler inflamatuvar reaksiyonu başlatır görünmemektedir. LDL'nin minimal oksidasyona uğramış formu hem LDL reseptörleri tarafından tanınmakta, hem de monosit spesifik adhezyon proteini yapımını, monosit spesifik kemoatraktan, monosit kemotaktik protein- 1 (MCP-1) ekspresyonunu, monosit ve granülosit koloni stimüle edici faktörlerin ekspresyonunu uyarır. Bu bulgular minimal okside LDL'nin aterosklerotik lezyon gelişiminde inflamatuvar hücre toplanmasını başlatabileceği olasılığını ortaya çıkarmaktadır (10).

Plakta inflamatuvar hücre toplanmasına neden olan birçok adhezyon molekülünün arteriyel endotel hücreleri tarafından ekspresyonu söz konusudur. Plakta saptanan ilk iki adhezyon molekülü intersellüler adhezyon molekülü -1 (ICAM- 1) ve vasküler hücre adhezyon molekülü - 1(VCAM–1) dir. ICAM–1 ve VCAM–1 proteinleri arteriyel intimada makrofajlar ve düz kas hücrelerinde de bulunur. Bu nedenle adhezyon moleküllerinin yaygın fonksiyonları olduğu düşünülmektedir (8- 16). Bir diğer adhezyon molekülü grubu selektinlerdir. Karbonhidratlara bağlanma afiniteleri fazladır.

Aterogenezde rol oynayan selektinler; E-selektin ve P-selektindir. E-selektin aterosklerotik lezyon üzerindeki endotelde de saptanmıştır (17- 18).

Bütün hücreler LDL reseptörleri aracılığıyla ekzojen kolesterolü alır. Hücre kolesterol içeriğinin artması sonucu LDL reseptör sayısında "down-regülasyon" olur, böylece hücre içerisinde aşırı kolesterol birikimi önlenir (1, 10). LDL'nin asetilasyonu durumunda makrofaj ve endotel hücrelerinde bulunan bir diğer hücre yüzey reseptörü-scavenger reseptör aracılığıyla bu modifiye lipoprotein alımının arttığı gösterilmiştir. Ancak bu tip reseptörlerin ekspresyonu hücre kolesterol içeriğinden etkilenmez ve asetillenmiş LDL in vivo bulunmaz. Bu nedenle hücresel kolesterol alımında birçok başka mekanizmaların rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (19).

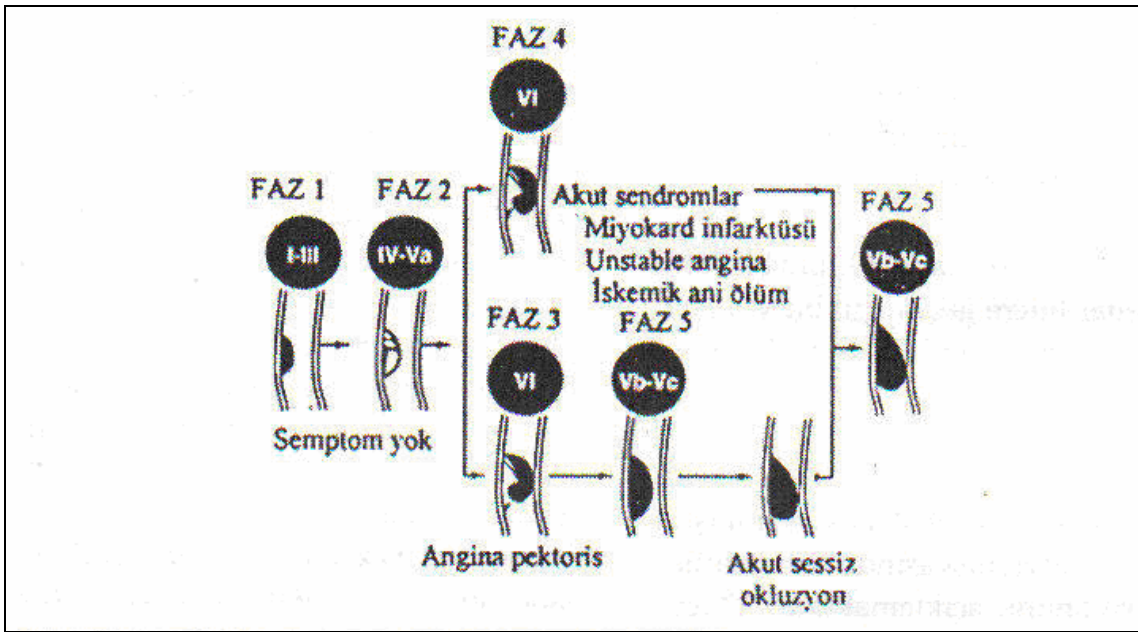
Modifiye olmamış LDL lipid birikiminde rol oynamaz. Modifiye lipoproteinlerin hücre alımı kolaydır, bu durum onları daha aterojenik kılar (20). Okside lipoproteinlerin aterogenezi etkileyen birçok biyolojik etkileri vardır. LDL arter duvarında üç hücre grubu tarafından (endotel hücreleri, monosit-makrofajlar, arteriyel düz kas hücreleri) okside edilebilir (21). Okside LDL makrofaj temizleyici reseptörleri tarafından alınarak köpük hücrelerini oluşturur, monositleri uyarır, makrofaj kemotaksisini inhibe eder (20, 21). Sitotoksik etkilidir. Hafif okside olmuş LDL monosit kemotaktik protein-1, adhezyon molekülleri, koloni stimüle edici faktörler gibi birçok endotel hücre genlerinin ve doku faktörü, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) gibi prokoagulan faktörlerin ekspresyonunu stimüle eder. LDL yeterince okside olduğunda temizleyici reseptörler (scavenger reseptör) tarafından tanınmaları tetiklenir ve köpük hücreler oluşur. Okside LDL'nin sitotoksik etkisi endotel hasarına neden olur veya aterogenezin geç evresinde plak nekrozuna yol açar. İlave olarak, hücrelerin kolesterol alımı ile ilgili diğer birçok mekanizmalar da ileri sürülmüştür (22) Ayrıca, yapısal olarak LDL'e benzer olan lipoprotein (a)'nın da, ateroskleroz riskini arttırdığı bilinmektedir (23).

Aterosklerotik Lezyonlar

Ateroskleroza ait klinik bulgular başlıca orta büyüklükteki arterlerde; koroner, karotis, vertebral ve basiller arterler ile alt ekstremitelerin iliak ve yüzeyel femoral arterlerinde ortaya çıkar. Aorta ve iliak arterler gibi büyük damarlarda da ateroskleroz olmaktadır, ancak bu genellikle anevrizmal dilatasyon ile birlikte (24).

Aterosklerozun erken bulgusu olan yağlı çizgiler çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır (25). İlerlemiş lezyonları oluşturan fibröz plaklar ise erişkinlerde erken yaşlarda görülmeye başlar ve yaşın ilerlemesiyle artış gösterir. Amerikan Kalp Birliği komitesinin çalışmaları sonucu lezyon sınıflaması ve lezyon progresyon fazları yeniden

tanımlanmıştır. Bu yaklaşımda lezyonlar klinik tablodaki progresyona göre sınıflandırılmıştır (26). Yağlı çizgiler faz 1 lezyon olarak kabul edilirler. Düz kas hücreleri ve makrofajların sayısına, lezyon içindeki lipit miktarına göre farklı yağlı çizgiler (Tip I- III) belirlenmiştir. Faz 2 lezyonları (Tip IV ve Va) daha fibrotik ve stenotik lezyonlardır. Tip Vb ve Vc'yi içeren fibrotik lezyonlar trombose olabilir ve akut klinik tablolara neden olabilir. Tip IV lezyonlar hızla komplike lezyonlar olan, rüptür ve trombus sonucu miyokard infarktüsü veya ani iskemik ölüme götüren tip VI'a progresyon gösterebilir. Faz 3 lezyonlar kollateral dolaşım gelişirken sessizce ve yavaşça faz 4 ve 5'e geçebilirler (şekil 1) (26).



Şekil 1: Patolojik ve klinik bulgulara göre koroner aterosklerozun progresyonunda faz ve lezyon morfolojileri

Yağlı Çizgiler (Tip I-III lezyonlar): Başlıca lipitle yüklü makrofajlardan, daha az miktarda da lipitle yüklü düz kas hücrelerinden oluşurlar. Lezyonun progresyonu sırasında alt kısımda yer alırlar. Köpük hücrelerindeki kolesterol ve kolesterol esterleri şeklindeki lipit içeriğine bağlı olarak sarı renkte görülürler. Lipoproteinlerin plazmadan endotel hücreleri aracılığıyla transportu ve bunların makrofaj ve düz kas hücreleri tarafından alımı sonucu oluşurlar. Makrofajlar intimaya geçen lipidi hidrolize ve reesterifiye eder. Yağlı çizgiler de ileri aterosklerotik lezyonlar ile benzer yerlerde gelişirler. Yağlı çizgilerin belli lokalizasyonda olanları zamanla ileri fibroproliferatif lezyonlara dönüşürken, diğerleri aynı kalır veya regresyona uğrayarak kaybolur. Ancak genel görüşe göre yağlı çizgiler aterosklerozun tıkaçıcı formlarının öncülüdür. Köpük hücreleri oluşuktan sonra hücre orjininin belirlenmesi mümkün değildir (26, 27).

Diffüz İntimal Kalınlaşma (Tip IV Lezyon): Değişik miktarlarda konnektif doku ile çevrelenmiş fazla sayıda düz kas hücresi ihtiva eder. Düz kas hücreleri, makrofajlar, T hücreleri ve konnektif doku arasında yaygın olarak ekstraselüler lipid de bulunur. Diffüz intimal kalınlaşmanın normal gelişimsel bir yapı mı olduğu veya duvar stresinde artış sonucu mu meydana geldiği bilinmiyor fakat ileri aterosklerotik lezyonlara dönüşmedikleri düşünülüyor(26, 27).

Fibröz Plak (Tip V,VI Lezyonlar): Yağlı çizgilerin aterosklerotik plaklara dönüşümü fokal ve diffüz hücre ölüm bölgeleri ile karakterlidir (27).

İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar fibröz plak olarak adlandırılır (27). Trombus, kanama ve kalsifikasyon ile birlikte olan fibröz plaklar karışık lezyon olarak tanımlanır (28, 29). Fibröz plaklar beyaz renkte ve kabarıktır. Lümene doğru büyüyerek kan akımını engeller. Bol miktarda intimal düz kas hücresi, makrofajlar ve T lenfositleri içerirler. Makrofaj ve düz kas hücreleri lipid içeriyorsa bu başlıca kolesterol ve kolesterol ester şeklindedir. Prolifere olan düz kas hücreleri kollagen, elastik lifler, bol miktarda proteoglikan ile çevrelenmişlerdir. Hiperlipidemik kişilerde hücre içinde ve konnektif dokularda değişik miktarlarda lipid birikimi izlenir. Fibröz plaklar karakteristik olarak fibröz bir şapka ile örtülüdür. Fibröz şapka bazal membran, proteoglikan ve kollagen liflerle sarılmış düz kas hücrelerinden oluşur. Konnektif doku çok yoğundur. Fibröz şapkanın altında düz kas hücreleri, makrofajlar, T lenfositler karışık olarak bulunurlar. Fibröz plağın bu hücreden zengin bölgesi bol miktarda konnektif doku da içerir. Hücreden zengin bölgenin altında kolesterol kristalleri, kalsifikasyon bölgeleri, köpük hücreleri de içeren nekrotik doku ve debris bölgesi yer alır. Bazı plaklar yoğun fibröz dokuya sahiptir, az lipid içerir. Bazıları da lipidden zengindir. Bir kişide farklı arterlerde bu özelliklere rastlanabilirse de daha çok risk faktörlerindeki farklılıklar sorumlu tutulmaktadır. Hiperlipidemide lipid içeriği fazla, sigara içenlerde fibröz değişiklik daha sıktır (27- 31).

Aterogenezi Hipotezleri

İnjurye Cevap Hipotezi

Arter duvarının belli anatomik yerlerinde endotel hücre hasarı gelişebilir (32). İnjury kaynakları modifiye lipoproteinler, homosistein, toksik, mekanik ve immunolojik nedenler olabilir. Chlamidya pneumonia, helicobacter pilori'nin virülan suşları, herpes simpleks virüs ve sitomegalovirüs gibi organizma enfeksiyonlarının aterosklerotik kalp hastalığında yaygın olduğunu gösteren serolojik kanıtlar bulunmaktadır. Chlamidya pneumonia birçok defa aterosklerotik plakta göstermiştir. Bununla beraber

organizmaların varlığı kesin bir sebep ilişkisini göstermemektedir, ateroskleroz etyolojisi ve patogenezinde rollerinin belirlenmesi gerekmektedir (33, 34).

Bu hipoteze göre kronik hiperlipidemide plazmada artan okside LDL ve kolesterol endotel hasarı yapar (35). Endotel hasarı endotel disfonksiyonu şeklinde karşımıza çıkabilir. Endotel hücrelerinin, dolaşımdaki monositlerin ve muhtemelen trombositlerin yüzey özellikleri değişir. Hiperkolesterolemi monositlerin endotele adezivitesini artırır. Endotel hücreleri arasından geçen monositler, subendotelyel bölgeye yerleşir ve makrofajlara dönüşür. Makrofajlarda modifiye veya okside LDL'yi scavenger reseptörler aracılığıyla alırlar. Hiperkolesterolemide lipid bol miktarda subendotelyal bölgeye girer, köpük hücreleri ve yağlı çizgiler oluşur. Okside LDL endotel ve diğer vasküler hücrelere toksik olabilir. İntimada makrofajların birikimi daha sonra endotelde ileri değişikliklere neden olabilir. Hipoteze göre belli anatomik bölgelerde kan akım özelliğinin değişimi sonucu endotel hasarı olur, endotel hücrelerinin arasındaki bağlantılar bozulur, endotel hücreleri retrakte olur, bunların altındaki köpük hücreleri ve konnektif doku açığa çıkar. Trombositler buraya tutunur, agregre olur ve mural trombus teşekkül eder. Trombositler büyüme faktörleri için üçüncü bir kaynak oluştururlar (36). Aterosklerotik lezyondaki düz kas hücrelerinden de PDGF salgılanmaktadır. Bunlar da lezyon progresyonuna katkıda bulunurlar. Bu kısır döngü bir noktada kırılacak olursa lezyonun ilerlemesinin durdurulması veya regresyonu mümkün olacaktır (36, 37).

Hiperkolesterolemide endotel hücrelerinin plazma membranında kolesterol/ fosfolipid oranı artmaktadır. Bu da membran viskozitesini artırır, endotel hücrelerinin kan akımındaki değişikliklere maruz kaldığı bifurkasyon yerleri gibi belli anatomik bölgelerde önemli etkiler yapar. Daha viskoz ve daha rijid olan yerler akım özelliklerindeki değişim sonucu oluşan strese karşı koyamaz, endotel hücreleri birbirinden ayrılır ve retrakte olur. Ayrıca hiperkolesterolemi monositlerin endotel hücrelerine adezyonunu da artırır. Endotel hücrelerinin büyüme faktörü yapımında artış olur.

Monoklonal Hipotez

Aterosklerotik lezyonların bir tür neoplazi olduğunu ileri sürmektedir.

OBEZİTE

Obezite aşırı vücut yağını belirten bir terimdir. Obezite dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Abdominal obezite koroner arter hastalığı (KAH) bakımından önemli bir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m²'den yüksek olan erişkinlerde ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (38). Aşırı kilolu veya obez olan genç ve orta yaşlı erkekler ve kadınlar kalp hastalığı geliştirmeye daha zayıf olan akrabalarına göre daha yatkındır. VKİ'si en azından 33 kg/m² olan erkekler ise 3 yıllık boyunca üç kat daha fazla koroner kalp hastalığı geliştirmişlerdir. Obezitenin primer sınıflaması vücut kitle indeksinin ölçümü temel alınarak yapılmaktadır. Fazla kilo, vücut kitle indeksinin (VKİ) 25- 29 kg/m² arasında olması; obezite ise VKİ'nin 30 kg/m² ve üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır (şekil 1) (38). Bu sınıflama, total vücut yağının belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Vücut kitle indeksi skalasında normal veya fazla kilolu kişilerde bel çevresinin ölçümü yararlıdır. Bel çevresi ise abdominal yağ içeriğinin ölçümünde kullanılan basit ve pratik bir antropometrik ölçüm metodudur. Erkeklerde 102 cm ve kadınlarda 88 cm üzeri artmış risk ile beraberdir (38). Obezite genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimi ile oluşan kompleks multifaktöriyel kronik bir hastalıktır. Sosyal, davranışsal, kültürel, fizyolojik, metabolik ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir (38).

Tablo1. Fazla kilo ve obezitenin VKİ, bel çevresi ve eşlik eden risk faktörleri ile beraber sınıflandırılması

	VKİ	OBEZİTE SINIFI	KİLO VE BEL ÇEVRESİNE GÖRE HASTALIK RİSKİ	
			ERKEK<102cm KADIN< 88cm	ERKEK>102 cm KADIN >88 cm
ZAYIF	< 18.5		-	-
NORMAL	18.5-24.9		-	-
FAZLA KİLO	25-29.9		artmış	yüksek
OBEZİTE	30-34.9 35-39.9	I II	yüksek çok yüksek	çok yüksek çok yüksek
AŞIRI OBEZ	>40	III	aşırı yüksek	aşırı yüksek

VKİ: vücut kitle indeksi (kg/m²)

Bu hastalık hipertansiyon, dislipidemi, Tip 2 diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, inme, safra kesesi hastalıkları, osteoartrit, uyku apne ve respiratuar problemler ve meme, prostat ve kolon kanseri gibi hastalıklarla birlikte (39). Ayrıca yüksek kilo ile tüm sebeplere bağlı mortalite arasında artmış bir ilişki mevcuttur. Son dekada, 20 yaş ve üzeri yetişkinlerin %54,9'da obezite ve yüksek kilo tespit edilmiştir. Bunlardan fazla kilolu olanlar %32,6, obezler ise %22,3'lük grubu oluşturmaktadır. VKİ 30 ve üzerinde olan kişilerde özellikle kardiyovasküler hastalık olmak üzere tüm sebeplere bağlı mortalite artmaktadır (38, 39).

Obezite ile birlikte görülen en önemli hastalıklardan biri hipertansiyondur (HT). NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III verilerine göre erkek ve kadınlarda vücut kitle indeksindeki her artış kan basıncındaki progresif artış ile ilişkilidir (40). Vücut kitle indeksindeki 30 ve üzeri olan erkeklerde hipertansiyon prevalansı %38,2 kadınlarda ise %32,2'dir. VKİ 25 altı olan erkeklerde %18,5, kadınlarda ise %16,5'tir. Kilodaki her 10 kilogram artış ile sistolik kan basıncı 3 mmhg, diyastolik kan basıncında ise 2,3 mmhg artış meydana gelmektedir (41). Bu artışlar sonucunda kardiyovasküler hastalık %12, inmede ise %24 risk artışı olmaktadır. Obezite ve hipertansiyon birlikte kardiyovasküler hastalık açısından risk oluşturmaktadır. Obezitede hipertansiyon artmış sodyum tutulumu, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, renin-angiotensin sistemindeki değişiklikler ve insülin rezistansı sonucu tuz tutulumu, artmış vasküler direnç, kan hacmi ve kardiyak output gibi mekanizmalarla oluşmaktadır. Yine, NHANES III verilerine göre her seviyedeki vücut kitle indeksinde kadınlarda total kolesterol seviyesi erkeklere göre daha yüksektir (42). VKİ 25 üzerinde olan erkek ve kadınlarda total serum kolesterolü artmaktadır. Kadınlarda hiperkolesterolemi insidansı vücut kitle indeksindeki artış ile yakın ilişkilidir. Hatta yağ dağılımının paterni total vücut kilosundan bağımsız olarak kolesterol seviyelerini etkilemektedir. Abdominal obezitesi olan kişilerde genellikle total kolesterol seviyeleri yüksek olmaktadır. Her iki cinsiyet ve tüm yaş gruplarında vücut kitle indeksi ile trigliserid seviyeleri arasındaki güçlü birliktelik tüm çalışmalarda gösterilmiştir (43). Düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyeleri ile VKİ arasındaki ilişki gösterilmiştir (42, 43). HDL-K seviyeleri kadınlara göre erkeklerde tüm yaş ve kilolarda daha düşüktür. Yüksek vücut kitle indeksi olan erkek ve kadınlarda HDL-K seviyesindeki düşme daha belirgindir. VKİ'deki bir birimlik değişim yetişkin erkeklerde HDL-K seviyesinde 1,1 mg/dl, genç yetişkin kadınlarda ise 0,69 mg/dl değişim olmaktadır (40- 43).

Koroner kalp hastalığı ile total serum kolesterolü arasındaki ilişki daha çok LDL-K üzerinden olmaktadır. Bu lipoprotein predominant aterojenik lipoprotein olup, kolesterol düşürücü tedavinin primer hedefidir. VKİ 20- 30 olan kişilerde VKİ'deki her 10 birim artış ile LDL-K seviyesi 10- 20 mg/dl fazla olmaktadır (42, 43). Epidemiyolojik verilere göre, 5- 10 yılda LDL-K seviyesindeki her 10 mg/dl artış ile koroner kalp hastalığı riski %10 artmaktadır (44).

Gözlemsel çalışmalarda görülmüştür ki fazla kilo, obezite ve aşırı abdominal yağlanma ile koroner kalp hastalığı risk faktörleri arasında yakın bir ilişki vardır. Bunlar total kolesterol seviyesinde, LDL-K ve trigliserid seviyesinde artış, hipertansiyon, fibrinojen ve insülin seviyesinde artış ve HDL-K seviyesinde azalmadır. Abdominal obezitesi olan bireylerde fibrinolitik aktivitede bozulmaya yol açan plazminojen aktivatör inhibitör I seviyesinde artma görülmektedir (45). Fazla kilo, obezite ve aşırı abdominal yağlanma olan koroner kalp hastalarında morbidite ve mortalite daha fazla olmaktadır. En son yapılan çalışmalarda VKİ'deki artış ile beraber nonfatal miyokard infarktüsü (Mİ) ve koroner kalp hastalığından ölüm de artmaktadır. Erkek ve kadınlarda en düşük risk VKİ'nin 22 ve altında olmasıyla elde edilmektedir (45). Kilodaki her 5- 8 kilogram artış ile beraber koroner kalp hastalığı (nonfatal MI ve ölüm) riski %25 artmaktadır (46).

Framingham kalp çalışması da dâhil birkaç çalışmada konjestif kalp yetersizliği gelişimi bakımından fazla kilo ve obezitenin önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür(47- 49). Konjestif kalp yetersizliği ileri obezitenin sık komplikasyonlarından biri ve ölümün en sık nedenidir. Obezitenin süresi konjestif kalp yetersizliği gelişiminin en güçlü öngördürücüsüdür. Fazla kilo ile birlikte hipertansiyon ve diyabet sıklığı artmakta ve konjestif kalp yetersizliği gelişimini kolaylaştırmaktadır(47). Obezite ile birlikte sol ventrikül kitlesinde anormal artış saptanmaktadır(49). Sistemik hipertansiyon ve altta yatan bir yapısal kalp hastalığı olmaksızın kardiyak yapılarda değişikliğe neden olmaktadır. Total kan hacmi ve kardiyak outputtaki artış sonucu ventriküler dilatasyon ve ekzantrik hipertrofi gelişir. Ekzantrik hipertrofi sonucu diyastolik disfonksiyon, aşırı duvar steresi sonucu sistolik disfonksiyon gelişir ki buna " Obezite Kardiyomyopatisi" denir (50, 51).

Metabolik Sendrom: Glukoz ve insülin metabolizma bozukluğu, obezite ve özellikle de abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi birkaç kardiyovaskuler risk faktörü birleşimi 1988'den beri bilinen Sendrom X kavramını oluşturmuştur (52- 54). Reaven'a göre insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi metabolik sendromu oluşturan kriterlerin altında yatan en önemli mekanizmadır ve Sendrom X'de

kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörüdür. Zaman içinde bu sendroma çeşitli isimler verilmiştir: "metabolik sendrom", "öldürücü dördlü", "plurimetabolik sendrom", "insülin rezistans sendromu", "dismetabolik sendrom" (55). 1998'de WHO çalışma grubu metabolik sendromun tanımlanması için bir takım kriterleri belirlemiştir. Burada oral glukoz tolerans testi (OGTT) esas alınmıştır. Bu tanımlamadaki obezite VKİ ya da bel çevresi / kalça çevresi oranını kapsamakta idi ve mikroalbuminüri de dört kriterde dâhil idi. OGTT'si normal olanlarda insülin rezistans ölçümü bir kriter olarak gerekliydi.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Uzman Paneli 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavi raporunu hazırlayıp, metabolik sendrom için yeni kriterler önerdi. Bu raporda metabolik sendrom tanısı için saptanan beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu belirtildi (4) (Tablo 2)

Tablo 2. NCEP 2001 kriterlerine göre metabolik sendrom

1. Açlık plazma glukozu > 110 mg/dl
2. Trigliserid seviyesinin >150 mg/dl
3. Düşük HDL kolesterol; < 40 mg/dl (erkek) , <50 mg/dl (kadın)
4. Hipertansiyon veya antihipertansif tedavi altında olmak
5. Abdominal obezite; bel çevresi > 102 cm (erkek), > 88 cm (kadın)

Metabolik sendrom tanısı: 3 veya daha fazla kriterin birlikte bulunması ile konur.

İnsülin rezistansı ve takiben gelişen hiperinsülinemi, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantının ana nedenidir (54, 55). Hiperinsülinemi endotel hücrelerine direkt etki ile aterosklerozun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Vasküler endotelin çoklu fonsiyonu (vasküler tonus regülasyonu, trombosit adezyonu, koagülasyon ve fibrinolitik) olan dinamik bir doku kabulü görmesi ile insülin rezistansı ile endotel disfonksiyonu arasındaki bağlantı daha da çok dikkati çekmiştir. Mikroalbuminüri de güçlü bir kardiyovasküler morbidite göstergesidir ve transkapiller albumin kaçağı ile ilişkili olup, endotelyal disfonksiyon sonucu gelişir (56).

Metabolik sendromda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışından diğer sorumlu bir mekanizma da dislipidemi'dir. Yani dislipidemi metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantı nedenlerinden biridir. Kronik inflamasyon

hem metabolik sendrom, hem de gelecekteki kardiyovaskuler olaylar ile ilişkilidir. Bu durum artmış yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hs-CRP) ile ifade edilir (57- 59). Metabolik sendrom ve CRP alakası yağ dokusundan sitokinlerin salınımı ile ilişkilidir. İnsülin rezistansı fazla miktarda CRP salınımına sebep olabilir, bu etki insülinin hepatik akut faz proteini sentezi üzerine olan etkisine bağlıdır. Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekte olup insülin rezistansı, dislipidemi ile inflamatuvar süreç metabolik sendrom ve kardiyovaskuler hastalık arasındaki ilişkidir sorumlu görülmektedir (57-59).

Metabolik sendromlu kişilerde abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet ve hipertansiyon sıklıkla bulunur ve labaratuvar testlerinde hipertrigliseridemi ve düşük HDL-K ile karakterize dislipidemi gözlenir. Metabolik sendromun çekirdeğini oluşturan diğer bulgular mikroalbuminüri ve hiperürisemidir(57). Bundan başka fibrinoliz ve koagulasyon anormallikleri de vardır, artmış plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ- I), fibrinojen ve von Willebrand faktör de metabolik sendrom komponentlerindedir (58). Son zamanlarda kronik inflamasyon bulguları ile metabolik sendrom arasında ilişki kurulmuştur (57, 58) (Tablo 3).

Tablo 3. Metabolik sendromda saptanan bulgular

<u>Ana bulgular</u>	<u>Diğer sık rastlanan bulgular</u>
Abdominal Obezite	Mikroalbuminüri
Dislipidemi	Hiperürisemi ve gut
- hipertrigliseridemi	Bozulmuş fibrinoliz ve artmış koagulobite
- düşük HDL	- yüksek PAİ-I
- küçük yoğun LDL partikülü	- yüksek fibrinojen
- postprandiyal lipemi	- artmış von Willebrand faktör seviyesi
Glukoz intoleransı	Kronik inflamasyon bulguları
- bozulmuş açlık glukozu	- yüksek CRP
- bozulmuş glukoz toleransı	Endotel disfonksiyonu
- tip 2 diabet	Karaciğer yağlanması
İnsülin rezistansı	Polikistik over sendromu
Hipertansiyon	Artmış sempatik aktivite

Metabolik sendromun patogenezinde bir takım faktörler sorumlu tutulmuştur. İnsülin rezistansı, genetik faktörler, yaşam tarzı, intra-uterin gelişme geriliği,

psikososyal stres bu faktörlerdendir. Ancak en önemli gözükten üç etyolojik potansiyeli kategoriye ayırırsak bunlar; obezite, vücut yağ dağılım bozukluğu, insülin rezistansı ve diğer bağımsız faktörler topluluğudur (hepatik, immnolojik ve vaskuler kaynaklı). Yaş, proinflamatuvar durum ve hormonal değişikliklerden de bahsedilmiştir. Sendrom X'in tanımlanmasından bu yana insülin rezistansı, bu sendromun özellikleri arasında ilinti kuran önemli bir faktör olarak hesaba katılmıştır (59).

Birçok araştırmacı insülin rezistansını obezitenin patogenezinde de sorumlu tutmaktadır. Obezite ve insülin rezistansı da metabolik sendrom patogenezinde rol alan en önemli komponentlerdendir. İnsülin rezistansı ve eşlik eden hiperinsülinemi diğer metabolik risk faktörlerinin direkt nedenidir. İnsülin rezistansında plazma lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma olup, plazma trigliseridleri artar ve bir yandan da HDL-K yıkımı artar, hepatik glukoneogenez artar, karaciğer ve kaslarda glukoz intoleransına yatkınlık ortaya çıkar. Yine insülin rezistansında artmış plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu gözlenir ve serbest yağ asitleri de karaciğerde trigliserid birikimini uyandır (54- 59).

Metabolik sendrom görülme sıklığının artmasının en önemli nedenleri obezite ve fiziksel inaktivitedir. Obezite; hipertansiyon, yüksek serum kolesterolü, HDL kolesterol azalması ve hipertrigliseridemi oluşumuna katkıda bulunur ve ayrıca kendisi de kardiyovaskuler için bir risk faktörüdür. Abdominal obezite özellikle metabolik risk faktörleri ile beraberdir. Yağ dokusundan salgılanan bazı ürünler açıkça bu risk faktörleri oluşumunu arttırlar. Bunlar nonesterifiye yağ asitleri (NEFA), sitokinler ve PAİ- 1'dir. Yüksek NEFA seviyesi karaciğer ve kasta lipid yüklenmesi ve insülin rezistansı oluşumunu arttırır. Yüksek CRP seviyeleri obeziteye eşlik eder, bu da yağ dokularından sitokin salınımı ile alakalıdır (60).

Adiponektin, yağ dokusundan salgılanan bir plazma proteindir. Plazmadan glukoz, trigliserid, serbest yağ asidlerinin temizlenmesini kolaylaştırır ayrıca karaciğerde de glukoz sentezini baskılar. Adiponektin düzeyleri obezitede azalır, çünkü regülasyonu da özellikle abdominal yağ dokusunda gerçekleşir ve abdominal obezitede regülasyonu bozulur. Ek olarak abdominal yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençlidir ve lipolitik enzimlere daha duyarlıdır. Abdominal obezitede portal sisteme daha çok yağ asidi geçer ve karaciğerde trigliserid sentezi artar (61).

ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (YKH), yağ miktarının karaciğer ağırlığının %5-10'dan fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin %5'ten fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır (62). Tüketilen alkol miktarının bu tanımlamanın dışında tutulacağı tartışmalı olmakla beraber erkeklerde günde 30 gr, kadınlarda ise 20 grama kadar olan miktarlar "non-alkolik" olarak kabul edilmektedir (63). Alkolik olmayan YKH, hepatit ile birlikte veya onsuz steatoz yapan diğer nedenlerden (ilaçlar, hepatotoksinler, GİS cerrahisi, viral ve otoimmün hastalıklar) ayrılmalıdır (64). Alkolik olmayan YKH ile birlikte olan durumlar tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Alkolik olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı ile birlikte olan durumlar

İLAÇLAR	NUTRİSYONEL	METABOLİK/GENETİK	DİĞER
Glukokortikoidler	Protein kalori malnutrisyonu	Lipodistrofi	HIV enf.
Sentetik östrojen	Açlık	Disbetalipoproteinemi	Fosfor
Amiodaron	TPN	Weber- Christian hastalığı	Organik çözücüler
Perheksilen	Hızlı kilo verme	Wolman hastalığı	Petrokimyasallar
Diltiazem/Nifedipin	Cerrahi işlemler	Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	Toksik mantarlar
Tamoksifen			
Tetrasiklin			
Metotreksat			
Valproik asit			
Antiviral ajanlar			

Histolojisiz karaciğer yağ infiltrasyonunun ultrasonografi ile gerçek prevalansını yansıtmayabileceği tartışılabilir. Ancak, ultrasonografi bulgularının histolojik bulgularla karşılaştırıldığı çalışmalarda; yağlı karaciğer tanısında ultrasonografi incelemesinin genel sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %80- 95 (ortalama %89) ve %90- 95 (ortalama %93) olduğu gösterilmiştir (65). Ultrasonografi basit, noninvazif ve takiplerde taramalarda hızlı bir metod çalışmasıdır. Ultrasonografide karaciğerde yağ birikimi diffüz olarak ekojenitede artışa (böbreklerle karşılaştırıldığında) ve ultrasonografik dalga yayılımında azalmaya yol açar. Ultrasonografik olarak karaciğer yağ infiltrasyonu için 3 evre tanımlanmıştır (65, 66):

Hafif (Grade 1): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış mevcut, diyafragma ve intrahepatik damar sınırları normal görünümündedir.

Orta (Grade 2): Hepatik ekojenitede orta derecede diffüz artma, diyafragma ve intrahepatik damarların görüntüsünde hafif derecede bozulma mevcut.

İleri (Grade 3): Ekojenitede göze çarpan bir artış mevcut. Karaciğerin sağ lob posterior segmentinin görülmesi zorlaşır. İntrahepatik damar yapılarının ve diyafragmanın sınırları belirsizleşir veya görülmez.

Karaciğer biyopsisi alkolik olmayan YKH'da en iyi tanısal yöntem ise de hastalığın etkili bir tedavi yöntemi olmaması nedeniyle rutin olarak önerilmez. Biyopside makroveziküler yağlanma ve mikso inflammatuar infiltrasyon görülür. İnflamasyon ağırlıklı olarak zone 3' de lokalizedir. Ayrıca değişik miktarlarda Mallory hyalin cisimleri, glukojenize nükleus ve fokal hepatosit dejenerasyonu da görülebilir). Karaciğerde yağ birikimi bilgisayarlı tomografide (BT) karaciğer dansitesinde azalmaya neden olur. Karaciğerde oluşan yağlanma hastaların çoğunda diffüz olursa da bazen fokal de olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme kitlelerin ayırımında önemli olmaktadır (67, 68).

Alkolik olmayan YKH oldukça yaygın görülen bir durumdur. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan genel taramalarda sıklık %15- 39 oranında bulunmuştur (67, 68). Postmortem çalışmalarda da sonuçlar (%20) benzerdir. Belirli gruplarda sıklığı oldukça artmıştır. VKİ 30 ve üzeri olanlarda %60- 95, tip 2 diyabetiklerde %28- 55, hiperlipidemisi olanlarda (özellikle hipertrigliseridemi) %20- 92 oranlarında görülür (69). Hastaların çoğunluğunda yorgunluk, kırgınlık ve sağ üst kadranda hassasiyet mevcuttur (70, 71). Bu hastalık için risk faktörleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

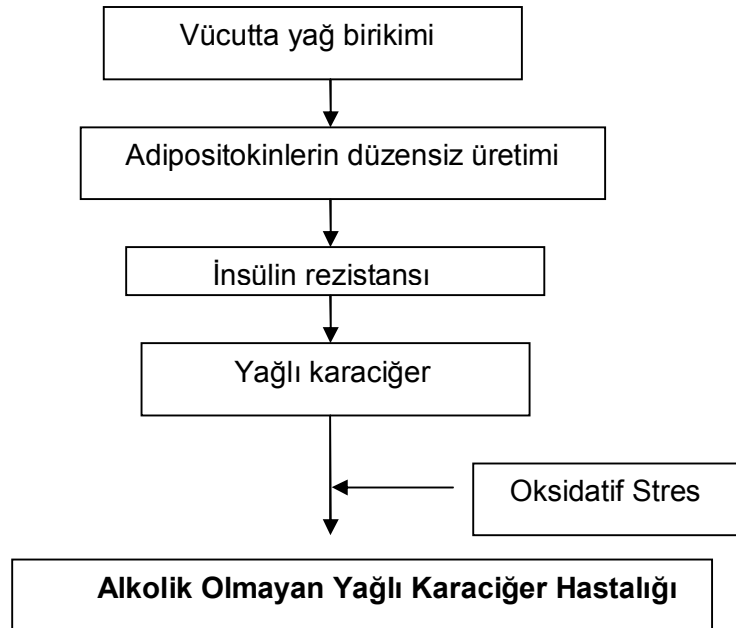
Tablo 5. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none">• Diyabet (özellikle tip 2), NIDDM aile öyküsü, glukoz entoleransı• Obezite• Santral obezite (bel/kalça oranı >0,85 kadınlar için , >0,9 erkekler için, bel çevresi >97 cm erkekler ve >85 cm kadınlar)• Hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyleri• 45 yaş üzeri• Hızlı kilo verme
--

Cinsiyet ayrımı ile ilgili çalışmalarda bulgular farklı olup, bazı çalışmalarda erkek, bazılarında ise kadın cinsiyette fazla olduğu bildirilmektedir (70). Hastaların çoğu tanı konduğunda karaciğer hastalığı ile ilgili semptom ve bulgu vermez. Bununla beraber alkolik olmayan YKH olan hastaların çoğunda sıklıkla saptanan tek laboratuvar bulgusu ALT, AST veya her ikisinde hafif veya orta dereceli artıştır. Hastaların bazısında enzimler normaldir. AST/ALT oranı genellikle 1'in altındadır. Hastaların

yarısına yakınında ALP ve/veya GGT bir miktar (2 kattan daha az) artmış olarak bulunur. Hastaların %50'sinde serum ferritin düzeyleri, %6-11'inde transferin saturasyonu artmış olarak bulunur (71).

Alkolik olmayan YKH'nın patogenezi hala tam olarak açık değildir. Bugün için temel patofizyolojik faktör olarak insülin direnci kabul edilmektedir (72). Esasen hepatik steatozun insülin direnci sendromunun bir parçası olması gerektiği de ileri sürülmüştür. İnsülinin antilipolitik etkisine direnç vardır ve yağ asitlerinin visseral yağ dokusundan mobilizasyonu ve karaciğer hücrelerine gelişi artar (73, 74). İnsülin direncine bağlı olarak hepatositlerde glikoliz ile yağ asidi oluşumu artar, mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu inhibe olur, yağ asidi yıkımı azalır ve sonuçta karaciğer hücrelerinde yağ birikimi olur. Normalde karaciğerdeki lipidlerin %15'ini oluşturan trigliseridler yağlanma ile beraber %50'ye çıkar. Kolesterol, kolesterol esterleri ve fosfolipidlerdeki artış daha geri plandadır. Alkolik olmayan YKH gelişiminde adipositlerden salgılanan adipositokinlerin rolü olduğuna dair bilgiler artmaktadır (74). Adiponektinler insülin rezistansını azaltıp, aterosklerotik inflamasyon ve progresyonu geriletirler. Obez bireylerde adiponektin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Adiponektinin alkolik olmayan YKH gelişimindeki rolü, yağ birikimini, nekroinflamasyonu ve karaciğer fibrozisini azaltmasından kaynaklanmaktadır. Tümör nekro faktör (TNF) - alfa insülin rezistansını artırır. Leptinlerde yağ birikimini artırıp, karaciğer fibrozisine yol açar (6, 75). Hastalığın genel fizyopatolojisi şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2: Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığının Patogenezi

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Kasım 2005 ve Temmuz 2006 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Çalışmaya, güncel kılavuzlar esas alınarak koroner anjiyografi endikasyonu konulan (sıklıkla göğüs ağrısı ve/veya pozitif efor testi ya da anormal nükleer görüntülemesi olanlar) ve koroner anjiyografisi yapılan hastalar (20 ile 80 yaş arası) arasından, çalışmaya katılmayı kabul edenler ardışık olarak alındı. Koroner anjiyografisi olmayan hastalar, eskiden beri alkol kullananlar, gebelik, konjestif kalp yetersizliği, ağır pulmoner hastalık, kor pulmonale, kronik renal yetersizlik, malign hastalık, aktif enfeksiyonu olanlar, karaciğer ve sistemik hastalığı olanlar ile steroid, sentetik östrojen ve amiodaron gibi karaciğer yağlanmasına neden olabilecek ilaç kullanan hastalar bu çalışmaya alınmadı. Ayrıca, çalışmaya alınıp da karaciğer ultrasonografisi yapılmayan ya da ultrasonografik görüntüsü yetersiz olan hastalar ile HAS testi pozitif olan ve belirlenen biyokimyasal testlerinde eksiklik olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalar yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

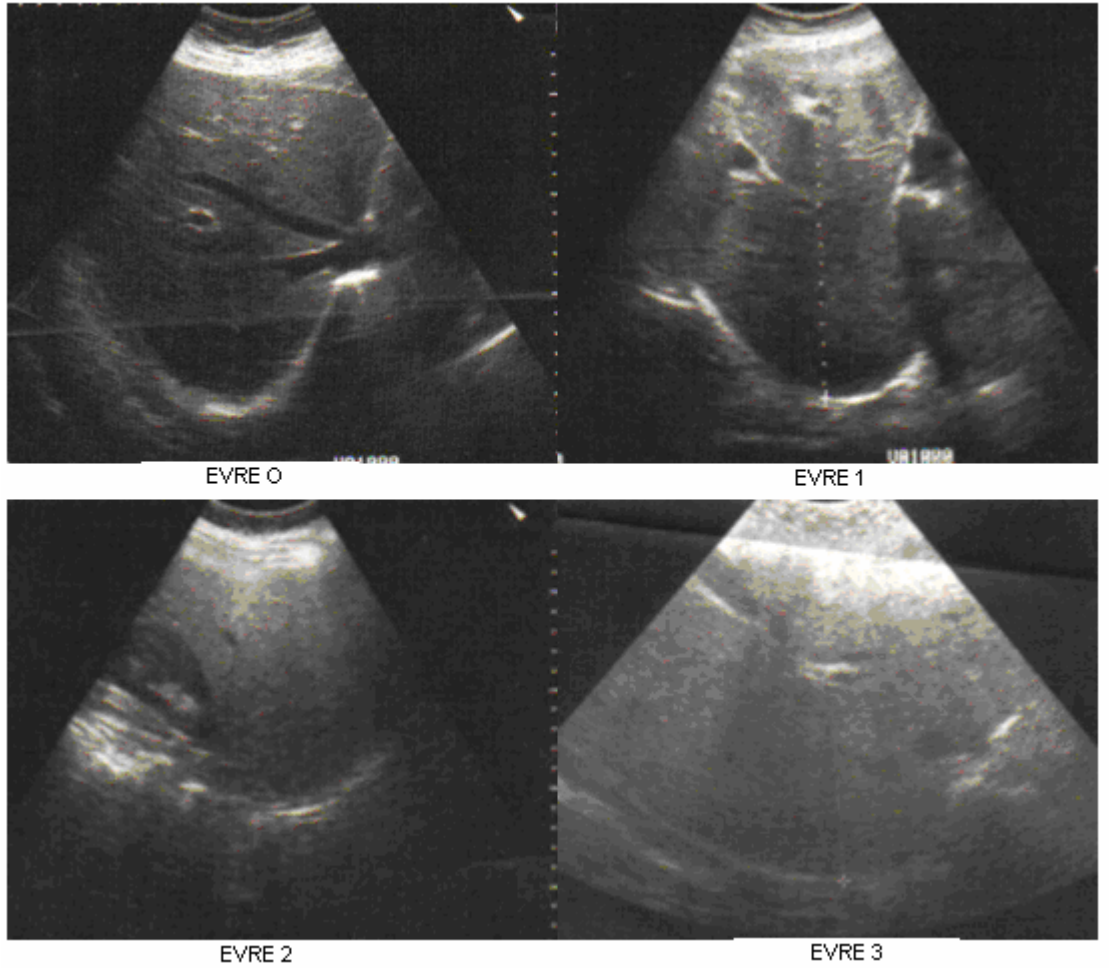
Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara “Philips Integris 5000” cihazında Judkins tekniği ile selektif sol ve sağ koroner anjiyografi yapıldı. Koroner arterleri sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılardırma kullanılarak görüntülendi. Koroner anjiyografiler bu çalışmadan haberi olmayan tecrübeli en az 2 kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi ve rapor edildi. Koroner anjiyografide, epikardiyal koroner arterlerde veya bunların önemli dallarında %50 ve daha üzeri darlık tespit edilmesi durumu koroner arter hastalığı (KAH) olarak kabul edildi (76). Belirlenen koroner lezyonlarına göre hastalar; 1 damar hastalığı (1 DH), 2 damar hastalığı (2 DH) ve 3 damar hastalığı (3 DH) olarak gruplandırıldı. Ana koronerde %50 ve üzeri darlık saptanması 2 DH olarak kabul edildi. Koroner arterlerdeki aterosklerozun yaygınlığı ve şiddetinin derecelendirilmesinde “Modifiye Gensini skorlaması” kullanıldı (76, 77). Bu skorlamaya göre; koroner arteriyel sistem 8 ayrı segmente ayrılarak; herbir koroner segmentteki en ileri derecedeki lümen darlığına 1’ den 4 kadar puan verildi (%1- 49 arası, 1 puan; %50- 74 arası, 2 puan; %75- 99 arası 3 puan; %100 tıkalı ise 4 puan). Her bir puan damar segmentlerine göre ayrı ayrı katsayılarla çarpıldı: sol ana koroner damar, 5 ile, LAD proksimali, 2.5 ile; LAD ortası 1.5 ile; LAD distali, 1.5 ile; LAD Diagonali, 1 ile; sirkumflex arter proksimali, 2.5 ile; obtüs marginalis ve posterolateral dal, 1 ile; sağ koroner proksimali, 1.5 ile; posterodesending arter, 1 ile ve diğerleri ise 0.5 katsayıları ile çarpıldı. Elde edilen bu puanlar toplanarak, her bir hasta için toplam Gensini puanları hesaplandı.

Bütün hastalardan hastaneye kabullerinden ilk 24 saat içinde rutin biyokimyasal testler [glukoz, kreatinin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K ve gamma glutamil transferaz (GGT)], tam kan sayımı (hemogram) ve HAS testi için kan alınma şartları ve protokollerine uygun olarak kan örnekleri alındı. Bu kan testleri, hastanemiz merkezi laboratuvarında her test için rutin kullanılan ticari kitler ile çalışıldı [AST için Diasis 438/00-1 nolu kiti (enzimatik yöntem), ALT için Diasis 438YA / 00-3 nolu kiti (enzimatik yöntem); GGT için OLİMPUS kiti; glukoz için Diasis 228A /01-1 nolu kit ve kreatinin için Diasis 012/00-1 nolu kit; Total kolesterol için Boehringer Mannheim Ch- B 69448601 nolu kiti, trigliserid için Diasis 101A/98 nolu kiti, HDL–K için Diasis 8147-1 nolu kiti, LDL-K için Diasis H1018C nolu ticari kitleri; CK, CK- MB ve Troponin I BİOMEDİCS marka cihazda VİDAS kiti kullanılarak direkt olarak tayin edildi].

Obezite, vücut kitle indeksinin 30 kg/m² ve üzerinde olması olarak kabul edildi. (38). Metabolik sendrom tanısı NCEP/ ATP 3 kılavuzunda belirtilen 5 ayrı kriterden 3 tanesinin birlikte olması durumunda kondu (4). Bu kriterler; abdominal obezite (kadında bel çevresinin 88 cm, erkekte ise 102 cm üzerinde olması), TG seviyesinin 150 mg/dl üzerinde olması, AKŞ'nin 110 mg/dl üzerinde olması, HDL seviyesinin erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl altında olması ve kan basıncının 140/ 90 mmHg üzerinde olması veya tedavi altında olan hipertansiyon hastaları idi. DM tanısı, daha önceden tanı almış veya Amerikan diyabet cemiyeti kriterlerine göre açlık kan şekerinin, 126 mg/dl üzerinde olmasına göre konuldu (4). Dislipidemi tanısı NCEP/ATP 3 kılavuzuna göre (4); hipertansiyon tanısı ise JNC VII kılavuzuna göre yapıldı (80). Hastaların antropometrik ölçümleri (VKİ, bel çevresi) kılavuzların belirlediği kurallar ile yapıldı (38). Serum ALT ve AST seviyelerinin 40 U/L ve üzerinde olması bu testler için yüksek değerler olarak kabul edildi. Akut miyokard infarktüsü (AMİ) tanısı WHO kriterlerine göre kondu. Göğüs ağrısı veya elektrokardiografik iskemik değişikliklere kardiyak belirteçlerin yükselmesinin eşlik etmesi (Tn- I için 0.1 mikrogram/L üzerinde olması veya total kreatinin kinaz seviyesinin üst sınırın 3 katından fazla artması) ile AMİ olarak tanımlandı (92). CK-MB için ise 25 U/L olarak alındı.

Çalışmaya alınan hastalarda alkolik olmayan YKH belirlenmesi için, hasta taburcu olmadan önce ve 12 saatlik bir açlık sonunda, hasta hakkında bilgisi olmayan bir radyolog tarafından abdominal ultrasonografi (TOSHIBA-SSA-250A ultrasonografisi PVF- 375 MT 3.75 MHz probu) yapıldı. Karaciğer parankim ekojenitesini tayin etmede, sağ böbrek korteksinin ekojenitesi temel alındı. Böbrek korteksi ile karaciğer parankim ekojenitesi aynı olanlar normal olarak (Evre 0) değerlendirildi. Ultrasonografik olarak

karaciğer yağ infiltrasyonu için 3 evre tanımlanmıştır. Buna göre, hepatic ekojenitede minimal diffüz artış mevcut, diafragma ve intrahepatik damar sınırları normal görünümde ise hafif yağlanma (evre 1); hepatic ekojenitede orta derecede diffüz artma, diafragma ve intrahepatik damarların görüntüsünde önemsiz derecede bozulma mevcut ise orta derecede yağlanma (evre 2); hepatic ekojenitede belirgin bir artış mevcut ve karaciğerin sağ lob posterior segmentinin görülmesi zorlaşmış, İntrahepatik damar yapılarının ve diafragmanın sınırları belirsizleşir veya görülmez ise ileri derecede karaciğer yağlanması (evre 3) olarak kabul edildi (66) (Şekil 1).



Şekil 1. Ultrasonografik karaciğer yağlanması dereceleri (çalışma grubundaki 4 farklı hastadan alınmıştır)

Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik özellikleri ile hastaneye kabullerinde kullanmakta oldukları ilaçlar [anti-lipid ilaçlar (statin, fibrat) ve diğer ilaçlar (nitrat, beta bloker, Ca kanal blokeri, ACE-İ, AT- 2 blokeri, antiagregan ve anti-diyabetik ilaçlar gibi) olarak belirlendi. Hastaların anjiyografik olarak KAH'nın varlığı, yaygınlığı ve Gensini skorları tayin edildikten sonra, KAH olanlar ve olmayanlar (KAH var ve yok)

olarak başlıca 2 ana gruba ayrıldı. Tüm hastalar obezite, metabolik sendrom ve ultrasonografik karaciğer yağlanmasının olup olmasına ve karaciğer yağlanmasının derecesine göre de sınıflandırıldı. Buna göre, karaciğer yağlanması esas alınarak tüm hastalar; Grup 1 (yağlanma yok), Grup 2 (yağlanma hafif) ve Grup 3 (yağlanma orta ve ileri derecede) olarak alt gruplara ayrıldı. Karaciğer yağlanmasının ultrasonografik olarak değerlendirilmesinde kullanılan subjektif kriterlerden dolayı, olabilecek hataları en aza indirmek amacıyla alkolik olmayan YKH'nı "yağlanma yok-hafif" ve "yağlanma orta-ileri" olmak üzere 2 farklı grup altında ayrıca sınıflandırıldı. İlave olarak, bu çalışmanın ultrasonografik değerlendirilmesinin "intraobserver" değişkenliğini belirlemek için tüm hastaların %20'ne (71 hasta) tekrar karaciğer ultrasonografisi yapıldı. Oluşturulan tüm farklı gruplar birbirleri ile klinik ve demografik özellikler, kan testleri ve anjiyografik bulgular açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme :

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 11.5 paket bilgisayar programı ile yapıldı. Kantitatif değişkenler aritmetik ortalama±standart sapma, kalitatif değişkenler ise sıklık ve yüzde (%) olarak verildi. Parametrik farklı iki grubun karşılaştırılması Student's t testi ile yapıldı. Parametrik ikiden fazla farklı grupların karşılaştırılmasında ise Varyans analizi (ANOVA) kullanıldı; post hoc analiz Tukey-HSD testi ile yapıldı. Kalitatif değişkenlerin karşılaştırılmasında 'ki-kare' ya da Fisher's exact testi (iki yönlü) kullanıldı. Korelasyonlar Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. Ods oranlarını (OR) tahmin etmek için tek değişkenli (Univariate) ve çok değişkenli (Multivariate) logistik regresyon testleri kullanıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın başlangıcında koroner anjiyografi yapılan ve alınma kriterlerine uygun toplam 414 hasta bu çalışmaya katıldı. Bunlardan 59'u yetersiz ultrasonografik görüntü, HAS testi pozitifliği ve bazı biyokimyasal testlerindeki eksiklikler ya da veri kayıplarından dolayı çalışma dışı bırakıldı. Böylece, çalışma grubunu geri kalan 253'ü erkek (% 71,3), 102'i kadın (%28,7) toplam 355 hasta (yaş ortalaması: 57.5±11.4 yıl) oluşturdu. Hastaların başlangıçtaki hastaneye yatış tanıları incelendiğinde; 265'i (%74.6) akut koroner sendrom (AKS), 50'i (%14.1) stabil angina, 90'ı (%25.4) ise atipik angina ya da atipik göğüs ağrısı idi (bunların çoğunluğunda pozitif efor testi ve/veya anormal nükleer görüntülemesi mevcut idi). AKS'lu hastaların 132'i (%49.8) unstable angina pectoris (UAP), 78'i (%29.4) Q dalgasız miyokard infarktüsü (MI), 55'i (%20.8) ST elevasyonlu AMI idi. AKS tanısı ile yatırılan hastaların 15'nde (%5.7) KAH saptanmadı (Bu hastaların koroner arterlerinde, ya darlık oluşturmayan (<%50) aterom plakları ya da sadece önemsiz yan dal lezyonları mevcut idi). KAH tanısı alan hastaların toplam 155'ne (%62.0) perkutan koroner girişim (PKG) yapıldı. PKG yapılanların 44'ü (%17.6) eski (hastaneye yatmadan önce), 39'u (%15.6) primer PKG idi (ST elevasyonlu AMI'lü hastaların % 70.9'udur). KAH olanların 21'i (%8.4) ise daha önceden koroner bypass cerrahisi (CABG) geçirmişti. Çalışmaya alınan hastaların 169'u (%47,6) obez, 109'u (%30.7) metabolik sendromlu idi.

KAH varlığına göre klinik ve demografik özellikler Tablo 6'da gösterilmiştir. Buna göre KAH olan grupta ortalama yaş, erkek cinsiyet, DM, dislipidemi ve sigara kullanımı anlamlı olarak daha fazlaydı. Buna karşılık, 2 grup arasında hipertansiyon, obezite ve metabolik sendrom oranlarına göre fark yoktu. Karaciğer yağlanması oranı ise KAH olan grupta KAH olmayan gruba göre anlamlı olarak fazlaydı. KAH grubunda serum AST ve GGT seviyeleri yüksek iken, serum ALT'ye göre anlamlı fark yoktu. KAH olan grupta anti-lipidemik ilaçlar (statin, fibrat) ve diğer ilaçlar (nitrat, beta bloker, anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACE-İ), anjiyotensin reseptör (AT-2) blokeri, antiagregan, anti diyabetik ilaçlar gibi) anlamlı olarak daha yüksekti. KAH'nın yaygınlığına göre oluşturulan gruplamaya göre de yaş, cinsiyet, dislipidemi, sigara ve karaciğer yağlanmasına göre gruplar arasında anlamlı fark vardı (Tablo 7). DM, hipertansiyon, metabolik sendrom ve VKİ'ne göre gruplar arasında anlamlı fark yoktu. 3 DH ve 2 DH olan hastaların yaş ortalamaları anlamlı olarak daha fazlaydı. 3 DH erkek cinsiyette daha sık görüldü. 2 DH ve 3 DH'nda dislipidemi, DM sıklığı daha fazlaydı. Serum AST ve ALT seviyelerine göre gruplar arasında anlamlı fark yok iken serum GGT seviyesi KAH olan grupta (1DH, 2 DH ve 3 DH) anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 7).

Tablo 6: Çalışma grubunda hastaların genel özellikleri ve anjiyografik bulguları

		Koroner Arter Hastalığı		P
		Var (n=250)	Yok (n=105)	
Yaş, yıl (ortalama)		58.70±10.99	54.83±12.06	0,004
Cinsiyet	Erkek, n (%)	196 (%78.4)	57(% 54.3)	0,0001
	Kadın, n (%)	54 (% 21.6)	48 (% 45.7)	0,0001
Diabetes Mellitus, n (%)		42 (% 16.8)	9 (%8.6)	0,044
Dislipidemi, n (%)		200 (% 80.0)	50 (% 47.6)	0,0001
Hipertansiyon, n (%)		56 (% 22.4)	18 (% 17.1)	0,26
Sigara kullanımı, n (%)		168 (% 67.2)	41 (% 39.0)	0,0001
Eski miyokard infarktüsü, n (%)		97 (%38.8)	0 (%0)	0.0001
Önceden PKG geçirenler, n (%)		44 (%17.6)	0 (%0)	0.0001
Önceden CABG geçirenler, n (%)		21 (%8.4)	0 (%0)	0.002
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)		29.09±4.57	28.74±4.62	0,51
Obesite, n (%)		122 (%48.8)	47 (% 44,8)	0,48
Metabolik Sendrom, n (%)		77 (% 30,8)	32 (% 30,5)	0,95
Karaciğer yağlanması, n (%)		93 (%37.2)	22 (%21.0)	0.003
AST (IU/L)		44.02±74.15	28.24±22.78	0,033
ALT (IU/L)		28.70±16.97	25.20±12.94	0,059
GGT (IU/L)		36.50±27.20	27.22±11.53	0,001
CK- MB (IU/L)		74,7±104,1	26,8±34,4	0,0001
Tn I (µg/ L), n (%)		113 (%45.2)	7 (%6.7)	0,0001
Gensini skoru (ortalama)		68.72± 44.48	1.26± 2.90	0.0001
Antilipidemik (statin, fibrat), n (%)		117 (%46.8)	21 (%20)	0.0001
*Diğer ilaçlar, n (%)		156 (%62.4)	38 (%36.2)	0.0001

PKG: perkutan koroner girişim, CABG: koroner bypass cerrahisi, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma glutamil transferaz. *Diğer ilaçlar, metin içinde verilmiştir.

Tablo 7. Koroner arter hastalığının yaygınlığına göre klinik, biyokimyasal, ultrasonografik ve anjiografik bulgular

	Koroner Arter Hastalığı				p
	Yok	1 Damar Hastalığı	2 Damar Hastalığı	3 Damar Hastalığı	
Yaş, yıl (ortalama)	54.52±11.92	56.75±11.17	59.66±10.52	62.38±10.60	0.0001
Erkek cins, n (%)	56(%54.4)	94(%78.3)	62(%74.7)	41(%83.7)	0.0001
DM, n (%)	9(%9.7)	17(%14.2)	19(%22.9)	6(%12.2)	0.052
Dislipidemi, n (%)	48(%46.6)	92(%76.7)	64(%77.1)	46(%93.9)	0.0001
HT, n (%)	18(%17.5)	23(%19.2)	22(%26.5)	11(%22.4)	0.457
Sigara, n (%)	40(%38.8)	80(%66.7)	51(%61.4)	38(%77.6)	0.0001
VKİ (kg/m ²)	28.78±4.61	29.25±4.70	29.16±4.66	28.45±4.14	0.702
MS, n (%)	31(%30.1)	31(%25.8)	35(%42.2)	12(%24.5)	0.06
AST (IU/L)	27.91±22.61	45.76±92.53	42.83±52.18	41.85±51.52	0.184
ALT (IU/L)	25.22±13.06	30.24±19.95	28.30±13.97	25.42±12.58	0.084
GGT (IU/L)	27.27±11.50	37.34±34.45	36.40±20.93	34.14±13.00	0.010
Gensini skoru	1.23±2.91	41.56±27.68	76.64±37.05	119.13±40.6	0.0001
Orta-ileri derece YKH, n (%)	22(%21.4)	40(%33.3)	32(%38.6)	21(%42.9)	0.022

DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, VKİ: vücut kitle indeksi, MS: metabolik sendrom, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma glutamil transferaz, KAH: koroner arter hastalığı, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma glutamil transferaz, YKH: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

Obez olan ve olmayan hastalar arasında ise yaş, dislipidemi, Gensini skorlaması, serum ALT ve GGT seviye göre anlamlı fark bulunmazken cinsiyet, DM, hipertansiyon, sigara kullanımı, metabolik sendrom ve YKH (orta-ileri) sıklığı obezlerde daha fazlaydı (Tablo 8).

Tüm hastaların karaciğer yağlanma derecelerine bakıldığında 140'nda (%39.4) yağlanma yok, 100'ünde (%28.2) hafif derece, 69'unda (%19.4) orta derece ve 46'nda (%13) ileri derece yağlanma saptandı. Karaciğer yağlanma derecesine göre oluşturulmuş grup 1, 2 ve 3 arasında; yaşa (Grup 1 ve 2 arasında, p=0.020), cinsiyete,

DM ve dislipidemiye göre anlamlı fark bulundu (Tablo 9). VKİ grup 2 ve 3'te grup 1'e göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.0001$). Obezite ve metabolik sendrom oranları grup 3'te grup 1 ve 2'ye göre; grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Hipertansiyon ve sigara açısından bu 3 grup arasında anlamlı fark yoktu. Grup 3'te KAH sıklığı grup 2 ve 1 'e göre anlamlı olarak daha fazlaydı (Tablo 9) (Grafik 1).

Tablo 8. Obez olan ve olmayan hastalarda klinik, biyokimyasal, ultrasonografik ve anjiyografik bulgular

		Obezite		p değeri
		Var (n=169)	Yok (n=186)	
Yaş, yıl (ortalama)		56.89±10.82	58.16±11.98	0.354
Cinsiyet	Erkek, n (%)	107 (%63.3)	146 (%78.5)	0.002
	Kadın, n (%)	62 (%36.7)	40 (%21.5)	0.002
Diabetes Mellitus, n (%)		34 (%20.1)	17 (%9.1)	0.003
Dislipidemi, n (%)		120 (%71)	130 (%69.9)	0.81
Hipertansiyon, n (%)		46 (%27.2)	28 (%15.1)	0.005
Sigara kullanımı, n (%)		86 (%50.9)	123 (%66.1)	0.004
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)		32.84±2.90	25.48±2.58	0.0001
Metabolik Sendrom, n (%)		76 (%45.0)	33 (%17.7)	0.0001
AST (IU/L)		32.13±35.06	45.93±81.15	0.042
ALT (IU/L)		28.81±15.68	27.54±16.24	0.87
GGT (IU/L)		34.77±29.20	32.84±18.26	0.45
Koroner Arter Hastalığı, n(%)		122(%72.2)	128(%68.8)	0.487
Gensini skoru (ortalama)		51.27±51.17	46.49±45.81	0.35
Orta-ileri derecede YKH, n (%)		92 (%54.4)	*23 (%12.4)	0.0001

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma glutamil transferaz
YKH: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

Tablo 9: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında yağlanmasının derecesine göre hastaların klinik, biyokimyasal ve anjiyografik bulgular

		Ultrasonografik Karaciğer Yağlanması			p değeri
		Yok (Grup 1) n=140	Hafif (Grup 2) n=100	Orta-ileri (Grup 3) n=115	
Yaş, yıl (ortalama)		59.45±12.55	57.19±10.25	55.59±10.71	0.025
Cinsiyet	Erkek, n (%)	93(%66.4)	64(%64)	96(%83.5)	0.002
	Kadın, n(%)	47(%33.6)	36(%36)	19(%16.5)	0.002
Diabetes Mellitus, n (%)		14(%10.0)	13(%13.0)	24(%20.9)	0.043
Dislipidemi, n (%)		98(%70)	58(%58)	94(%81.7)	0.001
Hipertansiyon, n (%)		27(%19.3)	20(%20)	27(%23.5)	0.69
Sigara kullanımı, n (%)		80(%57.1)	56(%56)	73(%63.5)	0.46
VKİ (kg/m ²)		26.50±4.54	29.35±4.03	31.70±3.28	0.0001
Obezite, n (%)		31(%22.1)	46(%46)	92(%80)	0.0001
Metabolik Sendrom, n (%)		25(%17.9)	34(%34)	50(%43.5)	0.0001
AST (IU/L)		48.65±90.94	31.96±35.81	34.47±35.62	0.082
ALT (IU/L)		26.86±17.73	25.09±14.28	30.88±14.58	0.021
ALT≥40 U/L, n (%)		15(%10.7)	9(%9)	25(%21.7)	0.010
GGT (IU/L)		34.47±28.96	30.05±13.34	36.12±24.59	0.165
CK- MB (IU/L)		74,7±100,5	55,3±99,4	47,8±69,9	0,053
Tn I (µg/ L), n (%)		52 (%37.1)	25 (%25)	43 (%37.4)	0,090
KAH olanlar, n (%)		97(%69.3)	60(%60)	93(%80.9)	0.003
Gensini skoru (ortalama)		44.77±42.79	41.24±50.26	60.19±51.52	0.007
Antilipidemik ilaçlar, n (%)		53(%37.9)	33(%33)	52(%45.2)	0.177
*Diğer ilaçlar, (%)		67(%47.9)	56(%56)	71(61.7)	0.082

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma glutamil transferaz, KAH: koroner arter hastalığı . *Diğer ilaçlar, metin içinde verilmiştir.

Ortalama Gensini skoru, Grup 3'te Grup 2 ve 1'e [(Grup 3 ve 1 arası, p= 0.029); Grup 3 ve 2 arası, p=0.011]] göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Tablo 9) (Grafik 2). Serum AST ve GGT seviyelerine göre grup 1, 2 ve 3 arasında anlamlı fark bulunmazken serum ALT düzeyi anlamlı olarak grup 3'te (Grup 2 ve 3 arası, p=0.021) yüksekti. Grup 3'te Serum ALT \geq 40U/L sıklığı grup 1 ve 2'ye göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Grup 1, 2 ve 3 arasında ilaç kullanımı (statin ve diğer ilaçlar) bakımından fark bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 10: Koroner Arter Hastalığı için Univariate Ods Oranları

	Odds oranı	%95 CI (Güven Aralığı)		p
		Alt	Üst	
Yaş	1.030	1.010	1.052	0.004
Cinsiyet	3.057	1.87	4.97	0.0001
Dislipidemi	4.40	2.68	7.1	0.0001
DM	2.15	1.008	4.60	0.048
Sigara	3.19	1.99	5.13	0.0001
Hipertansiyon	1,39	0,77	2,5	0,26
AST	1.009	1.000	1.018	0.042
ALT	1.016	0.99	1.03	0.062
GGT	1.041	1.02	1.06	0.0001
VKİ	1.01	0.96	1.069	0.51
Obezite	1.17	0.74	1.85	0.48
MS	1.01	0.61	1.66	0.95
YKH	2.23	1.30	3.81	0.003
Obezite+YKH	2.1	1.13	3.91	0.018

DM: diyabetes mellitus, VKİ: vücut kitle indeksi, MS: metabolik sendrom, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma glutamil transferaz,, VKİ: vücut kitle indeksi, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma glutamil transferaz, YKH : Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (orta-ileri derece)

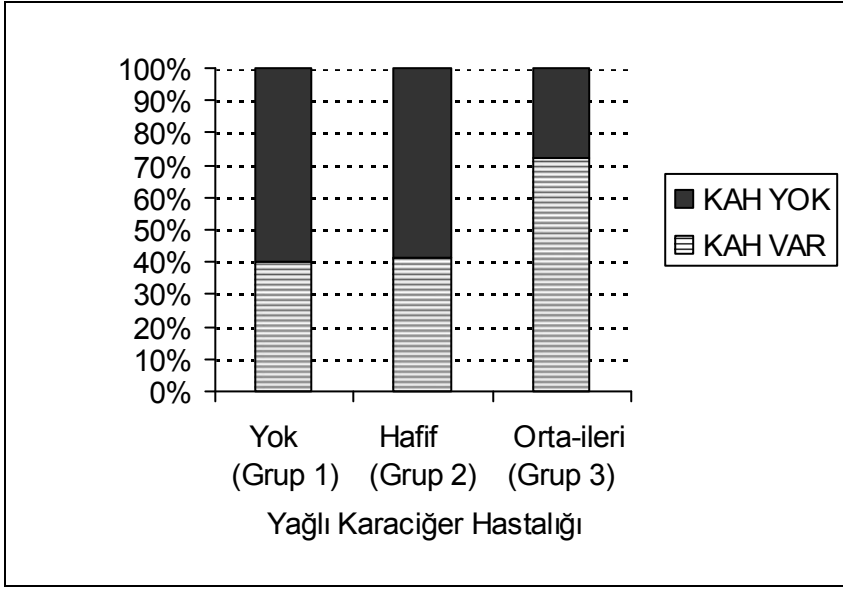
Ayrıca, bu çalışmanın ultrasonografik değerlendirilmesinin “intraobserver” değişkenliğini belirlemek için 71 hastaya (%20) tekrar karaciğer ultrasonografi yapıldı. İki değerlendirme arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulundu ($r=0.95$, $p<0.0001$).

Tablo 11: Koroner Arter Hastalığı için multivariate odds oranları

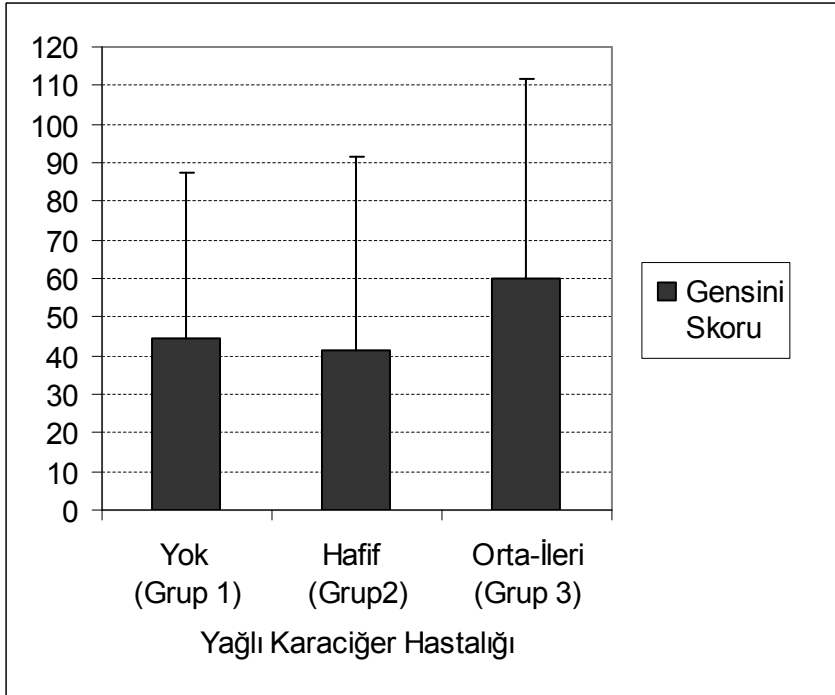
	Odds oranı	%95 CI (Güven Aralığı)		p
		Alt	Üst	
Yaş	1.04	1.018	1.064	0.0001
VKİ	1.01	0.92	1.11	0.69
Obez	1.20	0.92	1.11	0.66
MS	1.18	0.66	2.11	0.57
YKH	2.58	1.36	4.88	0.003
AST	1.009	1.000	1.018	0.041
ALT	0.99	0.97	1.014	0.50
GGT	1.04	1.01	1.06	0.0001

VKİ: vücut kitle indeksi, MS: metabolik sendrom, YKH : Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (orta-ileri derece), AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma glutamil transferaz., VKİ: vücut kitle indeksi, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gamma glutamil transferaz

KAH varlığı üzerine etki eden faktörleri belirlemek ve odds oranların bulmak için tek değişkenli (univariate) ve çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizi yapıldı. Tekli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 10’da verilmiştir. Klasik koroner risk faktörlerinin (cinsiyet, DM, dislipidemi, hipertansiyon, sigara) dâhil edilmediği, ancak yaş, VKİ, obezite, metabolik sendrom, AST, ALT, GGT ve alkolik olmayan YKH’nın dâhil edilerek oluşturulan çok değişkenli modelde (Tablo 11); VKİ, obezite, ALT ve metabolik sendromun KAH varlığı üzerine etkisi anlamlı bulunmaz iken; yaş, AST, GGT ve alkolik olmayan YKH’ nın ise bağımsız olarak etkilediği bulunmuştur.



Grafik 1: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki ($\chi^2=11.3$, $p=0.003$)



Grafik 2: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında yağlanmanın şiddeti ile Gensini skoru arasındaki ilişki (Grup 3 ve 1 arası, $p=0.029$; Grup 3 ve 2 arası, $p=0.011$)

TARTIŞMA

Alkolik olmayan YKH abdominal obezite, Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci ile ilişkili klinik ve patolojik bir durumdur. Bundan dolayı alkolik olmayan YKH'na metabolik sendromun hepatik tezahürü de denmektedir (84, 85). Alkolik olmayan YKH'ı olan kişilerin %90'dan fazlasında metabolik sendromun en az bir komponenti, 1/3'de ise metabolik sendrom bulunmaktadır (91). Diğer taraftan obezitenin hem metabolik sendromun bir komponenti olarak, hem de kardiyovasküler hastalık ile birlikte morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (38). Obezite ve metabolik sendromun risk faktörleri ile alkolik olmayan YKH'nın risk faktörlerinin benzer olması, alkolik olmayan YKH'nda kardiyovasküler hastalık riskinin artabileceğini düşündürmektedir. Literatürde; alkolik olmayan YKH ile koroner risk faktörleri, endotel disfonksiyonu ve artmış karotis intima medya kalınlığı (IMK) gibi subklinik ateroskleroz belirteçleri arasında güçlü ilişkiler olduğu gösterilmiştir (82, 83). Bununla beraber, alkolik olmayan YKH ile anjiyografik olarak teyit edilmiş KAH arasında bağımsız bir ilişki olup olmadığı şu ana kadar gösterilmemişti.

Bu çalışmada KAH tanısı, koroner aterosklerozun yaygınlığı ve şiddeti (Gensini skorlaması) yaygın olarak kullanılan ve kabul gören metodlar ile yapıldı (76, 77). Diğer taraftan alkolik olmayan YKH tanısını, karaciğer biyopsisi kesin tanısal bir yöntem olmasına rağmen biz, bu çalışmada noninvazif ve hızlı bir metod olan batın ultrasonografisini kullanarak koyduk. Ultrasonografinin orta ve şiddetli karaciğer yağlanması için tayin edilmesinde iyi bir sensitivite (%89) ve spesifiteye (%93) sahip olduğu bildirilmiştir (67). Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile yapılan genel taramalarda karaciğer yağlanması sıklığı %15- 39 oranında bulunmuştur (68, 69). Postmortem çalışmalarda da sonuçlar (%20) benzer bulunmuştur. Bizim çalışma grubunda (ardışık koroner anjiyografi yapılan hastalar) ise alkolik olmayan YKH oranı %32.4 idi. Literatürde, alkolik olmayan YKH sıklığının belirli gruplarda (VKİ 30 ve üzerinde %60- 95, tip 2 DM'da %28- 55, hiperlipidemisi olanlarda %20- 92) oldukça arttığı bildirilmiştir (91). Bildirilen bu oranlar ile bizim bulduğumuz oran arasında çok iyi benzerliğe rağmen; çalışma grubumuzda KAH olanlar ile olmayanlar arasında obezite ve metabolik sendromun her ikisinin de görülme sıklıkları, beklenenin aksine, anlamlı değildi. Buna karşılık, alkolik olmayan YKH sıklığının KAH grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunması (KAH olanlarda %37.2'e çıkmakta; KAH olmayanlarda ise %21'e düşmekte) çok önemli bir nokta idi. Bu durumu nasıl açıklayabiliriz? Bizim çalışma grubu hastanemizde çeşitli nedenlerden (dış merkezlerden KAH şüphesiyle koroner anjiyografi yapılmak üzere hastanemize gönderilen hastalar dâhil) dolayı koroner

anjiyografi yapılan hastalardan oluşmaktadır. Bunlar arasında KAH için yüksek risk olarak kabul edilen obez hastaların fazla olması (çalışma grubunun %47.6'sı) ve obezlerin ise yaklaşık yarısında (%54.4) karaciğer yağlanması bulunması, alkolik olmayan YKH'nın KAH varlığı üzerine etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Yaş, cinsiyet, DM, dislipidemi ve sigara kullanımı gibi klasik risk faktörlerinin KAH olan grupta anlamlı olarak daha fazla bulunması ise beklediğimiz sonuçlar idi. Diğer taraftan, KAH olanlarda serum AST ve GGT seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, serum ALT seviyesi anlamlı değildi. Bu grupta AKS'lu hastaların yüksek oranlarda olması AST ile beraber CK-MB ve Tn-I yüksekliğini izah eder (Akut MI'nde AST, CK-MB ve Tn-I yüksekmektedir belirgin olarak artmaktadır). Burada başka önemli bir nokta, KAH grubundaki serum GGT seviyelerinde gözlenen anlamlı yükselmelerdir. Bu bulgulara benzer olarak literatürde, KAH'da serum GGT seviyesinin artabileceği ve bu artışın prognozu belirlemede önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir (82, 83).

Tüm hastalar obez olan ve olmayanlar olarak gruplandırıldığında; yaş, dislipidemi, serum ALT ve GGT seviyelerine göre anlamlı fark bulunmazken; cinsiyet, DM, hipertansiyon, sigara kullanımı, metabolik sendrom ve alkolik olmayan YKH, obez olanlarda anlamlı olarak daha fazla idi. Bu bulgular literatüre uygun idi (38). Diğer taraftan, hem KAH varlığı hem de koroner arterosklerozun şiddetini tayin etmede bir kriter olarak kullandığımız Gensini skorlamasında ise obez olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark yoktu. Literatürde, anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH'lı hastalarda, VKI'nin unstable angina ve MI için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışma olduğu gibi (92), koroner anjiyografi yapılan hastalarda KAH'nın şiddeti ile obezite arasındaki ilişkinin ters olduğunu (obesity paradox) bildiren çalışma da vardır (93). Bunun nedeni çalışma grubumuzun klinik özellikleri olabilir. Obezlerin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ortalama yaşlarının daha az oldukları görülmektedir. Bu durum, onların hastalıklarının daha erken dönemlerinde koroner anjiyografinin yapıldığını, dolayısı ile KAH'nın yaygınlığı ve koroner aterosklerozun şiddetinde henüz yeterince artış olmadığını göstergesi olabilir. Karaciğer yağlanmasının derecesine göre oluşturduğumuz alt gruplara baktığımızda ise bu durum daha aşikar hale gelmektedir. Şöyle ki, orta-ileri derecede karaciğer yağlanması olan hastalar yağlanmanın olmadığı hastalardan anlamlı olarak daha gençler ve bu hasta grubunda koroner aterosklerozun yaygınlığı ve şiddeti (Gensini skoru) anlamlı olarak daha yüksek idi. Diğer taraftan, orta-ileri derecede karaciğer yağlanması olan grupta, yağlanmanın olmadığı ya da hafif derecede olduğu gruplara göre erkek cinsiyet, DM ve dislipidemi oranları anlamlı olarak daha fazla idi. Targher ve ark. (82) yaptığı büyük ve

gözlemsel bir çalışmada, biopsi ile ispatlanmış alkolik olmayan YKH olanlarda karotis arter intima-medya kalınlığında anlamlı derecede artış saptanmışlardır (82). Yine, alkolik olmayan YKH olanlarda (DM olmayan) brakial arterin endotelial akıma bağlı vazodilatasyonunda belirgin bir azalma olduğu saptanarak endotelial disfonksiyon ile alkolik olmayan YKH arasında ilişki gösterilmiştir (83, 86). Hem intima-mediya kalınlığındaki artış hem de endotelial disfonksiyon erken aterosklerozun göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Bu sublinik ateroskleroz markerları ile olan ilişkisinden dolayı alkolik olmayan YKH'nın da KAH için (dolaylı olarak) bir risk faktörü olabileceği bildirilmektedir (82- 84). Hâlbuki biz koroner anjiyografi yapılan hastalarda koroner arter aterosklerozu ile alkolik olmayan YKH ilişkisini doğrudan gösterdik.

Serum ALT seviyesi karaciğer yağlanması orta-şiddetli olduğu grupta, yağlanmanın hiç olmadığı ve hafif olduğu gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Yine bu grupta "yüksek ALT" (serum ALT \geq 40 U/L) oranı anlamlı olarak daha fazlaydı Serum AST ve GGT seviyelerinde ise anlamlı fark bulunmadı. Yapılan bir çalışmada, alkolik olmayan YKH'da, diyabetik olan ve olmayan hastalarda karaciğer enzimlerinin hafif arttığını ve bu artışın kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bildirilmiştir (88, 89). Ioannou ve ark. (90) serum ALT seviyeleri ile Framingham risk skorlarını karşılaştırmışlar ve alkolik olmayan YKH olan bireylerde yüksek ALT seviyesinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını göstermişlerdir. Yine, Schindhelm ve ark. (87) ise orta yaş bireylerde serum ALT seviyeleri ile kardiyovasküler hastalık insidansı arasında ilişki tespit etmişlerdir. Diğer taraftan, artmış serum GGT seviyesi ile tüm sebeplere ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalitede artış saptanmıştır (88, 89). Biz de KAH olanlarda, olmayanlara göre serum GGT seviyesinde anlamlı artış saptadık.

KAH olan grupta antilipidemik ilaçlar (statin, fibrat) ile nitrat, beta bloker, Ca kanal blokeri, ACE-İ, AT- 2 blokeleri, antiagregan ve anti diyabetik gibi ilaçların kullanım sıklığının KAH olan grupta daha fazla olması beklenen bir sonuçtur. Koroner anjiyografi yaptığımız hastalar klinik olarak KAH düşündüğümüz ya da KAH açısından yüksek riskli olan hastalardan oluşmakta idi. Doğal olarak bu grup hastaların çoğunluğu daha önceden endikasyonlar gereği bu ilaçları kullanmakta idiler. Burada önemli olan nokta, kullanılan statin ve diğer ilaçların karaciğer yağlanması açısından gruplar arasında anlamlı fark oluşturmamış olması idi.

Bu çalışmada KAH varlığı üzerine etki eden faktörleri belirlemek ve OR'nı bulmak için tek değişkenli (univariate) ve çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon

analizi yapıldı. Tekli lojistik regresyon analizinde; yaş, cinsiyet, dislipidemi, DM, sigara, AST, GGT ve alkolik olmayan YKH'nın "OR"nın anlamlı olduğu; VKİ, metabolik sendrom ve obezitenin ise anlamlı olmadığı görüldü. Burada, obezitenin tek başına anlamlı olmadığı halde, alkolik olmayan YKH ile birlikte olduğunda anlamlı hale gelmesi dikkat çekici idi. Bu çalışmada, asıl inceleme konumuz olan bazı klinik ve biyokimyasal değişkenlerin (VKİ, obezite, metabolik sendrom, alkolik olmayan YKH, AST, ALT ve GGT) dâhil edildiği, ancak klasik koroner risk faktörlerinin (cinsiyet, aile öyküsü, hiperlipidemi, DM, HT ve sigara) hariç tutulduğu (yaş dâhil edildi) oluşturulan modelde; KAH varlığı üzerine VKİ, obezite ve metabolik sendromun etkisi olmadığı; buna karşılık yaştan, serum AST ve GGT seviyeleri ile alkolik olmayan YKH'nın ise bağımsız olarak etkili olduğu bulundu. Böylece; bu çalışmada (koroner anjiyografi yapılan hastalarda);

1. KAH ile yaş, cinsiyet, DM, dislipidemi ve sigara kullanımı gibi klasik koroner risk faktörleri arasında daha önceden bilinen ilişkiler teyit edilmiştir.
2. KAH'da serum AST ve GGT düzeylerinde artış olurken, serum ALT düzeyi anlamlı olarak değişmemiştir. Buna karşılık, alkolik olmayan YKH'da (özellikle orta-ileri yağlanmada) serum ALT düzeyi yüksek bulunurken; serum AST ve GGT düzeyleri anlamlı olarak değişmemiştir. Karaciğer enzimleri ile KAH ve YKH arasındaki ilişkileri araştıran ilave çalışmalara gerek vardır.
3. Klasik koroner risk faktörleri ile obezite ve alkolik olmayan YKH ile arasında önceden ortaya konan ilişkiler teyit edilmiştir. Ancak, obezlerde alkolik olmayan YKH daha sık gözlenmesine rağmen; obezite ile KAH ve koroner aterosklerozun şiddeti arasında bağımsız bir ilişki bulunmamıştır.
4. Koroner aterosklerozun şiddeti ile obezite arasında anlamlı ilişki bulunmaz iken; hem KAH varlığı hem de koroner aterosklerozun şiddeti ile alkolik olmayan YKH'nın varlığı ve yağlanmanın şiddeti arasında önemli ilişkiler bulundu.
5. Klasik koroner risk faktörlerinin dahil edilmediği (yaş dahil) çok değişkenli lojistik regresyon analiz modelinde; KAH varlığı üzerine obezite, VKİ ve metabolik sendromun tek başlarına etkilerinin olmadığı görülürken; alkolik olmayan YKH'nın bağımsız olarak önemli etkisi olduğu bulundu

Sonuç olarak, koroner anjiyografi yapılan hastalarda obezite ile alkolik olmayan YKH arasında güçlü ilişkiler bulunmasına rağmen; obezitenin KAH ve koroner aterosklerozun şiddeti üzerine doğrudan ilişkisi olmayabilir. Buna karşılık, KAH varlığı

üzerine alkolik olmayan YKH'nın obezite ile birlikte ya da bağımsız olarak önemli etkisi olabilir. Alkolik olmayan YKH, KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

- 1.Libby P, Aikawa M, Schonbeck U: Cholesterol and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 1529:299, 2000
- 2.Gimbrone MA Jr, Nagel T, Topper JN: Biomechanical activation: An emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 100:S61, 1997
- 3.Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al: Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: Implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 281:727, 1999
- 4.National Institutes of Health 2002.Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): NIH Publication No. 02- 5215. September 2002.
- 5.Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. *Diabet Med.* 24: 1- 6. 2007
- 6.Zhonghua Gan zang Bing. Relationship between fatty liver and atherosclerosis and coronary atherosclerotic heart disease. *Zhonghua Gan zang Bing Za Zhi*: 150- 1. 2002
- 7.Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al: High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 103:2705, 2001
- 8.Wight TN: Versican: A versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology. *Curr Opin Cell Biol* 14: 617, 2002.
- 9.Williams KJ: Arterial wall chondroitin sulfate proteoglycans: Diverse molecules with distinct roles in lipoprotein retention and atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 12: 477, 2001
- 10.Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135, 2002.
- 11.Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, et al: Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 842, 1998
- 12.Liyama K, Hajra L, Liyama M, et al: Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res* 85: 199, 1999
- 13.Ley K: The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 9: 263, 2003
- 14.Vora DK, Fang ZT, Liva SM, et al: Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins: Separate effects on synthesis and surface expression. *Circ Res* 80: 810, 1997

15. Dong ZM, Brown AA, Wagner DD: Prominent role of P-selectin in the development of advanced atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Circulation* 101:2290, 2000.
16. Ley K, Huo Y: VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest* 107:1209, 2001.
17. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, et al: The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 102:145, 1998.
18. Luster AD: Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 338:436, 1998
19. Witztum JL, Berliner JA: Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 9: 441, 1998
20. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, et al: Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1885, 1998
21. Tabas I: Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Ann Rev Nutr* 19: 123, 1999.
22. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, et al: Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 14: 437, 2003.
23. Carmena R, Duriez P. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 15; 10912- 7. 2004
24. Geng YJ, Libby P: Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 1370, 2002.
25. Libby P, Simon DI, Rogers C: Inflammation and arterial injury. *In* Topol EJ (ed): *Textbook of Interventional Cardiology*. 4th ed. Philadelphia, Elsevier Science, p 381. 2003
26. Braunwald E. *A textbook of cardiovascular medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia; 1105- 1125. 1997
27. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al: The thin-cap fibroatheroma: A type of vulnerable plaque: The major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 16: 285, 2001.
28. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al: Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 349:2316, 2003
29. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, et al: Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:11201, 2003

- 30.**Naghavi M, Libby P, Falk E, et al: From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 108:1772, 2003.
- 31.**Virmani R, Burke AP, Farb A, et al: Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis* 44: 349, 2002.
- 32.**Thompson RW: Reflections on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Surg* 10: 389, 2002
- 33.**Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI: *Chlamydia pneumoniae* as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA* 288:2724, 2002.
- 34.**Kalayoglu MV, Hoerneman B, LaVerda D, et al: Cellular oxidation of low-density lipoprotein by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 180:780, 1999
- 35.**Williams KJ, Tabas I: The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 9: 471, 1998
- 36.**Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 91: 281, 2002
- 37.**Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, et al: Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 8: 1218, 2002.
- 38.**National institutes of health 1998. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight And obesity in adults. Nih Publication No. 98- 4083 September 1998.
- 39.**Brown CD, Donato KA, Obarzanek, E, et al. Body mass index and prevalence of risk factors for cardiovascular disease. *Obes Res*; submitted for publication. 1998
- 40.**Kuczmarski RJ, Carrol MD, Flegal KM, Troiano RP. Varying body mass index cutoff points to describe overweight prevalence among U.S. adults: NHANES III (1988 to 1994). *Obes Res.* 5: 542- 548. 1997
- 41.**Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens.* 3: 299-308. 1989
- 42.**Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch Intern Med.* 153: 1093- 1103. 1993
- 43.**Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An underrecognized contributor to dyslipidemia in white American women. *Arch Intern Med.* 154: 401- 410. 1994

- 44.**Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 308: 367- 773. 1994
- 45.**Landin K, Stigendal L, Eriksson E, et al. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-I. *Metabolism*. 39: 1044- 1048. 1990
- 46.**Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA*. 273: 461- 465. 1995
- 47.**Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*.67: 968- 977. 1983
- 48.**DiBianco R. The changing syndrome of heart failure: an annotated review as we approach the 21st century. *J Hypertens Suppl*. 12: S73-S87. 1994
- 49.**Eriksson H, Wilhelmsen L, Caidahl K, Svardsudd K. Epidemiology and prognosis of heart failure. *Z Kardiol*. 80: 1- 6. 1991
- 50.**Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci*. 306: 117- 123. 1993
- 51.**Garavaglia GE, Messerli FH, Nunez BD, Schmieder RE, Grossman E. Myocardial contractility and left ventricular function in obese patients with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 62: 594- 597. 1988
- 52.**Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595- 1607. 1988
- 53.**Isomaa B. A major health hazard: The metabolic syndrome. *Life Sci*. 73: 2395- 2411. 2003
- 54.**Solymoss, Bela C, Bourassa, Martial G, Lasperance, Jacques, Levesque, Sylvia a, Marcil, Michel b, Varga, Susan, Campeau, Lucien. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Lippincott Williams & Wilkins*: 207- 12. 2003
- 55.**Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance syndrome. *Diabetes*: 3140 -7. 2005
- 56.**Michael H Davidson, MD. Management of dyslipidemia in patients with complicated metabolic syndrome. *American journal of cardiology* 96: 22E-25E. 2005
- 57.**Zaccaro, D.J. Wagenknecht, L.E. Mikroalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects. *Diabetes* 47: 793- 800.1998

- 58.**Ernst, E. Resch, K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta analysis and review of the literature. *Annals of Int Medicine* 118: 956- 963. 1993
- 59.**Festa, A, D'Agustino Jr. Howard, G. Mykkannen, L. Chronic subclinical inflammation as part the insulin resistance syndrome: *Circulation* 106: 286- 288. 2000
- 60.**Loria P, Lonardo A, Carulli L, Verrone AM; Ricchi M, Lombardini S, Rudilosso A, Ballestri S, Carulli N. The metabolic syndrome and non- alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*: 702- 7. 2005
- 61.**Grundy Scott M, Bryan H. Cleeman. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 109: 433- 438. 2004
- 62.**Cairns SR, Peters TJ. Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subject. *Clin sci*. 65: 645- 52. 1983
- 63.**Becker U, Deis A, Sorensen TL, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology* 23: 1025- 1029. 1996
- 64.**Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *N. Engl J Med* 346: 1221- 1228. 2002
- 65.**Osawa H, Morry Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J. clin. ultrasound* 24: 24- 29. 1996
- 66.**El-Hassan AY, Ibrahim EM, et al. Fatty infiltration of liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 65: 774- 778. 1992
- 67.**Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur. Journal Gastroenterol Hepatol*; 15: 539- 543. 2000
- 68.**Lee RG. Non alcoholic steatohepatitis. A study of 49 patients. *Hum Pathol* 20: 594- 598. 1989
- 69.**Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clinic Proc* 75: 733- 739. 2000
- 70.**Kluwe J, Lohse AW. Therapeutic options for nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. *Internist (Berl)* 16: 633- 7. 2005
- 71.**Marchesini G, Natale S, Manini R, Agostinin F. The treatment of fatty liver disease associated with metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*: 31- 6. 2005
- 72.**Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 37: 1202- 1219. 2003
- 73.**Kim HC, Choi SH, Shin HW, Cheong JY, Lee. Severity of ultrasonographic liver steatosis and metabolic syndrome in Korean men and women *World journal of Gastroenterology*: 51314- 21. 2005

- 74.**Santoliquido A, Di Campli C, Miele L, Gabrieli ML, Forgione A, Zocco MA, Lupascu Ai Giorgio A, Flore R, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A, Tondi P, Grieco A. Hepatic steatosis and vascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*; 269 -71. 2005
- 75.**Takafumi S, Keiko M, Sumio K. Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. *J. society of internal medicine* 46: 1784. 2007
- 76.**Leaman DM, Brower RW. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* 63: 285- 299. 1981
- 77.**Bozkurt E, Acikel M. Plasma homocysteine level and the angiographic extent of coronary artery disease. *Angiology*. 55: 265- 70. 2004
- 78.**Motonori H, Keisaku F, Kazuhisa U. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest* 124: 936-941. 2003
- 80.**National institutes of health 2003. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: Nih publication. N o 0 3 - 5 2 3 3. 2003.
- 81.**Lin YC, Chen YD. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterology*: 4838- 42. 2005
- 82.**Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 191: 235- 40. 2007
- 83.**Brea A, Mosquera D, Martin E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis. A case–ontrol study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1045–50. 2005
- 84.**Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 109: 127– 32. 2004
- 85.**Kessler A, Levy Y, Roth A, et al. Increased prevalence of NAFLD in patients with acute myocardial infarction independent of BMI. *Hepatology* 42: 623. 2005
- 86.**Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C, Lavine JE. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology* 42: 610. 2005
- 87.**Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, Diamant M. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 191: 319– 96. 2007
- 88.**Wannamethee G, Ebrahim S, ShaperAG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischaemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 142: 699–708. 1995

- 89.**Ruttman E, Brant LJ, Concin H, et al. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163944 Austrian adults. *Circulation* 112: 2130–7. 2005
- 90.**Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 43: 1145–51. 2006
- 91.**Adams LA and Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetic Medicine* 22: 1129– 1133. 2005
- 92.**Wolk R, Berger P, A risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary arter disease. *Circulation* 108: 2206-2211. 2003
- 93.**Rubinshtein R, David A. Relation between obesity and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 97: 1277- 1280. 2006