



**T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK TİROTOKSİKOZ İLE NON ALKOLİK YAĞLI
KARACİĞER HASTALIĞI İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Rüveyda BULUT KILIÇ

Danışman: Doç. Dr.M. Muhittin YALÇIN

Ankara -2023



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK TİROTOKSİKOZ İLE NON ALKOLİK YAĞLI
KARACİĞER HASTALIĞI İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Rüveyda BULUT KILIÇ**

Danışman: Doç. Dr.M. Muhittin YALÇIN

ANKARA-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi oluşturmamda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerinin, esirgemeyen, tezimin planlanmasında ve tamamlanmasında emeğini eksik etmeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. M. Muhittin Yalçın'a

Her konuda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, eğitimim boyunca istifade ettiğim tüm saygıdeğer hocalarıma,

Eğitimim ve meslek hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen ve hep yanımda olan değerli aileme,

Her daim desteğı, ilgisi ve sevgisiyle yanımda olan kıymetli eşime,

İçtenlikle teşekkür ederim.

Aralık 2023

Dr. Rüveyda BULUT KILIÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	4
2.1.1.Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etyoloji	6
2.1.4. Patogenez.....	9
2.1.5. Klinik Özellikler ve Tanı.....	11
2.1.6.Tedavi	16

2.2.Tiroid Bezi	19
2.2.1. Tiroid hormonlarının fizyolojisi	20
2.2.2Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	22
2.2.3.Tiroid Hormonu ve Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İlişkisi	27
3. MATERYAL VE METOD.....	31
3.1.Klinik ve Antropometrik Ölçümler.....	33
3.2.Laboratuvar	33
3.3.Karaciğer ultrasonografisi.....	34
3.4.İstatiksel Değerlendirme	34
4. BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	53
8. ÖZGEÇMİŞ	66

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Anti nükleer antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
AYKH	: Alkolik yağlı karaciğer hastalığı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Bx	: Biyopsi
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
FLI	: Fatty Liver Index
GGT	: γ -glutamiltransferaz
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IL-6	: İnterloklin-6
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MCP-1	: Monosit kemoattraktan protein 1
MR	: Manyetik rezonans
NASH	: Non alkolik Steatohepatit

NAYKH : Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NKFB : Nükleer faktör kappa B

PNPLA3 : Patatinbenzeri fosfolipaz 3

PPAR- γ : Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gama

SOR : Serbest oksijen radikalleri

SVR :Sistemik vasküler rezistans

TG : Trigliserid

TK : Total kolesterol

TSH : Tiroid stimülan hormon

TNF-alfa : Tümör nekrozis faktör -alfa

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut kitle indeksi

VLDL : Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1. NASH’te Brunt Sistemi Sınıflaması	11
Tablo 2. Çalışmaya Katılanların Demografik ve Klinik Özellikleri.	37
Tablo 3. Subklinik tirotoksikoz ve kontrol grubunun Laboratuvar Bulguları.....	38
Tablo 4. Çalışmaya katılanların ultrasonografi bulguları.....	39
Tablo 5. Subklinik tirotoksikoz ve kontrol grubunda, TAI, Grade ve FLİ ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonlar (n=76).	41
Tablo 6. Subklinik tirotoksikoz grubunda TAI, Grade ve FLİ ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonlar (n=38).	42
Tablo 7. Katılımcıların toplamında TAI, Grade ve FLİ arasındaki korelasyonlar (n=76).	43
Tablo 8. Katılımcıların toplamında yaş ve VKİ kontrol(adjusted) edilerek bakılan TAI ve Grade ile , T4 ve TSH arasındaki (kısmi) korelasyon (n=76).....	43

ÖZET

Amaç: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH) tüm dünyada prevelansı girerek artan ve basit steatozdan siroza, hepatosellüler karsinom(HCC)'a kadar olan bir klinik spektrumdur. Obezite, metabolik sendrom, diyabet ile olan yakın ilişkisi bilinmekle birlikte mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. Tiroid hormonları hücre metabolizmasında düzenleyici rol oynar ve NAYKH etyolojisinde yer alan metabolik parametreler üzerinde etkilidir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar çoğunlukla hipotiroidizmin NAYKH riskini arttırdığını desteklemekele birlikte hipertiroidizmin NAYKH üzerine etkisini araştıran yeterli sayıda çalışma yoktur. Subklinik tirotoksikozu olanlarda NAYKH ile ilgili bilgimiz ise yapılan birkaç çalışma ile sınırlıdır. Bu çalışmada amaç; iyatrojenik olarak subklinik tirotoksikoz tablosunda olan tiroidektomi yapılmış ve levotiroksin tedavisi alan Tiroid Ca olan hastalarla yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubun non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı açısından karşılaştırmak ve subklinik tirotoksikozun NAYKH'na etkisini araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntemler: Mart 2023 ve Kasım 2023 yılları arasında Gazi Üniveristesi Tıp fakültesi, Endokrinoloji Polikliniğine başvuran remisyonda tiroid ca nedeniyle takip edilen subklinik tirotoksikozu olan 18-65 yaş arasında 38 kişi (5 erkek/ 33 kadın) hasta grubunda, benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 38 (5 erkek/ 33 kadın) sağlıklı kişi de kontrol grubunda olmak üzere 76 kişi çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların karaciğer fonksiyon testleri, serum lipid düzeyleri, tümör nekrozis faktör -alfa (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6), T4, TSH testlerine bakıldı. Karaciğer yağlanması için ultrasonografi ile kantitatif ölçüm yapıldı ve TAI (Tissue

Attenuation İmaging) değeri hesaplandı aynı zamanda hepatik steatozun evresi grade olarak ölçölüp kaydedildi. Fatty liver index(FLI) hesaplandı. IBM SPSS 26.0 programı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ ve anlamsızlık seviyesi $p > 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Subklinik tirotoksikoz grubu ile ötiroid grup arasında görüntüleme ile tanı alan NAYKH açısından anlamlı bir fark saptamadık ($p > 0,05$). Her iki grupta da hepatik steatozun derecesi ile yaş, VKİ, bel çevresi, ALT, GGT, LDL ve TG düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptadık. Yaş ve vücut kitle indexi (VKİ) kontrol edilerek yapılan analizlerde TSH ile hepatik steatoz derecesi (grade) arasında anlamlı, pozitif yönde bir korelasyon saptadık.

Tartışma: Çalışmamızda TSH'ın baskılanma düzeyi ile NAYKH arasında negatif bir ilişki olduğunu saptadık, bu açıdan sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Çalışmamızda tiroid ca nedeniyle opere edilmiş ve subklinik tirotoksikozu olan hastalarda NAYKH'nı sayıca ötiroid gruba göre daha düşük bulmamıza rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlılık arz etmiyordu. Hasta sayımızın az olması bu sonuca etki etmiş olabilir. Çalışmamızda NAYKH tanısı için B mode ultrasona ek olarak, daha önce benzer bir çalışmada kullanılmamış olan, sensitivitesi nedeniyle tercih ettiğimiz TAI ölçümlerini kullandık. Çalışmamız subklinik tirotoksikoz grubunun NAYKH arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki az sayıda çalışmadan biridir.

Anahtar kelimeler: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Tirotoksikoz, Subklinik tirotoksikoz

ABSTRACT

Aim: Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinical spectrum ranging from simple steatosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) with increasing prevalence worldwide. Although its close relationship with obesity, metabolic syndrome and diabetes is known, its mortality and morbidity are high. Thyroid hormones play a regulatory role in cell metabolism and are effective on metabolic parameters involved in the etiology of NAFLD. Although the studies conducted so far mostly support that hypothyroidism increases the risk of NAFLD, there are not enough studies investigating the effect of hyperthyroidism on NAFLD. Our knowledge about NAFLD in patients with subclinical thyrotoxicosis is limited to a few studies. The aim of this study was to compare age, sex, body mass index (BMI) matched healthy control group with iatrogenically subclinical thyrotoxicosis in terms of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and to investigate the effect of subclinical thyrotoxicosis on NAFLD in thyroidectomised patients with thyroid Ca receiving levothyroxine therapy.

Patients and methods: Between March 2023 and November 2023, 38 people (5 males/ 33 females) between the ages of 18-65 years with subclinical thyrotoxicosis who were followed up due to thyroid cancer in remission and who applied to Gazi University Medical Faculty, Endocrinology Clinic between March 2023 and November 2023 were included in the study and 38 (5 males/ 33 females) healthy people with similar age and gender distribution were included in the control group. 76 people were included in the study. Liver function tests, serum lipid levels, TNF-alpha, IL-6, T4, TSH tests were analysed. Quantitative measurement was performed by ultrasonography for fatty liver disease and TAI was calculated and the stage of hepatic steatosis was measured and recorded as grade. Fatty liver index (FLI) was calculated. Statistical analysis was performed

using IBM SPSS 26.0 programme. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$ and non-significance level was accepted as $p > 0.05$.

Results: We found no significant difference between the subclinical thyrotoxicosis group and the euthyroid group in terms of NAFLD diagnosed by imaging ($p > 0.05$). In both groups, we found a significant correlation between the grade of hepatic steatosis and age, BMI, waist circumference, ALT, GGT, LDL and TG levels. In analyses controlling for age and body mass index (BMI), we found a significant, positive correlation between TSH and the grade of hepatic steatosis.

Discussion: In our study, we found a negative correlation between TSH suppression level and NAFLD, and our results are consistent with the literature in this respect. In our study, although we found that the number of NAFLD in patients with subclinical thyrotoxicosis who underwent surgery for thyroid carcinoma was lower than in the euthyroid group, this difference was not statistically significant. The small number of patients may have influenced this result. In our study, in addition to B-mode ultrasound for the diagnosis of NAFLD, we used TAI measurements, which have not been used in a similar study before, and which we preferred because of its sensitivity. Our study is one of the few studies in the literature investigating the relationship between subclinical thyrotoxicosis group and NAFLD.

Key words: Non Alcoholic fatty liver disease, thyrotoxicosis, subclinical thyrotoxicosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişmiş ülkelerde görülen en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır. Prevelansı tüm dünyada %20-%30 civarındadır ve giderek artmaktadır (1) .

Hepatik steatoz, karaciğerin %5'inden fazlasında yağlanma olmasıdır. Steatoza inflamasyonun eklenmesiyle hepatosit hasarı ve hücre ölümü meydana gelir ve hastalık non alkolik steatohepatit (NASH) olarak adlandırılır. Hepatik fibrozisin de eklenmesi ile birlikte siroza kadar ilerleyebilir(2). NAYKH; non alkolik yağlı karaciğer (NAYK), non alkolik steatohepatit (NASH), karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomayı içeren geniş bir hastalık spektrumudur. NAYKH; sirozun ve hepatosellüler karsinomun en önemli nedenlerinden biridir (3).

Yapılan çalışmalarda benzer yaş ve cinsiyetteki popülasyona göre mortalitenin NAYKH olanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca NAYKH'nın siroza doğru ilerlemesiyle birlikte mortalitenin arttığı gösterilmiştir (4).

NAYKH tanısı için görüntüleme veya biyopsi ile hepatik steatozun gösterilmesi ve fazla miktarda alkol tüketiminin, karaciğer hasarı yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Hastaların çoğunda NAYKH genellikle obezite, diabetes mellitus (DM) ve dislipidemi gibi dismetabolik komorbiditelerle ilişkilidir. Bununla birlikte NAYKH ile hipotirodi, obstruktif uyku apnesi, hipogonadizm, hipopitüitarizm, polikistik over sendromunun ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 6).

NAYKH patogenezinde insülin direncinin etkisi ile serbest yağ asitleri karaciğere taşınır ve steatoz gelişir. İkinci aşama inflamasyon ve hepatosit hasarıdır. Obezite ile birlikte adipositler adipokin salgılar ve karaciğerde inflamasyonu tetikler (7, 8). Reaktif oksijen substratları (ROS), genetik faktörler,

salgılanan sitokinlerin de etkisi ile hepatositlerde mitokondri hasarı gelişir. Hasar gören hücreler, karaciğerde inflamasyon ve fibrozisi uyarır. Yapılan çalışmalar, interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), TNF- α , Creaktif protein (crp) gibi mediatörlerin NAYKH'nın patogenezinde yer aldığını göstermiştir (9-12).

NAYKH tanısında görüntüleme yöntemleri ve karaciğer biyopsisi kullanılmaktadır. NAYKH prevalansı obezitenin de artmasıyla giderek artmaktadır. NAYKH, siroz ve HCC'ye neden olan, birçok morbidite ile seyreden ve mortal olabilen bir durumdur. Bu nedenle NAYKH'nın erken tanınması ve öngörülmesi önemlidir. Yağlı karaciğer öngördürücüsü olarak güvenilir bulunan Fatty liver index (FLI) klinisyenlerce bu amaçla kullanılmaktadır. Fatty liver index, bel çevresi, vücut kitle indeksi, trigliserid ve Gama Glutamil Transferaz (GGT) kullanılarak hesaplanır (13).

Tiroid hormonlarının lipid, glukoz metabolizması, insülin direnci üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Hipotiroidizm, pankreas beta hücrelerinin glukoz duyarlılığının azalması ve böylece insülin sekresyonunun azalmasına neden olur. Bu durum karaciğere free fatty acid (FFA) taşınmasını artırır. Karaciğerde trigliserid birikimi olur, ayrıca LDL reseptörlerinin azalması ile karaciğerde kolesterol birikimi olur ve bu durum insülin direncini artırır. İnsülin direncinin hipotiroidizm ile ilişkili olduğu ve levotiroksin tedavisi alanlarda insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (14, 15).Tüm bu mekanizmalar üzerinden hipotiroidinin NAYKH'inin etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Hipotiroidizmin NAYKH ile ilişkisini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır (16-21). Hipotiroidizmi olan hastalarda NAYKH görülme sıklığının arttığı ve hipotiroidizmin NAYKH için risk faktörü olduğunu gösteren (16), NAYKH olan hastaların kontrol popülasyona kıyasla daha yüksek hipotiroidizm prevalansına sahip olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (17). Yapılan çalışmalarda yağlı karaciğeri olan hastaların TSH seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek

olduğu görülmüştür (18-20). Ancak hipotiroidi ile NAYKH arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışma sonuçları da mevcuttur (22).

Tirotoksikoz, kanda fazla miktarda tiroid hormonu bulunması ile gelişen klinik tablodur. Fazla miktardaki tiroid hormonunun neden olduğu hipermetabolik durum ile ilişkili olarak kilo kaybı, terleme, çarpıntı, diyare gibi semptomlara neden olur (23). Hipertiroidi ise tiroid bezinden fazla miktarda tiroid hormonu salgılanmasıdır. Aşık hipertiroidide $sT4/sT3$ yüksek, TSH baskılanmıştır; subklinik hipertiroidide $sT3$, $sT4$ normal ve TSH baskılıdır. Tirotoksikozun birçok farklı nedeni olabilir, tedavisi nedene göre değişmektedir.

İyot eksikliği olmayan bölgelerde en sık neden Graves hastalığıdır, bunu toksik nodüler guatr takip eder. Tirotoksikozun nedenlerinden biri de fazla miktarda tiroid hormonu alımına bağlı iyatrojenik tirotoksikozdur. Kasıtlı veya kazara fazla miktarda tiroid hormonu alınmasından kaynaklanır. Bir diğer neden ise diferansiye tiroid kanserinde klinisyenlerce hipertiroksinemiden kaçınılarak TSH'yı baskılamak için verilen ekzojen tiroid hormonu tedavisidir. Bu hastalarda subklinik tirotoksikoz tablosu görülür. Tümör büyümesini önlemek veya azaltmak amaçlanmaktadır (24). Bu çalışma subklinik tirotoksikoz prototipi olarak iyatrojenik olarak subklinik tirotoksikoz tablosu izlenen tiroid kanseri öyküsü nedeniyle takip altında olan hastalarla yapılmıştır.

Çalışmamızın amacı; iyatrojenik olarak subklinik tirotoksikozu olanlarla ötiroid sağlıklı kontrol grubunun biyokimyasal parametreler, FLI ve karaciğer ultrasonografisi kullanarak NAYKH açısından araştırılması, karşılaştırılması ve sonuçların tiroid hormonları ve NAYKH ilişkisi bağlamında değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.1.1.Tanım

Hepatik steatoz histolojik olarak karaciğerin %5'inden fazlasında yağlanma görülmesidir. Hepatik steatoza ek olarak karaciğerde hepatosit hasarı (balonlaşma) ile birlikte inflamasyon gelişmesi halinde hastalık steatohepatit olarak tanımlanır (5).

Hepatik steatozun Avrupa ve Amerika'daki en sık sebeplerinden biri alkoldür. Önemli miktarda alkol tüketiminin yağlı karaciğer hastalığına sebep olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalarla önemli miktar alkol, tanıdan önceki en az iki yıl boyunca kadınlarda haftada 14 standart içki, erkeklerde 21 standart içki olarak tanımlanmıştır (standart bir içki 14 gram saf alkol içerir) (25). Karaciğerde alkole bağlı olarak ilk olarak hepatik steatoz gelişir, inflamasyonun eklenmesi ile alkole bağlı steohepatit ve devamında da alkol ilişkili siroz gelişebilir. Bu klinik spektrum alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığı (AYKH) olarak adlandırılır. Histolojik olarak inflamasyon, hepatosit balonlaşması, Mallory-Denk cisimcikleri ve fibrozis görülür (26).

Zamanla karaciğer yağlanmasının alkol kullanmayanlarda da gelişebildiği görülmüş ve bu kişilerde ortak olarak obezite, diyabet ve hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin olduğu görülmüştür. NAYKH tanımı böylece ilk olarak 2002 yılında

non alkolik yağlı karaciğerden (NAYK) NASH'e ve siroza kadar olan tabloyu kapsayan yağlı karaciğer hastalığı için kullanılmaya başlanmıştır (27, 28).

NASH tanımı ise bundan daha önce 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik olarak alkolik karaciğer hastalığına benzeyen ancak alkol kullanmayan kişilerdeki steatohepatit olarak tanımlanmıştır (29).

NAYKH histolojik olarak non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) ve nonalkolik steatohepatiti (NASH) içerir. NAYKH; siroz ve HCC ye kadar uzanan bir klinik spektrumdur.

2.1.2. Epidemiyoloji

NAYKH'nin küresel prevalansının yaklaşık %25 olduğu ve Batı'daki insidansının yılda yaklaşık 1000 kişi yılı başına 28 olduğu tahmin edilmiştir (30). NAYKH'nin prevalansı farklı coğrafyalarda genel olmakla beraber Afrika'da prevalansın daha düşük olduğu görülmüştür (30). Bu durumun sosyoekonomik koşullar, beslenme alışkanlıkları, genetik faktörler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

NAYKH insidansı görüntüleme yöntemine göre değişmekle birlikte %12-15 arasında değişmektedir (31, 32). Hastalığın insidansının hızlı bir şekilde arttığı bilinmektedir, bu durumun özellikle artan obezite oranları ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (33).

Görüntüleme yöntemleri ile NASH ve basit steatozu ayırt etmek mümkün değildir. NASH tanısı biyopsiye dayanmakta olup yapılan çalışmalarda NASH'ın prevalansının genel popülasyonda %1,5 ile %6,45 arasında olduğu tahmin edilmiştir (5, 30).

Klinik endikasyon dahilinde karaciğer biyopsisi yapılan NAYKH hastalarında NASH prevalansının %59 olduğu, belirli bir "klinik endikasyon olmadan karaciğer biyopsisi yapılan NAYKH hastalarında NASH prevalansının %7 ile %29 arasında olduğu tahmin edilmiştir (30).

NAYKH genel prevalansı erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen NASH prevalansının kadınlarda daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir(1).

2.1.3. Etiyoloji

NAYKH etyolojisinde yer alan en önemli faktörler; obezite, tip 2 DM, dislipidemi ve genetik faktörlerdir (34). NAYKH'da hepatik stetozun oluşumu ve fibrozise ilerleme mekanizması henüz tam anlamıyla anlaşılmamıştır ancak genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir mekanizma ile etkileşmesiyle geliştiği düşünülmektedir (35).

Risk Faktörleri

1-Obezite: NAYKH için en önemli risk faktörlerinden biridir. Obezitenin artmasıyla birlikte NAYKH prevalansı da artmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir

meta analizde, obez ve fazla kilolu olanlarda NAYKH gelişme olasılığının normal kilolu olanlara kıyasla yaklaşık üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (36). Obezite, hastalığın ciddiyetine de etki ederek NASH, siroz ve HCC gelişiminde etkili olur. Lipotoksisite, glukotoksisite ve adipokinler aracılığıyla NAYKH'na sebep olur. Tüm sebeplere bağlı mortaliteyi ve direkt olarak NAYKH ilişkili mortaliteyi artırır (37).

2-Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM): T2DM tanılı hastalarda NAYKH prevalansı yüksek olup hastaların %50 ile %75'inde görülür. Diyabetik hastalarda NAYKH, diyabetin ilerlemesinden bağımsız olarak gelişebilir ve ilerleyebilir (38). NAYKH, T2DM hastalarının büyük bir kısmında görülür (39). İnsülin direncinin, NAYKH ve metabolik sendromun etyolojisinde ortak olarak yer aldığı bilinmektedir (40). T2DM ve NAYKH arasında çift yönlü bir ilişki söz konusu olup, karaciğer yağlanması da T2DM gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (41). Yapılan bir otopsi serisi hiperglisemisi olan olan kişilerde steatohepatit riskinin 2,6 kat arttığını göstermiştir (42).

3-Dislipidemi: Hiperlipidemili hastaların yaklaşık %50'sinde hepatosteatoz vardır. Hipertrigliseridemi, bu durumla en sık ilişkilendirilen dislipidemidir (43). NAYKH olanlarda yüksek serum trigliserit (TG) seviyeleri ve düşük serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri görülür. Tayvanda yapılan bir çalışmada toplam kolesterol/HDL-kolesterol ve TG/HDL-kolesterol oranları en düşük olanlarda NAYKH prevelansı %33,41 iken, en yüksek oranlara sahip olan grupta prevelansı %78,04'tür (44).

4-Cinsiyet: Tartışmalı olmakla beraber erkek cinsiyette NAYKH

prevelansı daha yüksektir ve erkek olmak risk faktörü olarak kabul edilir (1, 45).

Bununla birlikte NASH'i olan postmenapozal kadınlarla erkeklerde karaciğer fibrozisinin şiddetinin benzer olduğu, NASH'i olan premenapozal kadınlarda ise fibrozis şiddetinin daha az olduğu gösterilmiştir. Bu durum östrojenin fibrozisi önleyici etkisi ile açıklanmıştır (46).

5-Genetik: PNPLA3 geninin 1148M varyantı NAYKH gelişme riski ve inflamasyon, fibrozis gelişimi ile ilişkilidir (47). Ayrıca bu varyant, etnik gruplar arasındaki NAYKH sıklık farkının nedeni olarak gösterilir. Mutasyon en yüksek sıklıkla Hispaniklerde görülür; bunu hispanik olmayan beyazlar ve Afrikalı Amerikalılar izler (48). Hispanik bireylerin NAYKH prevalansı diğerlerine göre önemli ölçüde daha yüksektir. Bu ilişkiler metabolik sendromdan bağımsızdır (49). TM6SF2 geninin rs58542926 varyantının da NAYKH olanlarda hepatik fibroz ve siroza ilerleme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (50). TM6SF2 geni lipid mekanizmasını düzenlemekte olup bu genin mutasyonu lipoproteinlerde azalmaya yol açarak hepatositlerde lipid birikimine neden olur.

Bu risk faktörlerinin dışında hipopitüitarizm, hipotiroidi, polikistik over sendromu, obstruktif uyku apnesi sendromunun da NAYKH ile ilişkili olduğu bilinmektedir(35).

2.1.4. Patogenez

NAYKH patogenezi karmaşık ve henüz tam anlamıyla aydınlatılamamış patofizyolojik süreçleri içerir.

Obezitede kilo alımı ile yağ dokusu artar, bu da yağ dokuda işlev bozukluğuna ve adipositlerin ölümüne yol açar. Yağ dokusunun işlev bozukluğu, lokal inflamasyona ve sitokinleri arttırarak insülin direncine neden olur. Adipoz dokunun inflamasyonu ile TNF- α , IL-6, monosit kemoattractan protein 1 (MCP-1), rezistin ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 gibi inflamatuvar sitokinler salgılanır ve adipositlerde insülin direncine sebep olur. İnsülin direnci ise adipositlerin yağ depolama yeteneğini azaltarak serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınmasına neden olur ve bunlar daha sonra karaciğer gibi ektopik organlar tarafından alınarak hepatik steatoz gelişir (51). Karaciğerde gelişen steatozun etkisiyle hücre fizyolojisini bozan metabolitler oluşur ve hepatosit apoptozu meydana gelir (52).

Hepatositlerde artan yağ asitleri mitokondriyal strese neden olarak reaktif oksijen substratlarının (ROS) artışına yol açar. Endoplazmik retikulum stresi ve ilgili sinyalizasyon ağları, sitokinler ve doğal bağışıklık NASH patogenezinde önemli rol oynar (53). Karaciğerde gelişen inflamasyondan oksidatif stres ve lipid peroksidasyonun artması, antioksidanların azalması, mitokondriyal disfonksiyon gelişmesi, yağ dokusu kökenli adipokinlerin disfonksiyonu ve kronik proinflamatuvar bir durumun oluşması sorumludur (53).

Bağırsaktan karaciğere ulaşan bakteriyel endotoksinler ve ölmekte olan hepatositlerden salınan hasarla ilişkili moleküller yağlı karaciğerde inflamasyonu tetikler ve karaciğerde sitokin ve kemokin üretimini arttırarak stellat hücreleri uyarıp fibrozise neden olur (2).

2.1.4.1.Histopatoloji

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, non alkolik yağlı karaciğer ve non alkolik steatohepatit olarak ikiye ayrılır.

Hepatik steatoz karaciğer kütlesinin %5'inden fazlasında yağlanma olmasıdır. NAYK için minimum histolojik kriter steatozdur. Hepatosit balonlaşması olmaksızın lobüler veya portal inflamasyonla birlikte steatoz olması ve hepatosit balonlaşması olup inflamasyon olmadan steatoz olması da NAYK olarak kabul edilir (54).

NASH tanısı için biyopsi gereklidir ve histolojik olarak hepatosit balonlaşması ve hepatik lobüler inflamasyon (tipik olarak asiner zon 3'te) ile birlikte hepatik steatoz görülür. Mallory cisimcikleri görülebilir (%9-90) .Fibrozis eşlik edebilir ancak olması zorunlu değildir.

NASH histopatolojik sınıflamasında en çok Brunt sınıflaması kullanılır

Steatoz, inflamatuvar değişiklikler ve hepatosit hasar belirtileri Brunt skorunu oluşturur (55).

Tablo 1. NASH’te Brunt Sistemi Sınıflaması

Grade	Steatoz	Balonlaşma	İnflamasyon
Hafif (grade 1)	1-2	Minimal	L:1-2 P:0-1
Orta (grade 2)	2-3	Mevcut	L:2-3 P:1-2
Şiddetli(grade 3)	2-3	Belirgin	L:3 P:1-2

Steatoz (1-3) : grade 1:≤%33, grade 2:%33-66, grade 3:≥ %66

Lobüler inflamasyon (0-3) 0 :yok, 1:<2 odak, 2:2-4 odak, 3:>4 odak, (her 20 mikroskopik alanda) Portal inflamasyon (0-3):0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:belirgin Fibrozis evrelemesi :

Stage 1 : Fokal veya yaygın periventriküler alanda perisellüler fibrozis

Stage 2: Yaygın veya fokalden daha fazla periportal fibrozis

Stage 3: Fokal ya da yaygın köprüleşme

fibrozisi Stage 4: Siroz

2.1.5. Klinik Özellikler ve Tanı

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanların birçoğu asemptomatiktir veya yorgunluk, sağ üst kadranda ağrısı, hassasiyeti gibi nonspesifik semptomları vardır. Hastalarda hepatomegali veya tesadüfen karaciğer fonksiyon test bozuklukları veya görüntüleme yöntemleri ile görülen steatoz bulunabilir (2). NAYKH’nın en yaygın prezentasyonu tesadüfen saptanan anormal karaciğer enzim yüksekliği ve/veya ultrasonografide yağlı karaciğer görünümüdür.

NAYKH tanısı için; görüntüleme veya biyopsi ile hepatik steatozun gösterilmesi, önemli miktarda alkol tüketiminin olmaması, hepatik steatozun sekonder nedenlerinin dışlanması ve beraberinde hemokromatozis, kronik viral hepatitler, Wilson hastalığı gibi bir kronik karaciğer hastalığının olmaması gereklidir (2, 5).

Hepatik stetaozun sekonder nedenleri; uzun süreli steatojenik ilaç kullanımı, monogenik kalıtsal bozukluklar, viral hepatitler, parenteral beslenme, abetalipoproteinemi, gebeliğin yağlı karaciğeri, metabolik hastalıklardır (5).

Ayrıca NAYKH'nın metabolik sendrom ile sıkı bir ilişkisi olduğundan, metabolik sendrom komponentlerini taşıyan kişilerde şüphelenilmesi gerekir.

Laboratuvar: Karaciğer testleri olan ALT, AST, ALP değerlerinde hafif, orta derecede (2-5 kat) artış görülebilir ancak NAYKH'li hastaların büyük kısmında bu testler normaldir (56). AST/ALT oranı genellikle 1'in altındadır, fibrozisin ilerlemesi ve siroz gelişimi ile oran 1'in üzerine çıkar (57). Hastaların %60 kadarında ferritin yüksekliği görülür. Bu hastalarda ferritinin subklinik infalamasyonun bir belirteci olarak yükseldiği tahmin edilir. Bununla birlikte, yüksek ferritin seviyeleri (iki ila üç kat) ilerlemiş hastalık ile ilişkilendirilmiştir (58). Ancak sürekli yüksek serum ferritini ve transferritin saturasyonu olan hastalarda, HFE mutasyonuna bakılmalı, gerekirse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (5). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde Anti-nükleer antikor (ANA) ve anti smooth muscle actin spesifik antijen (anti-SMA) düşük titrede pozitifdir (59).

Ultrasonografi(US): Son kılavuzlar NAYKH tanısı için daha düşük maliyetli ve non-invaziv bir yöntem olduğu için daha önce herhangi bir görüntüleme yapılmamış hastada ilk basamakta ultrasonografiyi önermektedir (60, 61). Ultrasonografide hepatik steatoz, yaygın yağ infiltrasyonu nedeniyle hiperekoik bir doku veya parlak bir karaciğer olarak görünür. Karaciğer

yağlanması US ile değerlendirilmesi ultrasonografiyi yapan kişilere göre değişkenlik gösterebilir (62).

-Ultrasonografi ile Semikantitatif Değerlendirme: US-B modu ile değerlendirme, karaciğer yağlanması derecesini subjektif olarak değerlendirir.

Hepatik steatoz grade 0 dan grade 3'e kadar derecelendirilir:

Karaciğer ekosu normal: grade 0 (steatoz yok)

Hafif artmış eko: grade 1(hafif steatoz)

Diyafram ve portal ven duvarı normal ve karaciğer ekojenitesinde hafif ve yaygın bir artış olduğunda: grade 2 (orta steatoz)

Periportal ve diyafragmatik ekojeniteyi gizleyen diffüz olarak artmış hepatik ekojenite: grade 3 (şiddetli steatoz) (63).

B-mode US'nin duyarlılığı %84 ve özgüllüğü %93'tür. Abdominal gaz veya obezite B-mod US'nin uygulanabilirliğini azaltır (64).

-Kantitatif ultrasonografi: Ultrasonda tespit edilen Radyo frekans (RF) ekolarının analizi ile geri saçılma katsayısı veya atenuasyon katsayısı veya ses hızı hesaplanabilir. Yakın zamandaki araştırmalar , ultrasonda ışının geri saçılımını veya atenuasyonunu yansıtan RF veri analizinden elde edilen bazı niceliksel parametrelerin hepatik steatoz dereceleri ile iyi bir korelasyon gösterdiğini göstermiştir (65). Ek olarak, steatozun derecelendirmesinde B-modu US'deki kalitatif görsel skorlardan daha doğru sonuç verdiği gösterilmiştir

(66).TSI (Tissue scatter imaging) ve TAI (tissue attenuation imaging) olmak üzere karaciğer parankiminin iki kantitatif US parametresi olup bunlar RF verilerinden üretilmiş parametrelerdir son dönemde yaygın olarak hepatik steatoz görüntülemesinde kullanılmaktadır(67).

Manyetik Rezonans(MR): Hepatik steatoz tanısı için kullanılan kantitatif MR biyobelirteci, proton yoğunluklu yağ fraksiyonudur (PDFF) (68). Bu biyobelirteç, yağa ait mobil protonların oranını görür ve hepatik stetozu kantitatif olarak gösterir. Yapılan çalışmalarda hepatostetozu olan hastalarda karaciğer histolojisi ile korele olduğu gösterilmiştir (69, 70). Ancak MR, inflamasyon veya fibrozu tespit etmek için yeterince hassas değildir, kesin tanı ancak biyopsi ile konulabilir.

Biyopsi: NAYKH şiddetinin ortaya konması, prognozun belirlenmesi ve ayırıcı tanıların yapılabilmesi açısından karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. NAYK ve NASH'i ayırt edebilmek için karaciğer biyopsisi önemlidir. NASH'in fibrozise ilerleme ihtimali yüksek olup fibrozisin gösterilmesi için de karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisi mortalitesi yaklaşık %0,2 olan invaziv bir işlemdir. Biyopsi yapılan hastaların %0,6'sında majör kanama gelişebilir (71). Bununla birlikte fazla sayıda NAYKH şüphesi olan hasta olması ve karaciğer biyopsisi ile ilişkili komplikasyon riski nedeniyle NAYKH ve NASH'ın histolojik özelliklerini tahmin etmek için non-invaziv puanlamalar geliştirilmiştir.

NAYKH için kullanılan non-invaziv belirteçler

Fatty Liver index (FLI): NAYKH için bir tarama testi niteliğinde olup, görüntüleme yapılacak hasta seçiminde ve yaşam tarzına yönelik önerilerde bulunmak için yol gösterici olarak kullanılır. Hepatik steatozu öngördüren bir formül olup klinisyenlerce kullanılmaktadır. Bedogni ve arkadaşları tarafından ilk defa kullanılan formülün karaciğer yağlanmasını %84 oranında doğru tespit ettiği bulunmuştur. Bel çevresi, BMI, GGT, trigliserit kullanılarak

$$e^{0.953 \cdot \log(\text{trigliserit}) + 0.139 \cdot \text{VKI} + 0.718 \cdot \log(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{belçevresi} - 15.745} /$$

$(1 + e^{0.953 \cdot \log(\text{trigliserit}) + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{belçevresi} - 15.745}) \cdot 100$ formülü ile hesaplanan (13) bu indeksin 30'un altında olmasının yağlanmayı dışlayabileceği ve 60'ın üzerinde olmasının yağlanmayı öngördürebileceği gösterilmiştir. FLI'in NAYKH için olan görüntüleme ve histolojik kriterlerle korele olduğu gösterilmiştir. NASH tanısına katkısı yoktur(72).

Ayrıca steatoz ilişkili karaciğer hastalığının ve derecesinin, fibrozisin öngörülmesinde kullanılan NAYKH Fibrozis Skoru [NFS], Fibrozis-4 İndeksi [FIB-4] gibi bazı belirteçler de vardır. Bu belirteçler daha çok fibrozisle ilgili olup çalışmamızda yer verilmemiştir.

2.1.6.Tedavi

NAYKH olanlarda, karaciğer hastalığının yanı sıra obezite, hiperlipidemi, İnsülin direnci ve T2DM gibi ilişkili metabolik komorbiditeler tedavi edilmelidir. Karaciğer hastalığını iyileştirmeye yönelik farmakolojik tedaviler NASH ve fibrozisi olan hastalarda kullanılmalıdır(5).

2.1.6.1.Yaşam tarzı değişikliği: NAYKH olanların öncelikle diyet, egzersiz ve kilo kaybı olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri yapmaları önerilir. Kilo kaybının NASH'in histopatolojisinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Kilo kaybı arttıkça histopatolojideki iyileşme de o kadar anlamlı olarak artar; $\geq$ %10 kilo kaybı, portal inflamasyon ve fibrozis de dahil olmak üzere NASH'ın iyileşmesinde etkilidir (73). Steatozun iyileşebilmesi için hastaların en az %3-%5 oranında kilo kaybetmesi gerekir ancak NASH'ın histopatolojik özelliklerini iyileştirmek için daha fazla kilo kaybı (%7-%10) gerekmektedir (5).

Haftalık 150 dakika fiziksel aktivite yapan veya aktivite düzeyini haftada 60 dakikadan fazla artıran hastaların, kilo kaybından bağımsız olarak serum aminotransferazlarının düşüş gösterdiği izlenmiştir (74).

2.1.6.2.Tiazolidinedionlar: PPAR (Peroksizom proliferatörüyle aktifleştirilen reseptör) glukoz ve lipid homeostazında ve inflamasyonun baskılanmasında etkili nükleer reseptör proteinleridir. PPAR'ların farklı izotipleri olup PPARG'nın aktivasyonu lipid profilini iyileştirirken, PPAR δ nin aktivasyonu glisemik kontrolü ve insülin duyarlılığını iyileştirir(75).

Pioglitazon, orta derecede PPARa aktive eden tam bir PPARδ agonistidir.

PPARa etkisi ile karaciğerde inflamasyonun azaltılması ve PPARδ etkisi ile insülin duyarlılaştırma, karaciğere serbest yağ asidi akışının baskılanması ve glisemik kontrolün sağlanması gibi etkilere sahip antidiyabetik ilaçtır. Pioglitazon ile yapılan çalışmalarda tedavi ile diyabetik NAYKH olanlarda biyokimyasal ve histolojik düzelme görülmüştür. NASH ve fibrozisi iyileştirdiği gösterilmiştir (76)

Elafibranor, PPAR a ve PPAR δ agonistidir. NAYKH hayvan modellerinde hepatik steatoz, inflamasyon ve fibroze karşı koruyucu etkiler göstermiştir. Faz 2a çalışmalarında, dislipidemik ve prediyabetik hastalarda lipid ve glukoz profilini iyileştirdiği gösterilmiştir (75, 77). Elafibranorla ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.

2.1.6.3.SGLT-2 İnhibitörleri: Diyabet tedavisinde kullanılmakta olan sodyum-glukoz transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri, böbrek proksimal tübülündeki SGLT2 taşıyıcısını inhibe eder ve idrarda glukoz atılımını artırır. Böylelikle kan glukoz seviyelerinde düşüş meydana gelir, SGLT-2 inhibitörleri insülin direncini de iyileştirebilir (78). Yapılan bir meta-analizde plasebo veya referans tedavi ile karşılaştırıldığında empagliflozin, canagliflozin veya ipragliflozinin, karaciğer yağ içeriğinde küçük bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca SGLT2 inhibitör tedavisi ile vücut ağırlığında azalma (2-3 kg) ve HbA1c azalması (%0,8-1,0) olduğu, SGLT2 inhibitörlerinin transaminazlarda azalmaya neden olduğu gösterilmiş ve bunun karaciğer hasarındaki iyileşme ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (79).

2.1.6.4. Glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonistleri (GLP-1 agonistleri): Mide ve bağırsaklardan salgılanarak insülin salgılanmasını uyaran, glukagon salgılanmasını inhibe eden, mide hareketliliğini azaltan GLP 1'i taklit eden ilaçlardır. Diyabet tedavisinde kullanılan bu ilaçların karaciğer yağlanması etkisinin araştırıldığı Liraglutid ile yapılan bir faz-2 çalışmasında NASH'i olan obez hastalarda steatohepatiti histolojik olarak iyileştirdiği gösterilmiştir(80).

Sonrasında devam eden çalışmalar GLP-1 reseptör agonistlerinin NAYKH'nın tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir (81, 82).

2.1.6.5. Lipit düşürücü ajanlar: Statinlerin NAYKH'na etkisini araştırmak için yapılan bir meta analizde statinlerin karaciğer fonksiyon testleri ve lipit profilini önemli ölçüde iyileştirdiği ve NAYKH histolojisinde de iyileşme sağladığı gösterilmiştir (83). Ayrıca NAYKH'ı olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite yüksek olup bu hastalarda kardiyovasküler hastalık(KVH) risk faktörlerinin tedavi edilmesi gerekir. Yüksek doz statinler bu nedenle NAYKH olanlarda kullanılabilir ancak dekompanze sirozu olanlarda kullanılmamalıdır (5). Antihiperlipidemiklerle ilgili yapılan çalışmalarda fenofibrat tedavisinin

NAYKH'nın ilerlemesini önlemede ve iyileştirmede etkili olabileceği gösterilmiştir (84, 85).

2.1.6.6.E vitamini: Oksidatif stres, NAYKH patofizyolojisinde rol alır. E vitamini bir antioksidandır ve NASH tedavisi için kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Yapılan bir metanalizde E vitamininin NAYKH'da

histolojik değişiklikleri önemli ölçüde iyileştirdiğı (86), ayrıca AST, ALT, steatoz, inflamasyon ve hepatoselüler balonlaşmayı önemli ölçüde azalttığı ve NASH'de hepatik fibrozisi azalttığı gösterilmiştir (86).

2.1.6.7.Bariatrik cerrahi: Obezite NAYKH için en önemli risk faktörüdür. Kilo kaybı, fibrozis de dahil olmak üzere NAYKH'nin tüm histolojik özelliklerinin iyileştirilmesinde etkilidir. Ayrıca obezite cerrahisi geçiren hastaların çoğunluğunda histopatolojik olarak steatoz, iltihaplanma ve balonlaşmanın iyileştiğini ve fibrozis insidansında azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bariatrik cerrahi çoğu hastada eşlik eden hastalıkları iyileştirir ve NAYKH'ndaki en sık ölüm sebebi olan kardiyovasküler mortaliteyi azaltır (87).

2.1.6.8.Karaciğer transplantasyonu: NASH'e bağılı siroz hastaları karaciğer nakli için adaylardır ve nakil adayları içinde çoğunluğu oluştururlar. NASH tanılı hastalarda obezite, sarkopeni ve kardiyovasküler hastalıklar transplanstasyon sonrası mortaliteyi arttırmaktadır. Hastalar preoperatif dönemde bu açıdan değerlendirilmelidir(5).

2.2.Tiroid Bezi

Tiroid bezi, trakeanın önünde bulunan ikinci ve üçüncü trakeal halkalar seviyesinde yer alan kelebek şeklinde bir organdır. 1656'da Thomas Wharton tarafından tiroid kıkırdağıyla benzerliği nedeniyle bu ad verilmiştir (88).

2.2.1. Tiroid hormonlarının fizyolojisi

Tiroid bezini tiroid folikülleri oluşturur. Folikülün içeriğine kolloid denir ve içeriği büyük oranda tiroglobulin denilen tiroid hormonlarının depolanmasında görevli proteinlerden oluşur (89).

Hipofiz bezinden salgılanan TSH, tirositlerde bulunan TSH reseptörü (TSHR) aracılığıyla tirositleri uyarır ve adenil siklazın da uyarılması ile siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretilir ve hücre içi etkilerine aracılık eder.

Tirositler bazolateral membranda bulunan NIS (sodyum/iyodür simporter) denilen aktif transport yapan bir pompa aracılığı ile iyot konsantrasyon gradyanına karşı iyodürü hücre içinde konsantre eder. Hücre içine alınan iyodür, iyodun iyonize hali olup, foliküler hücrelerin apikal membranlarından kolloid içine alınmasında pendrin isimli protein önemli rol oynar. Son olarak foliküler epitel hücrelerinin apikal membranlarının luminal yüzünde iyodür iyota okside olarak, tiroglobülin(Tg) moleküllerinde yer alan tirozil rezidülerine bağlanıp organifiye olur. Tg, tiroid hormonlarının depolanmasında rol alır. Tirositler TSH tarafından uyarıldığında, Tg endositoz ile içeri alınır ve T3/T4 serbest bırakılır (89). Tiroid hormonunun 2 ana türü vardır: tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3).

Üretilen tiroid hormonunun %90'ı T4, %10'u T3 formundadır. T4 sıklıkla prohormon olarak anılır ve biyolojik aktivite için periferik organlarda deiyodinaz enzimi ile aktif T3'e dönüşmesi gereklidir (90).

Tiroid hormonları etkilerini hücrede bulunan nükleer reseptörlere bağlanarak gösterirler. Bu reseptörler tiroid hormonuna duyarlı genlerin ekspresyonuna neden olurlar. Tiroid hormonları TR α ve TR β olmak üzere reseptörlere bağlanır. Bunların da çeşitli izoformları vardır (TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2). Her izoformun farklı bir işlevi vardır. TR α 1 izoformu ile kardiyak etkiler, TR β 1 izoformu ile plazma kolesterolünü etkiler. Bu izoformların spesifik olarak hedeflenmesini mümkün kılan çeşitli moleküller geliştirilmektedir (90).

Tiroid fonksiyonunun en önemli düzenleyicilerinden biri tiroid stimüle edici hormondur (TSH). TSH, hipotalamusta üretilen tiotropin salgılayan hormonun (TRH) etkisi ile hipofizden salgılanarak tiroid hormonlarının sentezlenmesi için tiroid bezini uyarır. TSH salgılanması tiroid hormonu seviyesine duyarlı olup tiroid hormonları tarafından negatif geribildirim ile regüle edilir. Tiroid hormonunun TRH üretimi üzerinde de doğrudan negatif etkisi vardır. Tiroid hormonu seviyelerinin düşük olması, hipotalamustan salınan TRH sentezinin artmasına neden olur(90). TRH, hipofiz bezinde TSH üretimini uyarır, bu da serum tiroid hormonu düzeyinin artmasına neden olur. Bu şekilde hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi arasında negatif ve pozitif geribildirim ile düzenlenen ve tiroid hormon seviyelerini düzenleyen bir aks vardır.

2.2.2Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

2.2.2.1.Hipotiroidi

Hipotiroidizm, tiroid hormon yetersizliği veya hedef dokuda etkisizliğine bağlı gelişir. Yetişkinlerde en sık görülen semptomlar yorgunluk, uyuşukluk, soğuğa tahammülsüzlük, kilo alma, kabızlık, ses değişikliği ve cilt kuruluğudur.

Ancak hipotiroidizmin klinik belirtileri hormon düzeylerine ve yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterebilir (91).

Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES-III) sonuçlarına göre hipotiroidinin küresel prevalansı %4,6'dır. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Ayrıca 65 yaş üstü bireylerde ve beyaz ırkta da hipotiroidizm görülme sıklığı daha yüksektir (92).

Hipotiroidi kaynaklandığı dokuya göre 3 grupta sınıflanır:

Primer hipotiroidi: Tiroid bezinin hormon sentezi veya salgılama yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı gelişir, nedenleri şu şekildedir(93):

- Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi),
- Tiroid cerrahisi,
- RAI veya boyuna radyasyon tedavisi sonrası,
- Ciddi iyot eksikliği,

-Tiyonamidler, lityum, amiodaron, IL-2, perklorat, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)'nin kullanımı,

-Riedel tiroiditi, fibröz tiroidit, hemokromatozis, sarkoidozis,

-Postpartum tiroidit,

-Sessiz (ağrısız) tiroidit,

-Subakut (granülamatöz) tiroidit,

-Doğumsal tiroid agenezisi, disgenezisi veya tiroid hormon sentezinde kusurlar.

Sekonder hipotiroidi: TSH yetersizliğine bağlı oluşan hipotiroididir.

Serum sT4 düzeyi düşüklüğü ile birlikte serum TSH düzeyinin düşük veya sT4 düzeyinin düşük olmasına rağmen TSH düzeyinin normal olarak bulunur (93).

Tersiyer hipotiroidi: TRH yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan hipotiroididir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidiye, santral hipotiroidi de denilmektedir.

Santral hipotirodi konjenital veya edinsel olabilir: edinsel nedenler yetişkinlerde daha sık görülür, çoğunlukla hipofiz adenomları nedeniyle gelişir.

Konjenital nedenler dışındaki santral hipotiroidi nedenleri:

-Hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofarinjioma vb.)

-İnflamatuvar hastalıklar (lenfositik, granülamatöz)

- İnfiltratif hastalıklar
- Hemorajik nekroz (Sheehan sendromu) –
- Hipofiz veya hipotalamus cerrahisi(94).

2.2.2.1.1. Hipotiroidi Tanısı:

Tanıda biyokimyasal hormon ölçümleri kullanılır. Primer hipotiroidi düşünülen olgularda ilk istenecek test serum TSH düzeyidir. Serum TSH düzeyi yüksek olarak bulunduğunda, serum TSH düzeyinin tekrarı ile birlikte serum sT4 düzeyine bakılmalıdır (95).

Aşıkâr hipotiroidi: Serum TSH düzeyi referans aralığın üzerinde ve serum sT4 düzeyi düşüktür. sT3 düzeyleri genellikle derin hipotiroidi evresine kadar normal bulunur. sT3 düzeylerinin de düşük bulunması derin aşıkâr hipotiroidi anlamına gelir.

Subklinik hipotiroidi: Serum TSH düzeyi yüksekliği ile birlikte serum sT4 düzeyinin normal olmasıdır. Genellikle hastalar asemptomatik olarak görülür.

2.2.2.2. Tirotoksikoz

Tirotoksikoz, tiroid hormonlarının dolaşımında yüksek miktarda bulunması ile ilişkili klinik durumdur. Hipertiroidi tiroid bezinden fazla miktarda hormon salgılaması iken tirotoksikoz kaynağından bağımsız olarak fazla miktarda tiroid hormonunun oluşturduğu klinik tabloya denir. Semptomlar yüksek miktardaki

tiroid hormonun neden olduğu hipermetabolik duruma bağlıdır ve kalp hızında artış (taşikardi), aritmiler (supraventriküler taşikardi, atrial fibrilasyon), sıcak intoleransı, terleme, kilo kaybı, sinirlilik, emosyonel labilite, hiperkinezi, ince tremor, güçsüzlük, halsizlik, göz kapağı retraksiyonu, bağırsak hareketlerinde hızlanma, adet düzensizliğı şeklinde olabilir (96). Tirotoksikozun birçok farklı nedeni vardır. Tedavi altta yatan etiyolojiye dayalı olduğundan nedeni belirlenmelidir. Tedavisi yapılmayan veya yetersiz tedavi olan hastalarda, atriyal fibrilasyon, osteoporoz, tromboembolik olaylar, nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların ağırlaşması söz konusudur.

Hipertiroidinin prevalansı(subklinik ve aşikar) Avrupa'da %0,8, ABD'de %1,3; aşikar hipertiroidi prevalansı ise Avrupa'da %0,5-0,8, ABD'de %0,5'dir.

Hipertiroidi sıklığı yaşla artar ve kadınlarda daha sık görülür(96).

2.2.2.2.1. Tirotoksikoz Patofizyolojisi

Tiroid hormonları bazal metabolik faaliyetleri düzenler. Tiroid hormonları, sempatik aktiviteyi uyarıp bazal metabolizma hızını arttırarak tüm sistemler üzerinde etki eder. Serum kolesterol seviyelerini ve sistemik vasküler direnci (SVR) azaltır. En önemli etkileri kardiyovasküler sistem üzerinedir. Miyokardiyal sarkoplazmik retikulum kalsiyuma bağımlı ATP'nin ekspresyonunun artmasına neden olur, kalp atış hızını ve miyokardiyal kasılmayı arttırır ve böylece kalp debisi artar. Oksijen tüketiminin artmasıyla üretilen laktik asit gibi metabolik son ürünler artar bu da arterlerdeki düz kaslarda gevşemeye neden olarak SVR azaltır.

Azalan SVR, renin-anjiyotensin sistemini aktive ederek sodyum geri emilini artırır ve preloadı arttırır. Tirotoksikoz tedavi edilmezse sol ventriküler hipertrofiye ve konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir (97).

2.2.2.2.2. Tirotoksikoz Tanısı

Tirotoksikozdan şüphelenilen hastalarda ilk olarak sT3, sT4, TSH değerlerine bakılır.

Aşıkarpertiroidi: sT3 ve sT4 yüksek, TSH baskılanmıştır.

Subklinik hipertiroidi: TSH baskılı iken sT3 ve sT4 normal olduğu tablodur. Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom sebep olabilir. Genel mortaliteyi, aritmileri, kardiyasküler olay riskini arttırır. Özellikle yaşlı hastalarda bu riskler artar. Kılavuzlara göre yaşlı, kardiyovasküler hastalığı olan, osteoporozu olan hastalar tedavi edilmelidir(98).

Laboratuvar olarak tirotoksikoz tanısı koyulduktan sonra radyoaktif iyot uptake (RAIU)'ine bakılır. RAIU artmış veya yüksek/normal ise artmış hormon üretimi düşünülürken düşük RAIU ekzojen tiroid hormon kaynağı veya önceden üretilmiş hormonların salınımını (yıkıma bağlı) tirotoksikozu düşündürür(96).

Artmış veya normal RAIU: Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guatr (TMNG), trofoblastik hastalık, tiroid hormon direnci

Düşük RAIU: Sessiz tiroidit, amiodarona bağlı tiroidit, subakut (Granülomatoz, De Quervain) tiroiditi, palpasyon tirotoksikozu, iatrojenik

tirotoksikoz, faktisyöz tirotoksikoz, struma ovarii, akut tiroidit, yaygın folliküler tiroid kanseri metastazı (96) .

Tirotoksikozun en sık nedeni Graves hastalığıdır, bunu toksik multinodüler guatr (TMNG) ve toksik adenom (TA) takip eder (99).

İyatrojenik tirotoksikoz fazla miktarda tiroid hormonunun kasten veya hata ile alınmasıdır. Tiroid kanseri nedeniyle opere edilen hastalarda klinisyenlerce verilen levotiroksin ile hipofizin TSH sekresyonu üzerinde negatif geri bildirim olur ve TSH salgısı baskılanır. Böylece tümör hücrelerinin uyarılması önlenir. Levotiroksinin suprafizyolojik dozda kullanılarak TSH'ın baskılanması, tiroid kanseri nedeniyle opere olan hastalarda nüksün azaltılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır(100). sT4 düzeylerinin normal aralıkta, TSH düzeyinin düşük olduğu bu tablo iyatrojenik olarak subklinik tirotoksikoza neden olur.

2.2.3.Tiroid Hormonu ve Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İlişkisi

Tiroid hormonu glikoz ve lipit metabolizmasını düzenler. Hepatik lipid homeostazında ve kolesterol ve yağ asidi metabolizmasında direkt etkilidir. Yağ asitlerinin üretimini artırır, hepatik dokudaki insülin duyarlılığını modüle eder ve hepatik glukoneogenezi azaltır, ayrıca lipit ihracını ve oksidasyonunu artırır. T3, trigliseridi katabolize eden lipoprotein lipazı uyararak trigliseridi azaltır. T3 ve T4, hepatik lipaz aktivitesi ile ilişkili olduğundan T3, T4 düşüklüğü hepatik lipaz etkinliğini azaltarak lipit klirensinin azalmasına, karaciğerde trigliserit birikiminin

artmasına neden olur. Hipotiroidide yağ dokusunda lipolizin baskılanmasının bozulması ile serbest yağ asitlerin (FFA) yağ dokusundan karaciğere geçişi artar ve yağlı karaciğeri teşvik eder, bu durum hepatik insülin direncini artırır böylece hepatik steatoz gelişimine neden olur (101).

2.2.3.1. Hipotiroidi ve Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Tiroid hormonu glikoz metabolizmasında, lipid metabolizmasında ve insülin direncinde önemli bir rol oynar(102). Hipotiroidizmli hastalarda bazal enerji kullanımının azalması, kilo artışı, glukoneogenez ve lipolizin azalması söz konusudur. NAYKH'da etkili olan obezite, bozulmuş lipid metabolizması ve insülin direnci, tiroid fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabilir. Rochon ve arkadaşları ilk olarak 2003 yılında hipotiroidizmi olanlarda tiroid hormon tedavisinin insülinemiye bağlı glukoz atılımını uyarmada insülinin yeteneğini iyileştirdiğini göstererek hipotiroidi ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (103). Hem aşikar hipotiroidizm hem subklinik hipotiroidizmin her ikisi de NAYKH ile ilişkili olduğu şimdiye kadar yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (104).

Hipotiroidizmli hastalarda aterojenik dislipidemi gelişir. Azalmış katabolizma ve hepatik hücre yüzetindeki LDL reseptörlerinin azalması sonucu kolesterol atılımında azalma ve LDL artışı meydana gelir. Bu şekilde hipotiroidi hastalarında total ve LDL kolesterol düzeylerinin yükselmesi sık görülür. Hipotiroidizme bağlı NAYKH, yükselen LDL ve hepatik dokuda

trigliseritlerin birikmesi nedeniyle gelişebilir. Lipidlerin birikmesi karaciğerde oksidatif strese ve inflamatuvar yanıtı neden olur (22). Bir diğer mekanizma ise leptin üzerinden gelişir. Leptin hipotiroidi hastalarında ve NAYKH hastalarında yükselir. Leptinin hepatik insülin direncini arttırabileceği ve hepatik fibrojenizde rol oynadığı düşünülmektedir (105).

Yapılan önceki çalışmalar hipotiroidizm ile NAYKH arasındaki ilişkiyi incelemiş, hipotiroidizmin NAYKH ve NASH için risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Chung ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada NAYKH prevalansının hipotiroidizmin şiddetiyle birlikte arttığı (subklinik: %29,9, aşikar: %36,3) ve hipotiroidizmin, artan NAYKH prevalansı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(16). Ayrıca NAYKH olanlarla yapılan çalışmalarda kontrol popülasyona kıyasla daha yüksek hipotiroidizm prevalansına sahip olduğu ve TSH seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (17, 18, 20).

2.2.3.2. Tirotoksikoz ve Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Tiroid hormonlarının, LDL kolesterolün düşürülmesi ve vücut yağlanması ve ağırlığının azaltılması gibi etkileri olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, aşırı tiroid hormonu, özellikle kalp (taşikardi ve ani ölüm dahil) ve ayrıca kemik ve iskelet kasları üzerinde istenmeyen etkilere neden olur. Hipertiroidizm hücrel metabolizmanın hızlanmasına neden olur ve hücrel oksijen kullanımını artırır, sonuç olarak reaktif oksijen türevlerinin üretimini artırır (106). Reaktif oksijen türevleri NAYKH patolojisi ile ilişkilidir, bu noktada hipertiroidizmin karaciğer

yağlanması etkisini tahmin etmek zordur. Yapılan bazı hayvan deneylerinde karaciğere özgü tiromimetiklerin tiroid hormonlarının kardiyak etkileri ve TSH baskılanması olmaksızın karaciğer yağlanmasının azalttığı gösterilmiştir (107, 108).

Hipertiroidi hastalarında NAYKH prevalansı ve hipertiroidizm durumunda tiroid hormonu ile karaciğer yağ içeriği arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir.

Çin'deki 117 hipertiroidi hastası ile yapılan kesitsel bir çalışmada sT3 seviyesinin karaciğer yağ içeriği ile negatif ilişkili olduğu görülmüştür (109).

Subklinik hipertiroidisi olan popülasyona ilişkin verilerin de yer aldığı, bir kohort çalışması olan Rotterdam çalışmasındaki 81 subklinik hipertiroidi hastasının sadece bir tanesinde yağlı karaciğer hastalığı olduğu görülmüştür (21).

Tirotoksikoz ve NAYKH ilişkisini ortaya koyan yeterli sayıda çalışma henüz yoktur.

Bizim çalışmamız tiroid hormonu ile yağlı karaciğer hastalığı ilişkisini subklinik tirotoksikozu olan hastalar bağlamında değerlendirmekte olup iyatrojenik subklinik tirotoksikozu olan sınırlı bir popülasyon ile gerçekleştirilmiştir ki prototip olarak tiroid kanserinde tiroidektomi sonrası TSH baskılanması ile takip edilen hastalar kullanılmıştır.

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma, Mart 2023 –Kasım 2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalında kesitsel olarak yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce GÜTF Etik kurulu’nun onayı (etik kurul onay no: 204) alındı.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Tiroid Kanseri takip polikliniğine başvuran remisyonda tiroid kanseri nedeniyle kliniğimizde takipli en az bir yıldır TSH baskılama tedavisi alan, 18-65 yaş arasındaki ve aşağıdaki dışlama kriterlerine uyan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Ötiroid kontrol grubu olarak ise rutin muayene için herhangi bir nedenle polikliniğimize başvuran diyabeti ve/veya dislipidemisi ve/veya bilinen sistemik hastalığı olmayan (kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı), ötiroid, alkol kullanmayan ve dışlama kriterlerine uyan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Tiroid ca grubundan seçilen hastalar ile yaş, cinsiyet ve VKİ açısından eşleştirilmiş kontrol grubu seçildi. Tüm hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilip onam formları alındı ve radyoloji anabilim dalında karaciğer ultrasonografileri yapıldı, kaydedildi.

Hastaların çalışmaya dahil olma kriterleri (İçleme Kriterleri):

1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı’nda tiroid kanseri nedeniyle takip edilen 18-65 yaş

aralığındaki subklinik tirotoksikozu olan, en az 1 yıldır TSH 0,55 mU/L'nin altında olan hastalar hasta grubuna dahil edildi.

2- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesine herhangi bir nedenle başvurmuş sağlıklı 18-65 aralığında, ötiroid kişiler sağlıklı grup olarak dahil edildi.

Hastaların çalışmadan dışlanma Kriterleri

1. Gebelik durumunun olması
2. Aktif enfeksiyon varlığı
3. Diyabetinin olması
4. Bilinen yağlı karaciğer veya kronik karaciğer hastalığının olması
5. Anti hiperlipidemik ilaç kullanmaması
6. Hipotalamus veya hipofiz hastalığı öyküsü
7. Uzun süreli alkol tüketimi, Viral hepatit, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı öyküsü
8. Total parenteral beslenme, inflamatuvar barsak hastalığı veya Cushing Sendromu olması
9. Tamoksifen, amiodaron, sodyum valproat, metotreksat veya glukokortikoidler almak

3.1.Klinik ve Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya katılmayı kabul eden, yukarıdaki dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan subklinik tirotoksikozu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun tıbbi öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların boy, kilo ve bel çevresi uzunluğu kaydedildi. Vücut kitle indeksleri kg/m^2 formülüyle hesaplandı. Bel çevresi ölçümleri iliak kemiğin spina iliaka anterior superior hizasından yapıldı.

3.2.Laboratuvar

Çalışmaya alınan katılımcıların rutin muayeneleri sırasında bakılan laboratuvar değerleri (AST, ALT, GGT, TG, TK, HDL, LDL, albümin, T4, TSH) çalışmada kullanıldı. Tiroid ca grubu tiroidektomili olup bu hastalara sadece levotiroksin replasmanı yapıldığı ve sT3 düzeyi birçok parametreden etkilenebileceği için çalışmamızda kullanılmadı. Sekiz saatlik açlık sonrası alınan kanlar GÜTF biyokimya laboratuvarında çalışıldı. ALT, AST, GGT, IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) Referans metoduyla (Enzimatik, piridoksal fosfatlı); albümin, Bromcresol Green metodu ile; T3-T4-TSH, CLIA yöntemi ile; serum lipid düzeyleri enzimatik reaksiyonlarla ölçüldü. Katılımcıların ayrıca laboratuvara verdikleri kandan arta kalanlardan TNF-alfa ve IL-6 sandwich ELISA metodu ile çalışıldı.

3.3.Karaciğer ultrasonografisi

Ultrasonografik görüntülemeler deneyimli iki radyolog tarafından dışbükey prob kullanılarak yapıldı. Katılımcılar ultrasonografi öncesi en az 4 saat aç kaldılar. Görüntülemeler karaciğerin sağ lobunun hilusa yakın bir yerinden, interkostal aralıktan yapıldı. TAI değerini elde etmek için radyolog karaciğer kapsülünün en az 3 cm altından karaciğer parankiminin üzerinden ölçümlerini gerçekleştirdi. TAI değeri için ölçümler beş kez tekrarlandı ve beş ölçümün medyan değeri hesaplanarak kaydedildi. Ayrıca bu görüntülemeler sırasında ultrasonografi görüntüsüne göre hepatik steatoz evrelemesi yapıldı. Karaciğerin ekosu normal olduğunda grade 0; diyafram ve portal ven duvarına göre karaciğer ekojenitesinde hafif bir artış olduğunda grade 1; portal ven duvarı ve diyaframın hafif bozulmuş görünümü ile birlikte karaciğer ekojenitesinde orta derecede bir artış olması durumunda grade 2; portal ven duvarı, diyafram ve karaciğerin sağ lobunun arka kısmının zayıf görüntülenmesiyle birlikte karaciğer ekojenitesinde belirgin artış olması durumunda grade 3 olarak skorlandı ve kaydedildi.

3.4.İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi IBM SPSS 26.0 paket programıyla yapılmıştır. Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma değerleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro wilk testi ile değerlendirilmiştir.

Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki kare veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. Post Hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmalarında Student t testi veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır.  grup arasındaki karşılaştırmalarda ANOVA veya Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Post hoc olarak Tamhane's T2 testi veya bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır.

Sürekli değişkenler arası doğrusal ilişki pearson veya spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. VKİ ve yaş değişkenleri kontrol (adjust) edilerek kısmi korelasyon yapılmıştır.

$p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil olan kişilerin (n=76) yaş ortalaması $46,0 \pm 11,2$ yıl (22-46) olarak hesaplandı. Katılımcıların %86,8'i kadındı. Katılımcıların VKİ ortalaması $27,9 \pm 4,6$ kg/m², bel çevresi ortalamasının $91,8 \pm 12,3$ cm olduğu saptandı. Katılımcıların %28,9'unun normal kilolu olduğu, %42,2'sinin kilolu, %28,9'unun obez olduğu saptandı (Tablo 2).

Subklinik tirotoksikoz grubu (n=38) ve kontrol grubu (n=38) arasında yaş ($46,3 \pm 11,4$ yıla karşılık $45,6 \pm 11,2$ yıl), cinsiyet (her iki grubun %86,8'i kadın ve %13,2'si erkek) ve VKİ ($28,0 \pm 4,6$ kg/m²'ye karşılık $27,8 \pm 4,5$ kg/m²) yönünden fark saptanmadı.

Subklinik tirotoksikoz grubunun %26,3'ünün VKİ değerlerine göre normal kilolu, %44,7'sinin fazla kilolu ve %28,9'unun obez olduğu görüldü. Kontrol grubunun %31,6'sının VKİ değerlerine göre normal kilolu, %39,5 'sinin kilolu ve % 28,9'unun obez olduğu görüldü (Tablo 2).

Subklinik tirotoksikoz grubu ile kontrol grubunun bel çevresi ölçümleri ($93,2 \pm 11,8$ cm'ye karşılık $90,5 \pm 12,8$ cm) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya Katılanların Demografik ve Klinik Özellikleri.

Değişkenler	Toplam	Hasta	Kontrol	P
	n=76	n=38	n=38	
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	66(86,8)	33 (86,8)	33 (86,8)	1,0 [¥]
Erkek	10 (13,2)	5 (13,2)	5 (13,2)	
Yaş (yıl) (ort±ss)	46,0 ±11,2	46,3±11,4	45,6±11,2	0,693 ^{&}
VKİ, (kg/m²) (ort±ss)	27,9± 4,6	28,0±4,6	27,8±4,5	0,820*
VKİ, n (%)				
Normal	22 (28,9)	10 (26,3)	12 (31,6)	0,858 ^µ
Fazla Kilolu	32 (42,2)	17 (44,7)	15 (39,5)	
Obez	22 (28,9)	11 (28,9)	11 (28,9)	
Bel çevresi (cm) (ort±ss)	91,8±12,3	93,2±11,8	90,5±12,8	0,335*

*t testi

[&]Man Whitney u ^µ Ki kare testi

[¥]Fisher's Exact test

Subklinik tirotoksikoz grubunun serum TNF-alfa(151,6±51,2 ng/L'ye karşılık 277,3±258,6 ng/L; p=0,003) ve TSH(0,49±0,37 µIU/ml'ye karşılık 1,89±0,87 µIU/ml; p<0,001) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük; sT4 düzeyleri ise (1,34±0,25 ng/dl'ye karşılık 1,08±0,13 ng/dl; p<0,001) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (Tablo 3).

İki grup arasında karaciğer fonksiyon testleri, serum lipid düzeyleri, serum IL-6 düzeyleri ve FLI açısından anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 3. Subklinik tirotoksikoz ve kontrol grubunun Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Toplam(n=76) Ort±ss	Subklinik tirotoksikoz(n=38) Ort±ss	Kontrol (n=38) ort±ss	P
AST (U/L)	20,8±6,4	20,0±5,7	21,7±6,9	0.162 ^{&}
ALT (U/L)	20,2±11,0	19,2±9,4	21,1±12,4	0.509 ^{&}
GGT (U/L)	20,1±12,5	18,6±10,2	21,7±14,5	0.658 ^{&}
Albümin (g/dl)	4,4±0,3	4,5±0,3	4,4±0,2	0.112 ^{&}
Total Kolesterol (mg/dl)	190,6±33,8	189,7±30,9	191,4±37,0	0.614 ^{&}
LDL (mg/dl)	114,8±26,0	111,1±24,6	118,5±27,2	0.156 ^{&}
HDL (mg/dl)	50,2±10,7	51,4±10,6	49,0±10,9	0.335*
Trigliserit(mg/dl)	125,6±64,9	136,0±76,2	115,2±50,1	0.397 ^{&}
T4 (ng/dl)	1,21±0,23	1,34±0,25	1,08±0,13	<0.001*
TSH (µIU/ml)	1,19±0,97	0,49±0,37	1,89±0,87	<0.001*
TNF alfa (ng/L)	214,4±195,7	151,6±51,2	277,3±258,6	0.003 ^{&}
IL-6 (ng/L)	123,4±99,3	98,1±45,2	148,6±129,0	0.901 ^{&}
FLİ, n (%)				
>60	21 (27,6)	12 (31,6)	9 (23,7)	0.442 ^µ
<60	55 (72,4)	26 (68,4)	29 (76,3)	
FLI (ort±ss)	42,1±28,5	44,5±29,8	39,7±27,4	0.561 ^{&}

*t testi

[&] Man Whitney u^µ Ki kare testi

Subklinik tirotoksikoz grubunda 26 kişide yağlı karaciğer hastalığı olup; %52,6'sinde grade 1, %15,8'inde grade 2 steatoz mevcuttu. Kontrol grubunda 31 kişide ultrasonografide yağlı karaciğer hastalığı görüldü; %50'sinde grade 1, %26,3'ünde grade 2 ve %5,3'ünde grade 3 steatoz mevcuttu. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Kantitatif değerlendirme ile ölçülen TAI

değerleri arasında ($0,77 \pm 0,07$ db/cm/MHz'ye karşılık $0,79 \pm 0,11$ dB/cm/MHz) da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. TAI değeri 0,76 dB/cm/MHz'den büyük olanlar subklinik tirotoksikoz grubunun %47,4'ü iken kontrol grubunun %57,9 'unu oluşturuyorlardı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya katılanların ultrasonografi bulguları

Değişkenler	Toplam	Subklinik tirotoksikoz	Kontrol	P
	n=76	n=38	n=38	
TAİ(dB/cm/MHz) (ort±ss)	$0,78 \pm 0,09$	$0,77 \pm 0,07$	$0,79 \pm 0,11$	0,647 ^{&}
Grade n (%)				
0	19 (25,0)	12 (31,6)	7 (18,4)	0,227 ^u
1	39 (51,3)	20 (52,6)	19 (50,0)	
2	16 (21,1)	6 (15,8)	10 (26,3)	
3	2 (2,6)	-	2 (5,3)	

[&] Man Whitney u ^u Ki kare testi

Tüm katılımcılar incelendiğinde (n=76), TAI ile ALT, GGT ve trigliserit arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur ($\rho=0,324$, $p=0,004$; $\rho=0,357$, $p=0,002$; $\rho=0,296$, $p=0,009$)(Tablo 5). Subklinik tirotoksikoz grubu incelendiğinde TAI ile trigliserit düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($\rho=0,361$, $p=0,026$) (Tablo 6).

Tüm katılımcılar incelendiğinde karaciğer yağlanması derecesi (grade) ile yaş, VKİ, bel çevresi, AST, ALT, GGT, albümin, total kolesterol, LDL ve TG

arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($\rho=0,300$, $p=0,008$; $\rho=0,474$, $p<0,001$; $\rho=0,374$, $p=0,001$; $\rho=0,317$, $p=0,005$; $\rho=0,448$, $p<0,001$; $\rho=0,455$, $p<0,001$; $\rho=-0,261$, $p=0,023$; $\rho=0,292$, $p=0,010$; $\rho=0,245$, $p=0,033$; $\rho=0,391$, $p<0,001$) (Tablo 5). Subklinik tirotoksikoz grubu incelendiğinde karaciğer yağlanması derecesi (grade) ile yaş, VKİ, bel çevresi, ALT, GGT, albümin, Total kolesterol, LDL ve trigliserit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (Tablo 6).

Tüm katılımcılar incelendiğinde FLİ ile yaş, VKİ, bel çevresi, AST, ALT, GGT, Total kolesterol, LDL ve TG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($\rho=0,406$, $p<0,001$; $\rho=0,855$, $p<0,001$; $\rho=0,898$, $p<0,001$; $\rho=0,370$, $p=0,001$; $\rho=0,460$, $p<0,001$; $\rho=0,578$, $p<0,001$; $\rho=-0,393$, $p<0,001$; $\rho=0,304$, $p=0,008$; $\rho=0,498$, $p<0,001$) (Tablo 5). Subklinik tirotoksikoz grubu incelendiğinde FLİ ile TNF-alfa, yaş, VKİ, bel çevresi, ALT, GGT, total kolesterol, LDL ve TG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 5. Subklinik tirotoksikoz ve kontrol grubunda, TAI, Grade ve FLİ ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonlar (n=76).

	TAİ (dB/cm/MHz)		Grade		FLİ	
	rho ^{&}	p	rho ^{&}	p	rho ^{&}	p
T4 (ng/dl)	-0,043	0,714	-0,038	0,745	0,107	0,357
TSH (μIU/ml)	0,094	0,421	0,196	0,090	-0,106	0,362
TNF-alfa (ng/L)	-0,124	0,285	-0,064	0,583	-0,212	0,066
IL-6 (ng/L)	-0,048	0,681	-0,063	0,590	-0,144	0,215
Yaş (yıl)	0,211	0,068	0,300	0,008	0,406	<0,001
VKİ(kg/m ²)	0,214	0,064	0,474	<0,001	0,855	<0,001
Bel çevresi (cm)	0,184	0,112	0,374	0,001	0,898	<0,001
AST (U/L)	0,183	0,114	0,317	0,005	0,370	0,001
ALT (U/L)	0,324	0,004	0,448	<0,001	0,460	<0,001
GGT (U/L)	0,357	0,002	0,455	<0,001	0,578	<0,001
Albümin (g/dl)	-0,139	0,230	-0,261	0,023	-0,063	0,591
Total Kolesterol (mg/dl)	0,173	0,135	0,292	0,010	0,393	<0,001
LDL (mg/dl)	0,176	0,127	0,245	0,033	0,304	0,008
HDL (mg/dl)	-0,191	0,099	-0,162	0,162	-0,187	0,106
Trigliserit (mg/dl)	0,296	0,009	0,391	<0,001	0,498	<0,001

* Spearman Korelasyon testi

Tablo 6. Subklinik tirotoksikoz grubunda TAI, Grade ve FLI ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonlar (n=38).

	TAİ (dB/cm/MHz)		Grade		FLI	
	rho*	p	rho*	p	rho*	P
T4 (ng/dl)	-0,111	0,507	0,184	0,270	0,145 ^{&}	0,385
TSH (µIU/ml)	0,209	0,209	0,083	0,619	-0,138 ^{&}	0,407
TNF-alfa (ng/L)	-0,304	0,064	-0,303	0,064	-0,389	0,016
IL-6 (ng/L)	-0,058	0,730	-0,073	0,661	-0,285	0,083
Yaş (yıl)	0,174	0,295	0,322	0,049	0,393	0,015
VKİ(kg/m²)	0,112	0,503	0,386	0,017	0,844^{&}	<0,001
Bel çevresi (cm)	0,198	0,233	0,395	0,014	0,877^{&}	<0,001
AST (U/L)	-0,067	0,688	0,099	0,554	0,222	0,180
ALT (U/L)	0,259	0,117	0,398	0,013	0,371	0,022
GGT (U/L)	0,256	0,121	0,455	0,004	0,605	<0,001
Albümin (g/dl)	-0,232	0,162	-0,397	0,014	-0,158	0,343
Total Kolesterol (mg/dl)	0,184	0,270	0,483	0,002	0,590	<0,001
LDL (mg/dl)	0,189	0,256	0,342	0,036	0,443	0,005
HDL (mg/dl)	-0,258	0,118	-0,186	0,262	-0,285 ^{&}	0,083
Trigliserit (mg/dl)	0,361	0,026	0,610	<0,001	0,692	<0,001

* Spearman Korelasyon testi

[&] Pearson Korelasyon testi

Tüm katılımcılar incelendiğinde (n=76) TAI ile karaciğer yağlanması derecesi(grade) ve FLI arasında (rho=0,673, p<0,001; rho=0,292, p=0,010); karaciğer yağlanması derecesi(grade) ile FLI arasında (rho=0,518, p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Katılımcıların toplamında TAI, Grade ve FLİ arasındaki korelasyonlar (n=76).

	TAI (dB/cm/MHz)		Grade	
	rho ^{&}	p	rho ^{&}	P
Grade	0,673	<0,001	-	-
FLİ	0,292	0,010	0,518	<0,001

* Spearman Korelasyon testi

Tüm katılımcılar için yaş ve VKİ değerleri kontrol (adjust) edilerek yapılan kısmi (parsiyel) korelasyon analizinde karaciğer yağlanması derecesi (grade) ile TSH (r=0,289, p=0,012) arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu. Benzer bir korelasyon TAI değeri ve TSH arasında da saptandı ancak bu bulgu istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Katılımcıların toplamında yaş ve VKİ kontrol (adjusted) edilerek bakılan TAI ve Grade ile, T4 ve TSH arasındaki (kısmi) korelasyon (n=76).

	TAI		Grade (0-1-2-3)	
	r*	p	r*	P
T4 (ng/dl)	-0,133	0,260	-0,110	0,351
TSH (μIU/ml)	0,212	0,070	0,289	0,012

* Kısmi korelasyon katsayısı

5.TARTIŞMA

Çalışmamız iyatrojenik olarak subklinik tirotoksikozu olan hastalarda karaciğer yağlanması, yağlanmaya etki eden risk faktörlerini ve karaciğer yağlanmasının tiroid fonksiyonları ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapıldı.

Çalışmamızda ötiroid popülasyonda B-mod US ile tanı konulan NAYKH prevalansı % 81,6 olarak saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda NAYKH prevalansının ötiroid popülasyonda %26-35 civarında olduğu görülmüştür(110, 111). Liu ve arkadaşlarının geniş bir ötiroid popülasyonla yaptıkları çalışmada B-mode US ile tanı alan NAYKH prevalansı %38,4 olarak bulunmuştur (112). Çalışmamızdaki ötiroid popülasyonun VKİ ortalaması literatürdeki çalışmalardan daha yüksek olup bu durum prevalansı yüksek saptamamıza neden olmuş olabilir. Diğer bir durum ise NAYKH'nın prevalansı bölgelere ve yıllara göre farklılık göstermektedir. Spesifik olarak ötiroid popülasyonla ülkemizde yapılmış bir prevalans çalışması yoktur. Ancak son yıllarda Türkiye'de yapılan ve tanıda ultrason kullanılan iki çalışmada genel popülasyonda NAYKH prevalansı %48 ve %60 olarak bulunmuştur (113, 114) ve küresel NAYKH prevalansına göre yüksektir, bu yükseklik ötiroid popülasyonda da kendini göstermiş olabilir.

Çalışmamızda subklinik tirotoksikoz hastalarında B-mod ultrason ile tanı konulan NAYKH prevalansı %68,4 olarak saptandı. Tirotoksikozu olan popülasyonda NAYKH prevalansı ile ilgili bilgi edinebileceğimiz çalışma sayısı az olup bunlardan biri Rotterdam çalışmasıdır(21). Bu çalışmada tirotoksikoz (subklinik ve aşikar) popülasyonunda NAYKH prevalansı %21,5, subklinik

tiroroksikozu olanlarda prevalans %21,9 olarak bulunmuştur. Wang ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada tirotoksikoz popülasyonunda NAYKH prevalansı %11,97 olarak bulunmuştur (115). Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda subklinik popülasyonun NAYKH prevalansı literatüre kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda subklinik tirotoksikoz grubunun VKİ, trigliserit ve LDL seviyeleri bu çalışmalara kıyasla daha yüksektir ve çalışmamızdaki prevalansın yüksek olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda subklinik tirotoksikoz grubunda NAYKH prevalansı ötiroid gruba göre sayıca daha düşük olmakla beraber fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatürdeki Rotterdam çalışmasında hipotiroidizmden hipertirodizime doğru giderek NAYKH prevelansının azaldığı ve ötiroid grubun NAYKH prevelansının hipertiroidizm grubundan yüksek olduğu gösterilmiştir(21). Çalışmamızdaki iki grubun NAYKH prevalansı farklı olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır, katılımcı sayımızın az olması bu durum üzerinde etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızın katılımcılarında NAYKH'nı tespit etmek için yapılan kantitatif ultrasonografi ile TAI değeri hesaplandı. TAI, B-mod ultrasona göre özellikle az miktardaki karaciğer yağını tespit edebildiği için, duyarlılığı daha yüksektir(116). Literatürdeki çalışmalar kantitatif ultrasonografinin, başka bir referans yöntem ile karşılaştırılması şeklinde olup biyopsi ve MR ile benzer doğrulukta hepatik steatozu tespit edebildiğini göstermiştir (67, 117-119). Çalışmamızda subklinik tirotoksikoz grubunun TAI değeri ortalaması ötiroid

gruba göre daha düşük bulundu ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bildiğimiz kadarıyla hepatik steatoza TAI değerine göre tanı koyarak yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda tüm katılımcılar incelendiğinde TAI ile hepatik steatozun derecesi (grade) ve FLI arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Literatürdeki diğer çalışmalarda da benzer şekilde TAI değeri hepatik steatozun derecesi (grade) ile pozitif korelasyon göstermektedir (67).

Çalışmamızda NAYKH için öngürdürücü bir değeri olan, klinik parametreleri içeren, görüntüleme sonucu içermeyen FLI de kullanıldı. Subklinik tirotoksikoz grubu ile ötiroid grubun FLI değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. FLI'yi tanımlayan Bedogni ve arkadaşlarının çalışmasında FLI değeri 60'ın üzerinde olanlarda bu indexin karaciğer yağlanmasını %84 oranında doğru tespit ettiği saptanmıştır. FLI, biyopsi ile karşılaştırılığında hepatik steatoz tanısı için benzer duyarlılıktadır (120) ve bu nedenle çalışmamızda bu indexi de kullandık. Çalışmamızda FLI, hepatik steatoz derecesi ve TAI değeri ile korele bulunmuştur. Bir bakımdan kullandığımız üç yöntemin NAYKH'nı doğru tespit ettiğini doğrulamış olduk. FLI'in NAYKH tanısı için kullanımı kılavuzlar tarafından da önerilmektedir (121, 122) .

Çalışmamızda TNF-alfa düzeylerini subklinik tirotoksikoz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptadık. Diez ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada tirotoksikozun TNF-alfa düzeyini arttırdığını ve tedavi alan hastalarda TNF-alfa düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir(123). Çelik ve arkadaşlarının tirotoksikozu olan toksik multinodüler guatr (TMNG) ve graves

hastalarını incelediği bir çalışmada TMNG olanların Gravesten farklı olarak TNF-alfa düzeylerinin normal olduğu görülmüştür (124). Sıddıqı ve arkadaşlarının çalışmasında da TMNG, Graves ve tiroid kanseri nedeniyle tiroid dokusu ablasyonu yapılan subklinik tirotoksikoz hastalarının sitokin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tüm grupların TNF-alfa düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark görülmemiştir(125). Çalışmamızda subklinik tirotoksikoz grubunun serum IL-6 düzeyleri kontrol grubundan daha düşük olmakla birlikte iki grup arasında bu açıdan anlamlı bir fark saptamadık. Sıddıqı ve arkadaşlarının çalışmasında Graves ve TMNG grubunda IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olup ve bu iki grubun IL-6 düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür. Ayrıca subklinik tirotoksikoz grubunun IL-6 düzeyi de kontrol grubuna göre daha yüksek ve TMNG ile Graves grubuna göre daha düşük bulunmuştur(125). Çalışmamızda kontrol grubuna göre TNF-alfa düzeyleri subklinik tirotoksikoz grubunda anlamlı olarak daha düşük, IL-6 düzeyleri de istatistiksel olarak benzer sonuçlanmıştır. Bu durum literatürdeki çalışmaların Graves gibi otoimmün hastalıkları da içeren popülasyonlarla yapılmasından kaynaklanmış olabilir. Çalışmamız sadece levotiroksin tedavisiyle subklinik tirotoksikozu olanları incelemiş olup otoimmün, sitokin yüksekliği yapan bir patoloji bulunmamaktadır, bu nedenle sitokin seviyelerinin görece artmamış olması olağan bir sonuç olabilir.

Çalışmamızdaki tüm katılımcıların tiroid hormonları ile NAYKH arasındaki ilişkiyi yaş ve VKİ'den bağımsız olarak incelediğimizde TSH ile hepatik steatoz derecesi (grade) arasında pozitif yönde bir korelasyon saptadık. Tahara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hem ötiroid grupta hem subklinik

hipotiroidi grubunda TSH seviyelerindeki artışın diğer faktörlerden bağımsız olarak NAYKH için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir(126). Chung ve arkadaşları TSH normal aralıkta olan populasyonla yaptıkları çalışmada daha düşük TSH seviyelerinde daha düşük NAYKH riski olduğunu gösterdiler(127).

Çalışmamızda hem subklinik tirotoksikoz grubunda hem de ötiroid grupta bel çevresinin hepatik steatoz derecesi ile pozitif bir ilişkisinin olduğunu saptadık. Bel çevresi uzunluğunun NAYKH olanlarda daha yüksek olduğunu ve NAYKH için bir risk faktörü olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (128, 129). Tirotoksikozu olanlarda da NAYKH'nın bel çevresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(109). Bu açıdan sonuçlarımız önceki verilerle uyumludur.

Çalışmamızda subklinik tirotoksikozu olan hastalarda lipid düzeyleri ötiroid bireylerinkine benzer bulunmuştur. Aşık tirotoksikozda LDL ve TG katabolizmasının artması ile LDL, TG düzeyleri azaldığını gösteren çalışmalar olduğu gibi total ve LDL kolesterolün arttığı, HDL düzeyinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (130, 131). Alsalmi ve arkadaşlarının çalışmasında hipotiroidi ve hipertiroidi grubu arasında lipid düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır(131).

Çalışmamızda subklinik tirotoksikoz popülasyonu ile kontrol grubu arasında ALT, AST, GGT düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Tirotoksikozu olanlarda artan oksijen tüketimine bağlı olarak perivenüler bölgede bir hipoksi ve buna bağlı apoptoz ve oksidatif stresin karaciğer hasarına yol açarak enzim yüksekliği yapabileceği düşünülebilir(132). Yapılan birçok

çalışmada ise karaciğer fonksiyonları ile tiroid hormonları arasında doğrudan bir ilişki görülmemiştir (133, 134). Khan ve arkadaşlarının çalışmasında tirotoksikozu olanlarda KCFT yüksekliği olduğu ancak kontrol grubu ile arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir(135). Çalışmamızda da benzer şekilde iki grup arasında fark saptamadık. Ayrıca çalışmamızda NAYKH derecesi (grade, FLI ve TAI'ye göre) ile ALT ve GGT'nin, Grade ve FLI'ye göre NAYKH derecesi ile AST'nin korele olduğunu saptadık. Bulgularımız literatür ile uyumludur (136, 137).

Çalışmamızda hem subklinik tirotoksikoz grubunda hem ötiroid grupta VKİ ile steatoz derecesi (grade, FLI) arasında pozitif, anlamlı bir korelasyon izlendi. NAYKH için obezite önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir meta analiz obez ve fazla kilolu olanlarda normal kilolu olanlara kıyasla NAYKH gelişme olasılığının yaklaşık üç kat daha fazla olduğunu göstermiştir(36). VKİ'nin artışı ile NAYKH prevalansında ve derecesinde artış ilişkili bulunmuştur (34, 42). Tutunchi ve arkadaşlarının çalışmasında US'de grade1'den grade 3'e doğru şiddet arttıkça hastaların VKİ'lerinin de artmış olduğu görülmüştür (136).

Çalışmamızda ötiroid grup ve subklinik tirotoksikoz grubunun trigliserit düzeyleri, NAYKH'nı gösteren üç parametre(FLI, TAI, Grade) ile de pozitif korelasyon gösterdi. Tirotoksikoz popülasyon ile yapılan Wang ve arkadaşlarının çalışmasında da trigliserit düzeyinin artışının NAYKH'nin derecesinin artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (109).Bu açıdan sonuçlarımız literatür ile uyumludur

Çalışmamızda yaşı NAYH derecesi(grade, FLI) ile pozitif yönde ilişkili olduğunu saptadık. NAYKH ‘nın yaş arttıkça prevalansının arttığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (138, 139). Bu açıdan verilerimiz literatür ile uyumludur. Ancak bu ilişkinin birçok metabolik parametrenin etkisi altında ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır(139).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Her ne kadar hasta grubu en az son 1 yıldır subklinik tirotoksikozu olan hastalar olsa da son kontrollerindeki fizik muayene laboratuvar ve karaciğer ultrasonografileri incelenmiştir. Subklinik tirotoksikoz grubu en az 1 yıldır subklinik tirotoksikozu olan hastalardan seçilmiş olmasına rağmen hastalarının subklinik tirotoksikozlu olma süreleri heterojendir. Bu da karaciğer yağlanması farklı seviyelerde etkilemiş olabilir. Hasta sayımızın az olması da önemli bir kısıtlılıktır. Bu durum her iki grubun NAYKH prevalansları farklı olmasına rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılığa ulaşmamasına sebep olmuş olabilir.

Diğer bir kısıtlılık ise NAYKH tanısının US ile konulmuş olmasıdır. US sonuçları görüntülemeyi yapan kişiye göre az da olsa farklılıklar gösterebilmektedir. Her ne kadar TAI ölçümünün bu subjektif farkları azaltabileceği öngörülse de NAYKH için altın standart tanı yöntemi biyopsidir. Çalışmamızda biyopsi ile NAYKH tanısı doğrulanmadı. Ancak kantitatif US ve FLI gibi duyarlılığı yüksek olduğu bilinen yöntemler kullanıldı. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla çalışmamız TAI ölçümleri ile yapılan bu konudaki ilk çalışmadır.

Çalışmamızın sonuçları yaş, cinsiyet, VKİ gibi NAYKH için bilinen risk faktörleri bakımından eşleştirilmiş bir kontrol grubu alındığı için bu karıştırıcı faktörlerden az etkilenmiş olmakla beraber çalışmamızda remisyonda da olsa Tiroid kanseri hastalarının seçilmiş olması bir kısıtlılık olarak düşünülebilir çünkü daha önce bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur



6. SONUÇLAR

NAYKH tüm dünyada prevalansı giderek artmakta olan, morbidite ve mortalitesi yüksek bir karaciğer hastalığıdır. Çalışmamızda endojen tiroid hormonu olmaksızın sadece dışarıdan verilen, TSH'ı baskılayıcı dozda T4 hormonunun NAYKH'na etkisini inceledik ve NAYKH'da yağlanmanın derecesi ile TSH'ın baskılanma düzeyinin negatif ilişkili olduğu sonucuna vardık. Bu konu ile ilgili daha geniş ve kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver International*. 2006;26(7):856-63.
2. Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1):15080.
3. Petta S, Crax A. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease: from a clinical to a molecular association. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(6):741-52.
4. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70(7):1375-82.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
6. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes care*. 2012;35(4):873-8.
7. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic fatty liver disease: basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019;103(1):e1-e13.
8. Peng C, Stewart AG, Woodman OL, Ritchie RH, Qin CX. Non-alcoholic steatohepatitis: a review of its mechanism, models and medical treatments. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:603926.
9. Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, Putignani L, Rivoltini L, Del Chierico F, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019;69(1):107-20.

10. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012;482(7384):179-85.
11. Hou X, Yin S, Ren R, Liu S, Yong L, Liu Y, et al. Myeloid-Cell–Specific IL-6 Signaling Promotes MicroRNA-223-Enriched Exosome Production to Attenuate NAFLD-Associated Fibrosis. *Hepatology*. 2021;74(1):116-32.
12. Duan Y, Pan X, Luo J, Xiao X, Li J, Bestman PL, et al. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in immunology*. 2022;13:880298.
13. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC gastroenterology*. 2006;6(1):1-7.
14. Chen C, Xie Z, Shen Y, Xia SF. The roles of thyroid and thyroid hormone in pancreas: physiology and pathology. *International Journal of Endocrinology*. 2018;2018.
15. Kowalska I, Borawski J, Nikolajuk A, Budlewski T, Otziomek E, Górska M, et al. Insulin sensitivity, plasma adiponectin and sICAM-1 concentrations in patients with subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine therapy. *Endocrine*. 2011;40:95-101.
16. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):150-6.
17. Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S, Yerian LM, Lopez R, McCullough AJ. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57:528-34.
18. Moustafa AHA, Ali EM, Mohamed TM, Abdou HI. Oxidative stress and thyroid hormones in patients with liver diseases. *European journal of internal medicine*. 2009;20(7):703-8.
19. Carulli L, Ballestri S, Lonardo A, Lami F, Violi E, Losi L, et al. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-though-normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels? *Internal and emergency medicine*. 2013;8:297-305.
20. Eshraghian A, Jahromi AH. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(25):8102.

21. Bano A, Chaker L, Plompen EP, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, et al. Thyroid function and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: the Rotterdam study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(8):3204-11.
22. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *European Thyroid Journal*. 2017;6(4):208-15.
23. Blick C, Nguyen M, Jialal I. Thyrotoxicosis. *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing; 2022.
24. Çakal E, Kızılgül M. Diferansiye tiroid kanserlerinde cerrahi sonrası değerlendirme. *Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu*. 72023. p. 186-92.
25. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Wiley Online Library*; 2011.
26. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):16.
27. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(16):1221-31.
28. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1649-57.
29. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh B, editors. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*; 1980.
30. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
31. Sung K-C, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *Journal of hepatology*. 2014;60(5):1040-5.
32. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Lau TK, Chan CK, Chim AM, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong: a population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol*. 2015;62(1):182-9.

33. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology*. 2018;67(5):1726-36.
34. Boppidi H, Daram SR. Nonalcoholic fatty liver disease: hepatic manifestation of obesity and the metabolic syndrome. *Postgrad Med*. 2008;120(2):E01-7.
35. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851-64.
36. Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol*. 2023;79(2):287-95.
37. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97.
38. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29(1):113-9.
39. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004;19(8):854-8.
40. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4753-61.
41. Fruci B, Giuliano S, Mazza A, Malaguarnera R, Belfiore A. Nonalcoholic Fatty Liver: A Possible New Target for Type 2 Diabetes Prevention and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(11):22933-66.
42. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12(5):1106-10.
43. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45(10):1929-34.
44. Wu KT, Kuo PL, Su SB, Chen YY, Yeh ML, Huang CI, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of

total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol*. 2016;10(2):420-5.e1.

45. Fattahi MR, Niknam R, Safarpour A, Sepehrimanesh M, Lotfi M. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Non-alcoholic Fatty Liver Disease; A Population-Based Study. *Middle East J Dig Dis*. 2016;8(2):131-7.
46. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014;59(4):1406-14.
47. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(4):1209-17.
48. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(6):319-27.
49. Masuoka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Annals of the new York Academy of Sciences*. 2013;1281(1):106-22.
50. Liu Y-L, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nature communications*. 2014;5(1):4309.
51. Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008;48(2):670-8.
52. Ding L, Oligschlaeger Y, Shiri-Sverdlov R, Houben T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: von Eckardstein A, Binder CJ, editors. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis : Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 233-69.
53. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-46.
54. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012;32(1):3-13.

55. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(9):2467-74.
56. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology*. 2006;44(2):466-71.
57. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30(6):1356-62.
58. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Journal of hepatology*. 2010;53(2):372-84.
59. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):913-24.
60. Liver EAftSoT, Diabetes EAftSo. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*. 2016;9(2):65-90.
61. Folhoffer A, Rónaszéki AD, Budai BK, Borsos P, Orbán V, Győri G, et al. Follow-up of liver stiffness with shear wave elastography in chronic hepatitis c patients in sustained virological response augments clinical risk assessment. *Processes*. 2021;9(5):753.
62. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(6):W320-3.
63. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
64. Ferraioli G, Tinelli C, De Silvestri A, Lissandrin R, Above E, Dellafiore C, et al. The clinical value of controlled attenuation parameter for the noninvasive assessment of liver steatosis. *Liver International*. 2016;36(12):1860-6.
65. Wan YL, Tai DI, Ma HY, Chiang BH, Chen CK, Tsui PH. Effects of fatty infiltration in human livers on the backscattered statistics of ultrasound imaging. *Proc Inst Mech Eng H*. 2015;229(6):419-28.

66. Paige JS, Bernstein GS, Heba E, Costa EAC, Fereirra M, Wolfson T, et al. A Pilot Comparative Study of Quantitative Ultrasound, Conventional Ultrasound, and MRI for Predicting Histology-Determined Steatosis Grade in Adult Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(5):W168-w77.
67. Jeon SK, Joo I, Kim SY, Jang JK, Park J, Park HS, et al. Quantitative ultrasound radiofrequency data analysis for the assessment of hepatic steatosis using the controlled attenuation parameter as a reference standard. *Ultrasonography.* 2021;40(1):136-46.
68. Reeder SB, Hu HH, Sirlin CB. Proton density fat-fraction: a standardized MR-based biomarker of tissue fat concentration. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI.* 2012;36(5):1011.
69. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, Newton KP, Awai HI, Paiz MN, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2015;61(6):1887-95.
70. Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease—MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2012;36(1):22-9.
71. West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1230-7.
72. Otgonsuren M, Estep MJ, Hossain N, Younossi E, Frost S, Henry L, et al. A single non-invasive model to diagnose non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2014;29(12):2006-13.
73. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-78. e5.
74. St. George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;50(1):68-76.
75. Dubois V, Eeckhoutte J, Lefebvre P, Staelens B. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis. *The Journal of Clinical Investigation.* 2017;127(4):1202-14.

76. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2016;165(5):305-15.
77. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2013;58(6):1941-52.
78. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *European journal of pharmacology*. 2013;715(1-3):246-55.
79. Mantovani A, Byrne C, Scorletti E, Mantzoros CS, Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes & metabolism*. 2020;46(6):427-41.
80. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016;387(10019):679-90.
81. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(12):1113-24.
82. Lv X, Dong Y, Hu L, Lu F, Zhou C, Qin S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) for the management of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review. *Endocrinology, diabetes & metabolism*. 2020;3(3):e00163.
83. Boutari C, Pappas PD, Anastasilakis D, Mantzoros CS. Statins' efficacy in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2022.
84. Mahmoudi A, Jamialahmadi T, Johnston TP, Sahebkar A. Impact of fenofibrate on NAFLD/NASH: A genetic perspective. *Drug Discovery Today*. 2022;27(8):2363-72.

85. Mahmoudi A, Moallem SA, Johnston TP, Sahebkar A. Liver protective effect of fenofibrate in NASH/NAFLD animal models. *PPAR research*. 2022;2022.
86. Sato K, Gosho M, Yamamoto T, Kobayashi Y, Ishii N, Ohashi T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31(7-8):923-30.
87. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obesity Surgery*. 2015;25(12):2280-9.
88. S.C. W, S.H. I, L.E. B. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 10 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2013.
89. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. *Physiology, thyroid hormone*. 2018.
90. Stathatos N. Thyroid Physiology. *Medical Clinics of North America*. 2012;96(2):165-73.
91. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-62.
92. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):489-99.
93. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):203-21.
94. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocrine Connections*. 2019;8(2):R44-R54.
95. D.G. Y. Tiroid hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-Hipotiroidi: Tanı ve Tedavisi. 7 ed. Ankara Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2023.
96. Erdoğan M, Kocabaş GÜ. Hipertiroidi ve tirotoksikoz. *TEMED Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2023*. 72023. p. 95-108.
97. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35.

98. Novodvorsky P, Allahabadia A. Thyrotoxicosis. *Medicine*. 2017;45(8):510-6.
99. Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(6):1048-64.
100. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*. 1998;8(9):737-44.
101. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(5):259-69.
102. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Medical Clinics*. 2012;96(2):269-81.
103. ROCHON C, TAUVERON I, DEJAX C, BENOIT P, CAPITAN P, FABRICIO A, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clinical Science*. 2002;104(1):7-15.
104. He W, An X, Li L, Shao X, Li Q, Yao Q, et al. Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2017;8:335.
105. Mandato C, D'Acunzo I, Vajro P. Thyroid dysfunction and its role as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: what's new. *Digestive and Liver Disease*. 2018;50(11):1163-5.
106. Andryskowski G, Owczarek T. The evaluation of selected oxidative stress parameters in patients with hyperthyroidism. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2007;117(7):285.
107. Cable EE, Finn PD, Stebbins JW, Hou J, Ito BR, van Poelje PD, et al. Reduction of hepatic steatosis in rats and mice after treatment with a liver-targeted thyroid hormone receptor agonist. *Hepatology*. 2009;49(2):407-17.
108. Arrese M. Burning hepatic fat: Therapeutic potential for liver-specific thymomimetics in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease#. *LWW*; 2009. p. 348-51.
109. Wang B, Wang B, Yang Y, Xu J, Hong M, Xia M, et al. Thyroid function and non-alcoholic fatty liver disease in hyperthyroidism patients. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):27.

110. Tao Y, Gu H, Wu J, Sui J. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Endocrine Research*. 2015;40(2):74-8.
111. Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clinical endocrinology*. 2011;75(2):240-6.
112. Liu G, Zheng X, Guan L, Jiang Z, Lin H, Jiang Q, et al. Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects. *Endocrine Research*. 2015;40(4):188-93.
113. Sezgin O, Akpınar H, Ozer B, editors. Kapadokya Kohort Çalışması: Gastrointestinal hastalıkların ve Ultrasonografik Bulguların Görülme Sıklığı. 35. National Gastroenterology Congress 2018 November 21-25; Antalya, Turkey SS; 2018.
114. Değertekin B, Tözün N, Demir F, Söylemez G, Parkan Ş, Görtay E, et al. The changing prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Turkey in the last decade. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2021;32(3):302.
115. Wang B, Wang B, Yang Y, Xu J, Hong M, Xia M, et al. Thyroid function and non-alcoholic fatty liver disease in hyperthyroidism patients. *BMC Endocrine Disorders*. 2021;21(1):27.
116. Kwon EY, Kim YR, Kang DM, Yoon KH, Lee YH. Usefulness of US attenuation imaging for the detection and severity grading of hepatic steatosis in routine abdominal ultrasonography. *Clinical Imaging*. 2021;76:53-9.
117. Rónaszéki AD, Budai BK, Csongrády B, Stollmayer R, Hagymási K, Werling K, et al. Tissue attenuation imaging and tissue scatter imaging for quantitative ultrasound evaluation of hepatic steatosis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(33):e29708.
118. Bae JS, Lee DH, Lee JY, Kim H, Yu SJ, Lee J-H, et al. Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique. *European Radiology*. 2019;29(12):6499-507.
119. Dioguardi Burgio M, Ronot M, Reizine E, Rautou P-E, Castera L, Paradis V, et al. Quantification of hepatic steatosis with ultrasound: promising role of attenuation imaging coefficient in a biopsy-proven cohort. *European radiology*. 2020;30:2293-301.

120. Kouvari M, Valenzuela-Vallejo L, Guatibonza-Garcia V, Polyzos SA, Deng Y, Kokkorakis M, et al. Liver biopsy-based validation, confirmation and comparison of the diagnostic performance of established and novel non-invasive steatotic liver disease indexes: Results from a large multi-center study. *Metabolism*. 2023;147:155666.
121. Eslam M, Sarin SK, Wong VW-S, Fan J-G, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology international*. 2020;14:889-919.
122. Byrne CD, Targher G. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: is universal screening appropriate? *Diabetologia*. 2016;59:1141-4.
123. Díez JJ, Hernanz A, Medina S, Bayón C, Iglesias P. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(4):515-21.
124. Çelik I, Akalin S, Erbaş T. Serum levels of interleukin 6 and tumor necrosis factor- α in hyperthyroid patients before and after propylthiouracil treatment. *European Journal of Endocrinology*. 1995;132(6):668-72.
125. Siddiqi A, Monson J, Wood D, Besser G, Burrin J. Serum cytokines in thyrotoxicosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(2):435-9.
126. Tahara K, Akahane T, Namisaki T, Moriya K, Kawaratani H, Kaji K, et al. Thyroid-stimulating hormone is an independent risk factor of non-alcoholic fatty liver disease. *JGH Open*. 2020;4(3):400-4.
127. Chung GE, Kim D, Kwak M-S, Yim JY, Ahmed A, Kim JS. Longitudinal change in thyroid-stimulating hormone and risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(4):848-9. e1.
128. Rocha R, Cotrim HP, Carvalho F, Siqueira A, Braga H, Freitas L. Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2005;18(5):365-70.
129. Shen L, Fan JG, Shao Y, Zeng MD, Wang JR, Luo GH, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver among administrative officers in Shanghai: an epidemiological survey. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1106-10.

130. Kung A, Pang R, Lauder I, Lam K, Janus ED. Changes in serum lipoprotein (a) and lipids during treatment of hyperthyroidism. *Clinical Chemistry*. 1995;41(2):226-31.
131. Alsalmi WM, Shaglouf LHF, Azab AE. Correlation between hypothyroidism, hyperthyroidism, and lipid profile in thyroid dysfunction patients. *Clin Med J*. 2018;4(2):6-14.
132. Upadhyay G, Singh R, Kumar A, Kumar S, Kapoor A, Godbole MM. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. *Hepatology*. 2004;39(4):1120-30.
133. Aydemir S, Bayraktaroglu T, Demircan N, Sert M, Açikgoz S, Tekin I, et al. Effect of hyperthyroidism and propylthiouracil treatment on liver biochemical tests. *International journal of clinical practice*. 2005;59(11):1304-8.
134. Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, Ikeda N, Morita S, Kudo T, et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis. *Thyroid*. 2008;18(3):283-7.
135. Khan TM, Malik S, Diyu IU. Correlation between plasma thyroid hormones and liver enzymes level in thyrotoxic cases and controls in Hazara Division. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010;22(2):176-9.
136. Tutunchi H, Saghafi-Asl M, Asghari-Jafarabadi M, Ostadrahimi A. The relationship between severity of liver steatosis and metabolic parameters in a sample of Iranian adults. *BMC Research Notes*. 2020;13(1):218.
137. Cuenza LR, Razon TLJ, Dayrit JC. Correlation between severity of ultrasonographic nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk among Filipino wellness patients. *Journal of cardiovascular and thoracic research*. 2017;9(2):85.
138. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol*. 2007;13(47):6419-24.
139. Lin Y, Feng X, Cao X, Miao R, Sun Y, Li R, et al. Age patterns of nonalcoholic fatty liver disease incidence: heterogeneous associations with metabolic changes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2022;14(1):181.

8. ÖZGEÇMİŞ

