T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK PREVALANSI VE RİSK İNSİDANSI

Dr. Hatice Kübra Yılmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK PREVALANSI VE RİSK İNSİDANSI

Dr. Hatice Kübra Yılmaz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini aktarmaktan asla yorulmayan ve bana her zaman yol gösterici ve örnek olan tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na,

Uzmanlık eğitimimde gerek mesleki deneyimini aktarma hususunda, gerekse manevi olarak desteğini esirgemeyen, sabırla hep yanımızda olan Sayın. Doç. Dr. Süleyman Ahbap'a,

Eğitimimde emeği geçen ve her zaman desteklerini aldığım yandal hocalarım, tüm asistan doktor ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan, destekleri ve güvenleri sayesinde bugünlere gelebildiğim ve bana hayata karşı dimdik durabilmeyi öğreten sevgili ailem; annem Zehra Yılmaz, babam Ahmet Yılmaz ve kardeşim Oğuzhan Yılmaz'a teşekkür ederim.

Dr. Hatice Kübra Yılmaz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ vi
KISALTMALAR vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (MAFLD) 2
2.1.1 MAFLD tanımı ve tanı kriterleri 2
2.1.2 NAFLD Epidemiyolojisi 4
2.1.3 MAFLD-NAFLD farkları 5
2.1.4 Patogenezi 6
2.1.5 Klinik ve Laboratuvar bulguları 8
2.1.6 Radyoloji bulguları 8
2.1.7 Karaciğer Biyopsi ve Histolojik Bulgular 9
2.1.8 MAFLD hastalarının yönetimi 10
2.2 KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ 12
2.2.1 İskemik kalp hastalıkları 12
2.2.2 Serebrovasküler hastalıklar 14
2.2.3 Hipertansiyon 14
2.2.4 Periferik arter hastalıkları 15
2.2.5 Romatizmal kalp hastalıkları 15
2.2.6 Kalp yetmezliği 16
.2.7 Kardiyomiyopatiler 17

2.2.8 Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri ve değerlendirmesi 17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 22
3.1 ÇALIŞMA TASARIMI.....22
3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....23
4. BULGULAR 24
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ 46
7. KAYNAKLAR 47

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Karaciğer yağlanmasının sekonder nedenleri

Tablo 2 Ultrasonografi'de karaciğer parankimi sınıflandırması

Tablo 3 NAFLD'ın histomorfolojik bulguları

Tablo 4 SCORE2 kategorisinde yaş, bel çevresi, VKİ, sistolik tansiyon ve diastolik tansiyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 5 SCORE2 kategorisinde glukoz, üre, kreatinin ve ürik asit arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 6 SCORE2 kategorisinde ALT, AST, ALP ve GGT, albümin, ferritin arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 7 SCORE2 kategorisinde trombosit, WBC, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit, monosit arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 8 SCORE2 kategorisinde total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol/HDL, insülin, Hba1c ve NAFLD skor arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 9 QRİSK2 kategorisinde yaş, bel çevresi, VKİ, sistolik tansiyon ve diastolik tansiyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 10 QRİSK2 kategorisinde glukoz, üre, kreatinin ve ürik asit arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 11 QRİSK2 kategorisinde ALT, AST, ALP VE GGT, albumin, ferritin arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 12 QRİSK2 kategorisinde trombosit, WBC, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit, monosit arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 13 QRİSK2 kategorisinde total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol/HDL, insülin, Hba1c, SCORE2, Framingham ve NAFLD skor arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 14 Framingham kategorisinde yaş, bel çevresi, VKİ, sistolik tansiyon ve diastolik tansiyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 15 Framingham kategorisinde glukoz, üre, kreatinin ve ürik asit arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 16 Framingham kategorisinde ALT, AST, ALP VE GGT, albümin, ferritin arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 17 Framingham kategorisinde trombosit, WBC, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit, monosit arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Tablo 18 Framingham kategorisinde total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol/HDL, insülin, Hba1c, SCORE2, QRİSK2 ve NAFLD skor arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1 MAFLD tanı kriterleri

Şekil 2 MAFLD-NAFLD farkları

Grafik 1 SCORE2 kategorisinde cinsiyet

Grafik 2 Framingham kategorisinde cinsiyet

Grafik 3 QRİSK2 kategorisinde cinsiyet

Grafik 4 SCORE2 kategorisinde Prediyabet, Hipertansiyon, KVH ve Hiperlipidemi hastalarında kardiyovasküler mortalite risk hesaplaması

Grafik 5 QRİSK2 kategorisinde Tip 2 DM, Prediyabet, Hipertansiyon, KVH ve Hiperlipidemi hastalarında kardiyovasküler mortalite risk hesaplaması

Grafik 6 Framingham kategorisinde Tip 2 DM, Prediyabet, Hipertansiyon, KVH ve Hiperlipidemi hastalarında kardiyovasküler mortalite risk hesaplaması

Grafik 7 NAFLD score ile SCORE2, QRİSK2 ve Framingham ilişkisi

Grafik 8 SCORE2 ve QRİSK2 – Framingham risk skor karşılaştırılması

Grafik 9 QRİSK2 ve Framingham risk skor karşılaştırılması

KISALTMALAR

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

DM: Diyabetes mellitus

GGT: Gama glutamil transferaz

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MAFLD: Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı

MR: Magnetic rezonans

NAFLD: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

NASH: Nonalkolik steatohepatit

RA: Romatizmal ateş

SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation

SVH: Serebrovasküler hastalık

VKİ: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Amaç: Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) vakalarında kardiyovasküler hastalık sıklığını ve riskini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli kesitsel kohort çalışmamıza 1 Ağustos 2022-28 Şubat 2023 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvuran hastaların herhangi bir sebeple ultrasonografi görüntülemesinde hepatosteatoz tespit edilen hastalar değerlendirildi. 2020 MAFLD Uluslararası uzlaşı raporuna göre MAFLD tanısı konulan 151 hastanın demografik ve laboratuvar değerleri, komorbiditeleri ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) skoru hesaplanıp kaydedildi. MAFLD tanısı olan hastaların kardiyovasküler hastalık prevalansı ve SCORE2, QRISK2, Framingham risk skorlamalarına göre kardiyovasküler mortalite riskleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 53±10,6 yıl idi ve 108'i (%71,5) kadındı. Hastaların 31'inde (%20,5) eşlik eden kardiyovasküler hastalık mevcuttu. SCORE2'ye göre hastaların %64,2'si düşük riskli, %27,8'i orta riskli, %7,9'u yüksek riskli iken QRISK2'ye göre %70,2'si düşük, %29,8'i yüksek riskliydi. Framingham risk skorlamasına göre de %86,1'i düşük, %7,9 orta, %6'sı da yüksek riskliydi. Kardiyovasküler hastalığı olmayan MAFLD hastalarında ise SCORE2'ye göre %30,8'inin orta veya yüksek, QRISK2'ye göre %21,7'sinin yüksek, Framingham'a göre %10'u orta veya yüksek kardiyovaskler mortalite riski mevcuttu. Hastaların %39,2'sinin NAFLD skoru F0-F2, %6,1'inin F3-F4 iken %54,7'sinin ise belirsiz puan aralığındaydı. Erkek MAFLD hastaları kadınlara göre SCORE2, QRISK2 ve Framingham skorlamalarına göre yüksek kardiyovasküler riske sahipti (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,041$, $p<0,001$). Kardiyovasküler hastalığı olanlar veya hipertansiyonu olan hastaların SCORE2, QRISK2 ve Framingham skorları daha yüksek saptandı. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında QRISK2 skoruna göre kardiyovasküler mortalite riski daha yüksekti ($p<0,001$). SCORE2'ye göre mortalite riski düşük olan hastaların orta riskli hastalara göre NAFLD fibrozis skorları daha düşüktü.

QRISK2'ye göre düşük riski hastaların yüksek riskli hastalara göre fibrozis risk skorları daha düşüktü ($p<0,001$) ancak Framingham skorlarına göre NAFLD skorları gruplar arasında benzerdi. Framingham skorlarına ve QRISK2'ye göre düşük riskli hastalarda yüksek riskli hastalara göre üre daha düşüktü (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,002$).

Sonuç: Dahiliye polikliniğine başvuran MAFLD hastalarının yaklaşık beşte birinde eşlik eden kardiyovasküler hastalık olduğundan ve eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olmasa bile bu hastalardaki %10-30 arasında değişen kardiyovasküler mortalite riski nedeniyle hastaların kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılması önemlidir. Ayrıca bu hastaların NAFLD fibrozis skorları kardiyovasküler mortalite riskini belirlemede faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, karaciğer yağlanması

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the frequency and risk of cardiovascular disease in cases of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD).

Materials and Methods: In our single-center cross-sectional cohort study, patients who were admitted to the Haseki Training and Research Hospital Internal Medicine Outpatient Clinic between August 1, 2022 and February 28, 2023, who were diagnosed with hepatosteatosis on ultrasound imaging for any reason, were evaluated. According to the 2020 MAFLD International consensus report, demographic and laboratory values, comorbidities and MAFLD scores of 151 patients diagnosed with MAFLD were calculated and recorded. MAFLD patients' cardiovascular mortality risks were evaluated according to their cardiovascular disease prevalence and SCORE2, QRISK2, Framingham risk scores.

Results: The mean age of the patients was 53±10.6 years, and 108 (71.5%) of them were female. Co-existing cardiovascular disease was present in 31 (20.5%) of the patients. According to SCORE2, 64.2% of the patients were in the low risk group, 27.8% moderate risk group, 7.9% high risk group, while according to QRISK2, 70.2% of them were in the low risk group, 29.8% high-risk group. According to Framingham risk scoring, 86.1% were in the low-risk, 7.9% in the moderate-risk and 6% in the high-risk group. In MAFLD patients without cardiovascular disease, 30.8% had moderate or high cardiovascular mortality risk according to SCORE2, 21.7% high according to QRISK2, and 10% moderate or high cardiovascular mortality risk according to Framingham. The NAFLD score of 39.2% of the patients was in the range of F0-F2, 6.1% of them were in the range of F3-F4, while 54.7% of them had an indeterminate score range. Male MAFLD patients had higher cardiovascular risk than females according to SCORE2, QRISK2 and Framingham scores (respectively, , p<0,001, p=0,041, p<0,001). Patients with cardiovascular disease or hypertension had higher SCORE2, QRISK2 and Framingham scores. Patients with type 2 diabetes mellitus had a higher risk of cardiovascular mortality

according to the QRISK2 score (p<0,001). Patients with low mortality risk according to SCORE2 had lower NAFLD fibrosis scores compared to intermediate risk patients. According to QRISK2, low-risk patients had lower fibrosis risk scores than high-risk patients (p<0,001), but NAFLD scores were similar between groups according to Framingham scores. According to Framingham scores and QRISK2, low-risk patients had lower urea than high-risk patients (respectively, p=0,009, p=0,002).

Conclusion: It is important to evaluate the cardiovascular risk of MAFLD patients, since approximately one fifth of the patients admitted to the internal medicine outpatient clinic have concomitant cardiovascular disease and the risk of cardiovascular mortality that varies between 10-30%, even if they do not have concomitant cardiovascular disease. In addition, NAFLD fibrosis scores of these patients may also be useful in determining the risk of cardiovascular mortality.

Keywords: Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Cardiovascular Diseases, Liver Steatosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

MAFLD 2020 yılında 22 ülkeden bir uzman topluluğunun ortak görüşleriyle NAFLD yerine kullanımının önerildiği yeni bir tanımlamadır. Bu yeni tanımlamayla görüntüleme yöntemleri ve/veya karaciğer biyopsisi ile hepatositlerde normalin üzerinde yağ birikimi (hepatosteatoz) saptanan hastalarda aşağıdaki üç kriterden en az birisinin olması ile tanı konulmaktadır.

1-Tip 2 diyabetes mellitus(Tip 2 DM),

2-Şişman olmak ya da obezite (Vücut kitle indeksi(VKİ) $\geq$ 25kg/m^2)

3- Metabolik disfonksiyon kriterlerinin en az ikisinin olması

DM ve obezitenin prevalansı dünya çapında ve ülkemizde sedanter yaşam tarzı, sağlıksız beslenme ile doğrusal olarak hızla artış göstermekte ve toplumun büyük kesimini alakadar eden önemli bir sağlık problemine dönüşmektedir. DM ve obezite artışına bağlı olarak MAFLD prevalansında da artış izlenmektedir.

MAFLD ve kardiyovasküler hastalık (KVH) arasında çift taraflı bir ilişki bulunmaktadır. MAFLD'ın metabolik sendrom kriterleri ile ilişkisine bakıldığında, MAFLD tanısı alanlarda KVH riskinde artış beklenmektedir. Bununla beraber MAFLD'ın klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak KVH'a neden olabileceği düşünülmektedir. Diyabet mellitus, hipertansiyon, dislipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra eşlik eden hiperürisemi, adiponektinemi, proinflamatuar sitokinler gibi sekonder risk faktörlerinin de MAFLD tanısı alanlarda KVH'ın artışından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. MAFLD kardiyovasküler mortalite ile yakın ilişkili olup, MAFLD hastalarında ölümcül olmayan kardiyovasküler olay ya da kardiyak sebepli ölüm ihtimali genel topluma göre 2 kat artmıştır.

Bu çalışmada hastanemiz iç hastalıkları polikliniğine başvuran MAFLD tanısı alan hastalarda kardiyovasküler hastalık prevalansını ve riskini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.1.1 Tanımı ve tanı kriterleri

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD); alkol tüketiminden bağımsız olarak karaciğerde anormal miktarda yağ birikimi ile karakterize olan bir hastalıktır. NAFLD tanısı aşağıdaki kriterlerin birlikte bulunmasıyla konulur.

1-Karaciğer yağlanmasının radyolojik ve ya patolojik olarak gösterilmesi

a. Radyolojik olarak ultrasonografide yağlanma ya da diğer görüntüleme yönteminde belirlenmiş eşik değerin üstünde yağlanma saptanması

b.Karaciğer biyopsisinde hepatositlerde %5'ten fazla yağlanma olması

2-Belirlenen sınırların üzerinde alkol tüketimi olmaması

-Kadında 20gr/gün, erkekte 30 gr/gün

3-Sekonder karaciğer yağlanmasına sebep olabilecek nedenler veya birlikte bulunabilecek diğer kronik karaciğer hastalıkları bulunmaması(1).

Tablo 1. Karaciğer yağlanmasının sekonder nedenleri

1- Lipit metabolizması bozuklukları
2-İlaçlar (Kortikosteroidler, Valproik asit , Metotreksat, , Tamoksifen vb.)
3-Çölyak hastalığı
4-Wilson Hastalığı
5-Ailesel kombine hiperlipidemi
6- Parenteral beslenme
7-Glikojen depo hastalıkları
8-Weber–Christian sendromu
9-Lipodistrofi
10-Uzun süreli açlık
11-HCV enfeksiyonu (genotip 3)
12-Abetalipoproteinemi,hipobetalipoproteinemi
13-Lesitin kolesterol açil transferaz(LCAT) eksikliği
14-Çevresel toksisiteler

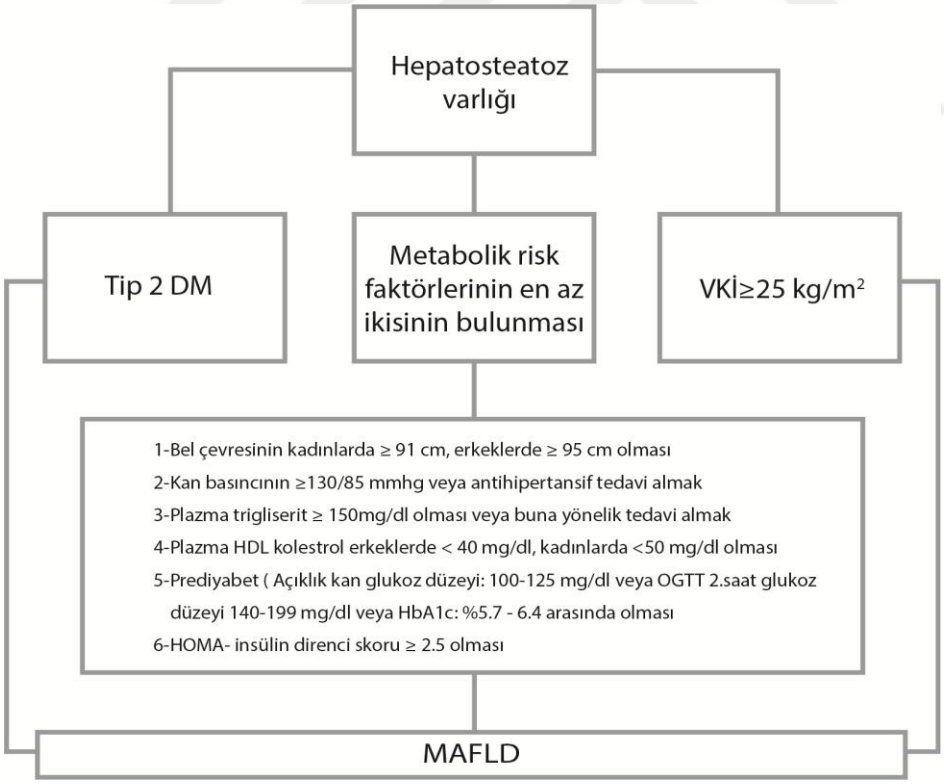
NAFLD'ın mevcut terminolojisi, karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanmasına dayalı olarak "negatif" bir tanıyı desteklemektedir. Uluslararası bir konsensus paneli yakın zamanda yeni bir terminolojiyi, MAFLD tanımını önermektedir(2). Günümüze kadar geçerli olan NAFLD tanı kriterleri için yüksek doz alkol tüketimi de dahil olmak üzere diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlanması gerekirken, yeni tanımlanan MAFLD tanısı için negatif bir dışlama kriteri bulunmamaktadır. Bu yeni tanımlamayla görüntüleme yöntemleri ve/veya karaciğer biyopsisi ile hepatositlerde normalin üzerinde yağ birikimi (hepatosteatoz) saptanan hastalarda aşağıdaki üç kriterden en az birisinin olması ile tanı konulmaktadır.

1-Tip 2 diyabetes mellitus(Tip 2 DM),

2-Şişman olmak ya da obezite (VKİ $\geq$ 25kg/m^2)

3-Metabolik disfonksiyon kriterlerinin en az ikisinin olması(3).

Şekil 1. MAFLD tanı kriterleri



Hepatosteatoz karaciğer hepatositleri içerisinde anormal yağ birikimidir. Fazla kilo, obezite, malnütrisyon, DM, steroid kullanımı, hepatotoksik ajanlar, alkolik karaciğer hastalığı, kronik hepatit gibi hastalıklarla birlikte görülebilir. Radyolojik olarak ultrasonografide ekojenite artışı (böbrek korteksinin ekojenitesi ile karşılaştırılır), bilgisayarı tomografide dansitede azalma (dalak referans organdır.) izlenir, magnetik rezonansta (MR) ise iç dış faz görüntülemede sinyal kaybı görülür. MR hepatosteatozun değerlendirilmesinde duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek olan radyolojik yöntemdir(4). Ancak kolay ulaşılabilir olması ve maliyeti nedeniyle MAFLD hastalarının tanı ve izleminde görüntüleme yöntemi olarak ilk tercih ultrasonografidir. Karaciğer biyopsisinde ise hepatositlerde %5'in üzerinde yağlanma bulunması gerekmektedir.

2.1.2 NAFLD Epidemiyolojisi

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı prevalansı son yıllarda sedanter yaşam tarzının artması ve beslenme alışkanlıklarında meydana gelen değişikliklere bağlı olarak hızla artmaktadır(5).

NAFLD dünyada kronik karaciğer hastalıklarının en sık nedenidir, karaciğer naklinin en sık ikinci nedenidir ve gelecekte karaciğer naklinin en sık nedeni olması beklenmektedir(6, 7).

NAFLD prevalansı dünya çapında %25 olarak tahmin edilmektedir. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 80 milyondan fazla NAFLD tanılı hasta bulunmaktadır(8). NAFLD'ın yaşlı popülasyonda ve erkek cinsiyette daha fazla görüldüğüne dair bulgular mevcuttur(9). Artan obezite ve tip 2 DM oranı ve bununla birlikte eşlik eden metabolik hastalık tanılı yaşlanan nüfus birleştiğinde, NAFLD prevalansının 2030 yılında kadar 100 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir(10).

Türkiye'de 2007-2016 seneleri arasında yapılan araştırmanın 2021 yılında yayınlanan sonuçlarına göre Türkiye'de NAFLD prevalansı %48.3 olarak açıklanmıştır. NAFLD prevalansı 50 yaş üzerinde (%65.6) en yüksek izlenmiştir. Erkek cinsiyet (%64.0) ve VKİ >25 kg/m2 (%63.5) olan bireylerde NAFLD prevalansı yüksek bulunmuştur. Senelere göre prevalansa bakıldığında ise 2007-2010 seneleri arasında %43.5, 2011-2013 seneleri arasında %47.6 ve 2014-2016 seneleri arasında %53.1 olup artış oranı %22 olarak görülmüştür. Tüm dünyada ve Türkiye'de prevalans giderek artmaktadır(11).

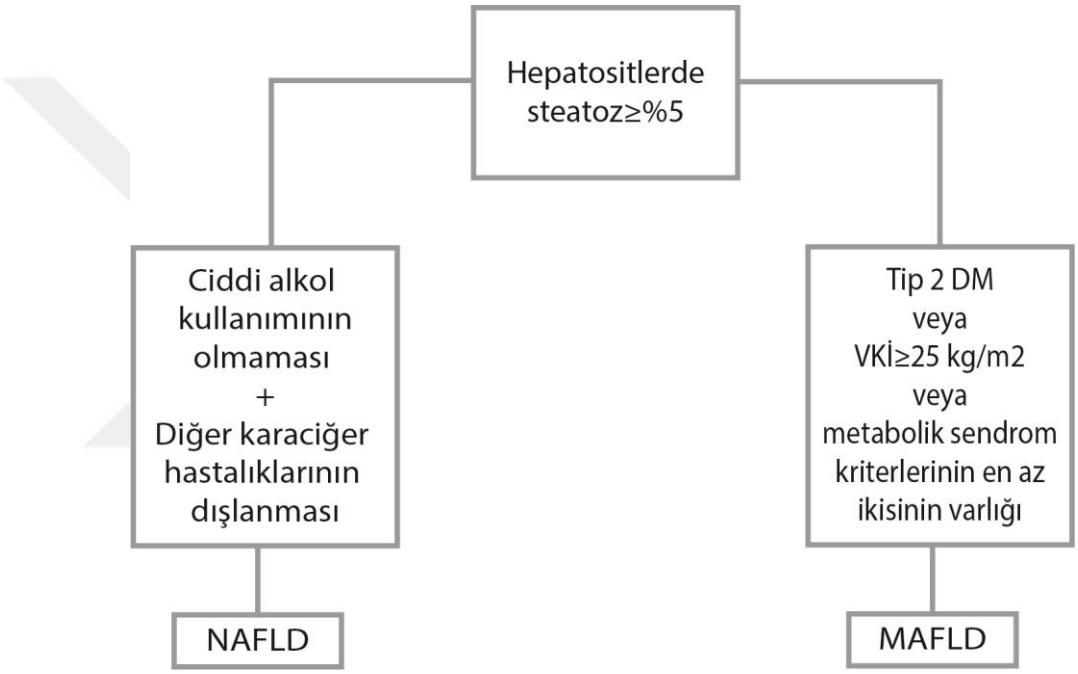
2.1.3 MAFLD-NAFLD Farkları

İlk tanımlandığından beri nonalkolik yağlı karaciğer (NAFL) ve nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak tanımlanan bu hastalık grubunun metabolik bozukluklarla ilişkisinin gösterilmesi ile NAFLD tanımının yeniden değerlendirilmesi düşünülmüştür. Bu sebeple 2020 senesinde 22 farklı ülkeden konu ile ilgili bir grup uzmanın katılımıyla düzenlenen konsensusta, NAFLD isminin "Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı(MAFLD)" olarak değiştirilmesi önerilmiştir(12).

NAFLD tanısı kılavuzlarda, ciddi alkol kullanımı ve eş zamanlı karaciğer hastalığı olmadan ≥%5 hepatik steatoz görülmesi olarak tanımlanmaktadır. MAFLD tanısı konulurken hepatik steatoz için aynı kriter kullanılmakla birlikte metabolik disfonksiyon kriterleri teşhisin konulabilmesi için bir ön koşul olarak tanımlanır. MAFLD'ın metabolik disfonksiyon kriterlerinden ikisi, tip 2 DM ve fazla kilolu olmak/obezitedir. Bu metabolik disfonksiyon kriterlerinin ikisi de karaciğerde yağ birikimi ile ilişkili olmakla birlikte hastalığın ilerlemesinde ve hepatik/ekstrahepatik komplikasyonlardaki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Normal kilolu kişilerde MAFLD tanısı için, metabolik sendrom kriterlerinden 7 risk faktöründen 2'sinin bulunması gerekmektedir. Risk faktörleri arasında bel çevresi, kan basıncı, trigliserit, HDL, kolesterol, prediyabet, insülin direnci skorunun değerlendirmesi yer alır. Hepatik steatozun bu üç metabolik disfonksiyon kriterinden biriyle birlikteliği MAFLD tanısı koydurur.

Bunların sonucu olarak NAFLD ile MAFLD tanısı arasındaki en önemli fark metabolik disfonksiyon kriterlerinin eklenmesi değil, takip edilen hastalık sürecine karaciğer hastalığı eklendiğinde tanının devam etmesidir. Bu basit değişiklik klinisyenlerin belirli bir hastada mevcut olabilecek tüm karaciğer hastalıklarını bütünsel bir şekilde tanımlayıp tedavi etmesine olanak tanıdı(13).

Şekil 2. MAFLD-NAFLD farkları



2.1.4 Patogenezi

Karaciğer yağlanmasının patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde NAFLD patogenezinde daha ön planda tutulan Day ve James tarafından öne sürülen çift vuruş (two hits) hipotezidir(14). Bu hipotezde ilk vuruştan kasıt steatoz, ikinci vuruş ise nekroinflamatuar sürecin başlaması ve NASH gelişimidir. Çevresel ve genetik faktörlere bağlı oluşan insülin direnci, lipotoksisite, inflamasyon, sitokinlerin dengesizliği, doğal bağışıklığın aktivasyonu ve mikrobiyota gibi çeşitli süreçleri içeren bir "çoklu vuruş" hipotezi de mevcuttur(15).

Hepatosteatoz gelişiminin patogenezinde birçok mekanizma rol alır ancak insülin direnci en önemlisidir. İnsülin direnci ile karaciğere ve kas dokusuna glukoz girişi azalır böylelikle glukojenoliz ve glikoneogenez artar. Sonuçta hiperglisemi meydana gelir ve fazla karbonhidrat serbest yağ asitlerine çevrilir. İnsülin direnci ile lipoliz üzerindeki inhibitör etki de ortadan kalkar ve artan lipoliz sonucunda serbest yağ asitleri oluşur. Nihai sonuç karaciğere sunulun yağ asidi miktarındaki artıştır. Fazla miktardaki yağ asitleri ya esterifikasyon ile trigliserid ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezinde ya da beta oksidasyon için kullanılır. Meydana gelen bazı metabolik bozukluklar sonucunda VLDL veya oksidasyonda bozukluk gelişebilir ve bu durum steatoz ile sonuçlanabilir. İnsülin direnci dışında aşırı karbonhidrat alımı, obezite, açlık, hızlı kilo kaybı, total parenteral nutrisyon gibi fazla serbest yağ asidi oluşumuna sebep olan etmenler de karaciğerde steatoz gelişimine ortam hazırlamaktadır.

Steatohepatit gelişiminin patogenezinde ise hepatosteatoz gelişmiş karaciğerdeki nekroinflamatuar aktivitenin gelişimi görülmektedir. Nekroinflamatuar aktivite iki aşamada oluşur. İlki lipid peroksidasyonu ve sonucunda oluşan oksidatif stres, ikincisi ise endotoksin-sitokin aracılığıyla oluşan hücre hasarıdır. Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan oksidatif stres hücre nekrozu ve apopitozuna neden olup dev mitokondriler oluşmasına, toksin ve sitokinlerin açığa çıkmasına sebebiyet vermektedir. Toksin ve sitokinlerin açığa çıkması fibrozisle sonuçlanmaktadır. Endotoksin-sitokin aracılı hücre hasarında en önemli molekül tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α)'dır. Açığa çıkan TNF-α insülin direncini artırır, peroksizom proliferatör-aktive reseptör-α (PPARα)'yı aktive eder (yağ asidi oksidasyonunu artırır.). Böylece kısır döngü mekanizması aktive olmuş olur(16).

Ayrıca farklı yolları etkileyerek NAFLD patogenezinde etkili olan genetik faktörler de bulunmuştur. En yaygın olan PNPLA3'teki bir alel, karaciğerdeki yağ seviyelerinde artışla ve karaciğerde inflamasyon ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir(17-18). Bunun dışında genlerden bir diğeri ise TM6SF2 E167K'dır. Bu genin de karaciğer yağ seviyelerinde artışta ve fibrozis sürecinde etkili olduğu gösterilmiştir(19).

2.1.5 Klinik ve Laboratuar Bulguları

MAFLD hastalarının büyük çoğunluğu asemptomatiktir. En yaygın görülen semptom ise yağlı karaciğerin büyümesi sonucu sağ üst kadranda dolgunluk hissi ve ağrıdır. Halsizlik ve yorgunluk da görülebilir(20).

NAFLD tanılı hastalarda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) hafif veya orta düzeylerde yüksek görülebilir, ancak aminotransferaz seviyeleri normal de olabilir(21-24). Yüksek enzim düzeyi izlenen hastalarda AST ve ALT normalin üst sınırının 2-5 katı yüksektir ve bazı hastalarda AST/ALT oranı birin altındadır(25-28). Alkalen fosfataz (ALP) normalin 2-3 katına çıkabilir. Hastaların bazı laboratuvar parametreleri siroz hastalarının sonuçlarına benzerlik gösterebilir; trombositopeni, nötropeni, uzamış protrombin zamanı gibi.

2.1.6 Radyoloji Bulguları

Ultrasonografinin kolay erişilebilir, uygulanabilir ve ucuz olması hem parankim hem vasküler yapıları aynı anda görüntüleyebilmesi (Doppler ultrasonografi) en önemli avantajıdır. Elastografi modülü ile doku sertliği hakkında bilgi verir. Ultrasonografide sağlıklı karaciğer kenarları düzgün, parankim ekojenitesi böbrek korteksi ile eş, ekopaterni homojen olarak izlenir.

Bilgisayarlı tomografinin hızlı olması ve MR'a kıyasla daha kolay ulaşılabilmesi avantajlarıdır. Yumuşak doku rezolüsyonu MR'a göre düşüktür. Dual enerji prensibi kullanılarak parankimdeki yağ/demir birikimi daha yüksek duyarlılıkla saptanabilmektedir. Bilgisayarlı tomografinin dezavantajlarından en önemlisi ise iyonizan radyasyon riskidir. Sağlıklı karaciğerin parankim dansitesi yaklaşık 54-68 HU'dir ve dalaktan 7-8 HU daha yüksektir.

MR'ın karaciğer lezyonlarını saptamada duyarlılığı çok yüksektir. Tanıda morfolojik bulguların yanında sinyal karakteristikleri de değerlendirilir. Karaciğer parankiminde demir, yağ gibi maddelerin birikimini ölçülebilir olarak yüksek doğrulukla gösterir. En önemli dezavantajı işlem ve inceleme süresinin uzunluğudur. Sağlıklı karaciğer T1 AG'de hipointens, T2AG'de hiperintens olarak izlenir(29).

Radyolojik olarak US'de ekojenitede artış (böbrek korteksi ile karşılaştırılır), BT'de dansitede kayıp (referans organ dalaktır) MR'da ise iç-dış faz görüntülemede sinyal kaybı görülerek tanı konur. MR hepatosteatozun tanısında doğruluk ve özgüllüğü en yüksek olan radyolojik yöntemdir(30). Ancak MAFLD tanısında ve hastalığın izleminde daha kolay ulaşılabilir ve ucuz olması nedeniyle ultrasonografi görüntüleme yöntemi olarak ilk seçenektir.

Ultrasonografide hepatosteatoz parankimdeki diffüz artışa bağlı olarak 3 evrede sınıflandırılır. (Tablo 2.2)

Tablo 2. Ultrasonografi'de karaciğer parankimi sınıflandırması(31)

grade 1	Hafif diffüz ekojenite artışı
grade 2	Orta derecede ekojenite artışı ve beraberinde portal ven duvarı ve diyaframın görülmesinde azalma
grade 3	İleri derecede ekojenitede artış ve beraberinde portal ven duvarı ve diyaframın arka kısmının görülememesi

2.1.7 Karaciğer Biyopsisi ve Histolojik Bulgular

NAFLD tanısı için rutinde biyopsi gerekmemektedir ancak diğer hepatosteatoz etiyolojilerinin araştırılması gereken durumlarda, eşlik eden karaciğer hastalığı varsa tanı konmasında, ileri evre bir karaciğer hastalığı olmayıp noninvaziv görüntüleme sonucunda fibrozis($F \geq 2$)/ara sonuç saptanırsa veya iki noninvaziv görüntüleme yöntemi arasında uyumsuzluk saptanması durumunda biyopsi endikasyonu mevcuttur.

NAFLD'ın ana esas morfolik bulgusu makrosteatozdur. Histomorfolojik bulgulardan makrosteatoz; yağlanmayı, balonlaşma dejenereasyonu; hepatosit hasarını, mononükleer hücre ve nötrofil içeren odaksal nekrozlar; lobüler inflamasyonu gösterir. Bu bulgulara fibrozis de eşlik edebilir. Mikrosteatoz, mallory-

denk cisimcikleri, apoptoz ve megamitokondri görüldüğünde ise artık hepatositte hasar gelişmiş olduğunu göstermektedir. Morfolojik olarak görüntüleme yapıldıktan sonra derecelendirme, evreleme ve skorlama yapılır. Derecelendirme amacıyla NAFLD Aktivite Skoru (NAS), derecelendirme ve evrelemenin birlikte olduğu 'steatoz,aktivite, fibrozis' SAF skoru kullanılan yöntemlerdir (32).

2.1.8 MAFLD Hastalarının Yönetimi

MAFLD hastalarına VKİ ≥25 olması, metabolik sendrom, DM faktörlerinden en az biri olması nedeniyle ilk tanı aldıklarında yaşam tarzı değişikliği, egzersiz ve diyet önerilmektedir. Günümüzde NAFLD tedavisi konusunda birçok araştırma yapılmaktadır ancak halihazırda resmi olarak onaylanmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Bu sebeple temel tedavi yaklaşımı kilo verme üzerine kuruludur. Özellikle VKİ 25'in üzerinde olan bireylerin kilo vermesiyle karaciğer fonksiyon testlerinde, karaciğer sitolojisinde ve serum insülin seviyelerinde iyileşme görülmektedir(33). Özellikle %10 ve üzeri kilo kaybında fibroziste gerileme izlenmektedir(34). Ancak haftalık kilo verme hedefi 0,5-1 kg arasında tutulmalıdır aksi halde hızlı kilo kaybı karaciğere ulaşan serbest yağ asidi miktarını arttıracağı ve bu durum lipid peroksidasyonuna yol açacağı için önerilmemektedir. Sonuç olarak kalorisi düşük diyet ve haftada 150 dk orta şiddetli düzenli egzersiz önerilmektedir.

Yukarıda da bahsedildiği gibi günümüzde NAFLD'ın tedavisi bulunamamıştır ancak araştırmalar devam etmektedir. Kesin tedavi olmamakla birlikte uluslararası kılavuzlarda E vitamini ve pioglitazon önerilmektedir.

Bir peroksizom proliferatör-aktive reseptör-γ (PPAR-γ) agonisti olan pioglitazonun insülin duyarlılaştırıcı etkisi bulunmaktadır. Ayrıca proliferatör-aktive reseptör-α (PPAR-α) agonist etkisi bulunması dolayısıyla da plazma serbest yağ asidi düzeyini önemli ölçüde düşürür. NAFLD ve NASH tedavisinde kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. PIVENS çalışmasını da içeren 5 randomize kontrollü çalışmanın olduğu bir meta analizde, pioglitazonun diyabeti olan/olmayan NAFLD hastalarında fibrozisi azaltmada faydalı etkileri olduğu kanıtlanmıştır(35).

E vitamini, benzer yapıda bulunan 8 vitaminin oluşturduğu bir vitamin kompleksidir. E vitamini reaktif oksijen türlerini inhibe ederek, hücresel zarlara ve proteinlere zarar vermelerini engeller ve böylece moleküler ve hücresel etkisini gösterir. Yapılan çalışmalarda obezitesi olan ve biyopsi ile tanısı doğrulanmış NASH hastalarında E vitamini kullanımı sonrası ALT ve AST düzeylerinde iyileşme görülmüştür(36). Ancak E vitamininin NAFLD üzerine yapılan çalışmalarında vitaminin formül ve dozlarının farklı şekilde kullanılmasından ve standart kriterlere uyulmamasından dolayı anlamlı sonuçlar alınamamaktadır ve tedavide uzun süreli kullanımı önerilmemektedir(37).

2.2 KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kalp ve damar hastalıkları; iskemik kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, romatizmal kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopatileri içerir. KVH'ın gelişiminde; tütün ürünleri tüketimi, sedanter yaşam, obeziteyle sonuçlanan sağlıksız beslenme gibi olumsuz davranış şekilleri yanında diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi hastalıkların varlığı da yer almaktadır(38).

2012 yılında tüm dünyada bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin %46,2'si (17,5 milyon) KVH sebebiyle meydana gelmiştir. Bu ölümlerin 7,4 milyonu miyokard infarktüsüne (iskemik kalp hastalığı) 6,7 milyonu serebrovasküler olaylara bağlıdır. Bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı 70 yaş altı ölümlerin %37'sinden KVH sorumludur. KVH'a bağlı ölümlerin 2030 yılında 22,2 milyon olacağı tahmin edilmektedir(39).

2.2.1 İskemik Kalp Hastalıkları

Koroner kalp hastalığı ve klinik belirtileri dünya çapında çok sayıda morbidite ve mortaliteden sorumludur. Koroner kalp hastalığı etyolojisinde en sık neden ateroskleroz olmakla birlikte vazospazm, travma, koroner arter anomalileri, radyasyon, koroner arterit gibi non-aterosklerotik sebepler de bulunmaktadır. Ateroskleroz, kolesterolden zengin apolipoprotein B içeren partiküllerin arteriyel intima içinde tutulması ve birikmesiyle başlar(40,41). İnflamasyon, vasküler endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, dislipidemiler, insülin direnci, çevresel maruziyetler ve patojenlerin tümü aterosklerozun başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunur. Ateroskleroz, lipitlerle beslenen kronik immünoinflamatuar, fibroproliferatif bir hastalık olarak tanımlanmıştır(42). Aterosklerotik koroner kalp hastalıkları asemptomatik iskemi (sessiz iskemi), stabil anjina pektoris, anstabil anjina pektoris, akut miyokard infarktüsü, ani ölüm ve ventriküler aritmilerdir.

Stabil anjina pektoris bir ya da birden çok koroner arterdeki ateromatöz plakların eforla oluşan vazokonstrüksiyon sonucu stenoza bağlı iskemi oluşturmasıdır. Anjina 5 dakikadan kısa sürer ve istirahat/ dil altı nitrat ile azalır. Kardiyak enzim yüksekliği görülmez, EKG %50'nin üzerinde normal saptanır.

Anstabil anjina pektoriste ara ara yırtılan aterosklerotik plağın koroner lümeni tıkaması ve sonrasında litik mekanizmalarla trombozun açılması sonucu koroner akımın normale gelmesiyle oluşur. Anjina 20 dakikadan uzun sürer ve istirahat/dilaltı nitrat ile azalmaz. Miyokard infarktüsüne ilerleme riski olması nedeniyle kardiyak enzim takibine alınmalıdır. EKG'de ST depresyonu, T negatifliği görülebilir ancak normal de izlenebilir.

Miyokard infarktüsü koroner ateroskleroz nedeniyle çapı daralmış olan koroner arterin, aterosklerotik plağın anstabil hale gelmesiyle tamamen kapanması ve nekroz gelişmesidir. Trombüsle tıkanan arterde ilk olarak perfüzyon bozulur ve iskemi gelişir. Eğer iskemi transmural olursa ST elevasyonu görülür ve ST yükselmesi olan miyokard infarktüsü olarak takip ve tedavi edilir, eğer subendokardiyal ise ST depresyonu görülür ve non-ST miyokard infarktüsü olarak takip ve tedavi edilir.

Ventriküler aritmiler, kalbin ventrikül kısmından köken alırlar. Klinik olarak değişkenlik göstermektedir. Ventriküler aritmiler klinik asemptomatik görülebildiği gibi, ani kardiyak ölümle de sonuçlanabilir. Başlıca semptom ve bulguları çarpıntı, hipotansiyon, senkop, şok, kardiyak arrest ve ani kardiyak ölümdür(43). Ventriküler aritmiler koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopatilerde daha fazla görülmekle birlikte yapısal kalp hastalığı olmayanlarda da izlenebilir(44). Ventriküler aritmiler içinde ventriküler taşikardi, torsades de pointes ve ventriküler fibrilasyon mortal seyreder.

Ani kardiyak ölüm; kardiyak semptomların başlamasını izleyen birkaç saat içinde kardiyak bir sebeple hastanın hayatını kaybettiği ani ve beklenmeyen ölüm olarak tanımlanabilir(45).

2.2.2 Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklar (SVH) dünya çapında en fazla fonksiyon kaybına sebep olan, yaşam kalitesini düşüren ve ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan hastalık grubudur. SVH, serebral arterin emboli veya tromboz tarafından tıkanması sonucu oksijenlenmenin kesilmesi ya da beyinde bölgesel veya yüzeysel hemoraji gelişmesiyle beynin nörolojik fonksiyonun bozulması sonucunda devam eden ani başlayan klinik durum olarak tanımlanmaktadır. Başka bir tanımı ise SVH beyinde tek veya birden fazla damarın patolojik hadiseler sonucu doğrudan tutulduğu, ani başlayan fokal veya global nörolojik semptomların görülmesidir.

SVH hemorajik ve iskemik olarak ikiye ayrılmaktadır. İskemik SVH, serebral arter tıkanıklığı veya daralması sonucu oluşmaktadır. Hemorajik SVH ise anevrizma rüptürü veya travma sonrasında gelişebildiği gibi spontan olarak da gelişebilmektedir. İskemik SVH daha sık görülmektedir ancak hemorajik SVH hastalarının prognozları daha kötüdür(46).

2.2.3 Hipertansiyon

Hekim tarafından yapılan standart ölçüm ile (10 dk istirahat sonrası) sistolik kan basıncı ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. 80 yaş ve üstünde sistolik kan basıncının 150 mmHg'ye kadar kabul edilebilir olduğu bildirilmektedir.

Hipertansiyon tanılı hastaların %95'i primer (esansiyel) hipertansiyon geri kalan %5'inde ise böbrek parankim hastalığı, renal arter stenozu, hiperaldosteronizm, feokromasitoma ve obstrüktif uyku apnesi gibi sekonder nedenler mevcuttur.

Hipertansiyon en sık görülen kronik hastalıklar içerisinde yer alır. Kalp hastalıkları, SVH, böbrek hastalığı, erken ölüm ve yeti yitimi gibi durumlarla ilişkilidir, bu sebeple sağlık ve ekonomi alanında önemli bir yük oluşturmaktadır. Hipertansiyona bağlı komplikasyonlar nedeniyle her yıl dünyada 9.4 milyon ölüm meydana gelmektedir. Hipertansiyon kardiyak hastalıklara bağlı ölümlerin %45'inden, serebrovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin %51'inden sorumludur.

Erişkinde hipertansiyon prevalansı %35-46 arasında izlenmektedir. Hipertansiyon prevalansının yüksekliğinin toplumlarda artan yaşlı nüfus, obezite ve diyette fazla tuz alımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla beraber hipertansiyon yaşam tarzı değişikliği, tuz kısıtlaması, diyet, sigara ve alkolün bırakılmasıyla önlenebilir, medikal olarak tedavi edilebilir(47).

2.2.4 Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter denildiğinde aortadan çıkan dallardan bahsedilmektedir. Bu bölgelerde meydana gelen patolojik durumlar da periferik arter hastalığı olarak adlandırılmaktadır(48). Periferik arter hastalığı sistemik ateroskleroz sonucu arterlerde meydana gelen değişik derecelerde daralma ve tıkanmalar sonucunda oluşur. Yüksek prevalansı, geniş bir yaş grubunu içermesi, yüksek morbiditesi, artan ölüm riski ve iskemik olaylar ile birlikteliği sebebiyle büyük bir problem oluşturmaktadır. Semptomlar arterial sistemdeki iskemi sonucunda ortaya çıkar. En sık ve en erken görülen semptom intermittant kladikasyodur (yürüme sırasında bacaklarda ağrı) ancak mortalite ile ilişkili değildir. İleri evrelerde ekstremitelerde renk değişikliği, uyuşukluk, ülserasyon ve gangren oluşabilir. Ülserasyon ve gangren oluşan vakaların ⅓'ünden fazlasında amputasyon ihtiyacı doğar. Periferik arter hastalığında ölüm oranı düşüktür çünkü ateroskleroz tüm arterial sistemi tuttuğu için kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite daha sık görülür(49).

2.2.5 Romatizmal Kalp Hastalıkları

Akut romatizmal ateş genetik yatkın bireylerde A grubu beta hemolitik streptokok faranjitinden sonra gelişen non-süpüratif inflamatuar bir hastalıktır(50). Aynı zamanda A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonu sonrasında M proteinine karşı geliştirilen antikorların ve T hücrelerinin, konakçı proteinlerle reaksiyona girerek kapak hasarına neden olduğu otoimmün bir hastalıktır(51-53).

Romatizmal ateşin (RA) en ciddi semptomlarından olan kardit, hastaların %30-45'inde ilk atak anında gelişmektedir ancak romatizmal kalp hastalığı tekrarlayan semptomatik akut RA epizodları sonucunda oluşan kümülatif kapak hasarından kaynaklanmaktadır(54,55). RA'nın sonucu olan bu inflamatuvar hasar kalp kapaklarında fonksiyon bozukluğuna (kapak yetersizliği ya da darlığa) yol açar. İşlevleri bozulmuş kapaklar ise, hemodinamik farklılıklara neden olur(56). Bu hemodinamik farklılıklar ön planda kalp ve akciğer olmak üzere bütün sistemlerde organik ve fonksiyonel değişikliklere neden olurlar. Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, kalp yetmezliği semptomatik hale gelip de hasta başvurana kadar tespit edilemeyebilir(57).

Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı giderek azalmaktadır ancak önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Romatizmal kalp hastalığı her sene 200.000–250.000'e kadar erken ölüme sebep olur. Geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde, Türkiye'de çocuklarda ve genç erişkinlerde kardiyovasküler ölümün başlıca nedeni olarak bilinmektedir(58).

2.2.6 Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği, yapısal ve/veya fonksiyonel bir kardiyak anormalliğin sebep olduğu, azalmış kalp debisi ve/veya intrakardiyak basınçların istirahat veya stres durumunda artması ile karakterize tipik semptom (dispne, yorgunluk) ve bulguların (sıvı retansiyonuna bağlı artmış juguler venöz basınç, akciğerde raller, periferik ödem) görülebildiği, klinik bir sendromdur.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kalp yetmezliği tanı ve sınıflamasında kullanılan en önemli yöntemdir. Düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF: %35-40) ve sol ventrikül boyutlarında genişleme gözlenmesi sistolik kalp yetmezliğidir. Normal ejeksiyon fraksiyonu (EF:%50) ve sol ventrikül boyutlarının normal olması diyastolik kalp yetmezliği olarak tanımlanır. Ejeksiyon fraksiyonunun %41-49 arasında olmasına ise Borderline (gri zon) kalp yetmezliği denir. Diyastolik kalp yetmezliği daha yaşlı popülasyonda, kadınlarda ve geçmişinde hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon olanlarda daha sık görülmektedir. Sistolik kalp yetmezliğinde ise

nonkardiyak sebeplerle hastaneye yatış daha sıktır. Kalp yetmezliğinde mortaliteyi gösterecek pek çok risk skoru mevcutken, hastaneye yatışı öngörecek yeterli veri yoktur(59).

2.2.7 Kardiyomiyopatiler

Kardiyomiyopatiler altta yatan türlü sebeplere bağlı olarak miyokartta yapısal ve işlevsel değişikliklere sebep olan heterojen bir hastalık grubudur. Yeni önerilen MOGE(S) sınıflama fenotip ve morfolojik görünümü (M), diğer organların tutulumunu (O), genetik temeli (G), etyolojiyi (E) ve ACC/AHA/NYHA işlevsel sınıflaması kullanılarak hastaların fonksiyonel durumunu (S) içine alan geniş bir tanıma sahiptir. Bu sınıflama metodu kullanılarak kardiyomiyopatilerin etyolojilerini, kompleks genetik temellerini tanımlayıp ortak kayıtlar oluşturulmaktadır.

Dilate kardiyomiyopati, kalp yetmezliğinin ve kalp nakil endikasyonlarının en sık sebeplerinden biridir, dilate ventriküllerin fonksiyonlarını kaybetmesi sonucu gelişir. Hipertrofik kardiyomiyopati genetik olarak çoklu bir mutasyon skalası ile ilişkilidir ve kardiyomiyopatiler arasında en sık görülendir. Restriktif kardiyomiyopati, diyastolik fonksiyon bozukluğu ve diyastol sonu artmış ventrikül basıncına yol açan ventrikül duvarında sertlik görülen bir kardiyomiyopati çeşididir, nadir görülür. Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati/displazisi miyokard dokusu olması gereken yerde fibröz bağ dokunun bulunması sonucu gelişen patolojik durumun aritmi, azalmış sistolik fonksiyon ve ani kardiyak ölüme sebebiyet vermesidir. Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati/displazisi özellikle gençlerde ve sporcularda daha sık görülür(60).

2.2.8 KVH'larda Risk Faktörleri ve Değerlendirilmesi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından açıklanan rapora göre; dünyada en sık erişkin ölüm sebebi KVH'dır(61). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ülkemizde 2016 yılında ölüm sebepleri içinde KVH'lar nedeniyle gerçekleşen ölümler tüm ölümlerin %39,8'ini oluşturarak ilk sırada yer almıştır(62).

Kardiyovasküler hastalıkların modifiye edilebilir risk faktörleri bulunmaktadır ve bireyin eklenen her risk faktörü gelecekteki KVH riskini artırmaktadır. KVH modifiye edilebilir risk faktörleri; hiperlipidemi, hipertansiyon, DM, sağlıksız beslenme, obezite, sigara, alkol, fiziksel inaktivitedir. Modifiye edilemeyen risk faktörleri ise yaş, erkek cinsiyet, ailede KVH öyküsüdür(63).

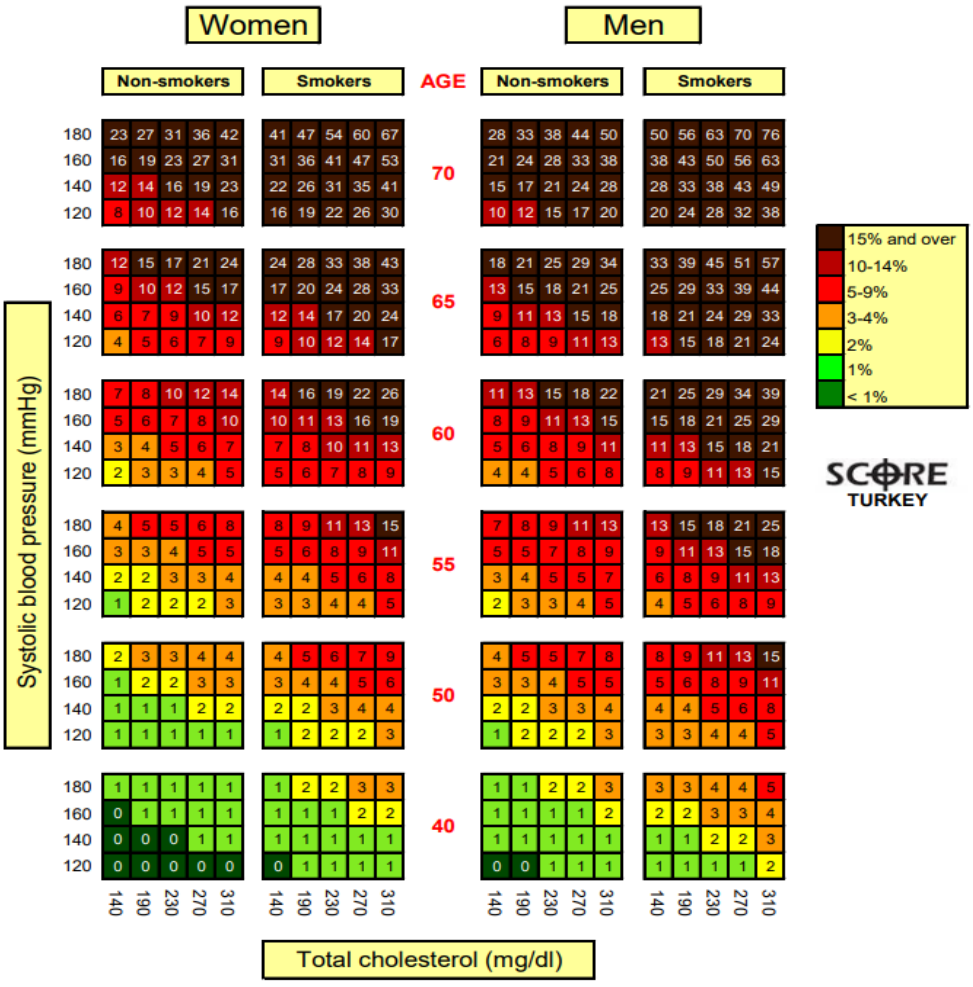
KVH'lar kişide morbidite ve mortaliteyi artırmasının yanı sıra aynı zamanda sağlık sistemi üzerinde ağır bir yük oluşturmakta ve sosyo-ekonomik gelişmeleri olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle, KVH'lar üzerinde primer ve sekonder korunmaya ağırlık verilmelidir. Primer korunmada esas nokta modifiye edilebilir risk faktörleri üzerinde yoğunlaşmak ve hastalara bu konuda bilgilendirme ve destek sağlanmasıdır. Sekonder korumadan esas ise etyolojide yatan aterosklerotik sürecin ilerlemesini yavaşlatmak ve bunun sonucunda gelişen iskemik olayların tekrarlamasını ve KVH'lara bağlı ölümleri azaltmak olmalıdır(64).

Kardiyovasküler risk değerlendirme modelleri; evrensel olarak belirlenen risk faktörleri esas alınarak oluşturulan hesaplama yöntemleriyle, kişinin gelecek 10 yıl içerisindeki KVH riskini hesaplar(64). Hesaplama yöntemlerinden bazıları SCORE, Framingam ve QRISK'tir.

1. SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation): SCORE Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından geliştirilen bir risk değerlendirme sistemidir. Bu sistem kişilerin on yıl içerisinde koroner kalp hastalığı ve inme sonucunda gelişebilecek ölüm riskini yüzde cinsinden tahmin eder ve düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk düzeyi olarak kategorilere ayırır. Risk tahmininde bireyler 40-70 yaş ve >70 yaş olarak iki gruba ayrılarak hesaplama yapılır. Hastaların cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, sistolik kan basıncı, total kolesterol ve HDL değeri bilgileri kullanılmaktadır. Sadece primer korunma için geliştirilmiştir. SCORE risk değerlendirmesi düşük, orta, yüksek ve çok yüksek riskli ülkelere göre ayrı ayrı oluşturulmuştur. Bu sayede popülasyonlara özgü daha doğru risk tahmininde bulunulmaktadır(65). Türkiye yüksek riskli ülkeler grubunda yer almaktadır.

SCORE hesaplama metodunun çevrimiçi olarak erişilebilen web sitesi ve uygulaması da mevcuttur.

Şekil 3 SCORE Türkiye tablosu



kaynak:https://file.tkd.org.tr/kilavuzlar/SCORETurkiye-160125.PDF?menu=52

2. Framingham: ABD'nin Massachusetts eyaletinin Framingham kasabasında 1948 yılından itibaren NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) ve Boston Üniversitesi ortak bir çalışma (Framingham kalp çalışması) başlatmıştır. Bu kasabada yaşayan 30 ila 62 yaş arasındaki erkek ve kadın toplam 5209 erişkini ileriye dönük izlem çalışmasına alındı. Bu çalışmanın amacı belirli bir bölgede yaşayan belirlenmiş kişileri düzenli ve kuşaklar boyunca tıbbi takibe alarak, kardiyovasküler hastalıklarının sebeplerini anlamaktı. O zamandan beri devam etmekte olan 'Framingham Kalp Çalışması' 1971,1994, 2002 ve son olarak da 2003'te Kohort yayınladı ve üçüncü nesil üzerinden çalışma halen devam etmektedir. Bu çalışma sayesinde kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde yaşın, cinsiyetin, sigara kullanımının, kan basıncı değerlerinin, kolesterol düzeyinin, obezitenin, fiziksel inaktivitenin ve psikososyal faktörlerin önemi anlaşılmıştır. Ayrıca bu çalışmayla trigliserid düzeyi ve HDL kolesterolün önemi de görülmüştür. Amerikan Kalp Birliği(AHA), bu çalışma verilerine dayanarak bir risk değerlendirme sistemi geliştirmiştir. Bu değerlendirme sisteminde yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, total kolesterol, hdl, sigara kullanımı ve tansiyon yüksekliği için medikal tedavi alıp almadığı parametreleri kullanılarak kişinin 10 yıl içinde miyokart enfarktüsü riski yüzde olarak (ölümcül olan veya olmayan) hesaplanır(66-69). <%10 düşük riski, %10-20 orta riski, >%20 yüksek riski gösterir.

3. QRISK2: 2009'dan beri Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Servisi (National Health Service - **NHS**)'nde kullanılan, KVH geliştirme riski yüksek olan ve yüksek riskli olup primer ve/veya sekonder koruma gereken kişileri belirlemek için tasarlanmış bir risk skor sistemidir. Bu skorlama ile kişilerin 10 yıllık KVH geliştirme riski yüzde olarak hesaplanır. QRISK'in temelini oluşturan araştırmalar temmuz 2007'de British Medical Journal'da ve ocak 2008'de Heart dergilerinde yayınlandı. QRISK2'yi destekleyen araştırma ise haziran 2008'de British Medical Journal'da yayınlandı. Bu yayınlanan araştırmalar 10 milyondan fazla hastanın elektronik sağlık kayıtları kullanılarak yapılmıştır. QRISK2 skorlamasında; 25-84 yaş aralığındaki bireylerin riski hesaplanmaktadır. Bu değerlendirme sisteminde; yaş,

cinsiyet, etnik köken, sigara içme durumu, DM, 1.derece akrabada 60 yaş öncesi KVH varlığı, evre 4-5 kronik böbrek hastalığı varlığı, atriyal fibrozis, tansiyon tedavisi alıp almadığı, romatoid artrit, kolesterol/hdl oranı, sistolik kan basıncı ve vücut kitle indeksi bilgileri değerlendirilerek risk hesaplaması yapılır(70).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran MAFLD tanısı olan ve/veya yeni tanı alan hastaların, hastanenin kullandığı hasta takip sistemi üzerinden alınan verilerle ve hastaların boy, kilo, bel çevresi, kan basıncı değerlerinin ölçülmesiyle kesitsel olarak yapılmıştır. G*Power 3.1.9.7 programı ile alfa tipi hata payı 0.05, testin gücü 0.801, etki büyüklüğü 0.3 olmak üzere gerekli örneklem hacmi hesaplanmış olup, çalışmaya 143 hasta dahil edilmesi planlanmıştır ancak çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 151 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan her hasta bilgilendirilmiş, hastaların onamları alınmış ve kendi istekleri ile çalışmaya katılmaları sağlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 27.07.2022 tarihli 115 karar numaralı onayı alınarak çalışma gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamıza İç Hastalıkları polikliniğimize başvuran 18 yaş üzeri ve poliklinik takibinde MAFLD tanısı olan ve/veya MAFLD tanılı, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri de dahil olmak üzere çalışmamızda analizini yapacağımız değerlendirme verilerine sahip olan hastalar dahil edilmiştir. 18 yaş altında, malignitesi olan, organ nakli yapılmış olan, terminal organ yetersizliği olan, bilgi işletim sisteminde bilgileri eksik olan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Hastaların cinsiyet, yaş, VKİ, kan basıncı değerleri, komorbid hastalıkları (hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı, SVH, periferik arter hastalığı), sigara kullanımı ve laboratuvar değerleri açlık kan şekeri, insülin, HbA1c, trigliserit, kolesterol, LDL, HDL analiz edildi. MAFLD hastalarının SCORE2, QRİSK2, Framingham kriterlerine bakılarak kardiyovasküler risk prevalans ve insidansları hesaplandı. (SCORE2: yaş, cinsiyet, total kolesterol, hdl, sistolik kan basıncı, mevcut sigara içimi. Framingham: yaş, cinsiyet, total kolesterol ,hdl, sistolik kan basıncı, tansiyon tedavisi, mevcut sigara içimi. QRISK: yaş, cinsiyet, sigara içimi, DM ,evre 4-5 kronik böbrek hastalığı, atriyal fibrilasyon, total kolesterol/hdl,

sistolik kan basıncı, tansiyon tedavisi, birinci derece akrabada 60 yaşın altında KVH aile öyküsü, vücut kitle indeksi.)

MAFLD tanılı hastaların kardiyovasküler hastalık prevalansı ve risk insidansı SCORE2, QRISK2 ve Framingham uluslararası hesaplama yöntemleriyle hesaplanarak belirlenmiş ve istatistiksel olarak incelenmiştir.

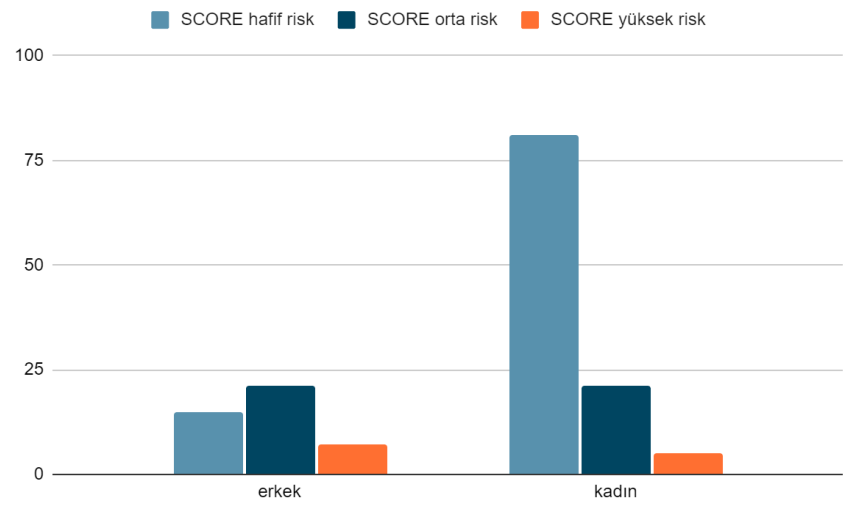
3.2 İSTATİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizlerin hesaplanmasında SPSS 26.0 for Windows programı kullanıldı. Çalışmamız tek grup üzerinden değerlendirildi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum; maksimum), kategorik değişkenler için kişi sayısı ve yüzde kullanıldı. Değerlerin dağılımının normal olup olmadığına Kolmogorov-Smirnov Z testi ile bakıldı. Normal dağılım olan sayısal verilerde ikili karşılaştırmalarda student t test kullanıldı. Eğer dağılım normal değilse ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U kullanıldı. Kategorik değişkenleri değerlendirilirken ki kare test kullanıldı. $p<0.05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

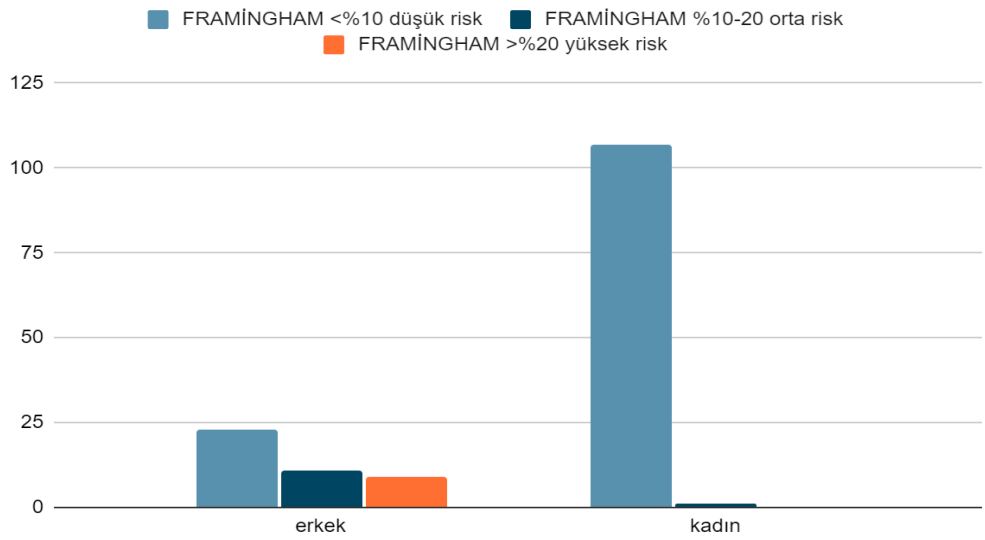
Çalışmamıza 108'i kadın, 43'ü erkek toplam 151 MAFLD tanılı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 53 (min 21, max 79), erkek cinsiyette yaş ortalaması 52 (min 30, max 79), kadın cinsiyette yaş ortalaması 54 (min 21, max 79) idi. Hastalarımızın; 40'ı diyabet tanısı olmayan, 29'u prediyabet ve 82'i tip 2 DM , 71 hipertansiyonu olan, 63 hiperlipidemisi olan ve 31 KVH tanılı hastamız mevcuttu. Hastaların kardiyovasküler riskleri SCORE2, QRISK2 ve Framingham skor sistemlerine göre hesaplandı. QRISK2 hesaplamasına göre hastaların %70,2'si düşük riskli, %29,8'İ yüksek riskli olarak bulundu, Framingham kategorisinde düşük riskli hasta %86,1 kişi, orta riskli hasta %7,9 ve yüksek riskli hasta %6 ve SCORE2 risk hesaplamasında düşük riskte %64,2, orta riskte %27,8 ve yüksek riskte %7,9 hasta oranı hesaplandı

Grafik 1. SCORE2 kategorisinde cinsiyet



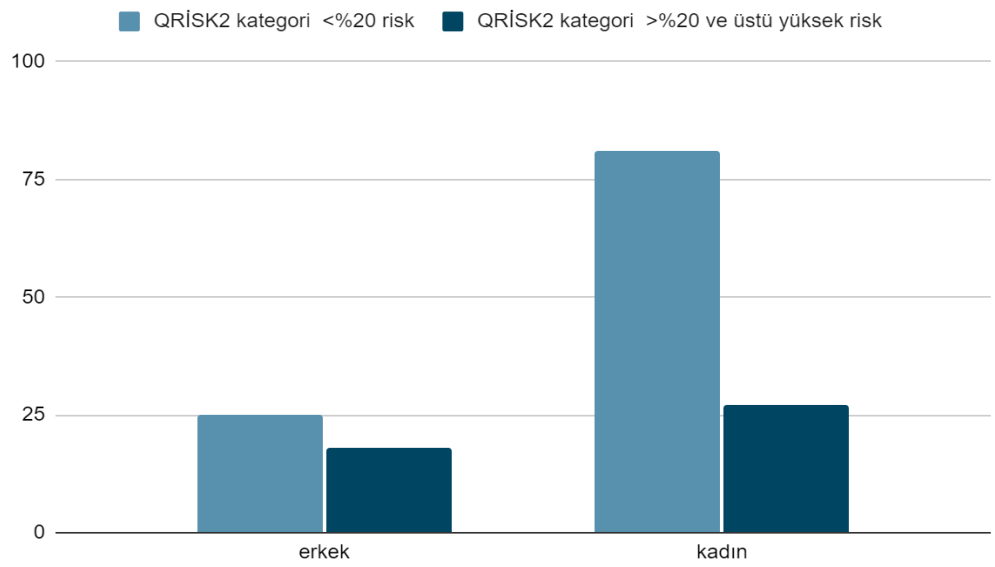
SCORE2 hesaplama sisteminde erkeklerin daha yüksek riske sahip olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Grafik 4.1.1)

Grafik 2. Framingham kategorisinde cinsiyet



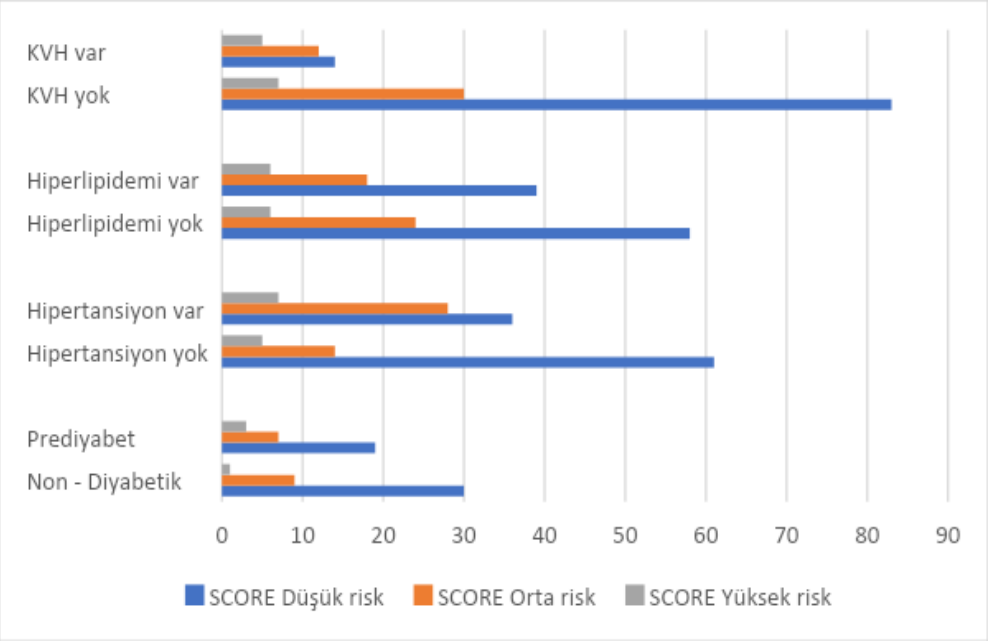
Framingham hesaplama sisteminde erkeklerin daha yüksek riske sahip olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Grafik 4.1.2)

Grafik 3. QRISK2 kategorisinde cinsiyet



QRISK2 hesaplama sisteminde erkeklerin daha yüksek riske sahip olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Grafik 4.1.3)

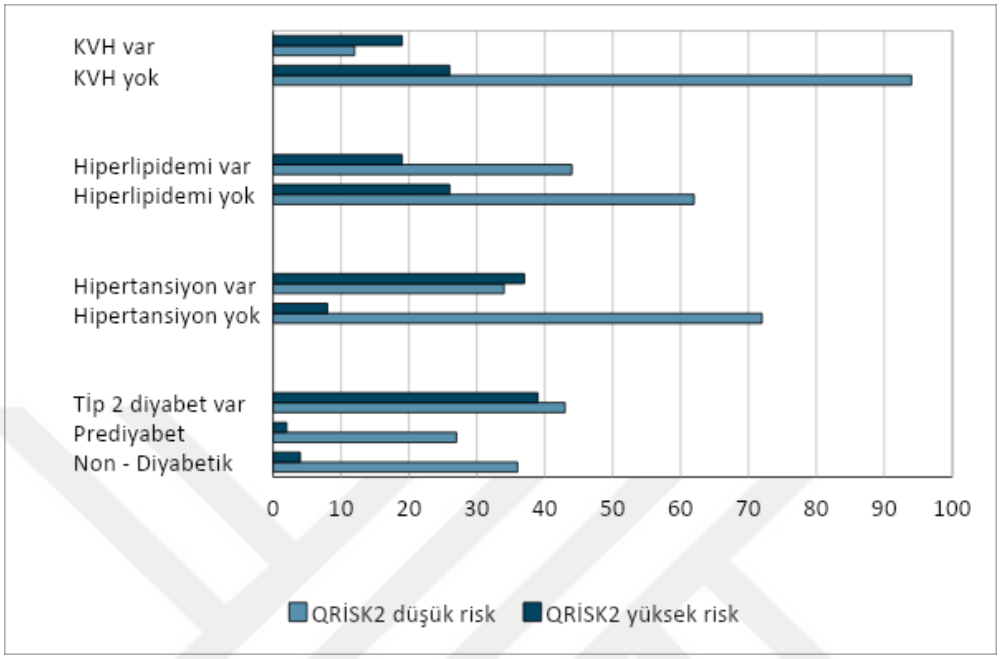
Grafik 4. SCORE2 kategorisinde Prediyabet, Hipertansiyon, KVH ve Hiperlipidemi hastalarında kardiyovasküler mortalite risk hesaplaması



SCORE2 kategorisine göre yapılan hesaplamalarda araştırmaya katılan 151 hastadan 40'ının diyabet tanısı yoktu, 29 hasta prediyabet ve 82 hasta tip 2 diyabet tanılıydı. SCORE2 kategorisinde 97 düşük riskli olarak hesaplanan hastanın %30,9'u diyabet olmayan, %19,6'sı prediyabetli hastalardan oluşmaktadır. 42 orta riskli olan hastanın %21,4'ü diyabet olmayan, %16,7'si prediyabetik hastalardan oluşmaktadır. 12 yüksek riskli hastanın %8,3'ü diyabet olmayan, %25'i prediyabetik hastalardan oluşmaktadır. İstatistik hesaplamada $p>0,05$ olarak sonuçlandı ve diyabet olmayan/prediyabet tanısı ile kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı. SCORE2 kardiyovasküler mortalite hesaplama sisteminde diyabet hastaları doğrudan yüksek riskli kabul edildikleri için diyabetik hastalar SCORE2 açısından değerlendirmeye alınmamıştır. Araştırmamıza katılan 151 hastadan 71 hasta hipertansiyon tanılı, 80 hastanın ise hipertansiyon tanısı yoktu. SCORE2 kategorisinde 97 düşük riskli olan hastanın %62,9'unun hipertansiyon tanısı yoktu, %37,1'i hipertansiyon tanılıydı. 42 orta riskli hastanın %33,3'ü hipertansiyon tanısı yoktu, %66,7'sinin hipertansiyon tanısı vardı. 12 yüksek riskli hastanın %41,7'sinin hipertansiyon tanısı yoktu, %58,3'ünün

hipertansiyon tanısı mevcuttu. $p<0,05$ olup SCORE2 risk hesaplama sisteminde hipertansiyon tanısı ile kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından anlamlı bir ilişki bulundu. Araştırmamıza katılan hastaların 120'sinin KVH tanısı yoktu, 31 hasta KVH tanısı sebebiyle takipliydi. SCORE2 kategorisinde düşük riskli olan 97 hastanın %85,6'sının KVH tanısı yoktu, %14,4'ünün KVH tanısı vardı. 42 orta riskli hastanın %71,4'ü KVH tanılı değildi, %28,6'sının KVH tanısı vardı. 12 yüksek riskli hastanın %58,3'ünün KVH tanısı yoktu, %41,7'si KVH ile takipliydi. Hesaplama sonucunda $p<0,05$, KVH tanısı ile kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından anlamlı ilişki bulundu. Araştırmaya katılan 151 hastanın 88'i hiperlipidemisi olmayan 63'ü ise hiperlipidemik hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastaların 97'si düşük riskli bulunmuş olup, düşük risklilerin %59,8'i hiperlipidemik olamayan, %40,2'si ise hiperlipidemik hastalardan oluşmaktaydı. Orta riskli 42 hastanın %57,1'i hiperlipidemisi olmayan, %42,9'u ise hiperlipidemi ile takipli hastalardan oluşmaktaydı. Son olarak 12 yüksek riskli hastanın %50'si hiperlipidemisi olmayan diğer %50'si ise hiperlipidemisi olanlardan oluşmaktaydı. Hiperlipidemi tanısı ile kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından anlamlı ilişki bulunmadı.
(Grafik 4.2)

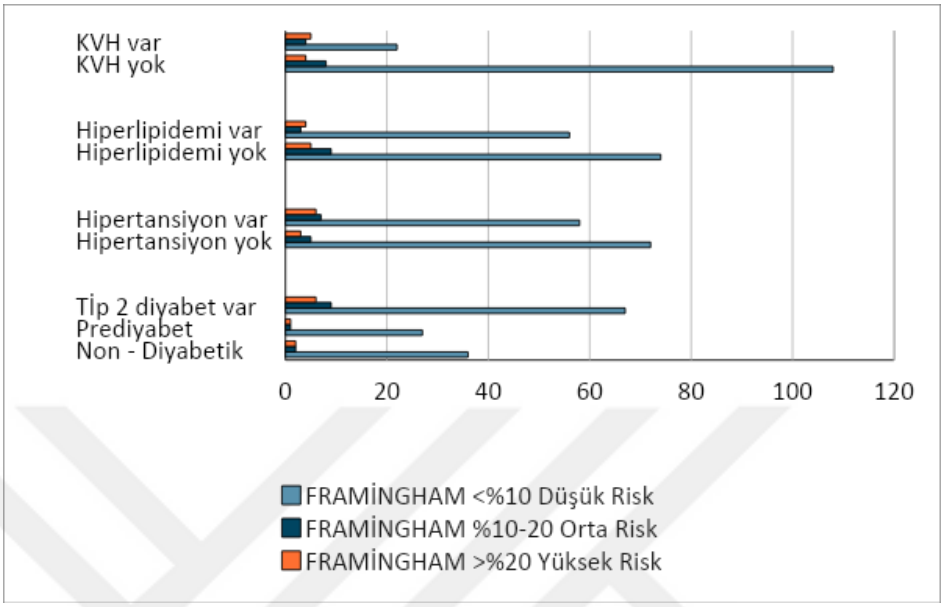
Grafik 5. QRISK2 kategorisinde Tip 2 DM, Prediyabet, Hipertansiyon, KVH ve Hiperlipidemi hastalarında kardiyovasküler mortalite risk hesaplaması



QRISK2 kategorisine göre yapılan hesaplamalarda araştırmaya katılan 151 hastadan 40'ının diyabet tanısı yoktu, 29 hasta prediyabet ve 82 hasta tip 2 diyabet tanılıydı. QRISK2 kategorisinde 106 <%20 riskli olarak hesaplanan hastanın %34'ü diyabet olmayan, %25,5'i prediyabetik, %40,6'sı Tip 2 DM tanılı hastalardan oluşmaktadır. 45 >%20 ve üstü yüksek riskli hastanın %8,9'u diyabet olmayan, %4,4'ü prediyabetik, %86,7'si Tip 2 DM tanılı hastalardan oluşmaktadır. İstatistik hesaplamada p<0,001 olarak sonuçlandı ve diyabet olmayan/prediyabet/ Tip 2 DM tanısı ile kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından anlamlı bir ilişki bulundu. Araştırmamıza katılan 151 hastadan 71 hasta hipertansiyon tanılı, 80 hastanın ise hipertansiyon tanısı yoktu. QRISK2 kategorisinde 106 <%20 riskli olarak hesaplanan hastanın %67,9'unun hipertansiyon tanısı yoktu, %32,1'i hipertansiyon tanılıydı. 45 >%20 ve üstü yüksek riskli hastanın %17,8'inin hipertansiyon tanısı yoktu, %82,2'sinin hipertansiyon tanısı vardı. P<0,001 olup QRISK2 risk hesaplama sisteminde hipertansiyon tanısı ile kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından anlamlı bir ilişki bulundu. Araştırmamıza katılan hastaların 120'sinin KVH tanısı yoktu, 31 hasta KVH nedenli takipliydi. QRISK2 kategorisinde <%20 riskli olarak

hesaplanan 106 hastanın %88,7'sinin KVH tanısı yoktu, %11,3'ünün KVH tanısı vardı. 45 >%20 ve üstü yüksek riskli hastanın %57,8'inin KVH tanısı yoktu, %42,2'si KVH ile takipliydi. Hesaplama sonucunda p<0,001, KVH tanısı ile kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından anlamlı ilişki bulundu. Araştırmaya katılan 151 hastanın 88'i hiperlipidemisi olmayan 63'ü ise hiperlipidemik hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastaların 106'sı <%20 riskli bulunmuş olup, düşük risklilerin %58,5'i hiperlipidemik olamayan, %41,5'i ise hiperlipidemik hastalardan oluşmaktaydı. Son olarak 45 >%20 ve üstü yüksek riskli hastanın %57,8'i hiperlipidemisi olmayan, %42,2'si ise hiperlipidemisi olanlardan oluşmaktaydı. Hesaplanan p değeri 0,05'in üstünde olup hiperlipidemi tanısı ile kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından anlamlı ilişki bulunmadı. (Grafik 4.3)

Grafik 6. Framingham kategorisinde Tip 2 DM, Prediyabet, Hipertansiyon, KVH ve Hiperlipidemi hastalarında kardiyovasküler mortalite risk hesaplaması



Framingham kategorisine göre yapılan hesaplamalarda araştırmaya katılan 151 hastadan 40'ının diyabet tanısı yoktu, 29 hasta prediyabet ve 82 hasta tip 2 diyabet tanılıydı.Framingham kategorisinde 130 düşük riskli olarak hesaplanan hastanın %27,7'si diyabet olmayan, %20,8'i prediyabetik, %51,5'i Tip 2 DM tanılı hastalardan oluşmaktadır. 12 orta riskli olan hastanın %%16,7'si diyabet olmayan, %8,3'ü prediyabetik, %75'i Tip 2 DM tanılı hastalardan oluşmaktadır. 9 yüksek riskli hastanın %22,2'si diyabet olmayan, %11,1'i prediyabetik, %75'i Tip 2 DM tanılı hastalardan oluşmaktadır. İstatistik hesaplamada p>0,05 olarak sonuçlandı ve diyabet olmayan/prediyabetik/Tip 2 DM tanıları ile kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı. Araştırmamıza katılan 151 hastadan 71 hasta hipertansiyon tanılı, 80 hastanın ise hipertansiyon tanısı yoktu. Framingham kategorisinde 130 düşük riskli olan hastanın %55,4'ünün hipertansiyon tanısı yoktu, %44,6'sı hipertansiyon tanılıydı. 12 orta riskli hastanın %41,7'sinin hipertansiyon tanısı yoktu, %58,3'ünün hipertansiyon tanısı vardı. 9 yüksek riskli hastanın %33,3'ünün hipertansiyon tanısı yoktu, %66,7'sinin hipertansiyon tanısı mevcuttu. P>0,05 olup Framingham risk hesaplama sisteminde hipertansiyon tanısı ile kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Araştırmamıza katılan hastaların 120'sinin KVH tanısı yoktu, 31 hasta KVH nedenli takipliydi. Framingham kategorisinde düşük riskli olan 130 hastanın %83,1'inin KVH tanısı yoktu, %16,9'unun KVH tanısı vardı. 12 orta riskli hastanın %66,7'si KVH tanılı değildi, %33,3'ünün KVH tanısı vardı. 9 yüksek riskli hastanın %44,4'ünün KVH tanısı yoktu, %55,6'sı'si KVH ile takipliydi. Hesaplama sonucunda p<0,05, KVH tanısı ile kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından anlamlı ilişki bulundu. Araştırmaya katılan 151 hastanın 88'i hiperlipidemisi olmayan 63'ü ise hiperlipidemik hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastaların 130'u düşük riskli bulunmuş olup, düşük risklilerin %56,9'u hiperlipidemik olmayan, %43,1'i ise hiperlipidemik hastalardan oluşmaktaydı. Orta riskli 12 hastanın %75'i hiperlipidemisi olmayan, %25'i ise hiperlipidemi ile takipli hastalardan oluşmaktaydı. Son olarak 9 yüksek riskli hastanın %55,6'sı hiperlipidemisi olmayan, %44,4'ü ise hiperlipidemisi olanlardan oluşmaktaydı. Hesaplanan p değeri 0,05'in üstünde olup hiperlipidemi tanısı ile kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından anlamlı ilişki bulunmadı. (Grafik 4.4)

Tablo 4. SCORE2 kategorisinde yaş, bel çevresi, VKİ, sistolik tansiyon ve diyastolik tansiyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

SCORE2	Hafif Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	P
Yaş	50,7±9,2	58,2±11,3	62,75±9,0	<0,001*
Bel çevresi	102,3±12,1	106,1±11,9	103,7±11,7	0,213
VKİ	32,4±5,5	33,0±5,6	30,4±4,6	0,368
sistolik TA	125,5±15,2	133,5±16,2	150,7±16,9	<0,001**
diyastolik TA	80,43±11,8	80,21±12,2	80,8±12,7	0,265

- *SCORE2 düzeyinde yaşın istatistiksel anlamlı bulunması yapılan posthoc analizine göre yüksek risk ile hafif risk arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.
- **SCORE2 düzeyinde sistolik tansiyonun istatistiksel anlamlı bulunmasında tüm alt grupların birbiriyle karşılaştırılması anlamlıdır.

Tablo 5. SCORE2 kategorisinde glukoz, üre, kreatinin ve ürik asit arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

SCORE2	Hafif Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	p
Glukoz	136,9±74,2	153,7±84,6	116±24,5	0,265
Üre	28,2±13,0	34,9±21,6	29,8±5,5	0,074
Kreatinin	1,23±5,1	1,0±0,8	0,8±0,1	0,913
Ürik asit	4,8±1,4	5,3±1,4	1,1±4,1	0,087

Tablo 6. SCORE2 kategorisinde ALT, AST, ALP VE GGT, albumin, ferritin arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

SCORE2	Hafif Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	p
ALT	31,7±31,4	28,7±26,3	30,5±31,4	0,864
AST	24,0±12,3	23,5±17,9	19,0±6,3	0,624
ALP	98,4±71,2	96,0±48,4	103,9±45,6	0,935
GGT	52,6±89,6	43,2±47,8	132,4±298,5	0,054
Albumin	44,1±4,2	43,2±5,3	44,7±3,0	0,440
Ferritin	84,7±101,0	123,5±156,3	105,3±62,5	0,203

Tablo 7. SCORE2 kategorisinde trombosit, WBC, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit, monosit arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

SCORE2	Hafif Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	p
Trombosit	275,7±75,4	260,6±74,8	236,4±37,5	0,158
WBC	8119.0±6388,9	7944,3±2054,2	7538,3±1954,4	0,931
Hemoglobin	12,9±1,6	13,2±2,4	14,1±1,4	0,107
Hematokrit	38,8±4,2	39,5±6,4	41,6±3,6	0,166
Nötrofil	4442,3±1667,3	4833,8±1412,5	4365,0±1278,6	0,374
Lenfosit	2366,3±794,2	2395,9±979,2	2525,0±873,5	0,830
Monosit	463,0±157,7	485,9±134,4	446,7±171,4	0,633

Tablo 8. SCORE2 kategorisinde total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol/HDL, insülin, Hba1c ve NAFLD skor arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

SCORE2	Hafif Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	p
T.kolesterol	193,6±44,8	192,8±34,2	187,2±35,6	0,882
LDL	112,2±34,5	110,9±32,5	99,9±33,1	0,498
HDL	48,2±14,0	43,3±12,6	38,0±13,2	0,016*
Trigliserit	174,2±117,8	187,5±95,0	261,6±190,1	0,059
Tkol/HDL	4,2±1,3	4,8±1,6	5,4±1,8	0,011*
İnsülin	20,5±19,3	22,3±16,2	22,8±11,7	0,913
Hba1c	6,6±1,6	7,0±1,7	6,7±1,0	0,433
NAFLD skor	-1,5±1,5	-0,8±1,3	-0,6±0,9	0,004**

- *SCORE2 düzeyinde HDL kolesterolün ve total kolesterol/HDL kolesterol oranının istatistiksel anlamlı bulunması yüksek risk ile hafif risk arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.

- **SCORE2 düzeyinde NAFLD skorun istatistiksel anlamlı bulunması orta risk ile hafif risk arasındaki farktan kaynaklanmaktadır

Tablo 9. QRISK2 kategorisinde yaş, bel çevresi, VKİ, sistolik tansiyon ve diyastolik tansiyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

QRİSK2	<%20 düşük risk	%20 ve üstü yüksek risk	p
Yaş	49,8±8,9	62,8±8,8	<0,001*
Bel çevresi	102,4±12,9	105,6±10,0	0,138
VKİ	32,5±5,5	32,0±5,5	0,677
sistolik TA	126,7±15,5	136,3±19,3	0,004*
diyastolik TA	81,2±11,5	136,3±19,3	0,513

- *QRISK2 hesaplama yöntemi ile yaş ve sistolik tansiyon arasındaki ilişki anlamlı çıktı.

Tablo 10. QRISK2 kategorisinde glukoz, üre, kreatinin ve ürik asit arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

QRISK2	<%20 düşük risk	%20 ve üstü yüksek risk	p
Glukoz	131,5±69,2	158,1±84,6	0,045*
Üre	27,1±12,1	37,4±20,4	0,002*
Kreatinin	0,7±0,2	2,1±7,5	0,223
Ürik asit	4,9±1,3	5,2±1,6	0,275

- *QRISK2 hesaplama yöntemi ile glukoz ve üre arasındaki ilişki anlamlı çıktı.

Tablo 11. QRISK2 kategorisinde ALT, AST, ALP VE GGT, albumin, ferritin arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

QRISK2	<%20 düşük risk	%20 ve üstü yüksek risk	p
ALT	31,7±30,4	28,3±28,5	0,521
AST	24,1±16,5	22,0±17,5	0,484
ALP	97,9±68,3	98,0±50,8	0,997
GGT	48,7±83,4	72,3±158,4	0,236
Albumin	44,6±3,9	42,3±5,2	0,011*
Ferritin	96,5±123,7	97,1±103,4	0,976

- *QRISK2 hesaplama yönteminde albuminin düşük çıkması nedeniyle anlamlı ilişki çıktı.

Tablo 12. QRISK2 kategorisinde trombosit, WBC, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit, monosit arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

QRISK2	<%20 düşük risk	%20 ve üstü yüksek risk	p
Trombosit	277,5±76,0	249,8±66,1	0,035*
WBC	8032,2±6084,9	8037,1±2191,1	0,996
Hemoglobin	13,2±1,7	12,8±2,3	0,249
Hematokrit	39,6±4,1	38,5±6,4	0,316
Nötrofil	4442,9±1605,7	4812,0±1468,7	0,187
Lenfosit	2357,0±698,4	2477,6±1137,5	0,512
Monosit	459,2±156,6	490,0±138,7	0,256
Nötrofil/Lenfosit	2,1±1,1	2,5±2,1	0,166

- *QRISK2 hesaplama yöntemi ile trombositin düşük çıkması nedeniyle anlamlı ilişki çıktı.

Tablo 13. QRISK2 kategorisinde total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol/HDL, insülin, Hba1c, SCORE2, Framingham ve NAFLD skor arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

QRISK2	<%20 düşük risk	%20 ve üstü yüksek risk	p
Total kolesterol	194,4±41,0	189,6±41,5	0,507
LDL	113,0±32,2	106,2±36,9	0,251
HDL	47,1±13,1	43,8±15,4	0,189
Trigliserid	175,7±109,8	204,3±142,1	0,183
Tkol/HDL	4,3±1,2	4,8±1,8	0,146
İnsülin	20,9±19,1	21,5±12,4	0,912
Hba1c	6,5±1,8	7,1±1,2	0,028*
SCORE2	3,0±2,3	8,3±4,8	<0,001*
Framingham	2,6±3,3	11,2±8,0	<0,001*
NAFLD skor	-1,7±1,4	-0,3±1,0	<0,001*

- *QRISK2 hesaplama yöntemi ile Hba1c, SCORE2, Framingham ve NAFLD skor arasındaki ilişki anlamlı çıktı.

Tablo 14. Framingham kategorisinde yaş, bel çevresi, VKİ, sistolik tansiyon ve diyastolik tansiyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Framingham	<%10 Düşük risk	%10-20 Orta risk	>%20 Yüksek risk	P
Yaş	52,7±10,5	56,7±9,0	63,6±9,8	0,007*
Bel çevresi	103,0±12,7	103,4±7,9	107,8±7,8	0,529
VKİ	32,7±5,6	30,1±5,2	29,4±2,8	0,074
sistolik TA	128,4±16,9	133,6±15,2	141,0±20,4	0,072
diyastolik TA	80,8±11,8	84,3±11,7	75,7±13,9	0,262

- *Framingham düzeyinde yaşın istatistiksel anlamlı bulunması yüksek risk ile düşük risk arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.

Tablo 15. Framingham kategorisinde glukoz, üre, kreatinin ve ürik asit arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Framingham	<%10 Düşük risk	%10-20 Orta risk	>%20 Yüksek risk	P
Glikoz	135,7±71,3	170,6±73,8	152,9±117,0	0,261
Üre	28,6±12,4	36,2±19,2	44,5±36,0	0,004 *
Kreatinin	1,1±4,4	1,0±0,4	1,4±1,6	0,965
Ürik asit	4,9±1,4	5,2±1,3	6,2±1,5	0,017 *

- *Framingham düzeyinde üre ve ürik asitin istatistiksel anlamlı bulunması yüksek risk ile düşük risk arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.

Tablo 16. Framingham kategorisinde ALT, AST, ALP VE GGT, albumin, ferritin arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Framingham	<%10 Düşük risk	%10-20 Orta risk	>%20 Yüksek risk	P
ALT	29,6±28,4	27,1±22,8	50,4±49,7	0,116
AST	23,2±15,3	18,5±8,2	33,6±35,5	0,114
ALP	96,4±63,5	86,8±22,6	134,1±88,2	0,189
GGT	48,8±80,1	36,3±23,6	177,5±325,7	0,002*
Albumin	44,1±4,2	43,8±5,6	41,2±6,1	0,170
Ferritin	92,0±119,0	105,0±48,4	153,5±150,8	0,310

- *Framingham düzeyinde GGT'nin istatistiksel anlamlı bulunması yüksek risk grubundan kaynaklanmaktadır. (Yüksek risk grubunda hem düşük riskten hem de orta riskten skor daha yüksektir.)

Tablo 17. Framingham kategorisinde trombosit, WBC, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit, monosit arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Framingham	<%10 Düşük risk	%10 – 20 Orta risk	>%20 Yüksek risk	P
Trombosit	273,4±75,2	228,9±48,6	263,0±74,5	0,133
WBC	8053,4±5590,0	8006,7±1077,8	7784,4±2612,4	0,989
Hemoglobin	13,0±1,72	14,5±2,6	13,1±2,3	0,019*
Hematokrit	38,9±4,4	42,7±7,2	39,1±7,2	0,036*
Nötrofil	4472,4±1627,1	5310±887,3	4706,7±1215,3	0,201
Lenfosit	2433,1±821,6	1980,0±726,4	2362,2±1296,6	0,210
Monosit	466,3±152,6	475,0±79,6	490,0±216,1	0,893
Nötrofil/Lenfosit	2,0±1,1	3,2±1,7	3,3±3,7	0,004**

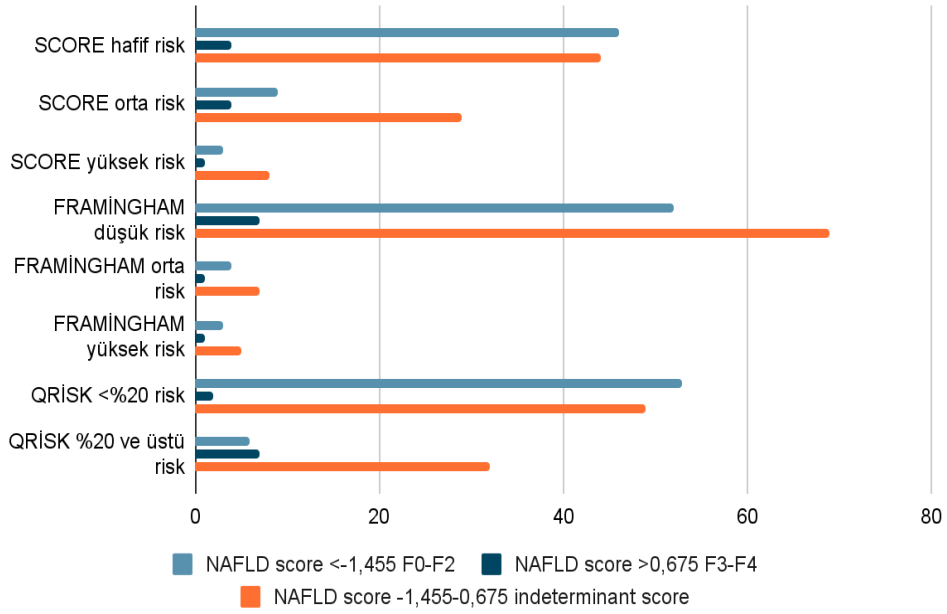
- *Framingham düzeyinde hemoglobin ve hematokritin istatistiksel anlamlı bulunması orta risk ile düşük risk arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.
- **Framingham düzeyinde nötrofil/lenfosit oranının istatistiksel olarak anlamlı bulunması düşük risk ile orta veya yüksek risk arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.

Tablo 18. Framingham kategorisinde total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol/HDL, insülin, Hba1c, SCORE2, QRISK2 ve NAFLD skor arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Framingham	<%10 Düşük risk	%10 – 20 Orta risk	>%20 Yüksek risk	P
Total kolesterol	194,0±41,4	199,2±28,7	169,9±46,3	0,203
LDL	112,7±32,2	118,0±25,3	76,3±46,6	0,005*
HDL	48,0±13,6	39,4±6,6	28,4±9,7	<0,001**
Trigliserid	171,7±107,5	218,4±110,4	319,2±210,6	0,001**
Tkol/HDL	4,3±1,3	5,1±0,9	6,6±2,5	<0,001**
İnsülin	20,7±18,5	21,5±15,7	26,5±10,9	0,824
Hba1c	6,6±1,7	7,2±1,3	7,0±0,8	0,398
SCORE2	3,8±3,2	7,9±6,1	11,6±3,0	<0,001**
QRISK2	11,9±9,5	27,8±12,1	38,4±9,0	<0,001***
NAFLD skor	-1,3±1,5	-0,8±1,5	-1,0±1,3	0,394

- *Framingham düzeyinde LDL'nin istatistiksel anlamlı bulunması yüksek riskten kaynaklanmaktadır. (Yüksek risk grubunda hem düşük riskten hem de orta riskten skor daha yüksektir.)
- **Framingham düzeyinde HDL, trigliserit, total kolesterol/HDL oranının, SCORE2'nin, istatistiksel anlamlı bulunması yüksek risk ile düşük risk arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.
- ***Framingham düzeyinde QRISK2'nin istatistiksel anlamlı bulunmasında tüm alt grupların birbiriyle karşılaştırılması anlamlıdır

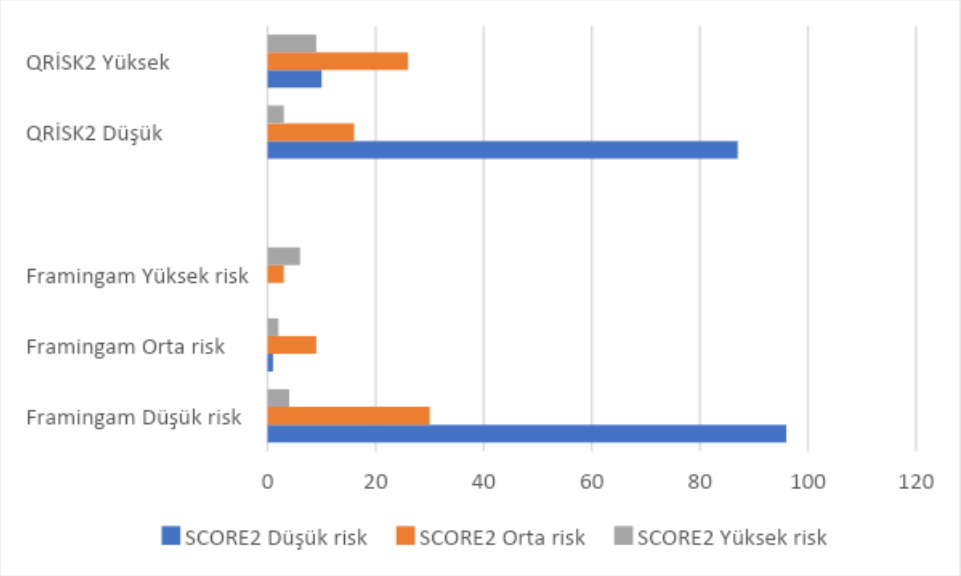
Grafik 7. NAFLD skor ile SCORE2, QRISK2 ve Framingham ilişkisi



NAFLD skor kategorisine göre yapılan hesaplamalarda araştırmaya katılan hastaların SCORE2; Framingham ve QRISK2 skorları hesaplandı. SCORE2 hafif risk olarak hesaplanan 94 hastanın % 48,9'u F0-F2, %46,8'i indeterminant ve %4,3'ü F3-F4 olarak hesaplandı. 42 orta riskli hastanın %21,4'ü F0-F2, %69'u indeterminant ve %9,5'i F3-F4 olarak hesaplandı. Yüksek riskli olarak hesaplanan 12 hastanın %25'i F0-F2, %66,7'si indeterminant ve %8,3'ü F3-F4 olarak hesaplandı. SCORE2 ile NAFLD skor arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı bulundu. Framingham düşük risk olarak hesaplanan 128 hastanın %40,6'sı F0-F2, %53,9'u indeterminant ve %5,5'i F3-F4 olarak hesaplandı. 12 orta riskli hastanın %33,3'ü F0-F2, %58,3'ü indeterminant ve %8,3'ü F3-F4 olarak hesaplandı. Yüksek riskli olarak hesaplanan 9 hastanın %33,3'ü F0-F2, %55,6'sı indeterminant ve %11,1'i F3-F4 olarak hesaplandı. Framingham ile NAFLD skor arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. QRISK2 <%20 risk olarak hesaplanan 104 hastanın %51'i F0-F2, %47,1'i indeterminant ve %1,9'u F3-F4 olarak hesaplandı. 45 %20 ve üstü yüksek riskli hastanın %33,3'ü F0-F2, %71,1'i indeterminant ve %15,6'sı F3-F4 olarak

hesaplandı. QRISK2 ile NAFLD skor arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. (Grafik 4.5)

Grafik 8. SCORE2 ve QRISK2-Framingham risk skor karşılaştırılması (p<0,001)

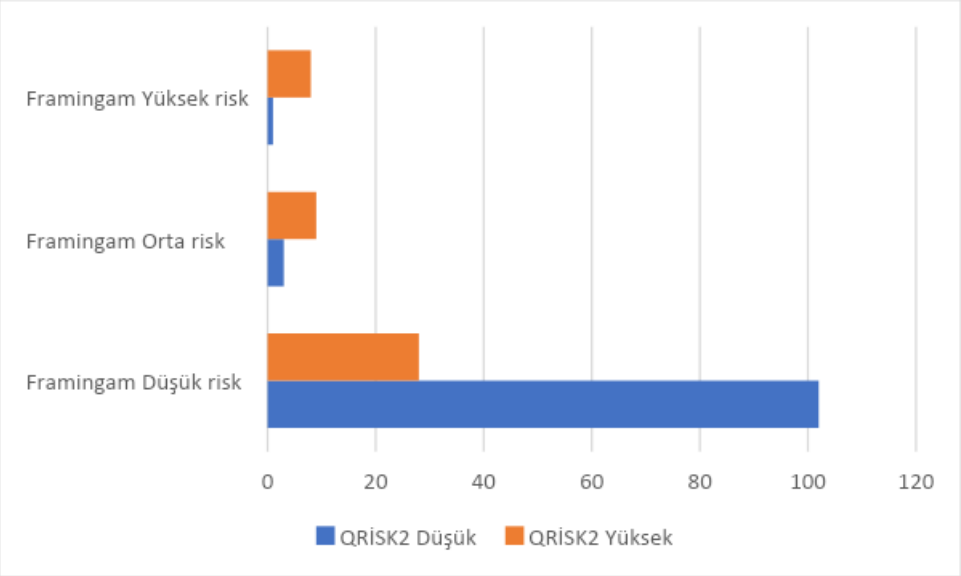


SCORE2 ve QRISK2 skorları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında SCORE2 kategorisinde düşük risk alan 97 hastanın QRISK2 kategorisinde %89,7'si <%20 risk ve %10,3'ü %20 ve üstü yüksek riskli bulundu. SCORE2 kategorisinde orta risk alan 42 hastanın QRISK2 kategorisinde %38,1'i <%20 risk ve%61,9'u %20 ve üstü yüksek riskli bulundu. SCORE2 kategorisinde yüksek riskli olan 12 hastanın QRISK2 kategorisinde %25'i <%20 riskli ve %75'i %20 ve üstü yüksek riskli bulundu. İstatistiksel olarak SCORE2 ve QRISK2 skorlama sistemleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu. (Grafik 4.6.1)

SCORE2 ve Framingham skorları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında SCORE2 kategorisinde düşük risk alan 97 hastanın Framingham kategorisinde %99'u düşük riskli, %1'i orta riskli bulundu. SCORE2 kategorisinde orta risk alan 42 hastanın Framingham kategorisinde %71,4'ü düşük riskli, %21,4'ü orta riskli ve %7,1'i yüksek riskli bulundu. SCORE2 kategorisinde yüksek riskli olan 12 hastanın Framingham kategorisinde %33,3'ü düşük riskli, %16,7'si orta riskli ve %50'si

yüksek riskli bulundu. İstatistiksel olarak SCORE2 ve Framingham skorlama sistemleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu. (Grafik 4.6.1

Grafik 9. QRISK2 ve Framingham risk skor karşılaştırılması (p<0,001)



QRISK2 ve Framingham skorları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında QRISK2 kategorisinde <%20 riske sahip olan 106 hastanın Framingham kategorisinde %96,2'si düşük riskli, %2,8'i orta riskli ve %0,9'u yüksek riskli bulundu. QRISK2 kategorisinde %20 ve üstü yüksek risk alan 45 hastanın Framingham kategorisinde %62,2'si düşük riskli, %20'si orta riskli ve %17,8'i yüksek riskli bulundu. İstatistiksel olarak QRISK2 ve Framingham skorlama sistemleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu. (Grafik 4.6.2)

5. TARTIŞMA

İlk tanımlandığından beri nonalkolik yağlı karaciğer (NAFL) ve alkol dışı steatohepatit (NASH) olarak tanımlanan hastalık grubunun metabolik bozukluklarla ilişkisinin gösterilmesi ile NAFLD tanımının yeniden değerlendirilmesi düşünülmüştür. Bu sebeple 2020 senesinde 22 farklı ülkeden konu ile ilgili bir grup uzmanın katılımıyla düzenlenen konsensusta, NAFLD isminin "Metabolik disfonksyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD)" olarak değiştirilmesi önerilmiştir.(12-13) MAFLD'ın kriterleri arasında metabolik sendrom bileşenleri ve diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerini de bulundurması MAFLD tanısı alanlarda kardiyovasküler riskin artmasını öngördürmektedir.

Çalışmamızda hastaların 31'inde (%20,5) eşlik eden kardiyovasküler hastalık mevcuttu. MAFLD ve beraberinde KVH tanılı hastaların SCORE2 risk kategorisinde %54,8'i orta ve yüksek kardiyovasküler hastalık mortalite riskine, QRISK2'ye göre hastaların %61,3'ü yüksek kardiyovasküler hastalık mortalite riskine ve Framingham risk kategorisine göre hastaların %29'u orta ve yüksek kardiyovasküler hastalık mortalite riskine sahip olarak bulduk. MAFLD olup KVH olmayan hastaların SCORE2 kategorisinde %30,8'i orta ve yüksek kardiyovasküler hastalık mortalite riskine, QRISK2'de %21,7'si yüksek kardiyovasküler hastalık mortalite riskine ve Framingham kategorisinde %10'u orta ve yüksek kardiyovasküler hastalık mortalite riskine sahip bulduk. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) istatistiklerine göre, KVH 2016 yılında 17,9 milyon ölüme neden olmuştur, bu dünya çapındaki tüm ölümlerin %31'ini temsil etmektedir(71). Önemli çalışmalar MAFLD hastalarında artmış kardiyovasküler mortaliteyi göstermiş olsa da, MAFLD'ın KVH mortalitesine bağımsız katkısı tartışmalı olmaya devam etmektedir(72-75). Yaklaşık 34.000 kişiyle yapılan 16 çalışmanın kapsamlı bir meta-analizinde, görüntüleme ile tanımlanmış veya biyopsi ile kanıtlanmış MAFLD'ın, medyan 6.9 yıl boyunca yaklaşık 1.6 kat artan ölümcül ve/veya ölümcül olmayan KVH olayları riski ile ilişkili olduğunu doğrulanmıştır(76).

Erkek MAFLD hastalarını kadınlara göre SCORE2, QRISK2 ve Framingham skorlamalarına göre yüksek kardiyovasküler hastalık mortalite riskine sahip olarak bulduk.(sırasıyla, p<0,001, p=0,041, p<0,001). Erkeklerde KVH riskinin yüksek olmasına neden olabilecek faktörlere baktığımızda kadın ve erkeklerin yaş ortalaması, DM, yüksek sistolik kan basıncı, toplam kolesterol düzeyi ve VKİ arasında anlamlı bir fark bulamadık. Sigara kullanımına baktığımızda 43 erkek hastanın %32,6'sının aktif sigara içicisi olduğunu, %48,8'inin ise exsmoker olduğunu ve 108 kadın hastanın ise %12'sinin aktif sigara içicisi olduğunu, %17,6'sının exsmoker olduğunu gördük. Sonuçları göz önünde bulundurduğumuzda araştırmamızda erkek cinsiyette kardiyovasküler hastalık mortalite riskinin yüksek olmasını sigara kullanımının yüksek olması ile ilişkilendirdik. Mark Woodard ve arkadaşları dünya genelinde KVH'tan yaşa bağlı ölüm oranları, hem kadınlar hem de erkekler için artan yaşla birlikte artış gösterdiğini ancak oranların yaşlılıkta yakınlaştığını, oran yakınlaşsa bile erkeklerde miyokard enfarktüsünün kadınlara göre önemli ölçüde yüksek olduğunu saptamıştır(77). Genel popülasyondan çeşitli kohort çalışmalarının sistematik bir büyük ölçekli meta-analiz serisinde, yaygın olarak kabul edilen sigara, diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin kadınlarda KVH üzerinde erkeklere göre daha güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilmişken, yalnızca toplam kolesterolün KVH üzerinde erkeklerde kadınlardan daha güçlü bir etkisi olduğu gösterilmiştir(78-80). Yüksek sistolik kan basıncı veya VKİ ile ilişkili bir cinsiyet farklılığına dair kanıt gösterilememiştir(81-83).

Çalışmamızdaki vakaların tip 2 diyabet mellitus %54,3, hiperlipidemi %41,7, KVH %20,5, hipertansiyon %47 saptandı. Hyoeun Kim ve ark. tarafından MAFLD'ın sağlık kontrolleri ile asemptomatik olgularda kardiyovasküler hastalık riskini NAFLD'dan daha iyi öngördüğünü belirten araştırmada 995(%46,4) MAFLD hastasında 891(%41,6) NAFLD hastasına göre hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi prevalansı daha yüksekti(84).

Biz çalışmamızda kardiyovasküler hastalık skorlama sistemlerinden SCORE2, QRISK2 ve Framingham'ı kullandık. Çalışmamızda kullandığımız SCORE2, Framingham ve QRISK2 skorlama sistemlerinin ortak kriterleri bulunmakla birlikte hesaplamalarımızda farklı sonuçlar elde ettik. Skorlama sistemlerinin aynı hasta üzerinde farklı kardiyovasküler mortalite yüzdesi vermesinin sebepleri içerisinde bu sistemler formülize edilirken araştırmaya dahil edilen hastaların popülasyonundaki heterojenitesi, farklı kriterler barındırması ve/veya aynı kriteri farklı sınıflandırması, hesaplama yapılırken kriterlerin hesaplama katsayılarının farklı oranlarda belirlenmesinden kaynaklandığını düşündük. Araştırmamıza katılan hastaların hesapladığımız SCORE2, QRISK2 ve Framingham kardiyovasküler hastalık mortalite riskleriyle NAFLD fibrozis skorlarının ilişkisini hesapladık. SCORE2'ye göre mortalite riski düşük olan hastaların orta riskli hastalara göre NAFLD fibrozis skorları daha düşüktü. QRISK2'ye göre düşük riskli hastaların yüksek riskli hastalara göre fibrozis risk skorları daha düşüktü ($p<0,001$) ancak Framingham skorlarına göre NAFLD skorları gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. MAFLD tanılı hastalarda SCORE2 ve QRISK2'ye göre yüksek hesaplanan kardiyovasküler hastalık mortalite oranıyla yüksek NAFLD fibrozis skorunu ilişkili bulduk. Kristina Onnerhag ve arkadaşları biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD'lı 144 hastayı dahil ettikleri çalışmada yüksek NAFLD fibrozis skoru ile kardiyovasküler hastalık vakaları arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterdi(85). Tetsuya Takahashi ve arkadaşları tarafından hastaneye kronik kalp yetmezliği ile başvuran 516 hastada NAFLD fibrozis skor hesaplanmış olup ortalama 464 günlük takipte kaydedilen 173 kardiyovasküler olay vardı. Kardiyovasküler olayları olan hastalar olmayanlara kıyasla daha yüksek NAFLD fibrozis skora sahip bulundu(86).

Çalışmamızın limitasyonları arasında hastaların biyopsi tanılarının olmaması, tanılarının sadece ultrasonografi ile konulması ve kesitsel bir çalışma olması nedeniyle sadece araştırma sürecinde dahiliye polikliniğine başvuran hastaların araştırmaya alınması sonucu hasta sayımızın az olmasıdır.

6. SONUÇ

Dahiliye polikliniğine başvuran MAFLD hastalarının yaklaşık beşte birinde eşlik eden kardiyovasküler hastalık olduğundan ve eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olmasa bile bu hastalardaki %10-30 arasında değişen kardiyovasküler mortalite riski nedeniyle hastaların kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılması önemlidir. MAFLD hastalarında kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için SCORE2 ve özellikle QRISK2 skorlama sistemleri kullanılmalıdır. KVH risk skorlama sistemleri NAFLD fibrozis skoru ile ilişkilidir. QRISK2'de daha fazla metabolik parametrenin olması NAFLD fibrozis skorun daha anlamlı çıkmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. MAFLD'lı hastalarda NAFLD fibrozis skor yüksekse bu hastalar kardiyovasküler hastalık mortalite riski açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca SCORE2 ve QRISK2 risk hesaplaması yüksek olan hastalar da NAFLD fibrozis skor açısından değerlendirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1-Türk karaciğer araştırmaları derneği Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı(NAFLD) klinik rehberi Ankara-2021

2-Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., ... & George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*, *73*(1), 202-209.3-Türk karaciğer araştırmaları derneği Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı(NAFLD) klinik rehberi ankara-2021

4- Gürses, B. (2015). Seçil B. *Diffüz karaciğer hastalıkları. Trd Sem*, *3*, 349-65.

5- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta- analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, *64*(1), 73-84.

6- Younossi, Z. M., Stepanova, M., Younossi, Y., Golabi, P., Mishra, A., Rafiq, N., & Henry, L. (2020). Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*, *69*(3), 564-568.

7- Kim, W. R., Lake, J. R., Smith, J. M., Schladt, D. P., Skeans, M. A., Harper, A. M., ... & Kasiske, B. L. (2018). OPTN/SRTR 2016 annual data report: liver. *American Journal of Transplantation*, *18*, 172-253..

8- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta- analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, *64*(1), 73-84.

9- Koehler, E. M., Schouten, J. N., Hansen, B. E., van Rooij, F. J., Hofman, A., Stricker, B. H., & Janssen, H. L. (2012). Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *Journal of hepatology*, *57*(6), 1305-1311.

10- Estes, C., Anstee, Q. M., Arias-Loste, M. T., Bantel, H., Bellentani, S., Caballeria, J., ... & Razavi, H. (2018). Modeling nafld disease burden in china, france, germany, italy, japan, spain, united kingdom, and united states for the period 2016–2030. *Journal of hepatology*, *69*(4), 896-904.

11- Değertekin, B., Tözün, N., Demir, F., Söylemez, G., Parkan, Ş., Gürtay, E., ... & Seymenoğlu, T. H. (2021). The changing prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Turkey in the last decade. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, *32*(3), 302.

12- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., ... & George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*, *73*(1), 202-209.

13- Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., Sanyal, A., Neuschwander-Tetri, B., Tiribelli, C., ... & Younossi, Z. (2020). MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, *158*(7), 1999-2014.

14- Gofton, C., Uphendren, Y., Zheng, M. H., & George, J. MAFLD: What is Different from NAFLD?. *Clinical and molecular hepatology*.

15-Day,C.P.,&James,O.F.(1998).Steatohepatitis: a tale of two
“hits”?. *Gastroenterology*, *114*(4), 842-845.

16- Xian, Y. X., Weng, J. P., & Xu, F. (2021). MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chinese medical journal*, *134*(01), 8-19.

17- Çolak, Y., & Tuncer, İ. (2010). NONALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI VE STEATOHEPATİT. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, *73*(3), 85-91.

18- Pingitore, P., Dongiovanni, P., Motta, B. M., Meroni, M., Lepore, S. M., Mancina, R. M., ... & Romeo, S. (2016). PNPLA3 overexpression results in reduction of proteins predisposing to fibrosis. *Human molecular genetics*, *25*(23), 5212-5222.

19- Romeo, S., Kozlitina, J., Xing, C., Pertsemlidis, A., Cox, D., Pennacchio, L. A., ... & Hobbs, H. H. (2008). Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*, *40*(12), 1461-1465.

20- Dongiovanni, P., Romeo, S., & Valenti, L. (2015). Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis. *BioMed research international*, *2015*.

21- Laurin, J., Lindor, K. D., Crippin, J. S., Gossard, A., Gores, G. J., Ludwig, J., ... & McGill, D. B. (1996). Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non- alcohol- induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*, *23*(6), 1464-1467.22-Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology. 1994;107(4):1103-9.

23- Mofrad, P., Contos, M. J., Haque, M., Sargeant, C., Fisher, R. A., Luketic, V. A., ... & Sanyal, A. J. (2003). Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*, *37*(6), 1286-1292.24-Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. Pediatrics International. 1995;37(5):621-5.

25- Charatcharoenwitthaya, P., Lindor, K. D., & Angulo, P. (2012). The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*, *57*, 1925-1931.

26- Falck-Ytter, Y., Younossi, Z. M., Marchesini, G., & McCullough, A. J. (2001). Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. In *Seminars in liver disease* (Vol. 21, No. 01, pp. 017-026). Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.27-Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio—an indicator of alcoholic liver disease. Digestive diseases and sciences. 1979;24(11):835-8.

28- Sorbi, D., Boynton, J., & Lindor, K. D. (1999). The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *The American journal of gastroenterology*, *94*(4), 1018-1022.

29- McCullough, A. J. (2004). The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease*, *8*(3), 521-533.

30-KARAVAŞ, E. Kronik Karaciğer Hastalarında Görüntüleme Yöntemleri.

31- Gürses, B. (2015). Seçil B. *Diffüz karaciğer hastalıkları. Trd Sem*, *3*, 349-65.

32-Türk karaciğer araştırmaları derneği Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı(NAFLD) klinik rehberi ankara-2021

33-Türk karaciğer araştırmaları derneği Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı(NAFLD) klinik rehberi ankara-2021

34- Petersen, K. F., Dufour, S., Befroy, D., Lehrke, M., Hendler, R. E., & Shulman, G. I. (2005). Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, *54*(3), 603-608.

35- Glass, L. M., Dickson, R. C., Anderson, J. C., Suriawinata, A. A., Putra, J., Berk, B. S., & Toor, A. (2015). Total body weight loss of≥ 10% is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Digestive diseases and sciences*, *60*, 1024-1030.

36- Belfort, R., Harrison, S. A., Brown, K., Darland, C., Finch, J., Hardies, J., ... & Cusi, K. (2006). A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, *355*(22), 2297-2307.

37- GÖREN, B., & FEN, T. (2005). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, *25*(6), 841-850.

38-Türk karaciğer araştırmaları derneği Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) klinik rehberi Ankara-2021

39- PLANI, E. (2015). Türkiye Kalp Ve Damar Hastaliklari.

40-T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2014-2017), 2013 ANKARA

41- Skalen, K. (2002). Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, Boren J. *Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature*, *417*, 750-754.

42- Tabas, I., Williams, K. J., & Borén, J. (2007). Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, *116*(16), 1832-1844.

43- Falk, E. (2006). Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American College of cardiology*, *47*(8S), C7-C12.

44- Doğanay, Z., Soylu, V. G., Demir, U., Taşkın, Ö., Yılmaz, A., Kurada, G., & Tanyıldızı, B. (Eds.). (2022). *Yoğun Bakıma Multidisipliner Dahili Yaklaşımlar*. Livre de Lyon.

45-Adalet K., Ventriküler ritim bozuklukları. Türkiye klinikleri kardiyoloji-Özel konular, 2019:32-44.

46-Okutucu S, Kaya U, Aytemir K, Oto A, Erken Repolarizasyon: Ani kardiyak ölümle yeni bir birliktelik, Türk aritmi, pacemaker ve elektrofizyoloji dergisi, 2009, 7.3:119- 124.

47- AKKOCA, A. (2022). HASTANE ÖNCESİ SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARA YAKLAŞIM ORGANİZASYONU. *Hastane Öncesi Dergisi*, *7*(2), 261-273.

48- Arıcı, M., Birdane, A., Güler, K., Yıldız, B. O., Altun, B., Ertürk, Ş., ... & Erdem, Y. (2015). Turkish hypertension consensus report. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, *43*(4), 402-409.

49- ONK, O. A., & AKBAŞ, E. M. (Eds.). (2022). *Periferik Arter Hastalıklarına Multidisipliner Yaklaşım*. Akademisyen Kitabevi.

50- SADIKOĞLU, G., ÖZÇAKIR, A., Yeşim, U. N. C. U., & YILDIZ, C. (2002). Periferik arter hastalıklarında risk faktörleri ve klinik bulgular. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, *28*(3), 77-80.

51- Köksal, A. O., Soylu, A. G., & Özdemir, O. (2016). Akut romatizmal ateş. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, *10*(4), 283-296.

52- Soares, A. M. (2019). Rheumatic Heart Disease-How are We in 2019, Have We Evolved?. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, *32*, 435-437.

53- Cunningham, M. W. (2014). Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *International reviews of immunology*, *33*(4), 314-329.

54- Mastrandrea, L. D. (2015). An overview of organ-specific autoimmune diseases including immunotherapy. *Immunological Investigations*, *44*(8), 803-816.

55- Marijon, E., Mirabel, M., Celermajer, D. S., & Jouven, X. (2012). Rheumatic heart disease. *The Lancet*, *379*(9819), 953-964.

56- Guilherme, L., & Kalil, J. (2004). Rheumatic fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *International archives of allergy and immunology*, *134*(1), 56-64.

57- Sika-Paotonu, D., Beaton, A., Raghu, A., Steer, A., & Carapetis, J. (2017). Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Streptococcus Pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]*.

58-Remenyi, B., ElGuindy, A., Smith, S. C., Yacoub, M., & Holmes, D. R. (2016). Valvular aspects of rheumatic heart disease. *The Lancet*, *387*(10025), 1335-1346.

59- Chandrashekhar, Y. S., Buja, L. M., Karthikeyan, G., & Narula, J. (2020). Acute Rheumatic Fever. *Valvular Heart Disease*, 17-28.

60-2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

61-Kardiyomiyopati tanı ve tedavisine güncel yaklaşım s.53-66 Gökhan Coşkun, Sağlık&Bilim 2022 İç hastalıkları editör Doç. Dr. Serdar Olt efe akademi yayınları

62-WHO. Cardiovasculer diseases. Fact sheet Update May 2017-06-21 Ulaşılabileceği adres: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/

63- TÜİK, H. B. (2017). Ölüm Nedeni İstatistikleri 2016. *Ölüm Nedeni İstatistikleri 2016*, (24572).

64-WHO. Cardiovasculer diseases. Fact sheet Update May 2017-06-21 Ulaşılabileceği adres: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/

65- Dülek, H., Vural, Z. T., & Gönenç, I. (2019). Kardiyovasküler hastalıklara etki eden faktörlerin değerlendirilmesi ve kardiyovasküler risk skorlamalarının karşılaştırılması. *Dicle Tıp Dergisi*, *46*(3), 449-459.

66-Eray, A., Ateş, E., & Set, T. (2018). Yetişkin bireylerde kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesi. *Türkiye aile hekimliği dergisi*, *22*(1), 12-19.

67- Kültürsay, H. (2011). Methods of risk estimation for cardiovascular disease. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, *39*(Supp: 4), 6-13.

68-Framingham Heart Study. Risk score profiles About FHS | Framingham Heart Study https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-about/

69- D'Agostino Sr, R. B., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, *117*(6), 743-753.

70-QRISK®2-2017 risk calculator: https://qrisk.org information- what is the QRISK 2 CVD score?

71-Lu, S.; Guo, P.; Guo, J.; Ares, I.; Lopez-Torres, B.; Martinez-Larranaga, Bay; Wang, X.; Anadon, A.; Martinez, MA Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörleri hedefleme: Kardiyak fibrozisin tedavisi için yeni bir strateji. *Eczane. orada.* **2021** , *219* , 107702.

72-Mathews SE; Kumar, RB; Shukla, AP Alkolsüz steatohepatit, obezite ve kardiyak disfonksiyon. *Curr. görüş. endokrinol. Diyabet Obes.* **2018** , *25* , 315–320.

73-Stahl, EP; Dinsa, DS; Lee, SK; Sandesara, PB; Chalasani, NP; Sperling, LS Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Kalp: JACC Son Teknoloji İncelemesi. *J. Am. koleksiyon Kardiol.* **2019** , *73* , 948–963.

74-Tana, C.; Ballestri, S.; Ricci, F.; Di Vincenzo, A.; Ticinesi, A.; Gallina, S.; Giamberardino, MA; Cipollon, F.; Sutton, R.; Vettor, R.; et al. Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığında Kardiyovasküler Risk: Mekanizmalar ve Terapötik Etkiler. *Int. J. Çevre. Res. Halk Sağlığı* **2019** , *16* , 3104.

75-Kovalic, AJ; Satapathy, SK Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığının Kardiyovasküler Belirtiler ve Sonuçlar Üzerindeki Rolü. *klinik Karaciğer Dis.* **2018** , *22* , 141–174.

76-Byrne, CD; Targher, G. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığına bağlı kardiyovasküler hastalık riski ve diğer kardiyak komplikasyonlar. *Diyabet Obes. Metab.* **2021**

77-Botlar, SH; Peter, SAE; Woodward, M. Koroner kalp hastalığı ve inme mortalitesinde cinsiyet farklılıkları: 1980 ile 2010 arasında yaşlanmanın etkisinin küresel bir değerlendirmesi. *BMJ Glob. Sağlık* **2017**

78-Huxley, R; Woodward, M. Erkeklere kıyasla kadınlarda koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olarak sigara içimi. *Lancet* **2011** , *378* , 1297–1305.

79-Peter, SAE; Huxley, R; Woodward, M. Diyabet, erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda meydana gelen koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olarak. *Şeker Hastalığı* **2014** , *57* , 1542–1551

80-Peters SA; Singhateh, Y.; Mackay, D.; Huxley, R; Woodward, M. Erkeklere kıyasla kadınlarda koroner kalp hastalığı ve inme için bir risk faktörü olarak toplam kolesterol. *Ateroskleroz* **2016** , *248* , 123–131.

81-Peters SA; Huxley, R.; Woodward, M. Sistolik kan basıncı ile KVH riski arasındaki cinsiyete özgü ilişkilerin karşılaştırılması. *İnme* **2013** , *44* , 2394–2401.

82-Mongraw-Chaffin, ML; Peters SA; Huxley, R; Woodward, M. BMI ve koroner kalp hastalığı arasındaki cinsiyete özgü ilişki. *Lancet Diyabet Endokrinol.* **2015** , *3* , 437–449.

83- Woodward, M. (2019). Cardiovascular disease and the female disadvantage. *International journal of environmental research and public health*, *16*(7), 1165.

84- Kim, H., Lee, C. J., Ahn, S. H., Lee, K. S., Lee, B. K., Baik, S. J., ... & Lee, J. I. (2022). MAFLD predicts the risk of cardiovascular disease better than NAFLD in asymptomatic subjects with health check-ups. *Digestive diseases and sciences*, *67*(10), 4919-4928.

85- Önnerhag, K., Hartman, H., Nilsson, P. M., & Lindgren, S. (2019). Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Scandinavian journal of gastroenterology*, *54*(3), 328-334.

86- Takahashi, T., Watanabe, T., Shishido, T., Watanabe, K., Sugai, T., Toshima, T., ... & Kubota, I. (2018). The impact of non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score on cardiac prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart and vessels*, *33*, 733-739.