

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER KALSİYUM SKORU İLE ULTRASON
TEMELLİ KANTİTATİF KARACİĞER YAĞ ÖLÇÜMLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYÇA TAMER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HALİT NAHİT ŞENDUR

**ANKARA
KASIM 2023**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER KALSİYUM SKORU İLE ULTRASON
TEMELLİ KANTİTATİF KARACİĞER YAĞ ÖLÇÜMLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYÇA TAMER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HALİT NAHİT ŞENDUR

**ANKARA
KASIM 2023**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Erhan T. ILGIT, Prof. Dr. Mehmet ARAÇ, Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAĞA, Prof. Dr. A. Baran ÖNAL, Prof. Dr. Suna ÖZHAN OKTAR, Prof. Dr. Nil TOKGÖZ, Prof. Dr. Serap GÜLTEKİN, Prof. Dr. Gonca ERBAŞ, Prof. Dr. Koray KILIÇ, Prof. Dr. Murat UÇAR, Prof. Dr. M. Koray AKKAN, Doç. Dr. Emetullah CİNDİL, Doç. Dr. Mahinur CERİT, Doç.Dr. Mustafa KAYA, Doç.Dr. Emine Betül DERİNKUYU, Dr. Öğr. Üyesi Aydan AVDAN ASLAN, Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÖNCÜ, Dr. Öğr. Üyesi Atiye Cenay KARABÖRK KILIÇ, Dr. Öğr. Üyesi Merve YAZOL, Öğr. Gör. Dr. Sevcihan KESEN ÖZBEK’e, birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca gerekse tezimin hazırlanması aşamasında sabır ve hoşgörüyle sağladığı sınırsız destek için tez danışmanım sayın Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR’a teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde beni destekleyip yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini, şefkatlerini esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayça TAMER

ANKARA 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 NAYKH.....	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Epidemiyoloji ve hastalık yükü.....	6
2.1.3 NAYKH’ nın seyri	7
2.1.4 Patogenez	9
2.1.5 Risk sınıflaması ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi.....	10
2.1.5.1 Progresif hastalık için risk faktörleri	11
2.1.5.2 Hastalığın ağırlığını belirlemede invaziv olmayan testler.....	11
2.1.6 NAYKH’ nın önlenmesi	12
2.1.7 NAYKH’ yı yönetmek	13
2.1.8 NAYKH’ nın tanısı	15
2.1.8.1 NAYKH tanısında MRG yöntemleri.....	16
2.1.8.1.1 İç-dış faz görüntüleme	17
2.1.8.1.2 Dixon yöntemi	17
2.1.8.1.3 Kantitatif mrg yöntemleri	18
2.1.8.1.3.1 MRS	19
2.1.8.1.3.2 KKK MRG	20
2.1.8.2 NAYK tanısında BT	22
2.1.8.3 NAYKH tansında ultrason (US).....	23
2.1.8.3.1 Karaciğer yağlanması ölçümünde konvansiyonel US	23
2.1.8.3.2 Karaciğer yağlanması tanısında hepatorenal indeks (HRI)	24

2.1.8.3.3 Karaciğer yağlanması tanısında kantitatif US teknikleri	25
3. KORONER ARTER KALSİYUM SKORU	311
4. NAYKH VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR	333
4.1 NAYKH VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK ARASINDAKİ	
PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMA	333
4.2 NAYKH HASTALARINDA KARDİOVASKÜLER KOMORBİDİTELER	377
4.2.1 NAYKH ve HT	377
4.2.2 NAYKH ve koroner arter hastalığı	377
4.2.3 NAYKH ve kardiyak aritmiler.....	388
4.2.4 NAYKH ve yapısal kalp hastalıkları	399
5. GEREÇ VE YÖNTEM	40
5.1 ÇALIŞMA TASARIMI, KAPSAMI VE ÖLÇÜM TEKNİĞİ	40
5.2. İSTATİKSEL ANALİZ	422
6. BULGULAR	433
7. OLGU ÖRNEKLERİ.....	544
8. TARTIŞMA	588
9. SONUÇ.....	711
10. KAYNAKLAR.....	73
11. ÖZET	800
12. SUMMARY	83

KISALTMALAR

AC	: Atenuation Coefficient
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATI	: Attenuation Imaging
ATT plus	: Attenuation Plane-Wave Ultrasound
ATT	: Attenuation Measurement Function
AUC	: Area Under The Curve
AUROC	: Area under the Receiver Operating Characteristic
BSC	: Backscatter Coefficient
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAP	: Kontrollered Attenüation Parameter
CI	: Confidence Interval
DAMP	: Hasar İlişkili Moleküler Patern
DNL	: Denova Lipogenesis
FİB4	: Fibrozis 4
g/dl	: Gram/Desiliter
GRE	: Gradiyent Echo
H+	: Hidrojen Atomu
HDL	: High Density Lipoprotein
HRİ	: Hepatorenal İndeks
HT	: Hipertansiyon
HU	: Hounsfield Unit
Hz	: Hertz
IL1B	: İnterlökin 1B
İU/L	: İnternational Unit/liter
İQR	: Inter Quantile Range
KKK MRG	: Kimyasal Kayma Kodlanmış Manyetik Rezonans Görüntüleme
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
Mhz	: Megahertz

MİYKH	: Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı
MRG PDFF	: Manyetik Rezonans Görüntüleme Proton Dansite Yağ Fraksiyonu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
msn	: Milisaniye
NASH	: Alkole Bağlı Olmayan Steatohepatit
NAYK	: Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer
NAYKH	: Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
NLRP3	: Node Like Receptor Protein 3
NLV	: Normalized Local Variance
OR	: Odds Ratio
PNPLA3	: Patatin Like Phospholipase Domain Containing 3
PRESS	: Point resolved Spectroscopy
QUS	: Quantitative Ultrasound
ROC	: Receiver Operating Characteristic Curve
ROI	: Region of Interest
S	: Steatoz
SNR	: Signal Noise Ratio
SS	: Sound Speed
STEAM	: Stimulated Echo Acquisition Mode
T	: Tesla
T1	: Longitudinal Relaksasyon Zamanı
T1A	: T1 Ağırlıklı
T2	: Transverse Relaksasyon Zamanı
T2A	: T2 Ağırlıklı
TAI	: Tissue Attenuation Imaging
TE	: Time Echo
TE	: Transient Elastography
TLR	: Toll Like Receptor
TR	: Time Repetition
TSI	: Tissue Scatter Distribution Imaging

UDFF	: Ultrason Derived Fat Fraction
UGAP	: Ultrasound Guided Attenuation Parameter
US	: Ultrason
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Karaciğer yağ ölçümünde kullanılan teknikler ve prensipleri.....	29
Tablo 2. Olguların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri	43
Tablo 3. Hastaların koroner arter kalsiyum skoru sınır değerleri ile demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri ve TAI, TSI değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 4. Koroner kalsiyum skoru, yaş, VKİ, TAI, TSI, ALT, AST, total kolesterol, HDL, trigliserit ve açlık kan şekeri değerleri arasındaki ilişki.....	51
Tablo 5. Koroner arter kalsiyum skoru 0 olan ve >0 olan olguları ayırt etmede, TAI ve TSI değerlerine ilişkin, ROC eğrisi altında kalan alan, en iyi eşik değerleri.....	52
Tablo 6. Koroner arter kalsiyum skoru <10 olan ve >10 olan olguları ayırt etmede, TAI ve TSI değerlerine ilişkin, ROC eğrisi altında kalan alan, en iyi eşik değerler	53
Tablo 7. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi	53

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Alkole bağılı olmayan karaciğer hastalığının (NAYKH) radyolojik ve histolojik değerlendirilmesi	5
Resim 2. 55 yaş erkek olgunun TAI (A) ve TSI (B) teknikleri ile karaciğer sağ lobdan gerçekleştirilen 5 ölçüm değerleri gösterilmektedir. A) TAI tekniği ile median değer 1.18 dB/cm/MHz B) TSI tekniği ile median değer 98.79 ölçülmüştür. C) Aynı olgunun koroner arter kalsiyum skoru hesaplamak için gerçekleştirilen BT tetkikinden bir kesit D) Aynı olgunun Agatston metoduyla ölçülmüş total koroner arter kalsiyum skoru	55
Resim 3. 46 yaş kadın olgunun TAI (A) ve TSI (B) teknikleri ile karaciğer sağ lobdan gerçekleştirilen 5 ölçüm değerleri gösterilmektedir. A) TAI tekniği ile median değer 0.76 dB/cm/MHz B) TSI tekniği ile median değer 94.67 ölçülmüştür. C) Aynı olgunun koroner arter kalsiyum skoru hesaplamak için gerçekleştirilen BT tetkikinden bir kesit D) Aynı olgunun Agatston metoduyla ölçülmüş total koroner arter kalsiyum skoru	57

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Koroner arter kalsiyum skoru 0 olan ve >0 olan olguları ayırt etmede, TAI ve TSI değerlerinin gücünü gösteren ROC eğrisi. X eksenini TAI ve TSI değerlerinin, koroner kalsiyum skoru 0 ve >0 olan olguları ayırt etmedeki yanlış pozitiflik oranını, Y eksenini doğru pozitiflik oranını göstermektedir..... 52

Grafik 2. Koroner arter kalsiyum skoru <10 olan ve >10 olan olguları ayırt etmede, TAI ve TSI değerlerinin gücünü gösteren ROC eğrisi. X eksenini TAI ve TSI değerlerinin, koroner kalsiyum skoru <10 ve >10 olan olguları ayırt etmedeki yanlış pozitiflik oranını, Y eksenini doğru pozitiflik oranını göstermektedir 53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkole bağılı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), son kırk yılda oldukça yaygın hale gelmiştir (1). Tüm popülasyonda, NAYKH toplam prevalansı, yaklaşık %25-30'dur. NAYKH, çoğunluğu alkole bağılı olmayan yağlı karaciğer (NAYK) olmak üzere bir spektrumu temsil eder. NAYKH hastalarının yaklaşık %7-30'u hepatosit hasarı ve inflamasyon geliştirir ve alkole bağılı olmayan steatohepatit (NASH) olarak bilinen hastalığın daha agresif alt tipine dönüşür. NASH hastalarının %20'sinde de ilerlemiş fibrozis ve siroz gelişir (2).

NAYKH, yüksek prevalansından dolayı, dünyada karaciğer ilişkili mortalitenin en hızlı artan sebebidir. Ayrıca NAYKH, önemli sağlık yükü oluşturan kronik karaciğer hastalığı, karaciğer kanseri ve karaciğer transplantasyonuna neden olmaktadır (1).

NAYKH tanısı, perkütan biyopsi gibi invaziv yöntemlerle konulabileceği gibi, ultrason (US), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi invaziv olmayan görüntüleme yöntemleriyle de konulabilir. Son zamanlarda karaciğer kantitatif yağ ölçümü için çok sayıda invaziv olmayan yöntem geliştirilmiştir. Karaciğer kantitatif yağ ölçümünün US temelli yapılmasının en önemli iki avantajı, kolay ulaşılabilir bir inceleme yöntemi olup göreceli olarak daha az maliyetli olmasıdır.

Kantitatif US (QUS) teknikleri arasında akustik sinyal analizine dayalı olarak karaciğerde yağ içeriğine ait önemli veriler sağlayan ve üreticiye özgü olan doku atenüasyon görüntüleme (Tissue Attenuation Imaging, TAI) ve doku dağılım görüntüleme (Tissue Scatter Distribution Imaging, TSI) araçları da yer almaktadır.

NAYKH'nın metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişkisi vardır. NAYKH, tip 2 diyabet gelişmesine neden olmaktadır. NAYKH koroner arter hastalığı ve ateroskleroz ile de ilişkilidir. NAYKH hastalarında kardiyovasküler hastalık ilişkili ölümler, karaciğer spesifik mortaliteden açık ara daha fazladır. NAYKH'da, karotis intima media kalınlığında artış riski yükselmektedir. Ayrıca bu hastalarda koroner arter hastalığı gelişme riski ve stabil olmayan plak oluşum riski de artar ve endotel fonksiyonu azalır. NAYKH ile karotis intima media kalınlığındaki artış arasındaki ilişki, karotis aterosklerozu için bir belirteçtir ve metabolik sendrom ve insülin direnci için bağımsız risk faktörüdür. Buna rağmen NAYKH'nın, koroner arter hastalığının bir belirteci olması ve sistemik proaterojenik durumlar için bağımsız risk faktörü olması, belirsizliğini korumaktadır. Her iki hastalığın kompleks patofizyolojisi ve ortak risk faktörleri, aralarındaki direkt ilişkiyi anlamayı zorlaştırmaktadır. NAYKH ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılmamakla birlikte insülin direnci, dislipidemi, oksidatif stres, inflamasyon, bağırsak mikrobiyotası, obezite gibi birkaç ortak nedeni içermektedir.

Son zamanlarda koroner arter kalsiyum skoru, subklinik koroner arter hastalığı için bir belirteç olarak görülmektedir. Ayrıca ateroskleroz ve kardiyak olaylar geçirme riski ile ciddi korelasyon göstermektedir. Karotis intima media kalınlığı gibi, koroner arter kalsiyum skoru da arteriyel yataktaki ateroskleroz yükünü gösterir. Karotis arter intima media kalınlığı, genel aterosklerozun bir belirteci olmasına rağmen koroner arter kalsiyum skoru, subklinik koroner arter hastalığının daha spesifik bir belirtecidir.

Koroner arter kalsiyum skoru ile karaciğer yağlanması arasında daha önce ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak ultrasonun kullanıldığı karaciğer yağlanması değerlendirilmelerinde, konvansiyonel gri skala görüntülemeye dayalı görsel evreleme yöntemi kullanılmıştır. Karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesinde kullanılan bu yöntem subjektiftir ve bu yöntemde gözlemciler arası uyumluluk düşük olabilir.

Çalışmamızda, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji kliniğinde, BT ünitesinde, koroner arter kalsiyum skoru incelemesi gerçekleştirilmiş ve abdomen US tetkiki yapılmış hastalarda, koroner arter hastalığı için belirteç olan koroner kalsiyum skoru ile karaciğer yağlanmasının TAI ve TSI araçları ile gerçekleştirilmiş kantitatif ultrasonografik ölçümleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

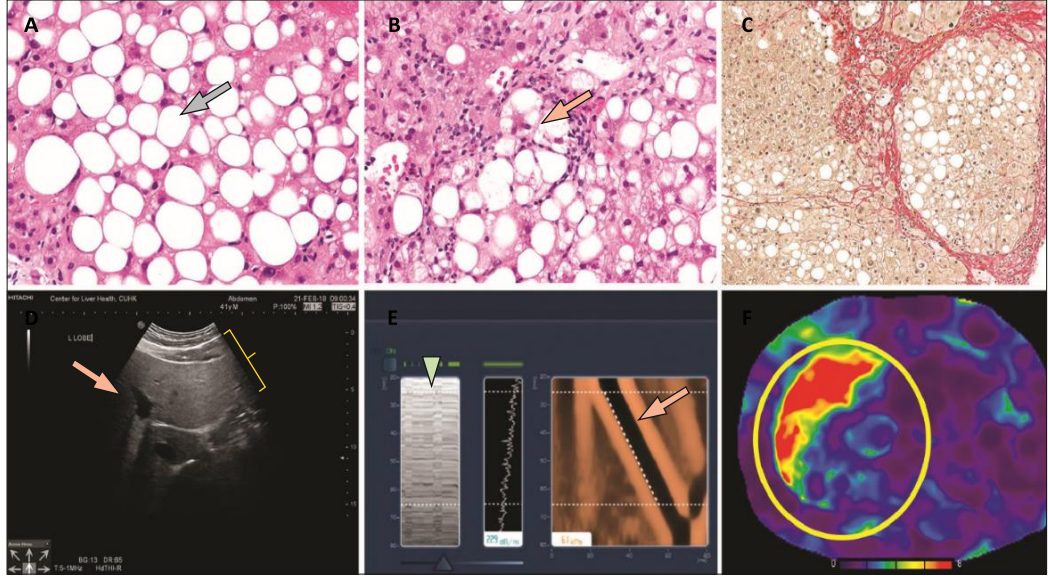
2.1 NAYKH

2.1.1 Tanım

NAYKH, metabolik disfonksiyon ile ilişkili durumların karaciğer komponentidir. NAYKH, hepatositlerin %5'inden daha fazlasında yağlanma görülmesi, metabolik risk faktörleri (özellikle tip 2 diyabet ve obezite) ile ilişkili olması, aşırı alkol kullanımı (erkeklerde >30 gram/gün, kadınlarda >20 gram/gün) ve diğer kronik karaciğer hastalığı nedenlerinin olmaması olarak tanımlanmıştır (3). Günümüzde kullanılan terminoloji, NAYKH'nın daha çok dışlama kriteri olduğunu göstermektedir. Ancak mevcut terminoloji ve tanısal kriterlerin limitasyonları hakkında şüphe devam etmektedir. 2020 yılında, bu alanda uzman olan yazarların katıldığı uluslararası panelde, karaciğer hastalığına, kardiyometabolik risk faktörlerinin katkısını vurgulamak için metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MİYKH) kavramının kullanılması önerilmiştir. Fakat MİYKH, American Association For Study Of Liver Diseases tarafından kabul edilen bir terim değildir (1).

NAYKH, klinik ve patolojik bulguların geniş aralığında şemsiye bir terimdir. Histolojik olarak NAYKH, nekroinflamasyonun eşlik ettiği (NASH) ve inflamasyonun eşlik etmediği yağlanmayı (NAYK) içerir. NASH, hepatoselüler hasar ile karakterizedir. Hastalığın baskın tarafı, NAYKH hastaları arasında değişkenlik gösterir (Resim 1). Ayrıca hastalık progresyonu ve tedaviye yanıt da

heterojendir. Hastalık aktivitesi ve karaciğer fibrozisinin derecesini bilmek, hastalığın ağırlığını ve prognozunu ön görmek için gereklidir.



Resim 1. Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığının (NAYKH) radyolojik ve histolojik değerlendirilmesi (1)

(A) Makrovasküler yağlanma ile karakterize NAYK (büyük yuvarlak boyasız alanlar hepatositlerdeki lipid damlacıklarını temsil eder (gri ok); (hematoksilen ve eozin boyası, büyütme $\times 40$) nekroinflamasyon yok. (B) Yağ birikimine ek olarak lobüler inflamasyon ve hepatosit balonlaşması ile karakterize NASH. Balonlaşmış hepatosit inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş (kırmızı ok; hematoksilen ve eozin boyası, büyütme $\times 40$). (C) Hastalık progresinde siroz ile sonuçlanacak karaciğer fibrozisi gelişmiş. Resmin sağında kalın fibrozis ile çevrelenmiş sirotik nodül görülüyor. Bazı vakalarda, siroza ilerlemiş hastalıkta steatoz ya da nekroinflamasyon görülmez. Bu durum burned-out NASH olarak isimlendirilir (karaciğer fibrozisi gelişmiş, kırmızı; büyütme $\times 10$). (D)

Ultrasonografi karaciğer yağlanması tanısında en yaygın kullanılan metottur. US’ de parlak karaciğer eko yapısı (sarı parantez) oluşur ve derin yapıların (kırmızı ok) görülmesi zorlaşır. (E) Vibrasyon kontrollü geçici elastografi, fibrozis ölçüsü olan karaciğer sertliğini ve aynı zamanda kontrollü atenüasyon parametresini kullanarak karaciğer yağlanmasını tahmin eder. Cihaz, karaciğer parankiminin lokalizasyonu için M mod US ile donatılmıştır (yeşil ok). Elastogram (kırmızı ok) karaciğer sertliğini ölçer. Daha dik bir eğim dalgası shear-wave hızının daha yüksek olduğunu ve karaciğer sertliğinin daha fazla olduğunu gösterir. (F) Sirozlu NASH hastalarında MR elastografi, karaciğer fibrozisini göstermede, günümüzde en kesin invaziv olmayan testtir. Renk şeması karaciğerin farklı bölgelerindeki sertliği yansıtır. Kırmızı renk daha sert alanları göstermektedir (sarı çember).

2.1.2 Epidemiyoloji ve hastalık yükü

NAYKH, kronik karaciğer hastalığının dünyadaki en yaygın nedenidir. Prevalansı farklı ülkelerde değişik oranlarda görülmektedir (Afrika’da %13,5, Orta Doğu’da %31,8). Bu durum muhtemelen total kalori alımı, fiziksel aktivite, vücut yağ dağılımı, sosyoekonomik durum, genetik kompozisyon gibi farklı nedenlerle ilişkilidir. Metabolik sendrom ile yakın ilişkisinden dolayı obez hastaların %80’inde NAYKH görülür (4). Fakat sağlıklı vücut kitle indeksine (VKİ) sahip insanlarda da NAYKH gelişebilir. Bu hastalar, obez olmayan NAYKH olarak tanımlanır (1).

NAYKH hastalarının %10’undan daha azında, tanıdan 10-20 yıl sonra, siroz komplikasyonları ve karaciğer kanseri gelişmesine rağmen yüksek hastalık prevalansı nedeni ile kesin sayının daha fazla olabileceği düşünülmektedir. Alkol

ile ilişkili karaciğer hastalığı, viral ve otoimmün hepatit hastalığı olan insanlarda, yağlı karaciğer hastalığı sıklıkla birlikte görülür. Bu durum, karaciğer hasarında sinerjistik etki yapar. Daha da önemlisi, NAYKH'nın hastalık ve ekonomik yükü önümüzdeki yıllarda giderek artacağı öngörülmektedir. Sağlık hizmeti gereksinimi ve harcamaları, ilerlemiş fibrozisi olan ve tip 2 diyabeti olan NAYKH hastalarında daha yüksektir (1).

NAYKH için önemli bir risk faktörü olan çocukluk çağı obezitesi sayısı giderek artmaktadır. Çocukluk çağı başlangıçlı obez hastalar, karaciğer ilişkili hastalıklar ve metabolik sendrom ile ilişkili diğer komorbiditeler için yaşamları boyunca daha yüksek risklidir (1).

2.1.3 NAYKH' nın seyri

NAYKH ile mortalitenin tüm sebepleri arasındaki ilişki hala çözümlenememiştir. Bazı çalışmalar, genel popülasyona bakıldığında mortalitenin tüm sebeplerinin riskini hafif derecede arttırdığını göstermiştir (5,6). Ancak diğer çalışmalarda, NAYKH ile mortalite arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (6,7).

Hastaların çoğunda, karaciğer hastalığı stabildir ya da yavaş progresyon gösterir ve siroz ya da karaciğer ilişkili ölümle sonuçlanmaz. Fakat etkilenen hastaların küçük bir bölümünde son dönem karaciğer hastalığı ve karaciğer kanseri için risk faktörü olan ilerlemiş fibrozis gelişir.

NAYK ve NASH hastalarında, fibrozis gelişmesine rağmen fibrozis progresyonu, NASH hastalarında daha hızlıdır. Bir meta analizde, NASH hastalarında fibrozis, ortalama 7,1 yılda 1 evre ilerlerken, NAYK hastalarında, 14,3 yılda 1 evre ilerlemiştir (8). Histolojik skorlama sistemi evreleme için evre 0

(fibrozis yok)’dan evre 4’e kadardır. Özellikle ileri evre (evre 3-4) fibrozis görülmesi, karaciğer hastalığı ile ilişkili sonuçlar ve mortalite açısından prognostiktir. NASH ve klinik önemli fibrozis arasında anlamlı ilişki olmasına rağmen, siroz gelişmesi durumunda NAYK ya da NASH histolojik olarak görülmeyebilir (9). Bu nedenle nedeni bilinmeyen siroz hastalarında, hastalık NASH zemininde gelişmiş olabilir. Yıllarca tanı almayan NAYKH hastalarında siroz gelişimi az sıklıkta değildir. NAYKH olanlarda, portal hipertansiyon bulguları (dalak büyümesi, trombositopeni, vs.) ortaya çıkana kadar hastalık fark edilemeyebilir.

Kompanse sirozdan dekompanse siroza (asit, ensefalopati, gastroözofageal varis kanaması) progresyon, yılda %3-%4 arasındadır. Ayrıca siroz, karaciğer kanseri için güçlü bir risk faktörüdür. Siroz hastalarında karaciğer kanseri yıllık insidansı 10,6/1000’dir. NAYKH, yüksek prevalansından dolayı son dönem karaciğer yetmezliğinin ve primer karaciğer kanserinin 2. en yaygın nedenidir (1).

Progresif karaciğer hastalığı riski olmasına rağmen NAYKH hastalarının ölüm sebepleri, kardiyovasküler hastalıklar ve takiben karaciğer dışı kanserlerdir. Ölümün bu sebepleri, NAYKH ve kardiyovasküler hastalıkların, kardiyo metabolik ortak risk faktörlerini paylaşmasından kaynaklanabilir. Ancak kardiyovasküler olayların gelişiminde, NAYKH ile direkt ilişkisi hala anlaşılamamaktadır. NAYKH ile bazı metabolik sendrom komponentleri (tip2 diyabet, hipertansiyon), ek olarak proaterojenik lipid profili arasındaki çift yönlü ilişki kardiyovasküler riski arttıran mekanizma olabilir.

NAYKH hastaları, genel popölasyona göre 1,9 kat daha yüksek kanser insidansına sahiptir. Özellikle karaciğer, gastrointestinal ve rahim kanserleri daha yüksek orandadır (10). Biyolojik mekanizma, NAYKH ile kronik düşük dereceli inflamasyon ilişkilendirilebilir.

2.1.4 Patogenezi

Hastalığın gelişiminde farklı patolojik yollar rol almaktadır. NAYKH gelişiminde rol alan bu patolojik yollar, çoklu metabolik, genetik ve tam olarak anlaşılmayan bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilidir (1).

NAYKH'nın birincil sebebi aşırı beslenmedir. Aşırı beslenme, yağ depolarının genişlemesine ve organ yağlanmasına, ektopik yağ birikimine neden olur. Dokunun makrofaj infiltrasyonu, proinflatuar durum oluşturur ve bu insülin direncini yaratır. İnsülin direnci ortamında, uygun olmayan lipoliz, yağ asitlerinin karaciğere metabolik kapasitesini aşacak şekilde ulaşmasına ve yeniden lipit sentezinin (DNL) artmasına neden olur. Lipit metabolizmasının dengesizliği, sitotoksik lipitlerin birikimine ve hücresel strese neden olur. Bu da inflamatuvar aktivasyona, apoptotik hücre ölümüne, inflamasyon stimölasyonuna, doku dejenerasyonuna ve fibroze neden olur. İnflatuar ve fibrojenik makrofajlar karaciğer fibrozisinin progresyonuna neden olur ve diğer dokularda da kronik inflamatuvar proses gelişiminde rol alır (1).

NAYKH genetik komponente de sahiptir. PNPLA3 geninde tek nükleotid polimorfizm, NAYKH ile ilişkili en iyi karakterize edilen genetik varyanttır (11). Fakat bilinen genetik varyantlar tüm genetik nedenlerin küçük bir kısmıdır (%10-%20). Bu genler ve genetik varyantlar çoklu özelliklerden etkilenebilir (bazen

NAYKH ve koroner arter hastalığı gibi ilişkili durumlara ortak etki gösterebilir). Birkaç genetik varyant obezite ile sinerjistik etki gösterir (12,13).

Karaciğer ve diğer organlar arasındaki karşılıklı bağımlılık (özellikle yağ doku ve bağırsak) NAYKH'da inflamasyona ve metabolik disregülasyona neden olabilir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler NAYKH hastalarında görülür ve fekal mikrobiyomun, ilerlemiş fibrozis ile ilişkili olduğuna dair bazı veriler bildirilmiştir (14). Bakteriler tarafından üretilen faktörler (örneğin lipopolisakkaritler ya da kısa zincirli yağ asitleri) ya da safra asidi metabolizmasından üretilen maddeler karaciğer inflamasyonunu etkileyebilir ve NAYKH'nın ilerlemesine neden olabilir. Fakat bağırsak mikrobiyotasının net etkisi hala belirlenememiştir.

Çevresel risk faktörleri ve genetik faktörler ortamında, karaciğer, yağ dokusu ve gastrointestinal sistemin birbirleri ile iletişimi sistemik inflamasyona ve insülin direncine yol açar. Bu da yağ asitlerinin karaciğere ulaşmasının artmasına ve DNL'nin artışına neden olur. Bu metabolik çevre, inflamasyon stimülasyonu, doku dejenerasyonu ve fibrozis ile sonuçlanan hücresel strese neden olan toksik lipidlerin birikimine neden olur.

2.1.5 Risk sınıflaması ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi

NAYKH, klinik risk skorları (örneğin yağlı karaciğer indeksi) ile ya da histolojik olarak belirlenebilmesine rağmen en sık görüntüleme yöntemleri ile tanı alır. Rutin pratikte en yaygın kullanılan yöntem abdominal US 'dir. BT ve MRG de NAYKH tanısında kullanılabilen yöntemlerdendir.

2.1.5.1 Progresif hastalık için risk faktörleri

Tip 2 diyabet; ilerlemiş fibrozis, siroz ile ilişkili komplikasyonlar ve karaciğer hastalığı mortalitesinin artışı ile 2 kattan daha fazla ilişkilidir. Obezite (vücut kitle indeksi (VKİ)>30), lipid anormallikleri, hipertansiyon (HT) da karaciğer yağlanması riskinin artışı ile ilişkilidir (1). Ancak tip 2 diyabetten daha az etkilidirler (15). 60 yaştan büyük NAYKH hastalarında, ilerlemiş fibrozis prevalansı gençlerden daha yüksektir (16). PNPLA3 geni, karaciğer kanseri ve NAYKH histolojik ağırlığı, karaciğer ilişkili ve tüm mortalite nedenleri ile ilişkilidir. Fakat varyantların genotiplemesinin klinik rolü henüz belirlenememiştir (17).

2.1.5.2 Hastalığın ağırlığını belirlemede invaziv olmayan testler

Klinisyenler, karaciğer hastalarını değerlendirmek ve takip etmek için genellikle karaciğer enzim konsantrasyonlarını kullanırlar (örneğin; serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST). Fakat karaciğer enzim konsantrasyonları, NAYKH hastalarının yarısında normal olabilir. Karaciğer enzim konsantrasyonları, histolojik olarak hastalığın ağırlığı ile zayıf korelasyon göstermektedir. Geleneksel olarak, yağlanma, inflamasyon, fibrozisin histolojik özelliklerini değerlendirmek ve karakterize etmek için karaciğer biyopsisi kullanılır. Fakat bu invaziv prosedür, hastalığın evresini, progresyonunu ve tedaviye yanıtı belirlemek için yaygın kullanıma uygun değildir. Ek olarak, biyopsi yönteminin pahalılığı, komplikasyon riski (kanama, ağrı vs.), değerlendirmedeki gözlemciler arası ve gözlemciler içi farklılıklar bulunması gibi dezavantajları vardır. Bu nedenle araştırmacılar invaziv olmayan farklı testler geliştirmişlerdir (1).

NAYKH'nın histolojik özellikleri arasında karaciğer fibrozisinin ağırlığı, karaciğer ilişkili mortalite ve morbidite ile yakın ilişkilidir (18). Basit fibrozis skorları (örneğin NAYKH fibrozis skoru, fibrozis-4 (FIB-4) indeksi ve AST platelet oranı indeksi), demografik, klinik ve rutin laboratuvar parametrelerini içerir ve kullanım için pahalı değildir. AST bu skorların önemli komponentidir. İlerlemiş fibroziste ALT' ye oranla konsantrasyonu çok artar (1). FIB-4 skoru, yaş, AST ve ALT düzeyleri ile trombosit sayısını içeren bir formül kullanır ($FIB-4 \text{ Skoru} = (Yaş \times AST) / (Platelet \text{ Sayısı} \times \sqrt{ALT})$). FIB-4 skorunun ileri derecede fibrozisi ayırt etmede 1.19 cut-off değeri %97,7 duyarlılık, %72,7 özgüllük, %87,9 negatif öngörü değeri ile rapor edilmiştir (19).

Kan biyokimya belirteçleri arasında, geliştirilmiş karaciğer fibrozis skoru (hiyalüronik asit, metalloproteinaz doku inhibitörü1, tip 3 prokollajenin aminoterminal propeptidini içerir), çeşitli kesitsel ve klinik çalışmalarda test edilmiştir. The United Kingdom National Institute For Health and Care Excellence, NAYKH olan hastalarda geliştirilmiş karaciğer fibrozis skorunun kullanılmasını önermektedir (20).

2.1.6 NAYKH' nın önlenmesi

NAYKH'nın önlenmesinde çok az çalışmasına rağmen genetik yatkınlığı olan hastalarda, düzeltilmiş diyet kalitesi ve fiziksel aktivitenin artması NAYKH'nın gelişme riskini azaltmıştır (1).

Karaciğer yağlanması ve fibrozis değerlendirmesi için günümüzde çeşitli invaziv olmayan çeşitli testler kullanılmaktadır. Ancak taramanın değerli olup olmadığı ile ilgili endişeler bulunmaktadır. Ayrıca NAYKH'nın aşırı tanısı,

tedavinin potansiyel zararlarına ve psikososyal zararlara neden olabilir. Taramanın, klinik sonuçları iyileştirip iyileştiremeyeceği, uygun maliyetli olup olmadığına ilişkin ek çalışmalara ihtiyaç var. Bununla birlikte NAYKH tanısı alınca ilerlemiş fibrozis, kardiyovasküler risk ve eşlik eden hastalıklar için risk sınıflaması yapılması önerilmektedir (1).

Tip 2 diyabetli hastalar, yüksek NAYKH prevalansına sahiptir (%40-%70) ve ilerlemiş fibrozis, siroz ve karaciğer kanseri, diyabeti olmayan hastalardan daha sık görülür (21). Ek olarak tip 2 diyabetli hastalarda çoklu morbidite ve çoklu ilaç kullanımı olduğundan, multidisipliner yönetim gereklidir. Diyabet bakım kliniklerinde, NAYKH olanlarda, ilerlemiş fibrozis %10-%20 kadar olduğu bildirilmiştir (22, 23). Tip 2 diyabetli hastaların bakımına, NAYKH ve karaciğer fibrozisi değerlendirilmesinin dahil edilmesi konusunda farkındalık bulunmaktadır. Sonuç olarak, American Diabetes Association, karaciğer enzimleri yüksek ya da US 'de karaciğer yağlanması bulunan tip 2 diyabet hastalarında, karaciğer fibrozisi ya da NASH açısından değerlendirme önermektedir. Ancak karaciğer enzimleri, tip 2 diyabetli hastalarda ve NAYKH olan çoğu hastada, normal olduğundan, klinik olarak önemli karaciğer hastalığı tanınmayabilir (1).

2.1.7 NAYKH' yı yönetmek

NAYKH'nın karaciğer ilişkili hastalık yükü önemli olmasına rağmen, NAYKH olan hastaların ölüm nedenleri; kardiyovasküler hastalıklar ve kanserlerdir. Bu nedenle kardiyovasküler riski minimize etmek ve yağlanmayı azaltmak için NAYKH'ya bütüncül yaklaşılmalıdır. NAYKH gelişiminde, beslenme ve enerji arasındaki denge önemlidir. Santral obezite, insülin direnci

oluşumu ve inflamatuvar sinyal oluşumuna neden olan önemli bir etkidir. %5-%7'den fazla ağırlık kaybı, hepatik yağ içeriğini ve yağlanmayı; %10 ağırlık kaybı, fibrozisi azaltmaktadır (24). Sürekli kilo kaybı, kalıcı davranış değişikliği gerektirdiğinden zordur. Cerrahi risklerden dolayı, bariyatrik cerrahi ilk planda düşünülmemesine rağmen, ağır obez hastalarda belirgin ağırlık azalmasına, NAYKH ve fibrozis bulgularının düzelmesine yardımcı olur. Ağırlık kaybı, NAYKH ve onun tüm kardiyometabolik komorbiditelerini düzeltir. NAYKH'nın, kardiyovasküler hastalıklara ve kanser riskinin artışına katkısı vardır. Ancak karaciğer yağlanmasını düzeltecek tedavilerin, bu riskleri azaltacağı net olarak bilinmemektedir.

Günümüzde, NAYKH için Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylı bir tedavi yoktur. Fakat, diğer endikasyonlar için kullanılan birkaç ilaç, NAYKH için faz 2 çalışmalarında denenmektedir (örneğin ursodeoksikolik asit, omega 3 yağ asidi ve metformin). Ancak henüz histolojik faydası gösterilmemiştir. Vitamin E ve pioglitazonun, güncel rehberlerde, seçilmiş hastalarda kullanılması onaylanmıştır (25). Vitamin E'nin NAYKH için faydaları birkaç randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Faz 2 B çalışmalarında, Vitamin E'nin, diyabet ve sirozu olmayan NAYKH hastalarında yağlanmayı azalttığı gösterilmiştir (26). Tip 2 diyabetli NAYKH hastalarında, Vitamin E ve pioglitazonun kombine kullanımı, yağlanmayı azaltmıştır. Vitamin E kullanımı, kanama riskini arttırması ve yüksek dozlarda kardiyovasküler yan etkileri arttırması gibi durumlardan dolayı kullanacak olan hastalar için bu olası yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Statinler, NAYKH'ya fark edilebilir etkisi olmamasına rağmen kardiyovasküler riski azalttıkları ve güvenli oldukları için kullanılabilirler.

NAYKH hastalarının çoğu insülin direncine sahiptir. Tek başına insülin direnci için tedavi yetersiz kalabilir. Örneğin; metformin, tip 2 diyabetin progresyonunu azaltır ancak NAYKH'nın düzelmesine etkisi yoktur. Bazı ilaçlar da NAYKH'yı düzeltir ancak insülin direncine etkisi yoktur (örneğin vitamin E).

Tiyazolidinedionlar, örneğin; pioglitazon, tip 2 diyabet gelişimini önleyebilir. Birçok çalışmada, diyabetli ve diyabetli olmayan NAYKH aktivitesini düzelttiği gösterilmiştir.

2.1.8 NAYKH' nın tanısı

NAYKH'nın tanısı ve takibi karaciğerin değerlendirilmesini gerektirir. Hızlı tanı, hastalığın kontrol altına alınması ve erken tedavisi için zorunludur.

Perkütan karaciğer biyopsisi, geleneksel olarak, NAYKH'nın tanısı ve sınıflaması için en önemli tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Fakat karaciğer biyopsisi, invaziv ve pahalı bir yöntemdir. İşlem sırasında ve sonrasında, ağrı, kanama, ölüm gibi komplikasyonlar gelişebilir. Hepatik yağlanma, heterojen bir hastalıktır. Karaciğer biyopsisi, karaciğerin yaklaşık 1/50.000 oranında bir dokunun değerlendirilmesine olanak sağlar. Bundan dolayı karaciğerin çok az bir kısmının patolojisini yansıtır. Ayrıca gözlemciler arası ve gözlemci içi değerlendirme farklılığı da biyopsinin dezavantajlarından biridir (27).

Günümüzde, invaziv tekniklerin dezavantajlarının üstesinden gelebilmek için, hasta için minimal risk içeren, invaziv olmayan görüntüleme tekniklerine odaklanılmıştır. Bu tekniklerin başarıları kanıtlanmıştır. Bu görüntüleme

yöntemleri arasında iç-dış faz manyetik rezonans görüntüleme (MRG), dixon yöntemi, manyetik rezonans spektroskopi (MRS), manyetik rezonans görüntüleme – proton dansite yağ fraksiyonu (MRG-PDFF), konvansiyonel B mod US, kantitatif US teknikleridir (Zayıflama katsayısı (AC) ve geri saçılma katsayısı (BSC), ses hızı (SS), kontrollü atenüasyon parametresi (CAP)) bulunmaktadır.

2.1.8.1 NAYKH tanısında MRG yöntemleri

Manyetik rezonans görüntüsü oluşturulurken, vücutta en çok bulunan yağ ve su protonlarından faydalanılır. Suyun özelliği, bol miktarda bulunması, yağın özelliği ise çok miktarda Hidrojen (H⁺) atomu, yani proton içermesidir. Bu iki maddenin doku içerisindeki dağılımı, sinyal yoğunluğunun ana belirleyicisidir (28).

Yağın T1 ve T2 relaksasyon süresi kısadır. Bu yüzden konvansiyonel spin ekoda, T1A’da belirgin yüksek, T2A’da belirgin düşük sinyalli izlenir. Ancak günlük uygulamalarda, konvansiyonel spin ekonun yerini alan turbo spin ekoda ise yağ T2A’da düşük değil yüksek sinyallidir.

Su ile yağın salınım frekansları farklıdır. Bu fark 1.5 Tesla (T)’da 220 hertz (Hz), 3T’da 440 Hz’dir. Bant genişliği (frekans kodlama ekseninde piksel başına kaç Hz kodlandığı), yağ ve su salınım frekansı farkından (1.5T’da 220 Hz) az olursa yağ protonları, gerçekte bulunduğu vokselin bir ilerisinde kodlanır. Çünkü, protonların frekans eksenindeki uzaysal konumlanması, salınım frekans değeriyle saptanır. Buna kimyasal kayma denir. Kimyasal kayma; yüksek manyetik alanda veya salınım frekans farkları yüksek olan tüm maddeler arasında oluşabilir. Ancak vücutta en çok bulunan iki molekül su ve yağ olduğu için kimyasal kayma su ve yağ ile anılır (28).

2.1.8.1.1 İç-dış faz görüntüleme

Yağ ve su protonları; $1/220 \text{ Hz}=4.5454 \text{ milisaniye (msn)}$ 'de bir aynı noktada buluşurlar.

İç-dış faz görüntülemede, 1 tekrarlama zamanı (TR) aralığında, 2 kez eko toplanır. 1.5 T'da eko zamanı1(TE1) =2.27 msn, TE2=4.55 msn olacak şekilde sinyal toplandığında: TE1'de yağ ve su protonlarının tam zıt konumda (dış fazda) olup birbirinin sinyalini azaltırlar.; TE2'de yağ ve su aynı fazda (iç fazda) olup ikisinin sinyalinin toplamı ile yüksek sinyal elde edilir. TE kısa olduğu için, daha önce alınan dış fazda mikroskobik yağ içeren dokular sinyal kaybı gösterirler. Dış fazda yağ dokusu ile çevrelenen organların (karaciğer, böbrek bağırsak, vb.) konturlarında düşük sinyalli bant tarzında artefakt (Hint mürekkebi artefaktı) görülür. Günümüzde gradiyent eko (GRE) temelli dual eko-eko sekansı, abdomen görüntülemenin rutin sekansı olup, karaciğer yağlanması ve adrenal adenom tanılarında oldukça yardımcıdır. Bu sekans ile karaciğer yağlanmasının derecesi de ölçülebilir. Benzer yaklaşımla, demir ve melanin gibi, suya göre frekans farkı yüksek olan diğer maddelerin de organlardaki birikimi gösterilip kantitatif olarak ölçülebilir (28).

2.1.8.1.2 Dixon yöntemi

İç-dış faz görüntülemede, yağ ve suyun salınım frekansları farklıdır. Bu iki faz aşağıdaki şekilde formülize edilmiştir (28).

$$\text{İç faz}=\text{Su} + \text{yağ sinyali}, \text{Dış faz}=\text{Su} - \text{yağ sinyali}$$

Buna göre;

$$(\text{iç faz} + \text{dış faz}) / 2 \text{ sadece su moleküllerinin,}$$

(iç faz – dış faz) /2 sadece yağ moleküllerinin izlendiği yeni görüntüler elde edilir.

Sonuç olarak Dixon yönteminde 4 farklı görüntü elde edilir. Bu yöntemle yağ baskılama oldukça başarılıyken, metalik implant varlığında, boyun bölgesinde kullanımı sınırlıdır (28).

2.1.8.1.3 Kantitatif mrg yöntemleri

MRG, zengin kontrast mekanizmaları ile karaciğer yağ içeriğini belirleyen ve ölçen görüntüleme metodudur. Bunu yağ ve sudaki proton miktarını direkt ölçerek yapar (29).

Geçmişte, iç ve dış faz, ya da yağ baskılama metotları gibi konvansiyonel kalitatif metotlar kullanılırdı. Bu metotlar yağlanmanın değerlendirilmesini kalitatif yapabilmesine rağmen, çok sayıda yanıltıcı faktörden dolayı kantitatif ölçüm için uygun değildir. Yanıltıcı faktörler tanısal doğruluğu azaltır (30).

Trigliseritlerin dokudaki kantitatif ölçümünün değerlendirilmesi için, yanıltıcı faktörleri düzeltilmiş, kimyasal kayma kodlanmış (KKK) MRG ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), yağ ve suyun rezonans frekansları arasındaki kimyasal kaymadan yararlanır. Su moleküllerindeki protonların elektronik konumu, trigliseritlerdeki protonlara göre azaltılmıştır. Bu da suyun rezonans frekansının yağdan daha yüksek olmasına yol açar. Vücut sıcaklığında su ve ana metilen zirveleri arasındaki fark 3.4 ppm'de görece olarak farklıdır (30). Su ve yağı protonlarına ayırmak için hem KKK MRG hem de MRS bu kimyasal kaymadan yararlanır (30).

Eğer su ve yağın MR sinyalleri ayrılıp ölçülürse, normal yağ sinyal oranı hesaplanabilir. Sinyaller, su ve yağın proton dansitesine ayrılırsa, elde edilen oran proton dansite yağ fraksiyon (PDFF) olarak tanımlanır ($PDFF = \frac{\text{yağ}}{\text{yağ} + \text{su}}$) (31). PDFF yüzde (%0- %100) olarak ifade edilmektedir ve histolojik inceleme ile tahmin edilen yağ yüzdesi ile korelasyon göstermektedir (32).

KKK MRG ve MRS kullanarak, doğru ve tekrarlanabilir PDFF tahmini için, MRG sinyalinin tüm yanıltıcı faktörler ele alınır (31). KKK MRG için, yanıltıcı olabilecek faktörler şunlardır: T1 ilişkili ön yargı, T2* gecikmesi, yağın spektral karmaşıklığı, girdap akımları, gürültü ilişkili ön yargı, eşlik eden gradientler ve eşit sıcaklıktır.

Belirtilen tüm yanıltıcı olabilecek faktörler hafifletilirse, KKK MRG ve MRS PDFF oranında yüksek kesinlik sağlanır. MRG PDFF ve MRS PDFF oranı ve histopatolojik inceleme ile belirlenen karaciğer yağ miktarı arasında mükemmel korelasyon gözlenmiştir (29, 33, 34).

2.1.8.1.3.1 MRS

Modern MRG sistemlerinde, MRS, karaciğer yağ ölçümü için kullanılan en erken rapor edilen metottur. MRS ile su ve yağın proton sinyalleri, tek nefes tutma boyunca (yaklaşık 20 sn), tek vokselde elde edilen, yüksek çözünürlüklü spektrum içerisinde zirvelere ayrılarak tarif edilir. En yaygın kullanılan 2 metot: PRESS (point resolved spectroscopy) ve STEAM (stimulated echo acquisition mode). PRESS daha yüksek SNR (signal noise ratio)'ye sahipken, STEAM de j kaplından daha az etkilenir ve genellikle tercih edilir. Standart referans olarak histopatolojik incelemenin kullanımı ile son meta analizler şu şekilde rapor edilmiş: yanıltıcı

faktörlerin düzeltildiği MRS %73-%79 duyarlılığa sahip ve %92-%96 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiş (32).

MRS PDFF tahminlerini elde etmek için tek voksel, tipik olarak, büyük damarlardan ve büyük safra yollarından kaçınarak karaciğer sağ loba yerleştirilir. Fakat küçük voksel ($2-9 \text{ cm}^3$) kullanımı, biyopsi örnekleme sınırlaması gibi küçük bir alanın değerlendirilmesine neden olur. Multivoksel MRS daha büyük volümleri değerlendirmek için kullanılabilir. Fakat inceleme süresi orantılı şekilde uzar (kodlama tekniğine ve uzamsal kapsamaya bağlı olarak dakikalardan saatlere uzayabilir).

Tek voksel MRS doğru uygulandığında inceleme içi ve inceleme arası tekrarlanabilirliğine sahiptir (36). Fakat, zaman içinde tekrarlanabilirliği, KKK MRG ile karşılaştırıldığında MRS'nin dezavantajıdır. Ek olarak, MRS analiz yazılımı çoğu klinik MRG sistemleriyle desteklenmez ve işlem sonrası için özel uzmanlık gerektirir. Volümetrik sınırlı doku örnekleme, MRS'nin volümetrik KKK MRG ile kıyaslandığında dezavantajıdır. MRS için test tekrar değişkenliği volümetrik KKK MRG'den daha yüksektir.

2.1.8.1.3.2 KKK MRG

KKK MRG metotları, su ve yağ sinyal bileşenlerini, çoklu eko zamanlarında (tipik olarak 6 eko), genel olarak bir tekrarda bozuk eko gradiyentini örnekleme yoluyla bileşenlerine ayırır. PDFF'nin hesaplanması için elde edilen MRG verileri, yağ ve suyun kesin spektral modeli ve düzeltilmiş yanıltıcılarla doğru bir şekilde yeniden yapılandırılmalı ve sonradan işlenmelidir. Büyüklük ve karmaşık temelli stratejiler sonradan işleme ve KKK MRG PDFF'nin

hesaplanmasında kullanılır. Büyüklük temelli KKK MRG, gradiyent eko sinyallerinin büyüklüğünü belirler. Büyüklük temelli KKK MRG, uygulama için daha basit, faz hataları (örneğin B0 alanı homojen olmayanları ve girdap akımları) için daha güçlüdür (36). Büyüklük temelli metot daha düşük SNR' ye sahiptir. PDFF 'yi limitli dinamik aralıkta ölçer (%0- %50). Karmaşık temelli KKK MRG, sinyalin hem büyüklük hem faz komponentlerini kullanır ve PDFF aralığını tamamen (%0- %100) ölçer. Karmaşık temelli KKK MRG daha yüksek SNR 'ye sahip ve faz hatalarına karşı daha duyarlıdır ve bazen homojen olmayan B0 alanlarının varlığında su ve yağ değişiminde zarar görür (30).

Büyüklük temelli KKK MRG 'nin dinamik aralığı limitli olduğu için, sadece karaciğer dışı uygulamalarda kullanılır (örneğin kemik iliği, yağ doku). Sonuç olarak, hibrid temelli metotlar (büyüklük temelli metotların faz duyarsızlığı, düşük SNR'si ve karmaşık temelli metotların yüksek dinamik aralığı kullanarak) uygulanır. KKK MRG rekonstrüksiyonunda, büyüklük temelli ya da karmaşık temelli KKK MRG 'den birinin ya da ikisinin kombinasyonunun kullanımı satıcıya bağlıdır.

KKK MRG, karaciğer yağını, kantitatif olarak belirlemede kesin metot olarak düşünülmektedir. KKK MRG tek nefes tutmada elde edilebilir. Neredeyse 15-20 sn içinde gerçek zamanlı PDFF harita rekonstrüksiyonunu sağlar. Karmaşık temelli KKK MRG ilk defa 2011'de FDA tarafından onaylandı. Şimdi karaciğer yağ ölçüm için bütün majör MRG satıcılardan ulaşılabilir. Daha da önemlisi MRG PDFF invaziv ve invaziv olmayan yöntemler arasında en yaygın metot olarak kabul edilir.

Biyopsi ve MRS' nin limitli örnek alanları nedeni ile, KKK MRG uzun çalışmalarda ve tedavi izleminde avantaj sağlar. Ek olarak, yanıltıcıları düzeltilmiş KKK MRG demir birikiminin değerlendirilmesine de izin verir. Demir paramanyetik bir maddedir.ve bundan dolayı T2*'ı kısaltır ve gevşeme oranı artar. Yükselen eko zamanında sinyal kaybına neden olur. KKK MRG, düzeltilmiş R* haritaları sağlar.

2.1.8.2 NAYK tanısında BT

BT, karaciğer yağ içeriğinin tahmin edilmesini sağlayabilen, yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Trigliceritlerin X- ray Emilimi, normal karaciğerden daha düşüktür. Yağ içeriği arttıkça atenüasyon azalır. Kontrastsız BT'de, biyopsi ile kanıtlanmış normal, yağlı olmayan karaciğer atenüasyonu yaklaşık 64 HU (Hounsfield unit)'dur. Orta derecede yağlanmada yaklaşık 42 HU'dur. Genel olarak, kontrastsız BT karaciğer yağ içeriğini belirlemede kontrastlı BT'den daha üstündür. İyotlu kontrast madde karaciğer atenüasyonunu artırır ve yanılgılara neden olabilir. Karaciğer yağ içeriğinin doğru ölçümünü engeller (30).

BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü, hafif derecede yağlanma için %57 ve %88'dir. Daha yüksek derecede yağlanma için duyarlılığı %72, özgüllüğü %95'tir. Kontrastsız BT'de 48 HU sınır değeri orta-ağır derecede yağlanma için yüksek derecede spesifiktir (%100). Duyarlılığı %54, pozitif öngörü değeri %100, negatif öngörü değeri %94'tür (37).

BT temelli yağ içeriği, genel olarak atenüasyon değerleri kullanılarak belirlenir. Rutin pratiğe uygundur. Son zamanlarda kontrastsız BT'de ölçülen HU ile PDFF arasında doğrusal ilişki olduğu kanıtlanmıştır. BT temelli karaciğer yağ

içeriği, PDFF eş değeri olarak ifade edilmek için uygundur. Kontrastsız BT’de HU değeri ile PDFF arasında, fantom klinik vakalarda, mükemmel doğrusal korelasyon gözlenmiştir. Bu da aşağıdaki gibi klinik BT-MRG dönüşüm denkleminin türetilmesine izin verir (38).

$$\text{PDFF (\%)} = 0.58 \times (\text{BT-HU}) + 38.2$$

Bu denklem, 120 kVP’de elde olunmuş kontrastsız BT incelemeleri için geçerlidir. 120 kVP’de sapmalar, küçük fakat ölçülebilir sapmalardır. Denkleme göre %0 PDFF yaklaşık 67 HU’ ya karşılık gelir.

Demir birikimi, amiodoron kullanımı, iyotlu kontrast madde kullanımı, glikojen depo hastalıkları ve hepatit durumlarında karaciğer atenüasyonu yükselebilir veya yağlanmayı maskeleyebilir.

2.1.8.3 NAYKH tansında ultrason (US)

2.1.8.3.1 Karaciğer yağlanmasının ölçümünde konvansiyonel US

Konvansiyonel US, düşük maliyeti, ulaşılabilirliği, taşınabilirliği ve kullanım kolaylığı nedeni ile karaciğer yağlanmasının tanısında ve izleminde kullanılan geleneksel tanısal bir yöntemdir. Böbrek ile kıyaslandığında, karaciğer parankim ekojenitesinin artışı, US atenüasyonunun azalması, karaciğer içi vasküler yapıların duvarının ve diyafragmanın seçilememesi, karaciğer yağlı infiltrasyonunu düşündürür.

Karaciğer yağlanması, konvansiyonel gri skala US ’de, hafif, orta ve ileri derecede olmak üzere 3 grupta sınıflandırılabilir. Hafif derecede yağlanma renal korteksle kıyaslandığında karaciğer ekojenitesinin artması, orta derecede yağlanma karaciğer damar duvarının görünebilirliğinin kaybolması, ileri derecede yağlanma

diyafragma seçilebilirliğinin kaybolmasıdır. Konvansiyonel US, ileri derecede karaciğer yağlanmasını ayırt etmede yüksek duyarlılık (%84,8) ve özgüllüğe (%93,6) sahiptir (39). Ancak US'nin, hafif derece karaciğer yağlanmasını ayırt etmedeki düşük başarısından dolayı toplam duyarlılık (%65) ve özgüllüğü (%81) düşmektedir (39).

Konvansiyonel US, bazı avantajlara sahip olmasına rağmen sadece gri skala US bakılırsa, yağlanma ve fibrozis arasında örtüşme olabileceğinden yanlış pozitif ve negatiflikler olabilir. Kalitatif görsel temelli gri skala US' nin başka bir sınırlılığı da farklı operatörler arasında değerlendirmenin değişkenlik göstermesidir. Bu sınırlılıklar nedeniyle karaciğer yağlanmasını sınıflandırmak ve ölçmek için kantitatif US yaklaşımları geliştirilmiştir.

2.1.8.3.2 Karaciğer yağlanması tanısında hepatorenal indeks (HRİ)

Konvansiyonel US 'de, karaciğer yağlanmasının tanısı, aynı görüntüde, karaciğer ve sağ böbrek korteks ekojenitesi karşılaştırılarak konulur. Bu karşılaştırmayı birçok faktör etkileyebilir. Örneğin; cihaz parametreleri (kazanç, derinlik, güç vb.), hasta anatomisi (kosta gölgesi, cilt altı yağ doku vb.) gibi faktörler. Karaciğer yağlanmasının belirlenmesinde, tanısal performansı düzeltmek için HRİ geliştirilmiştir (40).

HRİ, karaciğer ve sağ böbrek renal korteksten gelen parankimal ekolar oranlanarak hesaplanır. Yapılan bazı çalışmalar, HRİ ile histolojik yağlanmanın korelasyon olduğunu göstermiştir. Marshall ve arkadaşları (40), %5'ten fazla yağlanma olduğunda, HRİ sınır değeri 1.28 olduğunda, histopatolojik korelasyona bakıldığında, HRİ'in duyarlılığının %100 olduğunu rapor etmiş. Borges ve

arkadaşları (41), sadece sağlıklı gönüllülerde ve kontrol grubunda yaptığı çalışmada, HRİ sınır değeri 1.24 olduğunda duyarlılığı ve özgüllüğü %93 olarak rapor etmiş (42).

HRİ, fibrozisi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Benzer şekilde kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda da kullanılmamalıdır. Çünkü kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek ekojenitesi artar ve HRİ'nin güvenilirliği azalır. Ayrıca HRİ ile düşük dereceli yağlanmanın tanısı zor olabilir (42).

2.1.8.3.3 Karaciğer yağlanması tanısında kantitatif US teknikleri

Karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesinde, konvansiyonel gri skala US ve HRİ kantitatif bilgi sağlamaz.

Kantitatif metotlar, esas olarak karaciğer dokusunun fiziksel özellikleri, doku tarafından saçılan ses dalgaları ve eko sinyalleri arasındaki ilişkiyi modellemek için kullanılır. Hepatositlerdeki yağ veziküllerinin empedans farklılığı, saçılma büyüklüğünün ve sinyal atenüasyonunun artmasına neden olur. Dokudan geri dönen sinyaller üzerinden, atenüe olan ve geri saçılan sinyalin frekans bağımlı analizi gerçekleştirilir (42).

Kantitatif US teknikleri, karaciğer yağlanmasının kantitatif ölçümü için spektral temelli teknikleri ve envelope istatistikleri temelli teknikleri kullanır. AC ve BSC spektral temelli teknikler için kullanılır. AC, dokuyu geçen US dalgalarının enerji kaybını ölçer. Yağlı ve normal karaciğer akustik dalgaları farklı miktarda atenüe eder. BSC, dokunun mikroyapısını ve dokuya çarptığında geri dönen US enerjisini ölçer. Hepatosit içerisindeki yağ vezikülleri saçılma sinyallerini artırır ve bu da karaciğerde ekojenite artışı ile sonuçlanır (42).

AC değerleri, karaciğer yağlanması değerlendirmede, MRG PDFF ve karaciğer biyopsisinin altın standart kabul edildiği çalışmalarda, bu yöntemler arasında yüksek korelasyon olduğu bildirilmiştir. Ayrıca obez hastaları değerlendirmede, US, cilt altı yağ doku fazlalığından etkilenir ancak AC, obez hastaların karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesinde daha yararlı olabilir. Ancak inflamasyon ve fibrozisi ayırt etmede zayıf kalmıştır (42).

Envelope istatistikleri temelli teknikler; Acoustic Structure Quantification (ASQ), Normalized Local Variance (NLV) ve ses hızının tahminidir. Envelope istatistikleri temelli teknikler nispeten yenidir. Dokuların mikroyapısal karakteristikleri, geri saçılan US 'nin şekli ve niteliği ile belirlenir (42).

Kontrollü atenuasyon parametresi (Controlled Attenuation Parameter, CAP), karaciğer yağ miktarını ölçmek için klinikte kullanılan en yaygın ve en çok çalışılmış yöntemdir. CAP lm için USG atenuasyonu kullanılır. USG atenuasyon oranı, titreşim kontrollü geçici elastografi (TE) araçları ile ölçülür. Bu araçlara ticari olarak Fibroscan ile ulaşılabilir. TE araçları, dokuya geçen ultrason pulslarını ölçen farklı boyutlarda problemleri kullanır. Tipik olarak orta ve ekstra büyük prob olmak üzere 2 tip prob kullanılır. Optimal probun seçimi cilt-karaciğer kapsülü arasındaki mesafeye göre otomatik olarak kontrol edilir. Cilt kapsül arası mesafe 2.5 cm'i aşarsa ekstra büyük prob orta probtan daha efektif hale gelir. CAP, hepatik yağlanmayı ve fibrozisi aynı anda değerlendirebilir. CAP lm yaklaşık 5 dakika sürer ve yaklaşık 3 cm³'lük bir volümü ölçebilir (karaciğer biyopsisinde değerlendirilenden daha fazla bir alan). Birçok alışma karaciğer yağ içeriğini kantitatif olarak değerlendirmede CAP etkinliğini tartışmıştır ve CAP'ın kabul

edilebilir kesinliği bulunmuştur. CAP'in tanısal kesinliği, eğri altında kalan alan (AUROC) kullanılarak değerlendirilir. AUROC aralığı 0,64-0,97 olarak gösterilmiştir (43, 44). 19 çalışmayı içeren bir meta analizde AUROC; >S0 için 0.823, >S1 için 0.865 >S2 için 0.882 sınır değerlerde iyi tanısal performans sergilemiştir. S0, S1, S2'ye karşılık gelen optimal sınır değerler 248, 268, 280 dB/cm/MHz'dir. Ek olarak bu çalışmalarda NAYKH, diyabet ve VKİ (vücut kitle indeksi) arasında potansiyel bir ilişki bulunmuş (42). CAP'in karaciğer yağlanması olan ve olmayan hastaları belirlemedeki tanısal yararı tamamen doğrulanmış olmasına rağmen, yağlanmanın varlığını belirlemede, optimal sınır değerleri çalışmalar arasında önemli farklılıklar gösterir (42).

US rehberliğinde, AC değerlendirmek için birkaç teknikten yararlanılır. Bunlar Attenuation Imaging (ATI), Attenuation Measurement Function (ATT) ve Ultrasound Guided Attenuation Parameter (UGAP)'dir. CAP, ölçüm için gri skala görüntülerini kullanmadığından dezavantajlıdır. Bunun tersine, ATI, ATT, UGAP karaciğer yağlanmasını değerlendirirken ve kesin ölçüm yerini belirlemek için gri skala US' yi kullanır. Bu teknikler kullanıldığında, konvansiyonel gri skala US görüntüleri de değerlendirilir ve damar, safra yolu ya da varsa kitleden kaçınılarak ölçümler yapılır. Bu tekniklerin başka bir avantajı da gözlemciler arasında ve gözlemciler içinde yüksek tutarlılık olmasıdır. Ek olarak ATI ölçümlerinin farklı operatörler arasında yüksek tutarlılığı kanıtlanmıştır (42).

ATI ölçümleri, iki boyutlu (2D) görüntüleme tekniğinin bir parçasıdır. ATI, ilgilenilen alan (ROI) İçerisinde, renk kodlu haritaları kullanarak US atenüasyonunu değerlendirir. AC için ölçüm birimi dB/cm/MHz'dir. Teknik

başarının yüksek olması için güvenilirlik indeksi (R2) geliştirilmiştir. $R2 > 0.80$ olduğunda ölçümün güvenli olduğu kabul edilir (46, 47). Rapor edilen ölçümlerin sınır değerleri; $>S1$ için 0.63-0.69 dB/cm/MHz, $>S2$ için 0.66-0.72 dB/cm/MHz, $>S3$ için 0.68-0.86 dB/cm/MHz aralıklarında bulunmuştur. AUROC değerleri; $>S1$ için 0.80-0.97, $>S2$ için 0.86-0.99, $>S3$ için 0.79-0.89 olarak bildirilmiştir (45, 47).

TAI ve TSI karaciğer yağlanması kantitatif US temelli değerlendirmesi için yeni teknikleridir. TAI parametresi, akustik atenüasyonu hesaplamak için, derinlik boyunca US merkez frekansının eğimini gösterir. TSI parametresi, ilgilenilen bölgedeki (ROI) Nakagami parametrelerinin ölçümüdür. Saçılan US 'nin konsantrasyonu ve onların lokal olarak değerlendirilmesini yansıtır (42).

Literatürde TAI ve TSI'yi MRG-PDFF ile kıyaslayan 3 çalışma bulunmaktadır (48, 49, 50). Bu çalışmalar hem TAI hem TSI'nin MRG-PDFF ile korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (42). Şendur ve arkadaşları, 80 olgunun katıldığı çalışmalarında, MRG PDFF yönteminden referans yöntem olarak yararlanarak, TAI ve TSI yöntemlerinin tanısal performansını araştırmışlardır. Onlar TAI ve TSI tekniklerini, karaciğer yağlanmasını (MRG PDFF>%5) belirlemede güvenilir olduğunu belirtmişlerdir. Karaciğer yağlanmasının derecelendirilmesinde, TAI'nin 0.75, 0.86, 0.96 dB/cm/MHz değerleri için, sırasıyla %88, %88, %100 duyarlılığa, TSI'nin 92.44, 96.64, 99.45 değerleri için sırasıyla %90, %92, %91,7 duyarlılığa sahip olduğunu göstermişlerdir (48). Jean ve arkadaşları MRG-PDFF yönteminden referans olarak yararlanarak, karaciğer yağlanmasının kantifikasyonunda TAI ve TSI analizini değerlendirmek için 120 hastanın katıldığı çalışmayı gerçekleştirmişlerdir. MRG-PDFF'ye yağlanma

oranlarını göre katılımcılar 3 gruba ayrılmıştır (<%5, %5-%10,>%10). Karaciğer yağlanması tanısında ve derecesinin değerlendirmesinde her 2 yöntemin de mükemmel yararı olduğunu bulmuşlardır. >%5 ve >%10 karaciğer yağlanması tanısı için, TAI AUROCları 0.861 ve 0.835, TSI AUROCları 0.964 ve 0.935 değerlerine ulaşmışlardır (49). Ronazskei et al. MRG-PDFF'den altın standart olarak yararlanarak karşılaştırdıkları 101 hastayı dahil etmişlerdir. TAI'nin TSI'den daha iyi tanılabilir performansını olduğunu göstermişlerdir (50).

Tablo 1. Karaciğer yağ ölçümünde kullanılan teknikler ve prensipleri (42)

Teknik	Karaciğer Yağ Ölçümü İçin Kullanılan Teknik	Tekniklerin Prensipleri
CAP	Spektral temelli teknik (AC)	CAP, karaciğere doğru giden us dalgalarının atenuasyon azalmasını ölçer
ATI	Spektral temelli teknik (AC)	ATI, azalan ışın atenuasyonunu transduser tarafından elde edilen eko sinyallerini kullanarak ölçer
ATT	Spektral temelli teknik (AC)	Farklı frekanslardaki (F0, F1; F0 <F1) 2ultrasonik dalga aynı frekans bandına iletilir. ATT, alınan sinyal oranının (F0/F1) eğimini hesaplayarak zayıflama katsayısını tahmin eder.
UGAP	Spektral temelli teknik (AC)	UGAP, karaciğer sinyali ile referans sinyali karşılaştırır (zayıflama ve geri saçılma katsayısı bilinen fantom referans olarak ölçülen)
Att. PLUS	Spektral temelli teknik (AC)	Att. PLUS, doku boyunca yayıldıkça ultrason dalgalarının amplitüdündeki azalmayı ölçer
TAI	Spektral temelli teknik (AC)	TAI, dokuda farklı frekans bileşenlerinin zayıflama özelliklerine göre belirlenir. Radyo frekansı sinyallerinin spektrumu, derinliğe göre merkez frekansının küçülmesini sağlar. TAI parametresi, ultrason merkez frekans küçülmesinin eğimini gösterir.
BSC	Spektral temelli teknik (BSC)	BSC, dokudan geri dönen ultrason enerjisini ölçer
UDFF	Spektral temelli teknik (BSC)	UDFF hem AC hem de BSC birleştirilerek elde edilir ve sonuç karaciğer yağlanması yüzdesi olarak sunulur. Referans fantom verileri ultrason sistemine entegre edilmiştir ve ilgilenilen sabit edinim bölgesinde uygulanır
TSI	Envelope istatistik temelli teknik	TSI, Nakagami dağılımının (saçılan US 'nin lokal konsantrasyonu ve düzenlenmesi) şekil parametresini temel alır.
ASQ	Envelope istatistik temelli teknik	ASQ, teorik ve gerçek yankı genlik dağılımları arasındaki farka dayanan FD oranını ölçer.
NLV	Envelope istatistik temelli teknik	NLV parametresi, gri ölçekli ultrason görüntülerinden örneklenen ultrason amplitüdlarını analiz eden ASQ'dan türetilmiştir.

SS	Envelope istatistik temelli teknik	NLV parametresi, gri ölçekli ultrason görüntülerinden örneklenen ultrason amplitüdlerini analiz eden ASQ'dan türetilmiştir.
SSp.PLUS	Envelope istatistik temelli teknik	SSp.PLUS, intrahepatik karaciğer yağ içeriği ile korelasyon olan ses hızının ölçülmesine izin veren yeni bir tekniktir.

3. KORONER ARTER KALSİYUM SKORU

Kardiyovasküler hastalıklar, dünyadaki ölümlerin en sık nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerin yaklaşık yarısını koroner arter hastalıkları oluşturmaktadır.

Koroner arter kalsiyum plağı oluşumu aktif bir süreçtir. Koroner arterlerde aterosklerotik plağın gelişiminin tüm evrelerinde görülebilir. Koroner arter kalsiyum skoru, koroner arterlerdeki plak yükünü gösterir.

Gelecekteki kardiyovasküler olayların gelişme riskini %65-80 oranlarına tahmin edebilmesine rağmen total risk skorları, risk sınıflamasının başlangıç metodu olarak faydalıdır. Framingham risk skoru, en yaygın kullanılanlardan biridir. Koroner arter kalsiyum skoru, risk sınıflamasında önemli bir rol oynar (51).

Koroner arter kalsiyum skoru başlangıçta, elektron demeti BT ile değerlendirilmiştir. Ancak günümüzde, koroner arter kalsiyum skoru, çok kesitli BT ile değerlendirilmiştir (51).

Koroner arter kalsiyum skorunun BT ile belirlenmesi, kardiyak bölgenin belirlenerek, kontrast madde verilmeden, genelde orta veya geç diyastole denk gelen, R-R aralığı önceden belirlenmiş prospektif tetiklemeli elektrokardiyogram kullanılarak, arada boşluk ya da üst üste binme olmadan, 3 mm kalınlığında aksiyal kesitler ile olur (51).

Kalsifikasyon en az 1 milimetrekare alandaki hiperatenüasyon ($HU > 130$) olarak tarif edilir.

Kalsiyum skorunun belirlenmesinde ana yöntemler; Agatston metodu, kalsiyum volümünün belirlenmesi ve kalsiyum yükü skorunun belirlenmesi yöntemleridir. Klinikte en çok kullanılan yöntem Agatston metodudur (51).

4. NAYKH VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

NAYKH, sıklıkla obezite, tip 2 diyabet ya da dislipidemi gibi metabolik komorbiditelerle ilişkilidir ve bu yüzden metabolik sendromun hepatik komponenti olduğu düşünülür. NAYKH, ayrıca subkilinik ve klinik kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. NAYKH'nın hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, kardiyomiyopati, kardiyak aritmi gibi klinik olarak kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye yol açan hastalıklar için risk faktörü olduğuna dair kanıtlar gösterilmiştir (52).

NAYKH hastalarının çoğu ek kardiyometabolik risk faktörlerini de taşımaktadırlar. Bu hastaların belirlenmesi, NAYKH'nın ilerlemesinin önlenmesi, aynı zamanda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önlenmesini de sağlar (52).

4.1 NAYKH ve Kardiyovasküler Hastalık Arasındaki Patofizyolojik Mekanizma

NAYKH ve kardiyovasküler hastalıkların her ikisi de metabolik sendromun son organ hasarının komponentleridir. NAYKH'nın kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına katkısı vardır. Ortak risk faktörleri içerdiğinden bu 2 hastalığı birbirinden ayırmak zordur. NAYKH ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma çok komplekstir ve eş zamanlı farklı yolları içerir (52).

Disfonksiyonel visseral yağ doku, aynı zamanda disfonksiyonel ektopik yağın, karaciğerde ve diğer organlarda (perikard, pankreas, böbrekler, iskelet

sistemi) birikimi, kardiyo metabolik sonuçlarla yakın ilişkilidir. Ektopik yağın birikimi, yağdan kaynaklı metabolitlerin salınımı ve inflamatuvar yolların aktivasyonu, NAYKH ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine neden olan sistemik patofizyolojik değişime yol açar. NAYKH'da, hepatik yağ birikimi lipid kazanım ve yıkımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanır (52).

Sirkülasyondaki lipidlerin yetersiz hepatik alımı, hepatik yeniden lipogenezi (DNL) arttırır. DNL'nin artması ve yetersiz yağ asidi oksidasyonu, NAYKH'da, hepatik trigliserit birikimine ve trigliseritten zengin çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) partiküllerinin aşırı üretimi ve sekresyonuna yol açar. VLDL, karaciğer yağın periferel dokulara taşır. NAYKH' da VLDL'nin aşırı üretimi, aterojenik dislipidemiye başlatır. Bu, yüksek serum trigliseriti ve düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), yüksek düşük dansiteli lipoprotein (LDL) serum seviyeleri ile karakterizedir. Bu durum trigliseritten zengin lipoproteinlerin ve onların kalıntısı olan ara dansiteli lipoprotein (IDL)'nin birikimi ile sonuçlanır. Bu lipoproteinler, ateroskleroz gelişimine neden olan Apo lipoprotein B içerirler. Apo lipoprotein B içeren lipoproteinler, subendotelyal duvara penetre olup birikir ve oksidasyona uğrayınca, hasar ilişkili moleküler patern (DAMP) gibi toll like reseptörleri (TLR) aktive ederler. TLR'ler doğal bağışıklık sisteminin komponentidir. TLR'ler patojenler ve endojen hasar sinyallerine duyarlıdır ve uygun immün cevabı başlatırlar (52).

Bu bağlamda, özellikle trigliseritten zengin lipoproteinler TLR2 ve TLR4 dimerizasyonuna ve aktivasyonuna neden olur. Dimerizasyon sonrası, nod like receptor family pyrin domain containing protein 3 (NLRP3) inflamazom olarak

adlandırılır. NLRP3 aktive edilince kaspaz-1 enzimini aktive eder. Kaspaz-1 aynı zamanda interlökin 1B(IL1B) dönüştürücü enzim olarak adlandırılır. Kaspaz-1, proteolitik yolların aktivasyonuna neden olur ve vasküler inflamasyon ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın aktivasyonu ile sonuçlanır.

NAYKH'da, DNL artması, hepatik palmitik asit gibi doymuş yağ asitlerinin sentezine neden olur. Palmitik asit gibi doymuş yağ asitleri TLR2 ve TLR4 dimerizasyonuna ve aktivasyonuna yol açarak inflamasyonu indükler. Böylece NAYKH, vasküler hasar ve ateroskleroz gelişimine öncülük eder.

Anormal glikoz metabolizması ve hepatik insülin direnci, NAYKH'nın majör işaretleridir ve NAYKH ile KVH patogeneğinde hayati öneme sahiptir (53). Glikoz metabolizması anormallikleri, NAYKH hastalarında, altta yatan sistemik inflamasyon ve artan vücut ağırlığı ile ilişkili visseral obeziteye bağlanabilir. Ayrıca anormal glikoz metabolizması, disfonksiyonel ektopik yağ dokusu birikimine de neden olur. Ek olarak karaciğer yağ içeriğinin artması ve disfonksiyonel ektopik pankreatik yağın artması, bu bağlamda, temel olarak insülin direnci ve B hücre disfonksiyonu ile ilişkilidir (53, 54, 55).

İnsülin direncine, kompensatuar kalıcı hiperinsülinemi eşlik eder. Bu durum, elverişsiz metabolik çevrenin oluşumunda merkezi öneme sahiptir (yağ asitlerinin ve glikoz seviyelerinin artmasına sebep olur). İnsülin direnci, kardiyometabolik hastalıkların ilerlemesine ve gelişimine neden olur. Hiperinsülinemi, hepatik glikoz yapımını arttırır ve plazma glikoz seviyesi artar. Yüksek insülin seviyesi ile aktive olan transkripsiyon faktörleri, çeşitli lipogenik enzimlerin aşırı üretilmesine sebep olur. Bu da hepatik yağ birikiminin ve doymuş yağ asitlerinin

üretiminin artmasına yol açar. Kalıcı hiperglisemi ve postprandiyal hiperglisemi; inflamazom aktivasyonu, inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu ile eşlik eden oksidatif strese ilerler ve vasküler inflamasyon ile sonuçlanır. Ek olarak, insülin direnci, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin disregüle nörohormonal aktivasyonu ve plazminojen aktivatör inhibitör seviyelerinin artışı aracılığı ile fibrinolitik disfonksiyona yol açar. Kardiyak otonomik nöropatinin gelişimi, sistolik ve diastolik disfonksiyona, kardiyak aritmilere ve endotelyal disfonksiyona ilerler. Endotelyal disfonksiyon sırasıyla ateroskleroz gelişiminde ve KVH gelişiminde erken bir adımdır. Endotelyal disfonksiyon; süperoksit ilişkili oksidatif stres, lipoprotein aracılı vasküler inflamasyon, vasküler koruyucu vazodilatör molekülün (NO) azalması ile ilişkilidir (52).

Endotelyal disfonksiyon gelişiminde başka bir faktör, hiper homosisteinemidir. Plazma homosisteini, NAYKH hastalarında artar. NAYKH hastalarında prokoagülan dengesizlikten dolayı aterosklerotik KVH gelişimi için risk faktörü olabilir. Koagülasyon faktörlerinin serum seviyeleri artar, Von Willebrand faktör, antitrombin 3 ve Protein c azalır. NAYKH'da, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) serum konsantrasyonlarının değişmesinden dolayı, aterogenez ve stabil olmayan plak oluşum riski artar (52).

Kalp çevresinde biriken ektopik yağ dokusu, intra perikardiyal (epikardiyal) ve ekstra perikardiyal olmak üzere 2 kompartmanda birikir. Epikardiyal yağ miyokardiyum ile visseral seröz perikardiyumda, ekstra perikardiyal yağ, fibröz perikardiyumun dışında birikir. Epikardiyal yağdan salınan proinflamatuvar sitokinler, makrofaj infiltrasyonuna ve mikrovasküler sistemin yıkımına neden olur.

Ayrıca koroner arterlerde ve miyokardda, yapısal değişikliklere, koroner arter hastalığının progresyonuna, atriyal fibrilasyona ve kardiyak disfonksiyona neden olur. Sonuç olarak yapılmış birçok çalışmada NAYKH'nın, yaş cinsiyet, VKİ, sigara, tansiyon, dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalık gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (52).

4.2 NAYKH Hastalarında Kardiyovasküler Komorbiditeler

4.2.1 NAYKH ve HT

Arteriyel HT, kardiyovasküler hastalık (KVH) için en yaygın modifiye edilebilir risk faktörüdür. Dünya sağlık örgütüne göre, bütün inmelerin %54'ü ve tüm iskemik kalp hastalığı vakalarının %47'si hipertansiftir. Ek olarak arteriyel HT, kalp yetmezliğinin gelişimi ve progresyonunu, periferik arteriyel tıkalı hastalığı, kardiyak aritmi (özellikle atriyal fibrilasyon) riskini artırır. NAYKH hastaları arasında, arteriyel HT prevalansı %40-70 arasında değişir. NAYKH'nın, prehipertansiyon ve hipertansiyon riskinin artışı ile güçlü ilişkili olduğu gösterilmiş. Yapılan bir çalışmada, NAYKH hastalarında 24 saatlik sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümünde baroreseptör duyarlılığının azaldığı gösterilmiş (52).

4.2.2 NAYKH ve koroner arter hastalığı

Daha önce de belirtildiği gibi, koroner arterleri çevreleyen perivasküler yağ doku proinflatuar sitokinlerin ekspresyonuna öncülük eder. Epikardiyal yağ dokunun birikimi ile koroner arter hastalığının görülmesi ve ağırlığı, visseral obeziteden bağımsız olarak yakın ilişkilidir. Bu, geleneksel KVH risk

faktörlerinden ve metabolik sendrom özelliklerinden bağımsız olarak, NAYKH'nın, subklinik aterosklerozun belirteci koroner kalsiyum skoru ile ilişkili olduğunu aydınlatır. Koroner arter kalsiyum skoru, koroner arter aterosklerozunun erken belirlenmesi için kullanılır ve kardiyovasküler olaylar ile korelasyon gösterir (52).

Subklinik ateroskleroza ek olarak, NAYKH hastaları klinik olarak ortaya çıkan ateroskleroz için de yüksek risklidir. 25.837 hasta ile yapılan 6 çalışmanın meta analizinde, Mallfood haddad ve arkadaşları (56), NAYKH olanları, olmayanlarla kıyasladıklarında, NAYKH olanlarda, KVH gelişimi için yüksek risk olduğunu göstermişlerdir. NAYKH, koroner olay riskini arttıran, yüksek riskli plaklar için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca, NAYKH varlığı olumsuz klinik sonuç ile ilişkilidir. 360 hastanın katıldığı bir çalışmada, ST yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarında, 3 yıllık mortalite oranlarının ve hastanede kalımın, NAYKH hastalarında, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (57).

4.2.3 NAYKH ve kardiyak aritmiler

NAYKH'nın atriyal fibrilasyon ve ventriküller aritmi gibi kardiyak aritmilerin riskinin artışı ile ilişkili olduğuna dair büyüyen kanıtlar mevcuttur. Çünkü NAYKH düşük dereceli sistemik inflamasyona neden olur. Sistemik ya da perikardiyal yağ doku içerisinde lokal olarak üretilen sitokinler spesifik iyon kanallarının modülasyonu ile miyokardiyumu etkiler. Ek olarak insülin rezistansı potasyumun azalmasına ve ventrikül repolarizasyonunun uzamasına neden olur.

NAYKH hastalarında, kardiyak aritmilerin riskinin artması (özellikle ventriküller taşı aritmiler), KVH kaynaklı mortalite ve morbiditenin artmasına yol açar (52).

4.2.4 NAYKH ve yapısal kalp hastalıkları

Fonksiyonel kardiyak değişikliklere ek olarak, yapısal kalp hastalıkları da NAYKH hastaları arasında sıklıkla görülür. Klinik çalışmalar, NAYKH hastalarının geniş bir kısmında, miyokardiyal yeniden modellenme olduğunu ortaya çıkarmıştır. Buna genellikle sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyon eşlik eder. Bu yapısal anormallikler kardiyak aritmiler için de başka bir risk faktörüdür (52).

Bazı çalışmalarda, NAYKH ile aortik kapak sklerozunun ve mitral anulus kalsifikasyonunun ilişkili olduğu gösterilmiştir (52).

Özet olarak, metabolik disfonksiyonun ortak payda olduğuna dair birkaç kanıt vardır. NAYKH ile HT, koroner arter hastalığı, kardiyak aritmiler ve yapısal kalp anomalileri arasında ilişki olduğu açıklanabilir. Bir grup uzman tarafından önerilen, metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAYKH), NAYKH'nın patogenezi için daha iyi yansıtan bir terim olduğu düşünülmektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 Çalışma Tasarımı, Kapsamı ve Ölçüm Tekniği

Ocak 2021 ile Nisan 2023 tarihleri arasında bölümümüzde bilgisayarlı tomografi ünitesinde koroner arter kalsiyum skoru incelemesi gerçekleştirilmiş olgular belirlenmiştir. Dosya ve görüntü kayıtlarından bu olgular arasından bölümümüzde herhangi bir nedenle abdomen ultrason incelemesi gerçekleştirilmiş olanlar tespit edilmiştir. Her iki incelemesi de bölümümüz kayıtlarında mevcut olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Dosya kayıtlarına göre, geçirilmiş kalp krizi öyküsü olanlar, alkol bağımlılığı olanlar (>20 gram/gün), hepatit B/C enfeksiyonu olan hastalar, Wilson hastalığı ya da hemokromatozis tanısı olan hastalar, tamoksifen, metotreksat, kortikosteroid gibi yağlanmayı arttırıcı ilaç kullananlar, on sekiz yaş altı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm olguların, koroner kalsiyum skoru, 384 dedektörlü, çift enerjili, 3. Jenerasyon, Somatom Force BT cihazı, Siemens Healthcare (Siemens AG, Erlangen, Almanya) ile ölçülmektedir. Koroner arter kalsiyum skorunun Agatston yöntemi ile otomatik olarak elde olunmuş kantitatif değerleri analizlerde kullanılmıştır.

Koroner arter kalsiyum skoru ve ultrason incelemeleri olan hastaların mevcut dosya ve görüntü verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Her bir katılımcının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²), laboratuvar verileri (açlık kan glikozu(mg/dl), total kolesterol değeri(mg/dl), ALT(İU/L) ve AST(İU/L), HDL (mg/dl), trigliserit(mg/dl), total kolesterol(mg/dl)), diyabet (açlık kan şekeri> 126 mg/dl veya herhangi bir

zamandaki kan şekeri >200 mg/dl) ve hipertansiyon (sistolik kan basıncı> 140 mmHg, diyastolik kan basıncı >90 mmHg olması ya da hipertansiyon için ilaç kullanması) hastalığının olup olmadığı not edilmiştir. Verilerine ulaştığımız toplam hasta sayısı 358 idi. Bunlardan 31 tanesi daha önce kalp krizi geçirmiş, 38 tanesi hepatit B kronik taşıyıcısı, 4 tanesi kronik hepatit C taşıyıcısı 5 tanesi tamoksifen tedavisi almış, 10 tanesi kalp yetmezliği tanılı, 5 tanesi kronik alkol bağımlısı ve 8 tanesi de herhangi bir nedenden dolayı kortikosteroid tedavisi almış olduğu için çalışmadan dışlandı. Çalışmamıza toplam 257 hasta dahil edildi.

Bölümümüzde abdomen US incelemeleri, acil olgular dışında 6 saat açlık durumunda elde olunmaktadır. Kantitatif karaciğer yağ ölçümleri abdomen radyolojisi konusunda deneyimli 3 akademisyen radyolog gözetiminde gerçekleştirilmektedir. Kantitatif ultrason görüntüleme, hasta sırt üstü yatar pozisyonda yatarken gerçekleştirilmektedir. Kantitatif ultrason görüntüleme için sağ interkostal yaklaşım kullanılmaktadır. İnterkostal boşluk genişliğini arttırmak için sağ el başın üzerine yerleştirilmektedir. Hepatik yağ içeriği, birbirinden bağımsız iki teknik olan TAI ve TSI kullanılarak ölçülmektedir. TAI ve TSI araçları ölçümleri için ROI, karaciğer kapsülünden en az 3 cm derine yerleştirilmektedir. Ek olarak TAI ölçümlerinin güvenilirliğini değerlendirmek için üretici tarafından tavsiye edilen R2 değeri ($\geq 0,6$) kullanılmaktadır. R2 değeri 0.6'dan küçük olduğunda, elde olunan TAI değeri güvenilir kabul edilmeyip yeni bir ölçüm yapılmaktadır. Her iki kantitatif ultrason tekniği için de orta nefes tutma anında 5 ölçüm elde edilmektedir ve bu ölçümlerin medyan değeri not edilmektedir. Ayrıca, veri setinin güvenilirliğini değerlendirmek için, tüm hastalarda, her iki kantitatif

ultrason tekniği için çeyrekler arası aralığın (IQR) ortanca değere oranı hesaplanmaktadır.

Tüm veriler elde edildikten sonra karaciğer kantitatif yağ ölçümleri ile koroner kalsiyum skoru arasında anlamlı ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Bu anlamda, koroner arter kalsiyum skoru için (0, >0, <10, >10) şeklinde alt gruplar oluşturulmuş ve bu alt grupların ultrason incelemelerinde, karaciğer kantitatif yağ ölçümleri arasında fark olup olmadığına bakılmıştır.

5.2. İstatiksel Analiz

Araştırma verisi SPSS 23.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (IQR25-75), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. İstatistiksel yöntem olarak kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için her bir gruptaki veriler parametrik test koşullarını sağlamadığı için (normal dağılım ve varyansların homojenitesi) Man Whitney U testleri kullanılmıştır. Koroner Kalsiyum Skoru ile diğer değişkenler ve değişkenlerin kendi aralarındaki korelasyonu değerlendirmek için non-parametrik Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde bulunan korelasyon kat sayısı değerleri; 0-0.19: ilişki yok ya da önemsenmeyecek düzeyde ilişki, 0.20-0.39: zayıf ilişki, 0.40-0.69: orta düzeyde ilişki, 0.70-0.89: kuvvetli ilişki, 0.90-1.00: Çok kuvvetli ilişki şeklinde yorumlanmıştır. Koroner kalsiyum skorunun farklı cut off değerleri için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. ROC analizinde duyarlılık (sensitivite) ve özgülük (spesifite) düzeyleri toplamının maksimuma ulaştığı noktalar en iyi eşik (“cut-off”) değerleri olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 257 olgunun demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 2’de gösterilmiştir. Olguların %46,3’ü (119 kişi) kadın, %53,7 ‘si (138 kişi) erkek idi. Ortalama yaş 54.8 ± 9.9 idi. Olguların %23’ü (59 kişi) tip 2 diyabet ve %50.6sı (130 kişi) hipertansiyon hastasıydı. VKİ ortalaması 28.9 ± 4.9 kg/m² olarak hesaplandı. Olguların %37’sinde (95 kişi) ileri derecede obezite (VKİ >30 kg/m²) mevcuttu. Olguların yarısından fazlasında (%55,3, 142 kişi) koroner arter kalsiyum skoru sıfırdı. %61,9’u (159 kişi) hiç sigara kullanmamış, %29.6sı (76 kişi) halen sigara kullanıyor ve %8,6’sı (22 kişi) daha önceden sigara kullanıp bırakmıştı.

Tablo 2. Olguların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri

Tanımlayıcı Özellikler	Toplam	
	Ortanca (IQR25-75)	Ortanca $\pm$ SS
Yaş, ortanca (IQR25-75), ortanca$\pm$SS	55 (48-62)	54.8 $\pm$ 9.9
Cinsiyet, n (%)		
Kadın	119 (46.3)	
Erkek	138 (53.7)	
VKI (kg/m²), ortanca (IQR25-75)	28.4 (25.6-31.3)	28.9 $\pm$ 4.9
VKI gruplandırma, n (%)		
<25	50 (19.5)	
25-29.9	112 (43.5)	
$\geq$ 30.00	95 (37.0)	
DM, n (%)		
Yok	198 (77.0)	
Var	59 (23.0)	
Hipertansiyon, n (%)		
Yok	127 (49.4)	
Var	130 (50.6)	
Sigara, n (%)		
Kullanmıyor	159 (61.9)	
Kullanıyor	76 (29.5)	
Eski içici	22 (8.6)	
Koroner kalsiyum skoru, ortanca (IQR25-75)	0 (0-23.5)	58.2 $\pm$ 177.3
Skor cut off 0		
=0	142 (55.3)	
>0	115 (44.7)	

Skor cut off 10		
<10		178 (69.3)
≥10		79 (30.7)
TAI (dB/cm/MHz), ortalanca (IQR25-75)	0.78 (0.72-0.89)	1.49± 7.7
TSI, ortalanca (IQR25-75)	89.3 (82.8-94.6)	87.99± 9.6
ALT (IU/L), ortalanca (IQR25-75)	24.0 (19-35)	29.96 ± 21.5
AST (IU/L), ortalanca (IQR25-75)	22 (19-26,3)	24.43 ± 10.8
Total kolesterol (mg/dl), ortalanca (IQR25-75)	205 (175-238)	211.44 ± 44.7
HDL (mg/dl), ortalanca (IQR25-75)	48 (41-57)	49.61 ± 13.7
Trigliserit (mg/dl), ortalanca (IQR25-75)	157 (110-217)	177.65± 103,5
AKŞ (mg/dl), ortalanca (IQR25-75)	95 (86,3-109,8)	106,29± 40.1

Tablo 3'te olguların koroner arter kalsiyum skoru Sınır değerleri ile demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri ve TAI, TSI değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin elde edilen istatistik verileri gösterilmiştir.

Koroner arter kalsiyum skorunun 0 ya da >0 olması, <10 ya da >10 olması ile cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı, ALT, AST ve HDL değerleri, arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu($p>0.05$).

Koroner arter kalsiyum skorunun 0 ya da >0 olması, <10 ya da >10 olması ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Koroner arter kalsiyum skoru >0 olanların yaşı, 0 olanların yaşından istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha büyüktü. Benzer şekilde; koroner arter kalsiyum skoru >10 olanların yaşı da <10 olanların yaşından istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha büyüktü. Koroner arter kalsiyum skoru 0 olanların ortalanca yaş değeri 50, >0 olanların ortalanca yaş değeri 59, koroner arter kalsiyum skoru <10 olanların ortalanca yaş değeri 51, >10 olanların ortalanca yaş değeri 60 idi($p<0,001$).

Koroner arter kalsiyum skorunun 0 ya da >0 olması ile diyabet hastalığının mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı($p<0,001$). Koroner

arter kalsiyum skorunun <10 ya da >10 olması ile diyabet hastalığının mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu($p>0.05$).

Koroner arter kalsiyum skorunun 0 ya da >0 olması ile HT hastalığı mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Benzer şekilde; <10 ya da >10 olması ile HT hastalığı mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$)

Koroner arter kalsiyum skorunun 0 ya da >0 olması ile olguların TAI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı($p=0.018$). Koroner arter kalsiyum skoru >0 olanların TAI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri, 0 olanların TAI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Benzer şekilde; koroner arter kalsiyum skorunun <10 ya da >10 olması ile olguların TAI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı($P=0.022$). Koroner arter kalsiyum skoru >10 olanların TAI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri, <10 olanların TAI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Koroner arter kalsiyum skoru 0 olanların karaciğerlerinde ölçülen ortalama TAI değeri 0.77 dB/cm/MHz, >0 olanların karaciğerlerinde ölçülen ortalama TAI değeri 0.78 dB/cm/MHz, koroner arter kalsiyum skoru <10 olanların karaciğerlerinde ölçülen ortalama TAI değeri 0.77 dB/cm/MHz, >10 olanların karaciğerlerinde ölçülen ortalama TAI değeri 0.78 dB/cm/MHz idi.

Koroner arter kalsiyum skorunun 0 ya da >0 olması ile olguların TSI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı($p=0.012$). Koroner arter kalsiyum skoru >0 olanların TSI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri, 0 olanların TSI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Benzer şekilde; koroner arter kalsiyum skorunun <10 ya da >10 olması ile olguların TSI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı($P=0.016$). Koroner arter kalsiyum skoru >10 olanların TSI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri, <10 olanların TSI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Koroner arter kalsiyum skoru 0 olanların karaciğerlerinde ölçülen ortalama TSI değeri 88.8, >0 olanların karaciğerlerinde ölçülen ortalama TSI değeri 90.9, koroner arter kalsiyum skoru <10 olanların karaciğerlerinde ölçülen ortalama TSI değeri 88.8, >10 olanların karaciğerlerinde ölçülen ortalama TSI değeri 91.8 idi.

Koroner arter kalsiyum skorunun 0 ya da >0 olması ile olguların total kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı($p=0.022$). Koroner arter kalsiyum skoru >0 olanların total kolesterol değerleri, 0 olanların total kolesterol değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Benzer şekilde; koroner arter kalsiyum skorunun <10 ya da >10 olması ile olguların total kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı($p=0.005$). Koroner arter kalsiyum skoru >10 olanların total kolesterol değerleri, <10 olanların total kolesterol değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı

olacak şekilde daha yüksekti. Koroner arter kalsiyum skoru 0 olanlarda total kolesterol ortanca değeri 197,5 mg/dl, >0 olanlarda 213 mg/dl idi. Koroner arter kalsiyum skoru <10 olanlarda total kolesterol ortanca değeri 198,5 mg/dl, >10 olanlarda 217 mg/dl idi.

Koroner arter kalsiyum skorunun 0 ya da >0 olması ile olguların trigliserit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı($p=0.016$). Koroner arter kalsiyum skoru >0 olanların trigliserit değerleri, 0 olanların trigliserit değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Koroner arter kalsiyum skoru 0 olanlarda total trigliserit ortanca değeri 141.5, >0 olanlarda 171 idi. Koroner arter kalsiyum skorunun <10 ya da >10 olması ile trigliserit değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu($p>0.05$).

Koroner arter kalsiyum skorunun 0 ya da >0 olması ile olguların açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı($p=0.008$). Koroner arter kalsiyum skoru >0 olanların açlık kan şekeri değerleri, 0 olanların açlık kan şekeri değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Benzer şekilde; koroner arter kalsiyum skorunun <10 ya da >10 olması ile olguların açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı($p=0.034$). Koroner arter kalsiyum skoru >10 olanların açlık kan şekeri değerleri, <10 olanların açlık kan şekeri değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Koroner arter kalsiyum skoru 0 olanlarda açlık kan şekeri ortanca değeri 92 mg/dl, >0 olanlarda 98,5 mg/dl idi. Koroner arter kalsiyum skoru <10 olanlarda açlık kan şekeri ortanca değeri 93 mg/dl, >10 olanlarda 98 mg/dl idi.

Tablo 3. Hastaların koroner arter kalsiyum skoru sınır değerleri ile demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri ve TAI, TSI değerlerinin karşılaştırılması

	Cut off 0	>0	Cut off 10	≥10
	0		<10	
Yaş, ortanca (IQR25-75)	50 (46-57)	59 (52-65)	51 (46.8-58)	60 (56-68)
p değeri	<0.001*		<0.001*	
Kadın	61 (51.3)	58 (48.7)	81 (68.1)	38 (31.9)
Erkek	81 (58.7)	57 (41.3)	97 (70.3)	41 (29.7)
p değeri	0.232**		0.700**	
VKI, ortanca (IQR25-75)	28	28.7	28.3	28.7
	(25-31.2)	(25.7-32.2)	(25.4-31.2)	(25.7-32)
p değeri	0.205*		0.464*	
<25	33 (66.0)	17 (34.0)	37 (74.0)	13 (26.0)
25-29.9	59 (52.7)	53 (47.3)	78 (69.6)	34 (30.4)
≥30.00	50 (52.6)	45 (47.4)	63 (66.3)	32 (33.7)
p değeri	0.235		0.631	
DM, n(%)				
Yok	118 (59.6)	80 (40.4)	143 (72.2)	55 (27.8)
Var	24 (40.7)	35 (59.3)	35 (59.3)	24 (40.7)
p değeri	0.010**		0.059**	
Hipertansiyon n(%)				
Yok	85 (66.9)	42 (33.1)	99 (78.0)	28 (22.0)
Var	57 (43.8)	73 (56.2)	79 (60.8)	51 (39.2)
p değeri	<0.001**		0.003**	
Sigara n (%)				
Kullanmıyor	87 (54.7)	72 (45.3)	110 (69.2)	49 (30.8)
Kullanıyor	45 (59.2)	31 (40.8)	54 (71.1)	22 (28.9)
Eski içici	10 (45.5)	12 (54.5)	14 (63.6)	8 (36.4)
p değeri	0.508**		0.802**	
TAI, ortanca (IQR25-75)	0.77	0.78	0.77	0.80
	(0.71-0.86)	(0.73-0.92)	(0.71-0.87)	(0.74-0.92)
p değeri	0.018*		0.022*	
TSI, ortanca (IQR25-75)	88.8	90.9	88.8	91.8
	(80.4-93.8)	(85.6-85.1)	(81-94)	(86.6-95)
p değeri	0.012*		0.016*	
ALT, ortanca (IQR25-75)	23 (	26	23.5	26
	18-35.5)	(20.5-33.5)	(18-36.8)	(21.8-31)
p değeri	0.093*		0.166*	
AST, ortanca (IQR25-75)	21	23	21.5	23
	(18.5-26)	(19-27.5)	(19-28)	(19-25.3)
p değeri	0.273*		0.693*	
Total kolesterol, ortanca (IQR25-75)	197.5 (	213	198.5	217
	173-232)	(179-249)	(173-233.3)	(185-261)
p değeri	0.022*		0.005*	
HDL, ortanca (IQR25-75)	49 (41-59)	46 (40-52.8)	48 (40-57.8)	48 (42-54)
p değeri	0.107*		0.882*	
Trigliserit, ortanca (IQR25-75)	141.5 (100-214)	171 (122-223)	149 (106-216)	171.5 (121.8-219.3)
p değeri	0.016*		0.155*	
AKŞ, ortanca (IQR25-75)	92 (85.8-20.5)	98.5 (88-117)	93 (86-108)	98 (88-115)
p değeri	0.008*		0.034*	

*Mann Whitney U testi **Ki kare testi

Tablo 4’de koroner kalsiyum skoru, yaş, VKİ, TAI, TSI, ALT, AST, total kolesterol, HDL, trigliserit ve açlık kan şekeri değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren istatistik verileri gösterilmiştir.

Yaş ile koroner kalsiyum skoru arasında, pozitif yönlü orta düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.435$).

TAI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri ile koroner kalsiyum değeri arasında pozitif yönde önemsenmeyecek düzeyde ilişki saptandı ($p=0.011$, $r=0.159$).

TSI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri ile koroner kalsiyum değeri arasında pozitif yönde önemsenmeyecek düzeyde ilişki saptandı ($p=0.005$, $r=0.173$).

Total kolesterol ile koroner kalsiyum değeri arasında pozitif yönde önemsenmeyecek düzeyde ilişki saptandı ($p=0.002$, $r=0.19$).

Trigliserit değerleri ile koroner kalsiyum değeri arasında pozitif yönde önemsenmeyecek düzeyde ilişki saptandı ($p=0.027$, $r=0.156$).

Açlık kan şekeri ile koroner kalsiyum değeri arasında pozitif yönde önemsenmeyecek düzeyde ilişki saptandı ($p=0.010$, $r=0.181$).

VKİ ile TAI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.368$).

TSI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri ile TAI tekniği ile ölçülmüş karaciğer yağ içeriği değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.645$).

ALT ile TAI tekniği ile ölçölmüş karaciğer yağ içeriği değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.377$).

AST ile TAI tekniği ile ölçölmüş karaciğer yağ içeriği değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.238$).

HDL ile TAI tekniği ile ölçölmüş karaciğer yağ içeriği değeri arasında negatif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p=0.01$, $r=-0.298$).

Trigliserit ile TAI tekniği ile ölçölmüş karaciğer yağ içeriği değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.295$).

Açlık kan şekeri ile TAI tekniği ile ölçölmüş karaciğer yağ içeriği değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.265$).

VKİ ile TSI tekniği ile ölçölmüş karaciğer yağ içeriği değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.386$).

ALT ile TSI tekniği ile ölçölmüş karaciğer yağ içeriği değeri arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.403$).

AST ile TSI tekniği ile ölçölmüş karaciğer yağ içeriği değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.233$).

HDL ile TSI tekniği ile ölçölmüş karaciğer yağ içeriği değeri arasında negatif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=-0.225$).

Trigliserit ile TSI tekniği ile ölçölmüş karaciğer yağ içeriği değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.333$).

Açlık kan şekeri ile TSI tekniği ile ölçölmüş karaciğer yağ içeriği değeri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişki saptandı ($p<0.001$, $r=0.265$).

Diğer tüm parametrelerle olan korelasyon analizi tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Koroner kalsiyum skoru, yaş, VKİ, TAI, TSI, ALT, AST, total kolesterol, HDL, trigliserit ve açlık kan şekeri değerleri arasındaki ilişki

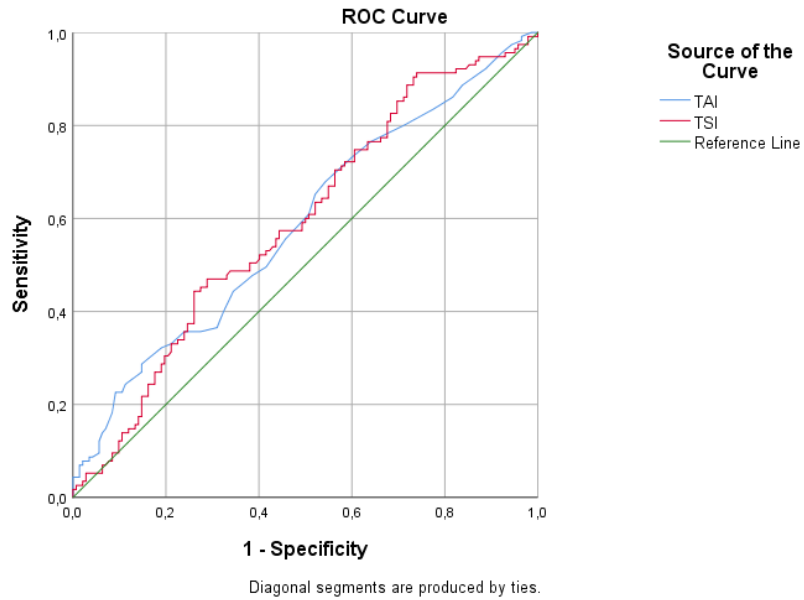
		Koroner Kalsiyum skoru	Yaş	VKİ	TAI	TSI	ALT	AST	T. Kolesterol	HDL	Trigliserit	AKŞ
Koroner Kalsiyum skoru	R		0.435	0.073	0.159	0.173	0.121	0.074	0.190	-0.080	0.156	0.181
	P		<0.001	0.242	0.011	0.005	0.088	0.297	0.002	0.264	0.027	0.010
Yaş	R	0.435		0.080	0.114	0.051	-0.156	-0.085	-0.051	-0.156	0.151	0.204
	P	<0.001		0.199	0.069	0.420	0.027	0.227	0.416	0.028	0.034	0.004
VKİ	R	0.073	0.080		0.368	0.386	0.176	0.085	-0.123	-0.180	0.215	0.204
	P	0.242	0.199		<0.001	<0.001	0.012	0.231	0.048	0.011	0.002	0.004
TAI	R	0.159	0.114	0.368		0.645	0.377	0.238	-0.030	-0.225	0.295	0.265
	P	0.011	0.069	<0.001		<0.001	<0.001	0.001	0.631	0.001	<0.001	<0.001
TSI	R	0.173	0.051	0.386	0.645		0.403	0.233	-0.067	-0.298	0.333	0.270
	P	0.005	0.420	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	0.288	<0.001	<0.001	<0.001
ALT	R	0.121	-0.156	0.176	0.377	0.403		0.710	0.099	-0.243	0.283	0.136
	P	0.088	0.027	0.012	<0.001	<0.001		<0.001	0.162	<0.001	<0.001	0.061
AST	R	0.074	-0.085	0.085	0.238	0.233	0.710		0.081	-0.070	0.197	0.041
	P	0.297	0.227	0.231	<0.001	<0.001	<0.001		0.255	0.340	0.007	0.569
Total Kolesterol	R	0.190	-0.051	-0.123	-0.030	-0.067	0.099	0.081		0.276	0.208	-0.121
	P	0.002	0.416	0.048	0.631	0.288	0.162	0.255		<0.001	0.003	0.088
HDL	R	-0.080	-0.156	-0.180	-0.225	-0.298	-0.243	-0.070	0.276		0.396	-0.168
	P	0.264	0.028	0.011	0.001	<0.001	<0.001	0.340	<0.001		<0.001	0.019
Trigliserit	R	0.156	0.151	0.215	0.295	0.333	0.283	0.197	0.208	0.396		0.140
	P	0.027	0.034	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	0.007	0.003	<0.001		0.052
AKŞ	R	0.181	0.204	0.255	0.265	0.270	0.136	0.041	-0.121	-0.168	0.140	
	P	0.010	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	0.061	0.569	0.088	0.019	0.052	

Spearman's rho korelasyon testi, R: korelasyon kat sayısı, P: Spearman's rho korelasyon

Koroner arter kalsiyum skoru 0 ve >0 olan olguları ayırt etmede, TAI ve TSI ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan sırasıyla, 0.586 ve 0.592 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TAI için en iyi eşik değer 0.905 dB/cm/MHz, TSI için en iyi eşik değer 93.1 saptanmıştır. TAI tekniği ile ölçülen 0.905 değerinin özgüllüğü ve duyarlılığı sırasıyla %85,2 ve %28,7 olarak bulunmuştur. TSI tekniği ile ölçülen 93.1 değerinin özgüllüğü ve duyarlılığı sırasıyla %73,9 ve %44 olarak bulunmuştur (Tablo 5, Grafik1).

Tablo 5. Koroner arter kalsiyum skoru 0 olan ve >0 olan olguları ayırt etmede, TAI ve TSI değerlerine ilişkin, ROC eğrisi altında kalan alan, en iyi eşik değerleri

ROC analizi	TAI	TSI
AUC (95% CI)	0.586	0.592
p-değeri	0.018	0.012
En iyi eşik_değerler	0.905	93.1
Duyarlılık	%28,7	%44.3
Özgüllük	%85,2	%73.9

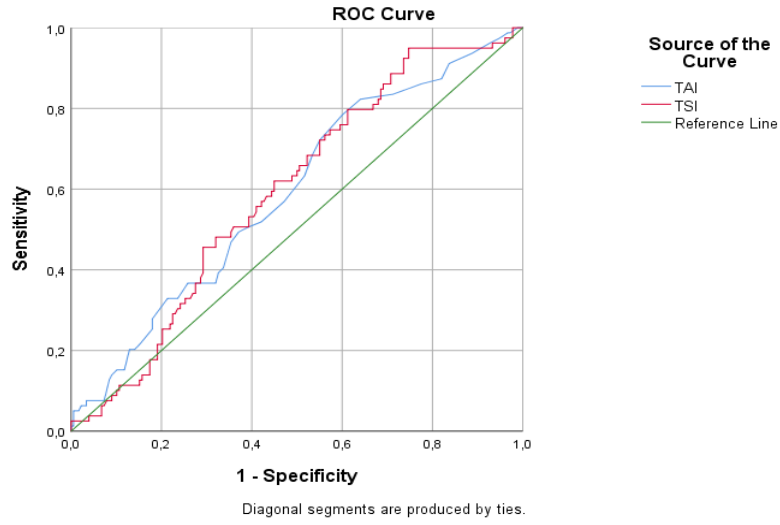


Grafik 1. Koroner arter kalsiyum skoru 0 olan ve >0 olan olguları ayırt etmede, TAI ve TSI değerlerinin gücünü gösteren ROC eğrisi. X eksenini TAI ve TSI değerlerinin, koroner kalsiyum skoru 0 ve >0 olan olguları ayırt etmedeki yanlış pozitiflik oranını, Y eksenini doğru pozitiflik oranını göstermektedir

Koroner arter kalsiyum skoru <10 ve >10 olan olguları ayırt etmede, TAI ve TSI ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan sırasıyla, 0.590 ve 0.594 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TAI için en iyi eşik değeri 0.73 dB/cm/MHz, TSI için en iyi eşik değeri 81.4 saptanmıştır. TAI tekniği ile ölçülen 0.73 değerinin özgüllüğü ve duyarlılığı sırasıyla %40 ve %78,5 olarak bulunmuştur. TSI tekniği ile ölçülen 81.4 değerinin özgüllüğü ve duyarlılığı sırasıyla %25,3 ve %94,9 olarak bulunmuştur (Tablo 6, Grafik 2).

Tablo 6. Koroner arter kalsiyum skoru <10 olan ve >10 olan olguları ayırt etmede, TAI ve TSI değerlerine ilişkin, ROC eğrisi altında kalan alan, en iyi eşik değerler

ROC analizi	TAI	TSI
AUC (95% CI)	0.590	0.594
p-değeri	0.022	0.016
En iyi eşik değerler	0.73	81.4
Duyarlılık	%78,5	%94,9
Özgüllük	%40	%25,3



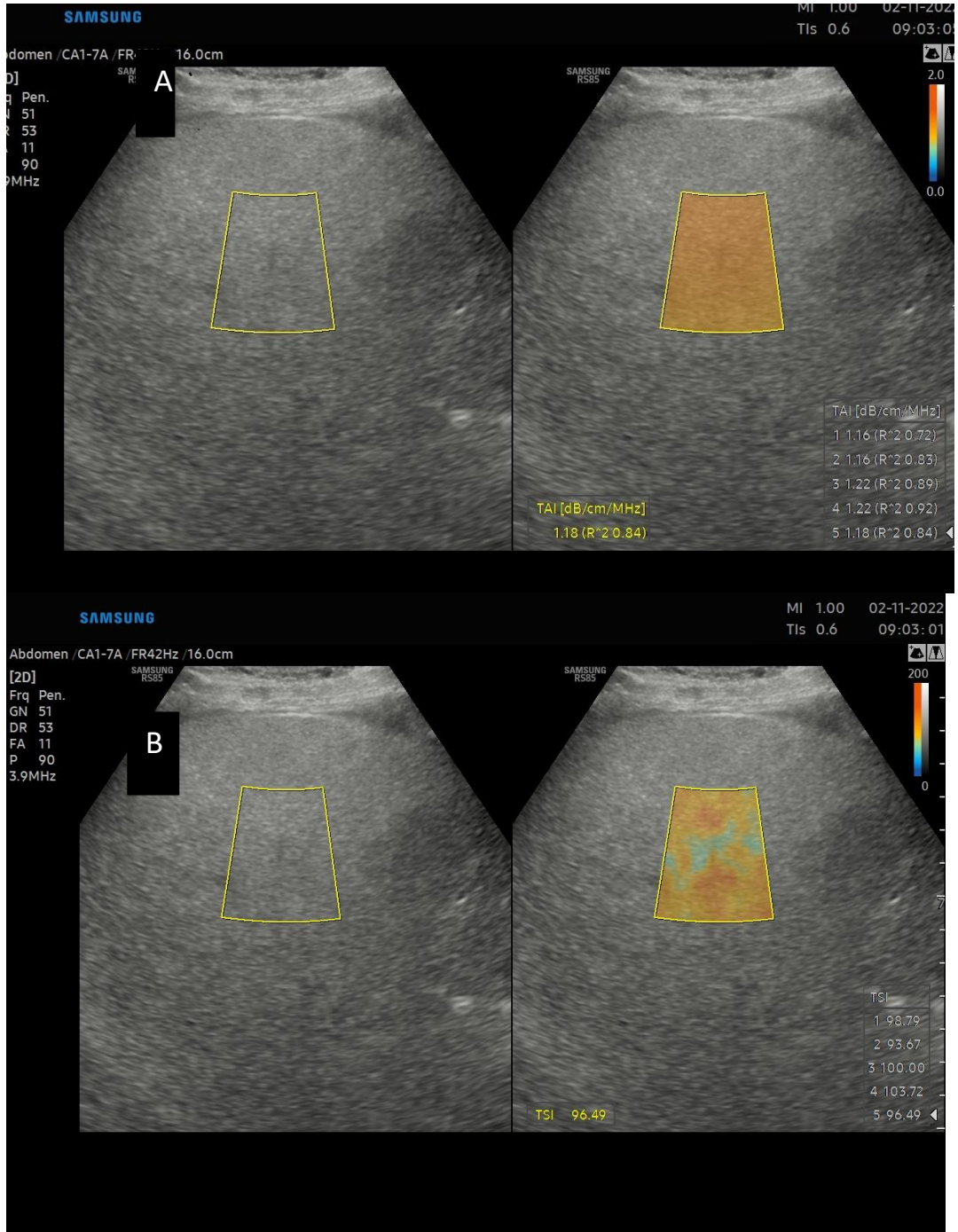
Grafik 2. Koroner arter kalsiyum skoru <10 olan ve >10 olan olguları ayırt etmede, TAI ve TSI değerlerinin gücünü gösteren ROC eğrisi. X eksen TAI ve TSI değerlerinin, koroner kalsiyum skoru <10 ve >10 olan olguları ayırt etmedeki yanlış pozitiflik oranını, Y eksen doğru pozitiflik oranını göstermektedir

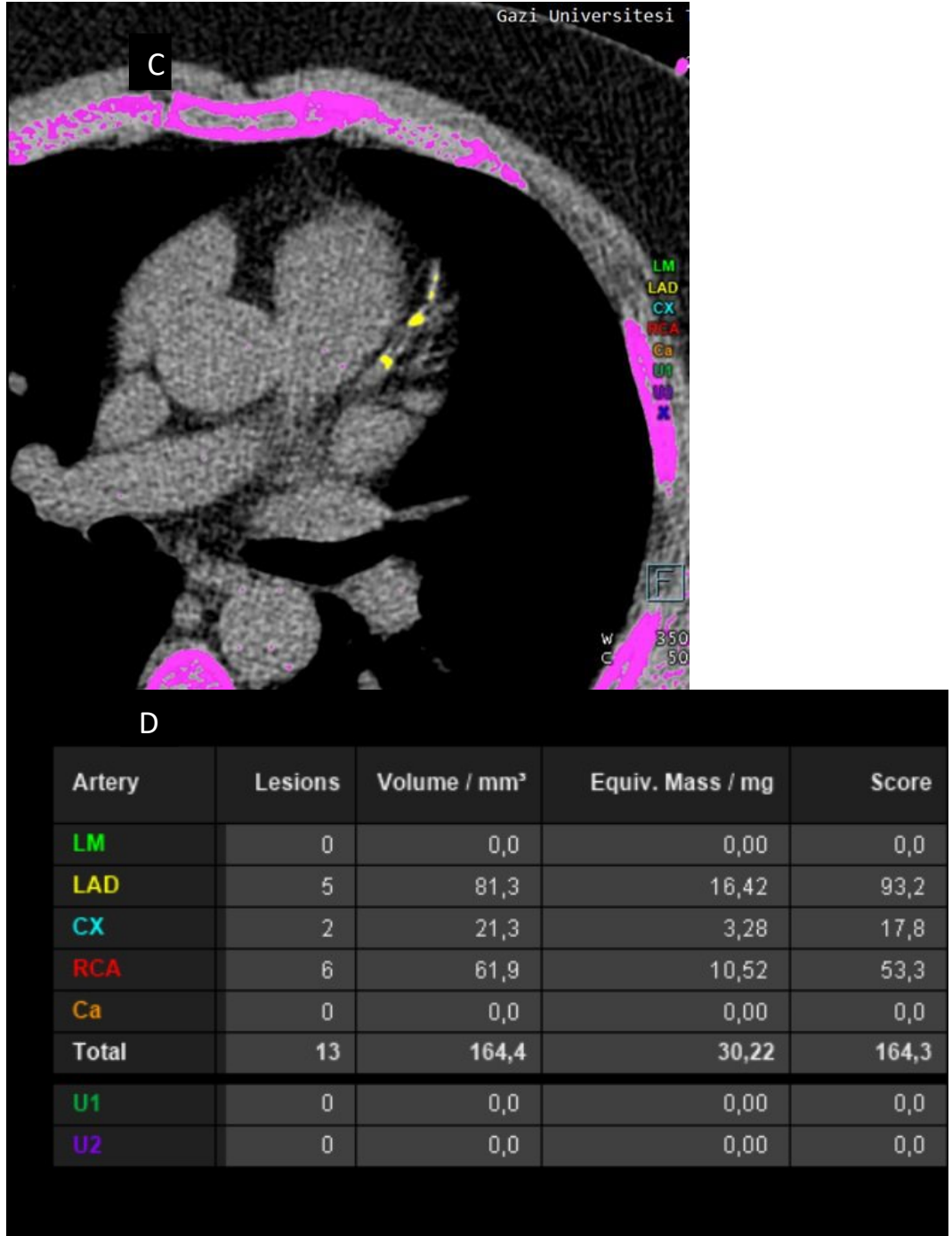
Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, ikili analizlerde anlamlı bulunan yaş, total kolesterol, AKŞ ve HT analizlere dahil edilmiştir. Koroner kalsiyum skorunu ön görmede, koroner kalsiyum skoru için 0 değerini cut off değeri kabul ettiğimizde TAI değerlerini, 10 değerini cut off kabul ettiğimizde TSI değerlerini, bağımsız değişken olarak, istatistiksel olarak anlamlı bulduk (Tablo 7).

Tablo 7. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

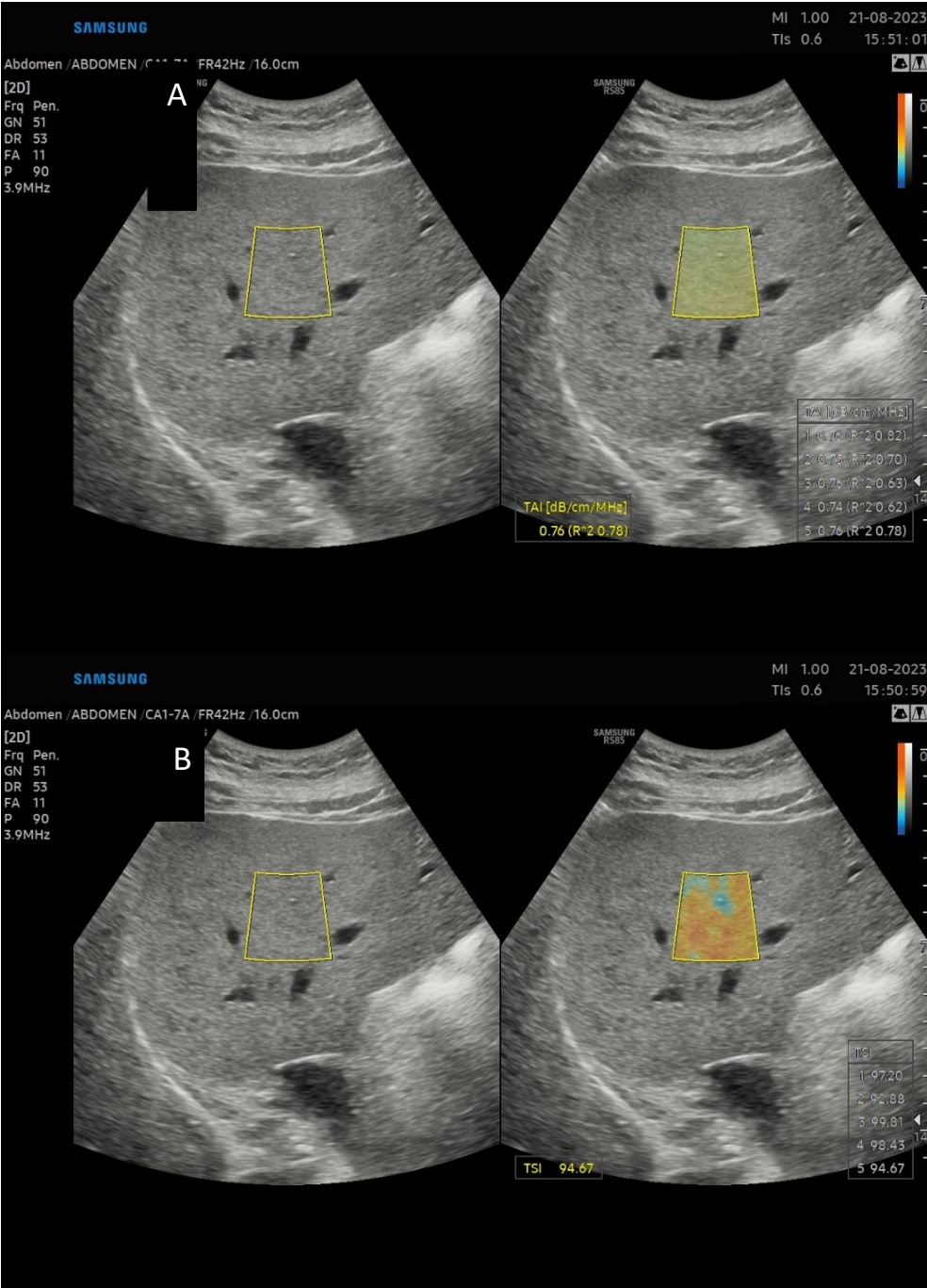
	P değeri	odds
Cut off 0		
TAI	0.032	17.9 (1.3-248.7)
TSI	0.166	1.03 (0.98-1.1)
Cut off 10		
TAI	0.215	1.02 (0.99-1.06)
TSI	0.025	1.06 (1.01-1.12)

7. OLGU ÖRNEKLERİ





Resim 2. 55 yaş erkek olgunun TAI (A) ve TSI (B) teknikleri ile karaciğer sağ lobdan gerçekleştirilen 5 ölçüm değerleri gösterilmektedir. A) TAI tekniği ile median değer 1.18 dB/cm/MHz B) TSI tekniği ile median değer 98.79 ölçülmüştür. C) Aynı olgunun koroner arter kalsiyum skoru hesaplamak için gerçekleştirilen BT tetkikinden bir kesit D) Aynı olgunun Agatston metoduyla ölçülmüş total koroner arter kalsiyum skoru





D

Artery	Lesions	Volume / mm³	Equiv. Mass / mg	Score
LM	0	0,0	0,00	0,0
LAD	0	0,0	0,00	0,0
CX	0	0,0	0,00	0,0
RCA	0	0,0	0,00	0,0
Ca	0	0,0	0,00	0,0
Total	0	0,0	0,00	0,0
U1	0	0,0	0,00	0,0
U2	0	0,0	0,00	0,0

Resim 3. 46 yaş kadın olgunun TAI (A) ve TSI (B) teknikleri ile karaciğer sağ lobdan gerçekleştirilen 5 ölçüm değerleri gösterilmektedir. A) TAI tekniği ile median değer 0.76 dB/cm/MHz B) TSI tekniği ile median değer 94.67 ölçülmüştür. C) Aynı olgunun koroner arter kalsiyum skoru hesaplamak için gerçekleştirilen BT tetkikinden bir kesit D) Aynı olgunun Agatston metoduyla ölçülmüş total koroner arter kalsiyum skoru

8. TARTIŞMA

NAYKH, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Metabolik sendrom, bireyin aterosklerotik kalp hastalığı ve tip 2 diyabet geliştirme olasılığını arttıran bir takım risk faktörlerinden oluşmaktadır. NAYKH ile insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı, hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal obezite gibi metabolik sendrom komponentleri arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu nedenle, NAYKH, metabolik sendromun karaciğerde ortaya çıkma şekli gibi düşünülebilir. Koroner arter hastalığı risk faktörleri ve karaciğer yağlanması risk değişkenleri örtüşebilir.

Bizim retrospektif kesitsel çalışmamızdaki amacımız, subklinik koroner arter hastalığının belirteci olan koroner arter kalsiyum skoru ile, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasının ultrasonografik kantitatif ölçümleri (TAI ve TSI) arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

TAI ve TSI, US temelli karaciğer yağlanmasını kantitatif olarak ölçen yeni tekniklerdir. Bu yeni tekniklerin tanısal performansına ilişkin, literatürde, yapılmış çok az çalışma var. Şendur ve arkadaşları, NAYKH tanısında, MRG PDFF ile TAI ve TSI tekniklerini karşılaştırmış ve TAI ve TSI tekniklerinin, tüm karaciğer yağlanma derecelerini ayırt etmede yüksek performansa sahip olduklarını göstermişler (48).

Literatürde koroner arter hastalığı ve koroner arter kalsiyum skoru ile NAYKH arasındaki ilişkiyi göstermek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, NAYKH tanısı için çoğunlukla görsel değerlendirmeye dayalı US yöntemleri ya da BT kullanılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla, bizim çalışmamız,

koroner arter kalsiyum skoru ve NAYKH arasındaki ilişkiyi, ultrasonografik kantitatif karaciğer yağ ölçüm yöntemlerini kullanarak araştıran ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Koroner arter hastalığı, erişkinler arasında ölümün en sık nedenidir. Koroner arter hastalığı, ayrıca kardiyovasküler hastalık olarak bilinir. Prevalansı yüksek bir hastalık olmasına rağmen ondan korunulabilir. Koroner arter hastalığı risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri şeklinde 2'ye ayrılabilir. Değiştirilemez risk faktörleri; yaş, cinsiyet, etnik köken ve aile hikayesi iken, değiştirilebilir risk faktörleri; hiperlipidemi, diyabet, obezite, sigara, kötü beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam ve strestir. Değiştirilebilir risk faktörleri, taranabilir, erken saptanabilir ve tedavi edilebilir.

Koroner arter hastalığı, kliniğe yansımadan, subklinik evredeyken, bazı yöntemlerle saptanabilir. Bu yöntemlerden biri koroner kalsiyum skorudur. Koroner kalsiyum skoru, subklinik koroner arter hastalığı için bir belirteç olarak görülmektedir. Ayrıca, ateroskleroz ve kardiyak olaylar geçirme riski ile ciddi korelasyon göstermektedir

Koroner arter kalsiyum skoru, koroner aterosklerozun bir ölçüsü olarak oluşturulmuştur. Janowitz ve arkadaşları, 1991'de, Agatston skoru olarak bilinen, BT kullanarak koroner arterlerdeki kalsiyum yoğunluğunu ve miktarını ölçen, spesifik bir skor geliştirdiler (58). Koroner arter kalsiyum skor incelemesi, koroner arter kalsiyumunu, invaziv olmayan bir şekilde kardiyak BT kullanarak belirleyen bir yöntemdir.

Tek merkezli ve çok merkezli, klinik ve popülasyon temelli kısa vadeli ve uzun vadeli (15 yıl) sonuç verileri içeren çalışmalarda, koroner arter kalsiyum skoru, majör kardiyovasküler sonuç riski değerlendirmenin, yaygın olarak kullanılabilen, tutarlı ve tekrarlanabilir bir yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Özellikle asemptomatik kişilerde, statin ve aspirin gibi birincil korunma müdahalelerinin planlanmasında faydalı olduğu görülmüştür (59).

Koroner arter kalsiyum skoru, diğer köklü geleneksel risk skorlama sistemleriyle çalışılmış (özellikle Framingham risk skoru) ve asemptomatik bireylerde tüm nedenlere ve koroner arter hastalığına bağlı ölümlerin tahmininde bağımsız bir değer olarak gösterilmiştir (51).

Kardiyovasküler hastalıkların çoğu, koroner arter kalsiyum skoru yüksek hastalarda gelişirken, kalsifiye plağı çok az olan veya kalsifiye plağı olmayan hastalarda da gelişebilir. Budoff ve arkadaşlarının yaptığı MESA çalışmasında, koroner arter kalsiyum skoru <10 olan, asemptomatik, 3923 olguyu, kardiyovasküler olay (kalp krizi, stabil olmayan göğüs ağrısı, kardiyovasküler hastalık ilişkili ölüm ve ani ölüm) ve ağır kardiyovasküler olay (kalp krizi ve kardiyovasküler hastalık ilişkili ölüm) meydana gelmesi açısından takip etmişlerdir. Takiplerinde yaş ve cinsiyet gibi diğer koroner arter hastalığı risk faktörlerinin düzeltildiği istatistik analizlerinde, koroner arter kalsiyum skoru 1-10 olanlarda, kardiyovasküler olay ve ağır kardiyovasküler olay meydana gelme riskinin, koroner arter kalsiyum skoru 0 olanlara göre 3 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu geniş popülasyon temelli çalışma, koroner arter

kalsiyum skoru 0 olan kişilerde, kardiyovasküler olay ve ağır kardiyovasküler olay meydana gelme riskinin çok düşük olduğunu göstermiştir (60).

Doghee Kim ve arkadaşları, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığını, ultrasonografik görsel değerlendirmeye göre ve de koroner arter kalsiyum skorunu Agatston yöntemi ile BT yazılım programını kullanarak belirledikleri 4023 olgu içeren retrospektif bir çalışmada; NAYKH ve koroner arter kalsiyum skoru arasındaki ilişkiyi, lojistik regresyon analizi kullanarak, klinik ve istatistiksel olarak önemli olan faktörleri (yaş, cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı, alkol kullanımı, HT, HDL, trigliserit, total kolesterol, CRP) kontrol altına alarak değerlendirdiler. Bu çalışmada, NAYKH ile koroner arter kalsiyum skoru arasında, geleneksel risk faktörlerinden (visseral yağlanma da dahil) bağımsız olarak güçlü bir ilişki bulunmuştur (61).

Mellinger ve arkadaşları, 3014 olgu içeren çalışmalarında, karaciğer yağlanmasını BT ile, koroner arter ve abdominal aorta kalsiyum skorlarını Agatston metodunu kullanarak hesapladılar. Çalışmalarının amacı klinik ve subklinik (koroner arter ve abdominal aorta kalsiyum skorlarını ölçerek değerlendirdiler) KVH ile NAYKH arasında ilişki olup olmadığını göstermekti. Klinik KVH ile karaciğer yağlanması arasında anlamlı ilişki saptamadılar. Ancak subklinik KVH ile NAYKH arasında yüksek derecede ilişki olduğunu gösterdiler. Ayrıca koroner arter kalsiyum skoru ile KVH gelişme riski arasında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak güçlü bir ilişki olduğunu gösterdiler (62).

Al Rifai ve arkadaşları, 3976 olgu içeren çalışmalarında, obezite, metabolik sendrom ve NAYKH ile artmış inflamasyon ve subklinik ateroskleroz arasında

ilişki olup olmadığını araştırmışlar. NAYKH tansını BT ile değerlendirmişler. Artan inflamasyonu CRP değeriyle, subklinik ateroskleroza koroner arter kalsiyum skoru ile ölçmüşler. Bu çalışmada, NAYKH'yı, obezite ve metabolik sendrom gibi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak inflamasyon ve subklinik ateroskleroz için risk faktörü olarak göstermişler. Ayrıca bu çalışma ile, birbiriyle ilişkili olan NAYKH, obezite ve metabolik sendromun artmasıyla artan inflamasyon ve subklinik aterosklerozun prevalansı arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlar (63).

Cucorano ve arkadaşları, 200 olgu bulunan, retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasını, BT ile değerlendirdiler. NAYKH ile koroner arter kalsiyum skoru arasında orta derecede korelasyon olduğunu göstermişler. Ayrıca koroner arter kalsiyum skorunu, NAYKH için bağımsız bir risk faktörü olarak bulmuşlar. Liu ve arkadaşları, 2884 olguyu dahil ettikleri çalışmalarında, karaciğer yağlanmasını BT ile değerlendirmiş ve karaciğer yağlanmasını, koroner arter kalsiyum skoru için bağımsız risk faktörü olarak bulmuşlardır (64).

Literatürde NAYKH ve subklinik ateroskleroz arasında anlamlı ilişkinin gösterildiği ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının bağımsız risk faktörü olarak gösterildiği çok sayıda çalışma yer almaktadır. Ancak McKimmie ve arkadaşları, tip 2 diyabet tanısı bulunan 623 olguda karaciğer yağlanması ile subklinik ateroskleroz arasında ilişki olup olmadığını inceledikleri çalışmalarında karaciğer yağlanması ile subklinik ateroskleroz arasında anlamlı ilişki bulamadılar. Onlar bu sonucun, diyabetik bireylerin birçok proaterojenik faktöre sahip

olduğundan, metabolik sendrom ve subklinik ateroskleroz için yüksek riskli olmalarından kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir (65).

Biz çalışmamızda, koroner arter kalsiyum skorunun 0 ya da >0 olması, <10 ya da >10 olması ile TAI ve TSI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu gösterdik (TAI ve TSI için $p<0.05$). Doghee Kim ve arkadaşları (61) da koroner arter kalsiyum skoru ile karaciğer yağlanmasının olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamışlar. NAYKH olanlarda, olmayanlara göre koroner arter kalsiyum skorunu daha yüksek olduğunu göstermişler ($p<0.001$). Bizim çalışmamızın sonuçları ile Doghee Kim ve arkadaşlarının sonuçları uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Geçekleştirdiğimiz korelasyon analizlerinde, TAI ve TSI değerleri ile koroner arter kalsiyum değeri arasında pozitif yönde, zayıf derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğunu ortaya koyduk (TAI için p değeri 0.011, r değeri 0.159, TSI için p değeri 0.005, r değeri 0.173). Cucorano ve arkadaşları koroner arter kalsiyum skoru ile karaciğer HU değerleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğunu göstermişler ($p<0.001$, $r=-0.31$) (64). Bizim çalışmamız da Cucorano ve arkadaşlarının çalışmalarıyla bu yönden uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda yaptığımız ROC analizinde, koroner arter kalsiyum skoru 0 ve >0 olan (TAI için p değeri=0.018 AUC=0.586, TSI için p değeri=0.012 AUC=0.592), <10 ve >10 (TAI için p değeri=0.022, AUC=0.590, TSI için p değeri=0.016, AUC=0.594) olan olguları ayırt etmede TAI ve TSI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk. Koroner arter kalsiyum skoru 0 ve >0 olan olguları ayırt etmede en iyi eşik değerlerde (TAI için 0.905, TSI için 93.1),

TAI tekniği ile ölçölen değeri özğüllüğü %85,2 olarak, TSI tekniği ile ölçölen değeri özğüllüğü %73,9 olarak bulunmuştur. Ayrıca koroner arter kalsiyum skoru <10 ve >10 olan olguları ayırt etmede en iyi eşik değeri (TAI için 0.73, TSI için 81.4), TAI tekniği ile ölçölen değeri duyarlılığı %78,5 olarak, TSI tekniği ile ölçölen değeri duyarlılığı %94,9 olarak bulunmuştur. Koroner arter kalsiyum skoru için sınır değerini 0 kabul ettiğimizde TAI ve TSI için en iyi eşik değeri özğüllük oranlarını, koroner arter kalsiyum skoru için sınır değerini 10 kabul ettiğimizde, TAI ve TSI için en iyi eşik değeri duyarlılık oranlarını yüksek bulduk. Koroner arter kalsiyum değeri <10 ve >10 olan hastaları ayırt etmede, TAI ve TSI için en iyi eşik değeri, yüksek duyarlılık değeri nedeni ile tarama testi olarak kullanabilir.

Çalışmamızda yaptığımız, koroner arter kalsiyum skoruna etki edecek risk faktörleri (yaş, total kolesterol değeri, açlık kan şekeri, HT) düzeltilerek yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; koroner arter kalsiyum skoru cut off değerini 0 kabul ettiğimizde, TAI değerlerini, 10 kabul ettiğimizde TSI değerlerini istatistiksel olarak anlamlı, bağımsız değişken bulduk (koroner arter kalsiyum skoru cut off değerini 0 kabul ettiğimizde TAI için p değeri 0.032 OR değeri 17.9, koroner arter kalsiyum skoru cut off değerini 10 kabul ettiğimizde TSI için p değeri 0.025 OR değeri 1.06). Doghee Kim ve arkadaşları da bizim çalışmamızla benzer olarak, NAYKH'yı koroner arter kalsiyum skoru için bağımsız risk faktörü olarak bulmuşlar. Koroner arter kalsiyum skoruna göre olguları, koroner arter kalsiyum skoru 0, >0, <10, >10, <100, >100 şeklinde gruplandırmışlar. Bu gruplarda, sırasıyla p değerlerini; <0.001, =0.001 ve =0.048 olarak bulmuşlar (61). Mellinger ve

arkadaşları, klinik örtüşen risk faktörleri düzeltilmiş çok değişkenli regresyon analizinde NAYKH'yı subklinik ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olarak bulmuşlar (p değeri= 0.048, OR değeri 1.10) (62). Bizim çalışmamız da bu çalışmalarla, uyumluluk göstermektedir

Önceki çalışmalar, koroner arter kalsiyumunun ölçümünün, kardiyovasküler hastalık için hasta riskini, dislipidemi (yüksek LDL, yüksek trigliserit ve düşük HDL) yükünden bağımsız olarak sınıflandırdığını kanıtlanmıştır. Subklinik ateroskleroz ile dislipidemi arasındaki ilişki, koroner arter kalsiyum skoru hesaplanarak araştırılmıştır. Alamir ve arkadaşları, 4917 olgu içeren prospektif çalışmada, katılımcıları 6 gruba ayırmışlar. LDL, HDL, trigliserit için sınır değerlerini belirlediler. En az 2 koroner arterdeki kalsiyum skorunu hesapladılar. Çalışmanın amacı, dislipidemisi olanlarla lipid seviyesi normal olanlar arasında çok damarlı koroner arter tutulumun yaygınlığı arasındaki ilişkiyi göstermekti. Bu çalışmada, dislipidemi ile çok damarlı koroner arter tutulumun yaygınlığı arasında, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden ve koroner arter kalsiyum skorundan bağımsız olarak ilişki olduğunu gösterdiler (66). Biz çalışmamızda, koroner kalsiyum skoru ile trigliserit ve total kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ve pozitif yönde zayıf korelasyon olduğunu gösterdik (trigliserit için $p=0.027$, $r=0.156$, total kolesterol için $p=0.002$ $r=0.190$). Alamir ve arkadaşları çalışmalarında lipid seviyeleri ile koroner arter kalsiyum skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmuşlardır($p<0.001$). Bizim çalışmamız da Alamir ve arkadaşlarının çalışmalarıyla bu yönden uyumluluk göstermektedir.

Koroner arter hastalığı prevalansı 35 yaşın üzerinde her iki cinsiyette de artmaktadır. Yaşam boyu koroner arter hastalığının gelişim riski 40 yaşından sonra kadınlarda %32 erkeklerde %49 bulunmuştur (67). Biz çalışmamızda, koroner arter hastalığının göstergesi olan koroner arter kalsiyum skoru ile yaş arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık ve pozitif yönde, orta derecede korelasyon bulduk ($p<0.001$, $r=0.435$).

Mekanizması tam olarak ortaya konulmasa da hipertansiyon ateroskleroz gelişimi için risk faktörüdür. Hipertansiyon, vasküler düz kaslarda hipertrofi ve proliferasyona neden olur. Büyük arterlerde, vasküler düz kasların büyüme cevabındaki artış, aterosklerozun özelliklerinden biridir. Vasküler düz kasın büyümesi önemli ölçüde endotel tarafından kontrol edilir. Normal endotel düz kas hücresinin büyümesi üzerinde engelleyici bir etki göstermektedir. Ateroskleroz ve hipertansiyonda, disfonksiyonel endotel, lümenin daralmasına neden olan vasküler düz kas hipertrofisine katkıda bulunabilir. Kas tabakasının bu kadar büyümesi lümenin bu tabakaya oksijen difüzyon mesafesini arttırır ve difüzyon azalır. Bu da tamamlanmamış oksidasyona ve radikal konsantrasyonunun artışına neden olur. Tüm bunlar ateroskleroz gelişimine neden olabilir (68). Bizim çalışmamızda, koroner arter kalsiyum skoru 0'dan yüksek olanlarda, 0 olanlara göre ve 10'dan yüksek olanlarda, 10'dan düşük olanlara göre hipertansiyon hastalığı mevcudiyeti, istatistiksel olarak daha yüksekti (p değerleri sırasıyla <0.001 ve $=0.003$).

Tip 2 diyabet hastalığı koroner arter hastalığının gelişmesinde ve alevlenmesinde en önemli risk faktörlerinden biridir. Koroner arter hastalığı görülen hastaların yaklaşık 1/3'ünde diyabet hastalığı da bulunmaktadır. Koroner

arter hastalığı, diyabeti olan hastalarda daha kötü klinik sonuçlara neden olur (69). Bizim çalışmamızda, koroner arter kalsiyum skoru >0 olan olgularda, 0 olan olgulara göre tip 2 diyabet hastalığı mevcudiyeti istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.010$). Ayrıca açlık kan şekeri ile koroner kalsiyum değeri arasında pozitif yönde önemsiz düzeyde ilişki saptadık ($p=0.010$, $r=0.181$). Koroner arter kalsiyum skorunun <10 ya da >10 olması ile olguların açlık kan şekeri değerleri ($p=0.034$) ve koroner arter kalsiyum skorunun 0 ya da >0 olması ile olguların açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.008$).

Obezite, NAYKH bulunanların büyük bir kısmında bulunur. Obezite, NAYKH için bağımsız bir risk faktörüdür ve hastalığın progresyonu ile güçlü ilişkilidir. Visseral yağ, karaciğer yağlanması neden olan trigliseritlerin önemli bir kaynağıdır. Bedogni ve arkadaşları, NAYKH prevalansı ve hastalığın risk faktörlerini araştırdıkları 698 olgunun katıldığı kesitsel Dionysos çalışmasının ikinci fazında, obez hastalarda NAYKH olma olasılığını normal karaciğer olma olasılığından daha yüksek bulmuşlar. Obezitenin, NAYKH için bağımsız risk faktörü olduğunu doğrulamışlardır (70). Biz çalışmamızda, bu çalışma ile uyumlu olarak, TAI ve TSI ile VKİ arasında pozitif yönde, zayıf derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğunu gösterdik (TAI için $p<0.001$, $r=0.368$, TSI için $p<0.001$ $r=0.386$).

Karaciğer, vücuttaki lipid regülasyonunun ana kaynağıdır. Karaciğerde yağ birikimi, baskın olarak trigliserit formunda olmaktadır. Bu yağın %15'i diyetle alınan şilomikronlardan, %60'ı yağ dokudaki lipolizden ya da lipoproteinlerin

hidrolizinden oluşan esterleşmemiş yağ asitlerinden, %25'i yeniden sentezlenen yağ asitlerinden gelmektedir. İnsülin direnci, insülinin periferik lipoliz üzerindeki inhibitör etkisini azaltır ve plazma yağ asitleri artar. Lipidlerin yeniden sentezlenmesi, insülin ile düzenlenen ve aktive olan enzimler tarafından gerçekleşir ve insülin yüksekliğinde etkileri artar. Lipidler normalde karaciğerden VLDL ile çıkarılır. VLDL çıkarılmasındaki enzimlerin inhibisyonu, karaciğerde lipid birikimine neden olabilir. Speliotes ve arkadaşları, 2589 olgu ile yaptıkları çalışmada lipid metabolizması bozukluğunun (düşük HDL, yüksek trigliserit), NAYKH için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişler ($p<0.001$) (69). Biz çalışmamızda, TAI ve TSI ile trigliserit arasında pozitif yönde (TAI için $p<0.001$, $r=0.295$, TSI için $p<0.001$ $r=0.333$), HDL ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı, zayıf derecede korelasyon olduğunu gösterdik (TAI için $p<0.001$, $r=-0.225$, TSI için $p<0.001$ $r=-0.298$). Bizim çalışmamız, Speliotes ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile bu açıdan uyumludur.

Karaciğer, glikoz metabolizmasında önemli bir rol oynar. Bozulmuş glikoz toleransı olan ve tip 2 diyabet tanısı alan olgularda NAYKH prevalansı normal popülasyona göre daha fazladır. Periferik ve hepatik insülin direnci, hepatik glikoz sentezinin yetersiz baskılanmasına, glikojen sentezinin azalmasına ve lipid birikimin artmasına neden olarak NAYKH gelişmesinde rol oynar (71). Browning ve arkadaşları Dallas kalp çalışmasına katılan 2287 olguda, MRS kullanarak, karaciğer yağlanmasını ölçtüler ve NAYKH hastalarında tip 2 diyabet ve bozulmuş açlık glikozunun prevalansını %18-%33 buldular (72).

Tip 2 diyabet için artan risk, NAYKH tedavisi, kilo kaybı ve yaşam tarzı değişikliği azaltılabilir. Sung ve arkadaşlarının yaptığı 13.218 diyabeti olmayan Koreli olgu içeren çalışmada, katılımcılar başlangıçta karaciğer yağlanması durumuna göre 6 gruba ayrıldı ve 5 yıl sonra bu grupların karaciğer yağlanması durumları değerlendirildi. Ayrıca bu gruplarda diyabet insidansı belirlendi. Hem başlangıçta hem de takipte, karaciğer yağlanması olmayanlar referans grup olarak kabul edildi. Her iki zaman noktasında da karaciğer yağlanması olanlarda, tip 2 diyabet gelişme riski referans gruba göre 2.78 kes daha yüksek bulunmuş. Karaciğer yağlanması takipte kötüleşenlerde ise tip 2 diyabet gelişme riskinin referans gruba göre 7.38 kez daha yüksek olduğu görülmüş. Başlangıçta yağlı karaciğer hastalığı bulunan, 5 yıl içinde yağlı karaciğer hastalığı iyileşenlerde tip 2 diyabet için artmış bir risk bulunmamıştır. Bu durum karaciğer yağlanmasının iyileşmesinin, tip 2 diyabet gelişme riskini azaltması olarak yorumlanmıştır (73). Biz çalışmamızda, TAI ve TSI ile açlık kan şekeri değerleri arasında pozitif yönde, zayıf derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğunu gösterdik.

Çalışmamızın bazı önemli sınırlılıkları mevcuttur. İlk olarak, çalışmadaki hasta sayısı oldukça sınırlıdır. Daha büyük bir hasta grubu, sonuçların daha güvenilir ve anlamlı olmasına katkı sağlayabilir. İkinci olarak, çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olması bir diğer kısıtlılıktır. Ayrıca karaciğer yağlanmasının ultrason temelli kantitatif tekniklerle ölçümü, üreticiler arasında farklı olabilir. Bizim çalışmamızda bu ölçümler tek bir üreticiye ait olan TAI ve TSI teknikleri ile gerçekleştirilmiş olduğundan diğer üretici firmaların, karaciğer yağ ölçüm araçları ile gerçekleştirilecek ölçüm sonuçları arasında

farklılıklar olabilir. Son olarak, koroner arter kalsiyum skorunun sadece kalsifik plakları göstermesi, kalsifik olmayan plakları göstermemesi, çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir

Çalışmamız, NAYKH ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi, karaciğer yağlanmasını ultrason temelli kantitatif tekniklerle ölçerek değerlendiren şu ana kadarki tek çalışma olduğundan değerli olarak kabul edilebilir. Ancak daha büyük hasta grupları ile, farklı kantitatif ultrason tekniklerinin de dahil edileceği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. SONUÇ

Çalışmamızda, subklinik aterosklerozun belirteci olan koroner kalsiyum skoru ile alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması ultrason temelli kantitatif ölçüm tekniği olan TAI ve TSI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve pozitif yönde korelasyon olduğunu gösterdik.

Klinikte, TAI ve TSI ölçümleri yapılan hastaları, elde edilen değerlere göre, yapılmış çalışmalarda ilerde gelişebilecek majör kardiyovasküler olaylar için öngöründe bulunmamızı sağlayan koroner arter kalsiyum skoru ölçümüne yönlendirebilmek için yüksek duyarlılık ve özgüllükteki en iyi sınır değerlerini elde edebilmek amacıyla gerçekleştirdiğimiz ROC analizinde; koroner arter kalsiyum skoru cut off değerini 0 kabul ettiğimizde TAI ve TSI için en iyi eşik değerlerde özgüllük oranlarını, 10 kabul ettiğimizde TAI ve TSI için en iyi eşik değerlerde duyarlılık oranlarını yüksek bulduk.

Koroner arter kalsiyum skoru ile NAYKH için örtüşebilecek risk faktörlerini (diyabet, ht, yaş, cinsiyet, VKİ, lipid değerleri gibi) not ettik. Bu risk faktörlerinden, koroner kalsiyum skoru ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadığımız (yaş, total kolesterol, AKŞ ve HT) risk faktörlerinin düzeltildiği çok değişkenli regresyon analizinde, koroner arter kalsiyum skoru için cut off değerini 0 kabul ettiğimizde TAI değerlerini, 10 kabul ettiğimizde TSI değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bağımsız değişken olarak bulduk.

Sonuç olarak; karaciğer yağlanması ultrason temelli kantitatif ölçüm tekniği olan TAI ve TSI değerleri, KVH açısından riskli bireyleri belirlemede katkı

sağlayabilir. Ancak bu konuda, farklı karaciğer yağ ölçüm araçlarını da içeren, olgu sayısı daha fazla olan, çok merkezli, prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

10. KAYNAKLAR

1. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021;397(10290):2212-24.
2. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, Steffen HM. NAFLD and cardiovascular diseases: A clinical review. *Clin Res Cardiol* 2021;110(7):921-37.
3. European association for the study of the liver, European association for the study of diabetes, European association for the study of obesity. EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–402.
4. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK ve ark. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202–9.
5. Liu Y, Zhong GC, Tan HY, Hao FB, Hu JJ. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: A meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9:1124.
6. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology* 2018;67:1726–36.
7. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S ve ark. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: Prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d6891.
8. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643–54.e1–9
9. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74–80.
10. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity - a longitudinal cohort study. *J Hepatol* 2019;71:1229–36.
11. Romeo S, Kozlitina J, Xing C ve ark. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461–65.

12. Meffert PJ, Repp KD, Völzke H ve ark. The PNPLA3 SNP rs738409: G allele is associated with increased liver disease-associated mortality but reduced overall mortality in a population-based cohort. *J Hepatol* 2018;68:858–60.
13. Stender S, Kozlitina J, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Hobbs HH, Cohen JC. Adiposity amplifies the genetic risk of fatty liver disease conferred by multiple loci. *Nat Genet* 2017;49:842–47.
14. Loomba R, Savurtan V, Li W ve ark. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* 2017;25:1054–62.e
15. Jarvis H, Craig D, Barker R ve ark. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of populationbased observational studies. *PLoS Med* 2020;17:e1003100.
16. Pitisuttithum P, Chan WK, Piyachaturawat P ve ark. Predictors of advanced fibrosis in elderly patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: The GOASIA study. *BMC Gastroenterol* 2020;20:88.
17. Carlsson B, Lindén D, Brolén G ve ark. Review article: The emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:1305–20.
18. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S ve ark. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;158:1611–25.e12
19. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterol* 2021;21(1):453.
20. The National Institute for Health and Care Excellence. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Assessment and management [Çevrimiçi]. 6 Temmuz 2016. [Erişim tarihi: 27 Mayıs 2020]. Erişim adresi: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
21. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–44.
22. Cusi K. A diabetologist's perspective of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Knowledge gaps and future directions. *Liver Int* 2020;40(suppl 1):82–8.

23. Younossi ZM, Tampi RP, Racila A ve ark. Economic and clinical burden of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2020;43:283–89.
24. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L ve ark. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–78.e5.
25. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE ve ark. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2018;67:328–57.
26. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV ve ark. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–85.
27. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(23):7392–402.
28. Gelal F, Coşkun M, Sarp AF. *Radyoloji Fiziği*, 2019.
29. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2011;34(4):729–49.
30. Starekova J, Hernando D, Pickhardt PJ, Reeder SB. Quantification of liver fat content with CT and MRI: State of the art. *Radiology* 2021;301(2):250–62.
31. Reeder SB, Hu HH, Sirlin CB. Proton density fat-fraction: A standardized MR-based biomarker of tissue fat concentration. *J Magn Reson Imaging* 2012;36(5):1011–14.
32. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: A meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21(1):87–97.
33. Kramer H, Pickhardt PJ, Kliewer MA ve ark. Accuracy of liver fat quantification with advanced CT, MRI, and ultrasound techniques: Prospective comparison with MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(1):92–10.
34. Kühn JP, Hernando D, Mensel B ve ark. Quantitative chemical shift-encoded MRI is an accurate method to quantify hepatic steatosis. *J Magn Reson Imaging* 2014;39(6):1494–01.
35. Tyagi A, Yeganeh O, Levin Y ve ark. Intra- and inter-examination repeatability of magnetic resonance spectroscopy, magnitude-based MRI, and complex based MRI for estimation of hepatic proton density fat fraction in

overweight and obese children and adults. *Abdom Imaging* 2015;40(8):3070–77.

36. Hernando D, Hines CDG, Yu H, Reeder SB. Addressing phase errors in fat-water imaging using a mixed magnitude/complex fitting method. *Magn Reson Med* 2012;67(3):638–44.
37. Pickhardt PJ, Park SH, Hahn L, Lee SG, Bae KT, Yu ES. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: Implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. *Eur Radiol* 2012;22(5):1075–82.
38. Pickhardt PJ, Graffy PM, Reeder SB, Hernando D, Li K. Quantification of liver fat content with unenhanced MDCT: Phantom and clinical correlation with MRI proton density fat fraction. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211(3):W151–7.
39. Pirmoazen AM, Khurana A, El Kaffas A, Kamaya A. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Theranostics* 2020;10(9):4277–89.
40. Marshall RH, Eissa M, Bluth EI, Gulotta PM, Davis NK. Hepatorenal index as an accurate, simple, and effective tool in screening for steatosis. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:997–1002.
41. Borges VF, Diniz AL, Cotrim HP, Rocha HL, Andrade NB. Sonographic hepatorenal ratio: A noninvasive method to diagnose nonalcoholic steatosis. *J Clin Ultrasound* 2013;41:18–25.
42. Zeng KY, Bao WY, Wang YH, Liao M, Yang J, Huang JY, Lu Q. Non-invasive evaluation of liver steatosis with imaging modalities: New techniques and applications. *World J Gastroenterol* 2023;29(17):2534–50.
43. De Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012;32:911–18.
44. Park J, Lee JM, Lee G, Jeon SK, Joo I. Quantitative evaluation of hepatic steatosis using advanced imaging techniques: Focusing on new quantitative ultrasound techniques. *Korean J Radiol* 2022;23:13–29.
45. Bae JS, Lee DH, Lee JY, Kim H, Yu SJ, Lee JH, Cho EJ, Lee YB, Han JK, Choi BI. Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: A quantitative, easy-to-perform ultrasound technique. *Eur Radiol* 2019;29:6499–6507.
46. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Yoon JH, Lee DH, Lee JY, Han JK. Prospective evaluation of hepatic steatosis using ultrasound attenuation imaging in

patients with chronic liver disease with magnetic resonance imaging proton density fat fraction as the reference standard. *Ultrasound Med Biol* 2019;45:1407-16.

47. Hsu PK, Wu LS, Yen HH, Huang HP, Chen YY, Su PY, Su WW. Attenuation imaging with ultrasound as a novel evaluation method for liver steatosis. *J Clin Med* 2021;10.
48. Şendur HN, Özdemir Kalkan D, Cerit MN, Kalkan G, Şendur AB, Özhan Oktar S. Hepatic fat quantification with novel ultrasound based techniques: A diagnostic performance study using magnetic resonance imaging proton density fat fraction as reference standard. *Can Assoc Radiol J* 2023;74(2):362-69.
49. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Park SJ. Quantitative ultrasound radiofrequency data analysis for the assessment of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease using magnetic resonance imaging proton density fat fraction as the reference standard. *Korean J Radiol* 2021;22:1077-86.
50. Rónaszéki AD, Budai BK, Csongrády B, Stollmayer R, Hagymási K, Werling K, Fodor T, Folhoffer A, Kalina I, Győri G, Maurovich-Horvat P, Kaposi PN. Tissue attenuation imaging and tissue scatter imaging for quantitative ultrasound evaluation of hepatic steatosis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101: e29708.
51. Neves PO, Andrade J, Monção H. Coronary artery calcium score: Current status. *Radiol Bras* 2017;50(3):182-89.
52. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, Steffen HM. NAFLD and cardiovascular diseases: A clinical review. *Clin Res Cardiol* 2021;110(7):921-37.
53. Stahl E, Dhindsa D, Lee S ve ark. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state of the art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:948–63.
54. Shulman G. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 2014;371:1131–41.
55. White M, Shaw J, Taylor R. Type 2 diabetes: the pathologic basis of reversible β -cell dysfunction. *Diabetes Care* 2016;39:2080–88.
56. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla V. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11:S209–6.
57. Keskin M, Hayiroğlu M, Uzun A ve ark. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on in-hospital and long-term outcomes in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2017;120:1720–26.

58. Janowitz WR, Agatston AS, Viamonte M JR. Comparison of serial quantitative evaluation of calcified coronary artery plaque by ultrafast computed tomography in persons with and without obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;68(1):1-6.
59. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(4):434-47.
60. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, Greenland P, Kronmal RA, Kondos GT, Shea S, Lima JA, Blumenthal RS. Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J* 2009;158(4):554-61.
61. Kim D, Choi SY, Park EH, Lee W, Kang JH, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Jeong SH, Lee DH, Lee HS, Larson J, Therneau TM, Kim WR. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012;56(2):605-13.
62. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, Hoffmann U, Seshadri S, Fox CS, O'Donnell CJ, Speliotes EK. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the framingham heart study. *J Hepatol* 2015;63(2):470-6.
63. Al Rifai M, Silverman MG, Nasir K, Budoff MJ, Blankstein R, Szklo M, Katz R, Blumenthal RS, Blaha MJ. The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2015;239(2):629-33.
64. Cucoranu DC, Pop M, Niculescu R, Kosovski IB, Toganel RO, Licu RA, Bacărea A. Correlation between coronary artery disease and non-alcoholic fatty liver disease using computed tomography coronary calcium scans. *Curr Health Sci J* 2023;49(2):244-50.
65. McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, Bowden DW, Freedman BI, Register TC, Hsu FC, Lohman KK, Weinberg RB, Wagenknecht LE. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: The diabetes heart study. *Am J Gastroenterol* 2008;103(12):3029-35.
66. Abd Alamir M, Goyfman M, Chaus A, Dabbous F, Tamura L, Sandfort V, Brown A, Budoff M. The correlation of dyslipidemia with the extent of coronary artery disease in the multiethnic study of atherosclerosis. *J Lipids* 2018; 2018:5607349.

67. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4(13):256.
68. Weber T, Lang I, Zweiker R, Horn S, Wenzel RR, Watschinger B, Slany J, Eber B, Roithinger FX, Metzler B. Hypertension and coronary artery disease: Epidemiology, physiology, effects of treatment, and recommendations: A joint scientific statement from the Austrian society of cardiology and the Austrian Society of hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128(13-14):467-79.
69. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Meigs JB, Sahani DV, Hirschhorn JN, O'Donnell CJ, Fox CS. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: The framingham heart study. *Hepatology* 2010;51(6):1979-87.
70. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42(1):44-52.
71. Rhee EJ. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: An epidemiological perspective. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34(3):226-33.
72. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40(6):1387-95.
73. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3637-43.

11. ÖZET

Tamer A., Koroner Arter Kalsiyum Skoru ile Ultrason Temelli Kantitatif Karaciğer Yağ Ölçümleri (TAI ve TSI) Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Çalışmamızda, koroner arter hastalığı için belirteç olan koroner kalsiyum skoru ile karaciğer yağlanması TAI ve TSI araçları ile gerçekleştirilmiş kantitatif ultrasonografik ölçümleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Ocak 2021 ile Nisan 2023 tarihleri arasında, bölümümüzde bilgisayarlı tomografi ünitesinde koroner arter kalsiyum skoru incelemesi gerçekleştirilmiş olgular belirlenmiştir. Dosya ve görüntü kayıtlarından, bu olgular arasından, bölümümüzde herhangi bir nedenle abdomen ultrason incelemesi gerçekleştirilmiş olanlar tespit edilmiştir. Her iki incelemesi de bölümümüz kayıtlarında mevcut olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Dosya kayıtlarına göre, geçirilmiş kalp krizi öyküsü olanlar, alkol bağımlılığı olanlar (>20 gram/gün), hepatit B/C enfeksiyonu olan hastalar, Wilson hastalığı ya da hemokromatozis tanısı olan hastalar, tamoksifen, metotreksat, kortikosteroid gibi yağlanmayı arttırıcı ilaç kullananlar, on sekiz yaş altı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamıza toplam 257 hasta dahil edilmiştir. Koroner arter kalsiyum skorunun Agatston yöntemi ile otomatik olarak elde olunmuş kantitatif değerleri analizlerde kullanılmıştır. Kantitatif karaciğer yağ ölçümleri (TAI ve TSI) abdomen radyolojisi konusunda deneyimli 3 akademisyen radyolog gözetiminde gerçekleştirilmiştir.

Koroner arter kalsiyum skoru ve ultrason incelemeleri olan hastaların mevcut dosya ve görüntü verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Her bir katılımcının, koroner arter kalsiyum skoru ve NAYKH ile örtüşecek risk faktörü olabilecek verileri (yaş, cinsiyet, VKİ (kg/m²), laboratuvar verileri (açlık kan glikozu(mg/dl), total kolesterol değeri(mg/dl), ALT(İU/L) ve AST(İU/L), HDL (mg/dl), trigliserit(mg/dl), total kolesterol(mg/dl)), diyabet (açlık kan şekeri> 126 mg/dl veya herhangi bir zamandaki kan şekeri >200 mg/dl) ve hipertansiyon (sistolik kan basıncı> 140 mmHg, diyastolik kan basıncı >90 mmHg olması ya da hipertansiyon için ilaç kullanması) hastalığının olup olmadığı) not edilmiştir.

Koroner arter kalsiyum skorunun 0 ya da >0 olması, <10 ya da >10 olması ile TAI ve TSI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu (TAI ve TSI için $p<0.05$) ve yaptığımız korelasyon testinde, TAI ve TSI değerleri ile koroner kalsiyum değeri arasında pozitif yönde, zayıf derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğunu ortaya koyduk (TAI için p değeri 0.011, r değeri 0.159, TSI için p değeri 0.005, r değeri 0.173).

Yaptığımız ROC analizinde, koroner arter kalsiyum skoru 0 ve >0 olan (TAI için p değeri=0.018 AUC=0.586, TSI için p değeri=0.012 AUC=0.592), <10 ve >10 (TAI için p değeri=0.022, AUC=0.590, TSI için p değeri=0.016, AUC=0.594) olan olguları ayırt etmede TAI ve TSI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk. Koroner arter kalsiyum skoru 0 ve >0 olan olguları ayırt etmede en iyi eşik değerlerde (TAI için 0.905, TSI için 93.1), TAI ölçümlerini %85,2 özgüllükte, TSI ölçümlerini %73,9 özgüllükte bulduk. Ayrıca koroner arter kalsiyum skoru <10 ve >10 olan olguları ayırt etmede en iyi eşik değerlerde (TAI için 0.73, TSI için 81.4), TAI ölçümlerini %78,5 duyarlılıkta, TSI ölçümlerini %94,9 duyarlılıkta bulduk.

Çalışmamızda yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; koroner arter kalsiyum cut off değerini 0 kabul ettiğimizde, TAI değerlerini, 10 kabul ettiğimizde TSI değerlerini istatistiksel anlamlı, bağımsız değişken olarak bulduk (koroner arter kalsiyum skoru cut off değerini 0 kabul ettiğimizde TAI için p değeri 0.032 OR değeri 17.9, koroner arter kalsiyum skoru cut off değerini 10 kabul ettiğimizde TSI için p değeri 0.025 OR değeri 1.06).

Sonuç olarak, karaciğer yağlanmasının ultrason temelli kantitatif ölçüm tekniği olan TAI ve TSI değerleri, KVH açısından riskli bireyleri belirlemede katkı sağlayabilir. Ancak bu konuda, farklı karaciğer yağ ölçüm araçlarını da içeren, olgu sayısı daha fazla olan, çok merkezli, prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Koroner arter kalsiyum skoru, Tissue Attenuation Imaging, Tissue Scatter Distribution Imaging, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması

12. SUMMARY

Tamer A., Investigation of the Relationship Between Coronary Artery Calcium Score and Ultrasound-Based Quantitative Liver Fat Measurements (TAI and TSI)

In this study, we aimed to investigate whether there is a correlation between coronary calcium score, a marker for coronary artery disease, and quantitative ultrasonographic measurements of fatty liver using TAI and TSI tools. Patients who underwent coronary artery calcium score examination in the computed tomography unit of our department between January 2021 and April 2023 were identified. Among these patients, those who underwent abdominal ultrasound examination for any reason in our department were identified from the file and image records. Patients with both examinations available in the records of our department were included in the study. Patients with a history of previous heart attack, alcohol dependence (>20 grams/day), hepatitis B/C infection, Wilson's disease or hemochromatosis, use of adiposity-enhancing drugs such as tamoxifen, methotrexate, corticosteroids, and patients under the age of eighteen were excluded. A total of 257 patients were included in our study. Automatically obtained quantitative values of coronary artery calcium score by Agatston method were used in the analysis. Quantitative liver fat measurements (TAI and TSI) were performed under the supervision of 3 academic radiologists experienced in abdominal radiology.

Patients with coronary artery calcium score and ultrasound examinations were retrospectively analyzed for available file and image data.

For each participant, data (age, gender, BMI (kg/m²), laboratory data (fasting blood glucose (mg/dl), total cholesterol (mg/dl), ALT (IU/L) and AST (IU/L), HDL (mg/dl), triglycerides (mg/dl)) that may be risk factors overlapping with coronary artery calcium score and NAFLD were analyzed, total cholesterol (mg/dl), diabetes (fasting blood glucose >126 mg/dl or blood glucose >200 mg/dl at any time) and hypertension (systolic blood pressure >140 mmHg, diastolic blood pressure >90 mmHg or taking medication for hypertension).

We found a statistically significant difference between a coronary artery calcium score of 0 or >0, <10 or >10 and TAI and TSI values ($p < 0.05$ for TAI and TSI) and a positive, weak, statistically significant correlation between TAI and TSI values and coronary calcium value (p value 0.011, r value 0.159 for TAI, p value 0.005, r value 0.173 for TSI).

In our ROC analysis, we found that TAI and TSI values were statistically significant in differentiating patients with coronary artery calcium scores of 0 and >0 (p value for TAI=0.018 AUC=0.586, p value for TSI=0.012 AUC=0.592), <10 and >10 (p value for TAI=0.022, AUC=0.590, p value for TSI=0.016, AUC=0.594). At the best threshold values (0.905 for TAI, 93.1 for TSI), we found TAI measurements with 85.2% specificity and TSI measurements with 73.9% specificity in differentiating patients with coronary artery calcium score 0 and >0. In addition, we found the best threshold values (0.73 for TAI and 81.4 for TSI) for differentiating patients with coronary artery calcium score <10 and >10, with a sensitivity of 78.5% for TAI and 94.9% for TSI.

In the multivariate logistic regression analysis we performed in our study, we found TAI values to be statistically significant independent variables when we accepted the coronary artery calcium cut off value of 0 and TSI values to be statistically significant independent variables when we accepted the coronary artery calcium score cut off value of 10 (p value 0.032 OR value 17.9 for TAI when we accepted the coronary artery calcium score cut off value of 0, p value 0.025 OR value 1.06 for TSI when we accepted the coronary artery calcium score cut off value of 10).

In conclusion, TAI and TSI values, which are ultrasound-based quantitative measurement techniques of fatty liver, may contribute to the identification of individuals at risk for CVD. However, prospective, multicenter, prospective studies with a larger number of subjects, including different liver lipid measurement tools, are needed.

Keywords: Coronary artery calcium score, Tissue Attenuation Imaging, Tissue Scatter Distribution Imaging, NAFLD