



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARININ
ATEROSKLEROZ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Samime IŞIK

KAYSERİ-2013



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARININ
ATEROSKLEROZ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Samime IŞIK

Danışman

Prof. Dr. Kadri GÜVEN

Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2013-4142 No'lu Proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ-2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin oluŐturulması ve yürütülmesinde katkılarını esirgemeyen tez hocam Gastroenteroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr.Kadri Güven ve Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr Afra Yıldırım'a.

YaŐantımın her anında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen sevgili eŐime ve aileme sonsuz teŐekkürler.

Dr. Samime IŞIK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Hepatit B.....	3
2.2. Kronik Hepatit C.....	4
2.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	5
2.4. Ateroskleroz.....	9
2.5. Ateroskleroz ve KİMK İlişkisi	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Olgu Seçimi	17
3.2. Radyoloji	19
3.3. İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇLAR.....	38
KAYNAKLAR.....	39
TEZ ONAY SAYFASI.....	52

KISALTMALAR

ADH	: Alkol Dehidrogenaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANA	: Antinükleer Antikor
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Blood Ürea Nitrogen
CK	: Kreatin Kinaz
DM	: Diabetes Mellitus
FFA	: Serbest Yağ Asidi
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HAV	: Hepatit A Virüsü
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatosellüler kanser
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HsCRP	: High Sensitive C-Reaktif Protein
İMK	: İntima-Media kalınlığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KİMK	: Karotis İntima -Media Kalınlığı
KKH	: Kronik Karaciğer Hastalığı
KVH	: Kronik Viral Hepatit
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
NAYKH	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NK	: Naturel Killer
NO	: Nitrik Oksit
PCR	: Polimerase Chain Reaction
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
USG	: Ultrasonografi
UTR	: Translasyona Uğramayan Bölge
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Aterosklerotik plak evriminin şeması	11
Şekil 3.1. Karotis arter duvarının ultrasonografik görünümü	20
Şekil 4.1. Gruplar arası sağ KİMK (mm) farkı	25
Şekil 4.2. Gruplar arası sol KİMK (mm) farkı.....	25

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri.....	13
Tablo 2.2. Ateroskleroz için yeni potansiyel risk faktörleri.....	14
Tablo 4.1. Olguların gruplara göre dağılımı.....	21
Tablo 4.2. Gruplara göre olguların demografik özellikleri	22
Tablo 4.3. Grupların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması	23
Tablo 4.4. Grupların risk faktörlerinin karşılaştırılması	24
Tablo 4.5. Grupların KİMK açısından karşılaştırılması	24
Tablo 4.6. Kronik HBV hastalarındaki değişkenlerle grupların sağ ve sol KİMK korelasyonu	26
Tablo 4.7. Kronik HCV hastalarındaki değişkenlerle sağ ve sol KİMK korelasyonu..	27
Tablo 4.8. NASH hastalarındaki değişkenlerle sağ ve sol KİMK korelasyonu	28
Tablo 4.9. Kontrol grubundaki değişkenlerle sağ ve sol KİMK korelasyonu.....	29

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARININ ATEROSKLEROZ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik karaciğer hastalıkları, uzun vadede siroz ve son dönem karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilecek birçok hastalığı içerir. Ateroskleroz ise kronik, yaygın ve ilerleyici bir durumdur. Kronik karaciğer hastalıklarında akut faz yanıtı ile ortaya çıkan bazı mediatör düzeylerinde değişiklik olduğu, son dekattan beri yapılan çalışmalarda bulunmuştur. Bu mediatörlerin aterogenez ortaya çıkış sürecinde de rol oynadıkları bilinmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız; karaciğer hastalıklarının ateroskleroz üzerine olası etkilerini araştırmak için; kronik karaciğer hastalıklarında karotis intima-media kalınlığını ölçerek, aterosklerozun sıklığını ve şiddetini saptamak; ateroskleroza neden olabilecek risk faktörlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı'nda izlenen, 40-70 yaş arası 75 hasta ve 25 sağlıklı olmak üzere toplam 100 vaka dahil edilmiştir. Hastaların 25'i kronik hepatit B, 25'i kronik hepatit C ve 25'i NASH ve 25'i sağlıklı kontrol grubuydu. Hepatit B ve hepatit C hastaları, daha önce tanısı konmuş, dışlama kriteri olmayan poliklinik hastaları arasından seçildi. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı, 6 aydan daha uzun süren karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle yapılan abdominal ultrasonografik görüntülemelerde en az grade 1 steatoz olan ve karaciğer biyopsi ile kanıtlanmış steatohepatiti olan hastalar arasından alındı. Tüm vakalara karotis dopler ultrasonu yapıldı. Sol ve sağ karotis intima media kalınlıkları değerlendirildi. Hastalarda plak gelişimi açısından tüm karotis segmenti değerlendirildi. Çalışma sonunda verilerin SPSS 15 paket programı kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular: HCV grubu ile HBV, NASH ($p < 0,05$) ve kontrol ($p < 0,001$) grupları arasında KİMK açısından anlamlı fark bulundu. HCV grubunda, KİMK ile anlamlı korelasyon gösteren faktör hiperürisemi idi ($p < 0,05$). HBV grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek KİMK kalınlığı izlendi ($p < 0,05$). HBV grubunda KİMK ile anlamlı korelasyon gösteren faktörler yaş, bel çevresi, sodyum, direk bilirubin, GGT

değeri idi ($p<0,05$). NASH grubu ile kontrol grubu arasında KİMK açısından anlamlı fark saptanmadı. NASH grubunda, KİMK ile anlamlı korelasyon gösteren faktörler yaşı, GGT, INR değeri idi ($p<0,05$).

Sonuçlar: Çalışma sonucunda HCV grubunu, HBV, NASH ve kontrol grubundan daha aterojen olarak bulduk. Bu durumu HCV grubunda, metabolik sendrom komponentlerinin daha baskın olmasına bağladık. HBV grubunda da, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek KİMK kalınlığı izlendi. NASH grubu ile kontrol grubu arasında KİMK açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu durum çalışmadaki NASH hastalarının belirgin metabolik sendrom komponentleri taşımamasına bağlandı.

Sonuç olarak, çalışmamızda kronik karaciğer hastalarında KİMK lmleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum kronik karaciğer hastalarında, subklinik aterosklerozun sıklığının artmış olduğunu düşündürmektedir. Çalışma sonunda kronik karaciğer hastalıklarının ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Szkler: Kronik karaciğer hastalığı, Ateroskleroz, Karotis intima, media kalınlığı.

THE EFFECT OF CHRONIC LIVER DISEASES ON ATHEROSCLEROSIS

ABSTRACT

Aim: Chronic liver disease includes several diseases that may result in liver failure or cirrhosis in the long term. Atherosclerosis is a chronic and progressive multifocal disease. The acute phase response with chronic liver disease resulting in some changes in mediator levels were found in studies performed since the last decade. It is known that these mediators also play a role in the process of atherogenesis. The aim of our study was to investigate the severity of atherosclerosis in patients with chronic liver disease and to investigate the prevalence of risk factors that may also lead to atherosclerosis by measuring carotid intima media thickness with using USG

Patients and Methods: For this study, 100 cases consisting of 75 patients and 25 healthy people between the ages of 40-70 followed at the Department of Gastroenterology Erciyes University are examined. The study includes 25 patients with chronic hepatitis B, 25 patients with chronic hepatitis C, 25 patients with NASH and 25 healthy people in control group. The hepatitis B and hepatitis C patients were selected among those which were previously diagnosed without exclusion criteria. Non-alcoholic fatty liver disease was taken from patients of the abdominal ultrasound imaging of at least grade 1 steatoz, with biopsy-proven steatohepatitis. Carotid dopler ultrasound was performed for all cases. Left and right CIMT was measured. All carotid segments were evaluated for development of plaque. Statistical analysis was performed using SPSS 15 software package data. $p < 0,05$ was accepted as the statistical significance level.

Results: There was significant difference with regards to KİMİK is found between HCV and NASH, HBV, control groups. Hiperürisemi is correlated with CIMT in HCV group ($p < 0,05$). CIMT was significantly higher in HBV group than the control group ($p < 0,05$). Age, waist circumference, direct bilirubin were significantly correlated with CIMT in HBV group ($p < 0,05$). Age, GGT, INR were significantly correlated with CIMT in NASH group ($p < 0,05$).

Conclusion: As a result of this study, HCV group was more atherogenic than HBV, NASH and control group. We related this situation to the fact that metabolic syndrome is more dominant in HCV group than the others. It is also seen that CIMT was significantly higher in HBV group than control group. There was no significant difference in CIMT between NASH and control group. This situation is related to the fact that the NASH patients did not have metabolic syndrome components. Consequently, in this study CIMT measurements in chronic liver patients were significantly higher than control group. This situation suggests that the prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with chronic liver disease increased. At end of the study, chronic liver disease was found to be an important risk factor for development of atherosclerosis.

Key words: Chronic liver disease, atherosclerosis, carotid intima, media thickness

1. GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalığı, ortak klinik özelliklere sahip ve herbirinde kronik nekroinflamatuvar karaciğer hasarı görüldüğü için bir araya toplanmış olan, uzun vadede siroz ve son dönem karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilecek birçok hastalığı içerir. Altı ay veya daha uzun süre boyunca süregelen hasarın kanıtları gösterilebilirse, hastalık kronik olarak nitelenebilir (1). Kronik karaciğer hastalıklarında akut faz yanıtı ile ortaya çıkan bazı mediatör değişiklikleri olduğu son dekattan beri yapılan çalışmalarda bulunmuştur (2). Bu mediatörlerin aterogenezin ortaya çıkış sürecinde de rol oynadıkları bilinmektedir.

Ateroskleroz 21. yüzyılda tüm dünyada bir epidemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ateroskleroz; arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir yangısal-fibroproliferatif cevaptır. Ateroskleroz kronik, çok odaklı ve ilerleyici bir hastalıktır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı kişiler ateroskleroza diğerlerinden daha yatkındır (örneğin erkekler kadınlara göre) ve aynı durum aynı kişide farklı arter segmentleri için de geçerlidir. Bireyin öncül aterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Çevresel faktörler de hastalığın ilerleme hızını değiştirerek, koroner arter hastalığı (KAH) gelişimini etkiler. KAH için tanımlanmış birçok risk faktörü vardır: hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, aile öyküsü, dislipidemi, sigara kullanımı v.b. Ateroskleroza yol açan süreçte, kronik yangının önemli bir faktör olduğu artık bilinmektedir. Yangı, ateroskleroza yol açarken, akut faz proteini yanıtına da neden olabilir. Aterosklerozda hasar yanıt hipotezi ile açıklanan birçok aterojenik

uyarana karşı endotelde hasar gelişir. Bunun sonucunda, erken dönemde endotel disfonksiyonu oluşur.

Çalışmalarda ultrasonografik olarak tespit edilen, yüksek damar duvar kalınlık artışının, gelişebilecek ateroskleroz için önemli bir haberci olduğu ileri sürülmüştür (3,4). Karotis intima-media kalınlığı (KİMK) yüksek ölçülen kişilerde, KİMK normal olanlara kıyasla KAH gelişme sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (5,6). Artmış KİMK genellikle aterosklerozun erken bulgusu olarak düşünülür.

Ateroskleroz geliştikten sonra geriye döndürülmesi çok zor olduğundan, önleyici ve gelişim hızını yavaşlatıcı yaklaşımların geliştirilmesi önem taşımaktadır. USG ile ölçülen KİMK, erken evre aterosklerozu ortaya çıkaran iyi bir yöntemdir. Artmış karotid arter kalınlığı aortada aterosklerotik lezyonun gelişmesiyle yakından ilgilidir (7).

KİMK ölçümü prematüre aterosklerozu olan bireylerin çocukları, hipertansiyon, homosistinüri, renal transplantasyonlu hastalar, tip 1 diyabet, familial hiperkolesterolemi ve obezite gibi çok farklı hasta gruplarını içeren çalışmalarda kullanılmıştır (8-13).

Kronik karaciğer hastalarında ateroskleroz süreci ve sonuçları hakkında kısıtlı sayıda çalışma vardır. Yurt dışında 2007 yılında Targher ve ark. HCV, HBV, non-alkolik steatohepatit hastalarında (NASH) aterosklerozu değerlendirdiği çalışması buna tek örnektir (14). Türkiye’de ise Aygün (2008, Türkiye) ve Çoşkun (2012, Türkiye) NASH ve sağlıklı kontrol grubunda ateroskleroz gelişimini araştırmıştır (15,16). Ancak tespit ettiğimize göre Türkiye’de kronik karaciğer hastalıklarının kendi içinde ateroskleroz üzerine etkisini karşılaştıran çalışma yoktur.

Bu çalışmada amaç KHB, KHC, biyopsiyle kanıtlanmış non-alkolik steatohepatit (NASH) hastalarında ve kontrol grubunda KİMK ölçerek, kronik karaciğer hastalıklarının ateroskleroz üzerine olası etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Hepatit B

Kronik HBV enfeksiyonu her yıl dünyada hepatosellüler karsinom (HCC) da dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalığına bağlı komplikasyonlar sonucu 1 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır. Hepatit B, siroz ve HCC'nin birincil nedenidir (17).

HBV sitopatik bir virüs olmayıp, HBV ilişkili karaciğer hasarından konağın virüse verdiği immunolojik yanıt sorumludur. Her ne kadar virüsün etkin klirensi için hem humoral, hem de selüler immun yanıt gerekliyse de, hastalık patogenezinde selüler immun yanıt temel rolü üstlenir (18).

Akut HBV enfeksiyonunda, HBV DNA moleküllerinin klirensi, başlangıçta immun sistem hücrelerince salınan sitokinler aracılığıyla nonsitopatik mekanizmalarla, devamında karaciğeri infiltre eden HBV spesifik CD8 hücreler tarafından sağlanmaktadır (19). Kronik HBV enfeksiyonunda ise zayıf bir HBVspesifik T hücre yanıtı görülmektedir. Karaciğer infiltratındaki mononükleer hücrelerin büyük kısmını antijen spesifik olmayan hücreler oluşturmaktadır.

Günümüzde HBV enfeksiyonunun doğal seyri immun tolerans, immun klirens, düşük veya non-replikatif ve reaktivasyon olmak üzere 4 fazda değerlendirilmektedir (20). Erişkinlikte HBV enfeksiyonu geçiren kişilerde %2-5 oranında kronikleşme olmaktadır. HBV enfeksiyonunu yaşamın ilk yıllarında alan vakaların 1/4 – 1/3'ünde progresif karaciğer hastalığı gelişmektedir. Hastaların %15-25'i karaciğer kaynaklı nedenlere bağlı ölmektedir (21). Aktif viral replikasyonun varlığı ve uzun süreli nekroinflamatuvar

aktivite siroza progresyonda temel uyarandır. Siroz azalmış sağkalım ve artmış HCC riski ile ilişkilidir. 5 ve 20 yıllık sağkalım oranları %55 ve %25'dir. Sağkalım oranları en fazla kompanse ve dekompanse vakalarda değişiklik göstermektedir (22). Yapılan bir çalışmada HBV ilişkili kompanse sirozlu vakalarda 5 yıllık sağkalım %84 iken; asit, sarılık, ensefalopati, varis kanaması ile komplike olmuş dekompanse vakalarda bu oran %14 saptanmıştır (23).

2.2. Kronik Hepatit C

Kronik olarak enfekte kişilerde karaciğer hasarının patogenezi büyük oranda immun aracılıdır (24). HCV'ye karşı gelişen immun yanıt tam olarak anlaşılammış olup, insan çalışmalarındaki gözlemler hepatik immun çevreden ziyade periferik kan bulgularına dayanmaktadır. HCV enfeksiyonu konakta ilk olarak bağışıklığı uyarır, devamında adaptif yanıtların gelişmesine yol açar. NK hücreler, dendritik hücre maturasyonu ve adaptif immunité için kritik olan tümör nekrozis faktör (TNF-beta) ve interferon-alfa gibi sitokinleri üretir (25). İnnate ve devamında adaptif immunitenin virüse bağlı etkisizleştirilmesi değişik basamaklarda olmaktadır. HCV'nin innate immun yanıt gelişimini engellemesi, enfeksiyona karşı güçlü bir adaptif immun yanıt oluşmasına da engel olmaktadır.

Karaciğerdeki T-hücreli immun yanıt enfekte hücrelerin direkt lizisi ve salgılanan antiviral sitokinler aracılığıyla viral replikasyonun inhibisyonu ile sonuçlanabilir. Her ne kadar HCV enfeksiyonu patogenezinde hücreli immun yanıt temel olsa da humoral immun yanıtın önemi tam aydınlatılamamıştır. Viral proteinlere karşı oluşan antikor düzeyi düşük olup enfeksiyon ya da immun reaktivitenin evresi ile uyumlu değildir. Ek olarak HCV spesifik immunglobulin uygulaması viral seviye üzerine çok az bir etki göstermektedir (26).

2.2.1. Klinik Özellikler

Klinik pratikte akut hepatit C son derece nadirdir. Çünkü vakaların tamamına yakını asemptomatiktir. Akut hepatit C seyirinde %10 oranda sarılık, %20-30 vakada yorgunluk, bulantı, kusma gibi nonspesifik semptomlar gelişir. Temastan sonraki 2-3 hafta içerisinde HCV RNA serumda saptanabilir ve anti-HCV serokonversiyonu 15.gün ile 3. ay arasında olmaktadır. Yüzde 20 vakada ilk ay içerisinde serum aminotransferaz

düzeyleri 1000 IU/L'yi aşacak şekilde pik yapabilir ve devamındaki ilk birkaç ay içerisinde dalgalı bir seyir izler. Sarılık gelişen vakalarda pik bilirübin düzeyi sıklıkla 12 mg/dl altında olup, sarılık genellikle bir ay içerisinde iyileşir. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer yetmezliği nadirdir (27).

Akut enfeksiyon sonrası vireminin kalıcılık oranları % 45-90 arasında değişmektedir. Kronikleşme riskini yaş ve cinsiyet etkilemekte olup genç hastalarda, bayanlarda kronikleşme riski en düşüktür. Spontan klirens oranı, akut enfeksiyon esnasında sarılık gelişmesi gibi semptomatik vakalarda asemptomatik vakalara göre daha yüksektir.

İnsülin direnci ve diabetes mellitus HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir. İnsülin direnci olan vakalarda antiviral tedaviye kalıcı viral yanıt oranı azalmaktadır. HCV eradike edildiğinde insülin direnci de gerilemektedir. İnsülin direnci, tip 2 DM, obesite ve karaciğer yağlanması gibi metabolik bozukluklar fibrozis progresyonunu hızlandırmaktadır. HCV genotip 1 veya 4 ile enfekte vakalarda, insülin direnci veya Tip 2 DM insidansı belirgin artmaktadır. Hem insülin direnci hem de hepatik steatoz tek başına fibrozis progresyon riskini artırmaktadır. Kilo verilmesi ile hepatik steatozda ve fibrozis oranlarında azalma görülmektedir. İnsülin direnci olan vakalarda, antiviral tedavi ile kalıcı viral yanıt oranı; olmayanlara oranla düşük saptanmıştır.

HCV ile enfekte kişilerin çoğunda otoantikör seropozitifliği saptanmaktadır (%9 vakada ANA pozitifliği, %20 vakada anti düz kas antikör pozitifliği, %6 vakada antikaraciğerböbrek mikrozomal antikör pozitifliği). Bu nedenle HCV enfeksiyonlu kişilerde otoimmün hastalık tanısı tek başına seroloji pozitifliği ile konamaz. Kronik hepatit C enfeksiyonu çoğunlukla sessiz bir biçimde ilerleme gösterir. HCV ile enfekte hastalarda 20 yıl sonunda %2-24 oranında siroz gelişmektedir (28).

Hastalığın prognozu genç yaşta düşük virüs yoğunluğu ile inokule olan kadınlarda en iyidir. Fibrozis gençlere oranla yaşlı hastalarda daha hızlı ilerlemektedir. Alkol alımı gibi başka faktörler de progresyon oranını etkilemektedir.

2.3. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

Populasyon bazlı çalışmalarda NAYKH prevalansı %10-24 olup, bu oran alkol kullanmayan obezlerde %76 ile en yüksek saptanmaktadır. NAYKH vakalarının çoğu

yaşamın 4-6. dekadında tanı almaktadır. Erken klinik çalışmalarda NAYKH hastalarının çoğunluğunu kadınlar oluşturmakta olup, devamında elde edilen verilere göre erkeklerde de aynı sıklıkta gelişebilmekte, NASH dahil daha ileri NAYKH formları erkeklerde daha fazla görülmektedir (29).

Birçok etken ve durum NAYKH ile ilişkili bulunmuştur. Nedenler 2 ana başlıkta toplanabilir: ilaç ve toksinler (17), konjenital veya edinsel metabolik anormallikler.

Obesite; NAYKH ile ilişkisi en sık ortaya konan durumdur. NAYKH hastaların çoğu obezdir, morbid obezlerde NAYKH sıklığı %90'lara ulaşmaktadır, %9-40'ında ise daha ileri hastalık tablosu (NASH) gelişmektedir.

NAYKH; tip 2 DM ve glukoz intoleransı ile çok sıkı ilişki göstermektedir. Erişkin NASH vakalarının %20-75'inde tip 2 DM, hiperglisemi veya glukoz intoleransı mevcuttur. Morbid obezlerde Tip 2 DM-NAYKH ilişkisi en belirgindir.

NAYKH vakalarının bir kısmında hiperlipidemi mevcuttur. Hiperlipidemi belirgin steatoz riskini 2 kattan fazla artıran bir metabolik durumdur. NAYKH, anormal yağ metabolizması ve mitokondrial hasar veya disfonksiyon etyopatogenezini paylaşan birçok ilaç, toksin, metabolik, cerrahi, genetik durum ile ilişkilidir. Günümüzde NAYKH, hiperlipidemi, glukoz intoleransı, obesite, sistemik hipertansiyon olarak tanımlanan metabolik sendrom tablosunun hepatic komponenti olarak kabul görmektedir (30).

NAYKH patogenezi tam olarak netlik kazanmamış olsa da en kabul gören teori 1998'de Day ve James tarafından ortaya konan çift vuruş teorisidir (31). Bu teoriye göre karaciğerde ilk ortaya çıkan etki, yağ asidi metabolizmasında disregülasyon ile steatoz gelişimidir. Steatoz gelişimi ile birçok hüresel adaptasyon gelişmekte ve hepatositler ikinci vuruşa açık hale gelmektedir. İkinci gelişen etki çevresel ya da genetik bozulma sonucu hepatic nekroz, inflamasyon gelişimi, fibrogenik kaskad aktivasyonu ve hastaların az bir kısmında sonuç olarak siroz gelişimidir. Hepatic steatoz, NAYKH'ın belirleyici histolojik özelliğidir. Normalde serbest yağ asitleri (FFA), karaciğere intestinal emilim ya da adipoz dokudan lipoliz aracılığı ile gelmektedir. Karaciğerde FFA'leri mitokondrilerde oksidize edilmekte, trigliseridlere esterleştirilmekte, fosfolipidlere çevrilmekte ve karaciğerden çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)

olarak salınmaktadır. Normal koşullarda yağ asidi metabolizması katekolaminler, glukogon, büyüme hormonu ve insülin tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Serbest yağ asidi metabolizması lipogenez yönüne kaydığında, karaciğerde trigliserid birikimi başlar (32).

Mevcut bilgiler ışığında NAYKH'de steatoz patogenezindeki temel faktörler insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Obesite ve hiperinsülinemi varlığında FFA, TNF-alfa, membran glikoprotein-1 ve leptin gibi birçok molekülde değişimler ortaya çıkmaktadır. DM ve obesite, plazmada artmış FFA düzeyi ile ilişkilidir. Artmış FFA düzeyi insülin reseptör substrat-1 sinyalleşmesini down-regule ederek hepatik insülin direnci gelişimine neden olmaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi steatoza yol açmaktadır (33).

NAYKH'de görülen insülin direnci, adipositlerce salınan TNF-alfa, leptin ve adiponektin gibi peptid mediatörler aracılığıyla artmaktadır. Birçok NAYKH çalışmasında, TNF-alfa düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Adiponektin adipositlerce salgılanmaktadır ve TNF-alfa'nın potent bir inhibitörüdür. Serum adiponektin seviyeleri obesite, diabetes mellitus ve metabolik sendromda azalmaktadır. Adiponektin, karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu artırmakta, hepatik trigliserid miktarını ve insülin direncini azaltmaktadır. Aynı zamanda hepatik ve plazma TNF-alfa konsantrasyonunu suprese etmektedir. Çalışmalarda serum adiponektin düzeyi ile steatoz seviyesi ve hepatik hasar arasındaki ters ilişki ortaya konmuştur (34,35).

NAYKH hastalarında, CYP2E1 gibi mikrozomal enzim aktivasyonu ve mitokondriyal reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, kronik oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun NAYKH patogenezinde temel nokta olabileceğini düşündürmektedir (36). Artmış serbest yağ asitleri hepatositler üzerine çeşitli mekanizmalar aracılığı ile direkt toksik olabilmektedir. FFA artışı, lizozomal destabilizasyona ve TNF-alfa stimülasyonuna neden olmaktadır. FFA'ler aynı zamanda, sitokrom P450 enzim upregülasyonu ile ROS üretimi ve lipid peroksidasyonunda artışa yol açmaktadır.

NAYKH patogenezinde, mitokondrial değişikliklerin ve hepatik enerji homeostazında bozulmanın rol oynayabileceğine dair çalışmalara ait veriler mevcuttur. Çalışmalarda steatotik karaciğerde, mitokondrial respiratuar zincir kompleksinin aktivitesinde azalma,

artmış mitokondrial ROS yapımı ortaya konmuştur. İnsan ve fare çalışmalarında NAYKH'de ATP kullanımı sonrası yeni ATP depolarının oluşumunda bozukluk olduğu gösterilmiştir. Ek olarak alkolik karaciğer hastalığı ve Wilson hastalığındakine benzer biçimde NAYKH vakalarında mitokondrial DNA hasarı saptanmıştır.

İlerlemiş NAYKH 'de fibrozis sık saptanan bir histolojik bulgudur (37). Hepatik fibrozis, disse aralığındaki hepatik stellat hücre aktivasyonu ve proliferasyonu sonucu sekresyonu artan tip 1 ve 3 kollagen içeren ekstrasellüler matriks üretiminin artışı sonucu gelişmektedir. Lipid peroksidasyon ürünleri, stellate hücreleri aktive eden hepatik transforming-growth factor-beta (TGF-beta) üretimini artırmaktadır. Endotel hücreleri, lökositler, Kupfer hücreleri platelet-kaynaklı büyüme faktörü(PDGF), TGF-beta ve diğer sitokinler aracılığıyla stellate hücreleri aktive etmektedir. Yine NAYKH ile ilişkili hiperinsülinemi ve hiperglisemi, konnektif doku büyüme faktörünü stimüle ederek fibrogeneze katkıda bulunmaktadır.

NAYKH vakalarının başlangıç biopsilerinin %7-16'sında siroz saptanmaktadır (38). Siroz gelişmiş vakalarda tipik histolojik özellikler çok az ya da yoktur, bu nedenle yanlışlıkla kriptojenik siroz tanısı konabilmektedir. NASH tanısı için belirlenmiş kesin histolojik kriterler mevcut değildir. NAYKH tanısının kesinleştirilmesi klinik ve histolojik veriler ışığında yapılmaktadır. NAYKH hastalarının büyük çoğunluğu, kronik karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle tanı almaktadırlar (39). Diğer karaciğer hastalıklarının dışlanmasında hastanın hikayesi, fizik muayene, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme bulgularının kombinasyonu kullanılmaktadır. Laboratuvar testleri olarak, karaciğer biyokimyasal testleri, tam kan sayımı, protrombin zamanı, anti-HCV, Hepatit B yüzey antijeni, demir indeksleri, 40 yaş altı kişilerde seruloplazmin seviyesi, alfa 1-antitripsin ve otoimmün markırlar çalışılmalıdır. Görüntüleme yöntemleri tanıyı destekleyebilir fakat karakteristik bulguların olmaması NAYKH tanısını dışlamaz. NAYKH tanısı konmadan önce alkol alımı dışlanmış olmalıdır.

NAYKH tanısında karaciğer biyopsisinin yeri halen tartışmalıdır. Klinisyenlerin çoğu NAYKH tanısını, diğer kronik karaciğer hastalığı nedenleri dışlandıktan sonra koymaktadır. NAYKH hastalarının büyük kısmına, çoğunlukla da tedavi yaklaşımını değiştirmeyeceği gerekçesiyle karaciğer biyopsisi yapılmamaktadır (40). NAYKH'da klinik, laboratuvar ve histolojik bulgular arasındaki korelasyon zayıf olup tümüyle

normal laboratuvar değerleri olan bir kişide biopsi materyalinde ciddi karaciğer hasarı tesbit edilebilir. Hepatik steatoz, nekroz ve fibrozis ortaya koyan tektest karaciğer biopsisi olup, biopsideki histolojik evre NAYKH'deki en güvenilir prognostik indikatördür.

2.4. Ateroskleroz

2.4.1. Tanım

Ateroskleroz, arterlerin intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipitlerin birikmesiyle oluşan karmaşık bir inflamatuvar/fibroproliferatif yanıttır. Hastalık; aort, iliofemoraller, epikardial koronerler, karotisler ve daha az oranda intrakraniyal arterleri de içeren büyük ve orta çaplı damarları tutar. Epikardiyal koroner arterler, vücutta ateroskleroza yatkın damarlar olmasına karşın; intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler (41).

2.4.2. Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığının temel nedeni olan ateroskleroz, gelişmiş ülkelerde enönemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi yanında toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür. Türkiye'de yaklaşık 2 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu, yılda 260 bin kişide yeni koroner olay geliştiği ve yıllık 160 bin koroner nedenli ölümün gerçekleştiği saptanmıştır (42). Türk Kardiyoloji Derneğinin 2000 yılında yayınladığı rapora göre; aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (42).

2.4.3. Endotel Disfonksiyonu

Son 20 yıl içerisinde yapılan çalışmalarda, endotel fonksiyonlarındaki bozuklukların aterosklerozun ve komplikasyonlarının gelişmesinde ana etken olduğu anlaşılmıştır (43,44). Endotel disfonksiyonu, vazodilatatör maddelerin azalması ile karakterize olup, en belirgin azalma NO'de olmaktadır (45). Sonuç olarak vazokonstriktör/vazodilatör mediyatörler arasındaki dengenin bozulmasıyla endotel disfonksiyonunun en önemli özelliği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma olur. Diğer yandan endotel disfonksiyonu proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagülan ortam yaratmaktadır (46).

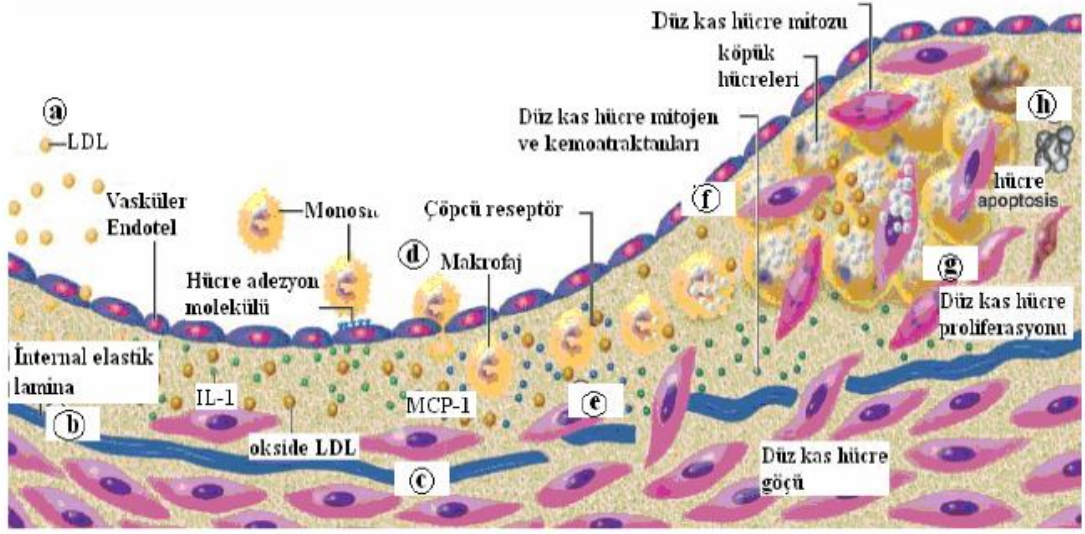
Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki düşünüldüğünde, endotel disfonksiyonu istenmeyen kardiyovasküler olayların belirleyicisi olarak ele alınabilir.

2.4.4. Hücre Dışı Lipit Birikimi

Kolesterol ve doymuş yağdan zengin, aterojenik bir diyetle başlamayla küçük lipoprotein partikülleri intima içinde toplanır (Şekil 1-a,b). Bu lipoprotein partikülleri arter intimasının proteoglikanlarına bağlanmakta ve belirli alanlarda birikmektedir (Şekil 1-e) (47). Proteoglikana bağlanan lipoprotein partiküllerinin oksidatif veya diğer kimyasal modifikasyonlara eğilimi artmış olup, bu durum birçok araştırmacı tarafından erken aterosklerozun önemli bir ögesi olarak değerlendirilmektedir (Şekil 1-b,d) (48). Çalışmalar tek katmanlı endotelin predispozisyon gösteren bölgelerinin düşük yoğunluklu lipoproteinlere (LDL) geçirgenliğinin arttığını düşündürmektedir. Yeni oluşmakta olan ateromda, oksidatif strese katkıda bulunan faktörler arasında damar hücrelerinin ürettiği NADH/NADPH oksidazlar, infiltratif lökositlerin ürettiği lipoksijenazlar veya miyeloperoksidazlar sayılabilir (49).

2.4.5. Lökositlerin Bir Araya Toplanması

Lezyon oluşum sürecinin erken evresinde aterogenezin diğer bir basamağı, lökositlerin toplanması ve birikimidir. Normal endotel hücresi genellikle lökositlerin adezyonuna direnç gösterir. Lökositlerin göçü ve bir araya toplanması, arterlerde değil postkapiller venüller içinde gerçekleşmektedir. Hiperkolesteromi başladıktan sonra, erken evrelerde lökositler endotele yapışır ve diyapedezle intimaya girer ve lipit biriktirerek köpük hücrelerine dönüşür (Şekil 2.1.d,e,f). Monositlere ek olarak erken dönemde, insan ve hayvan aterosklerotik lezyonlarda T-lenfositleri de birikme eğilimi göstermektedir. Endotel hücre yüzeyinde belirli bazı lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu monositler ve T hücrelerinin endotele adezyonunu düzenlemektedir.



Şekil 2.1. Aterosklerotik plak evriminin şeması

a-İntima içinde lipoprotein partiküllerinin birikimi ve modifikasyonu **b-** Oksidatif stres ile birlikte modifiye lipoproteinlerin içinde bulunan ürünler intima içinde lokal sitokinlerin oluşmasını uyandır **c-** Sitokinler sağlayan lökositler, adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasını indükledikleri gibi, intima içine geç etmelerini yönlendiren kemoatraktan molekülleri de tetiklemektedir **d-** Kan monositleri monosit kemoatraktan protein(MKP-1) gibi kemoatraktan sitokinlere yanıt olarak arter duvarı içine girdiklerinde, çöpçü reseptörlerin ekspresyonunu artırabilen makrofaj koloni uyarıcı faktör (MCSF) gibi uyarılarla karşılaşır. **e-** Çöpçü reseptörler modifiye lipoprotein partiküllerinin tutulumuna aracılık eder ve köpük hücrelerinin gelişmesini teşvik ederler. Makrofaj köpük hücreleri ileri dönem sitokinlerin kaynağıdır. **f-** İntimadaki düz kas hücreleri bölünür, diğer düz kas hücreleri medyadan intimaya göç eder. **g-**Düz kas hücreleri daha sonra bölünebilir ve hücre dışı matriksi oluşturarak giderek büyüyen plakta matriks oluşumunu artırabilirler. **h-** Daha sonraki evrelerde kalsifikasyon oluşabilir ve fibrozis devam eder. Bazen bu duruma düz kas hücre ölümü eşlik edip lipitten zengin, ölen veya ölmekte olan hücreler ve döküntülerini içerebilen bir çekirdek etrafında göreceli olarak hücreden yoksun kapsüle yol açarlar (50).

2.4.6. Hücre İçi Lipit Birikimi ve Köpük Hücrenin Oluşumu:

Arterlerin intima tabakasında toplanan monositler burada lipidi içine alarak köpük hücresi veya lipit yüklü makrofajlar haline dönüşebilmektedir (Şekil 1-d,e). Endotel hücresinde LDL molekülünün ilk modifikasyonu olur. Makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri ve malondialdehitin etkisi ile LDL tekrarokside olur. Malondialdehit, apo B proteininin lizin halkasını değiştirir (51). Bu sayede okside LDL partikülleri makrofajlar üzerinde bulunan çöpçü reseptörlerce tanınırlar. Böylece makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri şeklinde depo ederler. Hücrenin kolesterol ile yüklenmesi çöpçü reseptör sayısında bir down regülasyona neden olmadığından, bu depolanma kesintisiz devam eder. Sonuçta

köpük hücreleri oluşur. Makrofaj köpük hücreleri, TNF-alfa ve matriks metalloproteinazlar gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgırlar.

Çöpçü reseptörler, düz kas hücrelerinin üzerinde de vardır. Düz kas hücreleri deokside LDL'yi fagosit ederek köpük hücreleri oluşturur (52). Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipit birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır. Dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Hücre dışı lipidin çoğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Köpük hücre oluşumunda rol alan iki hücre tipinin, yanimakrofaj ve düz kas hücrelerinin yaşam süreleri bilinmemektedir. Ancak ileri lezyonlarda düz kas hücre proliferasyonunun oldukça sınırlı olduğunun gösterilmesi, bu hücrelerin uzun ömürlü olduklarını düşündürmektedir. Bu sırada; bir yandan düz kas hücreleri tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer yandan düz kas hücrelerinin ve makrofajların salgıladığı matriks metalloproteinazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım işleri arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge vardır (53).

2.4.7. Fibroz Kılıf Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipit çekirdeğin üstü fibroz bir başlıkla örtülüdür. Fibroz başlık, çoğunlukla düz kas hücreleri ve bu hücrelerin ürettiği bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayıları da artar. Lezyonda kollajen sentezinden sorumlu oldukları için matriks yapılarının ve fibroz başlığın oluşması düz kas hücrelerinin işidir (53). Düz kas hücrelerinin, medyadan migrasyonu ve proliferasyonu; PDGF ve bFGF gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin uyarısı ile gerçekleşir (52). Bu faktörler aterogenezde rol alan hemen her hücre tarafından üretilebilirler. Tümör nekrozis faktör-alfa gibi inhibitörler ile bFGF gibi uyarıcılar, düz kas hücrelerinin çoğalma hızını ayarlarlar. Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerini üretmelerini de uyarırlar. Makrofaj ve trombositlerden salgılanan TNF-alfa, güçlü bir bağ dokusu yapımı uyarıcısı olmasına karşın, bu güne dek bulunan en güçlü düz kas hücre proliferasyon inhibitörüdür.

Bugün artık fibroz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan düz kas hücreler tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer taraftan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır (53).

2.4.8. Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığı için kabul edilen majör risk faktörleri; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, DM ve HDL kolesterol düşüklüğüdür (54). Major risk faktörlerinden DM, oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile son kılavuzlarda KAH eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır. Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar (55).

Tablo2.1.Koroner arter hastalığı risk faktörleri (NCEP ATP III'e göre)

1. Aile öyküsü
2. HDL kolesterol (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)
3. LDL kolesterol (LDL \geq 130 mg/dl)
4. Yaş (erkeklerde \geq 45, kadınlarda \geq 55)
5. Sigara içiyor olmak
6. Hipertansiyon (Kan basıncı \geq 140/90 mmHg veya anti hipertansif ilaç kullanımı)

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında 1 risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDLkolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır)

*DM varlığı artık koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak değerlendirilmektedir.

Ateroskleroz İçin Yeni Potansiyel Risk faktörleri

Ateroskerozu her hastada klasik risk faktörleri ile açıklamak mümkün olmadığı gibi, klasik risk faktörleri olan kişilerin bir kısmında da koroner olaylar görülmemektedir. Nitekim, Mİ geçirmiş hastaların üçte birinde klasik risk faktörleri olmayıp, yarısında da lipit düzeyleri normaldir. Klasik risk faktörlerindeki bu yetersizlik ve vasküler risk saptamasının geliştirilmesine önemli ihtiyaç olduğundan son 10 yılda çok sayıda araştırmada yeni aterosklerotik risk faktörünün saptanması ve değerlendirilmesine odaklanılmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2.Ateroskleroz için yeni potansiyel risk faktörleri

İnflamatuvar	Tromboza eğilim	Oksidatif Stres	Farklı Lipitler
hsCRP	t-PA/PAI-1	Okside LDL	Lipoprotein (a)
IL-6 / IL-18	Fibrinojen		LDLpartikül boyutu
SAA	Homosistein		
Miyeloperoksidaz	D-dimer		
sCD40L			
ICAM-1			

hsCRP: high sensitif C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6, IL-18: interlökin-18, SAA:serum amiloid A, sCD40: soluble CD40 ligand, ICAM-1: intersellüler adezyon molekül -1, t-PA: doku plazminojen aktivatörü, PAI-1: plazminojen aktivatör inhibitör-1 (56).

2.4.9. Ateroskleroz İnflamasyon İlişkisi

Ateroskleroz multifaktöriyel ve çok basamaklı bir hastalıktır. Tüm aşamalarında kronik inflamasyon söz konusu olup, plak rüptürüne kadar devam etmektedir (57). Vasküler hastalığın inflamasyona sekonder olarak geliştiği ilk defa 1995 senesinde Helsinki de kabul edilmiş ve 2000 senesinde detayları ortaya konmuştur (58).

Aterosklerozda endotelin normal hemostatik fonksiyonu bozularak bir inflamatuvar cevaba zemin hazırlanmaktadır (59). Örneğin, hasar görmüş endotelden salınan adezyon molekülleri monosit dahil lökositleri uyararak intimaya geçmelerini sağlar.

İnflamatuvar mediyatörler lipit alımını artırarak lipit yüklü makrofaj oluşumuna yardım eder. T lenfositler de intimaya girerek sitokin salgılamasını artırarak inflamatuvar cevabı güçlendirir ve intimal düz kas hücrelerinin göç ve proliferasyonuna neden olur. Sürecin geç aşamalarında, inflamatuvar mediyatörler ateromun koruyucu fibroz şapkasının zayıflamasına, çatlaması ve sonuç olarak akut koroner sendroma neden olabilmektedir (57,60). Okside LDL, inflamasyonun başlaması için muhtemel bir risk faktörüdür. LDL oksidasyonunun miyeloperoksidaz, seruloplazmin ve NO tarafından modüle edildiği düşünülmektedir (61,62). Bir çalışmada AMİ geçiren hastalarda angina pektoris olanlara veya sağlıklı bireylere kıyasla, plazma lipit düzeylerinin yüksek olmamasına karşın okside LDL'nin yüksek olduğu saptanmıştır (63).

HDL kolestrolün ateroskleroza karşı koruyucu etkisinin kısmen antiinflamatuvar ve antioksidan özelliğinden kaynaklanabildiği düşünülmektedir. HDL kolestrol LDL'nin oksidatif modifikasyonunu inhibe edip onun proinflamatuvar etkisini bloke eder. Paradoks olarak akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA) varlığında HDL, makrofajların inflamatuvar cevabını uyarabilmektedir (64).

2.5. Ateroskleroz ve KİMK İlişkisi

Aterosklerotik süreç çocukluk döneminde başlar ve orta/ileri yaşta miyokardiyal infarkt veya inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlar meydana gelmeden önce, yıllar boyunca sinsi gelişir. Aterosklerozun ilk bulguları, sistemik arterlerin intimasında yağlı çizgilerle sonuçlanan yağ depolanmasını içerir ve daha sonra bu lezyonların zemininde ateroskleroz gelişir ve semptomatik hale gelir. Son 10-15 yıldır aterosklerotik lezyonların asemptomatik dönemde saptanmasına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. USG'deki son gelişmeler sayesinde vasküler değişiklikler, erken dönemde non invaziv olarak saptanabilmektedir. Bu erken değişiklikler damar duvarlarının kalınlaşmasını ve bozulmuş arter vazodilatatör fonksiyonunu içerir. Yapılan çalışmalar; karotis intimamedia kalınlık (KİMK) ölçümünün, subklinik aterosklerozun mükemmel bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (65). Bu çalışmalarda sıklıkla karotid arter kullanılmaktadır, çünkü yüzeyle yakın yerleşimlidir ve ultrasonografi ile kolayca görüntülenir.

Sağlıklı bireylerde normal KİMK 0.25-10 mm olarak kabul edilir. KİMK yaşla ilişkilidir, yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir (66). Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da, genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır (66,67). KİMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (68).

Artmış KİMK, gelecekte oluşacak angina pectoris, miyokard infarktüs, inme ve periferik arter hastalığının artmış prevalansları ile yakından ilişkilidir (69). Bu yakın ilişkiden dolayı aterosklerotik hastalıkların erken göstergesi olarak sıkça kullanılmaya

başlanmıştır. Rotterdam çalışmasında; 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve KİMK 0.163 mm'lik bir artışın, AMI görülme riskinde 1.43 oranında artırdığı tespit edilmiştir (70,71). Cardiovascular Health Study çalışmasında; KVVH hikayesi olmayan, 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. KİMK arttıkça yıllık inme ve koroner arter hastalığı insidansının arttığı tespit edilmiştir (72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

HBV, HCV, NASH ve sağlıklı kontrol grubunda; ateroskleroz şiddet ve sıklığını öngörmek amacı ile prospektif olarak olgu kontrol grubu çalışması planlanmıştır. Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğinde izlenen 40-70 yaş arası 75 hasta ve 25 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 100 vaka dahil edilmiştir. Hastaların 25'i kronik hepatit B, 25'i kronik hepatit C ve 25'i steatohepatit ve 25'i sağlıklı kontrol grubuydu. Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalı işbirliği ile gerçekleştirilmiştir. Kronik karaciğer hastalarından ve sağlıklı gönüllülerden çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, dışlama kriteri olmayan ve çalışmaya dahil olmayı kabul ederek çalışma onam formunu imzalayan kişiler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- 40-70 yaş aralığında olmak
- 2- Kronik hepatit C hastaları
- 3-Kronik hepatit B hastaları
- 4-Karaciğer biyopsi ile kanıtlanmış NASH hastaları
- 5- Hiçbir alt hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1-Akut hepatit enfeksiyonu
- 2- Konjestif kalp yetmezliği
- 3- Serebrovasküler hastalık
- 4- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 5- Malignite
- 6- Gebelik
- 7-Koroner arter hastalığı
- 8- Koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilen diyabet
- 9-Sağlıklı gönüllülerde batın usg de karaciğerde'steatoz' olması

Grupların öykü, labaratuvar değişkenleri kaydedildi. Yaş, cinsiyet, boy (hastaların ayakbaları çıkarılarak ölçüldü), kilo (üzerindeki kalın giysiler çıkarılarak ölçüldü), bel çevresi (umbilikus hizasından ölçüldü.), BMI (vücut ağırlığı/boyun karesi (kg/m²)), HT (antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen hipertansiyon veya 2 kez kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg üzerinde olması) ve hiperkolesterolemi (hiperkolesterolemi tedavisi alan ya da açlık serum kolesterol düzeyinin 200 mg/dL üzerinde olması), sigara kullanımı, halen ya da geçmiş yıllar içinde aktif sigara içme öyküsü olarak tanımlandı. Hastalarda alkol kullanma öyküsü yoktu. Hastaların siroz ve batında asit varlığı, fizik muayene ve batın usg ile değerlendirildi. Hasta grubu içerisinde tedavisiz takipte olan ve tedavi alan kronik hastalar mevcuttu. Hastalar metabolik sendrom varlığı açısından değerlendirildi. Metabolik sendrom tanı kriterleri olarak, abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm); hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl); düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl); hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg; hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl) değeri alındı. HCV enfeksiyonu tanısı, anti HCV pozitif hastalarda HCV-RNA pozitifliği ve histopatolojik lezyonların gösterilmesi ile konuldu. HBV tanısı, mevcut HbsAg, antiHBs, antiHBc

IgG, HbeAg, AntiHBe, HBV DNA, AST, ALT testleri değerlendirilerek ve histopatolojik lezyonların gösterilmesi ile konuldu.

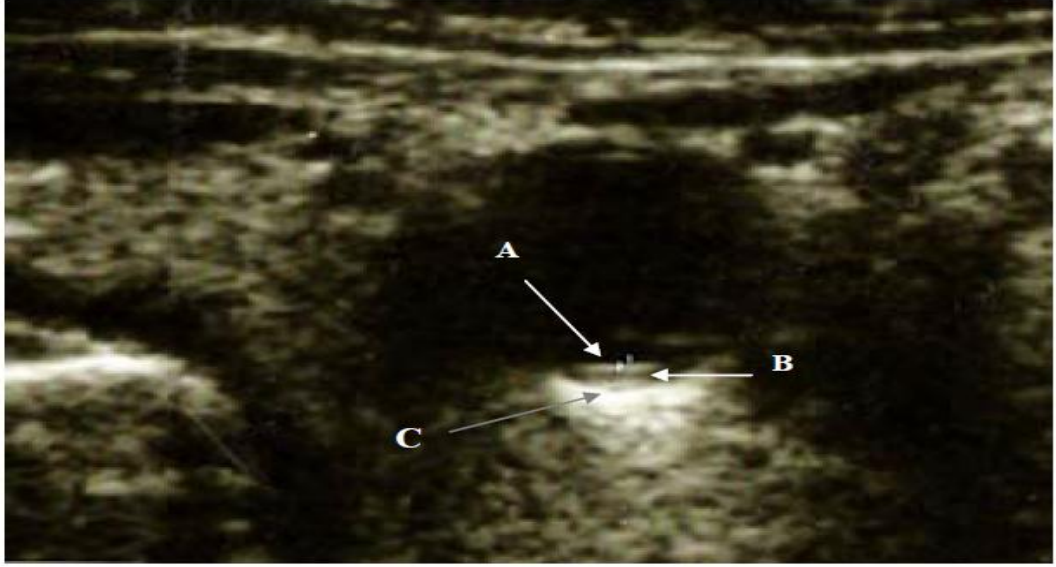
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı, 6 aydan daha uzun süren karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle yapılan mevcut abdominal ultrasonografik görüntülemelerde, en az grade 1 steatoz olan ve karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış steatohepatiti olan hastalar arasından seçildi.

Kontrol grubunda hiçbir alt hastalık olmaması şartı arandı. Kontrol grubuna batin usg yapıldı. USG'de karaciğerde steatozu olan sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilmedi. Tüm vakalara karotis dopler ultrasonu yapıldı. Sol ve sağ KİMK değerlendirildi. Karotid arter seyri boyunca olan fokal kalınlaşmalar' plak' olarak adlandırıldı.

Sabah aç alınan serum örneklerinden glukoz, trigliserit, HDL, LDL, total kolesterol, BUN, kreatinin, ürik asit, kalsiyum, sodyum, potasyum, total bilirubin, direk bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP, total protein, albumin, WBC, hemoglobin, PLT, APTT, INR çalışıldı.

3.2. Radyoloji

Karotis USG incelemesi için hasta sırtüstü baş hafif hiperekstansiyonda ve nötral pozisyonda olacak şekilde yatırıldı. Her iki ana karotit arter intima media kalınlıkları ölçüldü. KİMK ölçümü tam longitudinal planda, karotis bulbusundan yaklaşık 1 cm önceki ana karotis arterden ön ve arka duvarın birarada görüldüğü, arka duvarda lümenle intima arasındaki hiperekojen hat ile media tabakasının derinindeki media-adventisya tarafından oluşturulan hiperekojen hat arasından yapıldı (Şekil 3.1.). USG ölçümleri hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı'nda, B-mod USG eşliğinde 7.5 MHzlik lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi (XU Applio TOSHIBA). Standardizasyonun sağlanması amacıyla tüm USG incelemeleri aynı hekim tarafından gerçekleştirildi. Hastalarda plak gelişimi açısından tüm karotis segmenti değerlendirildi. Damar lümeni içerisine doğru, lokal olarak artmış IMK plak olarak tanımlandı.



Şekil 3.1.Karotis arter duvarının ultrasonografik görünümü

(Oklar: **A** intima; içine bakan ilk ekojen çizgi, **B** medya; birinci ve ikinci ekojenik alanlar arasında görülen zayıf ekojenik alan, **C** adventisya; ikinci ekojenik alan)

3.3.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde veri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 bilgisayar paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki farkın önemliliği için chi square testi kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri ilişki varlığı açısından istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir. Veri analizi için Tıbbi İstatistik Anabilim Dalından destek alınmıştır.

4. BULGULAR

GRUPLAR

Çalışmaya toplam 100 olgu (75 kronik karaciğer hastası, 25 sağlıklı kontrol) dahil edilmiştir. Kronik karaciğer hastalarının etyolojilerine göre 25'i HBV, 25'i HCV, 25'i NASH olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 25 HBV hastasının 3'ü, 25 HCV hastasının 5'i sirozdu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1.Olguların gruplara göre dağılımı

GRUP	ALT GRUP	HASTA SAYISI
HBV		25
	SİROZ	(3)
HCV		25
	SİROZ	(5)
NASH		25
KONTROL		25
TOPLAM		100

Grupların demografik özellikleri Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.Gruplara göre olguların demografik özellikleri

	HCV	HBV	NASH	KONTROL	Pdeğeri
n	25	25	25	25	
Yaş(yıl)	51±7,6	49±7,8	50±7,1	48±6,4	0,453
Cinsiyet(K/E)	12/13	13/12	12/13	12/13	0,510
Boy(cm)	163± 10,1	169± 7,8	164±10,1	166±11,6	0,280
Kilo(kg)	79±13,4	83±14,1	85±10,3	78±10,6	0,103
Bel Çevresi(cm)	99±10,7 ^c	103±13,3 ^c	101±9 ^c	92±9,4	0,005
VKİ	27(25-31)	28(25-31)	32(28-34) ^{c,b}	27(25-31)	0,022

*:Nonparametrik test uygulandığı için median değerler (%25-75) alınmıştır.

^a p<0,001 KONTROL grubuna göre

^b p<0,05 HCV ve HBV grubunagöre

^c p<0,05 KONTROL grubuna göre

Tüm hepatitlerde bel çevresi değeri, kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (p<0,05).

NASH'de VKİ değeri HBV, HCV, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (p<0,05).

Tablo 4.3.Grupların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	HCV	HBV	NASH	KONTROL	P
TG(mg/dL)	125±49	121±54	166±64 ^{a,d}	106±29	<0,001
LDL*(mg/dL)	95(63-130)	94(70-117)	114(94-135) ^d	118(104-126)	0,016
HDL(mg/dL)	37±10	42±11	43±11	46±10	0,047
TK(mg/dL)	164±45	163±33	197±36 ^d	183±14	0,002
Glukoz*(mg/dL)	89(86-100)	94(82-101) ^c	94(87-102) ^c	86(80-94)	0,046
BUN (mg/dL)	13,9±3,8	13,2±3,6	13,4±2,8	13,1±2,9	0,855
Kreatin*(mg/dL)	0,8(0,7-0,9)	0,8(0,6-0,9)	0,8(0,7-0,9)	0,8(0,6-0,9)	0,268
Ürik Asit(mg/dL)	5,1±1	4,2±0,8	5,1±1	4,5±0,9	0,004
Ca*(mg/dL)	8,8(8,2-9,5) ^c	9,3(8,5-9,4) ^c	9,5(8,9-9,8) ^{d,c}	9,3(9,1-9,4)	0,005
Na*(mmol/L)	139(137-141)	140(138-141)	141(140-142) ^{d,c}	140(138-140)	0,015
K*(mmol/L)	4,3(0,3-0,07)	4,2(0,4-0,08)	4,4(0,4-0,08)	4,2(0,3-0,06)	0,256
Total Bilirubin*(mg/dL)	0,6(0,5-1,02)	0,7(0,5-0,9)	0,7(0,5-1)	0,6(0,5-0,8)	0,798
Direk Bilirubin*(mg/dL)	0,2(0,19-0,3)	0,3(0,2-0,4)	0,2(0,2-0,3)	0,2(0,2-0,4)	0,588
AST*(Ü/L)	24(17-36) ^c	32(23-42) ^c	32(25-51) ^c	19(15-21)	<0,001
ALT*(Ü/L)	21(17-36) ^c	33(21-47) ^c	44(36-66) ^{c,d}	18(14-20)	<0,001
GGT*(Ü/L)	23(16-32) ^c	21(13-55) ^c	45(26-76) ^{c,d}	17(13-21)	<0,001
ALP*(Ü/L)	76(67-98) ^c	85(68-99) ^c	95(83-113) ^{c,d}	65(56-78)	<0,001
Total Protein(g/dL)	7,3±0,55 ^c	7,3±0,56 ^c	7,4±0,41 ^c	6,9±0,41	0,010
Albümin*(g/dL)	4,1(3,7-4,3)	4(3,8-4,4)	4,2(3,9-4,4)	4,1(3,9-4,3)	0,630
WBC*(K/mm ³)	6,8(5,4-8,01)	5,5(4,7-6,2)	6,6(5,5-7,9)	7,1(6,1-8,1)	0,011
Hemoglobin(g/dL)	14,3±2,6	14,4±1,6	14,6±1,4	14,3±1,7	0,927
PLT*(K/mm ³)	242(156-293)	209(145-260) ^c	264(210-300)	256(231-305)	0,038
APTT*(saniye)	28(27-32)	28(27-30)	27(25-28) ^{c,d}	28(27-31)	0,018
INR*	1(0,96-1,17)	1(0,96-1,1) ^c	0,9(0,9-1,02)	0,96(0,9-0,98)	0,034

*:Nonparametrik test uygulandığı için median değerler (%25-75) alınmıştır.

^a p<0,001 Kontrol grubuna göre

^b p<0,05 HBV ve NASH grubuna göre

^c p<0,05 Kontrol grubuna göre

^d p<0,05 HBV ve HCV grubuna göre

Tablo 4.4. Grupların risk faktörlerinin karşılaştırılması

	HCV	HBV	NASH	KONTROL	P değeri
Hipertansiyon(%)	%24	%20	% 16	%0	0,100
Hiperlipidemi(%)	%32 ^c	%12	%48 ^{a,b}	%0	<0,001
Metabolik S.(%)	%48 ^c	%40 ^c	%48 ^c	%0	<0,001
Sigara(%)	%48	%40	%52	%36	0,703
Plak(%)	%12	%0	%8	%0	0,163

^a p<0,001 KONTROL grubuna göre

^b p<0,05 HBV grubuna göre

^c p<0,05 KONTROL grubuna göre

Hiperlipidemi HCV ve NASH'de, HBV ve kontrole göre anlamlı olarak yüksektir (p<0,05).

Tüm hepatitlerde metabolik sendroma yatkınlık tespit edilmiştir (p<0,05).

Plak, anlamlı oranda olmasa da en fazla HCV grubunda tespit edilmiştir.

Grupların KİMK açısından karşılaştırılması Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Grupların KİMK açısından karşılaştırılması

	HCV	HBV	NASH	KONTROL	P değeri
KİMK SAĞ (mm)	0,57±0,09 ^{a,b,d}	0,49±0,09 ^c	0,48±0,11	0,43±0,06	<0,001
KİMK SOL (mm)	0,61±0,15 ^{a,b,d}	0,51±0,09 ^b	0,45±0,09	0,45±0,06	<0,001

^a p<0,001 Kontrol grubuna göre

^b p<0,05 NASH grubuna göre

^c p<0,05 Kontrol grubuna göre

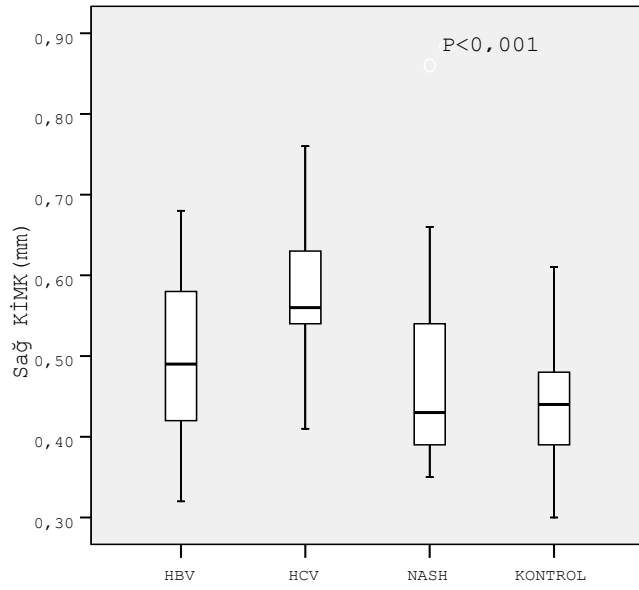
^d p<0,05 HBV grubuna göre

Sağ KİMK HCV'li hastalarda, HBV'li, NASH'li hastalardan ve kontrol grubundan anlamlı olarak kalındır.

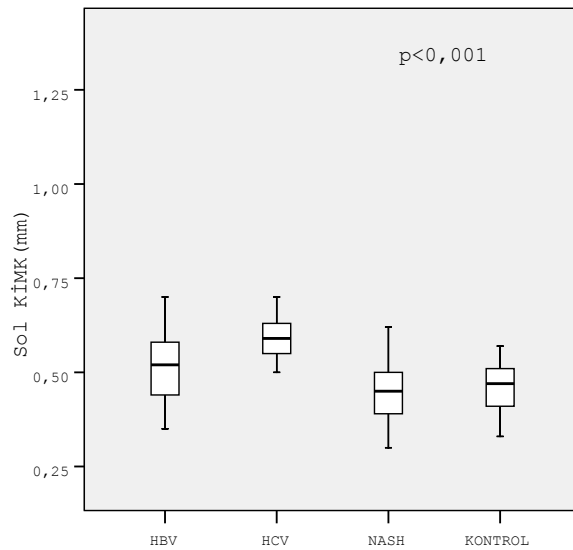
HBV grubunda da kontrolden daha kalındır.

Sol KİMK HCV'li hastalarda, tüm gruplardan ve kontrolden anlamlı olarak daha kalın bulunmuştur.

Sol KİMK, HBV'li hastalarda NASH grubuna göre anlamlı olarak daha kalındır.



Şekil 4.1. Gruplar arası sağ KİMK (mm) farkı



Şekil 4.2. Gruplar arası sol KİMK (mm) farkı

Tablo 4.6.Kronik HBV hastalarındaki değişkenlerle grupların sağ ve sol KİMK korelasyonu

	SAĞ KİMK		SOL KİMK	
	r	p	r	P
Yaş	,466**	0,019	0,438*	0,029
Boy	,278	0,178	0,066	,755
Kilo	,256	0,216	,267	0,198
Bel Çevresi	,606**	<0,001	,743**	<0,001
VKİ	,123	0,558	,275	0,183
Glukoz	-,301	0,144	-,025	0,904
TG	-,370	0,068	-,312	0,129
LDL	-,188	0,369	,146	0,486
HDL	-,293	0,156	-,146	0,487
TK	-,110	0,600	-,166	0,428
BUN	,250	0,228	,026	0,900
Kreatin	,047	0,822	,203	0,331
Ürik Asit	,277	0,180	,163	0,437
Ca	-,055	0,795	,119	0,571
Na	-,416*	0,038	-,175	0,404
K	-,157	0,454	,265	0,200
Total Bilirubin	,206	0,324	,363	0,074
Direk Bilirubin	,434*	0,030	,452*	0,023
AST	,302	0,142	,297	0,149
ALT	,330	0,107	,378	0,063
GGT	,399*	0,048	,386	0,056
ALP	,066	0,753	,275	0,184
Total Protein	-,270	0,192	-,064	0,762
Albümin	-,364	0,074	-,223	0,284
WBC	-,175	0,403	-,009	0,965
Hemogloblin	,061	0,771	,015	0,944
PLT	-,323	0,115	-,013	0,952
APTT	-,176	0,401	0,003	0,990
INR	,248	0,231	,230	0,268

r: korelasyon katsayısı

Kronik HBV hastalarında yaş ile sağ ve sol KİMK arasında anlamlı ilişki vardır (p<0,05).

Kronik HBV hastalarında bel çevresi (cm) ile sağ ve sol KİMK arasında anlamlı ilişki vardır (p<0,001).

Kronik HBV hastalarında direk bilirubin ile sağ ve sol KİMK arasında anlamlı ilişki vardır (p<0,05).

Kronik HBV hastalarında GGT ile sağ KİMK arasında anlamlı ilişki vardır (p<0,05).

Tablo 4.7.Kronik HCV hastalarındaki değişkenlerle sağ ve sol KİMK korelasyonu

	SAĞ KİMK		SOL KİMK	
	r	p	r	P
Yaş	,110	0,602	,338	0,099
Boy	-,054	0,796	-,023	0,913
Kilo	-,104	0,621	,020	0,926
Bel Çevresi	-,136	0,518	,122	0,562
VKİ	-,069	0,743	-,044	0,836
Glukoz	-,174	0,405	,186	0,373
TG	,197	0,346	,027	0,899
LDL	,049	0,818	-,070	0,738
HDL	,183	0,382	,223	0,284
TK	-,021	0,921	-,098	0,641
BUN	-,093	0,657	,158	0,452
Kreatin	,013	0,952	,088	0,677
Ürik Asit	,292	0,157	,417*	0,038
Ca	-,005	0,980	-,204	0,329
Na	,105	0,618	,055	0,793
K	-,234	0,261	-,059	0,779
Total Bilirubin	-,038	0,858	,059	0,780
Direk Bilirubin	,014	0,947	,125	0,550
AST	,277	0,180	,387	0,056
ALT	,264	0,202	,260	0,210
GGT	,103	0,623	,235	0,258
ALP	,050	0,812	-,016	0,938
Total Protein	-,304	0,140	-,107	0,609
Albümin	,090	0,668	,088	0,675
WBC	,141	0,500	-,259	0,212
Hemoglobin	-,129	0,538	-,134	0,523
PLT	-,095	0,653	-,285	0,167
APTT	-,051	0,809	-,326	0,837
INR	,011	0,958	-,093	0,112

r:korelasyon katsayısı

Kronik HCV hastalarında ürik asit ile sol KİMK arasında anlamlı ilişki vardır (p<0,05).

Tablo 4.8.NASH hastalarındaki değişkenlerle sağ ve sol KİMK korelasyonu

	SAĞ KİMK		SOL KİMK	
	r	p	r	P
Yaş	,322	,116	0,450*	0,024
Boy	,030	0,885	,064	0,762
Kilo	-,126	0,548	-,096	0,647
Bel Çevresi	,185	0,375	,104	0,620
VKİ	-,291	0,158	-,222	0,287
Glukoz	,132	0,530	,202	0,334
TG	,040	0,849	,052	0,804
LDL	,239	0,251	,274	0,186
HDL	-,211	0,311	,012	0,955
TK	,123	0,559	,276	0,182
BUN	-,115	0,583	-,328	0,109
Kreatin	,209	0,316	,003	0,988
Ürik Asit	-,135	0,521	-,275	0,183
Ca	,235	0,259	,110	0,601
Na	,058	0,782	,096	0,650
K	-,269	0,194	-,109	0,605
Total Bilirubin	,076	0,717	,228	0,274
Direk Bilirubin	,095	0,652	,264	0,203
AST	,243	0,242	,099	0,637
ALT	,141	0,501	-,020	0,924
GGT	,450*	0,024	,328	0,109
ALP	,074	0,727	,023	0,912
Total Protein	-,110	0,599	-,100	0,635
Albümin	-,209	0,315	,176	0,401
WBC	-,389	0,055	-,269	0,193
Hemoglobin	-,269	0,194	-,406*	0,402
PLT	-,158	0,451	-,231	0,266
APTT	,834	0,834	-,262	0,205
INR	,338	0,099	,408*	0,043

r:korelasyon katsayısı

NASH hastalarında yaş ile sol KİMK arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$).

NASH hastalarında GGT ile sol KİMK arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$).

NASH hastalarında INR ile sağ KİMK arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$).

Tablo 4.9.Kontrol grubundaki değişkenlerle sağ ve sol KİMK korelasyonu

	SAĞ KİMK		SOL KİMK	
	r	p	r	P
Yaş	,436*	0,029	0,653*	<0,001
Boy	,361	0,076	-,030	,886
Kilo	,297	0,149	,283	0,170
Bel Çevresi	,069	0,742	,030	0,885
VKİ	-,156	0,455	,171	0,415
Glukoz	,122	0,560	,464*	0,019
TG	,063	0,763	-,182	0,385
LDL	-,099	0,638	,230	0,269
HDL	-,257	0,214	,199	0,340
TK	-,094	0,653	,161	0,442
BUN	,219	0,294	,256	0,216
Kreatin	,317	0,123	,245	0,237
Ürik Asit	,181	0,387	-,075	0,722
Ca	,365	0,073	,352	0,085
Na	-,012	0,955	-,179	0,392
K	,176	0,401	,112	0,594
Total Bilirubin	,059	0,779	-,155	0,460
Direk Bilirubin	-,268	0,196	-,179	0,391
AST	,040	0,851	-,194	0,353
ALT	,003	0,990	-,163	0,436
GGT	-,087	0,680	-,084	0,689
ALP	-,216	0,301	-,258	0,213
Total Protein	-,066	0,754	-,160	0,443
Albümin	,009	0,965	-,375	0,065
WBC	-,028	0,896	-,312	0,129
Hemoglobin	,251	0,226	,155	0,460
PLT	0,71	0,737	,081	0,700
APTT	,062	0,770	,021	0,921
INR	,063	0,766	,215	0,303

r: korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda yaş ile sağ KİMK arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$). Kontrol grubunda yaş ile sol KİMK arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0,001$).

Kontrol grubunda glukoz ile sol KİMK arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kronik karaciğer hastalıklarından HBV, HCV, NASH'in aterosklerozun erken bulgusu olan KİMK üzerine etkisi araştırılmış ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmıştır.

Çalışmamızda en yüksek KİMK, HCV grubunda saptanmıştır. Sağ KİMK HCV> HBV> NASH> kontrol olup, sırasıyla $0,57\pm0,09\text{mm}$; $0,49\pm0,09\text{mm}$; $0,48\pm0,11\text{mm}$; $0,43\pm0,06\text{mm}$ 'dir. Sol KİMK HCV> HBV> NASH> kontrol olup, sırasıyla $0,61\pm0,15\text{mm}$; $0,51\pm0,09\text{mm}$; $0,45\pm0,09\text{mm}$; $0,45\pm0,06\text{mm}$ 'dir. Yapılan çalışmalarda, HCV ile infekte hastalarda, insulin direncinin diğer hepatobilier hastalıklara göre daha sık görüldüğü bilinmektedir (73-75). İnsulin direnci ise hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi ile pozitif koreledir (76,77). HCV enfeksiyonu glukoz metabolizmasını etkilediği için lipid metabolizmasını da etkilediği düşünülmektedir (78,79). Mijayima ve ark. HCV ve kontrol grubuyla yaptığı çalışmada, insulin direncini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuştur. Çalışma sonucunda HCV enfeksiyonunun metabolik anormalliklerle seyrettiği sonucuna varılmıştır (80). 2007 yılında Targher ve ark. kronik karaciğer hastalıklarında KİMK değerlendirdiği çalışmasında HCV, NASH hastalarında kontrol gruba göre metabolik sendrom, insulin direnci, BMI, bel çevresi, trigliserit değeri açısından anlamlı fark saptamıştır (14). Çalışmamızda da benzer şekilde hipertrigliseridemi, LDL yüksekliği, total kolesterol yüksekliği gibi metabolik anormallikler ve metabolik sendrom HCV ve NASH grubunda diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır. Targher ve arkadaşlarının aynı çalışmasında NASH grubu, HCV ve HBV grubuna göre daha aterojendir. Bizde ise kronik HCV hasta grubu diğer

gruplara göre daha aterojen saptanmıştır. Targher ve ark. çalışmasının bizden farkı ise metabolik sendromun tüm komponentlerinin NASH hastalarında diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olması olabilir. NASH'lı hastalarda metabolik sendrom sıklığı HCV grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksektir. Metabolik sendrom komponentiyle birlikte olan steatohepatit daha aterojen olabilir.

2010 yılında HCV ve karotid ateroskleroz başlıklı retrospektif analiz yayınlanmıştır. Buna göre İshiazika (81) 4784 kişi; Boddi (82) 151 kişi; Fukui (83) 210 kişi ile katıldığı çalışmada HCV pozitifliği olanlarda, sağlıklı kontrol grubuna göre KİMK ve plak gelişimi açısından anlamlı fark saptanmıştır. Bu veriler ışığında HCV pozitif bireylerin; negatif bireylere göre daha yüksek oranda karotid ateroskleroz ve plak geliştirme eğiliminde olduğu sonucuna varılmıştır. HCV enfeksiyonunun vaskülit olan kryoglobulinemi ile seyredebileceği, intrasellüler adezyon moleküllerini arttırabileceği, hepatik ve hepatik olmayan hücreler ve lipoproteinler üzerinde oksidatif stresi attırarak ateroskleroza yatkınlık yaratabileceği ileri sürülmektedir (84-89). Çoğu enfeksiyöz ajanın ;örneğin, sitomegalavirus, helicobakter pylori, influenza virus gibi aterosklerotik potansiyeli olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde HCV de ateroskleroz ile bağlantılı olarak KİMK ile ilişkilendirilmiştir (90). Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak HCV grubunun diğer gruplara göre daha aterojen olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda HCV grubunda diğer gruplardan farklı olarak KİMK'nı etkileyen alt faktör olarak ürik asit yüksekliği tespit ettik. Săvoiu ve arkadaşları hipertansif hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, ürik asit düzeyi ve KİMK arasında pozitif korelasyon tespit etmiştir (91). Montalchi ve ark. postmenopozal kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada, ürik asit düzeyi ve KİMK arasında pozitif korelasyon tespit etmiştir (92). Önceki çoğu çalışma göstermiştir ki artmış ürik asit düzeyi çoğunlukla metabolik sendrom komponentleri, obesite, yüksek tansiyon, hiperlipidemi, glukoz intoleransı ve KVH ile birlikte seyretmektedir (93-95). Çalışmamızda HCV grubunda, ürik asit değeri ile KİMK arasında pozitif korelasyon vardır. Ürik asitin HCV grubunda aterojeniteyi arttırabileceği sonucuna varılmıştır.

Kronik HBV grubu ile KİMK ilişkisini değerlendirecek olursak;

Çalışmamızda HBV grubu KİMK açısından HCV grubundan sonra yer almaktadır. Sağ KİMK HCV> HBV> NASH> kontrol olup, sırasıyla $0,57\pm 0,09$ mm; $0,49\pm 0,09$ mm; $0,48\pm 0,11$ mm; $0,43\pm 0,06$ mm'dir. Sol KİMK HCV> HBV> NASH> kontrol olup, sırasıyla $0,61\pm 0,15$ mm; $0,51\pm 0,09$ mm; $0,45\pm 0,09$ mm; $0,45\pm 0,06$ mm'dir. HBV ve kontrol grubu arasında sağ KİMK açısından anlamlı fark vardı. HBV ve NASH grubu arasında sol KİMK açısından anlamlı fark vardı.

Önceki çalışmalarda bazı mikroorganizmaların (chlamydia pneumoniae (96), cytomegalovirus (97), helicobakter pylori (98), herpes simplex virusun (99)) ateroskleroz patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu mikroorganizmaların plak gelişimi ve plak desitabilizasyonuna sebep olan, direk kolonizasyon (100) ve inflamasyon aktivasyonu yoluyla vasküler hasara sebep olduğu düşünülmektedir. Benzer mekanizmalar yoluyla, HBV enfeksiyonunun ateroskleroza neden olma patogenezi açıklanabilir. İlk olarak HBV enfeksiyonu vasküler alanda kolonize olabilmektedir (101). İkinci olarak HBV enfeksiyonu ile birlikte vaskülit görülebilmektedir (102). Üçüncü olarak HBV enfeksiyonu, ateroskleroza sebep olabilen artmış oksidatif stres seviyesiyle birlikte seyredilmektedir (103). Son olarak ise HBV enfeksiyonu inflamatuvar ve immün cevabi stimüle edebilmektedir. İshizaka ve ark. yaptığı 4686 kişilik kohort çalışmada, kronik HBV grubu ve sağlıklı kontrol olmak üzere 2 grup karşılaştırılmış; kronik HBV grubu, kontrol grubuna göre daha aterojen tespit edilmiştir. HbsAg pozitifliğinin karotid ateroskleroz gelişiminde risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (104). Çalışmamızda da HbsAg pozitif hastalar ile kontrol grubu arasında KİMK açısından anlamlı fark vardı. HBV grubu, NASH ve kontrol grubuna göre daha aterojen, HCV grubuna göre daha az aterojen tespit edilmiştir.

Çalışmamızda HBV grubunda KİMK'nı etkileyen alt faktör olarak yaş, direk bilirubin, GGT, bel çevresini tespit ettik. Bu alt faktörleri değerlendirecek olursak;

KİMK'nın yaşla olan ilgisi diğer parametrelerden daha sıkı bir ilişki göstermektedir (105). KİMK artışı, artmış koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler olay riskini beraberinde getirmektedir. KİMK'nin endotelial organ hasarının erken bir belirteci ve sistemik aterosklerotik hastalığın başlangıç bulgusu olduğu gösterilmiştir (106).

Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, HBV grubunda ve bunun yanı sıra NASH ve kontrol grubunda da yaş ile KİMK arasında korelasyon saptanmıştır.

Dullaart ve ark. diyabetik ve diyabetik olmayan grupta yaptığı çalışmada, KİMK ile total bilirubin düzeyi arasında negatif korelasyon tespit etmiştir (107). Vitek ve ark. sağlıklı 111 erkek üzerinde yaptığı çalışmada, serum bilirubin seviyesi ile KİMK arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (108). Çalışmamızda ise total bilirubin düzeyi ile KİMK arasında korelasyon yoktur. HBV grubunda sağ KİMK ile direk bilirubin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bunun nedeni kronik karaciğer hastalarında sağlıklı vakalara göre T/D bilirubin düzeylerinin daha yüksek ve dalgalı seyretmesi olabilir.

Abdau ve ark. 50 kişilik abdominal obesitesi olan genç, sağlıklı erkek üzerinde yaptığı çalışmada KİMK ile bel çevresi, GGT arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (109). Çalışmamızda HBV hastalarında bel çevresi ile KİMK arasında korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). HBV hastalarında GGT ile KİMK arasında korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Gradualve ark., García-Ortiz ve ark. düşük sodyum alımı ile KİMK arasındaki negatif korelasyonu incelemiştir. Düşük sodyum alımının renin, anjiyotensin, aldesteron sistemini aktive edebileceği, trigliserit, kolesterol düzeyini artırabileceği düşünülmüştür. Renin anjiyotensin aktivasyonu ile meydana gelen lipid ve katekolamin artışının endotel üzerine olumsuz etkisi sonucu KVH riskinin artabileceği kanaatine varılmıştır (110-112). Çalışmamızda HBV grubunda serum sodyum ile KİMK arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir.

NASH grubu ile ateroskleroz ve KİMK ilişkisini inceleyecek olursak;

Çalışmamızda NASH grubu KİMK açısından HCV ve HBV grubundan sonra yer almaktadır. Sağ KİMK kalınlığı HCV> HBV> NASH> kontrol olup, sırasıyla $0,57\pm0,09$ mm; $0,49\pm0,09$ mm; $0,48\pm0,11$ mm; $0,43\pm0,06$ mm'dir. Sol KİMK HCV> HBV> NASH> kontrol olup, sırasıyla $0,61\pm0,15$ mm; $0,51\pm0,09$ mm; $0,45\pm0,09$ mm; $0,45\pm0,06$ mm'dir. Sağ ve sol KİMK açısından NASH ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

NAYKH abdominal obesite, dislipidemi, insulin resistansı, diyabet ve metabolik sendromun diğer komponentleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir (113-115). Aygün ve ark., Targher ve ark., Brea ve ark. NASH ve kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada bel çevresi, trigliserit, BMI, metabolik sendrom düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptamıştır (15,116,117). Çalışmamızda da bel çevresi, trigliserit, BMI, metabolik sendrom açısından NASH ve kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı.

Artmış oksidatif stres, inflamatuvar sitokinler, kronik subklinik inflamasyon, antiaterojenik özellikleri olan sitokinlerin karaciğerden üretiminin azalması ve glukoz-lipid metabolizmasındaki anormallikler NASH'de aterosklerozisi hızlandıran muhtemel mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (118-120). 2008 yılında Sookoian ve ark. yayınladığı derlemede, Aygün (2008,Türkiye) 80, Brea 80, Targher 245 kişi ile yaptığı çalışmada NASH ile kontrol grubu arasında KİMK açısından anlamlı fark saptamıştır (121). Çalışmamızda NASH ve kontrol grubu arasında KİMK açısından anlamlı fark yoktur. Bunun nedeni yukarıda saydığımız çalışmalardan farklı olarak KAH ve diabet tanısı olan vakalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Bu durum çalışmamızdaki metabolik sendromlu vaka sayısının azlığına neden olmuştur. Literatürdeki vakaların metabolik sendrom komponentleri, çalışmamızdan farklı olarak, kontrol grubuna göre baskın olarak yüksektir. Metabolik sendrom olmadan steotohepatit kendisi yeterince aterojen olmayabilir. $p=0,076$ olan çalışma sonucumuz ise vaka sayısının artırılması ile anlamlı bir değere ulaşabilir.

NASH grubunda da KİMK etkileyen alt faktörler olarak HBV grubundakine benzer şekilde yaş, GGT tespit edilmiştir. Aygün ve ark., Targher ve ark., Brea ve ark., NASH ve kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada KİMK ile GGT değeri arasında pozitif korelasyon tespit etmiştir (15,116,117). Benzer şekilde çalışmamızda da NASH hastalarında GGT yüksekliği ile KİMK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır

KİMK ile lipid profil ilişkisini inceleyecek olursak;

Çalışmamızda HBV, HCV, NASH ve kontrol grubunda; kolesterol, LDL ve trigliserit seviyesi ile karotid duvar kalınlığı arasında korelasyon saptanmamıştır. Yapılan birçok çalışmada yüksek kolesterol, LDL ve TG seviyesi ve düşük HDL seviyesinin karotid duvar kalınlığını artırdığı ortaya konmuştur (122-127). Bu durum kontrol grubunda

hiperlipidemisinin dışlanması ve hasta grubunun belirgin metabolik sendrom komponentleriyle seyretmemesine bağlanabilir.

Çalışmamızda da gruplarda VKİ ile karotid duvar kalınlığı arasında korelasyon saptanmamıştır. Melidonis ve ark. yaptığı bir çalışmada da VKİ ile karotid duvar kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (128).

Çalışmamızdaki dört grubu birlikte değerlendirecek olursak;

Kronik karaciğer hastalıklarını kendi içinde değerlendiren literatürdeki tek çalışma 2007 yılında Targher ve ark. 215 kişiyi kapsayan çalışmasıdır. Bu çalışmada HCV, HBV, NASH, kontrol grubu kendi arasında KİMK ve plak gelişimi açısından değerlendirilmiştir. Buna göre KİMK NASH> HCV> HBV> kontrol olup, sırasıyla $1.23\pm 0,2\text{mm}$; $1,09\pm 0,2\text{mm}$; $0,97\pm 0,1\text{mm}$; $0,84\pm 0,1\text{mm}$ 'dir. PLAK gelişimi açısından NASH> HCV> HBV> kontrol olup, sırasıyla %70, %37, %30, %15'idi (14). Targher ve ark. bu çalışmasında, çalışmamızla benzer olarak DM, KAH dışlanmıştır ve NASH hastaları biyopsiyle kanıtlanmış steatohepatit hastaları arasından seçilmiştir. Her 2 çalışmada da kontrol grubunda steatoz açısından negatif batın USG ve normal karaciğer enzim değerleri şartı aranmıştır. Targher ve ark. çalışmasında NASH grubu diğer gruplara göre daha aterojenidir. Bizde ise kronik HCV hasta grubu diğer gruplara daha aterojen saptanmıştır. Targher ve ark. çalışmasının bizden farkı ise metabolik sendromun tüm komponentlerinin NASH hastalarında diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olması olabilir. NASH'li hastalarda metabolik sendrom sıklığı, HCV grubu ile kıyaslandığında 2 kat, HBV ve kontrol grubuyla kıyaslandığında 52 kat daha yüksek bulunmuştur. Metabolik sendrom komponentiyle birlikte olan steatohepatit daha aterojen olabilir.

Literatürde hepatit virüslerinin aterojenitesi araştırılmıştır. Buna göre NASH, persistan HCV, HBV enfeksiyonunun KVH patogenezi ile ilişkili olarak hepatik oksidatif stresi, kronik ve sistemik inflamasyonu, erken ateroskleroza tetikleyebileceği öngörülmüştür (129,130). Çalışmamızda HCV grubunu HBV, NASH ve kontrol grubuna göre daha aterojen bulduk. Bunu da metabolik sendrom komponentlerinin HCV grubunda daha baskın olmasına bağladık. Çalışmamızda da kronik karaciğer hastalarında KİMK ölçümleri; kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur. Bu da kronik karaciğer hastalarında subklinik aterosklerozun sıklığının artmış olduğunu düşündürmektedir. Çalışma sonunda kronik karaciğer hastalıklarının ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceği sonucuna varıldı Bu bulguların prognostik rolünün olup olmadığının prospektif çalışmalarla desteklenmesi ateroskleroz patofizyolojisi açısından önemli bilgiler verecektir. Konfirmasyon için randomize, prospektif, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. HCV grubu, HBV, NASH ve kontrol grubundan daha yüksek KİMK'na yol açtı.
2. HCV grubunda KİMK ile anlamlı korelasyon gösteren faktör hiperürisemidir.
3. HBV grubunda, kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek KİMK kalınlığı izlendi
4. HBV grubunda KİMK ile anlamlı korelasyon gösteren faktörler yaş, bel çevresi, sodyum, direk bilirubin, GGT değeridir.
5. NASH grubu ile kontrol grubu arasında KİMK açısından fark saptanmadı. Bu durum çalışmadaki NASH hastalarının belirgin metabolik sendrom komponentleri taşımamasına bağlandı.
6. NASH grubunda KİMK ile anlamlı korelasyon gösteren faktörler yaş, GGT, INR değeridir.
7. Kontrol grubunda KİMK ile anlamlı korelasyon gösteren faktör yaştır.
8. Çalışma sonunda kronik karaciğer hastalıklarının ateroskleroz gelişiminde risk faktörü olabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Lee Goldman MD, Dennis Ausiello MD. Chronic hepatitis. Cecil Textbook of Medicine Volume 152, Issue 22, 2006.p.917-924.
2. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality inelderly Framingham men and women. Arch Intern Med 1999;24:1077-1080.
3. Bernard S, Serusclat A, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assesment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. Diabetes Care 2005;28:1158-1162.
4. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, et al. Carotid artery intima media thickness measured by ultrasonograph in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. Stroke 2000;31:2426-2430.
5. Mitsuhashi N, Onuma T, Kubo S, et al. Coronary artery disease and carotid artery intima media thickness in Japanese type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2002;25:1308-1312.
6. Chambless LE, Folsom AR, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities Study 1987-1998. Am J Epidemiol 2002;155:38-47.
7. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of thearterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986;74:1399-1406.
8. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. Lancet 2004;363:369-37.

9. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:331-337.
10. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2070-2075.
11. AtabekME, Kurtoğlu S, Demir F, et al. Relation of serum leptin and insulin-like growth factor-1 levels to intima-media thickness and functions of common karotid artery in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2004;93:1052-1057.
12. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka J, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004;109:1750-1755.
13. Woo KS, Chook P, Yu CW, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:852-857.
14. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol* 2007;46:1126-32.
15. Aygun C, Kocaman O, Sahin T, et al. Evaluation of metabolic syndrome frequency and carotid artery intima-media thickness as risk factors for atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2008;53(5):1352-7.
16. ořkun D. 2012. Nonalkolik Steatohepatit Tedavisinde Ursodeoksikolik Asitin Karotis İntima-Media Kalınlığı ve Apolipoprotein A1, B100 ve Apolipoprotein B/A1 Üzerine Etkisi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Kayseri, 77s.
17. Liaw YF, Leung N, Kao JH. Asian-Pacific Concensus Statement on the management of Chronic Hepatitis B. *Hepatol Int* 2008;2:263-283.

18. Bozkaya H. Hepatit B enfeksiyonunun immun patogenezi. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2001;12:54-56.
19. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB. Acute hepatitis B virus infection. J Infect Dis 1985;151:599-603.
20. Fattovich G, Brollo L. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis B. Gut 1991;32:294-298.
21. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. Semin Liver Dis 2005;25:3-8.
22. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 2008;359:1486-1500.
23. Iloeje UH, Yang HI, Su J. Predicting liver cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006;130:678-86.
24. Pham TN, King D, Macparland SA, et al. Hepatitis C virus replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection. Gastroenterology 2008;134:812-822.
25. Bartosch B, Verney G, Dreux M, et al. An interplay between hypervariable region 1 of the hepatitis C virus E2 glycoprotein, the scavenger receptor BI, and high-density lipoprotein promotes both enhancement of infection and protection against neutralizing antibodies. J Virol 2005;79:8217-8229.
26. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. Semin Liver Dis 2004;24:3-8.
27. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. J Hepatol 2008;49:625-633.
28. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-699.
29. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:274-285.

30. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722-8.
31. Matteoni CA, Younissi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1439.
32. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolism. *Hepatology* 2010;52:774-788.
33. Leite NC, Salles GF, Aruoja AL, et al. Prevalance and associated factors of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29:113-9.
34. Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, et al. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2005;33:72-76.
35. Willner IR, Walters B, Patil SR, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2957-2961.
36. Liagnpunsakul S, Chalasani N. What do we recommend our patients with NAFLD about alcohol consumption? *Am J Gastroenterol* 2001;96:2957-2961.
37. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, et al. Long term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:420-427.
38. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, et al. Final results of long term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1236-43.
39. Chen ZW, Chen LY, Dai HL, et al. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008;9(8):616-22.
40. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *New Eng J Med* 2002;346:1222-1231.

41. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). Hurst's The Heart. 10. Baskı, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2000.p.1065-1093.
42. Türk Kardiyoloji Derneği. Türk halkında kalp kökenli ölümler. Türkiye Kalp Raporu. İstanbul: Yenilik Basımevi, 2000.p.11-15.
43. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-126.
44. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol 1997;80:11-17.
45. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. Circulation 1992;86(6):12-19
46. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1999;34:631-638.
47. Kruth HS. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. Curr Opin Lipidol 2002;13:483.
48. Williams KJ, Tabas I. Lipoprotein retention-and clues for atheroma regression. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1536.
49. Heinecke JW. Oxidative stress, new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. Am J Cardiol 2003;91:12.
50. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease Textbook of Cardiovascular Medicine. In: Libby P, eds. The vascular biology of atherosclerosis. Pennsylvania: Saunders Elsevier, 2008:985-1002.
51. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. Circulation 1997;95:1062-1071.

52. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BJH* 1993;69:377-381.
53. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BJH* 1993;69:30-37.
54. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Tokgözoğlu L, editor. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi*. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2002.p.2-22.
55. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
56. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald's Heart Disease Textbook of cardiovascular medicine. In: Libby P, Ridker PM, eds. *Risk Factors For Atherothrombotic Disease*. Pennsylvania: Saunders Elsevier, 2008.p.1003-1025.
57. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
58. Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, et al. The association of C-reactive protein, serum amyloid A and fibrinogen with prevalent coronary heart disease--baseline findings of the PAIS project. *Atherosclerosis* 2001;156:451-456.
59. Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, et al. Molecular events in acute inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:727-733.
60. Shah PK. Plaque disruption and thrombosis: potential role of inflammation and infection. *Cardiol Clin* 1999;17:271-281.
61. Carr A, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1716-1723.

62. Bloodsworth A, O'Donnell VB, Freeman BA. Nitric oxide regulation of free radical- and enzyme-mediated lipid and lipoprotein oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1707-1715.
63. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-1960.
64. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, et al. HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:481-488.
65. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, et al. Increased Aortic Intima-media Thickness A Marker of Preclinical Atherosclerosis in High Risk Children. *Circulation* 2001;104:2943-2947.
66. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999;30:841-850.
67. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1st edition. 2002.p.83-89.
68. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001;141:694-703.
69. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison between measurements of atherosclerosis and risk of stroke. *Stroke* 2003;34: 2367-2373
70. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study *Circulation* 1997;96:1432-7.
71. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90:18-21.

72. O'Leary DH. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
73. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, et al. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994;21:1135-9.
74. Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, et al. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:297-305.
75. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004;165:1499-508.
76. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care*. 1991;14:195-202.
77. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83:25F-9F.
78. Agnello V, Abel G, Elfahal M, et al. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low densitylipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:12766-71.
79. Nahmias Y, Casali M, Barbe L, et al. Liver endothelial cells promote LDL-R expression and the uptake of HCV-like particles in primary rat and human hepatocytes. *Hepatology* 2006;43:257-65.
80. Miyajima I, Kawaguchi T, Fukami A, et al. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterol* 2013;48:93-100.

81. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet* 2002;359(9301):133-5
82. Boddi M, Abbate R, Chellini B, et al. HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *Dig Liver Dis* 2007;39:55-60.
83. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, et al. Hepatitis C virus and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *J Am Med Assoc* 2003;289:1245-6.
84. Zignego AL, Ferri C, Giannelli F, et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 2002;137:571-8.
85. Zignego AL, Bréchet C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 1999;31(2):369-76.
86. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol* 1997;19(1):111-29.
87. Kaplanski G, Farnarier C, Payan MJ, et al. Increased levels of soluble adhesion molecules in the serum of patients with hepatitis C. Correlation with cytokine concentrations and liver inflammation and fibrosis. *Dig Dis Sci* 1997;42(11):2277-84
88. Peng YS, Chiang CK, Hsu SP, et al. Influence of hepatitis C virus infection on soluble cellular adhesion molecules in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005;23(2):106-12.
89. Tardif KD, Waris G, Siddiqui A, et al. Hepatitis C virus, ER stress, and oxidative stress. *Trends Microbiol* 2005;13(4):159-63.
90. Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III33-8.

91. Săvoiu G, Drăgan S, Fira-Mladinescu O, et al. Correlations between carotid intima-media thickness and serum uric acid levels in hypertensive patients. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2008;112(4):902-7.
92. Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, et al. Relation between serum uric acid and carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women. *Intern Emerg Med* 2007;2:19-23.
93. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, et al. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001;19:1209-1215.
94. Millionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, et al. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. *Am Heart J* 2004;148:635-640.
95. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, et al. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1995;142:288-294.
96. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983-986.
97. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987;2:291-293.
98. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437-443.
99. Yamashiroya HM, Ghosh L, Yang R, et al. Herpes viridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol* 1988;130:71-79.

100. Chiu B, Viira E, Tucker W, et al. Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1997;96:2144-2148.
101. Mason A, Wick M, White H, et al. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1993;18:781-789.
102. Guillevin L, Lhote F, Gherardi R. The spectrum and treatment of virus associated vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:31-36.
103. Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, et al. Serum thioredoxin elucidates the significance of serum ferritin as a marker of oxidative stress in chronic liver diseases. *Liver* 2001;21:295-299.
104. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, et al. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers. *Circulation* 2002;105:1028-30.
105. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90:18-21.
106. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk* 2002;9:77-81.
107. Dullaart R, Kappelle P, Vries R, et al. Lower carotid intima media thickness is predicted by higher serum bilirubin in both non-diabetic and Type 2 diabetic subjects. *Clinica Chimica Acta* 2012;414:161-165.
108. Vitek L, Novotný L, Sperl M, et al. The inverse association of elevated serum bilirubin levels with subclinical carotid atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(5-6):408-14.
109. Abdou AS, Magour GM, Mahmoud MM. Evaluation of some markers of subclinical atherosclerosis in Egyptian young adult males with abdominal obesity. *Br J Biomed Sci* 2009;66(3):143-7.

110. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2012;25:1-15.
111. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension* 2008;51:161-7.
112. García-Ortiz L, Recio-Rodríguez J, Rodríguez-Sánchez E, et al. Sodium and potassium intake present a J-shaped relationship with arterial stiffness and carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2012;225:497-503.
113. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1231.
114. Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004;8:861-879.
115. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:521-533.
116. Targher G, Bertolini L, Podovoni R, et al. Relations Between Carotid Artery Wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006;29:1325-1330.
117. Brea A, Mosquera D, Martín E, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Carotid Atherosclerosis: A Case Control Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1045-1050.
118. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007;191:235-240.
119. Brea A, Mosquera D, Martin E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2005;25:1045-50.
120. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2004;27:1498-1500.

121. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review. *Journal of Hepatology* 2008;49:600-607.
122. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
123. Sternby NH. Atherosclerosis in a defined population: an autopsy survey in Malmo, Sweden. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1968;194:1-216.
124. Gastomzyk JG, Heller WD, Gerhardt P, et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population. *Klin Wochenschr* 1988;66:58-65.
125. Tell GS, Howard G, McKinney WM. Risk factors for site specific extracranial artery plaque distribution as measured by B-mode ultrasound. *Journal of Clinical Epidemiology* 1989;42:551-559.
126. Windelberg I, Wihlind O, Wihstrand J. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia-ultrasound measurement of intima-media thickness in the common carotid artery. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992;12:70-77.
127. Blankhorn DH, Selzer RH, Crounford DW, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery-2 year and 4 year reduction of intima media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993;88:20-28.
128. Melidonis A, Kyriazis I.A, Georgopali A, et al. Prognostic value of the carotid artery intima-media thickness for the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(11):3189-90.
129. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;169:203-214.
130. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res* 2005;66:265-275.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Samime IŞIK'a ait "Kronik Karaciğer Hastalıklarının Ateroskleroz Üzerine Etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 29.07.2013

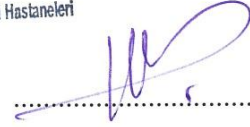
İmza

Prof.Dr.Oktay OYMAK
Dip.Tes.No:
Nefroloji Bilim Dalı
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

Prof.Dr.Oktay OYMAK
Dip.Tes.No:36838
Nefroloji Bilim Dalı
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

Başkan

.....



Üye

Prof.Dr. Ali ÜNAL
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dip. No : E- 00604
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

.....

Üye

Prof. Dr. Nadi Güneş

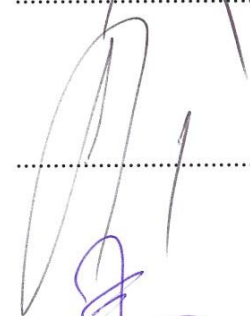
.....



Üye

Prof. Dr. Behram GÖRSÖZ
İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Uzmanı
Dip. No : 84006
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

.....



Üye

Doc. Dr. Züleyha KAH
Erciyes Üniversitesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Uzmanı
Dip. Tes. No: 0039212
Tescil No: 91627

.....

