



maltepe üniversitesi
istanbul
TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ

maltepe tıp dergisi
maltepe **medical journal**



Assessment of hepatosteatos among diabetic and nondiabetic patients using biochemical parameters and noninvasive imaging techniques

Diyabetik ve nondiyabetik hepatosteatozlu hastalarda biyokimyasal parametreler ve noninvaziv görüntüleme verilerinin değerlendirilmesi

Tuğba Sevinç Gamsız¹, Emine Köroğlu²

¹Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Correspondence: Tuğba Sevinç Gamsız

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

e-mail: tubagamsiz@yahoo.com

ORCID ID: TSG 0000-0002-1326-0712
EK 0000-0001-5940-4139

Submitted Date: 04 Nisan 2021, **Accepted Date:** 17 Haziran 2021

SUMMARY

Aim: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered the most common chronic liver disease in the general population. The higher mortality and morbidity among NAFLD patients and lack of symptoms makes early detection and management important. In our study, we aimed to evaluate the relationship between noninvasive imaging and biochemical markers in diabetic and nondiabetic patients diagnosed with NAFLD.

Material and Methods: The study was conducted from (September, 2017) to (December, 2017) on adults admitted to Internal Medicine and Gastroenterology outpatient clinics with hepatic steatosis reported on ultrasound or transient elastography within the last six months that exclude patients with other liver diseases or alcohol abuse. The data was collected and analyzed retrospectively. Number cruncher statistical system (NCCS) 2007 program was used for statistical analysis.

Results: 116 patients were included in this study. Diabetic patients compared to nondiabetics had significantly higher Controlled Attenuation Parameter (CAP), Liver Stiffness Measurement (LSM) and fibrosis values. Also, hypertension, hepatomegaly, high BMI, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, high Hemoglobin A1c and hyperuricemia were found to be risk factors for NAFLD progression to fibrosis. Advanced fibrosis (F3, F4) was present in 18,6% of all our patients; 35,8% of diabetic and 5,7% of nondiabetic patients diagnosed with hepatic steatosis.

Conclusion: Transient elastography is now used in daily clinical practice as an accurate noninvasive tool during follow-up of patients with fatty liver. Early diagnosis of the stage of liver fibrosis improves monitoring and management of patients, especially in those with metabolic syndrome criteria.

Keywords: Diabetes, elastography, fatty liver, fibrosis, metabolic syndrome

ÖZET

Amaç: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) genel popülasyonda en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Morbidite ve mortaliteyi artırması ve herhangi bir klinik semptom vermemesi, karaciğer yağlanmalarının erken tanı ve takibini önemli kılmaktadır. Çalışmamızda NAYKH tanısı almış olan diyabetik ve nondiyabetik hastalarımızın noninvaziv görüntüleme verileri ve biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metodlar: Çalışmaya (Eylül, 2017 – Aralık, 2017) tarihlerinde İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerine başvuran, son altı ay içinde ultrasonografi ve/veya transient elastografi ile hepatosteatoz tanısı almış olan erişkin yaş grubu hastalar dahil edilmiş; eşlik eden farklı bir karaciğer hastalığı olan ve alkol tüketmiş olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel veriler için NCCS 2007 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 116 hasta alındı. Diyabet tanısı olan hastaların CAP, LSM ve fibrozis değerleri, nondiyabetik gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Yine hipertansiyon tanısı varlığı, hepatomegali olması, BMI, trigliserid düzeyi, kan Şekeri yüksekliği, Hemoglobin A1c ve ürik asit düzeylerinin de NAYKH ve fibrozis sürecini olumsuz yönde etkilediği görüldü.

Sonuç: Karaciğer yağlanmasının takibinde transient elastografi güvenilir sonuçlar veren noninvaziv bir teknik olarak günlük pratiğimize girmiştir. Özellikle metabolik sendrom kriterleri olan hastalarda fibrozis derecesinin erken dönemde belirlenmesi, takip ve tedaviye yön vermesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Diyabet, elastografi, fibrozis, karaciğer yağlanması, metabolik sendrom

INTRODUCTION

Hepatosteatorosis can be demonstrated radiologically and/or histologically. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is the progressive form of disease, and can result with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Studies investigating the natural history of the disease have shown that 42% of patients had progression, 40% remained stable and 18% had regression (1). The most significant factor predicting progression to fibrosis is whether the patient is diabetic or not (2). A meta-analysis in 2017 concluded that mortality increases with increase in fibrosis stage (3). As the stage of liver fibrosis guides clinical management, its precise determination is crucial. Although liver biopsy is the gold standard for diagnosing liver fibrosis, it has its own limitations such as complications because of the invasiveness of the procedure, sampling errors and intraobserver variation in liver biopsy interpretations (4).

All these disadvantages ended up with the need for a reliable, repeatable and noninvasive methods for evaluating fibrosis. Nowadays, transient elastography is one of the techniques meeting these requirements. This technique provides calculating controlled attenuation parameter (CAP) and Liver Stiffness Measurement (LSM) values (5). The decrease in amplitude of ultrasound as it is propagated through the liver tissue can be estimated using the same radio-frequency data that are used for estimation of LSM using transient elastography and is called controlled attenuation parameter (CAP) (6). CAP provides an accurate and noninvasive estimation of liver steatorosis (5). LSM is an accurate, noninvasive tool to estimate the degree of fibrosis in patients with NAFLD.

The aim of this study is to compare the sonographic hepatosteatorosis grades with the CAP values and fibrosis stages measured by transient elastography, to investigate the relationship between these values and variables that can contribute to fibrosis progression and to explore the association between the results and some biochemical parameters and demographic features. Because detection and assessment of the extent of liver fibrosis will guide the follow-up and treatment; the use of new reliable, noninvasive modalities with no complications will improve preventing progression of the disease.

MATERIAL AND METHODS

The study was approved by the ethics committee of the Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital of the University of Health Sciences (No: 2017/514/118/11 & Date: 28.11.2017). The sample consisted of 116 adult patients who were diagnosed with hepatic steatorosis through ultrasonography and/or transient elastography in the last six months and followed up in the internal medicine and gastroenterology outpatient clinics of the

hospital between September 2017 and December 2017. The data were analyzed retrospectively.

Participants were asked to provide information about their age, gender, height, weight, body mass index, components of the metabolic syndrome, medications and comorbidities; ultrasound and transient elastography reports and some laboratory parameters (fasting blood glucose level, fasting insulin level, fasting connecting peptide (C-peptide) level, urea, creatinine, leukocyte count, neutrophil and lymphocyte counts, platelet count, mean corpuscular volume (MCV), hemoglobin, lipid panel, serological testing for hepatitis B, hepatitis C and HIV (human immunodeficiency virüs), INR, PT, serum iron, total iron binding capacity, ferritin, vitamin B12, folate, transaminases, GGT, ALP, TSH, free T4 (fT4), ceruloplasmin, anti nuclear antibody (ANA), anti mitochondrial antibody (AMA), anti smooth muscle antibody (ASMA), anti-liver-kidney microsomal (LKM) antibody, total protein, albumin, total and direct bilirubin, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), uric acid) were evaluated. These provided the estimation of extent of disease and exclusion of the diseases in differential diagnosis of NAFLD. These data also provided calculation of NAFLD fibrosis score and FIB-4 score. NAFLD fibrosis score is obtained using the formula: $-1.675 + 0.037 \times \text{age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{Impaired Fasting Glucose/diabetes (yes = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet (x10}^9/\text{l)} - 0.66 \times \text{albumin (g/dl)}$ (7). FIB-4 score is calculated using the formula $\text{age (years)} \times \text{AST (U/L)} / [\text{PLT (10}^9/\text{L)} \times \text{ALT}^{1/2} \text{ (U/L)}]$ (8).

Besides, relationship between these data and CAP and LSM values measured by transient elastography could be assessed. At least 10 validated measurements by transient elastography and Interquartile Range (IQR) / median ratio of less than or equal to 30% were considered reliable (9). Cutoff values (kPa) for F0, F1, F2 and F3 fibrosis stages were <6 , ≥ 6 kPa, $F2 \geq 8$ kPa (10), respectively. Cutoff values for F3 were ≥ 9.6 kPa and ≥ 9.3 kPa and for F4 were ≥ 11.5 kPa and ≥ 11.0 kPa with M and XL probes, respectively (11). The CAP cutoff value for diagnosing hepatosteatorosis was 222 dB/m (9). Because our aim was to study patients with NAFLD, patients with another accompanying liver diseases or patients consuming alcohol above a certain amount (20 g/day in women, 30 g/day in men) were excluded. Statistical Analyses were performed by using NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, United states of America (USA) fprogram. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, ratio, minimum, and maximum) were used for analysis. Student's t test was used for the pairwise comparison of normally distributed variables. The Mann Whitney U test was used for the pairwise comparison of nonnormally distributed variables. Oneway Analysis Of Variance (ANOVA) was used for the pairwise comparison of two or more normally distributed variables. The Kruskal Wallis

Test was used for the pairwise comparison of two or more nonnormally distributed variables. Pearson Correlation Analysis and Spearman's Correlation Analysis were used to determine the correlations between variables. Pearson Chi Square, Fisher-Freeman-Halton, and Fisher's Exact tests were used to compare qualitative data. All data were evaluated as significant if the p-value is less than 0.05.

RESULTS

The sample consisted of 116 patients with NAFLD (54 diabetic, 62 nondiabetic). The diabetic group consisted of patients with Hemoglobin A1c (HbA1c) levels of $\geq 6.5\%$ and/or receiving treatment for diabetes mellitus (DM). The two groups were similar in terms of age and gender (Table 1).

Table 1: Distribution of demographic characteristics

Demographic Characteristics		
Age (year)	Min-Max (Median) Mean \pm SD	23-90 (53) 52.57 \pm 11.84
Gender, n (%)	Woman	82 (70.7)
	Man	34 (29.3)
Body Height (cm) (n=93)	Min-Max (Median) Mean \pm SD	142-182 (160) 161.31 \pm 9.55
Body Weight (kg) (n=93)	Min-Max (Median) Mean \pm SD	55.6-130.4 (87.1) 88.08 \pm 15.16
BMI (kg/m ²) (n=93)	Min-Max (Median) Mean \pm SD	22-48.1 (33) 33.91 \pm 5.43
	Overweight	22 (23.7)
	Obese	38 (40.8)
	Severely obese Morbidly obese	20 (21.5) 13 (14.0)
DM n (%)	No	62 (53.4)
	Yes	54 (46.6)
DM Duration (year) (n=32)	Min-Max (Median) Mean \pm SD	1-29 (5) 9.28 \pm 8.43

Fibrosis, CAP and LSM values did not significantly differ by age and gender ($p>0.05$). The higher the BMI, the higher the fibrosis, CAP and LSM values ($p<0.01$). Participants with diabetes had significantly higher fibrosis, CAP, and LSM values than those without diabetes ($p<0.01$) (Table 2). Advanced stage fibrosis (F3, F4) was 18.6%, 35.8% and 5.7% prevalent in participants with hepatic steatosis, diabetes, and those without diabetes. The higher the HbA1c, the higher the fibrosis, LSM ($p<0.01$) and CAP ($p<0.05$) values. Moreover, the higher the preprandial blood glucose and insulin, the higher the fibrosis, CAP, and LSM values ($p<0.01$).

Table 2: Difference in Fibrosis, CAP and LSM Values between Diabetic and Nondiabetic Patients

		Total	DM		P
			DM (-) (n=62)	DM (+) (n=54)	
Fibrosis (n=91)	Min-Max (Median) Mean \pm SD	0-4 (1) 1.23 \pm 1.21	0-4 (1) 0.81 \pm 0.98	0-4 (1) 1.82 \pm 1.27	0.001
	F0 F1 F2 F3 F4	31 (34.0) 30 (33.0) 13 (14.3) 12 (13.2) 5 (5.5)	26 (49.1) 15 (28.3) 9 (17.0) 2 (3.8) 1 (1.8)	5 (13.2) 15 (39.5) 4 (10.5) 10 (26.3) 4 (10.5)	
CAP (n=91)	Min-Max (Median) Mean \pm SD	196-400 (308) 301.22 \pm 43.25	213-373 (283) 288.15 \pm 39.06	196-400 (328.5) 319.45 \pm 42.65	0.001
	LSM (n=91)	2.1-75 (6.1) 8.39 \pm 9.31	2.1-17.3 (5.3) 5.90 \pm 2.62	3.7-75 (6.8) 11.86 \pm 13.42	

There was no significant difference in the prevalence of USG steatosis and hepatomegaly between participants using oral antidiabetic (OAD) drugs and those using insulin ($p>0.05$). There was no significant difference in fibrosis values on transient elastography between the two groups ($p>0.05$). There was no significant difference in LSM values between the two groups ($p>0.05$), however, participants using insulin had higher LSM values than those using OAD drugs. Participants using OAD drugs, however, had significantly higher CAP values than those using insulin ($p<0.05$). In terms of the effect of hypertension, which is a component of metabolic syndrome, on NAFLD, participants with hypertension had higher fibrosis, CAP, and LSM values than those without hypertension ($p<0.01$). There were statistically significant differences between USG steatosis levels and fibrosis, CAP, and LSM values ($p<0.01$). Pairwise comparisons were performed to determine between which groups the difference existed. Diabetic patients had significantly higher fibrosis, CAP, and LSM values than the nondiabetic patients ($p<0.01$). There were no statistically significant differences between the other groups ($p>0.05$). In USG, patients with hepatomegaly had significantly higher fibrosis, CAP, and LSM values than those without hepatomegaly ($p<0.01$). AST, ALT, and GGT values were positively correlated with fibrosis and LSM values ($p<0.01$). Of seventeen participants with advanced fibrosis (F3, F4), sixteen had 1.5 to 3-fold elevations in transaminases. AST, ALT, and GGT values were not significantly correlated with CAP values ($p>0.05$). Uric acid levels were significantly correlated with fibrosis and CAP values ($p<0.05$), but not with LSM values ($p>0.05$). CAP was not significantly correlated with total cholesterol, LDL and HDL values ($p>0.05$) but was positively correlated with triglyceride levels ($p<0.01$). There was no correlation between fibrosis and LSM values ($p>0.05$) which were the other two parameters that we evaluated in lipid profile and transient elastography. NAFLD Fibrosis and FIB-4 scores were positively correlated with fibrosis, CAP and LSM values ($p<0.01$).

DISCUSSION

Obesity and diabetes are well-known risk factors for the development of NAFLD, which is the most common chronic liver disease in the general population (12,13). Diabetes is believed to be the most important predictor of progression to cirrhosis in the spectrum ranging from hepatic steatosis to steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis, and primary liver cancer. Diabetes increases morbidity and mortality, and therefore, its diagnosis and treatment is of key importance. There is neither a disease-specific clinical finding nor a single diagnostic test, therefore, more than one noninvasive and invasive methods are used to diagnose NAFLD. Laboratory results may be normal in patients with NAFLD, however, there may also be a slight increase in AST, ALT, GGT, and ALP levels among some patients. In cirrhotic cases, laboratory variables including albumin, bilirubin,

and prothrombin time may deviate. USG steatosis, which is the most widely used noninvasive imaging method in the diagnosis of the disease, has three grades. However, it is questionable how clinically meaningful and how valuable that grading is in disease monitoring. It is of paramount significance to determine the stage of fibrosis in patients with fatty liver as well as in those with chronic liver diseases for follow up. Biopsy is the gold standard in the evaluation of fibrosis but it has limitations such as procedural complications, sample errors, and differences in interpretation. Besides, such factors as disease course and response to treatment may require rebiopsy. Transient elastography which has been used in recent years to measure hepatic steatosis and tissue elasticity satisfies that need. This study evaluated the demographic characteristics, and biochemistry and imaging findings of 116 patients (54 diabetic, 62 non-diabetic) admitted to Internal Medicine and Gastroenterology outpatient clinics with hepatic steatosis reported on ultrasound or transient elastography within the last six months. Eskandar Hajiani et al. used transient elastography to compare liver stiffness in diabetic and non-diabetic patients and reported that the former had significantly higher values than the latter (14). The results indicated that significant fibrosis was more prevalent in diabetic patients, and therefore, elastography was recommended for their follow-up. Sporea I et al. designed a study to compare sonographic hepatic steatosis grades and fibrosis stages by transient elastography in patients with and without diabetes and found that diabetic patients had significantly higher hepatic steatosis gradients and fibrosis stages than non-diabetics (15). In line with the literature, our participants with diabetes also had significantly higher fibrosis stages than those without diabetes ($p=0.001$). The higher the preprandial blood glucose and HbA1c, the higher the fibrosis stage. This points to the effect of diabetes on NAFLD and a more rapid progression in uncontrolled diabetes. There was, however, no difference between participants using OAD drugs and those using insulin. Transient elastography is a noninvasive imaging method. However, biochemical markers, such as NAFLD fibrosis and Fib 4 scores, can also be used to determine the stages of liver fibrosis. In this study, NAFLD fibrosis and Fib 4 scores were correlated with fibrosis stages measured by elastography. This can be a useful way to avoid unnecessary biopsies in patients with low scores. The results also show that we can use those scores in daily practice. Numerous studies have focused on this subject matter which will continue to be relevant as new imaging methods and serum markers are used more and more widely. Participants with diabetes had significantly higher CAP scores, which indicate hepatic steatosis, than those without diabetes ($p=0.001$). Participants with diabetes had significantly higher LSM scores than those without diabetes ($p=0.001$). In other words, the three parameters measured by transient elastography were higher in participants with diabetes than in those without diabetes. The higher the fibrosis stages, the higher the levels of AST, ALT, GGT, and

uric acid. High transaminases and GGT were consistent with hepatic steatosis. High uric acid was regarded as a bystander of metabolic syndrome. The positive correlation of high TG and uric acid with CAP values was also consistent with impaired metabolic state. Similar to our results, a strong correlation has been reported between CAP and LSM values and uric acid level (16). Participants with hypertension had significantly higher fibrosis, CAP, and LSM values than those without hypertension. This shows that other components of the metabolic syndrome also play an active role in the progression to fibrosis. There was a strong correlation between the BMI values and fibrosis, CAP and LSM values. Kwok et al. (14) found that obesity was the strongest predictive of steatosis and that it was consistent with increased CAP and fibrosis stages (17). Participants with grade 2 steatosis had higher CAP and LSM values as well as fibrosis stages than those with grade 1 steatosis. CAP and LSM values were positively correlated with BMI. This, however, does not mean that ultrasound can be used to determine fibrosis.

Participants using OAD drugs had significantly higher CAP values than those using insulin ($p<0.05$). However, this result does not give any information about the independent effects of OAD and insulin on CAP level because some participants received both treatments.

Participants with hepatomegaly on ultrasound had significantly higher fibrosis and CAP values than those without hepatomegaly on ultrasound ($p<0.01$), which can be accounted for entirely by hepatic steatosis because biochemical tests showed that participants did not have any other liver diseases.

In conclusion, hepatic steatosis is the most common chronic liver disease which can progress to cirrhosis. Diabetes is believed to be the most important risk factor for the development of hepatic steatosis. The most accurate method to evaluate liver damage in patient follow-up is liver biopsy, which, however, has been replaced in recent years by noninvasive and reliable methods due to the risk of complications. One of those methods is transient elastography. There is no specific tests that can be used to diagnose hepatic steatosis. It is generally detected incidentally by ultrasound report or transaminitis. Therefore, early diagnosis of fibrosis and identification of patients at risk for cirrhosis are of paramount importance for healthcare professionals to take precautions involving diet, exercise and drugs.

Aknowledgement

Prof. Dr. Özcan Keskin for his proofreading and grammar check.

Author Contributions: Concept: T.S.G., E.K.; Design: T.S.G., E.K.; Supervision: T.S.G., E.K.; Resource: T.S.G., E.K.; Analysis and/or Interpretation: T.S.G., E.K.; Literature Search: T.S.G., E.K.; Writing: T.S.G., E.K.; Critical Reviews: T.S.G., E.K.

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Mcpherson S, Henderson E, Hardy T, Burt A, Day C, Anstee QM, et al. Natural history of NAFLD: A study of 108 patients with paired liver biopsies. *Gut*. 2014;63:A1–A288.
2. Bertot LC, Adams LA. The natural course of non-alcoholic fatty liverdisease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):774.
3. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and metaanalysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-1565.
4. Pathik P, Ravindra S, Ajay C, Prasad B, Jatin P, Prabha S. Fibroscanversus simple noninvasive screening tools in predicting fibrosis in high-risk nonalcoholic fatty liver disease patients from Western India. *Annals of Gastroenterology*. 2015;28(2): 281–286.
5. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *UltrasoundMed Biol*. 2010;36:1825-1835.
6. Yoneda M, Yoneda M, Fujita K, et al. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut*. 2007; 56: 1330–1331.
7. Angulo P, Hui J.M, Marchesini G, Bugianesi E, George J. The NAFLD fibrosis score: anoninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-854.
8. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-36.
9. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, Rousselet MC, Sturm M, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. 2013; 57(3):1182-1191.
10. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuationParameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2016;65(8):1359-1368.
11. Yılmaz Y, Ergelen R, Akın H, İmeryüz N. Noninvasive detection of hepaticsteatosis in patients without ultrasonographic evidence of fatty liver using the controlled attenuation parameter evaluated with transient elastography. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 25(11):1330-1334.
12. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, Lu SC, Le Marchand L, Nouredin M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology*. 2016;64(6):1969-1977.
13. Heidari Z, Gharebaghi A. Prevalence of non alcoholic fatty liverdisease and its association with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(5):OC04–OC07.
14. Hajiani E, Alavinejad P, Hashemi SJ, Masjedizadeh AR, Shayesteh AA, Parishan F, et al. Comparison of the transient elastography (fibroscan) results among diabetic and non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;1(4):00021.
15. Sporea I, Mare R, Lupuşoru R, Sima A, Sirli R, Popescu A, et al. Liverstiffness evaluation by transient elastography in type 2 diabetes mellitus patients with ultrasound proven steatosis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2016;25(2):167-174.
16. Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease – A multisystem disease?. *World J Gastroenterol*. 2016;22(43):9488–9505.
17. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2016;65(8):1359-68.

Clinical, laboratory and imaging findings of healthcare workers infected with COVID-19 in a single tertiary healthcare centre

Üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda COVID-19 tanılı sağlık çalışanlarında klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları

Şevin Demir¹, Belkız Öngen İpek², Hasan Apaydın¹, Feride Sinem Akgün³, Aslı Karadeniz⁴, Mustafa Erinç Sitar², Nesrin Sarıman⁵, David Terence Thomas⁶

¹Department of Family Medicine, Maltepe University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

²Department of Clinical Biochemistry, Maltepe University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

³Department of Emergency Medicine, Maltepe University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

⁴Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Maltepe University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

⁵Department of Pulmonary Medicine, Maltepe University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

⁶Department of Pediatric Surgery and Medical Education, Maltepe University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Correspondence: Aslı Karadeniz

Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Maltepe University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

e-mail: asli.karadeniz@maltepe.edu.tr

ORCID ID: ŞD 0000-0002-9541-5676

BÖİ 0000-0002-2998-263x

HA 0000-0003-1367-1850

FSA 0000-0001-6537-866x

AK 0000-000 3-3799-1090

MES 0000-0001-5114-8660

NS 0000-0003-3311-3338

DTT 0000-0002-8278-5934

Submitted Date: 12 Temmuz 2021, **Accepted Date:** 10 Ağustos 2021

SUMMARY

Aim: To analyze physical examination, laboratory and imaging findings of COVID-19 positive healthcare workers at a single tertiary healthcare centre in a metropolitan area of Turkey.

Material and Methods: Collected data was retrospectively analysed from patient files. Physical examination, laboratory and imaging findings were collected.

Results: Despite being under the highest risk and during the beginning of the pandemic, only 5% of healthcare workers were found to be COVID-19 positive. All positive COVID-19 healthcare workers had mild symptoms. Laboratory findings were within the normal range and only two healthcare workers had mild positive thoracic computerized tomography findings. All COVID-19 healthcare workers completely recovered with no sequela after close observation and follow up.

Conclusion: It is encouraging that our findings suggest although under high risk, healthcare workers in our institution did not have any serious complication from COVID-19. However, extreme vigilance should always be taken as the pandemic is continuing and there is still many aspects of COVID-19 that is unknown.

Keywords: COVID-19, health care workers, laboratory results, SARS-CoV-2

ÖZET

Amaç: Türkiye’de metropol bölgesindeki bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunda, COVID-19 tanısı olan sağlık çalışanlarında, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metodlar: Hasta dosyalarından retrospektif olarak toplanan veriler değerlendirilmiştir. Fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme verileri toplanmıştır.

Bulgular: Pandeminin başlangıcından beri en yüksek risk altında olmasına rağmen, sağlık çalışanlarının yalnızca % 5’inin COVID-19 pozitif olduğu tespit edildi. Tüm COVID-19 pozitif sağlık çalışanlarının hafif semptomları vardı. Laboratuvar bulguları normal sınırlardaydı ve sadece iki sağlık çalışanında bilgisayarlı tomografide hafif akciğer tutulum bulguları vardı. Tüm COVID-19 pozitif sağlık çalışanları, yakın gözlem ve takip sonrasında, hiçbir sekel olmaksızın tamamen iyileştiler.

Sonuç: Yüksek risk altında olmasına rağmen kurumumuzdaki sağlık çalışanlarının COVID-19’dan ciddi bir komplikasyon yaşamadığını destekleyen bulgularımız cesaret vericidir. Bununla birlikte, pandemi devam ederken ve COVID-19’un hala bilinmeyen pek çok yönü olduğu için her zaman dikkatli olunmalıdır.

Anahtar sözcükler: COVID-19, laboratuvar sonuçları, sağlık çalışanları, SARS-CoV-2

INTRODUCTION

COVID-19 is an infectious disease caused by a previously unknown coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2,) and first reported December 2019 in Wuhan, China. COVID-19 spreads with droplets and close person-to-person contact. The World Health Organization declared a pandemic for COVID-19 in March 2020 (1).

As with other infectious diseases, healthcare workers are at the forefront of the battle against COVID-19. In Italy the rate of healthcare workers that have been infected with COVID-19 is reported to be 20%, whereas the same rate is reported to be 12% in Spain). A study conducted in England of 1029 staff reported three groups: directly patient facing, non-patient facing but potentially at higher risk of nosocomial exposure and non-clinical staff with their COVID-19 positivity reported as being %15, %16 and %18 respectively (3).

The burden caused by the pandemic and the risk of infection has a negative effect on healthcare workers. Although the risk of infection is considered normal for healthcare workers, the risk to healthcare workers or their families who are of an advanced age, have weak immunity or other chronic medical conditions is of concern. The Centers for Disease Prevention (CDC) proposes the use of personal protective equipment when in contact with COVID-19 patients in order to minimize the risk of infection (4). It is important to prevent infection in healthcare workers in order to decrease morbidity and potential mortality, to maintain the capacity of healthcare systems and to decrease secondary transmission (5).

In this study we report the clinical, laboratory and imaging findings of COVID-19 infected healthcare workers in a single tertiary healthcare centre in a metropolitan area of Turkey in order to help better understand and prepare for future COVID-19 waves and other similar pandemics.

MATERIAL AND METHODS

Participants

Thirty one healthcare workers who had COVID-19 infections confirmed with PCR during 11 March-11 June 2020 were included in this study. Prospectively collected data was retrospectively reviewed. Symptom questioning was performed by the same physician.

Laboratory and imaging analysis

Unless an emergent state, following 12 hours of overnight fasting, peripheral venous blood samples were taken for complete blood count, immunoassay and biochemical analysis, either on the day of diagnosis or the following

day. For complete blood count: erythrocytes count, hemoglobin, hematocrit, thrombocyte count, mean cell volume, mean platelet volume, leukocyte count, neutrophil percentage, lymphocyte percentage, monocyte percentage, eosinophils percentage, basophils percentage were evaluated by Sysmex XT 2000®. Analysed routine biochemical (measured by Siemens Dimension RxL®) and immunoassay (measured by Abbot Architect i1000®) markers included: ferritin, C reactive protein, blood urea nitrogen, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, sodium, potassium, calcium, chloride, troponin I, creatine kinase-MB, d-dimer and lactate dehydrogenase. Thoracic computerized tomography (Toshiba Aquilion64®) findings were also noted in patients where CT was indicated.

Statistical Analyses

Collected data was analysed using SPSS 24 statistical software. Descriptive statistics are reported as count (n), percentage (%), arithmetic mean and standard deviation. Continuous variables were tested for normal distribution using the Kolmogorov Smirnov test. Results were evaluated using 95% confidence interval and $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Scientific research study permits from Republic of Turkey Ministry of Health (2020-05-04T11_11_23) and from TC Maltepe University Clinical Research Ethics Committee (2020/900/27) were obtained for the current study.

RESULTS

During the study time, 31 healthcare workers out of a total 610 (5,1%) were infected with COVID-19. All 31 healthcare workers' data was included in the study. Of those healthcare workers infected with COVID-19, the average age was 33 ± 10 years, 64,5% were female and 35,5% were male. Healthcare workers infected with COVID-19 were doctors (22,5%), nurses (32,2%) and auxiliary healthcare workers (45,1%). While 54,8% of healthcare workers were of normal weight (18-25 kg/m²), 25,8% were overweight (25-30 kg/m²) and 19,4% were obese (30-40 kg/m²). Demographic and anthropometric information of those included in the study are shown in Figure 1.

While 9 healthcare workers were asymptomatic, most healthcare workers (71,0%) had mild symptoms. The overall ratio of healthcare professionals working in high-risk units such as emergency outpatient clinics, COVID-19 inpatient service and intensive care was 29%. Symptoms developed an average of $1,4 \pm 3,6$ days before or after the first positive PCR test. At least one comorbidity such as obesity, hypothyroidism and hypertension were seen in seven (22,5%) of healthcare workers. No COVID-19 healthcare worker had more than one comorbidity, as due to national guidelines such workers were given

administrative leave during the pandemic period. Of the seven healthcare workers with comorbidities, five had mild symptoms and two had no symptoms. In those who had normal weight or were overweight or obese, no symptoms were seen in six, two and one healthcare worker respectively. Symptom distribution, average timing of symptoms, and average period of PCR positivity are shown in Figure 2. Table 1 demonstrates complete blood count parameters of healthcare workers included in this study. Average of parameters were all within normal reference range limits. Of the 22 healthcare workers, nine had indications for Thoracic Computerized Tomography (CT) due to physical examination findings (Figure 3). Of those who underwent CT imaging, two had mild positive COVID-19 findings (ground glass appearance). These two patients had mild symptoms throughout their followup, recovered completely and no control CT was deemed necessary. No sequelae was observed in any healthcare workers.

	Patients Results
Age (mean ± SD)	33 ± 10
Gender	11 Male, 20 Female
Weight kilogram (mean ± SD)	71 ± 14
Height cm (mean ± SD)	167 ± 8
BMI (mean ± SD)	25 ± 4,6

Figure 1. Results of demographic and anthropometric values of patients

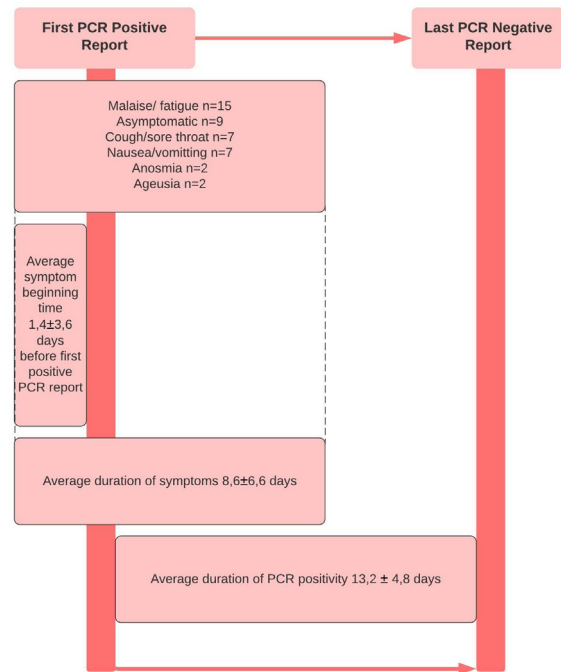


Figure 2. Symptom process timing and variety of symptoms according to patients' first positive and last negative PCR tests.

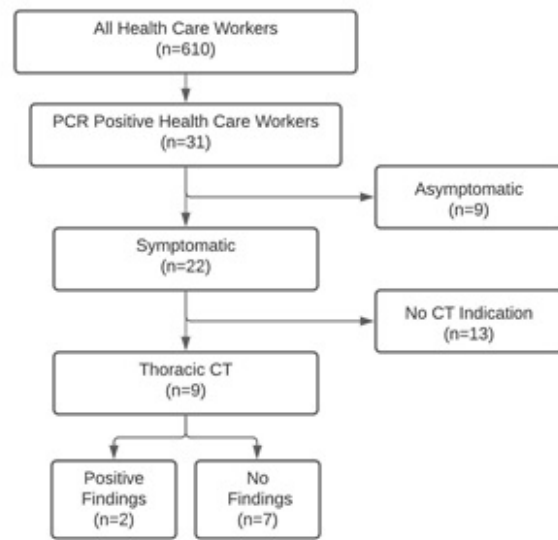


Figure 3. Computerized tomography imaging modality for the patients and general findings

Table 1. Patients' complete blood count, immunoassay and routine biochemistry parameters results

Test Parameter	Group I (< 65 years of age)	Group II (> 65 years of age)	p Value
ProCT mean ± SD (ng/mL)	20,1 ± 32,8	12,9 ± 23,4	p<0.05*
CRP mean ± SD (mg/L)	15,1 ± 8,6	12,6 ± 13,1	Not statistically significant
Leukocyte count mean ± SD (per µL)	9376 ± 6592	11615 ± 6915	p<0.05*
Neutrophil count mean ± SD (per µL)	7380 ± 5593	9414 ± 6492	p<0.05*
Lymphocytes count mean ± SD (per µL)	1379 ± 2333	1297 ± 955	Not statistically significant
Thrombocyte count mean ± SD (per µL)	183742 ± 141465	201959 ± 118813	Not statistically significant
BUN mean ± SD (mg/dL)	30,1 ± 24,8	45,6 ± 34,3	p<0.01**
Creatinine mean ± SD (mg/dL)	2,1 ± 4,9	1,7 ± 1,8	Not statistically significant
AST mean ± SD (IU/L)	75 ± 97	129 ± 434	Not statistically significant
ALT mean ± SD (IU/L)	71 ± 106	82 ± 181	Not statistically significant
Albumin mean ± SD (g/dL)	2,54 ± 0,52	2,53 ± 0,54	Not statistically significant
CRP/Albumin ratio mean ± SD	6,4 ± 4,3	5,3 ± 4,8	Not statistically significant

Table 1 ProCT (Procalcitonin), CRP (C reactive protein), leukocyte count, neutrophil count, lymphocytecount,thrombocyte count, BUN (Blood Urea Nitrogen), creatinine, AST (Aspartate Amino transferase), ALT (Alanine amino transferase), albumin and CRP/albumin ratio results of all patients.

DISCUSSION

SARS-CoV-2 is a virus that threatens the whole world and can spread very quickly. It leads to COVID-19 which can lead to serious pathologies in many systems, particularly the respiratory system, leading to multiple organ failure or other systemic complications. While COVID-19 may be asymptomatic it may also lead to serious pathologies such as acute respiratory distress syndrome (ARDS), respiratory failure, disseminated intravascular coagulation, extensive thromboemboli and death.

Healthcare workers are at the forefront of the war against COVID-19 and are therefore at an increased risk. Since 11 March 2020, when the first COVID-19 case was seen in our country, all healthcare workers who had a fever, respiratory symptoms, or contact with a COVID-19 patient without wearing the appropriate personal protective equipment (PPE), and those whose close family members were diagnosed with COVID-19, tested with PCR for SARS-CoV-2. All healthcare workers were given regular training on the proper use of PPE during the pandemic. The hospital infectious diseases committee routinely controlled the correct use of PPE. This study was conducted with the aim of better preparing for possible further waves of COVID-19.

Kluytmans-van den Bergh et al. reported the prevalence of COVID-19 in healthcare workers presenting with fever and respiratory problems in two Dutch hospitals (6). In a total of 9705 healthcare workers, fever and respiratory problems were seen in 1353 and of these 86 tested positive for COVID-19. Of these 14% were doctors and 28% were nurses. Of those diagnosed with COVID-19, 24% reported no known contact with COVID-19 positive patients. The most frequently observed symptoms were cough (77%),

general malaise (76%), severe myalgia (63%) and fever (53%). We report a lower rate of symptoms in our group of healthcare workers as we screened healthcare workers that had contact with a known COVID-19 patient.

In a retrospective study of doctors and nurses aged 18 years and older Ran et al. divided healthcare workers into those that were exposed to medical or surgical procedures that lead to aerosol production (higher risk) and those who were not (low risk) (7). Of 72 healthcare workers included in the study, 33 were grouped as being high risk and of these healthcare workers 28 tested positive for COVID-19, 2,13 times higher than those in the low risk group. The most common symptoms were reported as fever and cough (85,7% and 60,7% respectively.) In our study most healthcare workers were asymptomatic. In those who were symptomatic the most common two symptoms were malaise and fatigue.

In a cohort of 9648 healthcare workers, Lai et al. reported COVID-19 positive test in 110 (1,1%) (8). Of those 71,8% were female, 23,6% were doctors, 56,4% were nurses and 20% were other health care assistants. The most frequently observed symptoms were reported as fever (60,9%), myalgia (60,0%), cough (56,4%) and sore throat (50,0%). Similar to our findings, the authors reported all laboratory tests within the normal reference ranges.

We reported COVID-19 positivity in mostly female healthcare workers, most probably due to the majority of our healthcare workers being female. As those aged above 65 years of age and those with multiple comorbidities were given administrative leave, the average age of our COVID-19 positive healthcare workers and the number with comorbidities was low. No sequelae was observed in

any healthcare worker. All COVID-19 positive healthcare workers were isolated from their families/co-inhabitants and were allowed to return to work after two negative PCR results. Government policy for administrative leave and guidelines for COVID-19 positive healthcare workers led to a small number of participants in this study and a larger than reported rate of asymptomatic healthcare workers. Although this may be considered a limitation of our study it also demonstrates that similar preventative measures should be taken if necessary in the future.

Conclusion and Future Directions

Institutional precautions, routine training, correct use of PPE, early intervention and close clinical observation lead to favourable clinical outcome in healthcare workers infected with COVID-19 at our institute. However, health professionals working in high-risk areas such as emergency room, intensive care, pulmonary diseases and infection services within hospitals should not be complacent and continue to show maximum sensitivity in case of a possible second wave of the current pandemic or in any future pandemics.

Author Contributions: Concept: Ş.D., A.K., F.S.A.; Design: Ş.D., A.K., F.S.A. M.E.S., D.T.T.; Analysis and/or Interpretation: B.Ö.İ., M.E.S., D.T.T.; Literature Search: Ş.D., H.A., A.K., Writing: Ş.D., F.S.A., M.E.S., D.T.T.; Critical Reviews: Ş.D., F.S.A., A.K., M.E.S., D.T.T., N.S.

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Q&A on coronaviruses (COVID-19). [cited 11 Sep 2020]. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses>
2. Bai Y, Wang X, Huang Q, Wang H, Gurarie D, Ndeffo-Mbah M, et al. SARS-CoV-2 infection in health care workers: a retrospective analysis and a model study. medRxiv. 2020.
3. Hunter E, Price DA, Murphy E, van der Loeff IS, Baker KF, Lendrem D, et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *The Lancet*. 2020;395(10234):e77-e8.
4. Control CfD, Prevention. Interim infection prevention and control recommendations for patients with confirmed 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) or persons under investigation for 2019-nCoV in healthcare settings. Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, USA. 2020.
5. Adams JG, Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *Jama*. 2020;323(15):1439-40.
6. Kluytmans-van den Bergh MF, Buiting AG, Pas SD, Bentvelsen RG, van den Bijllaardt W, van Oudheusden AJ,

et al. Prevalence and clinical presentation of health care workers with symptoms of coronavirus disease 2019 in 2 Dutch hospitals during an early phase of the pandemic. *JAMA network open*. 2020;3(5):e209673-e.

7. Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. Risk factors of healthcare workers with corona virus disease 2019: a retrospective cohort study in a designated hospital of Wuhan in China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.

8. Lai X, Wang M, Qin C, Tan L, Ran L, Chen D, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) infection among health care workers and implications for prevention measures in a tertiary hospital in Wuhan, China. *JAMA Network Open*. 2020;3(5):e209666-e

Hepatit B virüsüne bağlı kronik infeksiyon ve kronik hepatit hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin irdelenmesi

Examination of clinical and laboratory features of chronic infection and chronic hepatitis cases due to hepatitis B virus

Aziz Ahmad Hamidi¹, Serhat Keşçioğlu², Aslı Karadeniz¹

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

ORCID ID: AAH 0000-0003-4108-0847
SK 0000-0002-4818-8431
AK 0000-0003-3799-1090

Gönderim Tarihi: 03 Temmuz 2021, Kabul Tarihi: 07 Ağustos 2021

ÖZET

Amaç: Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği 2017 kılavuzunda HBV infeksiyonunun eski terminolojideki immuntoleran ve inaktif taşıyıcı terimi kronik infeksiyon (Kİ), eski terminolojide immun reaktif terimi ise kronik hepatit (KH) olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada Kİ ve KH olan hastalarda, klinik ve laboratuvar özelliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metodlar: Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında kronik HBV infeksiyonu tanısıyla polikliniğine başvuran >18 yaş olguların klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak incelendi. Olgular Kİ ve KH olarak iki gruba ayrıldı. Olguların ultrasonografik sonuçları incelenerek hepatosteatoz bulguları grade 0, 1, 2 ve 3 olarak kaydedildi.

Bulgular: Yüz altmış (kadın: 87, erkek: 73) hasta incelenmiştir. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0.20; p=0.21). Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) KH grubunda Kİ grubuna göre daha yüksek bulundu (sırasıyla p<0,001, p=0,03). Ortalama trombosit değeri KH grubunda, Kİ grubuna göre daha düşük saptandı (p=0,04). Evre 2 hepatosteatoz Kİ grubunda olguların %17'sinde saptanırken KH grubunda olguların %3'ünde saptandı (p=0,003).

Sonuç: Kİ ve KH olan hastaların fibroz evresinin ilerlemeden tanı ve tedaviye ulaşması için klinik laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle yakından izlenmesinin gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B virüsü, kronik hepatit B infeksiyonu, karaciğer fibrozu

İletişim: Aziz Ahmad Hamidi

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: azizahmad.hamidi@maltepe.edu.tr

SUMMARY

Aim: In the European Liver Study Association 2017 guideline, the term immune tolerant and inactive carrier of HBV infection in the old terminology is classified as chronic infection (CI), and the term immune reactive in the old terminology is classified as chronic hepatitis (CH). In this study, it was aimed to examine the clinical and laboratory features of patients with CI and CH.

Material and Methods: Between January 2019 and January 2020, the clinical and laboratory features of patients aged > 18 years who were admitted to the infectious diseases outpatient clinic with the diagnosis of chronic HBV infection were retrospectively analyzed. The cases were divided into two groups as CI and CH. The ultrasound results of the cases were examined and hepatosteatoz findings were recorded as grade 0, 1, 2 and 3.

Results: One hundred and sixty (female: 87, male: 73) cases were examined. There was no significant difference between the two groups in terms of age and gender (respectively p= 0.20; p=0.21). Aspartate aminotransferase and Alanine aminotransferase was higher in the CH group than CI group (respectively p<0.001, p=0.03). The mean platelet value was lower in the CH group than CI group (p=0.04). Grade 2 hepatosteatoz was detected in 17% of the cases in the CI group, and in 3% of the cases in the CH group (p=0.003).

Conclusion: It was concluded that patients with CI and CH should be closely monitored by clinical laboratory and imaging methods in order to achieve diagnosis and treatment before the fibrosis stage progresses.

Keywords: Hepatitis B virus, chronic hepatitis B infection, liver fibrosis

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olup siroz ve karaciğer kanserinden sorumludur. Dünyada 250 milyon insanın HBV taşıdığı ve bunların yılda yaklaşık 600.000'inin kronik karaciğer hastalığına bağlı öldüğü tahmin edilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütüne göre Türkiye orta (prevalans %2-8) endemik bölge olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde HBV prevalansı 4.58 olup 3,3 milyon insanın HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (2). Türkiye'de HBsAg pozitif olan hastaların %94,5'i HbeAg negatif olduğu saptanmıştır (3). HbeAg negatif olan hastalarda, Alanin aminotransferaz (ALT) normal olup HBV-DNA <2000 IU/ml saptandığında inaktif taşıyıcı olarak tanımlanmaktadır. Bu tanı hastalarda yanlış bir anlayışın yerleşmesine neden olmaktadır. Hastanın hasta olmadığını sadece taşıyıcı olduğunu düşünmesine ve düzenli takip olmaktan kaçınmasına neden olmaktadır. İnaktif taşıyıcı fazında kalan hastalarda siroz ve hepatosellüler karsinom (HSK) gelişme olasılığı düşük olsa da bu hastalar genellikle kronik hepatit aşamasına ilerlemektedirler (4). Bu nedenle bu hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği (European Association for the Study of the Liver) 2017 kılavuzunda HBV enfeksiyonu doğal seyri ve konak yanıtına göre yeni tanımlamalar geliştirilmiştir. Bu tanımlamada eski terminolojide immuntoleran ve inaktif taşıyıcı olarak tanımlanan hastalar, kronik enfeksiyon (Kİ), eski terminolojide immun reaktif olarak tanımlanan hastalar kronik hepatit (KH) olarak sınıflandırılmıştır (5). Bu çalışmada, yeni tanımlama doğrultusunda HBV'ye bağlı Kİ ve KH hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METODLAR

Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi enfeksiyon hastalıkları polikliniklerine başvuran 18 yaşından büyük vakalarının klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak incelendi. Delta ajanı pozitif olan ve izole AntiHbc pozitifliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Vakalar, Avrupa Karaciğer Çalışma Derneği Kılavuzuna göre Kİ ve KH olarak iki gruba ayrıldı (5). KH grubundaki hastaların aldıkları antiviral tedavi rejimleri tespit edildi. Vakaların ultrasonografik görüntüleme (USG) sonuçları incelenerek hepatosteatoz bulguları grade 0, 1, 2 ve 3 olarak kaydedildi. Karaciğer biyopsisi örnekleri Knodel histolojik aktivite indeksi ve Ishak fibroz skorlama yöntemiyle değerlendirildi. Kİ ve KH grubunda yer alan vakalar, demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel analizi için, SPSS for Windows, Version 15.0. (SPSS Inc., Chicago, ABD) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum, kategorik değişkenler için Ki-Kare testi, normal dağılım

gösteren değişkenler için Student t-testi kullanılmıştır. Dağılımı normal olmayan sürekli varyasyon gösteren değişkenlerde Mann Whitney U istatistiksel analizleri yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışma süresi içinde başvuran 160 (kadın: 87, erkek: 73) hasta incelenmiştir. Hastaların 99'u KH, 61'i Kİ grubunda yer almıştır. Hastaların yaş ortalaması KH grubunda $47,5 \pm 14,3$, Kİ grubunda ise $50,2 \pm 15,0$ idi. Kadın cinsiyeti KH grubunda %51 iken Kİ grubunda %61 olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,20$; $p=0,21$). Ortalama Aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT değerleri KH grubunda Kİ grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,03$). Ortalama trombosit değeri KH grubunda Kİ grubunda göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük saptandı ($p=0,04$). Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterildi. HbeAg pozitifliği KH grubunda 10 Kİ grubunda ise bir hastada olmak üzere toplamda 11 (%6,9) hastada saptandı. Vakaların %36'sında hepatosteatoz saptandı. Kİ grubunda evre 2 hepatosteatoz, vakaların %17'sinde saptanırken KH grubunda hastaların %3'ünde saptandı. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,003$). KH grubunda en çok kullanılan antiviral ilaç %62,6 (62 hasta) tenofovir disoproksildi (Tablo 2). KH grubunda yer alan ve tedavi almayan 20 hastadan 5'i HBeAg pozitif vakalar olup immun reaktif fazda HbeAg serokonversiyonu açısından takip edilmektedir. Üç hasta karaciğer biyopsisi olmayı reddederek poliklinik takip olmakla yetindi. Yedi hastanın biyopsi sonucunda fibroz evresi 1 saptandığından tedavi başlanmadı. 5 hasta ise tedaviye başlama aşamasında olup çalışmanın yapıldığı tarihte henüz tedavi almamıştı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta özellikleri	Kronik Hepatit (n=99)	Kronik Enfeksiyon (n=61)	p
Cinsiyet n (%)			
Kadın	50 (51)	37 (61)	0,21
Erkek	49 (49)	24 (39)	
Yaş (Ortalama±Standart sapma)	$47,5 \pm 14,3$	$50,2 \pm 15,0$	0,20
Laboratuvar bulguları (Ortalama±Standart sapma)			
Apartat aminotransferaz(IU/L)	$27,7 \pm 12,5$	$21,7 \pm 6,1$	<0,001
Alanin aminotransferaz(IU/L)	$30,5 \pm 23,1$	$23,5 \pm 12,9$	0,03
Alkalen fosfataz(IU/L)	$81,8 \pm 26,0$	$83,6 \pm 30,3$	0,69
Gama glutamil transferaz(IU/L)	$23,1 \pm 15,6$	$24,7 \pm 14,0$	0,51
Trombosit($10^3/L$)	$231,071 \pm 61,217$	$254,426 \pm 80,769$	0,04
International normalized ratio	$1,06 \pm 0,17$	$1,04 \pm 0,11$	0,41
USG (Hepatosteatoz): n (%)			
Evre 0	68 (69)	35 (57)	0,15
Evre 1	25 (25)	16 (26)	0,89
Evre 2	3 (3)	10 (17)	0,003
Evre 3	3 (3)	-	-

Tablo 2. Vakaların biyopsi sonucu ve kullanılan antiviral tedavi

Hastaların özellikleri	Kronik Hepatit n (%)	Kronik İnfeksiyon n (%)
HbeAg pozitifliği	10 (10)	1 (1)
Histopatoloji (n=32) (Ortalama)		
Fibroz evresi	1,75	-
Histopatolojik aktivite indeksi	6,8	-
Tedavi		
Tenofovir disoproksil	62 (62,6)	-
Entekavir	15 (15,1)	-
Lamivudin	2 (2,0)	-
Tedavi almayan	20 (20,0)	61 (100)

TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonunun progresyonunu hastanın enfeksiyona verdiği immunolojik yanıt ve birçok viral faktörden etkilemektedir. Hastanın 40 yaşından büyük olması, ailede hepatosellüler karsinom öyküsünün olması, viral yükü ve virusun HbeAg durumu hastalığın seyrini etkilemektedir (1). Çalışmamızda Kİ grubunda ortalama yaş (50,2±15,0) KH (47,5±14,3) grubunda göre daha yüksek bulunduğu halde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Türkiye’de yapılan bir epidemiyolojik çalışmaya göre HbeAg negatif olan hastaların ortalama yaşı 40,4±15,6 olarak saptanmış olup çalışmamızdaki vakalara göre daha düşük olduğu görülmektedir (6). Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre HBeAg negatif hastalarında "inaktif taşıyıcılık durumu" tanımlamak için karaciğer biyopsisine başvurmadan ALT ve HBV-DNA düzeylerinin kullanılması ile hastaların bir kısmında belirgin histolojik hastalık gözden kaçabilir (7). Diğer yandan, başka bir çalışmada, immun tolerans fazda olan ve tedavisiz izlenen HBeAg pozitif hastalarda immun aktif fazda olan hastalara göre hepatosellüler karsinom ve ölüm riski belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır (8). Benzer biçimde HBeAg negatif hastalarda yapılan çalışmada da ALT değeri normal olan kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda hepatosellüler karsinom ve ölüm riski belirgin olarak yüksek saptanmıştır (9). Çalışmamızda Kİ grubundaki hastaların sadece %1’i HbeAg pozitif iken %99’u HbeAg negatif idi, ortalama ALT değeri (23,5±12,9) normal saptanmıştır. Bu hastaların yakından izlenmesi ve HBV-DNA yüksekliğinin saptandığı dönemde karaciğer biyopsisi yapılması gerekmektedir. Karaciğer biyopsisi olmamış Kİ grubundaki hastalar için inaktif taşıyıcı tanımını yapmak bazı riskleri barındırıyor. Hastaların kendilerini hasta değil sadece taşıyıcı olarak algılamalarına neden olarak düzenli takipte olmayı ihmal edebilirler. Bu nedenle Kİ tanımı durumu açıklamak için daha kullanışlı bir tanım olmaktadır.

Trombositopeni, siroz hastalarında en yaygın olan ve ilk ortaya çıkan hematolojik bozukluk olup kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların takibinde takip edilmesi gereken bir parametredir (10). Çalışmamızda KH grubunda Kİ grubuna göre trombositopeni belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. KH grubunda olan vakaların ikisinde fibroz düzeyi 5 olarak saptandı. Benzer olarak KH grubunda AST ve ALT yüksekliğinin daha fazla olması vakaların arasında

kompanse sirotik vakaların olması nedeniyle olmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık üçte birinde hepatosteatoz saptanmış olup daha çok hastanın metabolik faktörleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (11,12). Çalışmamızda vakaların %36’sında USG ile hepatosteatoz saptandı. Kİ ve KH grupları arasında evre 1 ve 3 açısından fark bulunmazken evre 2 hepatosteatoz Kİ grubunda belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bu bulgularla, HBV-DNA negatifliği veya ALT’nin normal olmasının hepatosteatoz için bir etki oluşturmadığı görülmektedir. Bu durum, Kİ olarak tanımlanan hastalarda da hepatosteatozun eşlik edebilmesine dikkat çekmektedir.

İncelenen tüm hastaların karaciğer biyopsisinin olmaması ve hepatosteatozun USG bulgularıyla tanımlanması çalışmamızın sınırlayıcıları arasındadır. Diğer yandan çalışmamızın retrospektif karakterde olması ve görece az sayıda hasta ile yapılmış olması da sonuçların yorumlanmasında kısıtlılık oluşturmaktadır.

KH grubunda AST ve ALT belirgin olarak daha yüksek bulunurken trombosit daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle çalışmamız, hastaların izleminde transaminazlar ve kan sayımı takibinin yol gösterici olabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda, her iki grup arasında yaş açısından fark bulunmamasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu sonuç hastaların daha genç yaşta da KH tablosunda olabileceğini göstermektedir. Evre 2 hepatosteatozun Kİ grubunda daha yüksek bulunması hastalarda KH olmadan da hepatosteatoz geliştiğini göstermektedir. Bu nedenle hastaların yıllık olarak USG ile takip edilmesinin önemli olduğunu vurgulamaktayız. Sonuç olarak, hepatit B virüsüne bağlı Kİ olan hastaların fibroz evresinin ilerlemeden tanı ve tedaviye ulaşması için laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle yakından izlenmesinin gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir: A.A.H. ; Tasarım: A.A.H. ; Denetleme: A.A.H., S.K., A.K.; Kaynaklar: A.A.H., S.K., A.K. ; Analiz ve/veya yorum: A.A.H., S.K., A.K.; Literatür taraması: A.A.H., S.K., A.K.; Makalenin yazılması: A.A.H., S.K., A.K.; Eleştirel İnceleme: A.A.H., S.K., A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599.
2. Özkan H. Epidemiology of Chronic Hepatitis B in Turkey. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018;8(1):73-74.
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork

TURHEP study. *ClinMicrobiolInfect.* 2015;21(11):1020-1026.

4. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virüs infection [published correction appears in *J Hepatol.* 2013 Jan;58(1):201. Janssen, Harry [corrected to Janssen, Harry L A]. *J Hepatol.* 2012;57(1):167-185.

5. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virüs infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398.

6. Ergunay K, Balaban Y, Cosgun E, Alp A, Simsek H, Sener B, et al. Epidemiologic trends in HBV infections at a Reference centre in Turkey: an 11-year retrospective analysis. *AnnHepatol.* 2012;11(5):672-678.

7. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1376-1384.

8. Kim GA, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut.* 2018;67(5):945-952.

9. Choi GH, Kim GA, Choi J, Han S, Lim YS. High risk of Clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation. *AlimentPharmacolTher.* 2019;50(2):215-226.

10. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *ClinGastroenterolHepatol.* 2009;7(6):689-695.

11. Rastogi A, Sakhuja P, Kumar A, Hissar S, Jain A, Gondal R, et al. Steatosis in chronic hepatitis B: prevalence and correlation with biochemical, histologic, viral, and metabolic parameters. *Indian J PatholMicrobiol.* 2011;54(3):454-459.

12. Bondini S, Kallman J, Wheeler A, Prakash S, Gramlich T, Jondle DM, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *LiverInt.* 2007;27(5):607-611.

Diagnostic capabilities of kallistatin, IL-10 and IL-1β in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve hipertansiyonu olan hastalarda kallistatin, IL-10 ve IL-1β'nin tanısal güçleri

Anastasiia O. Rozhdestvenska¹, Natalia M. Zhelezniakova¹
¹Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine 1, Kharkiv, Ukraine

ORCID ID: AOR 0000-0002-9716-6538
NMZ 0000-0002-5786-9378

İletişim: Anastasiia O. Rozhdestvenska
Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine 1, Kharkiv, Ukraine
e-mail: rozhdestvenska.anastasiia@gmail.com

Gönderim Tarihi: 19 Mayıs 2021, Kabul Tarihi: 23 Ağustos 2021

The research results were presented at Maltepe University International Student Congress E-MUISC 2020-2021 "COVID-19 & HEALTH" in the form of a report "Kallistatin: diagnostic value of the new biomarker in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension".

SUMMARY

Aim: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is closely linked to hypertension (HT) and affects about 25% of the adult population. An important issue remains the search for non-invasive biomarkers for NAFLD diagnosis.

The objective of the study was to evaluate the diagnostic value of kallistatin, interleukin-10 (IL-10) and interleukin-1β (IL-1β) in diagnosis of NAFLD in combination with HT.

Materials and Methods: 115 patients with NAFLD at the stage of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) were examined, including 63 patients with comorbidity of NASH and HT (main group) and 52 people with isolated NASH (comparison group). Clinical and laboratory parameters were evaluated; plasma kallistatin, IL-10 and IL-1β levels were measured in all patients.

Results: Kallistatin levels averaged 65.03 ng/ml, 83.42 ng/ml and 111.70 ng/ml in patients with NAFLD and HT, isolated NAFLD and control group, respectively. The IL-10 level was 2.69 ng/ml and 4.90 ng/ml in patients with comorbid and isolated NAFLD, respectively, while control results averaged 8.17 ng/ml. The IL-1β level in NAFLD and HT group was 4.76 pg/ml, and in isolated NAFLD group the indicator averaged 4.02 pg/ml, which exceeded the control values (0.59 pg/ml).

Conclusions: The course of both isolated NAFLD and comorbidity NAFLD with HT was accompanied by significant changes of kallistatin, IL-10 and IL-1β levels. Higher HT stage and BP grade, increased BMI and high CRP levels are associated with significantly more pronounced deviations of these indicators in patients with NAFLD and HT. The obtained data provide the possibility to consider the kallistatin, IL-10 and IL-1β as biomarkers of NAFLD severity.

Keywords: Hypertension, IL-10, IL-1β, kallistatin, NAFLD, NASH, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis

ÖZET

Giriş: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, hipertansiyonla yakından bağlantılıdır ve yetişkin nüfusun yaklaşık%25'ini etkiler. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı teşhisi için invazif olmayan biyobelirteçlerin araştırılması önemli bir konu olmaya devam etmektedir.

Çalışmanın amacı, hipertansiyon ile kombinasyon halinde alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı tanısında kallistatin, interleukin-10 (IL-10) ve interleukin-1β (IL-1β) 'nin tanısal değerini değerlendirmektir.

Materyal ve Metotlar: Alkolsüz steatohepatit evresinde alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan 115 hasta incelendi; bunlara eşlik eden alkolsüz steatohepatit ve hipertansiyonu olan 63 hasta (ana grup) ve izole alkolsüz steatohepatitli 52 kişi (karşılaştırma grubu). Klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi; Tüm hastalarda plazma kallistatin, IL-10 ve IL-1β seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve hipertansiyonu olan hastalarda, izole alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve kontrol grubunda ortalama kallistatin seviyeleri sırasıyla 65.03 ng/ml, 83.42 ng/ml ve 111.70 ng/ml olmuştur. IL-10 seviyesi, komorbid ve izole alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda sırasıyla 2.69 ng/ml ve 4.90 ng/ml iken, kontrol sonuçlarının ortalaması 8.17 ng/ml idi. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve HT grubunda IL-1β seviyesi 4.76 pg/ml ve izole alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı grubunda gösterge ortalama 4.02 pg/ml ve bu da kontroldeğerlerini (0.59pg/ml) aştı.

Sonuç: Hem izole alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı hem de alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ile birlikte hipertansiyonun seyrine kallistatin, IL-10 ve IL-1β seviyelerinde önemli değişiklikler eşlik etti. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve hipertansiyonu olan hastalarda daha yüksek hipertansiyon evresi ve kan basıncı derecesi, artan vücut kitle indeksi ve yüksek C-reaktif protein seviyeleri, bu göstergelerin önemli ölçüde daha belirgin sapmalarıyla ilişkilidir. Elde edilen veriler, kallistatin, IL-10 ve IL-1β'nin alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ciddiyetinin biyolojik belirteçleri olarak dikkate alınmasını sağlar.

Anahtar Kelimeler: Alkolden bağımsız karaciğer hastalığı, alkolden bağımsız karaciğer yağlanması, IL-1β, IL-10, kallistatin, yüksek tansiyon

INTRODUCTION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the one of the most common chronic liver diseases. The prevalence of pathology in the world averages 25.2% worldwide, and the prevalence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), as a more severe type of NAFLD, averages 4% in the general population (1,2).

Non-alcoholic fatty liver disease is closely associated with metabolic disorders (3). Considerable attention is paid to the relationship between NAFLD and arterial hypertension (HT) that affects about one third of the world's adult population. The prevalence of HT is significantly higher in individuals with NAFLD than in the general population, and near 50% of patients with hypertension have NAFLD (4).

NAFLD can contribute to the development of hypertension, as well as occur on the background of increased blood pressure (5). It is also known that cardiovascular diseases significantly complicate the course of NAFLD (6). Therefore, diagnosis of fatty changes in the liver is especially important in the case of a comorbid combination of NAFLD and HT.

The liver biopsy is the "gold standard" for the NAFLD diagnosis. But this expensive invasive procedure is associated with a high risk of complications and false negative results in patients with NASH (7). It is the reason why a lot of studies are connected with the determine level of biomarkers to create models for steatosis and fibrosis diagnosing and predicting the course of NAFLD (8).

Cytokines play an important role in the pathogenesis of NAFLD, as NAFLD is associated with inflammatory processes in the liver (9). The variety of effects of cytokines determines their active role in the development and progression of NAFLD by stimulating hepatic inflammation, necrosis, apoptosis, and fibrosis (10).

The importance of IL-1 β in the development of NAFLD has been actively studied, it is known that its activity increases in patients with NASH and correlates with the severity of fatty liver infiltration (10,11). At the same time, there is evidence that interleukin-10 (IL-10) acts as an anti-inflammatory cytokine, therefore, on the contrary, limits organ damage and prevents the progression of hepatic steatosis (12,13). Only a few studies have been performed to investigate the role of endogenous IL-10 in the progression of NAFLD (14).

Changes in cytokine balance are also observed in patients with persistently elevated blood pressure. Hypertension is thought to be associated with increased production of proinflammatory cytokines, including IL-1 (15). However, IL-10 shows protective activity under conditions of high pressure, as it counteracts the activity of the angiotensin-mediated system, as well as prevents the development of

vascular dysfunction (16).

Kallistatin (kallikrein-binding protein) belongs to the family of serine protease inhibitors, which are synthesized in the liver and distributed between the tissues of the heart and blood vessels (17).

This protein maintains the level of blood pressure (BP) and exhibits anti-inflammatory, antioxidant, antiangiogenesis and antitumor effects (18,19). Various studies confirm that kallistatin may be an effective biomarker for detection of liver fibrosis in various liver diseases (20,21).

Different studies suggest that patients with NAFLD have an imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (22). Therefore, the determination of the activity of biomarkers can play a significant role in diagnosing the impact of concomitant hypertension on the course of NAFLD and determining the optimal management of this category of patients.

The aim of the study to determine the role of kallistatin, IL-1 β and IL-10 as diagnostic biomarkers of NAFLD severity in patients with concomitant HT.

MATERIALS AND METHODS

The study was approved by the Ethics and Bioethics Commission of institution in which the study was conducted. The experimental part of this study respects the ethical standards in the Helsinki Declaration of 1975, as well as the principles of Good Clinical Practice (GCP) and the national law. All patients voluntarily decided to participate in the study and signed the patient's informed consent.

We examined 115 patients with NAFLD at the stage of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Participants included 57 men and 58 women aged 38 to 59 years (Mean=48,4). The patients were divided into two groups depending on the presence of concomitant HT. The main group (n=63) consisted of 32 men and 31 women aged 38 to 59 years (Mean=48,4) with NAFLD and HT, and the comparison group (n=52) included 25 men and 27 women aged 39 to 59 years (Mean=48,3) with an isolated course of NAFLD. NAFLD and HT I stage were observed in 21 patients (12 men and 9 women; aged 39 to 57 years (Mean=46,9), and NAFLD and HT II stage were in 42 patients (20 men and 22 women; aged 38 to 59 (Mean=46,9)).

The control group (n=20) consisted of practically healthy 12 women and 8 men aged 38 to 56 years (Mean=47,1), randomized by age and sex.

NAFLD was diagnosed in the previous stages of managing patients according to the EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, 2016. Hypertension was diagnosed in the

previous stages of managing patients according to the criteria of European (ESH / ESC) clinical guidelines for arterial hypertension, 2018.

The study of anthropometric parameters included measuring height in centimeters using a height meter, as well as body weight in kilograms using an electronic weigh scale. Body mass index (BMI) was calculated according to generally accepted formula: weight (in kilograms) divided by height (in meters) squared. Biochemical parameters of liver functional activity were determined by spectrophotometric and colometric methods (including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)).

Plasma kallistatin, interleukin-1 β and interleukin-10 levels were measured using the Human SERPINA4 (Kallistatin) ELISA Kit (Elabscience, USA), Human IL-1 β (Interleukin 1 Beta) ELISA Kit (Elabscience, USA) and the Human IL-10 (Interleukin 10) ELISA Kit (Elabscience, USA), respectively. The level of C-reactive protein (CRP) was determined using the hs-CRP ELISA Kit (Biomerica USA).

All statistical processing of obtained results was performed using computer software packages "Excel 2019" (Microsoft), "Statistica 8.0. for Windows" (StatSoft Inc.). Continuous variables are presented as mean (M) or median (Me) depending on the correspondence with the normal distribution and confidence intervals with established reliability $\gamma=0,95$ (95% CI) and coefficient of variation (CV) expressed as a percentage. With $CV \leq 10\%$, the sample was considered weakly variable, with CV ranging from 10% to 20%, the sample was considered moderate variable, with $CV \geq 20\%$, the sample was considered highly variable.

Determination of the statistical significance of differences in relative indicators was performed using Pearson's chi-squared test. The Mann-Whitney U-test was used to determine the difference between the two independent samples by the trait level. Spearman's rank correlation coefficient was determined and Evans's scale was used to determine the strength of the relationship. The maximum allowable probability of committing a type I error (p-value) was established as the value of the level of statistical significance less or equal than 0,05.

RESULTS

There were no significant differences between anthropometric parameters of patients with NAFLD and HT comorbidity and isolated NAFLD. At the same time, significant differences were found in comparison with the control group in almost all indicators of both the main and the comparison group. It was expected that blood pressure values differed significantly between groups (Table 1).

Among the indicators of the functional state of the liver, the levels of hepatic transaminases had exceeded normal values and were significantly higher in patients with NAFLD and HT compared with the group of isolated NAFLD. Alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transpeptidase were predominantly within the normal range, but in the group with comorbid NAFLD its levels were statistically significantly higher than in the group with isolated NAFLD and in the control group (Table 1).

Determination of C-reactive protein levels as a non-specific marker of inflammatory processes also revealed a significant difference in its content among the groups. The highest CRP value was found in the NAFLD and HT group (7,90 mg/l (95% CI 7,96-8,75; CV=24,70%)) versus 6,55 mg/l (95% CI 6,47-7,57; CV=50,25%) and 2,07 mg/l (95% CI 1,83-2,85; CV=20,50%) in the isolated NAFLD and control group, respectively (Table. 1).

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the examined patients

Indicator	NAFLD + HT (n = 63)	NAFLD (n = 52)	Control group (n = 20)	Reliability between groups
BMI, kg/m ²	26.9(95% CI 24.45-29.34; CV=9.96%)	25.1(95% CI 25.38-26.56; CV=11.06%)	22.7(95% CI 22.41-23.46; CV=9.01%)	$p_{1-2} = 0.477$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} < 0.001$
SBP, mm Hg	140 (95% CI 137.86-140.55; CV=3.83%)	120 (95% CI 120.83-122.24; CV=2.08%)	123 (95% CI 121.94-126.56; CV=3.98%)	$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} = 0.059$
DBP, mm Hg	85 (95% CI 82.72-86.17; CV=8.11%)	70 (95% CI 70.54-73.30; CV=6.90%)	75 (95% CI 73.75-79.25; CV=7.68%)	$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} = 0.004$
ALT, IU/l	79.00(95% CI 80.00-86.98; CV=16.60%)	69.00(95% CI 65.29-70.79; CV=14.53%)	20.00(95% CI 18.77-23.92; CV=25.76%)	$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} < 0.001$
AST, IU/l	75.05(95% CI 68.13-75.17; CV=19.46%)	54.00(95% CI 53.16-56.99; CV=12.49%)	16.50(95% CI 15.36-20.04; CV=28.22%)	$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} < 0.001$
ALP, IU/l	1840.00 (95% CI 1764.83-1872.79; CV=11.79%)	1150.00 (95% CI 1059.91-1213.17; CV=24.22%)	1160.00 (95% CI 1032.76-1222.24; CV=17.95%)	$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} = 0.826$
GGTP, IU/l	64.00(95% CI 63.31-70.53; CV=21.44%)	57.83(95% CI 55.08-60.57; CV=17.07%)	28.15(95% CI 23.84-32.46; CV=32.77%)	$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} < 0.001$
CRP, mg/l	7.90 (95% CI 7.96-8.75; CV=24.70%)	6.55 (95% CI 6.47-7.57; CV=50.25%)	2.07 (95% CI 1.83-2.85; CV=20.50%)	$p_{1-2} < 0.001$ $p_{1-3} < 0.001$ $p_{2-3} < 0.001$

Note: $p < 0,05$ – the difference is statistically significant between groups;
 p_{1-2} – the difference between the NAFLD + HT group and the isolated NAFLD group;
 p_{1-3} – the difference between the NAFLD + HT group and the control group;
 p_{2-3} – the difference between the isolated NAFLD group and the control group.

The kallistatin level in patients with NAFLD and HT was 65,98 ng/ml (95% CI 62,85-69,12; CV=22,28%). It was respectively in 1,3 ($p < 0.001$) and 1,7 times ($p < 0.001$) less, than in isolated NAFLD (83,42 ng/ml (95% CI 81,89-84,94; CV=6,56%)) and control group (111,70 ng/ml (95% CI 106,14-113,22; CV=6,90%)) (Fig. 1).

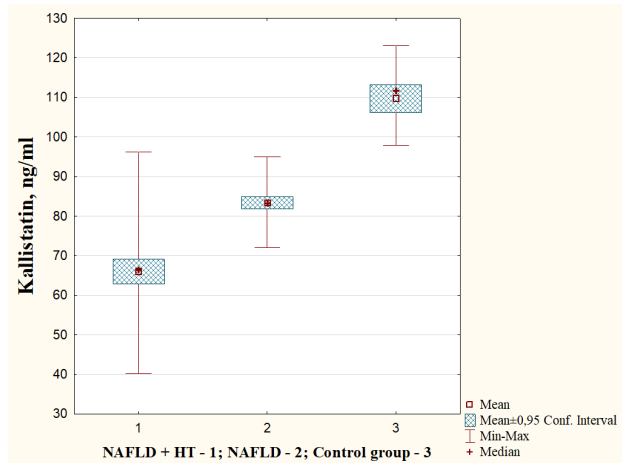


Figure 1. Kallistatin levels in the examined patients

The IL-10 level in the group of patients with NAFLD and HT averaged 12,69 ng/ml (95% CI 11,93-12,95; CV=15,88%), and in the group with isolated NAFLD it was 14,34 ng/ml (95% CI 13,27-14,34; CV=16,34%). It was 1,27 ($p < 0.001$) and 1,1 ($p < 0.001$) times less than in the control group (16,19 ng/ml (95% CI 15,15-17,74; CV=16,82%)), respectively (Fig. 2).

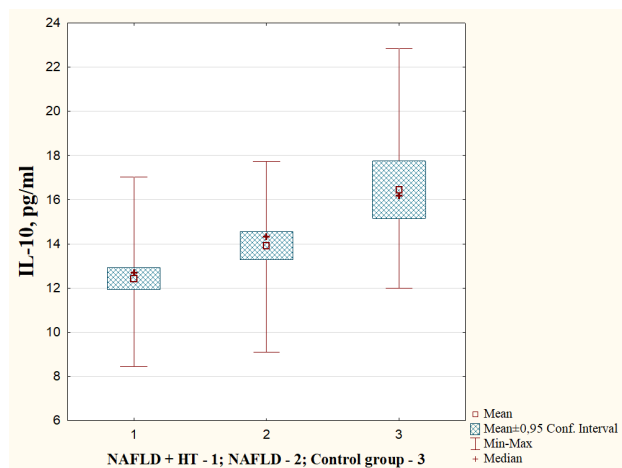


Figure 2. Interleukin-10 levels in the examined patients

At the same time, the level of IL-1 β significantly exceeded the control values in both groups of patients with NAFLD. In the group with comorbidity of NAFLD and HT, the cytokine level was 17,55 pg/ml (95% CI 17,06-19,73; CV=28,81%), and in the group with isolated NAFLD the indicator

averaged 15,72 pg/ml (95% CI 15,25-17,44; CV=23,97%), which exceeded the control values (8,26 pg/ml (95% CI 7,79-8,46; CV=8,77%)) by 2,1 and 1,9 times, respectively (Fig. 3).

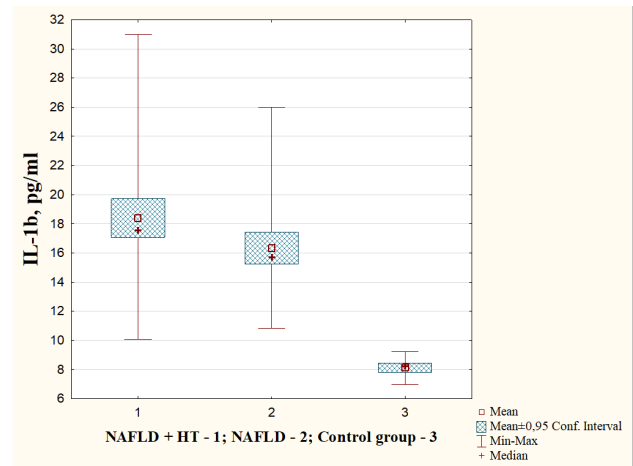


Figure 3. Interleukin-1 β levels in the examined patients

The level of kallistatin in patients with NAFLD and HT I was 71,82 ng/ml (95% CI 70,16-79,51; CV=13,73%), which was significantly higher than in patients with HT II (58,62 ng/ml (95% CI 55,81-64,45; CV=23,06%; $p < 0.001$)). There were also differences between the levels of IL-1 β , the activity of which in patients with NAFLD and HT II (19,47 pg/ml (95% CI 17,93-21,37; CV=28,14%)) significantly exceeded similar indicators in patients with NAFLD and HT I pg/ml (14,65 (95% CI 14,16-17,63; CV=23,97%), $p = 0,010$) (Fig. 4).

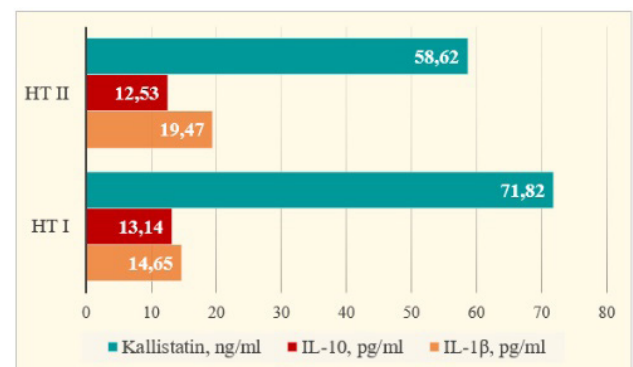


Figure 4. Biomarker levels in patients with NAFLD on the background of HT depending on HT stage and BP grade

At the same time, a significant difference was found only between plasma kallistatin levels in patients with HT II, BP grade I and HT II, BP grade II ($p=0,011$) (Table 2).

Table 2. Levels of biomarkers in patients with NAFLD on the background of HT depending on the HT stage and BP grade

Biomarker	HT I (n = 21)		Reliability between groups	HT II (n = 42)		Reliability between groups
	BP grade I (n = 16)	BP grade II (n = 5)		BP grade I (n = 3)	BP grade II (n = 39)	
	Kallistatin, ng/ml	72.25 (95% CI 69.15- 79.93; CV=13.56%)		71.82 (95% CI 60.93-90.61; CV=15.77%)	p=0,240	
IL-10, pg/ml	13.57 (95% CI 12.17- 14.05; CV=13.43%)	12.56 (95% CI 11.15-13.61; CV=8.02%)	p=0,240	14.00 (95% CI 11.79- 16.53; CV=6.74%)	12.41 (95% CI 11.34- 12.70; CV=17.39%)	p=0,05
IL-1β, pg/ml	14.35 (95% CI 13.40- 16.39; CV=18.81%)	19.57 (95% CI 12.68-25.47; CV=26.98%)	p=0,867	13.51 (95% CI 3.46- 28.99; CV=31.67%)	19.75 (95% CI 18.12- 21.71; CV=27.77%)	p=0,810

Note: $p<0.05$ – the difference is statistically significant between groups.

Analysis of kallistatin and interleukin levels in the distribution of patients in both groups by BMI (Fig. 5) revealed significant changes in all biomarkers with weight gain in the group of patients with NAFLD on the background of HT. But in patients with normal weight and overweight patients in the group with isolated NAFLD a significant difference was found only between plasma kallistatin levels ($p = 0.002$) (Table 3).

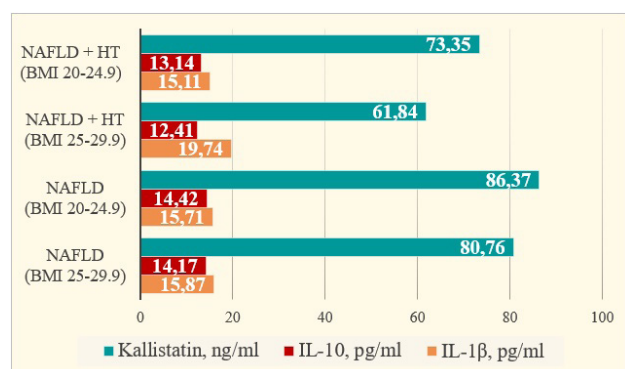


Figure 5. Biomarker levels in the examined patients depending on BMI

Table 3. Biomarker levels in the examined patients depending on BMI

Biomarker	NAFLD + HT (n = 63)		Reliability between groups	NAFLD (n = 63)		Reliability between groups
	BMI 20-24.9 (n = 22)	BMI 25-29.9 (n = 41)		BMI 20-24.9 (n = 26)	BMI 25-29.9 (n = 26)	
	Kallistatin, ng/ml	71.06 (95% CI 67.57- 78.16; CV=16.38%)		59.21 (95% CI 56.38- 65.28; CV=23.18%)	p<0,001	
IL-10, pg/ml	13.14 (95% CI 12.42- 13.82; CV=12.10%)	12.41 (11.40- 12.71; CV=17.21%)	p=0,037	14.42 (95% CI 13.36- 14.97; CV=14.06%)	14.17 (95% CI 12.63- 14.68; CV=18.59%)	p=0,647
IL-1β, pg/ml	15.11 (95% CI 14.31- 17.57; CV=23.09%)	19.75 (95% CI 17.95- 21.48; CV=28.39%)	p=0,012	15.71 (95% CI 14.30- 17.25; CV=23.09%)	15.87 (95% CI 15.23- 18.60; CV=24.64%)	p=0,400

Note: $p<0.05$ – the difference is statistically significant between groups

In the group with NAFLD and HT, the level of kallistatin negatively correlated with the HT stage and BP grade ($r=-0,52$), and both relationships were defined as moderate. At the same time, with an increase in BP grade in patients with NAFLD and HT, the level of IL-10 significantly decreased ($r=-0,32$). The relationship between the levels of the proinflammatory cytokine IL-1β and the HT stage in the group with NAFLD and HT was regarded as a direct weak ($r=0,33$), but the relationship with BP grade was moderate ($r=0,42$).

Kallistatin levels were decreased in patients with increasing body mass index (BMI) both in the group with NAFLD and HT ($r=-0,58$; $p<0,001$) and in the group with isolated NAFLD ($r=-0,54$; $p=0,002$). With an increase in body weight, the activity of IL-1β also increased ($r=0,32$) and the strength of the anti-inflammatory protection of IL-10 ($r=-0,27$) decreased in the group with comorbidity of NAFLD and HT.

The activity of kallistatin decreased with the progression of HT in patients with NAFLD ($p<0,001$). The correlations between kallistatin and CRP were very strong ($r=-0,89$) and strong ($r=-0,61$) in groups with comorbid and isolated NAFLD, respectively. At the same time, an inverse relationship between the level of CRP and IL-10 was observed in both groups of patients with NAFLD, but in cases with concomitant HT, the strength of the relationship was significantly higher ($r=-0,69$ and $r=-0,30$, respectively). In addition, in patients with NAFLD and HT with higher CRP levels, the activity of the proinflammatory cytokine IL-1β increased ($r=0,61$).

We also obtained data on the inverse relationship between kallistatin and hepatic transaminases in both groups of patients with NAFLD, while in cases with concomitant HT, the correlations were stronger. Also, an inverse relationship between the level of kallistatin and ALP was found in all patients with NAFLD, but inverse correlations between the kallistatin level and GGTP ($r=-0,43$) was found only in the group with NAFLD and HT (Table 4).

Table 4. Correlation coefficients between biomarkers and clinical and laboratory parameters in the examined patients, r (p value)

	Groups of patients					
	NAFLD + HT (n = 63)			NAFLD (n = 52)		
	Kallistatin	IL-10	IL-1 β	Kallistatin	IL-10	IL-1 β
HT stage	-0,52 (p < 0,05)	-0,19 (p > 0,05)	0,33 (p < 0,05)	-	-	-
BP grade	-0,52 (p < 0,05)	-0,32 (p < 0,05)	0,42 (p < 0,05)	-	-	-
SBP	-0,30 (p < 0,05)	-0,17 (p > 0,05)	0,15 (p > 0,05)	-0,09 (p > 0,05)	0,10 (p > 0,05)	0,04 (p > 0,05)
BMI	-0,58 (p < 0,05)	-0,27 (p < 0,05)	0,32 (p < 0,05)	-0,54 (p < 0,05)	-0,09 (p > 0,05)	0,11 (p > 0,05)
CRP	-0,84 (p < 0,05)	-0,69 (p < 0,05)	0,61 (p < 0,05)	-0,28 (p < 0,05)	-0,30 (p < 0,05)	0,21 (p > 0,05)
ALT	-0,67 (p < 0,05)	-0,01 (p > 0,05)	0,07 (p > 0,05)	-0,52 (p < 0,05)	-0,23 (p > 0,05)	0,17 (p > 0,05)
AST	-0,55 (p < 0,05)	0,00 (p > 0,05)	-0,02 (p > 0,05)	-0,47 (p < 0,05)	-0,28 (p < 0,05)	0,15 (p > 0,05)
ALP	-0,47 (p < 0,05)	-0,01 (p > 0,05)	0,01 (p > 0,05)	-0,29 (p < 0,05)	0,20 (p > 0,05)	-0,18 (p > 0,05)
GCTP	-0,43 (p < 0,05)	-0,17 (p > 0,05)	0,17 (p > 0,05)	-0,37 (p > 0,05)	0,01 (p > 0,05)	0,07 (p > 0,05)

Note: p<0.05 – the correlation is statistically significant

DISCUSSION

The effect of concomitant hypertension on the clinical manifestation of NAFLD has been determined in various studies. Ampuero J. et al. showed that HT was independently linked to significant fibrosis in patients with NAFLD (23). The possibility of the two-way relationship between these diseases remains under study. Prospective cohort study of Liu P. et al. also showed bidirectional association between NAFLD and hypertension was found (24).

The study of Ma J. showed that NAFLD is associated with increased odds of incident HT and patients with hypertension at baseline had higher odds of NAFLD development (25). According to Aneni E. C. et al. study results more prevalent NAFLD may occur early in the development of HT, even in conditions of the absence of other metabolic risk factors. Authors concluded that controlling blood pressure levels among even non-obese hypertensive patients may be important in preventing or limiting NAFLD (26).

In different studies high hs-CRP values was found in hypertensive patients and it was considered as an independent risk factor for HT. Authors concluded that this biomarker can aggravate hypertension by participating in local and systemic inflammatory responses (27). Significant differences in the CRP level obtained during

the examination of patients with comorbid and isolated NAFLD course also confirm this statement. Summary from 19 prospective studies by Lonardo A. et al. suggest that HT can lead to differences in NAFLD course and condition the rapid deterioration of fatty liver patients and combination of this pathologies could be a precursor of the metabolic syndrome (28).

Various studies suggest that kallistatin concentrations vary in different chronic liver diseases, which may be associated with decreased hepatic protein secretion activity (4). Cheng Z. et al. found a significantly lower content of kallistatin in patients with liver fibrosis (29). Halla M. et al. proved that even a single determination of the biomarker level allows to detect patients in the initial liver fibrosis stages with a sensitivity of 96,7% and a specificity of 50% (7).

Frühbeck, G. et al. proved that kallistatin has a potential protective role in the obesity development in NAFLD (30). In our study, significant changes in kallistatin levels with weight gain in NAFLD patients with and without HT were detected. This may indicate the importance of the protein in protecting against metabolic changes in adipose tissue in NAFLD, but these findings require further investigation.

Another important issue is the kallistatin role in the cardiovascular diseases. The hypertension development is associated with activity of the kallikrein-kinin system decrease. Studies show that endogenous kallistatin is a protective agent against vascular oxidative stress, inflammation and fibrosis in animal hypertension models (31). The results of our study showed that kallistatin levels are significantly lower in patients with NAFLD and HT than in isolated NAFLD patients (p<0,001).

However, literature data indicate a relatively low sensitivity and specificity of kallistatin as an isolated indicator of liver parenchyma changes (21). Thus, it is necessary to consider the possibility of combining the kallistatin determination with other non-invasive NAFLD tests.

Our study showed that the level of anti-inflammatory cytokines (interleukin-10) in patients with isolated NAFLD was significantly higher than in patients with a combination of NAFLD and HT, and in the control group the anti-inflammatory activity was significantly higher than in patients with NAFLD. Meanwhile, the level of IL-1 β in patients with concomitant pathology of NAFLD on the background of HT significantly exceeded the corresponding value in the group with isolated NAFLD, and in general the level of inflammatory marker in patients of the main group and the comparison group exceeded control values.

These results confirm the findings of Nelson J. and other authors that proinflammatory cytokines, such as IL-1 β , are elevated in nonalcoholic steatohepatitis (32). Statistically significant differences were found between kallistatin and

IL-1 β levels in patients with NAFLD on the background of HT depending on the stage of hypertension. We also obtained data indicating the effect of the progression of hypertension on the proinflammatory activity of IL-1 β , as well as a significant inverse dependence of the anti-inflammatory activity of calistatin on blood pressure. These results indicate a deepening of pro-inflammatory and anti-inflammatory deviations in patients with comorbid NAFLD in the transition to more severe stages of HT and with an increase in BP grade. Also noteworthy was the fact that a significant decrease in the anti-inflammatory activity of kallistatin with increasing BMI was observed in all patients with NAFLD, and an increase in the effect of interleukins on the course of NAFLD with increased BMI was determined only under the additional influence of HT.

The lack of a clear significant relationships between IL-10 and clinical and laboratory parameters of the examined patients partially confirms the opinion of the authors that this cytokine has different effects. Thus, Saraiva M. and co-authors claim that its antifibrotic activity is detected only at the beginning of the disease, and with the progression of NAFLD the cytokine may even stimulate irreversible changes in the liver parenchyma (33). Therefore, it is important to measure the levels of these biomarkers in combination to diagnose the severity of NAFLD more accurately and to determine the effect of hypertension on the course of NAFLD.

CONCLUSIONS

The course of both isolated NAFLD and comorbidity NAFLD with HT was accompanied by significant changes of kallistatin, IL-10 and IL-1 β levels, which confirmed the pathophysiological role of chronic low-grade systemic inflammation in NAFLD. The combination of NAFLD and HT led to a significant increase in the severity of deviations in these indicators, which makes it possible to consider HT as a trigger factor of NAFLD progression.

Higher HT stage and BP grade, increased BMI and high CRP levels are associated with significantly more pronounced deviations of these indicators and should be considered as additional factors of NAFLD progression in patients with HT.

The obtained data provide the possibility to consider the kallistatin, IL-10 and IL-1 β as biomarkers of NAFLD severity

Ethics Committee Approval: All the patients signed an informed consent. The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of the Kharkiv National Medical University

Author Contributions: Conceptualization, A.O.R. and N.M.Z.; methodology, N.M.Z.; software, N.M.Z.; validation, N.M.Z.; formal analysis, A.O.R. and N.M.Z.; investigation, A.O.R. and N.M.Z.; resources, A.O.R. and N.M.Z.; data curation, N.M.Z.; writing - original draft preparation, A.O.R. and N.M.Z.; writing- review and editing, A.O.R. and N.M.Z.; visualization, A.O.R.; supervision, N.M.Z.; project administration, N.M.Z. All the authors read and agreed with the final version of the article.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

- Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2020;5:16. doi:10.21037/tgh.2019.09.08
- Marieke V, Jan W, Karin K, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(12):3842–3853. doi:10.1210/clinem/dgaa575
- Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2016;6:33386. doi: 10.1038/srep33386.
- Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension*. 2020;75(2):275-284. doi: 10.1161/hypertensionaha.119.13419
- Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;30(9):979-985. doi: 10.1097/MEG.0000000000001191.
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2016;65(3):589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
- Halla MR, Fawzy AA, Nabila AEM, et al. Evaluation of kallistatin as a biomarker in chronic hepatitis C patients. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2017;6(9):150-174. doi: 10.20959/WJPPS20179-10058
- Ma C, Yin H, Zhong J, et al. Kallistatin exerts anti-lymphangiogenic effects by inhibiting lymphatic endothelial cell proliferation, migration and tube formation. *International Journal of Oncology*. 2017;50(6):2000–2010. doi:10.3892/ijo.2017.3972
- Fathia A. Mannaa, Khaled G. Abdel-Wahhab. Physiological

- potential of cytokines and liver damages. *Hepatoma Res* 2016; 2: 131-143.
10. Tilg H, Effenberger M, Adolph TE. A role for IL-1 inhibitors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)? *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Feb;29(2):103-106. doi: 10.1080/13543784.2020.1681397.
 11. Nelson JE, Handa P, Aouizerat B, Wilson L, Vemulakonda LA, Yeh MM, Kowdley KV; NASH Clinical Research Network. Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian non-alcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Dec;44(11-12):1253-1264. doi: 10.1111/apt.13824.
 12. Fathia A, Mannaa, Khaled G, Abdel-Wahhab. Physiological potential of cytokines and liver damages. *Hepatoma Res*. 2016; 2: 131-143.
 13. Steen, E. H., Wang, X., Balaji, S., Butte, M. J., Bollyky, P. L., & Keswani, S. G. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Advances in Wound Care*. 2019. doi:10.1089/wound.2019.1032
 14. Braunersreuther V, Viviani GL, Mach F, Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2012; 18(8):727–735. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i8.727>
 15. Krishnan SM, Sobey CG, Latz E, Mansell A, Drummond GR. IL-1 β and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension?. *Br J Pharmacol*. 2014;171(24):5589-5602. doi:10.1111/bph.12876
 16. Lima VV, Zemse SM, Chiao CW, Bomfim GF, Tostes RC, Clinton Webb R, Giachini FR. Interleukin-10 limits increased blood pressure and vascular RhoA/Rho-kinase signaling in angiotensin II-infused mice. *Life Sci*. 2016 Jan 15;145:137-43. doi: 10.1016/j.lfs.2015.12.009.
 17. Gateva A, Assyov Y, Velikova T, et al. Increased kallistatin levels in patients with obesity and prediabetes compared to normal glucose tolerance. *Endocrine Research*. 2017;42(2):163-168. doi:10.1080/07435800.2017.1286671
 18. Ma L, Wu J, Zheng Y, et al. Heparin Blocks the Inhibition of Tissue Kallikrein 1 by Kallistatin through Electrostatic Repulsion. *Biomolecules*. 2020;10(6):828. doi:10.3390/biom10060828
 19. Wu H, Li R, Zhang Z, et al. Kallistatin inhibits tumour progression and platinum resistance in high-grade serous ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12(1):125. doi:10.1186/s13048-019-0601-6
 20. Al-Shimaa MA, Moustafa SA, Noha MS, et al. Evaluation of clinical significance of kallistatin and macrophage inflammatory protein-1b for the diagnosis of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Egyptian patients. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019;12(1):43-49. doi: 10.5958/0974-360X.2019.00009.X
 21. Prystupa A, Kiciński P, Luchowska-Kocot D, et al. Factors influencing serum chemerin and kallistatin concentrations in patients with alcohol-induced liver cirrhosis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2019;26(1):143-147. doi:10.26444/aaem/100536
 22. Bocsan IC, Milaciu MV, Pop RM, Vesa SC, Ciumarnean L, Matei DM, Buzoianu AD. Cytokines Genotype-Phenotype Correlation in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;1–7. doi:10.1155/2017/4297206
 23. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, Calleja, JL, García-Monzón C, Romero GM. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *Journal of Hepatology*. 2020; 73(1):17-25. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.028.
 24. Liu P, Tang Y, Guo X, Zhu X, He M, Yuan J, Yao P. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and hypertension from the Dongfeng-Tongji cohort study. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2018. doi:10.1016/j.jash.2018.06.013
 25. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, Long MT. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *Journal of Hepatology*. 2017;66(2):390–397. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.022
 26. Aneni EC, Oni ET, Martin SS, Blaha MJ, Agatston AS, Feldman T, Nasir K. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *Journal of Hypertension*. 2015;33(6):1207- 1214. doi: 10.1097/HJH.0000000000000532.
 27. Ilan Y. Analogy between non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hypertension: a stepwise patient-tailored approach for NASH treatment. *Annals of gastroenterology*. 2018;31(3):296–304.
 28. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2015;47: 181-190.
 29. Cheng Z, Lv Y, Pang S, et al. Kallistatin, a new and reliable biomarker for the diagnosis of liver cirrhosis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015;5(3):194-200. doi:10.1016/j.apsb.2015.02.003.
 30. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, et al. Novel protective role of kallistatin in obesity by limiting adipose tissue low grade inflammation and oxidative stress. *Metabolism*. 2018;87:123-135. doi:10.1016/j.metabol.2018.04.004
 31. Chao J, Guo Y, Chao L. Protective Role of Endogenous Kallistatin in Vascular Injury and Senescence by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:4138560. doi:10.1155/2018/4138560
 32. Nelson JE, Handa P, Aouizerat B, Wilson L, Vemulakonda LA, Yeh MM, Kowdley KV; NASH Clinical Research Network. Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian non-alcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Dec;44(11-12):1253-1264. doi: 10.1111/apt.13824.

33. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *The Journal of Experimental Medicine*. 2019;jem.20190418. doi:10.1084/jem.20190418

Batında asitle başvuran periton tüberkülozu olgusu

A case of peritoneal tuberculosis presenting with acid in the abdomen

Mehmet Aslan¹, Nida Uyar², Ahmet Uyanıkoğlu³

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

ORCID ID: MA 0000-0002-9556-9739
NU 0000-0002-5904-8178
AU 0000-0003-4881-5244

Gönderim Tarihi: 04 Mayıs 2021, Kabul Tarihi: 08 Haziran 2021

Bu vaka, 16. Anadolu Gastroenteroloji Günleri- 11.09.2020 - Şanlıurfa kongresinde sözlü olarak sunulmuştur.

ÖZET

Periton tüberkülozu tüm asit sebepleri arasında %2 oranında görülmektedir. Periton tüberkülozu en sık primer akciğer tüberkülozunun hematogen yolla yayılmasına bağlı oluşmasına rağmen komşu organlardan direkt yayılımla veya miliyer yayılımla da gelişebilmektedir. Son zamanlarda birçok tanısal test çıkmasına rağmen hala tanı konulmasında zorluklar yaşanabilmektedir. Bu bildiri de asit ile başvuran bir tüberküloz peritonit olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Asit, periton, tüberküloz

İletişim: Mehmet Aslan

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

e-mail: drmaslan63@gmail.com

SUMMARY

Peritoneal tuberculosis is seen in 2% of all acid causes. Although peritoneal tuberculosis is mostly caused by hematogenous spread from primary pulmonary tuberculosis, it can develop directly from neighboring organs or by miliary spread. Although many diagnostic tests have been made recently, difficulties can still be experienced in diagnosis. In this report, a case of tuberculous peritonitis presenting with ascites is presented.

Keywords: Acid, peritoneum, tuberculosis

GİRİŞ

Tüberküloz, gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde halen önemli bir sağlık problemi olarak devam etmektedir (1). Tüberküloz peritonitin tüm asit sebepleri arasında sadece %2 gibi az bir kısmını oluşturduğu bildirilmiştir (2). Tüm tüberküloz çeşitleri arasında ise periton tüberkülozu insidansı %0,1 ile %0,7 arasındadır (3). Tüberküloz peritonit genellikle aktif pulmoner tüberkülozdan hematogen yayılma ile gelişir, ama bir odaktan komşuluk yoluyla ve lenfahematogen yayılma şeklinde de gelişebilir (4).

OLGU

1 aydır olan karın şişliği şikâyeti ile başvuran 54 yaşında erkek hastanın muayenesinde batında serbest sıvı ve hassasiyet saptanması üzerine hasta asit etiyojisi araştırılmak üzere yatırıldı. Anamnez alındığında hastanın 1 aydır karnında şişlik geliştiği ve gittikçe arttığı, 1 yıldan fazladır kilo kaybı ve gece terlemelerinin olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde hastanın bir yıl önce boyunda kitle nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Fizik muayenede hastanın genel durumu iyi, bilinci açık, oryante ve koopere idi. Ateşi 36,8 °C, nabızı 80/dk, kan basıncı 110/70 mm-Hg, solunum hızı 14/dk idi. Batın muayenesinde asit ile uyumlu bulgular ve hafif hassasiyet var idi. Solunum sistemi muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Hastanın batın ultrasonografisinde (USG) karaciğer ve dalak boyutları normal, batında yaygın serbest sıvı izlendi. Hastanın tetkiklerinde hemoglobin: 11,8 g/dl (normal: 12-18 g/dl), platelet 540000/ml (normal: 142000/ml-424000/ml), C reaktif protein (CRP): 10,7 mg/dl (normal: 0-0,5 mg/dl), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 32 mm/h idi. Diğer tetkikleri normal, viral serolojisi negatifti. Hastaya yapılan tanısız parasentez sonucunda, asit sıvısında glukoz 78 mg/dl, albumin 2,6 g/dl, total protein 4,8 g/dl, LDH 221 U/L, beyaz küre 5000/ml, SAAG: 0,6 saptandı. Non-portal vasıfta asit gözleendiği için asit mayiden örnekleme yapıldı. Adenozin deaminaz (ADA), aside rezistans boyama (ARB), tüberküloz basili polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), asit mayi sitolojisi ve tüberküloz basili için kültür gönderildi. ADA, ARB ve PCR negatif geldi, kültürde üreme yoktu. Tüm karın bilgisayarlı tomografisinde (BT) karında masif asit, omentumda infiltrasyon, kalınlaşma ve heterojenite mevcuttu ve bu görünüm tüberküloz peritonit ile uyumlu olarak değerlendirildi. (Şekil 1)

Hastada eşlik eden pulmoner tüberküloz olabilir mi diye akciğer direk grafisi çekildi ve balgam ARB gönderildi. Direk grafide patolojik bir lezyon yoktu ve balgam ARB negatif geldi. Hastaya tanısız laparoskopik periton biyopsisi yapılması amacıyla genel cerrahi kliniğine danışıldı. Hastaya 1 yıl önce submandibuler ve supraklavikuler lenf nodlarından tru-cut biyopsi yapıldığı ve patoloji sonucunun kazeöz granülamatöz inflamasyon geldiği ve hastanın daha sonra doktora başvurmadığı ve herhangi bir tedavi almadığı öğrenildi. Hastanın patoloji raporlarına ulaşıldı. Hastanın lenf nodlarından yapılan biyopside kazeifiye granülamatöz

enflamasyon saptanması, batın BT'de periton tüberkülozu ile uyumlu görünüm saptanması nedeni ile hastaya periton tüberkülozu tanısı konularak izoniazid 300mg tablet 1x1, rifampisin 300 mg tablet 1x2, etambutol 500 mg tablet 1x3, pirazinamid 500 mg tablet 1x4 şeklinde 2 ay süre ile tedavi uygulandı. Sonrasında izoniazid ve rifampisin aynı dozlarda 4 ay daha devam edildi. Hasta 2 hafta sonra ve ayda bir kontrole çağrıldı. Hasta tedavinin birinci, ikinci ve dördüncü ayında kontrole geldi. Kontrollerde hasta gece terlemelerinin olmadığını, kilo almakta olduğunu, karnındaki şişliğin geçtiğini söyledi. Hastada bakılan laboratuvar değerleri normal bulundu, çekilen abdomen USG'lerde asit veya başka bir patolojik bulgu izlenmedi.



Şekil 1. Tüberküloz peritonite bağlı masif asitle beraber peritonda kalınlaşma ve omentumda diffüz tutulum

TARTIŞMA

Asit, peritoneal kavitede anormal sıvı birikimidir. Hastaneye ilk kez asit ile başvuran bir hastada parasentez ile biyokimyasal mikrobiyolojik ve sitolojik inceleme yapılmalıdır. Asit sıvısının biyokimyasal incelemesi ile serum ve asit albümin konsantrasyonları arasındaki fark (SAAG) $\geq 1,1$ g/dl olanlar portal asit olarak değerlendirilirken $<1,1$ g/dl olanlar non-portal asit olarak değerlendirilmektedir. Türkiye'de 58 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %77,5 unda portal tipte asit görülürken, %22,5 unda non-portal tipte asit görülmüştür. Bu hastalarda 18 karaciğer sirozu tespit edilirken hastaların sadece 2 tanesinde tüberküloz peritonit fark edilmiştir (1). Yine Türkiye'de Şanlıurfa yöresinde yapılan daha geniş bir çalışmada asit ile başvuran 142 hasta incelenmiş, bunların 114'ünde (%80) portal tipte asit saptanırken 28'inde (%20) ise non-portal tipte asit saptanmıştır. Non-portal tipte asit saptanan hastaların 5'inde (tüm hastaların %3'ü, non-portal asitlerin %18'i) tüberküloz peritonit tespit edilmiştir (2). Asit etiyojisi açısından farklı ülkelerde yapılan birçok çalışmada asit etiyojisinde en sık sebep karaciğer sirozu iken maligniteler ve konjestif kalp yetmezliği azımsanmayacak payda sahiptir (1). Tüberküloz peritonit sıklığı geçmişe göre azalmasına rağmen gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde nispeten halen sık görülmektedir (1).

Periton tüberkülozu olan bir hastada semptomlar yaşa ve ek hastalıklara bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Hastalarda en sık asit (%93) ve karın ağrısı (%73) görülürken hastaların yarısından fazlasında gece terlemesi, kilo kaybı ve subklinik ateş gözlenmektedir (5). Bizim olgumuzda da hastaneye geliş şikayeti asite sekonder olarak karında şişliktir ve ek olarak gece terlemeleri ve kilo kaybı mevcuttur. Hastalarda daha az sıklıkla ishal, kabızlık, hepatomegali ve splenomegali gözlenebilmektedir. Hastaların laboratuvar değerlendirmelerinde bulgular non-spesifik olup, tanısal değerleri düşük olup; olgumuzda olduğu gibi kronik hastalık anemisi, trombositoz ve CRP yüksekliği sıklıkla görülür. Lökosit sayısı genelde normaldir. ESR hemen daima artmıştır, fakat vakaların yaklaşık yarısında 60 mm/h'yi aşmaz (6). Asit sıvısında bakılan lökosit sayısı, glukoz ve LDH tanısal olarak güvenilir değildir. Asit sıvısında bakılan total protein siroz eşlik etmediği sürece hastaların tümünde 2,5 g/dl'nin üstündedir (3). SAAG'nin tanısal değeri daha fazladır ve siroz eşlik etmediği sürece tüm hastalarda 1,1 g/dl'nin altındadır. Bize bu olguda tüberküloz peritoniti düşündürten en önemli laboratuvar bulgularından biri asit mayi örnekleme sinin non-portal vasıfta olmasıdır. ARB boyamanın vakaların sadece %3'ünde tüberküloz basillerini gösterdiği, asit mayi kültürünün ise hastaların sadece %35'inde pozitif olduğu bildirilmiştir (3). Asit sıvısında bakılan ADA %90 spesifite ve sensitiviteye sahiptir. 264 hastayı içeren 12 çalışmanın yer aldığı bir meta-analiz, ADA seviyelerinin 36 ila 40 U/L cut-of değeri kullanarak yüksek duyarlılık ve özgüllüğe (sırasıyla yüzde 100 ve 97) sahip olduğunu; optimal cut-off değerinin 39 U/L olduğunu göstermiştir (7). Asit sıvısında bakılan tüberküloz PCR'nin ARB pozitifse %95 sensitiviteye sahip olduğu, ARB negatifken sensitivitenin %48'e kadar düşük olduğu saptanmış ve bundan dolayı testin güvenilirliği az olarak değerlendirilmiştir (3).

Hastaların USG'sinde serbest asit gözlenir ve ayrıca çok sayıda, ince, hareketli fibrin bantları, asit içinde çökelti şeklinde debris, septasyon ve ortasında hipoeoik alan bulunan lenfadenopati gözlenebilir (8). Asidik septasyonun peritonitis karsinomatozisinde de görülebileceği unutulmamalıdır. BT periton tüberkülozu tanısı için en faydalı görüntüleme yöntemidir. BT'de peritonda diffüz regüler kalınlaşma olmasıyla beraber, mezenter ve barsak duvarında da kalınlaşma olması kuvvetle tüberküloz peritoniti düşündürür (9). Bizim olgumuzda da tanımızı destekleyen en önemli radyolojik bulgu peritonda tespit edilen diffüz irregüler kalınlaşmadır. Hastalarda görüntüleme veya laparoskopi eşliğinde yapılan periton biyopsisi ile kazeöz granülatöz inflamasyon görülmesi veya laparoskopi de direkt olarak tüberküloz peritonite ait bulguların gözlenmesi %95 oranında tanı koydurur. 402 hastayı içeren bir sistematik derlemede, periton tüberkülozu tanısı koymada laparoskopik incelemenin duyarlılığı ve özgüllüğü sırayla %93 ve 98'di (10). Tanıda gecikme durumunda tüberküloz peritonitin yıkıcı sonuçları olabileceğinden, özellikle açıklanamayan

asiti olan hastalarda zaman kaybetmeden laparoskopik inceleme yapmak, tedavide yaşanan zorluklar da göz önüne alındığında oldukça önemlidir (11). Bizim önemli bir eksikliğimiz tanı için hastaya laparoskopik biyopsi yapmamamızdır.

Sonuç olarak, tüberküloz peritonitte birçok tanısal test kullanılabilmesine rağmen testler pozitif geldiğinde tanı koymada zorluk yaşanmazken testler negatif geldiğinde ise maalesef tüberküloz peritonit dışlanamamaktadır. Bizim olgumuzda ise hastada ARB, ADA ve tüberküloz PCR negatif gelmesine rağmen tüberküloz peritonit ile uyumlu görüntüleme ve hastanın yakın geçmişte tedavi edilmemiş tüberküloz lenfadenit öyküsü olması, tüberküloz peritoniti destekleyici bulgular olarak mevcuttur. Hastanın tüberküloz tedavisi ile asit mayisinin tamamen kaybolması ve semptomlarının tamamen düzelmesi tanımın doğruluğunu göstermektedir. Bu olgu bize şunu göstermektedir; batında asit mayi saptanan hastaların etiolojisinde, özellikle doğu ve güneydoğu Anadolu bölgelerinde tüberküloz ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır. tüberküloz ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır.

Dipnot: Olguda sunduğumuz hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir: M.A.; Tasarım: M.A.; Denetleme: A.U.; Kaynaklar: M.A, N.U.; Literatür taraması: M.A, N.U.; Makalenin yazılması: M.A, N.U, A.U; Eleştirel İnceleme: A.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Meral CE, Karaali ZE, Akin SY, Kırkırlar O, Erez SÖ, Doyar P, ve ark. Asit Nedeniyle Tetkik Edilen Hastaların Etiyolojik Dağılımı- Orijinal Araştırma. Med Bull Haseki 2005;43.
2. Uyanıkoğlu A, Dursun H, Cindoğlu Ç, Yenice N. Evaluation of patients with ascites in the Şanlıurfa Region. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2019;18:23-26. DOI: 10.17941/agd.544712
3. Kaya M, Uçmak F. Tüberküloz Peritonit. Güncel Gastroenteroloji 14.2 (2010): 90-95.
4. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. World J Gastroenterol. 2014;20(40):14831-14840. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14831
5. Chow KM, Chow VC, Hung LC, Wong SM, Szeto CC. Tuberculous peritonitis-associated mortality is high among patients waiting for the results of mycobacterial cultures of ascitic fluid samples. Clin Infect Dis. 2002;35(4):409-413. doi:10.1086/341898
6. Kapoor VK. Abdominal tuberculosis. Postgrad Med J. 1998;74(874):459-467. doi:10.1136/pgmj.74.874.459
7. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis:

-
- a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(8):705-710. doi:10.1097/00004836-200609000-00009
8. Rathi P, Gambhire P. Abdominal Tuberculosis. *J Assoc Physicians India.* 2016;64(2):38-47.
9. Guirat A, Koubaa M, Mzali R, Abid B, Ellouz S, Affes N, et al. Peritoneal tuberculosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(1):60-69. doi:10.1016/j.gcb.2010.07.023
10. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis--presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(8):685-700. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02645.x
11. Uyanıkoğlu H, Uyanıkoğlu A, Büyükfırat E, Gengeç K. Importance of laparoscopic intervention in the differential diagnosis of peritonitis carcinomatosa and tuberculous peritonitis. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(6):528-530. doi:10.5152/tjg.2017.17131

Sedanter davranış ve bilişsel fonksiyon

Sedentary behavior and cognitive function

Dursun Alper Yılmaz¹

¹Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi. Sağlık Yüksekokulu, Ağrı, Türkiye

ORCID ID: DAY 0000-0001-8096-5504

İletişim: Dursun Alper Yılmaz

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi. Sağlık Yüksekokulu, Ağrı, Türkiye

e-mail: dayilmaz@agri.edu.tr

Gönderim Tarihi: 24 Haziran 2021, Kabul Tarihi: 10 Ağustos 2021

ÖZET

Sağlıklı ve kaliteli bir yaşamı olumsuz etkileyen risk faktörlerinin başında sedanter davranış/ sedanter yaşam gelmektedir. Sağlığı tehdit eden bir diğer risk faktörü de bilişsel bozukluklardır. Bu işlev bozuklukları kişilerin hayatında sıkça rastlanan demans, alzheimer, hafif kognitif bozukluk olarak kendini gösterebilir. Dünyada ve ülkemizde bilişsel bozukluğu olan kişilerin sayısının artması ile bu iki kavramı birlikte incelemek oldukça önem kazanmıştır. Yüksek sedanter davranış seviyeleri, özellikle yaşlılarda, genel bilişsel işlevlerin azalması ve bilişsel zayıflama ile ilişkilidir. Durum tespiti için gerçekleştirilen nöropsikolojik değerlendirmeler, test edilen düşünce alanına göre kategorize edilebilir. Bu alanlar, bütüncül biliş (örneğin, Mini-Zihinsel Durum Muayenesi), konsantrasyon (bilgiyi hızlı bir şekilde işleme yeteneği), yürütme işlevi (hedefe yönelik başlatma ve izlemeden sorumlu bilişsel mekanizmalar topluluğu), bellek (hedefe yönelik davranışları depolama ve geri getirme yeteneği) ve çalışma belleği (karşılaşılan bilgilerin kısa süreli manipülasyonu) olarak ifade edilebilir. Depresyon, alkol tüketimi, sigara içme alışkanlığı, sosyal mesafe, meslek, uyku bozukluğu ve hastalık öyküsü gibi faktörler sedanter davranışı ortaya çıkarabilir. Tüm bu faktörler bilişsel bozulmaya yol açmaktadır. Mevcut kanıtlar, bilişsel işlevin sedanter aktivite ile ilişkili olduğunu gösterse de bu ilişkinin boyutu hala belirsizliğini korumaktadır.

Anahtar kelimeler: Bilişsel fonksiyon, bilişsel performans, sedanter davranış

SUMMARY

Sedentary behavior/ sedentary life is one of the risk factors that negatively affect a healthy and high-quality life. Another health-threatening risk factor is cognitive impairment. These dysfunctions can manifest as dementia, alzheimer's, mild cognitive impairment that are common in people's lives. With the increase in the number of people with cognitive impairment in the world and in our country, it has become very important to study these two concepts together. High levels of sedentary behavior are associated with decreased overall cognitive function and cognitive attenuation, especially in the elderly. Neuropsychological assessments performed for due diligence can be categorized according to the field of thought being tested. These areas include holistic cognition (e.g, the Mini-Mental State Examination), concentration (ability to process information quickly), executive function (a collection of cognitive mechanisms responsible for goal-directed initiation and monitoring), memory (ability to store and retrieve goal-directed behaviors) and working memory (short-term manipulation of encountered information). Factors such as depression, alcohol consumption, smoking habit, social distance, occupation, sleep disorder and history of illness may reveal sedentary behavior. All these factors lead to cognitive impairment. Although current evidence shows that cognitive function is associated with sedentary activity, the extent of this relationship remains unclear.

Keywords: Cognitive function, cognitive performance, sedentary behavior

GİRİŞ

Sedanterlik Tanımı

İnsan bedeni sedanter bir yaşam tarzına sahip olacak şekilde oluşmamıştır. Yine de, kalori ve kaynaklar açısından zengin gıdalar, modern dünya alışkanlığı ve keşifleri, ilkel yaşam tarzını terk etmemizi sağlamış ve günlük yaşamda sedanter aktivite ile ilgili davranış sorunlarını yaşa bakılmaksızın artırmıştır. Sedanterlik, oturma, yatma veya uzanma pozisyonundayken, $\leq 1,5$ veya daha az metabolik eşdeğer dakika (MET) enerji harcaması ile karakterize, uyanık haldeki herhangi bir eylem veya işlem olarak tanımlanabilir. Sedanter kelimesi Latince (sedere) (oturmak) kelimesinden türetilmiştir. Sedanterlik kavramı, yıllar içinde çeşitli yöntemlere göre farklı şekilde sınıflandırılmıştır. Son yıllardaise sedanterlik kavramıdaha çok yaygın olan bir posturle ilişkili enerji harcanımına odaklanmaktadır (1). Sedanter davranışlar; bir sandalyede, koltukta veya arabada sabit oturma, televizyon izleme gibi 1,0-2,5 arasında değişen MET değerleriyle ifade edilmiştir. Ayakta durmak, çimi sulamak veya bahçe sulamak gibi 1,5 MET değerindeki aktiviteler ise, dik duruş nedeniyle sedanter olarak tanımlanmamıştır.

Bu sebeple, özbildirim anketlerinde, MET değerleri 4,5'e kadar çıkabilen bilgisayar, cep telefonu, oyun konsolu vb. cihazlar aracılığıyla çevrimiçi oyun oynamak sedanter aktivite olarak sınıflandırılmaktadır (2). Bu nedenle, $\leq 1,5$ metabolik eşdeğer dakika sedanter eşiğinin etkinliği tartışılmaya devam etmektedir. Söz konusu tanım, yalnızca enerji harcaması açısından sedanter davranışları tanımlamada duruşun önemini temel almaktadır. Sedanter aktivite için 1,5 MET eşiğinin kullanılabilirliği tam olarak anlaşılabilir değildir. Bu değer, sedanter davranışı bir yaşam tarzı olarak ortaya çıkarmada yeterince yüksek olmayabilir (3). Öte yandan, DSÖ kılavuzlarında fiziksel aktivite tanımı ve tavsiyesi, sağlıklı yetişkinlerin hafta boyunca en az 150 dakika orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite/ hafta boyunca en az 75 dakika şiddetli yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite veya hem orta yoğunluk hem şiddetli yoğunlukta yapılan aktivitenin eşdeğer bir kombinasyonunu içermesi gerektiğini belirtmektedir (4). Aerobik egzersiz en az 10 dakika süren periyotlarda yapılmalıdır. Sedanter davranış fiziksel aktivitenin tersi olsa da, kişinin orta ila güçlü fiziksel aktivite yapmadığı fiziksel inaktiflik kavramı, sedanterlik tanımından farklılıklar içerir.

Programlanmış yaşam; uzun süreli oturma, konsantrasyon ve kas aktivitelerine katılım içeren aktivitelerden oluşmaktadır. Sedanter yaşam tarzında, bir ofiste uzun süre oturmayı içeren iş ve meslekleri olan kişiler esas risk grubunu oluştururlar. ABD'de ulusal çapta (2001-2016) yapılan bir araştırma, günde en az 2 saat televizyon/video izleyen adölesanlar ve yetişkinler arasında ortalama toplam oturma süresinin genellikle yüksek kaldığını ve oturarak geçirilen sürenin, boş zamanlarda istikrarlı bir şekilde

arttığını göstermektedir (5). Uzun süreli sedanterlikte artış; bireysel çabalar olmadıkça ve fiziksel aktivitenin önemi anlaşılmadıkça; zihin, beden ve sağlıkta sessiz, fark edilmeyen deformasyonlar oluşturmaya devam edecektir.

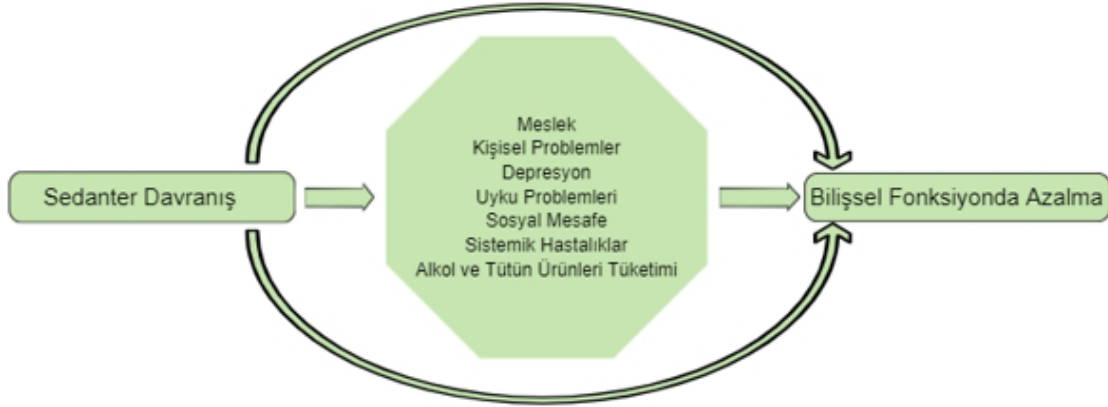
Sedanter Davranış ve Genel Sağlık

İçerisinde bulunduğumuz "Teknoloji Çağı" ile sedanter geçirilen zamanın arttığı bildirilmektedir (6). Sedanter davranışın artmasıyla tüm yaş aralıklarında sağlık üzerinde olumsuz etkiler gözlemlenebilir. Özellikle adölesan dönemde ve alkol kullanımı sırasında, fiziksel aktivitedeki düşüş ve sedanter davranıştaki artış daha sık hale gelmektedir. Çalışma sonuçları, boş zaman aktivitelerinin ergenler arasında günlük sigara içimi, alkol ve tütün kullanımı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (7). Amerikan Kalp Derneği; sedanter davranışın, koroner arter hastalığı olan ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (8). Ayrıca tehdit, Tip 2 Diyabet gibi sağlıkla ilişkili diğer riskleri de kapsamaktadır (9). Toplumda yeterli fiziksel eforun olmaması, sedanter geçirilen zamanın artması ve günlük yaşamda karşılaşılan çok sayıda psiko-duygusal stres; Tip 2 Diabetes Mellitus, Metabolik Sendrom, Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı, bazı kanser türleri, kardiyovasküler hastalıklar ve Alzheimer hastalığı prevelansını artırmaktadır (10). Hayvan çalışmaları, fiziksel aktivitenin nöroplastisiteyi, bilişsel işlev ve öğrenme yapısını uyardığını göstermektedir (11).

İlginc olarak bazı sedanter davranışlar, yapılan çalışmalarda yalnızca olumsuz zihinsel sağlıkla ilişkilendirilmiştir. Bu ilgilisimler, meydana geldikleri ortamdaki zıt sosyal çevreler tarafından yönlendirilmeleri muhtemeldir. Biliş üzerindeki, farklı etki ve sedanter davranış mekanizmaları ise henüz araştırılmamıştır. Yapılan son Meta-analiz çalışması, yetişkinler arasındaki sedanter aktivitenin depresyon riski ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (12).

Sedanter Davranış ve Bilişsel Fonksiyon

Sekiz bilişsel yetenek (1) Sürekli Dikkat (2) Tepki Engelleme (3) Bilgi İşleme Hızı (4) Bilişsel Çok Yönlülük, Kontrol (5) Aynı Anda Çoklu Dikkat, (6) Çalışma Belleği (7) Kategori Gelişimi ve (8) Örüntü Tanıma şeklinde ifade edilebilir. Bilişin işlevsizliği ise (beyin sisi olarak da bilinir), düşünce, hatırlama ve akıl yürütme gibi entelektüel işlevlerin büyük kısmının günlük işleyişe müdahil olamayışıdır. Bilişsel bozukluğu olan hastalar; sözel bellek, temel aritmetik ve dikkat ile ilgili güçlükler yaşarlar. Yaygın bilişsel bozukluklara demans, gelişimsel yetersizlikler, motor fonksiyon bozuklukları, amnezi ve madde kaynaklı bilişsel bozukluklar örnek verilebilir. Depresyon, alkol tüketimi, sigara içme alışkanlığı, sosyal mesafe, meslek, uyku bozukluğu, hastalık öyküsü gibi faktörlerle birlikte sedanter davranış ortaya çıkabilir ve nihayetinde bilişsel bozulmaya yol açabilir (13) (Şekil 1).



Şekil 1. Sedanter davranış ile bilişsel fonksiyonda azalmaya sebep olan faktörler

Bilişsel işlev bozukluğu klinik sonuçların önemli bir belirleyicisidir, ancak tespit edilmesi zor ve sinsi ilerleyen bir hastalıktır. Bilişsel bozulma, yaşlıların bağımsızlığı ve yaşam kalitesinde önemli güçlükler oluşturur. Ayrıca; hafıza kaybı, kafa karışıklığı, kişilik değişiklikleri, sözlü veya yazılı konuşma güçlükleri, uzamsal yönelim ve diğer günlük aktivitelerle kendini gösteren demansın temelini oluşturur. Global hastalık yükü demansa neden olan bilişsel bir bozukluktur (14). Erken kanıtlar, bilişsel işlevin sedanter aktivite ile ilişkili olduğunu gösterse de, bu ilişkinin boyutu hala belirsizliğini korumaktadır.

KLİNİK VE ARAŞTIRMA ETKİLERİ

Tablo 1. Bilişsel fonksiyonda azalma ve sedanter aktivite ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar

Sıra	Olgu	Bulgular
1	10 iş yerinde 1120 çalışanın katılımıyla fiziksel aktivite ve günlük davranışlar raporlanmıştır.	İş türü, sedanter davranışta önemli değişikliklere sebep olmaktadır. Bulgular özel sektörü (özellikle satış ve müşteri hizmetleri endüstrilerini) hedef alan acil müdahale ihtiyacını desteklemektedir (15).
2	TV izleyen katılımcılar (dakika/gün) ve bireysel bildirilen sedanter aktivite (dakika/gün) raporlanmıştır.	Sözcük gruplarının yavaş hatırlanması, bilişsel işlevin azalması ile kelimelerin ve sözel akıcılığın düşmesi sedanter davranışla ilişkili bulunmuştur (16)
3	(Yaşlılar için Toplum Sağlığı Aktivite Programı) CHAMPS Anketi kullanılarak katılımcıların (yaşlı yetişkinler) ve 40 farklı aktivitenin haftalık sıklığı bireysel bildiriyle raporlanmıştır.	Sedanter meşgalenin bilişsel performans üzerinde olumsuz etkisi olduğu tespit edilmiştir, ek sedanter davranış araştırmalarına ihtiyaç vardır (17).
4	Katılımcıların, Paffenbarger anketi kullanılarak günde kaç saat oturdukları, yattıkları ve uyudukları kaydedilmiştir.	Fiziksel aktivite, dikkati doğrudan etkileyebilme ve sosyal ağları büyütürken dolaylı olarak depresyonu azaltabilme potansiyeline sahiptir. Yaşlı insanlarda bilişsel işlevi geliştirir (18).
5	Sedanter davranışın, gliseminin zayıf kontrolü ve ölüm riski üzerindeki rolü incelenmiştir.	Fiziksel aktiviteyi artırıp sedanter davranış azaltmak bilişsel gerilemeyi azaltabilir (19).
6	Sedanter davranışın, yetişkin yaşam süresi üzerindeki etkisini ve bilişteki ilgili gelişmeleri değerlendirmek için sistematik bir çalışma yapılmıştır.	Sedanter aktivite, düşük bilişsel çıktı ile ilişkilidir. Demansın nedeni olup olmadığı ve bununla ilişkili riskler bilinmemektedir (20).

Çalışmalar (Tablo 1), sedanter davranış ve bilişsel performans ile hala net bir ilişki olmadığını göstermektedir. Öte yandan mevcut kanıtlar, sedanter davranışın bilişsel işlevle olumsuz bir şekilde bağlantılı olduğunu göstermektedir. Sedanter aktivite ve bilişsel performans karmaşıktır ve büyük ölçüde maruziyet değişkenine ve değerlendirilme kriterlerine bağlıdır.

Sedanter Davranışın Değerlendirilmesi

Mesleğe dayalı sedanter davranışları güvenilir bir şekilde tespit edebilmek ve geçerli bir şekilde test etmek bir hayli zordur. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi, Sedanter Davranış Anketi, Çocuk Sedanter Aktivite Anketi; sedanter davranış değerlendirilmede bireylerin kendi kendilerini raporlamasını sağlayabilen bir kısım anketlerdir (21). Katılımcıların bilgileri kesin olmayan olasılıklar içerdiğinden, bulguların yanlı olduğu varsayılabilir. Bir kişinin fiziksel aktivitesini ölçmenin doğrudan yöntemi ise kalp atış hızı ve adım sayar monitörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Sedanter aktivite ile ilişkili değişkenleri ölçmek için ivmeölçer, pedometre, kalp atış hızı takibi ve dolaylı kalorimetre aracılığıyla dijital teknolojinin kullanımı yapılabilmektedir (22). Cep telefonu uygulamaları ve giyilebilir teknoloji (giyilebilir cihazlar) aracılığıyla fiziksel aktivite ve sedanter davranış takibinin iyileştirilmesi bu konuda olumlu bir etkiye sahiptir. Doğru verilerin elde edilmesinde dijital giyilebilir cihazların ve teknolojilerin standardizasyonu önemli bir rol oynamaktadır (23). Gün içinde 1 saatlik aralıklarla sürekli uyarı veren sedanter sensörlere sahip akıllı saatler ve akıllı telefonlar, insanların teknolojik ve elektronik cihazlar aracılığıyla durağan/sedanter bir konumdan ayağa veya herhangi bir konuma taşınmasına yardımcı olmaktadır. Uluslararası Fiziksel Aktivite Kılavuzlarının kesinlikle takip edilmesi gerekmektedir. Bu ilkenin sosyal medya platformlarında hatırlatılması, sedanter davranışların azaltılması, zihinsel ve fiziksel sağlık risklerinin önüne geçilmesine yardımcı olacaktır. Şirketler, devlet kurumları ve okullar fiziksel aktivite ve grup odaklı aktivite programına öncülük etmeli ve uygulamalıdır. Bireyin kendi kendine yaptığı kişisel sağlık ve yaşam tarzı izlenimi, sedanter aktivitenin doğrudan veya dolaylı olarak sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinden kaçınmada iyi bir müdahale, yaklaşım ve yönetim etkinliği olacaktır. Bununla birlikte, sedanter davranış değerlendirmek için kullanılan her doğrudan ve dolaylı yöntemin güçlü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Sedanter davranış; davranış terapileri, çok düzeyli müdahaleler ve postural farkındalık ile zayıflatılabilir ve halk sağlığı politikalarıyla teşvik edilebilir (24).

Bilişsel Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Bilişsel işlev; dikkat, hafıza, dil veya yürütücü işlev gibi genel süreçlerle ifade edilmektedir. Nöropsikolojik değerlendirmeler, test edilen düşünce alanına göre kategorize edilebilir (25). Frontal lob, temporal lob,

paryetal lob, hipokampus veya diğer yapılar gibi farklı beyin bölgelerinde yapılan uygulamalar genel olarak lezyona dayanmaktadır. Bu alanlar, Küresel biliş (örneğin, Mini-Zihinsel Durum Muayenesi), konsantrasyon (bilgiyi hızlı bir şekilde işleme yeteneği), yürütme işlevi (hedefe yönelik başlatma ve izlemeden sorumlu bilişsel mekanizmalar topluluğu), bellek (hedefe yönelik davranışları depolama ve geri getirme) ve çalışma belleği (karşılaşılan bilgilerin kısa süreli manipülasyonu) gibi düşünülebilir. Klinik ve uygulamada Bilişsel engelliliği değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan yöntem Mini-Zihinsel Durum Değerlendirmesi (MMSE) veya Folstein testidir. Bu testler genellikle bilişsel bir engeli ve demansı taramak için kullanılır (26). Yönelim, dikkat, çalışma belleği, dil anlama ve görsel-motor becerileri ölçen 30 puanlık bir anketten oluşur. Mini-Cog © minimum talimatla bilişsel bozulmayı test etmek için kullanılan hızlı, bilişsel bir engellilik test aracıdır (27). Yaşlı bir yetişkinde etkili bir şekilde kullanılabilir. Genellikle daha kapsamlı değerlendirme gerektiren hastaları sınıflandırmaya yardımcı olur. Üç maddeden oluşan bir hafıza hatırlama testi ve puanlanabilen bir saat çizim testinden oluşur. Birçok alt alana ve farklı değerlendirmeye sahip olan bellek işleyişi, en karmaşık ve çok yönlü olan bilişsel alandır. Çalışma belleği, bilincin uyarlanabilir kullanımı için verileri tutma kapasitesidir. En standart test, sayı dizisi testine geriye doğru sayı dizisi testidir. Katılımcılardan sırayla artan sayıda basamağı hatırlamaları ve aynı mantıkla ayrıntıları ters sırada hatırlamaları istenir. Çalışan bellek depolama prosedürleri, verilerin uzun süreli depolamaya ne kadar girip çıktığına bağlıdır. Bu tür bellek işlemenin birkaç bileşeni mevcuttur. Bunlar, bellek performansının verimli olması için gerekli bilgilerin kodlanmasını, depolanmasını ve geri çağırmasını içerir. Birçok farklı öğenin bu kodlama sürecini kesintiye uğrattığı bilinmektedir. Hopkins Sözlü Öğrenme Testi (HVL), Cali California Sözlü Öğrenme Testi (CVLT) ve Rey İşitsel Sözlü Öğrenme Testi (RAVLT), çalışma belleğinde bilgilerin derlenmesi ve depolanması için kullanılır (28). Yönetici belleği genellikle sorunları çözmek ve geleceğe yetkin bir şekilde hazırlanmak için verimli bir şekilde kullanılabilen mantık ve problem çözme yeteneği olarak adlandırılır. Şizofreni, depresyon ve obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) gibi zihinsel bozukluklar ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) için yürütücü belleği ilgilendiren problemlerin değerlendirilmesi amacıyla Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) gibi klasik yönetici işlev ölçümleri kullanılır (29). Dikkat, seçim ve sürekli dikkat (uyanıklık) olarak ikiye ayrılmaktadır. Hastaların yanıtını tahmin etmek için seçici bir dikkat görevi: global-yerel görev veya ikili görev işleme kullanılır. Faydalı Görüş Alanı (UFOV) testi, merkezi ve çevresel uyarıların aynı anda algılanmasını içeren çift görevli dikkat için kullanılmaktadır (30). Uygun tanımlama ve ihmal hataları ile endekslenen sürekli performans testleri (CPT) gibi basit testler, sürekli dikkat veya uyanıklığı değerlendirmede kullanılırlar.

Bilişsel yetenek testi (CogAT) puan terminolojisi: (1) Ham Puanlama-test sırasında verilen doğru cevapların sayısı değerlendirilir. (2) Alt Puanlar- Testin her bir alt bölümünde bireyin; sayısal, sözel ve soyut akıl yürütmeyi nasıl yaptığı değerlendirilir. Alt puanlar tek başına sonuç niteliği taşıyarak bir bilişsel beceriyi yansıtmaz. (3) Yüzdeler Sıralama- Burada puan, önceden test edilmiş bir grup adaya göre hesaplanmıştır. Elde edilen puan yüzde biçiminde görünecek ve aynı sınavdaki popülasyonun yüzde kaçının testi yapan kişiden daha düşük puan aldığını gösterecektir. Örneğin, yüzde 25'lik bir puan, standart bir kategoride başvuran popülasyonun %25'inden fazlasını puanlamak anlamına gelmektedir (4). Stanine Oranı-Stanine dokuz

standart anlamına gelmektedir. Popüler on puanlık ölçek yerine, puanları dokuz puanlık bir ölçekte yerleştirir. Stanine için puanlar 1 ile 9 arasında değişir. Her bir stanine bir grup yüzdelik derecesini temsil eder.

Sedanter Davranış ve Bilişsel Performans

Hali hazırda sedanter aktivitelerin değerlendirilmesi için çeşitli anketler (formlar) bulunmaktadır. (Tablo 2)'de sedanter davranışı değerlendirmede en sık kullanılan anketler listelenmiştir. Bu anketlerin bir kısmının Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır.

Tablo 2. Sedanter davranışı değerlendirmede en sık kullanılan anketler

Sıra	Anket	Tanımlama
1	Bouchard Fiziksel Aktivite Anketi	3 günlük sürede, her günün 15 dakikalık 96 aralığa bölündüğü, kendi kendine uygulanan bir ankettir. Katılımcılar, her 15 dakikada bir görevi kodlamalıdır. Katılımcılardan, uykudan (Kategori 1) yoğun el emeğine (kategori 9) kadar 1'den 9'a kadar sıralanan bir ölçek kullanmaları istenir (31).
2	Önceki Gün Aktif ve Sedanter Aktivitenin Hatırlanması	Bu görüşmeci tabanlı anket, geçmişte sedanter ve aktif faaliyetlerde bulunan yetişkinler ve ergenler için yapılmıştır (32).
3	Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ)	Bu anket, katılımcının işyerinde, evde, ders sırasında, iş yaparken, boş zamanlarında (televizyon izleyerek) ve bir motorlu taşıtta geçirdiği süreyi tahmin etmektedir (33).
4	Marshall Oturma Anketi	Hafta içi ve hafta sonunda oturarak geçirilen süreyi değerlendirir: 1) bir yere gidip gelirken, 2) işte, 3) TV izlerken, 4) ev içi bilgisayar kullanırken ve 5) TV hariç boş zamanı değerlendirirken şeklinde sıralanır (34).
5	İşgücü Oturma Anketi (Marshall'dan uyarlanmıştır)	Toplam süre ve oturma süresi için iş/ iş dışı günleri inceleyen, alan odaklı bir ankettir. Oturma süresini (1) konum değiştirme ve seyahat süresini; (2) işteyken geçirilen süreyi; (3) televizyon izlerken geçirilen süreyi; (4) evde bilgisayar kullanım süresini ve (5) diğer iş dışı aktivitelerde geçirilen süreyi kapsar (35).
6	SIT-Q ve SIT-Q 7-gün	Anket, sedanter davranış kapsamına giren tipik sedanter davranışları test eder (36).
7	Sedanter Davranış Anketi (SBQ)	Hafta içi ve hafta sonunda, dokuz adet aktiviteyi ayrı ayrı gerçekleştirilmede harcanan süreyi ölçer (37).
8	Adölesan Sedanter Aktivite Anketi (ASAQ)	Gençlere yönelik olan bu anket, dijital ekranla geçirilen süre, okul (ör. ev ödevi), seyahat, kültür (okuma, el sanatları vb.) ve sosyal (arkadaşlarla dinlenmek vb.) sedanter faaliyetler hakkında bilgi sağlamaya yöneliktir (38).
9	Hızlı Değerlendirme Kullanım Dışı Endeksi (RADİ)	Birinci basamak hastalar arasında günlük yaşam tarzının, sedanter zaman ve düşük fiziksel aktivite düzeylerinin hızlı değerlendirilmesi ve kontrolünü sağlar (39).
10	Yaşlı Yetişkinlerin Sedanter Zamanının Ölçümü (MOST)	Yaşlılarda ortak etkinliklere harcanan zamanı ölçmeye yardımcı olur: TV izlemek, bilgisayar kullanmak, okumak, sosyalleşmek, ulaşım, hobiler ve toplam sedanter zaman kullanımı değerlendirilir (40).
11	Yetişkinlerin Önceki Gün Sedanter Zamanının Ölçümü (PAST)	Anket, bir önceki gün gerçekleştirilen sedanter aktiviteler hakkında bilgi alan yedi adet maddeden oluşmaktadır (41).
12	LASA Sedanter Davranış Anketi	Hafta içi ve hafta sonunda sedanter davranış hakkında bilgi veren faaliyetlerin bir listesini içermektedir (42).
13	Mesleki Oturma ve Fiziksel Aktivite Anketi	Bu anket, iş yerinde oturma ve fiziksel aktiviteye odaklanmaktadır (43).
14	NIGHTLY-WEEK-U (PAST'tan uyarlanmıştır.)	Lisans öğrencileri için hafta boyunca gerçekleştirilen sedanter dönemleri toplamaktadır (Hafta sonunu değerlendirmez) (44).

Klinik Yaklaşım ve Tedavi

Bilişsel Davranış Tedavisi: Bilişsel davranışçı terapi (BDT), çeşitli zihinsel sağlık sorunları yaşayan bireyleri tedavi etmede kullanılabilen bir tür konuşma terapisi. BDT, her şeyin nasıl düşündüğümüz (bilgi), nasıl hissettiğimiz (duygu) ve nasıl davrandığımız (davranış) ile ilişkili olduğu öncülüne dayanmaktadır. Bu yaklaşıma göre duygularımız, davranışlarımızı açıkça belirlemektedir (45).

Epidemiyolojik kanıtlar, özelleştirilmiş diyet programlarının, düzenli egzersizin ve zihinsel aktivitenin, yaştan bağımsız olarak bireylerde bilişsel bozulma riskini azaltabileceğini göstermiştir. Günlük meyve ve sebze tüketimi, demans riskinde düşüşle ilişkilendirilmektedir (46). Aynı şekilde haftalık balık ve omega-3 bakımından zengin yağ asidi tüketimi, demans riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (47). Yüksek düzeyde zeka, eğitim düzeyinin artması, mesleki kazanımda artış ve boş zaman etkinliklerine katılım, bağımsız olarak bilişsel bozulma riskini en aza indirmektedir. Egzersiz, bireylerin beyin yapılarının yanı sıra yürütücü işlevleri, hafızaları ve dikkatleri dâhil bireylerin bilişsel performanslarını artırmaktadır (48). Orta yoğunlukta fiziksel aktive, gelişmiş çalışma belleği ve bilişsel esneklikle bağlantılı olarak, yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite, bilginin işlem hızını artırmaktadır (49). Bilişsel kontrolü ve hafızayı korumaya yardımcı olan egzersiz, beyni geliştirmektedir. Bu gelişim, uzun süreli belleğin yanı sıra kısa süreli belleği de kapsamaktadır. Bilişsel işlev bozukluğunu azaltmak için egzersiz tarafından indüklenen fizyolojik yollar arasında yüksek konsantrasyonlarda nörotrofinler, artan vaskülarizasyon, sinaptogenez fasilasyonu, inflamasyon medyatörleri ve düzensiz protein birikiminin azalması yer almaktadır (50). Nedensel mekanizmalar bilinmemekle birlikte, yaşlılarda gelişmiş beyin sağlığı ve bilişsel işlev ile sonuçlanan çoklu değiştirilebilir risk faktörlerinin gerçekleştirilen rutin egzersizi etkilemesi muhtemeldir. Bu konuda edilebilecek bilgiler, sağlıklı yaşlanmayı sağlamada oluşturulacak halk sağlığı kılavuzlarının sedanter aktiviteleri azaltmaya mı, orta ila şiddetli fiziksel aktiviteyi artırmaya veya tüm nedenlere bağlı bunama prevalansını azaltmaya mı odaklanması gerektiğinin cevabını verecektir.

SONUÇ

Bilişsel işlev bozukluğu ile, sedanter davranışın beynimiz üzerindeki etkisini anlayabilmek önemlidir. Sedanter davranış ve bilgi eksikliği arasındaki genel ve bağımsız ilişki, henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Sedanter davranışın biliş üzerindeki etkisini doğrulamak için titiz deney tasarımları ve uygun bir metodoloji ile daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, tanımlanamayan sedanter davranışları bilişsel gerilemeyi azaltmada potansiyel olarak bir tehdit olarak belirlemek için henüz erkendir. Sedanter davranış ve bilişsel işlevsellik arasındaki bağlantıları açıklamak amacıyla, metodolojik kalitesi yüksek, uzun vadeli longitudinal çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Gelecekteki çalışmalar, azalan sedanter davranışların etkinliği ile ilgili olarak bu korelasyonu tersine çevirecek mekanizmaları araştırmalıdır. Sedanter zamanı sınırlamak ve orta yoğunlukta fiziksel aktivitelere ve egzersizlere katılmak, bilişsel gelişimi daha iyi destekleyecektir.

Yazar Katkıları: D.A.Y yazının tüm aşamalarını yapmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary behavior research network (SBRN)—terminology consensus project process and outcome. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2017;14(1):1-17.
2. Graf DL, Pratt LV, Hester CN, Short KR. Playing active video games increases energy expenditure in children. *Pediatrics*. 2009;124(2):534-540.
3. Mansoubi M, Pearson N, Clemes SA, Biddle SJ, Bodicoat DH, Tolfrey K, et al. Energy expenditure during common sitting and standing tasks: examining the 1.5 MET definition of sedentary behaviour. *BMC public health*. 2015;15(1):1-8.
4. Organization WH. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world: World Health Organization; 2019.
5. Yang L, Cao C, Kantor ED, Nguyen LH, Zheng X, Park Y, et al. Trends in sedentary behavior among the US population, 2001-2016. *Jama*. 2019;321(16):1587-1597.
6. Borodulin K, Laatikainen T, Juolevi A, Jousilahti P. Thirty-year trends of physical activity in relation to age, calendar time and birth cohort in Finnish adults. *European Journal of Public Health*. 2008;18(3):339-344.
7. Nelson MC, Gordon-Larsen P. Physical activity and sedentary behavior patterns are associated with selected adolescent health risk behaviors. *Pediatrics*. 2006;117(4):1281-1290.
8. Young DR, Hivert M-F, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, et al. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(13):e262-e279.
9. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sá TH, Smith AD, Sharp SJ, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *European journal of epidemiology*. 2018;33(9):811-829.
10. Hadgraft NT, Winkler E, Climie RE, Grace MS, Romero L, Owen N, et al. Effects of sedentary behaviour interventions on biomarkers of cardiometabolic risk in adults: systematic review with meta-analyses. *British journal of sports medicine*. 2021;55(3):144-154.

11. Jiang T, Luo J, Pan X, Zheng H, Yang H, Zhang L, et al. Physical exercise modulates the astrocytes polarization, promotes myelin debris clearance and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion rats. *Life Sciences*. 2021;278:119526.
12. Huang Y, Li L, Gan Y, Wang C, Jiang H, Cao S, et al. Sedentary behaviors and risk of depression: a meta-analysis of prospective studies. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):26.
13. Vergoossen LW, Jansen J, de Jong J, Stehouwer C, Schaper N, Savelberg H, et al. Association of physical activity and sedentary time with structural brain networks—The Maastricht Study. *GeroScience*. 2021;43(1):239-252.
14. Shah H, Albanese E, Duggan C, Rudan I, Langa KM, Carrillo MC, et al. Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025. *The Lancet Neurology*. 2016;15(12):1285-1294.
15. Kazi A, Haslam C, Duncan M, Clemes S, Twumasi R. Sedentary behaviour and health at work: an investigation of industrial sector, job role, gender and geographical differences. *Ergonomics*. 2019;62(1):21-30.
16. Hamer M, Stamatakis E. Prospective study of sedentary behavior, risk of depression, and cognitive impairment. *Medicine and science in sports and exercise*. 2014;46(4):718.
17. Steinberg SI, Sammel MD, Harel BT, Schembri A, Policastro C, Bogner HR, et al. Exercise, sedentary pastimes, and cognitive performance in healthy older adults. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. 2015;30(3):290-298.
18. Vance DE, Wadley VG, Ball KK, Roenker DL, Rizzo M. The effects of physical activity and sedentary behavior on cognitive health in older adults. *Journal of aging and physical activity*. 2005;13(3):294-313.
19. Wheeler MJ, Dempsey PC, Grace MS, Ellis KA, Gardiner PA, Green DJ, et al. Sedentary behavior as a risk factor for cognitive decline? A focus on the influence of glycemic control in brain health. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2017;3(3):291-300.
20. Falck RS, Davis JC, Liu-Ambrose T. What is the association between sedentary behaviour and cognitive function? A systematic review. *British journal of sports medicine*. 2017;51(10):800-811.
21. Hidding LM, Altenburg TM, Mokkink LB, Terwee CB, Chinapaw MJ. Systematic review of childhood sedentary behavior questionnaires: what do we know and what is next? *Sports Medicine*. 2017;47(4):677-699.
22. Nam S, Jeon S, Ash G, Whittemore R, Vlahov D. Racial Discrimination, Sedentary Time, and Physical Activity in African Americans: Quantitative Study Combining Ecological Momentary Assessment and Accelerometers. *JMIR Formative Research*. 2021;5(6):e25687.
23. Holtermann A, Schellewald V, Mathiassen SE, Gupta N, Pinder A, Punakallio A, et al. A practical guidance for assessments of sedentary behavior at work: A PEROSH initiative. *Appl Ergon*. 2017;63:41-52.
24. Compernelle S, DeSmet A, Poppe L, Crombez G, De Bourdeaudhuij I, Cardon G, et al. Effectiveness of interventions using self-monitoring to reduce sedentary behavior in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16(1):63.
25. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. 2010;72(3):239-252.
26. Monroe T, Carter M. Using the Folstein Mini Mental State Exam (MMSE) to explore methodological issues in cognitive aging research. *European Journal of Ageing*. 2012;9(3):265-274.
27. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *International journal of geriatric psychiatry*. 2000;15(11):1021-1027.
28. Ryan J, Woods RL, Murray AM, Shah RC, Britt CJ, Reid CM, et al. Normative performance of older individuals on the Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) according to ethno-racial group, gender, age and education level. *The Clinical Neuropsychologist*. 2020:1-17.
29. Yilmaz A, Gokcen C, Fettahoglu EC, Ozatalay E. The effect of methylphenidate on executive functions in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2013;23(2):162-170.
30. Schneider JJ, Gouvier WD. Utility of the UFOV test with mild traumatic brain injury. *Applied Neuropsychology*. 2005;12(3):138-142.
31. Weeks BK, Beck BR. The BPAQ: a bone-specific physical activity assessment instrument. *Osteoporosis international*. 2008;19(11):1567-1577.
32. Matthews CE, Keadle SK, Sampson J, Lyden K, Bowles HR, Moore SC, et al. Validation of a previous-day recall measure of active and sedentary behaviors. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013;45(8):1629.
33. Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public health nutrition*. 2006;9(6):755-762.
34. Marshall AL, Miller YD, Burton NW, Brown WJ. Measuring total and domain-specific sitting: a study of reliability and validity. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(6):1094-1102.
35. Chau JY, Van Der Ploeg HP, Dunn S, Kurko J, Bauman AE. A tool for measuring workers' sitting time by domain: the Workforce Sitting Questionnaire. *British journal of sports medicine*. 2011;45(15):1216-1222.
36. Wijndaele K, De Bourdeaudhuij I, Godino JG, Lynch BM, Griffin SJ, Westgate K, et al. Reliability and validity of a domain-specific last 7-d sedentary time questionnaire. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2014;46(6):1248.
37. Rosenberg DE, Norman GJ, Wagner N, Patrick K, Calfas KJ, Sallis JF. Reliability and validity of the Sedentary Behavior Questionnaire (SBQ) for adults. *Journal of Physical Activity*

and Health. 2010;7(6):697-705.

38. Hardy LL, Booth ML, Okely AD. The reliability of the adolescent sedentary activity questionnaire (ASAQ). *Preventive medicine*. 2007;45(1):71-74.

39. Shuval K, Kohl HW, Bernstein I, Cheng D, Gabriel KP, Barlow CE, et al. Sedentary behaviour and physical inactivity assessment in primary care: the Rapid Assessment Disuse Index (RADI) study. *British journal of sports medicine*. 2014;48(3):250-255.

40. Gardiner PA, Clark BK, Healy GN, Eakin EG, Winkler EA, Owen N. Measuring older adults' sedentary time: reliability, validity, and responsiveness. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(11):2127-2133.

41. Clark BK, Winkler E, Healy GN, Gardiner PG, Dunstan DW, Owen N, et al. Adults' past-day recall of sedentary time: reliability, validity, and responsiveness. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013;45(6):1198-1207.

42. Visser M, Koster A. LASA Sedentary Behavior Questionnaire (appears in: *Development of a Questionnaire to Assess Sedentary Time in Older Persons--A Comparative Study Using Accelerometry*). Copyright: Creative Commons License. 2013.

43. Jancey J, Tye M, McGann S, Blackford K, Lee AH. Application of the Occupational Sitting and Physical Activity Questionnaire (OSPAQ) to office based workers. *BMC public health*. 2014;14(1):1-6.

44. Moulin MS, Prapavessis H, Tucker P, Irwin JD. Using mixed-method feasibility studies to examine the impact of a mobile standing desk on undergraduates' sedentary time. *Journal of American College Health*. 2020:1-10.

45. CBT BPO. Brief cognitive-behavioral therapy: Definition and scientific foundations. *Handbook of brief cognitive behaviour therapy*. 2002:1.

46. Loeff M, Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. *The journal of nutrition, health & aging*. 2012;16(7):626-630.

47. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Rosner B, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(1):170-176.

48. Chang Y-K, Labban JD, Gapin JJ, Etnier JL. The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain research*. 2012;1453:87-101.

49. Biddle SJ, Mutrie N, Gorely T, Faulkner G. *Psychology of physical activity: Determinants, well-being and interventions*: Routledge; 2021.

50. Faieta JM, Devos H, Vaduvathiriyani P, York MK, Erickson KI, Hirsch MA, et al. Exercise interventions for older adults with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis protocol. *Systematic Reviews*. 2021;10(1):1-8.