



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**METABOLİK DİSFONKSİYON İLE İLİŞKİLİ YAĞLI
KARACİĞER HASTALARINDA TİROİD STİMULAN
HORMONUN DİURNAL RİTİM DEĞİŞİMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin ÇÖL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**METABOLİK DİSFONKSİYON İLE İLİŞKİLİ YAğLI
KARACİğER HASTALARINDA TİROİD STİMLAN
HORMONUN DİURNAL RİTİM DEğİŞİMİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasemin ÇÖL

Tez DanıŐmanı

Doç. Dr. Berna ÖğMEN

Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Başta tez sürecim boyunca engin tecrübe, bilgileri ve güzel yüreğiyle destek olan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Berna ÖĞMEN'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlere hem hoca hem abi olan, iyi hekim olma yolunda emin adımlar atmamıza yardımcı olan, kapısının bizlere hep açık olduğunu bildiğimiz, klinik şefimiz ve kıymetli hocam Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER'e,

Geldiği günden itibaren hepimizin örnek aldığı, pamuk kalbi ile gönlümüzde yer bulan, bilgisi ve tecrübesi ile bizlere vicdanlı ve ilkeli hekimler olmamız için önder olan, tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ'e

Hekimliğin bir sanat olduğunu bizlere öğreten ve hekimliği her daim sevdiren saygıdeğer hocam Prof. Dr. İhsan ATEŞ'e,

Hayatım boyunca yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, her koşulda arkamda olduklarını bildiğim, beni bugünlere getirmek için büyük emekler veren canım aileme,

Hep yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiren eşimin kıymetli ailesine,

Zorlu asistanlık sürecinde beraber gece-gündüz çalıştığımız, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve gurur duyduğum, harika anılar biriktirdiğim, değerli eşkıdemlerim Dr. Ayşe Gökçen KONAKÇI, Dr. Elif Kübra GÜRLER, Dr. Melike YAKUT, Dr. Kübra DEMİR, Dr. Uğur KOCA, Dr. Hasan ELMAS ve Dr. Ali Barış İNAN ve tüm arkadaşlarıma,

Varlığıyla bana güç veren, desteğini, sabrını ve sevgisini hep hissettiğim, hayat yolculuğunda en iyi arkadaşım, uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, oğlumun harika babası, biricik ve kıymetli ve eşim Uzm. Dr. Mert ÇÖL'e

Ve son olarak;

Hayatımıza girdiği andan itibaren kendiyile birlikte bizi de büyüten, bizlere gerçek sevgiyi öğreten, varlığına her an şükrettiğim, en kıymetlimiz, kalbim, oğlum Mete Kerem ÇÖL'e

En içten teşekkürlerimle...

Dr. Yasemin ÇÖL

ANKARA-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR,.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MAFLD (METABOLİK DİSFONKSİYONLA İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI).....	3
2.1.1. Terminoloji.....	3
2.1.2. Tanım	5
2.1.3. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Etiyopatogenez.....	8
2.1.4.1. İlk Vuruş (Hepatosteatoz Gelişimi)	8
2.1.4.2. İkinci Vuruş (Steatohepatit Gelişimi)	8
2.1.5. Risk Faktörleri Genetik ve Epigenetik.....	9
2.1.6. Klinik ve Laboratuvar Bulguları	11
2.1.7. Hepatosteatoz Ve Fibrozisi Belirlemede Non-İnvaziv Skorlamalar	11
2.1.7.1. Nafld Fibrozis Skorlaması	12
2.1.7.2. FIB-4 Skorlaması	12
2.1.7.3. APRI (Ast/Platelet Oranı İndeksi) Skorlaması	13
2.1.7.4. BARD Skorlaması.....	13
2.1.8. Görüntüleme Yöntemleri	15
2.1.8.1. Ultrasonografi	16
2.1.9. Tedavi.....	17
2.1.9.1. Non-farmakolojik Tedavi.....	17
2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi	18
2.1.9.3. Bariyatrik Cerrahi	19
2.1.9.4. Karaciğer Nakli	19
2.2. TİROİD BEZİ.....	20

2.2.1. Anatomi, Histoloji ve Embriyoloji.....	20
2.2.2. Tiroid Hormonu Sentez ve Sekresyonu	21
2.2.3. Tiroid Hormon Fonksiyonunun Düzenlenmesi.....	22
2.2.4. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri.....	24
2.2.5. TSH Ve Tiroid Hormonlarının Diurnal Ritmi	25
2.2.6. Tiroid Ve Karaciğer İlişkisi	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE ÖRNEKLEM BELİRLENMESİ	29
3.2. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER	30
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49
8. ÖZGEÇMİŞ	64
9. EKLER.....	65
EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU	65
EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

Δ TSH	: Gece-gündüz TSH değişimi
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Anti-nükleer antikor
APRI	: Ast/Platelet Oranı İndeksi
ASMA	: Anti-düz kas antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAP	: Controlled Attenuation Parameter
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EPO	: Eritropoietin
ER	: Endoplazmik retikulum
FibroScan-VCTE	: Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HBV	: Hepatit B Virus
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HCV	: Hepatit C Virus
HDL	: High density lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HOMA-IR	: İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi (Homeostasis model assessment-estimated insulin resistance)
HPT	: Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı
HT	: Hipertansiyon
IFG	: Bozulmuş Açlık glukozu(impaired fasting glucose)
IRS-1	: İnsülin resöptör substrat 1
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı

kPa	: Kilopascal
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Low density lipoprotein
MAFLD	: Metabolic associated fatty liver disease
MASH	: Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis
MR-PDF	: Manyetik rezonans proton dansite yağ fraksiyonu
MRE	: Manyetik rezonans elastografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAFLD	: Nonalcoholic fatty liver disease
NFS	: Naflid Fibrozis Skorlaması
PTH	: Parathormon
Plazma hs-CRP	: Plasma levels of high-sensitivity C-reactive protein
PLT	: Platelet
PPAR	: Peroksizom proliferatör-aktivite resöptör
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin
SCN	: Suprachiasmatic nucleus
ST3	: Triyodotironin (Serbest T3)
ST4	: Tiroksin(Serbest T4)
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
Tg	: Tiroglobülin
TG	: Trigliserid
TGF-β	: Transforming Growth Factor-Beta
THBP	: Tiroid hormon bağlayıcı proteinler
THR-β	: Karaciğer spesifik tiroid hormonu reseptörlerinin
Tip 1 DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
Tip 2 DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP	: Turkish Diyabetes Epidemiology
USG	: Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: MAFLD ile ilişkili en bilinen genler	10
Tablo 2: MAFLD için risk faktörleri	10
Tablo 3: Hepatosteatoz ve fibrozisi belirlemede kullanılan skorlamalar.....	14
Tablo 4: Fibrozis Skorlarının Kesme Değeri	14
Tablo 5: Ultrasonografide steatozun derecelendirilmesi	16
Tablo 6: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	32
Tablo 7: Grupların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 8: Grupların ek hastalık ve ilaç kullanımlarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 9: Grupların sistolik ve diastolik kan basınçlarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 10: Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 11: Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 12: Hepatosteatoz derecesine göre tiroit fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 13: Hepatosteatoz derecesine göre ek hastalık ve ilaç kullanımlarının karşılaştırılması	37
Tablo 14: Hasta grubunda skorlar ile tiroit fonksiyon testlerinin korelasyonu.....	37
Tablo 15: Hasta grubunda TSH değişimi ile diğer tiroit fonksiyon testlerinin korelasyonu.....	38
Tablo 16: Hasta grubunda diyabet durumuna göre tiroit fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 17: Hasta grubunda TSH değişimi ile laboratuvar değerlerinin korelasyonu.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: MAFLD ve NAFLD tanımlama kriterleri	5
Şekil 2: MAFLD tanı algoritması	6
Şekil 3: MAFLD’da çift-çoklu vuruş hipotezi.....	9
Şekil 4: Tiroid glandı	21
Şekil 5: Hipotalomus-Hipofiz-Tiroid eksenini	24
Şekil 6: MAFLD hastalığında hipotiroidizmin etkisi	28
Şekil 7: TSH’nın 08:00 ve 24:00 değerleri arasındaki farkının ROC eğrisi.....	36



ÖZET

Metabolik Disfonksiyon ile İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalarında Tiroid Stimulan Hormonun Diurnal Ritim Değişiminin Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer (MAFLD) hastalarında TSH (Tiroid Stimulan Hormon)'nin diurnal ritminin değişimini ve bu değişimin hastaların klinik durumu, metabolik parametreleri ve fibrozis skorları ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif ve kesitsel olarak tasarlanan çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniklerinde takip edilen 18 yaş ve üzeri, daha önceden bilinen tiroid hastalığı olmayan, son 6 ay içinde ultrasonografi ile hepatosteatoz saptanmış MAFLD hastaları dahil edildi. 18 yaş üzeri, ultrasonografide hepatosteatoz saptanmayan ve MAFLD olmayan hastalar ise kontrol grubu olarak alındı. Tüm katılımcıların yaşı, cinsiyeti, tıbbi özgeçmişi (diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı öyküsü; antihipertansif, antidiyabetik ve antihiperlipidemik ilaç kullanımları), tiroid fonksiyon testleri, kan lipid parametreleri, abdomen ultrasonografi bulguları, boy, kilo, bel çevresi, tansiyon ölçümleri hastane takipleri sırasında kaydedildi. MAFLD grubu ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sabah TSH, sabah Serbest T3, sabah Serbest T4, gece TSH, gece ST3, gece ST4, TSH gece-gündüz farkı (Δ TSH) karşılaştırıldı. Ayrıca MAFLD ve kontrol grubu arasında Δ TSH ile klinik, metabolik parametrelerin ve fibrozis skorlarının ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunda 55 (29 kadın, 26 erkek), kontrol grubunda 32 (17 kadın, 15 erkek) olmak üzere toplam 87 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu ile MAFLD grubu yaş ve cinsiyet açısından benzerdi (sırasıyla $p=0,444$ ve $p=0,971$). MAFLD hastalarında diurnal ritmin bozulmuş olduğu saptandı ($p<0,05$). Hasta grubunda olanların TSH sabah değeri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek; TSH değişiminin ise anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,012$,

p=0,029). NAFLD skoru ile sabah TSH değerleri arasında ise pozitif korelasyon saptandı (p=0,010).

Sonuç: MAFLD hastalarında saptanan TSH diurnal ritmindeki değişim, tiroid fonksiyonlarının düzenli takibi, MAFLD ve fibrozis riski taşıyan hastaların yönetiminde önemli olabilir ve TSH değişimi MAFLD tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ancak daha büyük örneklem grupları ile daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: MAFLD, TSH, diurnal ritim

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to assess the changes in the diurnal rhythm of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) in patients with Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease (MAFLD) and to investigate the relationship of these changes with the patients' clinical status, metabolic parameters, and fibrosis scores.

Materials and Methods: This prospective and cross-sectional study was conducted with patients followed up at the Internal Medicine and Endocrinology and Metabolism Clinics of Ankara Bilkent City Hospital. Inclusion criteria were patients aged 18 years or older with no prior thyroid disease who had been diagnosed with hepatosteatosis within the last 6 months based on ultrasonography. Patients aged 18 and older, without hepatosteatosis and without MAFLD, were included as a control group. The data collected from all participants included age, gender, medical history (such as diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, coronary artery disease; use of antihypertensive, antidiabetic, and antihyperlipidemic medications), thyroid function tests, lipid parameters, abdominal ultrasonography findings, height, weight, waist circumference, and blood pressure measurements during hospital visits. Comparisons between the MAFLD group and the control group were made for variables such as age, gender, height, weight, body mass index (BMI), morning TSH, morning Free T3 (FT3), morning Free T4 (FT4), evening TSH, evening FT3, evening FT4, and the TSH night-day difference (Δ TSH). Additionally, the relationship between Δ TSH and clinical, metabolic parameters, and fibrosis scores was evaluated.

Results: A total of 87 participants were included in the study, consisting of 55 patients (29 females, 26 males) in the MAFLD group and 32 controls (17 females, 15 males). There were no significant differences between the two groups in terms of age and gender ($p=0.444$ and $p=0.971$, respectively). Diurnal rhythm disruption was observed in the MAFLD group ($p<0.05$). Morning TSH levels were significantly higher in the MAFLD group compared to the control group, and the change in TSH levels was significantly lower ($p=0.012$ and $p=0.029$, respectively). A positive correlation was found between morning TSH levels and the NAFLD score ($p=0.010$).

Conclusion: The alteration in the diurnal rhythm of TSH observed in MAFLD patients may play an important role in the regular monitoring of thyroid function and in the management of patients at risk for MAFLD and fibrosis. TSH variation could serve as a potential biomarker for the diagnosis of MAFLD. However, further studies with larger sample sizes and longer follow-up periods are needed.

Keywords: MAFLD, TSH, diurnal rhythm



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı(MAFLD) 2020'de 22 ülkeden 30 uzmandan oluşan topluluğunun ortak kararlarıyla önerilen yeni bir tanımdır(1). MAFLD, bilinen önceki ismiyle non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünyadaki yetişkin nüfusun yaklaşık olarak dörtte birini etkilemekte ve ülkemiz için de sağlık ve ekonomik açıdan azımsanmayacak bir yük oluşturmaktadır.

Karaciğer çoğunlukla hormonlardan bağımsız bir organ olarak görülse de, tiroid bezi ile karaciğer arasında hem sağlıklı durumlarda hem de hastalık süreçlerinde karmaşık ve karşılıklı bir etkileşim mevcuttur. Karaciğer, tiroid hormonlarının aktivasyonu, inaktivasyonu, taşınması ve metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. ST4 (Tiroksin)'ün ST3 (Triyodotironin)'e dönüşümü (deiyodinasyon) esas olarak karaciğerde meydana gelir (2). Ayrıca karaciğer tiroksin bağlayıcı globulin ve albümin gibi tiroid hormonlarını taşıyan proteinlerin sentezinden sorumlu organdır. Kronik hepatit C, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi hastalıklarda tiroid disfonksiyonu sık görülmektedir. Karaciğer sirozunda ST3 ve ST4 seviyeleri düşmektedir. Öte yandan tiroid hormonları da karaciğerdeki metabolik süreçleri düzenler. Lipit metabolizması, safra üretimi ve glikoz metabolizması üzerinde etkin rol oynamaktadır. Tiroid hormonları Oddi sfinkterinde gevşeme sağlayarak safra akışını kolaylaştırır. Hipotiroidi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalara yol açabilir. Alanin aminotransferaz (ALT) ve gama glutamil transferaz (GGT) enzimlerinde hafif yükseklığe neden olabilir. Hipotiroidi, safra taşı oluşumunu tetikleyebilir veya bu sürece katkıda bulunabilir. Hipertiroidi karaciğerde oksidatif stres ve apoptoza yol açan oksijen tüketimini artırıp alkalin fosfataz (ALP) ve GGT enzimlerinde anormalliklere sebep olabilir (2-5).

TSH, pulsatil salınım ve sirkadiyen ritim gösteren bir hormondur. TSH akşam saatlerinde yükselmeye başlar ve gece maksimum seviyeye ulaşır. TSH düzeyleri genellikle sabah 11:00 civarında en düşük, 23:00-04:00 saatleri arasında en yüksek seviyededir(6,7).

TSH, pulsatil bir salınım modeli sergileyerek 24 saatlik bir dönemde 8 ila 14 pulse meydana getirir. Pulse amplitüdleri, TSH salımındaki geceye özgü artışlarla birlikte yükselir ve uyku sırasında amplitüdüler kademeli olarak düşer. TSH seviyesindeki bu yükselişin, prohormon ST4'ü aktif ST3 formuna dönüştüren tip 2 iyodotironin deiyodinaz enziminin ekspresyonunu artırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ek olarak bu enzim aktivitesinin artışı, ST3 seviyelerindeki piklere yol açabilir (8,9). Daha önceki yapılan çalışmalarda sirozu olan hastalarda TSH'nin diurnal ritminin değiştiği gözlemlenmiştir (10).

Son yıllarda, MAFLD ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına yönelik araştırmalar artmıştır.

Biz bu çalışmamızda tiroid fonksiyonları normal sınırlardaki MAFLD hastalarında tiroid hormonları ve TSH'nin diurnal ritminin değişimini ve bu değişimin hastanın klinik durumu, metabolik parametreleri ve fibrozis skorlarıyla olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAFLD (METABOLİK DİSFONKSİYONLA İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI)

2.1.1. Terminoloji

MAFLD, basit hepatosteatozdan hepatoselüler karsinoma kadar olan geniş bir spektrumu içerir. Tip 2 DM (diyabetes mellitus) ve obezite, MAFLD'ı kronik karaciğer hastalıklarının başlıca nedenlerinden biri haline getirmiştir(11). Son 30 yılda hastalığın prevalansındaki artışa ve fizyopatolojisinin anlaşılmaya başlanmasına rağmen, MAFLD için onaylanmış etkin bir farmakolojik tedavi hala bulunmamaktadır. Bu nedenle, MAFLD'ın yükünü hafifletmek ve tedaviye yönelik yaklaşımları geliştirmek için güncellemeye ve terminoloji değişikliğine ihtiyaç duyulmuştur. Yeni terminolojinin, NAFLD yerine MAFLD kullanımının, hastalık yönetiminde ve bilimsel çalışmalarda daha fazla netlik sağlayarak, hastalık heterojenliğini daha iyi anlamaya yardımcı olacağı düşünülmüştür. Ayrıca, bu değişiklikler klinik araştırmalarda daha etkili tasarımlara zemin hazırlayabilir. Genel olarak yeni bir tanım ihtiyacının sebepleri ve mevcut sorunlar aşağıda belirtilmiştir.

Pozitif Tanım Gereksinimi: Hastalığın ne olmadığını değil, ne olduğunu ifade eden bir terminolojinin, hastalık ciddiyetinin daha iyi bir şekilde anlaşılmasını sağlayacağı düşünülmektedir.

Damgalanmayı Önleme: Eski terminolojide kullanılan "alkol", "şişman" ve "yağlı" gibi ifadelerin, bazı toplumlarda damgalayıcı olabileceği ve hasta-hekim ilişkisini negatif etkileyebileceği öne sürülmüştür.

Yeni Tanı Yaklaşımı: NAFLD'nin aksine diğer karaciğer hastalıklarının yokluğuna değil, metabolik disfonksiyonların varlığına dayanan bir tanımlama sağlamaktadır. Bu "ikili kombine etiyolojili" hastalar gibi yeni terimlerle daha bütünsel bir yaklaşımı teşvik etmektedir. NAFLD, diğer karaciğer hastalıkları dışlandıktan sonra teşhis edilirken, MAFLD diğer kronik karaciğer hastalıklarıyla

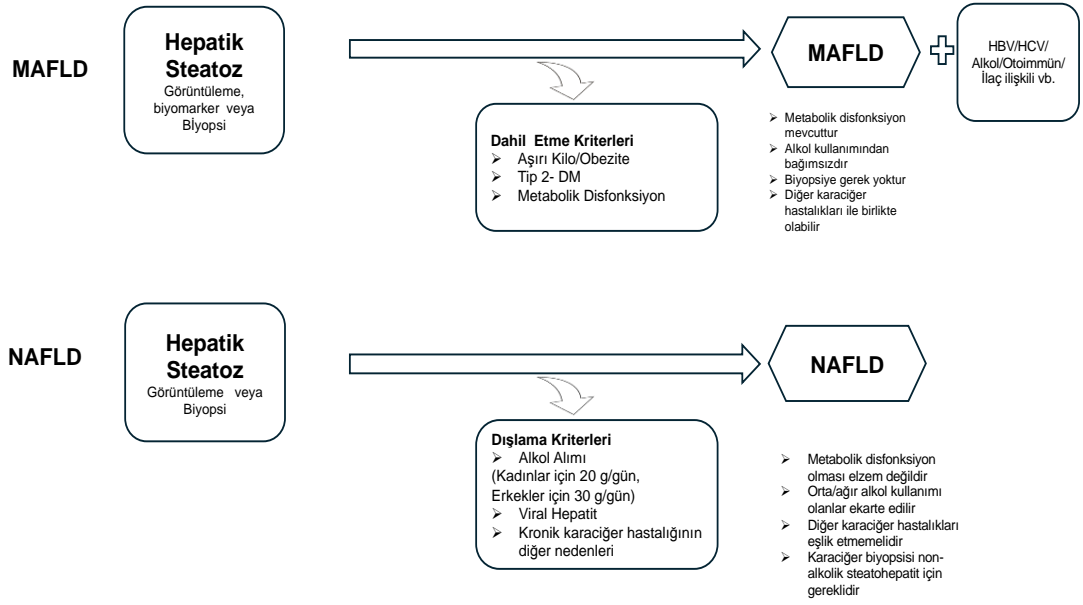
(otoimmün, viral, alkolik karaciğer hastalığı, ilaç ilişkili karaciğer hasarı, siroz vs.) birlikte bulunabilir.

Kardiyometabolik Risklerin Vurgulanması: Yeni terminoloji, kardiyometabolik riskleri ön plana çıkararak, tanı ve farkındalığı artırmayı amaçlamaktadır.

Bilimsel Sürekliliğin Sağlanması: Yeni terminolojiye geçiş sürecinde, NAFLD adı altında 30 yılı aşkın süredir yapılan bilimsel çalışmaların nasıl değerlendirileceği yönünde endişeler dile getirilmiştir. Ancak analizler, MAFLD'nin önceki NAFLD hastalarını da kapsayan bir çerçeve sunduğunu ve bu geçişin geçmiş verilerle uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, terminoloji değişikliği bilimsel bütünlüğü koruyacak şekilde planlanmıştır.

6. Klinik Araştırmalar ve Tedavi Tasarımlarını Geliştirme: MAFLD tanımı, hastalığın alt gruplarının daha iyi sınıflandırılmasına olanak sağlayarak yeni tedavilerin geliştirilmesi için önemli bir rehber olma potansiyeli taşımaktadır. Belirli alt gruplara özel etkili tedavi stratejilerinin oluşturulması ve karşılaştırılabilir sonuçların elde edilmesi bu tanımın sağladığı avantajlar arasındadır

Bu doğrultuda, uzmanlar bir araya gelerek, NAFLD yerine "Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD)" teriminin daha kapsayıcı ve uygun bir isimlendirme olduğu konusunda mutabakat sağlamışlardır (1,11–13) (Şekil 1).



Şekil 1: MAFLD ve NAFLD tanımlama kriterleri (14).

MAFLD: Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı, NAFLD: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer, Tip 2 DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus, HBV: Hepatit B Virus, HCV: Hepatit C virus

2.1.2. Tanım

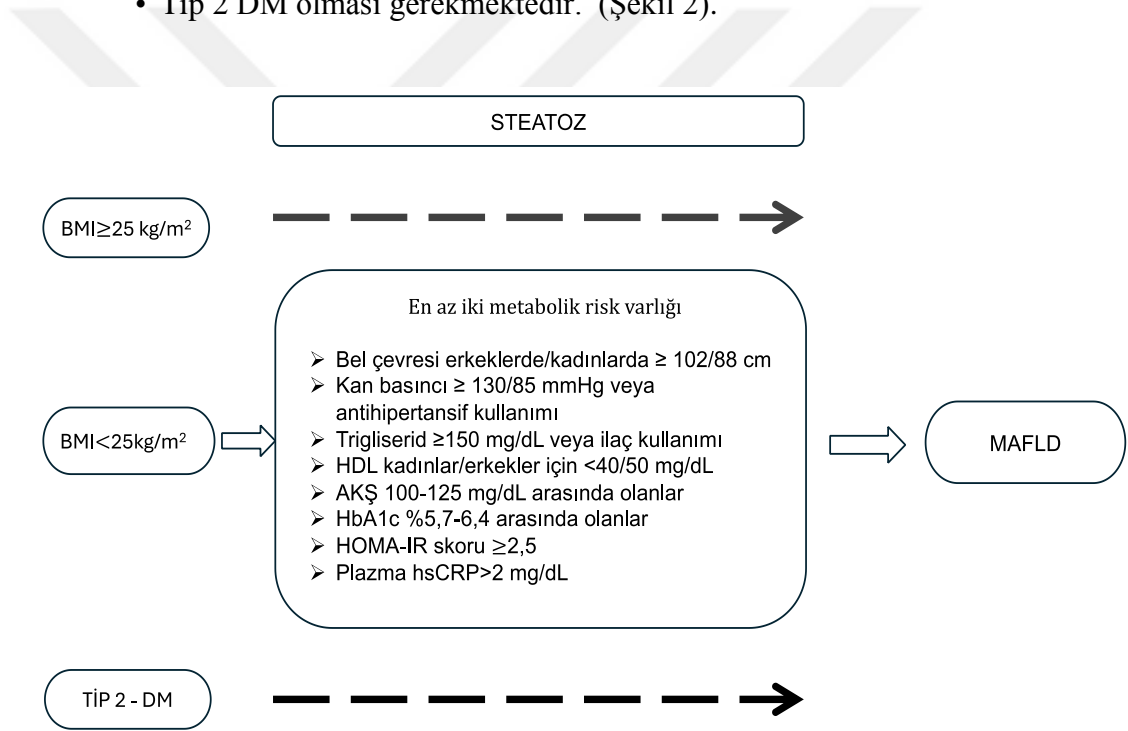
MAFLD, hepatik steatoz ve metabolik disfonksiyonun bir arada değerlendirildiği güncel bir klinik tanımlamadır.

Bu hastalık süreci, hepatositlerde trigliseritlerin (TG) birikmesiyle başlayarak steatoz gelişimine yol açar. Eğer bu süreç müdahale edilmezse, steatoz, inflamasyon, hepatosit hasarı ve fibrozis gibi daha ileri aşamalara, yani steatohepatite ilerleyebilir(15). Bu evre, karaciğerin işlevsel bozukluklarına ve nihayetinde karaciğer sirozu veya karaciğer kanserine dönüşebilir. MAFLD olan bireylerde hepatik TG birikiminin kaynakları üzerine yapılan çalışmalar, bu birikimin yaklaşık %60' ının dolaşımdaki serbest yağ asitlerinden, %25'inin de novo lipogenezden ve %15'inin ise diyetle alınan yağlardan kaynaklandığını göstermektedir(16). MAFLD hastalarının yaklaşık üçte biri steatohepatite ilerlerken, bu gruptan daha küçük bir kesim siroz aşamasına ulaşır ve siroz, ilerleyen vakalarda hepatoselüler karsinomaya (HCC) dönüşme potansiyeline sahiptir(17).

MAFLD tanısı için, öncelikle görüntüleme yöntemleri, biyobelirteçler, skorlamalar veya karaciğer biyopsisi ile hepatositlerde anormal yağ birikiminin

(hepatosteatoz) saptanması gerekir. Buna ek olarak, aşağıdaki metabolik risk faktörlerinden en az ikisinin bulunması gerekmektedir.

- Kilolu olmak veya obezite ($VKİ \geq 25 \text{ kg/ m}^2$)
- Normal kilolu bireylerde metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az ikisinin olması (Erkeklerde /kadınlarda bel çevresi $\geq 102/88 \text{ cm}$, Kan basıncı $\geq 130/85 \text{ mm/Hg}$ veya anti hipertansif tedavi alıyor olmak, Plazma TG düzeyi $\geq 150 \text{ mg/dl}$ veya antihiperlipidemik tedavi alıyor olmak, HDL $< 40/50$ erkekler/kadınlar için mg/dl , PreDiyabet, HOMA-IR ≥ 2.5 Plazma hsCRP $> 2 \text{ mg/dL}$)
- Tip 2 DM olması gerekmektedir. (Şekil 2).



Şekil 2: MAFLD tanı algoritması (13).

AKŞ: Açlık kan şekeri, BMI: Body-mass index, Tip 2 DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus, HOMA- IR: (Homeostasis model assessment-estimated insulin resistance), HDL: High density lipoprotein, Plazma hs-CRP: Plasma levels of high-sensitivity C-reactive protein, MAFLD: Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.1.3. Epidemiyoloji

MAFLD; son 30-40 yılda obezite ve diyabet oranlarının giderek artması nedeniyle dünya çapında kronik karaciğer hastalığının en önemli formlarından biri haline gelmiştir (18). MAFLD dünya nüfusunun %30'unu etkilemektedir ve en yaygın

görülen karaciğer hastalığıdır (13,19). MAFLD'nin prevalansı obezite ile yaklaşık olarak aynı oranda artmaktadır. Bu artışlarla birlikte MAFLD dünya çapında siroz ve karaciğer kanserinin giderek artan bir sebebi olmuştur. MAFLD günümüzde tüm dünyada karaciğer naklinin en sık ikinci nedeni iken 2030 yılında ilk sırada olacağı tahmin edilmektedir(20).

MAFLD prevalansı coğrafi bölgelere ve etnik kökene göre değişkenlik göstermektedir. Orta Doğu, Güney Amerika ve Asya en yüksek prevalansa sahip iken (> %27) Afrika kıtasında prevalans daha düşüktür (%14). Avrupa ve Orta Doğu'da MAFLD'nin yaygınlığı %20 ile %30 arasında değişmektedir(18,19,21,22). Son yıllarda yapılan çalışmalara göre Japonya ve Çin'deki MAFLD yaygınlığı Avrupa'dakine benzerdir. Sırasıyla Japonya'da %20–30 ve Çin'de %15–30'dur(18). Yapılan çalışmalar neticesinde etnik kökene göre değerlendirildiğinde MAFLD'nin hispaniklerde prevalansının daha sık olduğu gösterilmiştir(22,23).

Dünya sağlık örgütü verilerine göre obezitede 2016 yılında %32 oranla Avrupa ülkeleri arasında birinci sırada olduğumuz saptanmış olup MAFLD'nin Türkiye'deki prevalansının %30'un üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde ne yazık ki MAFLD prevalansını gösterecek yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmaların çoğu tek merkezli ve küçük örneklemelerle yapılmıştır. Ülkemizde; Yılmaz ve arkadaşlarının 2019 yılında gerçekleştirdiği çok merkezli bir çalışmada, dispeptik şikayetlerle sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların yarısında ultrasonografik inceleme ile hepatosteatoz tespit edilmiştir. Çalışmada, hepatosteatoz tanısı alan hastaların yaklaşık %38'inde orta ve şiddetli düzeyde yağlanma saptanmıştır. Ayrıca, bu hastalarda obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi ve hipertansiyon gibi MAFLD ile sıklıkla birlikte görülen metabolik bozuklukların prevalansının oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir(24). Türkiye'de yetişkin toplumun obezite, diyabet, hipertansiyon prevalansını ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla 540 merkezde gerçekleştirilen TURDEP (Turkish Diabetes Epidemiology) 1998 (TURDEP I) ve 2010 (TURDEP II) çalışmaları verilerine göre, 12 yıl içerisinde ülkemizde Diyabetes Mellitus sıklığı %7.2'den %16.5'e, obezite sıklığı ise %22'den %36'ya yükselmiştir(25,26). Türkiye'de 113.239 sağlıklı bireyde yapılan bir çalışmada MAFLD prevalansı %48,3 bulunmuş, 50 yaş üzeri bireylerde bu oranın %65,5 olduğu saptanmış. Fazla kilolu ve

obez olanlarda prevalans %63,5 bulunmuş. Bölgelere bakıldığında en yüksek MAFLD prevalansı İç Anadolu bölgesinde (%57,1) ve Doğu Anadolu bölgesinde (%55,7) görülmüştür(27).

2.1.4. Etiyopatogenez

MAFLD patogenezi tam olarak belirlenememiştir. Bu konuda birçok teori öne sürülmüştür. MAFLD patogenezinde en kabul gören teori, Day ve ark.'nın 1998 de öne sürdüğü çift vuruş hipotezidir(28) .

2.1.4.1. İlk Vuruş (Hepatosteatoz Gelişimi)

İlk vuruş hipotezinin patogenezinde bir çok mekanizma rol almakla birlikte insülin rezistansı başı çekmektedir. İnsülin rezistansında esas mekanizma postreseptör yolaktaki bozukluklardır. İnsülin reseptör substrat 1 (IRS-1), insülinin hücre içi etkilerinden sorumlu bir proteindir. IRS'nin fosforilasyonu ile intraselüler sinyal ileti yolları aktiflenir. IRS'nin tirozin fosforilasyonundaki bozukluk ya da defosforilasyonu ve serin kalıntılarının fosforilasyonu insülin rezistansına sebep olmaktadır (29–31).

İnsülin direnci, yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınımını artırır ve karaciğerde yağ birikimine neden olur. Karaciğer, fazla yağ asitlerini trigliserid olarak depolamak ya da oksidasyon yoluyla metabolize etmek zorunda kalır. Bu süreçte, karaciğere sunulan serbest yağ asidi miktarının artması hepatositlerde lipid birikimini artırır(30).

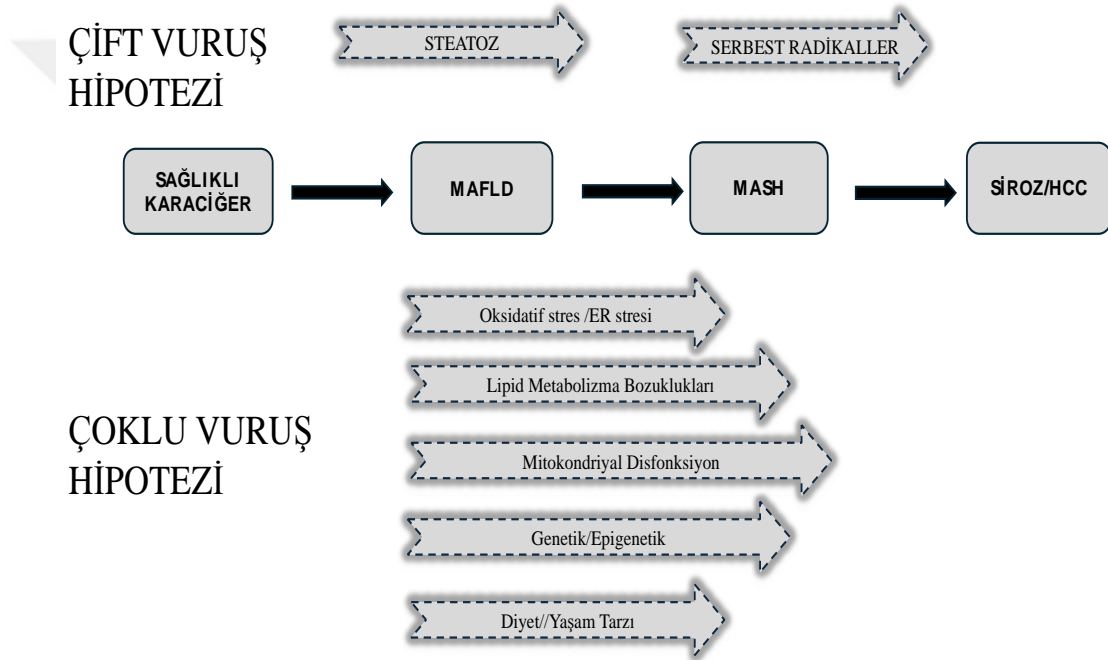
2.1.4.2. İkinci Vuruş (Steatohepatit Gelişimi)

MAFLD gelişiminde ikinci basamak ise hepatosteatoz gelişmiş karaciğerde nekroinflamatuvar süreçtir. İkinci basamakta, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres gibi mekanizmalar devreye girer. Lipid peroksidasyonu sonucunda toksik ürünler (örneğin 4-hidroksinonenal ve malondialdehit) oluşur ve bu durum hücre hasarına, nekroz ve inflamasyona neden olur. Aynı zamanda, bağırsak kaynaklı endotoksinlerin tetiklediği inflamatuvar sitokinler (örneğin TNF- α) hepatosit hasarını artırır ve inflamatuvar bir yanıtı başlatır. Bu süreç steatohepatite ve daha ileri evrelerde fibrozis

ve siroz gibi komplikasyonlara yol açabilir. Buna ek olarak, çeşitli metabolik faktörler, homeostazisi ciddi şekilde bozarak inflamatuvar süreçleri tetikleyebilir(31).

Bu hipotez, MAFLD'nin neden bazı hastalarda basit steatoz aşamasında kalırken, diğerlerinde inflamasyon ve fibrozise ilerlediğini açıklamayı amaçlar.

Ayrıca genetik, diyet endoplazmik retikulum stresi, karaciğer demiri, bağırsak hormonları, antioksidan eksiklikler ve bağırsak bakterileri (çoklu vuruş hipotezi) gibi bir çok faktör MAFLD 'ın patogenezinde rol oynamaktadır(31)(Şekil 3).



Şekil 3: MAFLD’da çift-çoklu vuruş hipotezi (31).

2.1.5. Risk Faktörleri Genetik ve Epigenetik

MAFLD gelişiminde birincil risk faktörleri arasında obezite, Tip 2 DM, hipertansiyon, erkek cinsiyet, ileri yaş ve hipertrigliseridemi yer alır. Şüpheli risk faktörleri ise şu şekilde sıralanabilir: hipotiroidizm, hiperürisemi, hipopituitarizm, hipogonadizm, obstrüktif uyku apne sendromu, polikistik over sendromu, total parenteral beslenme, aşırı fruktoz alımı ve hızlı kilo kaybı(1,32,33) (Tablo 2).

Bazı gen varyantları, MAFLD'a duyarlılığı artırarak bireylerin hastalığa yatkınlığını etkileyebilir. Öte yandan, epigenetik faktörler ise DNA metilasyonu ve

mikro RNA'lar gibi mekanizmalar aracılığıyla gen ekspresyonunu düzenleyerek MAFLD oluşumunda önemli bir rol oynar. Genetik ve epigenetik faktörler arasındaki etkileşim, bireylerin MAFLD' a olan yatkınlığını ve hastalığın ilerleyişini doğrudan şekillendirebilir (Tablo 1).

Tablo 1: MAFLD ile ilişkili en bilinen genler (34–37).

GCKR (Glucokinase Regulator)
HSD17B13 (17-β Hydroxysteroid Dehydrogenase 13)
MBOAT7 (Membrane-bound O-acyl-transferase 7)
MTTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein)
PNPLA3 (Patatin-like Phospholipase Domain-containing Protein 3)
PPARGC1A (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha)
TM6SF2 (Transmembrane 6 Superfamily Member 2)

Bu genler arasında PNPLA3, MAFLD ile en güçlü ilişkiye sahip olan genidir. PNPLA3 (rs738409, I148M) polimorfizmi, hepatik yağ içeriğinde artışa yol açarak fosfolipaz aktivitesini bozmakta ve böylece hastalığın gelişme riskini artırmaktadır (34).

Tablo 2: MAFLD için risk faktörleri (1,32–37)

MAFLD İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	
MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİ	MİNÖR RİSK FAKTÖRLERİ
Fazla Kilolu Olmak /Obezite	Hiperürisemi
Tip 2 DM	Hipotiroidizm
Dislipidemi	Disbiyozis
Hipertansiyon	Uyku Apne Sendromu
Metabolik Sendrom	Polikistik Over Sendromu
İnsülin Direnci	Genetik Faktörler: TM6SF2, PNPLA3, GCKR, MBOAT7, HSD17B13, PPARGC1A, MTTP
Sedanter Yaşam	Epigenetik Faktörler: Dna metilasyon, mikro RNA'lar
	İlaçlar (Amiodaron, Tetrasiklin, Östrojenler, Glukokortikoidler, Kokain, Aspirin)
	Abetalipoproteinemi
	Ani kilo kaybı, Uzun süre açlık, Aşırı fruktoz alımı, Total parenteral beslenme
	HIV, HBV, HCV
	SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth)
	Abetalipoproteinemi
	Hipopituitarizm, Gastroplasti, Lipodistrofi
	Çölyak Hastalığı, Wilson Hastalığı

TM6SF2: transmembrane 6 superfamily member 2 PNPLA3: Patatin-like phospholipase domain-containing, GCKR: glucokinase regulator, MBOAT7 membrane-bound O-acyl-transferase 7, HSD17B13: 17-β hydroxysteroid dehydrogenase 13, PPARGC1A: peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1α polymorphism, MTTP: microsomal triglyceride transfer protein HIV: Human Immunodeficiency Virus, HBV: Hepatit B Virus, HCV: Hepatit C Virus

2.1.6. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

MAFLD hastalarının çoğu asemptomatiktir. Bununla birlikte, bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk ve sağ üst kadranda dolgunluk hissi gibi özgül olmayan şikayetler ortaya çıkabilir(38). Hepatomegali sık görülen bir bulgudur ancak hastaların çoğunun obez olması nedeniyle fizik muayene sırasında bu durum her zaman saptanamayabilir. Bazı olgularda hepatomegaliye splenomegali de eşlik edebilir(39). Kronik karaciğer hastalıklarının ilerleyen evrelerinde fizik muayenede kaput medusa, tenar atrofi, palmar eritem ve çomak parmak gibi belirgin bulgulara da rastlanabilir(40).

MAFLD tanısı alan hastalarda, AST ve ALT seviyeleri genellikle hafif veya orta derecede yüksek olabilir; ancak bazı hastalarda bu değerler normal de olabilir (40,41). Enzim seviyeleri yüksek olduğunda, AST ve ALT düzeyleri genellikle normalin 2-5 katı kadar artmış olabilir ve bazı vakalarda AST/ALT oranı 1'in altına düşebilir (42,43). ALP seviyesi de bazen normalin 2-3 katına kadar yükselebilir. Bazı hastaların laboratuvar sonuçları, siroz hastalarına benzer özellikler taşıyabilir; örneğin, trombositopeni, nütropeni ve uzamış protrombin zamanı gibi bulgular görülebilir.

ANA (anti-nükleer antikor) ve ASMA (anti-düz kas antikor) düzeyleri bazı hastalarda düşük titrede pozitif olabilir. Ancak, bu antikorların yüksek seviyeleri ile karaciğer enzimlerinin artışı, inflamasyonun şiddeti veya yağlanmanın derecesi arasında doğrudan bir ilişki bulunmamaktadır (38,41).

2.1.7. Hepatosteatoz Ve Fibrozisi Belirlemede Non-İnvaziv Skorlamalar

MAFLD spektrumunda, izole steatozlardan farklı olarak, ileri fibrozisi bulunan hastaların takibi daha önemlidir. Bu hastaların fibrozisinin derecesi, olası komplikasyonları göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Karaciğerin fibrozis derecesi, F0'dan F4'e kadar 5 evrede değerlendirilir. F0, fibrozisin olmadığı durumu, F1, perisinüzoidal veya periportal fibrozisi, F2, perisinüzoidal ve portal/peripiportal fibrozisi, F3, köprüleşme fibrozisini ve F4, sirozu ifade eder. Önemli derecede fibrozis (F2+F3+F4) ve ileri fibrozis (F3+F4) durumu bu evreler ile tanımlanır, siroz ise F4 olarak kabul edilir(44).

Fibrozisin derecesini belirlemek için çeşitli serolojik testler geliştirilmiş ve bunları birleştiren paneller oluşturulmuştur. Karaciğer biyopsisi, hepatosteatoz ve fibrozis değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilse de invaziv doğası ve sınırlamaları nedeniyle klinik uygulamada non-invaziv yöntemlere olan ilgi artmıştır.

2.1.7.1. Nafld Fibrozis Skorlaması

Nafld fibrozis skorlaması hasta yaşı, vücut kitle indeksi, kan şekeri seviyeleri, aminotransferaz seviyeleri, trombosit (PLT) sayısı ve albümin kullanılarak hesaplanır (44).

Bu skorlama sisteminin formülü ise şöyledir;

Nafld Fibrozis Skorlaması = $-1,675 + 0,037 \times \text{yaş (yıl)} + 0,094 \times \text{VKİ (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{Bozulmuş Açlık glukozu(IFG)/diyabet (evet = 1, hayır = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT oranı} - 0,013 \times \text{PLT sayısı (} \times 10^9/\text{L)} - 0,66 \times \text{albümin (g/dl)}$.(Tablo 3.)

Bu formüle göre ileri evre fibrozisi dışlamak için $<-1,455$, ileri fibrozisin varlığını göstermek için ise $>0,676$ olan iki cut-off değeri belirlenmiştir.

Buna göre; Nafld Fibrozis Skorlaması $>0,676$ olan hastalar yüksek olasılıklı; NFS $<-1,455$ olanlar düşük olasılıklı, NFS $0,676$ ile $-1,455$ arasında olanlar ise orta olasılıklı olarak değerlendirilir (44)(Tablo 4.).

2.1.7.2. FIB-4 Skorlaması

Sterling ve arkadaşları tarafından 2006 yılında HCV(Hepatit C Virus) ve HIV (Human Immunodeficiency Virus) ile koinfekte hastalarda karaciğer fibrozisinin derecesini belirlemek amacıyla geliştirilen FIB-4 skoru, hastanın yaşı, aminotransferaz düzeyleri (AST ve ALT) ile trombosit sayısını dikkate alır (45).

FIB-4 formülü şu şekildedir:

$\text{FIB-4} = (\text{Yaş (yıl)} \times \text{AST (U/L)}) / (\text{PLT Sayısı (} \times 10^9 /\text{L)} \times \text{ALT (U/L)})$ (Tablo 3.).

FIB-4 skoru, ileri evre fibrozisi tespit etmede kullanılan önemli bir testtir. Skor $\geq 2,67$ olan hastalar yüksek riskli kabul edilir ve %80 pozitif prediktif değeri vardır. Skor $\leq 1,30$ olanlar ise düşük riskli olup, bu durum %90 negatif prediktif değere sahiptir (46)(Tablo 4.).

2.1.7.3. APRI (Ast/Platelet Oranı İndeksi) Skorlaması

APRI skoru, 2003 yılında Wai ve arkadaşları tarafından kronik hepatit C hastalarında fibrozis ve sirozu tahmin etmek amacıyla geliştirilmiştir.

Skorun formülü şu şekildedir:

$$APRI = \left(\frac{AST}{AST \text{ laboratuvar üst sınırı}} \right) / \left(\frac{\text{Hasta PLT sayısı} (\times 10^9 / L)}{L} \right) \times 100.$$
 (47)(Tablo 3.).

APRI skoru ne kadar düşükse (0,5'ten az), negatif prediktif değer (sirozu dışlama yeteneği) o kadar yüksek olur; skor ne kadar yüksekse (1,5'ten fazla), pozitif prediktif değer (sirozu tespit etme yeteneği) o kadar artar. Orta seviyedeki değerler ise daha sınırlı bir fayda sağlar(48)(Tablo 4.). APRI skoru, başlangıçta kronik hepatit C hastalarında kullanılmış olsa da, zamanla birçok farklı karaciğer hastalığında da test edilerek olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

2.1.7.4. BARD Skorlaması

NAFLD'nin demografik özelliklerini ve ilerlemiş hastalık için risk faktörlerini daha iyi değerlendirebilmek amacıyla, 2008 yılında Harrison ve arkadaşları tarafından 827 NAFLD'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tanımlanan bir skordur. Bu hastaların karaciğer biyopsisi ile doğrulanmış NAFLD tanıları bulunmaktadır. Skorun formülünde vücut kitle indeksi, AST/ALT oranı ve diyabet varlığı yer almaktadır (49)(Tablo 3). Bu skorlama sistemine göre, 2 ile 4 arasındaki değerler ileri evre fibrozisi işaret ederken, 0 ile 2 arasındaki değerler düşük evre fibrozis ile ilişkilendirilmiştir (49)(Tablo 4).

Tablo 3: Hepatosteatoz ve fibrozisi belirlemede kullanılan skorlamalar

	Parametreler	Formül
FIB - 4	AST	$Yaş (yıl) \times AST(IU/L) \div [PLT (10^9/L) \times \sqrt{ALT (IU/L)}]$
	ALT	
	Yaş	
	Platelet (PLT)	
APRI	AST	$\left(\frac{AST \left(\frac{IU}{L} \right)}{AST \text{ (Üst limit} \left(\frac{IU}{L} \right))} \right) \times PLT (10^9 / L)$
	Platelet(PLT)	
BARD	AST	$AST (IU/L) \times ALT (IU/L) \geq 0,8 = 2 \text{ puan, } BMI \geq 28 = 1 \text{ puan, } DM = 1 \text{ puan}$
	ALT	
	BMI	
	Diabetes Mellitus (DM)	
Nafid Fibrozis Skorlaması	Yaş	$-1,675 + [0,037 \times Yaş(yıl)] + [0,094 \times BMI (kg/m^2)] + [1,13 \times Bozulmuş açlık glikozu veya DM (evet=1, hayır=0)] + [0,99 \times (AST(IU/L)/ALT(IU/L) oranı)] - [0,013 \times PLT(10^9/L)] - [0,66 \times Albumin(g/dl)]$
	Hiperglisemi	
	BMI	
	Albümin	
	AST	
	ALT	
	Platelet(PLT)	

Tablo 4: Fibrozis Skorlarının Kesme Değeri

Skorlar	Derece ve Puanlar	Yorum
APRI	<0,5	Fibrozis Yok
	0,5-1,5	Anlamli siroz veya fibrozis olabilir
	>1,5	Belirgin fibrozis, yüksek olasılıkla siroz
FIB-4	>1,3	Fibrosiz yok
	1,3-2,67	F0-F2
	>2,67	F2-F4
Nafid Fibrozis Skorlaması	>0,676	Yüksek Risk
	(-1,455)-(0,676)	Orta Risk
	<-1,455	Düşük Risk
BARD	0-1	Düşük Risk
	2-4	Yüksek Risk

2.1.8. Görüntüleme Yöntemleri

MAFLD tanısında kullanılan görüntüleme teknikleri arasında hepatobiliyer ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulunmaktadır.

BT'nin hızlı olması ve MRG'ye kıyasla daha kolay erişilebilir olması bu yöntemin avantajlarından ancak yumuşak doku çözünürlüğü MRG'ye göre daha düşüktür. Bilgisayarlı tomografinin en büyük dezavantajı ise iyonizan radyasyon riskidir.

MRG, karaciğer lezyonlarını tespit etmede yüksek duyarlılığa sahiptir. Tanı sırasında morfolojik bulguların yanı sıra sinyal karakteristikleri de dikkate alınır. Karaciğer parankiminde demir ve yağ gibi maddelerin birikimini yüksek doğrulukla ölçebilir. En önemli dezavantajı ise işlem ve inceleme süresinin uzun olmasıdır. Sağlıklı karaciğer, T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise hiperintens olarak görünür(50).

USG'de karaciğer dokusunun ekojenitesinde artış (böbrek korteksi ile karşılaştırıldığında), BT'de dansitede kayıp (dalak ile karşılaştırıldığında) ve MRG'da ise iç-dış faz görüntülemelerde sinyal kaybı gözlenerek karaciğer yağlanması tanısı konur. MRG, MAFLD tanısında en yüksek doğruluk ve özgüllüğe sahip olan radyolojik yöntemdir(51).

Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi (FibroScan-VCTE), ultrasonografi temelli bir teknoloji kullanarak yumuşak dokuların elastikiyetini kantitatif olarak ölçen bir elastografi yöntemidir. Fibrozis derecesi "kilopascal (kPa)", hepatosteatoz derecesi ise "controlled attenuation parameter (CAP)" değeriyle ifade edilir. Elastografinin, özellikle assitli hastalarda, gebelerde ve kalp pili gibi implante medikal cihaz taşıyan kişilerde kullanılması önerilmez. Ayrıca, aşırı kilolu bireylerde deri altı yağ dokusunun dalga hızını etkileyebilmesi nedeniyle doğru sonuçlar vermeyebilir. VCTE, invaziv olmayan bir yöntem olması, hasta konforu ve klinik uygulama kolaylığı sayesinde MAFLD ve MASH(Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis) hastalarının takibinde önemli bir yol gösterici yöntemdir(52).

Manyetik rezonans elastografi (MRE) ve manyetik rezonans proton dansite yağ fraksiyonu (MR-PDF), MAFLD hastalarında fibrozis ve steatozu doğru bir şekilde tespit etmek için güvenilir yöntemlerdir. Bu yöntemlerin avantajları arasında iyonize radyasyon içermemesi, çocuklarda da kullanılabilmesi ve takip gerektiren durumlarda etkin olmaları sayılabilir. MRG görüntüleme, FibroScan'ın aksine daha geniş bir alanda ölçüm yapabilmekte ve operatör bağımsızdır. Ancak, obez hastalarda steatoz ve fibrozisi belirlemede etkili olmalarına rağmen, pahalı olmaları ve her merkezde erişilebilir olmamaları nedeniyle klinik pratiğe tam olarak entegre edilememiştir.

MAFLD tanısı ve izleminde, daha erişilebilir ve maliyet açısından uygun olması nedeniyle ultrasonografi, tercih edilen ilk görüntüleme yöntemidir.

2.1.8.1. Ultrasonografi

Mevcut obezite salgını ile birlikte, özellikle MAFLD gibi karaciğer hastalıklarının prevalansının artması beklenmektedir. Bu durum, hastalık yükünü izlemek ve ölçmek için pratik araçların kullanımını zorunlu kılmaktadır. USG yağlı karaciğerin tespiti için, diğer tanı yöntemlerine göre daha ekonomik ve erişilebilir olduğu için yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Ultrasonografi, orta-şiddetli hepatik steatozu tespit etmede oldukça etkili sonuçlar verirken hafif hepatik steatozu tespit etmede daha az başarılıdır. Ayrıca, operatöre bağlı olması ve kalitatif bir yöntem olması, bu tekniğin bazı dezavantajları arasında yer almaktadır.

Karaciğerdeki steatoz, üç dereceye ayrılarak değerlendirilir:

Grade 1 (hafif), Grade 2 (orta) ve Grade 3 (şiddetli) (53).(Tablo 5)

Tablo 5: Ultrasonografide steatozun derecelendirilmesi

Grade 1: Karaciğerin ekojenitesinde hafif ve yaygın bir artış gözlenir. Diyafram ve portal ven duvarı normal görünümünü korur.
Grade 2: Karaciğerin ekojenitesi orta derecede artmıştır. Portal ven duvarı ve diyaframda hafif düzensizlik veya belirsizlik izlenir.
Grade 3: Karaciğer ekojenitesi belirgin şekilde artmıştır. Portal ven duvarı, diyafram ve sağ karaciğer lobunun arka bölgesi ya zayıf görüntülenir ya da hiç seçilemez.

2.1.9. Tedavi

MAFLD ve buna bağlı metabolik hastalıkların artan sıklığı, etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini önemli hale getirmektedir. MAFLD'li hastalarda tedavinin ana hedefi, obezite, hipertansiyon ve glukoz ile lipid metabolizmasındaki anormallikler gibi bireysel risk faktörlerinin yönetilmesidir.

MAFLD tedavisi dört ana başlık altında ele alınabilir:

- Non-farmakolojik tedavi
- Farmakolojik tedavi
- Bariyatrik cerrahi
- Karaciğer nakli

2.1.9.1. Non-farmakolojik Tedavi

Temel tedavi, kilo kaybına dayalı olarak şekillendirilmiştir. Yaşam tarzı değişikliği olarak, günlük alınan kalorinin 500-1000 kcal azaltıldığı bir diyet ve orta yoğunlukta bir egzersiz programı önerilmektedir (54). Bu yaşam tarzı değişikliği ile, kademeli olarak haftada 500-1500 gram arasında kilo kaybı hedeflenmesi önerilmektedir. (55–57).

Karaciğer yağlanması azalması için en az %5, fibrozisin iyileşmesi için ise en az %7-10 oranında kilo kaybı gerekmektedir(55,58). Kilo kaybı, MAFLD' in yönetiminde önemli bir faktör olmasına rağmen, aşırı kalori kısıtlamaları ve hızlı kilo kaybı karaciğer hasarını kötüleştirebilir. Hızlı kilo kaybı, steatohepatiti kötüleştirebilir ve siroz ile karaciğer yetmezliği riskini artırabilir. Ayrıca, çok düşük kalorili diyetler sürdürülemez olarak değerlendirilir. Bu nedenle, MAFLD'li bireylerde hedef, zaman içinde yavaş ve kontrollü bir kilo kaybı olmalıdır(59). Fiziksel aktivite, kilo kaybı ile beraber insülin direnci, dislipidemi ve kardiyometabolik risklerin azalmasına katkı sağlar(60). MAFLD'nin önlenmesinde ve yönetilmesinde beslenme yaklaşımı olarak akdeniz diyeti ile beslenme önerilmektedir(54,61) .

Diyet değişiklikleri ve düzenli fiziksel aktiviteyi içeren sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerinin, beden kitle indeksinin düşmesi, karaciğer enzimleri (ALT, AST), metabolik kontrol parametreleri (açlık kan şekeri, insülin duyarlılığı) ve intrahepatik yağ seviyeleri üzerinde olumlu etkiler yarattığı ortaya konmuştur(62–65).

2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi

Histopatogenezine bakıldığında, MAFLD sistemik bir hastalığın karaciğerdeki yansıması olarak kabul edilir. Güncel ilaç araştırmaları, hem patolojik mekanizmalara odaklanmakta hem de eşlik eden metabolik bileşenlerin yönetimini hedeflemektedir.

Süregelen çalışmalarda, peroksizom proliferatör-aktivite resöptör (PPAR) gama aktivasyonu yaparak insülin duyarlılığını, lipolizi ve adiponektin seviyelerini artıran pioglitazon, PPAR-alfa ve sigmaya çift agonist etkisi gösteren elafibranor, farnesoid X reseptörünün aktivatörü obetikolik asit, glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırıp iştahı azaltan liraglutid ve antioksidan etkisi ile lipid metabolizmasını düzenleyen vitamin E gibi tedavilerin steatoz ve steatohepatit rezolüsyonuna etkili olduğu belirlenmiştir(66).

Pentoksifilin, cenicriviroc, antifibrotik ajanlar, simtuzumab ve lipidomik ile proteinomik gibi moleküler yaklaşımlara ilişkin çalışmalar sürdürülmektedir (67).

Metformin, glukoz emilimini azaltma, metabolizmayı hızlandırma ve yağ asidi sentezini engelleme özelliklerine sahip bir ilaçtır. NAFLD hastalarında yapılan çalışmalarda metformin, serum ALT düzeylerini düşürmüş, metabolik parametreleri kontrol altına almış ve histolojik olarak intrahepatik yağ miktarında ve fibroziste iyileşme sağlamıştır(68). Ancak daha sonraki meta-analizlerde, AST-ALT değerlerinde küçük bir azalma ve VKİ’de düşüş gözlemlenirken, histolojik iyileşme sağlanmamıştır(69). Başka bir meta-analizde ise histolojik ve biyokimyasal değişim gözlenmemiştir(70). Bu çalışmalar ışığında, metformin MAFLD tedavisinde iyi bir seçenek olarak kabul edilmemektedir.

2.1.9.3. Bariyatrik Cerrahi

MASH tanısı almış ve bariyatrik cerrahi geçirmiş hastaların uzun dönem takiplerinde, fibrozis derecesinde gerileme gözlemlenmiş olup, seçilen hastalar için iyi bir seçenek olabilir. Obezite nedeniyle metabolik cerrahi uygulanan MAFLD tanılı hastaların, ameliyattan sonraki 6. ayda fazla kilolarının ortalama %55'ini kayb ettikleri belirlenmiştir. Yapılan MRG görüntüleme çalışmalarında, bu hastaların karaciğer hacminde %22 oranında bir azalma, karaciğer yağlanmasında %84 gerileme ve fibrozis düzeyinde %50 iyileşme olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler, metabolik cerrahinin obez MAFLD hastalarında karaciğer sağlığı üzerinde önemli iyileşmeler sağladığını göstermektedir(71).

2.1.9.4. Karaciğer Nakli

MAFLD kaynaklı dekompanse siroz ve HCC dünya genelinde ve ülkemizde karaciğer nakli gerektiren hastalıklar arasında giderek daha yaygın hale gelmektedir. ABD'de alkole bağlı karaciğer hastalıklarından sonra MAFLD, karaciğer nakli gerektiren ikinci en yaygın neden olarak kabul edilmektedir(72–74). Birleşik Krallık verileri ise 1995 yılında %4 olan MAFLD kaynaklı karaciğer nakil oranının, 2013 yılına gelindiğinde %12'ye yükseldiğini göstermektedir(75). Karaciğer nakli endikasyonları açısından, MAFLD kaynaklı siroz ve HCC olguları, diğer nedenlere bağlı gelişen karaciğer sirozu ve HCC olgularından belirgin bir farklılık göstermemektedir. Karaciğer nakli bekleme listesindeki MAFLD hastaları genellikle ileri yaşta olup, daha sık metabolik sendrom, böbrek yetmezliği ve düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR) gibi ek sağlık sorunlarına sahiptir. Nakil sonrası sağkalım oranları diğer nedenlerle gerçekleştirilen karaciğer nakilleriyle benzerdir. Ancak komorbiditeler ve uzamış hastanede kalış süreleri daha sık bildirilmiştir(22,76–79). Kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom, hem nakil öncesi hem de sonrası dönemde morbidite ve mortalite açısından önemli belirleyicilerdir(78–80).

Bu nedenle, nakil öncesi hastaların kardiyolojik açıdan ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda koroner anjiyografi yapılması önerilmektedir(73,80,81). Karaciğer nakli sonrasında hastalarda MAFLD nüksü veya yeni gelişimli MAFLD görülebilir(78,82,83). Yapılan protokol biyopsilerinde

yağlanma, hastaların %18-40'ında gözlenirken, steatohepatit %1-13 oranında izlenmektedir(82,84,85). Yeni gelişen MAFLD genellikle daha yavaş ilerlerken, nüks MAFLD daha agresif seyretmekte ve daha hızlı bir şekilde fibrozis ve siroza ilerleyebilmektedir(82,83). Obezite, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom, bu iki durumun gelişiminde ortak risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır.

Nakil sonrası MAFLD tanı ve tedavi yaklaşımı, nakil olmayan hastalarla büyük ölçüde benzerdir. Tedavi stratejileri arasında diyet ve egzersiz programlarının uygulanması, kan şekeri seviyelerinin kontrol altına alınması, hipertansiyonun düzenlenmesi ve lipid düzeylerinin optimize edilmesi yer almaktadır(82,84-86).

Morbid obez hastalarda, karaciğer nakli sonrası metabolik cerrahi güvenli ve etkili bir seçenek olarak değerlendirilir(87,88).

MAFLD'ye bağlı siroz ve HCC, hem nakil öncesi hem de sonrası dönemde kapsamlı ve bireyselleştirilmiş bir değerlendirme ve tedavi yaklaşımı gerektirmektedir.

2.2.TİROİD BEZİ

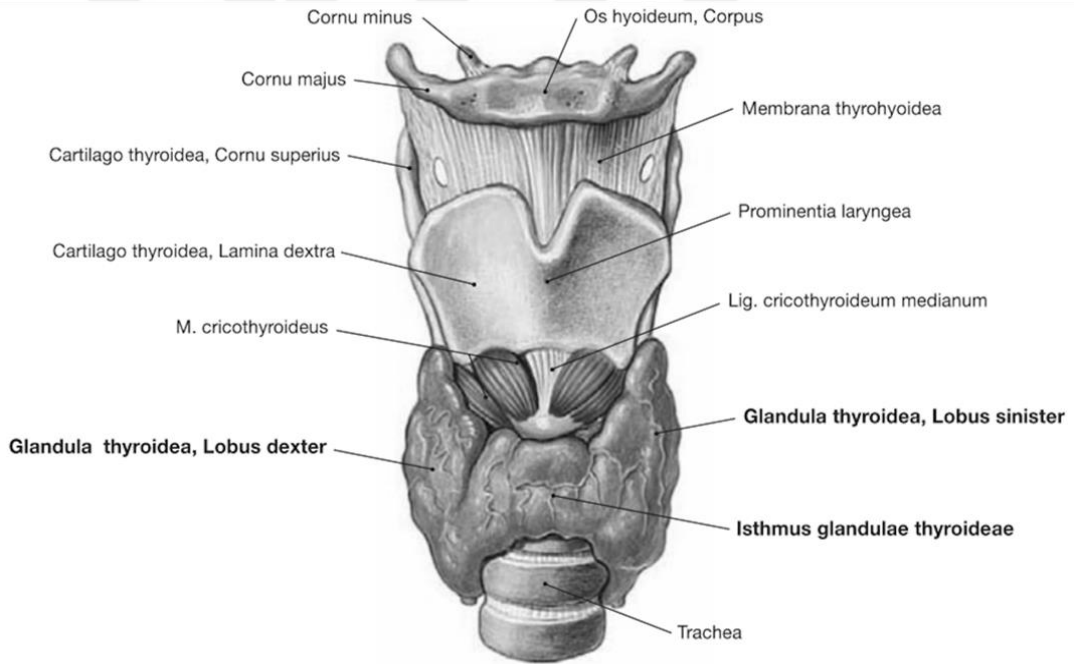
2.2.1. Anatomi, Histoloji ve Embriyoloji

Tiroid terimi Yunanca'da kalkan, kapı anlamında kullanılan "thyreos" kelimesinden türemiştir (89).

Tiroid bezi, larinksin hemen altında ve trakeanın ön kısmında, kısmen trakeayı çevreleyecek şekilde yer alan, erişkin bireylerde yaklaşık 15-20 gram ağırlığında olan, vasküler açıdan zengin ve vücuttaki en büyük endokrin bezlerinden biridir (90). Tiroid bezi, embriyolojik dönemde gelişen ilk endokrin organlardan biridir. Gelişimi, döllemeden bir gün sonra primordial farenks tabanındaki median endodermal tabakadan başlar. İlk olarak içi boş bir kese şeklinde oluşan tiroid bezi, daha sonra solid bir yapıya dönüşerek sağ ve sol loblara ayrılır. Bu loblar, isthmus adı verilen bir

yapı ile birbirine bağlanır(91). Tiroid bezi gelişimi sırasında, tiroglossal kanal boyunca ilerler ve gestasyonun 11. haftasında tiroid hormonlarını sentezlemeye başlar(92).

Tiroid bezi, iki lobdan oluşur ve bu loblar, krikoid kıkırdağın hemen altında yer alan isthmus ile orta hatta birbirine bağlanır(Şekil 4.). Loblar, fibröz septalar aracılığıyla psödoloblara ayrılmıştır.(93). Bu psödoloblar foliküller tarafından oluşturulmaktadır (93). Foliküller, sferik şekilli olup ortalama 30 µ çapındadır. Her bir folikülün merkezinde, içeriğinin %75'inden fazlasını tiroglobülinin oluşturduğu, etrafı tek katlı epitelyum ile kaplı, proteinöz yapıda kolloid bulunur. Foliküllerin çevresinde yoğun bir kapiller ağ yer alır ve bu ağın etrafında yoğun bir sempatik ve parasempatik innervasyon bulunur. Follikül hücreleri, tiroid hormonlarının sentezi, depolanması ve salınımını gerçekleştirir (94).



Şekil 4: Tiroid glandı (95).

2.2.2. Tiroid Hormonu Sentez ve Sekresyonu

Tiroid bezinin temel işlevi, tiroid hormonları olan ST3 ve ST4'ün sentezini yapmak ve salgılamaktır(96). Tiroid hormonlarının sentezinin tüm aşamaları folikül hücrelerinde gerçekleşir. Bu hormonların ana bileşenleri iyot ve tirozindir. Hormon sentezinin aşamaları ise şu şekilde sıralanır:

- İyot, ince bağırsaklardan iyodür formunda emilip kana geçtikten sonra, tiroid bezi tarafından sodyum/iyot simporteri aracılığıyla aktif şekilde tutulur ve okside edilir
- Okside olmuş iyot, folikül hücrelerinde sentezlenen ve foliküler lümene salınan, tiroid hormonlarının sentez ve depolanması için iskelet görevi gören glikoprotein yapısındaki tiroglobülin (Tg) molekülündeki tirozin halkalarına bağlanarak iyodinasyon (organifikasyon) işlemi gerçekleşir.
- Bir iyodin molekülünün tiroglobülin molekülü ile birleşmesi sonucu monoiyodotirozin, iki iyodin molekülünün eklenmesiyle ise diiyodotirozin oluşur.
- Tg içindeki iyodotirozinlerin bir araya gelerek iyodotironinleri (ST3 ve ST4) oluşturması (coupling) gerçekleşir.
- Tiroglobülinin proteolizi sonucu iyodotirozin ve iyodotironinlerin tiroglobülinden ayrılması ve iyodotironinlerin dolaşıma salınması işlemi gerçekleşir.
- Tiroid içinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu gerçekleşir ve ortaya çıkan iyot, yeniden tiroid hormonlarının sentezinde kullanılır.
- Deiyodinaz enzimi, ST4'ün ST3'e dönüşümünü sağlar (96–98).

Dolaşımdaki ST4'ün tamamı ve ST3'ün %20'si bu şekilde sentezlenirken, geri kalan %80'i periferde deiyodinaz enzimleri aracılığıyla ST4'ten dönüşür (96).

2.2.3. Tiroid Hormon Fonksiyonunun Düzenlenmesi

Tiroid fonksiyonları, hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) aksı üzerinden sistemik feedback mekanizması, dolaşımdaki tiroid hormon bağlayıcı proteinler (THBP) ile dengeleme ve periferik dokulardaki lokal feedback mekanizmaları ile düzenlenir(99–102).

HHT aksı, tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde temel bir rol oynar. Hipotalamusta sentezlenen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofizeal portal damar sistemiyle ön hipofize taşınır ve burada tirotrop hücrelerini uyararak TSH salınımını tetikler. TSH, tiroid bezinden ST3 ve ST4 hormonlarının üretim ve

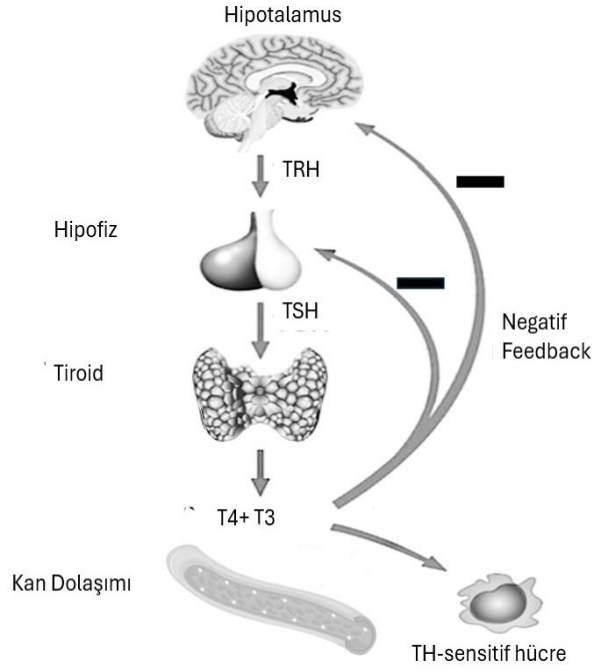
salınımını artırır. TRH, TSH sentezini hem gen transkripsiyonu hem de protein sentezi seviyesinde destekler. Tiroid hormonları ise TRH ve TSH üzerinde negatif feedback etkisi yaparak dengeyi sağlar. Ek olarak, somatostatin, dopamin ve yüksek doz glukokortikoidler TRH'nın TSH üzerindeki etkisini modüle eder. TSH, tiroid bezinin büyümesini ve fonksiyonel aktivitelerini düzenleyen ana hormondur. Tirotropin reseptörüne bağlanarak iyot taşınması, tiroglobülin salınımı ve tiroid hormonlarının sentezi gibi süreçleri etkiler. Uzun vadede tiroid bezinde hiperplazi ve büyümeye yol açabilir. TSH salgısı, tiroid hormonlarının baskılayıcı etkisi ve TRH'nın uyarıcı etkisiyle dengelenir (103)(Şekil 5).

Tiroid hormonlarının dolaşımdaki THBP ile tamponlanması, diğer bir düzenleyici mekanizmadır. Tiroid hormonlarının sadece küçük bir kısmı serbest, bağlanmamış formda bulunurken, ST4'ün yaklaşık %99,97'si ve ST3'ün %99,7'si THBP'lere bağlı formda yer alır (104).

Tiroid hormonlarının takriben %75'i tiroksin bağlayan globulin, %15'i transtiretin (ST4 bağlayan prealbumin) ve %10'u albümine bağlanmaktadır (105).

THBP'ler, serbest ST4 ve ST3 hormonlarının düzeylerindeki geçici değişiklikleri dengeleyerek, bu hormonların vücuttaki hedef dokularda oluşturduğu etkilerin sürekliliğini sağlar (106,107).

Dolaşımdaki serbest tiroid hormonları, HHT aksı ve THBP'ler tarafından güçlü bir şekilde kontrol edilse de nihai biyolojik etkileri belirleyen hücrelerdeki ST4 ve özellikle ST3 hormonlarıdır. Dolaşımdaki tiroid hormonları, hücre zarı taşıyıcıları aracılığıyla hücre içine alınır ve ardından deiyodinazlar tarafından hücre içinde metabolize edilir. Periferik dokulardaki hücre içi tiroid hormon seviyeleri, deiyodinazların aktivite ve ekspresyonlarını düzenleyen çeşitli yerel feedback mekanizmalarıyla modüle edilir (102,108).



Şekil 5: Hipotalomus-Hipofiz-Tiroid eksenini (109).

2.2.4. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Tiroid bezinden salınan hormonlar, vücutta pek çok sistem ve organ üzerinde metabolik etkilere yol açar. Bu hormonların fazla veya yetersiz salınımı kardiyak atım hızı, kan hacmi, kardiyak output, sistemik vasküler direnç, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve izovolumetrik gevşeme süresi gibi parametrelerde önemli hemodinamik değişikliklere neden olabilir. Ayrıca, tiroid hormonlarının vasküler sistem üzerinde de önemli etkileri bulunur. Vasküler düz kasları gevşeterek sistemik vasküler dirençte azalmaya yol açar, bu da sistemik arteriyel kan basıncının düşmesine sebep olur. Son yıllarda yapılan araştırmalar, yalnızca belirgin klinik tablolara değil, subklinik hipotiroidizmin de kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini incelemeye başlamıştır (110,111).

Tiroid hormonları, bunun yanı sıra respiratuar merkezlerde hipoksi ve hiperkapniye normal yanıtların devam etmesine katkıda bulunur. Kemik iliğinde eritropoez ve dolaşımdaki eritropoietin (EPO) seviyelerinin artması da bu hormonların önemli etkilerindedir. Hipertiroidizmi olan hastalarda eritrositoz, hipotiroidizmi olan hastalarda ise anemi görülmesinin sebeplerinden biri, tiroid hormonlarının bu fonksiyonlar üzerindeki artan veya azalan etkileridir(112).

Tiroid hormonları, nöromusküler sistemin normal gelişimi ve işlevselliği için gereklidir. Fetal dönemde hipotiroidizm, mental retardasyona yol açarken, erişkinlerde hareketlerde yavaşlamaya neden olabilir. Ayrıca, tiroid hormonları yapısal proteinlerin sentezini artırır; hipertiroidizmde protein dönüşüm hızının artması, kas dokusunda kayba yol açabilir(113).

Tiroid hormonları, kemik turnoverını artırarak normal iskelet sistemi gelişimi için gerekli olan işlevi yerine getirirler. Hipotiroidizmde büyüme geriliği gözlemlenirken, hipertiroidizmde kemik yoğunluğunda azalma meydana gelir ve kemik yaşı ile birlikte osteoporotik kırık riskinde artış görülür(114).

Bu hormonlar ayrıca gastrointestinal sistemin tüm bölümleri üzerinde etkili olup, motiliteyi artırıcı bir etkiye sahiptir. Hipertiroidizmde ishal, hipotiroidizmde ise konstipasyon beklenir. Diğer önemli etkiler arasında hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emiliminin artışı, ayrıca lipolizdeki artış sayılabilir(115).

2.2.5. TSH Ve Tiroid Hormonlarının Diurnal Ritmi

Tiroid bezi, metabolizmanın düzenlenmesi, enerji dengesinin sağlanması ve vücudun fizyolojik süreçlerinin sürdürülmesinde kritik bir role sahiptir. Ürettiği iki temel hormon olan tiroksin (ST4) ve triiyodotironin (ST3), metabolik hızın düzenlenmesi ve hücrel enerji kullanımında hayati işlevlere sahiptir. ST4, daha az aktif bir prohormon olarak görev yaparken, ST3 daha aktif bir formdur ve hücre düzeyinde gen ekspresyonunu düzenler. Tiroid hormonlarının üretimi ve salınımı, hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) aks tarafından düzenlenir ve bu süreç günlük biyolojik ritimlere, yani diurnal ritimlere, büyük ölçüde bağlıdır. Diurnal ritim, tiroid hormonlarının salgılanmasında önemli bir düzenleyici mekanizmadır. Tiroid fonksiyonlarının sirkadiyen ritmi, hipotalamustaki suprachiasmatic nucleus (SCN) tarafından düzenlenir. SCN, melatonin gibi hormonların salgılanmasını kontrol ederek uyku-uyanıklık döngüsünü ve metabolik süreçleri etkiler. SCN'nin bu düzenleyici etkisi, tiroid aksının ritmini belirler ve metabolik hızın gece ve gündüz döngüsüne uyum sağlamasına yardımcı olur (116,117).

TSH vücutta pulsatil salınım ve sirkadiyen ritim gösteren bir hormondur. TSH seviyeleri genellikle akşam saatlerinde yükselmeye başlar ve gece saatlerinde maksimum seviyeye ulaşır. Gün içerisinde 11.00 ile 14.00 saatleri arasında en düşük düzeylerde bulunurken, 24.00 ile 04.00 saatleri arasında en yüksek seviyelere ulaşır (6,7). TSH, 24 saatlik döngüde pulsatif bir salınım modeli sergileyerek günde 8 ila 14 pulse oluşturur. Gece saatlerinde pulse amplitüdüleri artar ve uykunun ilerleyen evrelerinde bu amplitüdüde kademeli bir düşüş gözlenir. TSH'daki gece yükselişinin, prohormon ST4'ü aktif ST3 formuna dönüştüren Tip 2 iyodotironin deiyodinaz enziminin ekspresyonunu artırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu enzimin aktivitesindeki artış, dolaşımdaki ST3 seviyelerinde piklere yol açabilir ve metabolik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar (118,119).

Tiroid hormonlarının diurnal ritmi sadece TSH ile sınırlı değildir. ST3 ve ST4 hormonlarının da günlük döngüleri bulunmaktadır. Ancak bu hormonların döngüleri, TSH kadar belirgin değildir ve genellikle daha düz bir seyir izler.

Patolojik durumlar, örneğin hipotiroidizm ve hipertiroidizm, bu ritmik desenin bozulmasına neden olabilir. Stres, uyku düzenindeki değişiklikler ve bazı kronik hastalıklar, HPT aksındaki bu düzeni bozarak metabolik ve termojenik tepkilerde değişikliklere yol açabilir

Kronik hastalıklar, tiroid hormonlarının ritmini önemli ölçüde bozabilir. Kronik böbrek hastalığı ve sirozu olan hastalarda yapılan araştırmalarda, gece TSH artışının baskılandığı gösterilmiştir (10,120).

2.2.6. Tiroid Ve Karaciğer İlişkisi

Tiroid bezi ve karaciğer, metabolizmanın düzenlenmesinde birbirini tamamlayan iki önemli organdır. Tiroid hormonları, enerji homeostazını ve metabolik süreçleri düzenlerken, karaciğer hem bu hormonların metabolize edildiği hem de taşıyıcı proteinlerin üretildiği bir merkez olarak işlev görür. Bu nedenle, her iki sistemin işlev bozukluğu, hem sistemik metabolik bozukluklara hem de spesifik hastalıklara yol açabilir.

Karaciğer, tiroid hormonlarının aktivasyonu, inaktivasyonu, taşınması ve metabolizmasında önemli bir rol oynar. ST4'ün ST3'e dönüşümü (deiyodinasyon) esas olarak karaciğerde gerçekleşir. Ayrıca, karaciğer, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) ve albümin gibi tiroid hormonlarını taşıyan proteinlerin sentezinden sorumlu organdır. Kronik hepatit C, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi hastalıklar, tiroid fonksiyon bozukluklarıyla sıkça ilişkilidir. Karaciğer sirozunda, ST3 ve ST4 seviyelerinde düşüşler gözlemlenir. Diğer yandan, tiroid hormonları da karaciğerdeki metabolik süreçleri etkiler. Lipid metabolizması, safra üretimi ve glikoz metabolizması gibi süreçlerde etkin bir rol oynarlar. Tiroid hormonları ayrıca Oddi sfinkterinde gevşemeye yol açarak safra akışını kolaylaştırır. Hipotiroidizm, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalara neden olabilir ve ALT ile GGT enzimlerinde hafif yükselmeye yol açabilir. Ayrıca, hipotiroidizm safra taşı oluşumunu tetikleyebilir veya bu sürece katkıda bulunabilir. Hipertiroidizm ise karaciğerde oksidatif stres ve apoptoza yol açarak oksijen tüketimini artırır ve ALP ile GGT enzimlerinde anormalliklere neden olabilir (2-5)

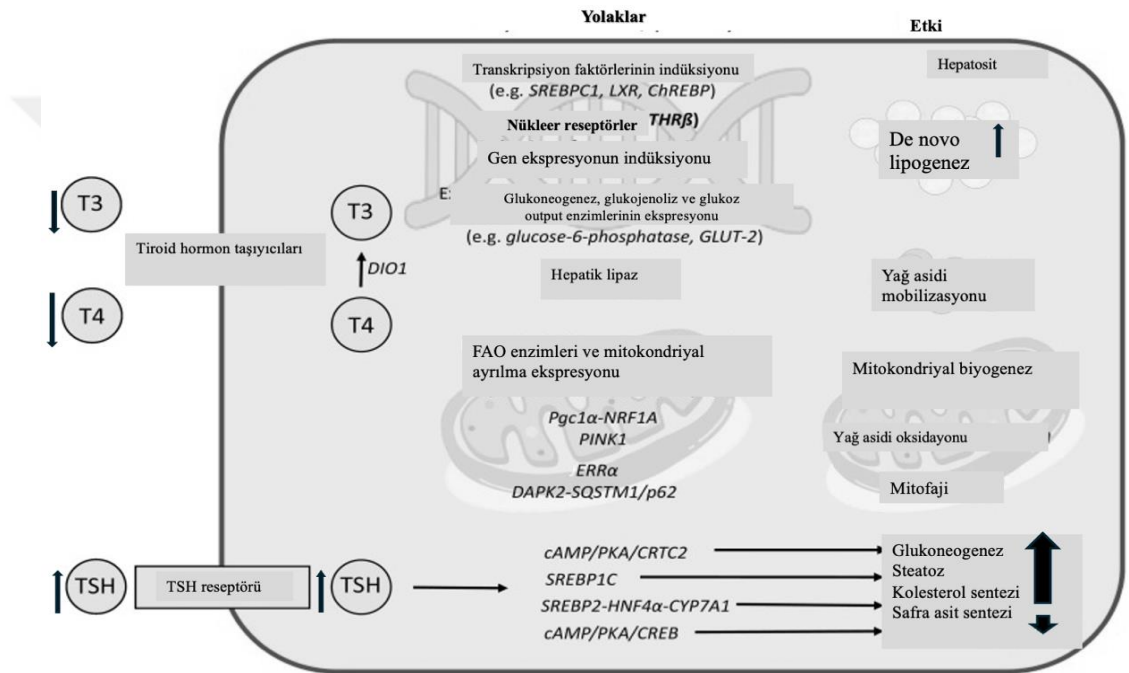
Tiroid hormonlarının lipid metabolizması üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, hipotiroidizm MAFLD için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bazı çalışmalar, hipotiroidizmin hepatik steatozu artırabileceğini ve insülin direncini kötüleştirebileceğini göstermektedir (121).

MAFLD'nin ilerlemiş bir formu olan MASH, inflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir. Karaciğer spesifik tiroid hormonu reseptörlerinin (THR- β) aktivasyonu, karaciğer yağlanmasını ve inflamasyonu azaltmak için potansiyel bir tedavi seçeneği olarak araştırılmaktadır. THR- β agonistleri, özellikle resmetrom gibi ilaçlar, MASH tedavisinde umut vaat eden sonuçlar göstermiştir (122,123)(Şekil 6).

TSH karaciğer fibrozisini çeşitli mekanizmalara aracılığıyla etkileyebilir. TSH reseptörleri, hepatositler ve karaciğerin diğer hücre tiplerinde (örneğin, stellat hücreler) yer alır. Artmış TSH seviyeleri, bu reseptörleri uyararak fibrozis süreçlerini başlatabilir. Artan TSH seviyeleri, TNF- α ve IL-6 gibi inflamasyon sürecinde etkili olan sitokinlerin üretimini teşvik edebilir. Süregelen inflamasyon, karaciğer fibrozisinin gelişiminde anahtar bir faktördür. TSH, fibrozisle ilişkilendirilen TGF- β

(Transforming Growth Factor-Beta) gibi belirteçlerin düzeyini yükseltebilir. TGF- β , hepatik stellat hücrelerin aktive olmasında ve ekstraselüler matriks birikiminde önemli bir rol oynar(124).

Yüksek TSH seviyeleri, oksidatif stres süreçlerini harekete geçirebilir. Oksidatif stres, karaciğer hücrelerinde hasara yol açarak fibrozis gelişimini hızlandırabilir. Bu etki, özellikle subklinik hipotiroidizm ve MAFLD hastalarında daha belirgin olarak gözlemlenmektedir(125).



Şekil 6: MAFLD hastalığında hipotiroidizmin etkisi (3)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Etik Kurulu'nun 04/09/2024 tarih ve TABED 2-24-250 no'lu onayıyla gerçekleştirilmiş olup çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu İlkeleri'ne uygun hareket edilmiştir.

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE ÖRNEKLEM BELİRLENMESİ

Araştırma, MAFLD hastalarında TSH'nin diüurnal ritim değişimini incelemek amacıyla tasarlanmış, tek merkezli, prospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Katılımcılar, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve gönüllü onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmışlardır. Toplam 87 katılımcıdan 55'i hasta, 32'si kontrol grubunda yer almıştır.

Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri bireyler
- İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniklerinde yatmakta olan hastalar
- Hasta Grubu: Ultrasonografide hepatosteatoz saptanan MAFLD olan bireyler
- Kontrol Grubu: Ultrasonografide hepatosteatoz saptanmayan bireyler
- Herhangi bir tiroid hastalığı öyküsünün bulunmaması

Dışlama Kriterleri (Hasta ve Kontrol Grubu için)

- 18 yaş altı bireyler
- Bilinen tiroid hastalığı veya santral hipotiroidi öyküsü olanlar
- Tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanan bireyler (L-Tiroksin, antitiroid ilaçlar, somatostatin, oral kontraseptif, bromokriptin, lityum, perklorat, sülfonamid, glukokortikoid vb.)
- Gebeler
- Son 3 gün içinde iyotlu kontrast madde kullananlar
- Son 7 gün içinde iyot içeren medikal ajan kullananlar

- o Daha önce tiroid cerrahisi geçirmiş veya radyoaktif iyot tedavisi almış bireyler

3.2. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

Çalışma kriterlerini sağlayan hastaların yaşı, cinsiyeti, tıbbi özgeçmişi, vücut kitle indeksi, boy, kilo ve bel çevresi, arteriyel tansiyon ölçümleri kaydedildi. Hemogram, glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, direkt ve indirekt bilirubin, ALP, GGT, HbA1c, albümin, CRP, HDL, LDL, parathormon (PTH), trigliserid, 08:00 ile 24:00 saatlerinde ölçülecek tiroid fonksiyon testleri (TSH, ST3, ST4) değerlendirilecek parametreler olarak belirlendi. Gece-gündüz TSH farkı ve hastaların fibrozis skorları hesaplandı. Tüm biyokimyasal analizler Ankara Bilkent Şehir Hastanesi laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Bu sonuçlara göre MAFLD hastalarında TSH'nin diurnal ritminin değişimi, MAFLD ve kontrol grubunda Δ TSH ile klinik, metabolik parametrelerin ve fibrozis skorlarının ilişkisi araştırıldı.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SS) ve medyan interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. İki'den fazla grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde One Way ANOVA analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. TSH değişiminin metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığını belirlemedeki tanısal değeri için Receiver operating characteristic (ROC) analizi kullanılmıştır. Fibrozis skorlarının yordayıcılarının tespit edilmesi için Lineer Regresyon analizi uygulanmıştır. Model oluşturulurken Enter metodu

kullanılmış olup korelasyon testinde anlamlı ilişki görülenler modele dahil edilmiştir.
Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir



4. BULGULAR

Çalışmaya 55 hasta ve 32 kontrol olmak üzere toplam 87 katılımcı dahil edilmiştir. Hasta grubunda olanların %52,7'si kadın ve %47,3'ü erkek iken kontrol grubunda olanların %53,1'i kadın ve %46,9'u erkek olup aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,971). Hasta grubunda olanların yaş ortalaması 58,02±14,33 yıl iken kontrol grubunda olanların yaş ortalaması 55,16±20,24 yıl ve aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,444) (Tablo 6).

Tablo 6: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Hasta (n=55)		Kontrol (n=32)		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	29	52,7	17	53,1	0,971*
	Erkek	26	47,3	15	46,9	
Yaş, Ort±SS(yıl)		58,02±14,33		55,16±20,24		0,444**

*Kikare analizi, **Student t testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda olanların kilosu (p=0,008), VKI değeri (p<0,001) ve bel çevresi (p<0,001) kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=55)	Kontrol (n=32)	p*
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Kilo, Ort±SS(kg)	83,95±19,37	71,41±23,24	0,008
Boy (cm)	164,00 (155,00-175,00)	165,00 (154,50-171,00)	0,774**
VKI, Ort±SS(kg/m ²)	30,10±6,01	24,93±4,53	<0,001
Bel çevresi, Ort±SS (cm)	108,42±15,93	90,09±15,59	<0,001

*Student t testi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır. VKI: Vücut kitle indeksi

Hasta grubunda olanların %63,6'sı diyabetik, %14,5'i prediyabetik ve %21,8'i diyabetik değil iken kontrol grubunda olanların %21,9'u diyabetik ve %78,1'i ise diyabetik değildir. Gruplar arasında diyabet açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,001). Hasta grubunda diyabet varlığı (%63,6) kontrol grubundakilerin oranından

(%21,9) anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$). Hasta grubunda antidiyabetik kullanma oranı (%54,5) kontrol grubundakilerin oranından (%21,9) anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,003$) (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların ek hastalık ve ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

		Hasta (n=55)		Kontrol (n=32)		p*
		n	%	n	%	
Diyabet	Diyabetik	35	63,6	7	21,9	<0,001
	Prediyabetik	8	14,5	0	,0	
	Yok	12	21,8	25	78,1	
HT	Var	34	61,8	16	50,0	0,282
	Yok	21	38,2	16	50,0	
Anti hipertansif	Var	35	63,6	16	50,0	0,213
	Yok	20	36,4	16	50,0	
DM	Var	35	63,6	7	21,9	<0,001
	Yok	20	36,4	25	78,1	
Antidiyabetik	Var	30	54,5	7	21,9	0,003
	Yok	25	45,5	25	78,1	
KAH	Var	22	40,0	8	25,0	0,156
	Yok	33	60,0	24	75,0	
HL	Var	24	43,6	10	31,3	0,254
	Yok	31	56,4	22	68,8	
Anti hiperlipidemik	Var	20	36,4	7	21,9	0,159
	Yok	35	63,6	25	78,1	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, HL: Hiperlipidemi,

Gruplar arasında sistolik ve diastolik basınç açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Grupların sistolik ve diastolik kan basınçlarının karşılaştırılması

	Hasta (n=55)	Kontrol (n=32)	p*
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Sistolik(mm/Hg)	130,00 (110,00-140,00)	120,00 (110,00-145,00)	0,369
Diastolik(mm/Hg)	80,00 (70,00-90,00)	70,00 (60,00-80,00)	0,078

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda bulunanların düzeltilmiş kalsiyum ($p=0,011$), Trigliserit ($p=0,002$) ve HbA1c ($p=0,001$) değeri kontrol grubunun değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10: Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=55)	Kontrol (n=32)	p*
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
WBC (x10 ⁹ /L)	7,68 (6,27-9,95)	7,49 (5,96-9,80)	0,809
Hgb, Ort±SS (g/dL)	12,12±2,33	11,89±2,41	0,661**
Hct, Ort±SS(%)	38,85±6,65	37,63±7,11	0,423**
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	4,72 (3,60-6,72)	4,37 (3,61-6,77)	0,954
Lenfosit, Ort±SS (x10 ⁹ /L)	1,81 (1,18-2,28)	1,57 (1,27-2,05)	0,520**
PLT (x10 ⁹ /L)	259,00 (216,00-308,00)	259,00 (219,00-313,00)	0,625
Glukoz (mg/dL)	101,00 (85,00-186,00)	102,00 (82,00-127,00)	0,143
Total protein, Ort±SS (g/L)	64,75±7,87	62,72±8,23	0,258**
Albümin, Ort±SS (g/L)	38,42±5,3	37,59±6,2	0,513**
Üre (mg/dL)	37,00 (28,00-61,00)	32,00 (23,00-57,50)	0,398
Kreatinin (mg/dL)	0,90 (0,70-1,41)	0,71 (0,63-1,18)	0,070
GFR (ml/dk/1.73 m2)	85,00 (53,00-99,00)	97,00 (54,00-115,00)	0,105
Ürik asit (mg/dL)	5,20 (4,40-6,90)	4,50 (3,90-6,55)	0,144
LDH (U/L)	225,00 (196,00-288,00)	222,50 (195,50-242,00)	0,303
AST (U/L)	20,00 (15,00-37,00)	21,00 (16,00-33,00)	0,895
ALT (U/L)	28,00 (20,00-43,00)	20,00 (14,50-63,00)	0,194
ALP(U/L)	86,00 (72,00-142,00)	89,50 (75,50-128,50)	0,758
GGT(U/L)	35,00 (26,00-76,00)	25,00 (17,00-145,50)	0,289
Total bilirubin (mg/dL)	0,47 (0,35-0,78)	0,46 (0,34-1,13)	0,816
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,20 (0,10-0,20)	0,20 (0,10-0,40)	0,099
Sodyum (mEq/L)	140,00 (137,00-141,00)	139,00 (137,50-141,50)	0,839
Potasyum, Ort±SS (mEq/L)	4,16±0,48	4,26±0,59	0,402**
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9,40 (9,00-9,80)	9,10 (8,70-9,40)	0,011
Magnezyum (mg/dL)	1,80 (1,70-1,90)	1,90 (1,70-2,00)	0,292
Fosfor, Ort±SS (mg/dL)	3,81±0,89	3,70±0,87	0,604**
Total kolesterol (mg/dL)	166,00 (136,00-191,00)	158,00 (128,00-176,50)	0,318
HDL (mg/dL)	32,00 (27,00-43,00)	42,00 (30,00-48,50)	0,065
LDL, Ort±SS (mg/dL)	91,87±32,21	89,97±38,74	0,237**
Trigliserit (mg/dL)	160,00 (118,00-226,00)	100,00 (69,50-178,50)	0,002
HbA1c (%)	6,90 (5,70-9,80)	5,40 (5,05-6,00)	<0,001
Parathormon (ng/L)	37,00 (24,00-62,00)	44,50 (36,10-62,50)	0,178
CRP (mg/L)	7,40 (2,30-23,60)	10,40 (1,95-21,40)	0,965
Prokalsitonin (µg/L)	0,05 (0,03-0,21)	0,07 (0,03-0,18)	0,746
Ferritin (µg/L)	73,00 (25,00-151,00)	56,00 (19,95-315,00)	0,840
Transferrin saturasyonu (%)	19,89 (11,00-27,00)	19,95 (11,00-26,50)	0,909
Vitamin B12 (ng/L)	389,00 (292,00-591,00)	401,00 (324,00-518,50)	0,591
Folat (ng/mL)	9,00 (8,00-13,00)	11,00 (7,50-16,00)	0,282
Vitamin D (nmol/L)	34,00 (23,00-61,00)	34,50 (26,50-62,00)	0,676
INR (INR)	1,07 (1,00-1,20)	1,10 (1,00-1,10)	0,780
Fibrinojen, Ort±SS (g/L)	3,60±1,49	3,32±1,15	0,353**
D-dimer (mg/L)	0,72 (0,21-2,38)	0,72 (0,49-1,54)	0,819
Sedimentasyon(mm/saat)	18,00 (6,00-43,00)	21,50 (9,50-42,00)	0,634

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır.

WBC: White Blood Cell, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Platelet, LDH: Laktat Dehidrogenaz, ALP: Alkalen fosfataz ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz GGT: Gama Glutamil Transferaz, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein CRP: C-reaktif protein, INR: International Normalized Ratio, HbA1c: Hemoglobin A1c

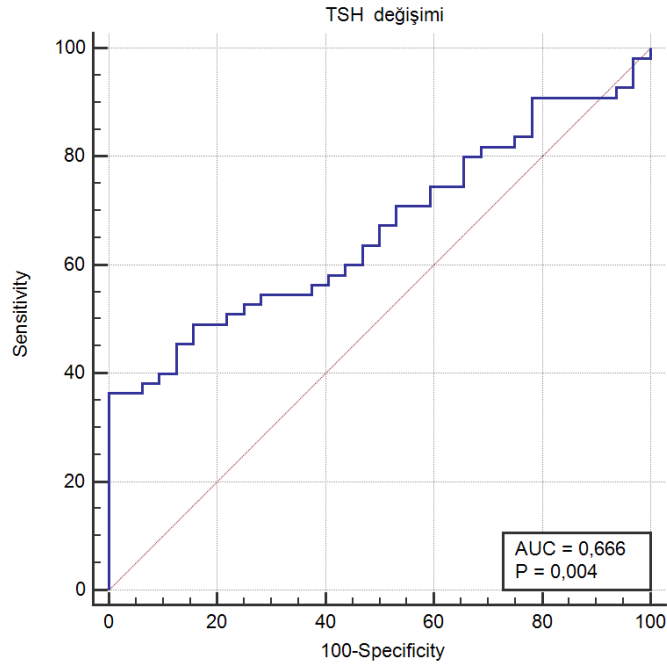
Hasta grubunda olanların TSH sabah (p=0,012) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek; TSH değişimi (p=0,029) ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11: Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=55)	Kontrol (n=32)	p*
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
TSH sabah (mU/L)	1,50 (1,03-3,16)	1,18 (0,79-1,55)	0,012
TSH gece (mU/L)	1,35 (1,00-2,74)	1,44 (0,82-2,18)	0,647
ST4 sabah (ng/dl)	1,11 (1,01-1,24)	1,12 (1,00-1,26)	0,546
ST4 gece, Ort±SS (ng/dl)	1,11±0,22	1,19±0,22	0,134**
ST3 sabah, Ort±SS (ng/dl)	2,74±0,78	2,82±0,66	0,628**
ST3 gece, Ort±SS (ng/dl)	2,66±0,75	2,80±0,56	0,364**
TSH değişimi, Ort±SS (mU/L)	-0,13±1,23	0,41±0,82	0,029**
ST4 değişimi (ng/dl)	0,02 (-0,09-0,11)	0,07 (-0,03-0,15)	0,398
ST3 değişimi (ng/dl)	0,00 (-0,32-0,26)	-0,05 (-0,27-0,29)	0,822

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır.
TSH: Tiroid Stimulan Hormon, ST3: Serbest T3, Serbest T4

Elde edilen veriler ışığında hasta grubunda TSH'nın gün içindeki değişiminden hareketle, TSH değişiminin metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığını saptamada kullanılıp kullanılmayacağını saptamak için bu parametrenin gün içindeki değişimi dikkate alınarak ROC analizi yapıldı ve Youden indeksine göre belirlenen kritik kesim noktası saptandı. Buna göre TSH'nın 24:00-08:00 değerleri arasındaki farkının kesme noktası $\leq -0,24$ olarak bulunmuş olup anlamlı tanısal değerinin anlamlı olduğu görülmüş ve bu değerdeki sensitivite %49.09; spesifite %84.37; AUC=0,666 ve p değeri ise 0,004 olarak tespit edilmiştir (p=0,004) (Şekil 7).



Şekil 7: TSH'nın 08:00 ve 24:00 değerleri arasındaki farkının ROC eğrisi

Hepatosteatoz derecesine göre tiroit fonksiyon testleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Hepatosteatoz derecesine göre tiroit fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Yok	p*
TSH sabah(mU/L)	1,32 (.83-2,44)	1,61 (1,05-3,30)	2,38 (1,07-3,69)	1,18 (.79-1,55)	0,065
TSH gece(mU/L)	1,37 (.85-2,16)	1,32 (1,02-3,00)	1,69 (.61-2,78)	1,44 (.82-2,18)	0,935
ST4 sabah(ng/dl)	1,09 (.98-1,20)	1,15 (1,05-1,26)	,99 (.92-1,05)	1,12 (1,00-1,26)	0,315
ST4 gece(ng/dl)	1,12±,26	1,12±,18	1,03±,04	1,19±,22	0,473**
ST3 sabah(ng/dl)	2,54±,85	3,00±,63	2,72±,67	2,82±,66	0,141**
ST3 gece(ng/dl)	2,63±,84	2,70±,66	2,62±,50	2,80±,56	0,811**
TSH değişimi(mU/L)	-,05±1,03	-,19±1,51	-,69±,33	,41±,82	0,141**
ST4 değişimi(ng/dl)	,08 (-,07,-,18)	-,04 (-,11,-,04)	,05 (.01,-,08)	,07 (-,03,-,15)	0,192
ST3 değişimi(ng/dl)	,04 (-,28,-,40)	-,11 (-,59,-,03)	-,10 (-,22,-,02)	-,05 (-,27,-,29)	0,325

* Kruskal Wallis analizi, ** One Way ANOVA analizi uygulanmıştır.

TSH: Tiroid Stimulan Hormon, ST3: Serbest T3, Serbest T4

Grade 1 olanların %63,3'ünde, Grade 2 olanların %60,9'unda, Grade 3 olanların %100'ünde ve hepatosteatozu olmayanların ise %21,9'unda DM görülmüş olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,001$). Grade 1 olanların %50'si, Grade 2 olanların %56,5'i, Grade 3 olanların %100'ü ve hepatosteatozu olmayanların ise %21,9'u anti diyabetik kullanıyor olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmiştir

(p=0,008). Grade 1 olanların %23,3'ü, Grade 2 olanların %47,8'i, Grade 3 olanların %100'ü ve hepatosteatozu olmayanların ise %21,9'u anti hiperlipidemik kullanıyor olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0,026) (Tablo 13).

Tablo 13: Hepatosteatoz derecesine göre ek hastalık ve ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Yok	p
HT	18 (60,0)	15 (65,2)	1 (50,0)	16 (50,0)	0,679
Anti hipertansif	18 (60,0)	16 (69,6)	1 (50,0)	16 (50,0)	0,516
DM	19 (63,3)	14 (60,9)	2 (100,0)	7 (21,9)	0,001
Anti diyabetik	15 (50,0)	13 (56,5)	2 (100,0)	7 (21,9)	0,008
KAH	11 (36,7)	11 (47,8)	0 (,0)	8 (25,0)	0,270
HL	10 (33,3)	12 (52,2)	2 (100,0)	10 (31,3)	0,111
Anti hiperlipidemik	7 (23,3)	11 (47,8)	2 (100,0)	7 (21,9)	0,026

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, HL: Hiperlipidemi,

Hasta grubunda NAFLD skoru ile TSH sabah arasında pozitif yönde; NAFLD skoru ile ST3 gece ve ST3 değişimi arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür. BARD skoru ile ST4 sabah, ST4 gece, ST3 sabah ve ST3 gece arasında negatif yönde anlamlı ilişki görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 14: Hasta grubunda skorlar ile tiroit fonksiyon testlerinin korelasyonu

		NAFLD skoru	BARD skoru	APRI skoru	FİB 4 skoru
TSH sabah (mU/L)	r	,344	,007	-,078	-,014
	p	,010	,959	,570	,921
TSH gece(mU/L)	r	,206	,089	-,081	,050
	p	,132	,518	,557	,717
ST4 sabah(ng/dl)	r	-,153	-,362	,136	-,240
	p	,264	,007	,321	,078
ST4 gece(ng/dl)	r	-,091	-,336	,055	-,229
	p	,507	,012	,692	,092
ST3 sabah(ng/dl)	r	-,095	-,351	,175	-,139
	p	,491	,009	,201	,311
ST3 gece(ng/dl)	r	-,424	-,274	,084	-,184
	p	,001	,043	,543	,178
TSH değişimi(mU/L)	r	-,162	,064	-,052	,049
	p	,237	,641	,706	,721
ST4 değişimi(ng/dl)	r	-,022	-,023	-,036	-,019
	p	,876	,867	,792	,888
ST3 değişimi(ng/dl)	r	-,381	,019	-,047	-,108
	p	,004	,892	,732	,432

TSH: Tiroid Stimulan Hormon, ST3: Serbest T3, Serbest T4

Hasta grubunda TSH değişimi ile gece TSH, gece ST3 ve ST3 değişimi arasında pozitif yönde; TSH değişimi ile sabah TSH arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15: Hasta grubunda TSH değişimi ile diğer tiroit fonksiyon testlerinin korelasyonu

		TSH değişimi
TSH sabah(mU/L)	r	-,528
	p	,000
TSH gece(mU/L)	r	,363
	p	,006
ST4 sabah(ng/dl)	r	-,034
	p	,806
ST4 gece(ng/dl)	r	,053
	p	,702
ST3 sabah(ng/dl)	r	,056
	p	,687
ST3 gece(ng/dl)	r	,411
	p	,002
ST4 değişimi(ng/dl)	r	,089
	p	,516
ST3 değişimi(ng/dl)	r	,481
	p	,000

TSH: Tiroid Stimulan Hormon, ST3: Serbest T3, Serbest T4

Hasta grubunda diyabet durumları arasında TSH değişimi açısından anlamlı farklılık görülmüş olup bu farklılık diyabet olanlar ile prediyabet olanlar arasındaki farktan kaynaklanmış ve diyabet olanların değişimi daha azdır (p=0,046) (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta grubunda diyabet durumuna göre tiroit fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

	Diyabetik (n=35)	Prediyabetik (n=8)	Yok (n=12)	p*
TSH sabah (mU/L)	1,40 (.97-3,30)	2,13 (1,41-3,04)	1,35 (1,04-2,51)	0,702
TSH gece(mU/L)	1,69 (1,00-2,94)	1,02 (.80-1,39)	1,57 (1,18-2,84)	0,176
ST4 sabah(ng/dl)	1,09 (1,01-1,20)	1,17 (1,05-1,23)	1,11 (1,02-1,31)	0,431
ST4 gece(ng/dl)	2,67±,67	2,67±,80	3,00±1,06	0,404**
ST3 sabah(ng/dl)	2,57±,68	2,43±,82	3,05±,83	0,433**
ST3 gece(ng/dl)	,00±1,17	-1,12±1,13	,12±1,26	0,106**
TSH değişimi(mU/L)	1,09±,25 ^a	1,19±,18 ^b	1,14±,14 ^{a,b}	0,046**
ST4 değişimi(ng/dl)	,02 (-,11-,10)	-,04 (-,04-,16)	,04 (-,15-,16)	0,854
ST3 değişimi(ng/dl)	,02 (-,32-,18)	-,11 (-,29-,26)	,00 (-,30-,72)	0,860

*Kruskal Wallis U testi, **One Way ANOVA analizi uygulanmıştır. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup
TSH: Tiroid Stimulan Hormon, ST3: Serbest T3, Serbest T4

Hasta grubunda TSH değişimi ile lenfosit ve PTH arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon grlmştir (Tablo 17).

Tablo 17: Hasta grubunda TSH değişimi ile laboratuvar değerlerinin korelasyonu

	TSH değişimi	
	r	p
WBC (x10 ⁹ /L)	-0,159	0,247
Hgb (g/dL)	0,057	0,68
Hct(%)	0,071	0,606
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	-0,196	0,151
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	0,307	0,023
PLT * (x10 ⁹ /L)	0,08	0,563
Glukoz(mg/dL)	-0,025	0,855
Total protein(g/L)	0,002	0,987
Albümin (g/L)	0,073	0,596
Üre (mg/dL)	-0,029	0,836
Kreatinin (mg/dL)	0,157	0,253
GFR(ml/dk/1.73 m2)	-0,118	0,39
Ürik asit (mg/dL)	0,025	0,859
LDH(U/L)	0,011	0,935
AST (U/L)	0,009	0,945
ALT(U/L)	-0,076	0,584
ALP(U/L)	-0,116	0,401
GGT(U/L)	-0,156	0,256
Total bilirübin(mg/dL)	-0,018	0,896
Direkt bilirübin(mg/dL)	-0,037	0,791
Sodyum(mEq/L)	0,094	0,493
Potasyum(mEq/L)	-0,001	0,997
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	-0,189	0,166
Magnezyum(mg/dL)	0,027	0,845
Fosfor(mg/dL)	0,214	0,117
Total kolesterol(mg/dL)	0,085	0,539
HDL(mg/dL)	-0,02	0,885
LDL(mg/dL)	0,089	0,518
Trigliserit (mg/dL)	0,022	0,871
HbA1c(%)	-0,034	0,807
Parathormon (ng/L)	0,330	0,014
CRP (mg/L)	-0,164	0,231
Prokalsitonin (µg/L)	0,035	0,799
Ferritin (µg/L)	0,063	0,646
Transferrin saturasyonu (%)	-0,036	0,795
Vitamin B12 (ng/L)	0,022	0,872
Folat (ng/mL)	0,067	0,629
Vitamin D(nmol/L)	-0,104	0,451
INR(INR)	0,044	0,749
Fibrinojen(g/L)	-0,185	0,175
D-dimer(mg/L)	-0,019	0,89
Sedimantasyon(mm/saat)	-0,131	0,339

WBC: White Blood Cell, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Platelet, LDH: Laktat Dehidrogenaz, ALP: Alkalen fosfataz ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz GGT: Gama Glutamil Transferaz, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein CRP: C-reaktif protein, INR: International Normalized Ratio, HbA1c: Hemoglobin A1c

5. TARTIŞMA

MAFLD, en sık görülen (%30) kronik karaciğer hastalığıdır ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunudur(13,19). Karaciğer, ST4'ün ST3'e dönüşümünün gerçekleştiği ana organdır. Ayrıca, tiroid hormonlarını taşıyan proteinler olan TBG ve albuminin sentezi de karaciğerde yapılır(2). Bu nedenle karaciğer tiroid hormonlarının metabolizması için büyük önem taşır. Biz bu çalışmamızda MAFLD hastalarında TSH'nin diurnal ritim değişimini değerlendirmeyi amaçladık. MAFLD hastalarında fibrozis skorları ile Δ TSH ve tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi, bu parametrelerdeki değişikliklerin klinik durum ve metabolik göstergelerle bağlantısını araştırdık. Çalışmanın sonuçları, MAFLD hastalığının tiroid hormonları üzerinde etkili olabileceğini ve bu iki sistem arasındaki ilişkinin hastalığın patofizyolojisine dair önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir. Bu ilişki MAFLD'ın yönetimi sırasında tiroid fonksiyonlarının dikkate alınmasını gerektiren klinik yaklaşımların geliştirilmesine temel oluşturabilir.

Bu çalışmaya MAFLD olan 55 hasta ve 32 kontrol grubu birey toplam 87 katılımcı dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı benzerdi($p=0,971$). Cinsiyetin MAFLD gelişimi ve prognozu üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda, erkeklerde ve menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda MAFLD'nin daha olumsuz bir seyir izlediği tespit edilmiştir. Adipozite, metabolik risk faktörleri ve vücut yağ dağılımındaki farklılıkların (özellikle menopoz sonrasında abdominal obeziteye eğilim) cinsiyetler arasındaki bu durum üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (126). Yuan ve arkadaşlarının Çin'de 73.566 kişilik bir katılımcı grubuyla gerçekleştirdiği çalışmada, MAFLD prevalansı %32,4 olarak tespit edilmiştir. Bu oran, erkeklerde %36,8 ve kadınlarda %28 olarak saptanmış ve erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş(127). Amerika'da NAFLD nedeniyle hastaneye yatırılan 210.660 hasta incelendiğinde, kadın hastaların oranının (%60,16), erkeklere (%39,84) kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, her iki grubun ortalama yaşlarının benzer olduğu görülmüştür(128). Yine Çin'de 2.083.984 kişi üzerinde yapılan ve 2009'dan 2017'ye kadar devam eden çalışmada MAFLD prevalansı çalışma boyunca %22,75'ten %35,58'e yükselmiştir. MAFLD'lı

katılımcıların erkek olma olasılığı kadınlara kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır (%72,09'a karşı % 50,64)(129). Chan ve arkadaşlarının yaptığı 10.739.607 kişinin dahil edildiği meta-analizde MAFLD'nin prevalansının %38,77 olduğu, MAFLD hastalarının ortalama yaşının 51,99 olduğu, MAFLD olma olasılıklarının erkeklerde kadınlara kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır. Erkeklerde %36,8, kadınlarda ise %28,65 olarak bildirilmiştir (130). Cinsiyet faktörü belirtilen çalışmalardan da anlaşılacağı gibi MAFLD durumunu etkileyebileceğinden kontrol grubumuzun cinsiyet dağılımı hasta grubuyla benzer olacak şekilde seçilmiştir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, yaş arttıkça MAFLD sıklığının arttığı gösterilmektedir. Sourianarayanan ve arkadaşlarının 928 kişi üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, NAFLD hastalarının kontrol grubuna kıyasla yaş ortalamalarının daha yüksek olduğu belirlenmiş ve yaş ile NAFLD arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir(131). Younossi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, NAFLD'nin görülme sıklığının yaş ilerledikçe belirgin bir şekilde arttığı ortaya konulmuştur(19). Pardhe ve arkadaşlarının NAFLD üzerine yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada ise yaş ile NAFLD arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunmamıştır(132). Bizim çalışmamızda MAFLD grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 58,02±14,33 yıl, kontrol grubundaki katılımcıların ise 55,16±20,24 yıl olup, bu iki grup benzerdir (p=0,444). Böylece MAFLD açısından karıştırıcı olabilecek bir faktör olan yaş da kontrol grubunda benzer tutularak uyumlu bir kontrol oluşturulmuştur.

Obezite, özellikle abdominal(visseral) yağlanma metabolik disfonksiyonun önemli bir göstergesidir ayrıca MAFLD patogenezinde ve ilerleyişinde kilit bir rol oynamaktadır. Literatürdeki araştırmalar, obezite derecesi arttıkça MAFLD gelişme riskinin de arttığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda literatürü destekler nitelikte MAFLD grubunda, kilo (83,95±19,37 kg), VKİ (30,10±6,01 kg/m²) ve bel çevresi (108,42±15,93 cm) kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir (p<0,05). Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu 325.129 kişiden oluşan 123. 209'unun MAFLD olduğu çalışmada, hasta grubunun kontrol grubuna kıyasla VKİ'sinin daha yüksek saptanmıştır(133). Bizim çalışmamızla benzer nitelikte; Liu ve ark. yapmış olduğu 131.499 MAFLD ve 221.449 MAFLD olmayan kişiden oluşan çalışmada, MAFLD olanların aşırı kilolu/obez olma olasılıkları daha yüksek olarak saptanmıştır. MAFLD

olanların olmayanlara göre aşırı kilolu/obez olma yüzdeleri sırasıyla %44,1/43,1 ve % 54,9/3,5 olarak bulunmuştur(134). Tahsin ve ark., Hindistan'da NAFLD hastaları üzerinde yapmış olduğu çalışmasında 100 hasta ve 100 kontrol grubu dahil edilmiştir, hasta ve kontrol grubu arasında kilo, VKİ, bel ve kalça çevresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Vakaların VKİ'leri NAFLD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla sırasıyla $30 \pm 2,5 \text{ kg/m}^2$ ve $24,8 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$)(135). Rehman ve ark. yaptığı; 340'ı NAFLD olan 537 hasta dahil edilen, NAFLD ve hastalığın sonografik analizi ve obezite ile korelasyonun değerlendirildiği çalışmada gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. NAFLD'nin VKİ ve bel çevresi ile güçlü bir ilişkisi olduğu bulunmuştur. NAFLD hastalarında ortalama VKİ 30 ± 4 iken, NAFLD olmayan grupta $25,6 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır. VKİ 'deki her bir birimlik artış için NAFLD olasılığı 3,21 kat artmıştır (136). Çalışmamızda, literatürdeki bulgularla uyumlu olarak, MAFLD grubunda VKİ, kilo ve bel çevresi yüksek bulunmuştur.

Tip 2 DM hastalarında MAFLD geliştirme olasılığı %49 ile %74 arasındadır. Bunun yanı sıra Tip 2 DM'li hastalarda da ileri evre steatohepatit ve fibrosiz geliştirme olasılığı daha yüksektir(137). Öte yandan MAFLD tanısı konan ve Tip 2 DM'si bulunmayan bireylerin ilerleyen dönemlerde Tip 2 DM geliştirme riskinin yüksek olduğu görülmüştür(138). Japonya'da Miyake ve arkadaşlarının yaptığı 9459 kişiden oluşan araştırmada, MAFLD dahil bazı metabolik hastalıklarla birlikte karaciğer yağlanması diyabet gelişimine etkileri incelenmiştir. MAFLD gibi metabolik bozukluklarla birlikte yağlı karaciğerin, basit yağlı karaciğer ile karşılaştırıldığında diyabet başlangıcı için risk oluşturduğu gösterilmiştir(139). Kim ve ark. yaptığı kronik viral hepatiti olan diyabetik MAFLD hastaları üzerinde yaptığı çalışmada MAFLD olmayan grupla karşılaştırıldığında, diyabetik MAFLD hastalarında HCC ve mortalite riski önemli ölçüde yüksek saptanmıştır. Çalışmaya kronik hepatit B ve kronik hepatit C'si olan toplam 70.448 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan 24.930'si (%38,4) MAFLD kriterlerini karşılamıştır. MAFLD hastaları arasında, diyabetik MAFLD'li bireylerin HCC ve mortalite riski, diyabetik olmayan MAFLD'li hastalara göre daha yüksektir. MAFLD'li olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, diyabetik MAFLD hastalarında HCC ve mortalite riski sırasıyla 1,7 ve 1,6 kat daha yüksektir, diyabetik

olmayan MAFLD hastalarında HCC riski yalnızca 1,2 kat daha fazladır ve mortalite açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir(140). Younossi ve ark.'ın, 49.419 diyabet hastasını içeren meta analizinde MAFLD oranının %55 olduğu görülmüştür. Bu çalışma MAFLD ile DM arasındaki güçlü ilişkiyi vurgularken, DM hastalarının daha şiddetli karaciğer hastalıkları gelişime riskinin de daha yüksek olduğunu göstermiştir. Örneğin, DM hastalarının %37.3'ü NASH (Non-alkolik steatohepatit) ile ilişkilendirilmiş ve % 17 'sinde ileri derecede karaciğer fibrozisi saptanmıştır(141). Yaptığımız çalışmada MAFLD grubunda diyabet oranı %63,6 iken, kontrol grubunda %21,9 ve antidiyabetik kullanımı da hasta grubunda anlamlı şekilde fazladır (%54,5 vs %21,9; p=0,003). Ayrıca MAFLD grubunda bulunanların HbA1c (p=0,001) değeri kontrol grubunun değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Hepatosteatoz derecesi arttıkça diyabet hastalığı ve anti-diyabetik ilaç kullanım sıklığı artmıştır (sırasıyla p=0,001 ve p=0,008).

Lipid metabolizmasındaki bozukluklar, MAFLD gelişiminde temel bir rol oynar. MAFLD'de artmış hepatik lipid alımı ve de novo lipogenez; hipertrigliseridemi, düşük HDL ve aterojenik dislipidemiye yol açar(16). Çalışmamızda, MAFLD grubunda trigliserit düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunması (p=0,002) bu hastalığın patogenezinde lipid metabolizması bozukluklarının önemli bir rol oynadığını gösterir niteliktedir. MAFLD'lı bireylerin önemli bir bölümü dislipidemiye sahiptir. Younossi ve arkadaşlarının MAFLD'ın küresel yaygınlığı üzerine yaptığı bir çalışmada, MAFLD'lı hastaların %69'unda ve MASH'li hastaların %72'sinde dislipidemi gözlenmiştir. Aynı çalışmada, MAFLD'li hastaların %41'inde ve MASH'li hastaların %83'ünde hipertrigliseridemi rapor edilmiştir. Hiperkolesterolemi veya hipertrigliseridemi olan bireylerde MAFLD ve MASH prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür(72). Dallas Kalp Çalışması'nda, sadece hipertrigliseridemi olan hastalarda MAFLD prevalansı %50 iken, karma hiperlipidemi olan bireylerde bu oran %60 olarak tespit edilmiştir(142). Benzer şekilde, Hollanda Obezite Epidemiyolojisi çalışması, hipertrigliseridemi olan bireylerde MAFLD prevalansını %57, eş zamanlı obezite ve hipertrigliseridemi olanlarda ise %81 olarak rapor etmiştir (143). Arjantin'de yapılan

bir kohort çalışması, hipertrigliseridemi olan bireylerde ultrason ile teşhis edilen MAFLD prevalansını %59 olarak bildirmiştir(144).

MAFLD ve kalsiyum arasındaki ilişki, son yıllarda literatürde sıkça araştırılan bir konu olmuştur. Bu çalışmalar, kalsiyum metabolizmasının ve homeostazının MAFLD'ın gelişimindeki rolünü ortaya koymayı amaçlamaktadır. Yetersiz kalsiyum alımının özellikle menopoz sonrası kadınlarda MAFLD gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Kalsiyum seviyelerinin düşmesinin, karaciğer fonksiyonlarını etkileyerek hastalığın ilerlemesine yol açabileceği gösterilmiştir(145). MAFLD gelişiminde kalsiyum, hücresel işlevlerin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Endoplazmik retikulum ve mitokondri arasında bozulmuş kalsiyum akışı, hücresel stresin artmasına, oksidatif hasara ve enerji metabolizmasında aksamalara yol açar. ER'de azalan kalsiyum seviyeleri, stresin tetiklenmesine ve protein katlanma süreçlerinin bozulmasına neden olur. Mitokondride aşırı kalsiyum birikimi ise reaktif oksijen türlerini artırarak hücre hasarını derinleştirir. Lizozomların kalsiyum sinyalindeki bozukluklar da otofaji süreçlerini aksatarak hücre içi lipid birikimini artırabilir. Bu mekanizmalar MAFLD'ın ilerlemesini hızlandırır. Tedavi yaklaşımlarında kalsiyum homeostazının düzenlenmesi hedef alınarak ER stresi ve mitokondriyal disfonksiyonun hafifletilmesi önemli bir strateji olarak görülmektedir(146). Bununla birlikte diyetle alınan kalsiyumun artırılması veya kalsiyum takviyelerinin kullanılması gibi stratejiler MAFLD'ın yönetimi ve tedavisinde bir potansiyel sunmaktadır. Karpino ve ark., yaptıkları çalışmada, kalsiyumun inflamasyonu azaltarak ve karaciğerdeki hücresel stresi kontrol ederek olumlu etkiler sağladığını göstermiştir(147). Bizim araştırmamızda MAFLD grubunda bulunanların düzeltilmiş kalsiyum ($p=0,011$) değeri kontrol grubunun değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Mantovani ve ark. yaptığı araştırmada NAFLD ve kontrol grubu kıyaslandığında, kalsiyum seviyeleri arasında farklılık görülmemiştir(148). Bu konuda daha geniş kapsamlı klinik araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Kronik hastalıklar bireylerin metabolik, hormonal ve biyolojik ritimlerini önemli ölçüde etkiler. TSH sirkadiyen ritmi çerçevesinde gün boyunca dalgalanmalar gösterir. Bu ritmi, ilaç kullanımı, yetersiz beslenme, mevsimsel değişiklikler, gebelik

ve kortizol gibi diğerk hormonlar etkileyebilir(6). Atalay ve ark., sirozlu 41 hastada yaptığı çalışmada, gece ve sabah ölçülen TSH farkının (Δ TSH) kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve TSH'nin diurnal ritminin bozulduğu belirtilmiştir(10). Soyly ve ark, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan 30 hastada TSH diurnal ritmini değerlendirmiştir. KBH hastalarında diurnal ritmin değiştii saptanmıştır(120). Çalışmamızda MAFLD grubunda sabah TSH düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek ($p=0,012$), TSH değişimi ise anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p=0,029$). Literatürde nontiroidal hastalıklarda, TSH'nin normal şartlarda gece saatlerinde gözlenen fizyolojik artışının azaldığını veya tamamen kaybolduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Romijn ve çalışma arkadaşlarının araştırmasında, 26 nontiroidal hastalığı olan bireyin bulguları 11 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, nontiroidal hastalığı olan bireylerde TSH' nin gece saatlerinde beklenen yükselişinin gerçekleşmediği gözlemlenmiştir(149). Aynı araştırma grubunun bir diğerk çalışmasında, tiroid dışı hastalığı bulunan 21 hasta ile 16 sağlıklı bireyde serum TSH'nin pulsatil ve nokturnal salınımları incelenmiştir. Çalışmada, önceki bulgularla uyumlu şekilde, bu hastalarda serum TSH'nin gece saatlerinde beklenen artışının gerçekleşmediği ifade edilmiştir. Tiroid dışı hastalığı olan bireylerde, gece saatlerinde serum TSH amplitüd ve frekansında belirgin bir azalma tespit edilmiştir. Her iki çalışmanın ortak bulgusu, sirkadiyen serum TSH ritminin bu hastalarda hipotalamik disfonksiyondan etkilenmiş olabileceğini ortaya koymaktadır. Literatürü incelediğimizde çeşitli araştırmalar, gece saatlerinde serum TSH seviyelerindeki artışın hiperkortizolemi, akromegali, hipotiroidizm, primer ve sekonder hipertiroidizm, obezite ve uzun süreli açlık gibi durumlarda azaldığını ortaya koymuştur (150–154). Çalışmamız da literatürü destekler nitelikte TSH'nin diurnal ritmi MAFLD grubunda anlamlı şekilde değişmiştir. Ayrıca çalışmamızda TSH değişimi ile gece TSH ($p=0,006$), gece ST3 ($p=0,002$) ve ST3 değişimi ($p<0,001$) arasında pozitif bir korelasyon; sabah TSH ile negatif bir korelasyon bulunmaktadır ($p<0,001$). TSH değişimi ile gece ST3 ve ST3 değişimi arasındaki pozitif korelasyon, ST3'ün tiroid hormonlarının aktif formu olması sebebi ile olabilir. Sağlıklı bireylerde TSH'nin sabah saatlerinde düşük, gece saatlerinde daha yüksek olması beklenirken, MAFLD grubunda bu durumun gerçekleşmediği görülmüştür.

Diyabet hastalarının tiroid disfonksiyonlarına yatkın olduğu bilinmektedir. Tip 1 DM hastalarında otoimmün poliglandüler sendrom tip 3a kapsamına giren otoimmün tiroid hastalıklarının yaygın olarak görüldüğü rapor edilmiştir. Tip 2 DM hastalarında ise sıklıkla subklinik hipotiroidizm ile karşılaşılmaktadır(155,156). Diyabetli hastalar üzerinde gerçekleştirilen bazı araştırmalar, glisemik artışın hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini üzerinde, özellikle de bazal ve dinamik TSH salgılanmasını baskılayıcı bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur(157,158). Kötü kontrollü Tip 1 DM veya Tip 2 DM hastalarında gece boyunca beklenen TSH artışının gerçekleşmediği bildirilmektedir(159). Özellikle hiperglisemi, TSH'nin normal fizyolojik ritmini bozarak gece saatlerinde beklenen artışın gerçekleşmesini engelleyebilir. Hiperglisemi kontrol altına alındığında ise gece TSH düzeylerinde normal artışın yeniden sağlanabildiği gözlemlenmiştir(160). Bu durum, diyabet tedavisinin sadece glisemik kontrol sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda tiroit hormonlarının normal ritmini de geri kazandırabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda diyabet durumları arasında TSH değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,046$). Diyabetik bireylerde, TSH değişiminin diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, fibrozis skorları (BARD, NAFLD, APRI ve FIB-4) ile tiroid hormonları arasındaki ilişkiler incelenmiştir. NAFLD skoru ile sabah TSH arasında pozitif ($p=0,010$), ST3 gece ve ST3 değişimi arasında ise negatif bir korelasyon ($p=0,001$ ve $p=0,004$) bulunmaktadır. Liu ve ark., ötiroid hastalarda yaptığı çalışmada TSH seviyelerinin yüksekliği NAFLD ile ilişkili bulunmuştur(161). TSH yükseldikçe fibrozis riskinin artacağını düşündürmektedir. Bozulmuş açlık glukozu ve diyabetin, NAFLD fibrozis skoru parametreleri arasında yer alması ve çalışmamızdaki MAFLD grubunun %63,6'sında diyabet görülmesi, NAFLD skoru ile TSH arasındaki korelasyonu açıklayabilir. BARD skoru ile ST4 sabah ($p=0,007$), ST4 gece ($p=0,012$) ve ST3 gece ($p=0,043$) arasında negatif bir korelasyon görülmüştür. Araştırmalar, NAFLD prevalansının ST4 seviyeleriyle ters orantılı olduğunu göstermektedir. Serum ST4 düzeylerindeki azalma, NAFLD riskini artırabilir(162).

MAFLD, kronik inflamasyon ile ilişkilidir. Özellikle lenfositler, sitokin ve antikor salgılama, inflamasyonu başlatma özellikleri nedeniyle MAFLD

patogenezinde önemlidir. Ma ve ark. yaptığı çalışmada NAFLD'nin CD4 T lenfositleri azalttığı gösterilmiştir (163). Zhu ve ark. yaptığı çalışmada NAFLD ile lenfosit sayıları arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (164). Bu çalışmalar sonucunda lenfosit artışı, MAFLD'nin inflamatuvar bir süreç olduğunu destekler niteliktedir. Çalışmamızda yapılan istatistikler neticesinde, TSH değişimi ile lenfosit ($p=0,023$) arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Yapılan birçok araştırma yüksek PTH düzeylerinin MAFLD hastalığında sık olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda TSH değişimi ile PTH arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır ($p=0,014$). Jaroenlapnopparat ve ark. yaptığı meta analizde yüksek PTH ve NAFLD ilişkisini göstermiştir(165). Cemilahmedi ve ark. yaptığı karaciğer fibrozisi ile PTH arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yüksek PTH düzeyleri ve hepatosteatozu olan hastaların fibrozise gidiş açısından yakın takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda literatürün aksine kontrol grubunda PTH ve lenfosit değerlerinde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Örneklem büyüklüğünün az olması, fibrozis derecelendirilmesi için altın standart olan karaciğer biyopsisinin yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleri olarak değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada MAFLD hastalarında TSH'nin diurnal ritminin değişimi incelendi. MAFLD patogeneğinde diyabet ve hiperlipidemi kritik bir yer tutmakta olup, çalışmamızda trigliserit ve HbA1c seviyelerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. MAFLD hastalarında TSH'nin diurnal ritminin değiştiği görülmüştür. Bu bulgu bize MAFLD'nin tiroid fonksiyonlarını etkilediğini göstermektedir. Ayrıca MAFLD hastalarının sabah TSH'sinin yüksek olması hastaların hipotiroidizm açısından yakın takip edilmesini gerektiğini öngörmektedir. Diyabetik bireylerde TSH değişiminin, prediyabetik ve diyabet olmayan bireylere göre daha az olduğu gözlemlenmiştir. Diyabetin tiroid hormonları üzerindeki etkisini göstermektedir. NAFLD skoru ile sabah TSH arasındaki pozitif korelasyon ise TSH yükseldikçe fibrozisin artacağını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma MAFLD hastalarında TSH'nin diurnal ritminin değiştiğini göstermiştir. Tiroid fonksiyonlarının düzenli takibi, MAFLD ve fibrozis riski taşıyan hastaların yönetiminde önemli olabilir ve TSH değişimi MAFLD tanısında bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ancak daha büyük örneklem grupları ile daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044314/>
2. Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, Masiello E, Premoli P, Cusini C, et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jul;43(7):885–99.
3. Hatziagelaki E, Paschou SA, Schön M, Psaltopoulou T, Roden M. NAFLD and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations. *Trends Endocrinol Metab*. 2022 Nov 1;33(11):755–68.
4. Gadallah ANAA, Bahnasy AAEA, Eshaish SMM, Nooh MZ. Study of Thyroid Functions among Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *Menoufia Med J* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jan 5];37(4). Available from: <https://www.menoufia-med-j.com/journal/vol37/iss4/6>
5. Puengel T, Tacke F. Cell type-specific actions of thyroid hormones in nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2024 Feb;44(2):275–8.
6. van der Spoel E, Roelfsema F, van Heemst D. Within-Person Variation in Serum Thyrotropin Concentrations: Main Sources, Potential Underlying Biological Mechanisms, and Clinical Implications. *Front Endocrinol* [Internet]. 2021 Feb 24 [cited 2024 Dec 19];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.619568/full>
7. H. AN, in Regulation of thyrotropin secretion. ed. by L.E. Braverman. Werner and Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text. 9th ed. (Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins, 2005), pp. 197–213. In.
8. Drigo RA, Fonseca TL, Werneck-de-Castro JPS, Bianco AC. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Aug 29;1830(7):3956.
9. Behrends J, Prank K, Dogu E, Brabant G. Central nervous system control of thyrotropin secretion during sleep and wakefulness. *Horm Res*. 1998;49(3–4):173–7.
10. Atalay R, Ersoy R, Demirezer AB, Akın FE, Polat SB, Cakir B, et al. Day-night variations in thyroid stimulating hormone and its relation with clinical status and metabolic parameters in patients with cirrhosis of the liver. *Endocrine*. 2015 Apr;48(3):942–8.

11. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol*. 2013 Oct 1;59(4):859–71.
12. Rinella ME, Sookoian S. From NAFLD to MASLD: updated naming and diagnosis criteria for fatty liver disease. *J Lipid Res*. 2024 Jan;65(1):100485.
13. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol*. 2022 Nov 29;29(Suppl):S17–31.
14. MAFLD vs NAFLD: Where are we? - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34108096/>
15. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2014 May 14;15(5):8591.
16. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005 May;115(5):1343–51.
17. Carnagarin R, Tan K, Adams L, Matthews VB, Kiuchi MG, Marisol Lugo Gavidia L, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)—A Condition Associated with Heightened Sympathetic Activation. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan;22(8):4241.
18. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov;10(11):686–90.
19. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatol Baltim Md*. 2023 Apr 1;77(4):1335–47.
20. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S47–64.
21. Pipitone RM, Ciccioioli C, Infantino G, La Mantia C, Parisi S, Tulone A, et al. MAFLD: a multisystem disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2023 Jan 1;14:20420188221145549.
22. 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 Jan;67(1):328.
23. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020 Mar 24;323(12):1175–83.

24. Yilmaz Y. The Prevalence of Metabolic Associated Fatty Liver Disease in The Turkish Population: A Multicenter Study. *Hepatol Forum* [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 18]; Available from: <https://hepatologyforum.org/article/38>
25. Ural D. Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression of Epidemiological Studies for Cardiovascular Risk Factors conducted in Turkey: Obesity Data. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi-Arch Turk Soc Cardiol* [Internet]. 2018 [cited 2024 Nov 20]; Available from: <https://archivestsc.com/jvi.aspx?un=TKDA-62200>
26. Satman İ ve TURDEP-II Çalışma Grubu. TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: Türk toplumuna özgü normal referans değerleri: TSH, FT4, IGF1, IGFBP3, Vitamin D ve eGFR. 35. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi. 15- 19 Mayıs 2013, Cornelia Diamond Hotel, Antalya. s. 54-57.
27. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019 Jun;69(6):2672–82.
28. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology*. 1998 Apr 1;114(4):842–5.
29. Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, Yu C, Moore IK, Pypaert M, et al. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jun 19;98(13):7522–7.
30. Honma M, Sawada S, Ueno Y, Murakami K, Yamada T, Gao J, et al. Selective insulin resistance with differential expressions of IRS-1 and IRS-2 in human NAFLD livers. *Int J Obes*. 2018 Sep;42(9):1544–55.
31. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1038–48.
32. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatol Baltim Md*. 2004 Dec;40(6):1387–95.
33. T M, A M, Jf C, L H, Jw T. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: Current concepts in etiology, outcomes and management. *Endocr Rev* [Internet]. 2019 Oct 20 [cited 2025 Jan 4]; Available from: <https://www.cardioscience.ox.ac.uk/publications/1068189>
34. Moretti V, Romeo S, Valenti L. The contribution of genetics and epigenetics to MAFLD susceptibility. *Hepatol Int*. 2024 Oct;18(Suppl 2):848–60.

35. Dai D, Wen F, Zhou S, Su Z, Liu G, Wang M, et al. Association of MTTP gene variants with pediatric NAFLD: A candidate-gene-based analysis of single nucleotide variations in obese children. *PLoS ONE*. 2017 Sep 27;12(9):e0185396.
36. Lin YC, Chang PF, Chang MH, Ni YH. A common variant in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Am J Clin Nutr*. 2013 Feb;97(2):326–31.
37. Petta S, Miele L, Bugianesi E, Cammà C, Rosso C, Boccia S, et al. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014;9(2):e87523.
38. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994 Oct;107(4):1103–9.
39. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev*. 2002 Sep;60(9):289–93.
40. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996 Jun;23(6):1464–7.
41. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1286–92.
42. Charatcharoenwithaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2012 Jul;57(7):1925–31.
43. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):1018–22.
44. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):846–54.
45. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317–25.

46. Park H, Kim SU, Kim D, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. Optimal time for restoring the reliability of liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B experiencing acute exacerbation. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Aug;46(7):602–7.
47. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518–26.
48. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11):807–20.
49. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1441–7.
50. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004 Aug;8(3):521–33, viii.
51. Kronik Karaciğer Hastalarında Görüntüleme Yöntemleri | Request PDF [Internet]. [cited 2025 Jan 13]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/330684562_Kronik_Karaciger_Hastalarinda_Goruntuleme_Yontemleri
52. Yapalı S, Çiçek B. Yağlı Karaciğer Hastalığı: Yeni Terminolojilerin Anlaşılması ve Klinik Yönetim.
53. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 28;25(40):6053–62.
54. Haigh L, Kirk C, El Gendy K, Gallacher J, Errington L, Mathers JC, et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2022 Sep;41(9):1913–31.
55. *nafld-klinik-rehberi-2021.pdf* [Internet]. [cited 2024 Dec 7]. Available from: <https://www.tkad.org.tr/2021/07/nafld-klinik-rehberi-2021.pdf>
56. 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 Jan;67(1):328–57.

57. Berná G, Romero-Gomez M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2020 Feb;40 Suppl 1:102–8.
58. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Diabetologia (SID) and Società Italiana dell'Obesità (SIO). Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Eat Weight Disord EWD*. 2022 Jun;27(5):1603–19.
59. Chitturi S, Wong VWS, Chan WK, Wong GLH, Wong SKH, Sollano J, et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):86–98.
60. Al-Dayyat HM, Rayyan YM, Tayyem RF. Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Jul;12(4):569–75.
61. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402.
62. Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, Deutsch M, Alexopoulou A, Papadopoulos N, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2018 Jul;120(2):164–75.
63. Kenneally S, Sier JH, Moore JB. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000139.
64. Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, Hooker J, Kisselva T, Schnabl B, et al. Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015 Mar;13(3):561-568.e1.
65. Golabi P, Locklear CT, Austin P, Afdhal S, Byrns M, Gerber L, et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 21;22(27):6318–27.
66. Sangro P, Aláez M de la T, Sangro B, D'Avola D. Metabolic dysfunction–associated fatty liver disease (MAFLD): an update of the recent advances in pharmacological treatment. *J Physiol Biochem*. 2023 Mar 28;79(4):869.

67. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017 Feb 28;15(1):45.
68. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013 Jan;1(1):57–64.
69. Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2017;16(4):538–47.
70. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatol Baltim Md.* 2014 Dec;60(6):2008–16.
71. Luo RB, Suzuki T, Hooker JC, Covarrubias Y, Schlein A, Liu S, et al. How bariatric surgery affects liver volume and fat density in NAFLD patients. *Surg Endosc.* 2018 Apr;32(4):1675–82.
72. 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. *Hepatol Baltim Md.* 2016 Jul;64(1):73–84.
73. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062661/>
74. Cholankeril G, Ahmed A. Alcoholic Liver Disease Replaces Hepatitis C Virus Infection as the Leading Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2018 Aug;16(8):1356–8.
75. Williams R, Alexander G, Armstrong I, Baker A, Bhala N, Camps-Walsh G, et al. Disease burden and costs from excess alcohol consumption, obesity, and viral hepatitis: fourth report of the Lancet Standing Commission on Liver Disease in the UK. *Lancet Lond Engl.* 2018 Mar 17;391(10125):1097–107.
76. Alswat KA, Fallatah HI, Al-Judaibi B, Elsiey HA, Al-Hamoudi WK, Qutub AN, et al. Position statement on the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Saudi Med J.* 2019;40(6):531–40.
77. Golabi P, Bush H, Stepanova M, Locklear CT, Jacobson IM, Mishra A, et al. Liver Transplantation (LT) for Cryptogenic Cirrhosis (CC) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Cirrhosis: Data from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR): 1994 to 2016. *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(31):e11518.

78. Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol*. 2019 Aug;71(2):313–22.
79. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Mijic M, Jakopcic I, Milic S, Hrstic I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation - Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2018 Apr 14;24(14):1491–506.
80. Dare AJ, Plank LD, Phillips ARJ, Gane EJ, Harrison B, Orr D, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2014 Mar;20(3):281–90.
81. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology Baltim Md*. 2014 Mar;59(3):1144–65.
82. Cotter TG, Charlton M. Nonalcoholic Steatohepatitis After Liver Transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2020 Jan;26(1):141–59.
83. Galvin Z, Rajakumar R, Chen E, Adeyi O, Selzner M, Grant D, et al. Predictors of De Novo Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation and Associated Fibrosis. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2019 Jan;25(1):56–67.
84. Recurrent or de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: natural history based on liver biopsy analysis - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24961607/>
85. Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH After Liver Transplantation - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335694/>
86. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222911/>
87. Liver Transplantation and Bariatric Surgery: Timing and Outcomes - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30080949/>
88. Bariatric Surgery and Liver Transplantation - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28539844/>

89. Laios K, Lagiou E, Konofaou V, Piagkou M, Karamanou M. From thyroid cartilage to thyroid gland. *Folia Morphol.* 2019;78(1):171–3.
90. Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD. *Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.* Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1200 p.
91. Av K, Sm A. *Thyroid gland - Historical aspects, Embryology, Anatomy and Physiology.*
92. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. *Thyroid Gland Physiology and Testing.* In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine [Internet].* 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [cited 2024 Nov 25]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1166449965
93. Yılmaz C. *Embriyoloji. Tiroid, Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi.* 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi 2005; 6-8. In.
94. Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. *Principles and Practice of Pediatric Endocrinology:* Charles C. Thomas; 2005. In.
95. F. Paulsen and J. Waschke. *Sobotta Atlas of Human Anatomy .2011 ; 15th Edition 3 (1-2-3):* 192. In.
96. Becker KL. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism:* Lippincott Williams & Wilkins; 2001. In.
97. Cavalieri RR. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1997 Apr;7(2):177–81.
98. Kirsten D. The thyroid gland: physiology and pathophysiology. *Neonatal Netw NN.* 2000 Dec;19(8):11–26.
99. Fonseca TL, Correa-Medina M, Campos MP, Wittmann G, Werneck-de-Castro JP, Arrojo e Drigo R, et al. Coordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression. *J Clin Invest.* 2013;123(4):1492-500. In.
100. Silva JE, Larsen PR. Pituitary nuclear 3,5,3'-triiodothyronine and thyrotropin secretion: an explanation for the effect of thyroxine. *Science.* 1977;198(4317):617-20.
101. Luongo C, Dentice M, Salvatore D. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(8):479-88. In.
102. van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;458:29-38. In.

103. DiLaura R, De Felice M. Resistance to Thyroid Hormone. In: Degroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders 2006; 2227-37. In.
104. Refetoff S. Thyroid Hormone Serum Transport Proteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2024, MDText.com, Inc.; 2000. In.
105. Benvenga S, Alesci S, Trimarchi F. High-density lipoprotein-facilitated entry of thyroid hormones into cells: a mechanism different from the low-density lipoprotein-facilitated entry. *Thyroid*. 2002;12(7):547-56.
106. Richardson SJ. Cell and molecular biology of transthyretin and thyroid hormones. *Int Rev Cytol*. 2007;258:137-93.
107. Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. *Thyroid*. 2000;10(2):141-9.
108. Peeters RP, Visser TJ, Feingold KR, Anawalt B, Boyce A. *Endotext*. 2000.
109. The Hypothalamic-Pituitary-Thyroid axis, including the roles of... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2024 Dec 30]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/The-Hypothalamic-Pituitary-Thyroid-axis-including-the-roles-of-thyrotropin-releasing_fig2_257006752
110. Klein, I. and K. Ojamaa, Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1994. 78(5): p. 1026- 1027.
111. Attia, J., P. Margetts, and G. Guyatt, Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. *Archives of internal medicine*, 1999.
112. Dorgalaleh A, Mahmoodi M, Varmaghani B, Kiani node F, Saeedi Kia O, Alizadeh S, et al. Effect of Thyroid Dysfunctions on Blood Cell Count and Red Blood Cell Indices. *Iran J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;3(2):73–7.
113. Ilicin G, Ü.S., Biberoglu K, Akalm S, Süleymanlar G,, İç Hastalıkları. 3 ed. Vol. 2. Güneş Kitapevi. 2217- 19.
114. Attia, J., P. Margetts, and G. Guyatt, Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. *Archives of internal medicine*, 1999. 159(7): p. 658-665.
115. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Laginestra A, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4180–4.

116. Wu Z, Martinez ME, St Germain DL, Hernandez A. Type 3 Deiodinase Role on Central Thyroid Hormone Action Affects the Leptin-Melanocortin System and Circadian Activity. *Endocrinology*. 2017 Feb 1;158(2):419–30.
117. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):355–82.
118. Arrojo E, Drigo R, Fonseca TL, Werneck-de-Castro JPS, Bianco AC. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jul;1830(7):3956–64.
119. Behrends J, Prank K, Dogu E, Brabant G. Central nervous system control of thyrotropin secretion during sleep and wakefulness. *Horm Res*. 1998;49(3–4):173–7.
120. Soylu H, Ersoy R, Keske PB, Tunçay ME, Ateş C, Çakır B, et al. The diurnal change of thyroid-stimulating hormone and the effect of this change on thyroid functions in patients with chronic kidney disease. *Endocrine*. 2023 Dec;82(3):580–5.
121. Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Cross-talk between the thyroid and liver: A new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment. *World J Gastroenterol WJG*. 2013 Dec 7;19(45):8238–46.
122. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2309000>
123. Kannt A, Wohlfart P, Madsen AN, Veidal SS, Feigh M, Schmoll D. Activation of thyroid hormone receptor- β improved disease activity and metabolism independent of body weight in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2021 Jun;178(12):2412–23.
124. Puengel T, Tacke F. Cell type-specific actions of thyroid hormones in nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2024 Feb;44(2):275–8.
125. Gadallah ANAA, Bahnasy AAEA, Eshaish SMM, Nooh MZ. Study of Thyroid Functions among Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *Menoufia Med J* [Internet]. 2024 Jan 1;37(4). Available from: <https://www.menoufia-med-j.com/journal/vol37/iss4/6>
126. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes* 2005. 2008 Jun;32(6):949–58.

127. Yuan Q, Wang H, Gao P, Chen W, Lv M, Bai S, et al. Prevalence and Risk Factors of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease among 73,566 Individuals in Beijing, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan;19(4):2096.
128. Adejumo AC, Samuel GO, Adegbala OM, Adejumo KL, Ojelabi O, Akanbi O, et al. Prevalence, trends, outcomes, and disparities in hospitalizations for nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Ann Gastroenterol*. 2019 Jul 17;32(5):504.
129. Lei F, Qin JJ, Song X, Liu YM, Chen MM, Sun T, et al. The prevalence of MAFLD and its association with atrial fibrillation in a nationwide health check-up population in China. *Front Endocrinol*. 2022 Sep 27;13:1007171.
130. Chan KE, Koh TJL, Tang ASP, Quek J, Yong JN, Tay P, et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10 739 607 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Sep 1;107(9):2691–700.
131. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Sep;7(8):e279-285.
132. Pardhe BD, Shakya S, Bhetwal A, Mathias J, Khanal PR, Pandit R, et al. Metabolic syndrome and biochemical changes among non-alcoholic fatty liver disease patients attending a tertiary care hospital of Nepal. *BMC Gastroenterol*. 2018 Jul 6;18(1):109.
133. Chen S, Xue H, Huang R, Chen K, Zhang H, Chen X. Associations of MAFLD and MAFLD subtypes with the risk of the incident myocardial infarction and stroke. *Diabetes Metab*. 2023 Sep;49(5):101468.
134. Liu Z, Lin C, Suo C, Zhao R, Jin L, Zhang T, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of 24 specific cancers. *Metabolism*. 2022 Feb;127:154955.
135. Tahseen A, Kumari S, Mangaraj M, Panigrahi MK. Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 (TIMP 2) Promotor 418 G > C Polymorphism in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Patients of Eastern States of India. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. 2024 Dec 5 [cited 2024 Dec 13]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12291-024-01287-9>
136. Rehman V, Khawaja FW, Ashraf HJ, Randhawa F, Mahmood F, Ali SS. Sonographic Analysis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Correlation with Obesity: Obesity and NAFLD: Insights from Sonographic Analysis. *Dev MEDICO-LIFE-Sci*. 2024 Dec 9;1(8):59–67.

137. Portillo-Sanchez P, Cusi K. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2016;2:9.
138. Kosmalski M, Ziółkowska S, Czarny P, Szemraj J, Pietras T. The Coexistence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2022 Mar 2;11(5):1375.
139. Miyake T, Matsuura B, Furukawa S, Ishihara T, Yoshida O, Miyazaki M, et al. Fatty liver with metabolic disorder, such as metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, indicates high risk for developing diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2022;13(7):1245–52.
140. Kim MN, Han K, Yoo J, Hwang SG, Zhang X, Ahn SH. Diabetic MAFLD is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma and mortality in chronic viral hepatitis patients. *Int J Cancer.* 2023;153(8):1448–58.
141. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019 Oct 1;71(4):793–801.
142. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatol Baltim Md.* 2006 Aug;44(2):466–71.
143. Bril F, Berg G, Barchuk M, Nogueira JP. Practical Approaches to Managing Dyslipidemia in Patients With Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *J Lipid Atheroscler [Internet].* 2023 Oct 4 [cited 2024 Dec 19];13. Available from: <https://www.e-ijla.org/Synapse/10.12997/jla.2024.13.e28>
144. Villamil FG, Barbero M, Massenzio NE, Giani SM, Kozima S, Cairo FM, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis in a general population cohort from Argentina. *Ann Hepatol.* 2023 Jul 1;28(4):101111.
145. Klisic A, Ahmad R, Daka B, Sindhu S. Editorial: Cardiometabolic diseases in postmenopausal women. *Front Endocrinol [Internet].* 2024 Nov 7 [cited 2024 Dec 18];15. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1514913/full>
146. Chen CC, Hsu LW, Chen KD, Chiu KW, Chen CL, Huang KT. Emerging Roles of Calcium Signaling in the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan;23(1):256.
147. Carpino G, Overi D, Onori P, Franchitto A, Cardinale V, Alvaro D, et al. Effect of Calcium-Sulphate-Bicarbonate Water in a Murine Model of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Histopathology Study. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan;23(17):10065.

148. Mantovani A, Sani E, Fassio A, Colecchia A, Viapiana O, Gatti D, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and bone turnover biomarkers in post-menopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2019 Sep 1;45(4):347–55.
149. Romijn JA, Wiersinga WM. Decreased nocturnal surge of thyrotropin in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Jan;70(1):35–42.
150. Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9360528/>
151. Samuels MH, Lillehei K, Kleinschmidt-Demasters BK, Stears J, Ridgway EC. Patterns of pulsatile pituitary glycoprotein secretion in central hypothyroidism and hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Feb;70(2):391–5.
152. Kok P, Roelfsema F, Frölich M, Meinders AE, Pijl H. Spontaneous diurnal thyrotropin secretion is enhanced in proportion to circulating leptin in obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6185–91.
153. Caron PJ, Nieman LK, Rose SR, Nisula BC. Deficient nocturnal surge of thyrotropin in central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 May;62(5):960–4.
154. Coiro V, Volpi R, Capretti L, Manfredi G, Magotti MG, Bianconcini M, et al. The Nocturnal Serum Thyrotropin Surge is Inhibited in Patients with Adrenal Incidentaloma. *J Investig Med.* 2002 Sep 1;50(5):350–5.
155. Gronich N, Deftereos SN, Lavi I, Persidis AS, Abernethy DR, Rennert G. Hypothyroidism Is a Risk Factor for New-Onset Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes Care.* 2015 Jun 12;38(9):1657–64.
156. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint Genetic Susceptibility to Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroiditis: from Epidemiology to Mechanisms. *Endocr Rev.* 2008 Oct 1;29(6):697–725.
157. Celani MF, Bonati ME, Stucci N. Prevalence of abnormal thyrotropin concentrations measured by a sensitive assay in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Edinb Scotl.* 1994 Jan 1;27(1):15–25.
158. Relationship between nocturnal serum thyrotropin peak and metabolic control in diabetic patients | *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2025 Jan 11]. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/76/4/983/2651499>

159. Bartalena L, Cossu E, Grasso L, Velluzzi F, Loviselli A, Cirillo R, et al. Relationship between nocturnal serum thyrotropin peak and metabolic control in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Apr;76(4):983–7.
160. Kontrol Edilemeyen Tip II Diyabet Mellitus'ta Bozulmuş Hipofiz Tirotrop Fonksiyonu: İyileşmede Normalleşme* | Klinik Endokrinoloji ve Metabolizma Dergisi | Oxford Academic [Internet]. [cited 2025 Jan 11]. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/59/3/521/2676099>
161. Liu Y, Wang W, Yu X, Qi X. Thyroid Function and Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Subjects. *Ann Hepatol.* 2018 Aug 24;17(5):779–88.
162. Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Aug;75(2):240–6.
163. Ma C, Kesarwala AH, Eggert T, Medina-Echeverz J, Kleiner DE, Jin P, et al. NAFLD causes selective CD4+ T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis. *Nature.* 2016 Mar;531(7593):253–7.
164. Zhu N, Wang X, Zhu H, Zheng Y. Blood cell parameters and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive Mendelian randomization study. *BMC Med Genomics.* 2024 Apr 23;17(1):102.
165. Jaroenlapnopparat A, Rittiphairoj T, Chaisidhivej N, Walker B, Charoengam N. High parathyroid hormone level as a marker of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2023 Aug 1;17(8):102827.

8. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	Yasemin ÇÖL
Akademik unvan/pozisyon	Asistan Doktor
Görev yeri	İç hastalıkları
Telefon numarası	
E-posta adresi	

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Yıl	Bölüm	Kurum	Derece
2010-2016	Tıp Fakültesi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	
2019-2020	Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
2020-	İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi	Ankara Bilkent Şehir hastanesi	

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2016-2018	Yozgat Çayıralan Toplum Sağlığı Merkezi	Aile Hekimi
2019-2020	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi
Haziran 2020-	Ankara Bilkent Şehir hastanesi	İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

1. İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında alınan eğitim/sertifika bilgileri:	
Eğitim/sertifika adı ve eğitim yeri	Tarih
İyi Klinik Uygulamalar Eğitimi	18-19.06.2022

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

2 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU
(TABED) BAŞKANLIĞI'NA

Sayı : TABED 2-24 - 250

250 -no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde yapılması planlanan "Metabolik Disfonksiyon İle İlgili Yağlı Karaciğer Hastalarında Tiroid Stümulan Hormonun Diürnal Ritim Değişiminin Değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

04/09/2024

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili : 772 998 / 772 999

2 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metabolik Disfonksiyon İle İlgili Yağlı Karaciğer Hastalarında Tiroid Stimulan Hormonun Diurnal Ritim Değişiminin Değerlendirilmesi			
ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel Ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED)			
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara			
TELEFON	0312 552 66 00			
FAKS	0312 552 99 82			
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Berna ÖĞMEN			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	RETROSPEKTİF <input type="checkbox"/>	PROSPEKTİF <input checked="" type="checkbox"/>	ANKET <input type="checkbox"/>	DİĞER <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DİĞER DEĞİŞİKLİKLER:	Dr. Yasemin ÇÖL'e ait Tez Çalışması			
Karar No: TABED 2/ 250 /2024	Tarih: 04.09.2024			
KARAR				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkez/lerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanı'nın
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hatice SELÇUK
İmza:

2 NOLU

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metabolik Disfonksiyon İle İlgili Yağlı Karaciğer Hastalarında Tiroid Stimulan Hormonun Diüurnal Ritim Değişiminin Değerlendirilmesi
-----------------------	--

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED)

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hatice SELÇUK					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Erdiñ ÇETINKAYA	Genel Cerrahi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Deniz SÖZMEN CILIZ	Radyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aylin BAYDAR ARTANTAŞ	Aile Hekimliği	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ferhat İÇME	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan TANAÇAN	Kadın Doğum (Perinatoloji)	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Metin YİĞİT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Cihangir DOĞU	Yoğun Bakım	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER	İç Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Damla ERGİNTÜRK ACAR	Göz Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğretim Üyesi Elif AKÇAY	Çocuk Ergen ve Ruh Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hatice SELÇUK
İmza:

EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 11.10.2024-405613



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-86241737-100--405613
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

11.10.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 11.10.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.zhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afileye olan SUAM'larda görevli 26 (yirmi altı) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZLER
Dekan V.

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne

T.C. SAĞLIK BAKANLIğI ANKARA BLKENT ŞEHİR HASTANESİ
ANKARA BLKENT ŞEHİR HASTANESİ EVRAK BİRİMİ
20.11.2024 15:50:40 - E-72300698-000-260183756



ANKARA BLKENT ŞEHİR HASTANESİ EVRAK BİRİMİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BS4L99YKHK* Pin Kodu : 22682

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Etilik/Keçişren/ANKARA

Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90

Web:htp://sbu.edu.tr

Keş Adresi:sbu@hs01.keş.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM

nvanı: Uzman



S NO	ADI SOYADI	GÖREV YERİ	TEZ KONUSU	SONUÇ
1	Dr. Hilal Esra YAYGIN	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Acil serviste kalp yetmezliği hastalarında odaklanmış ultrasonografi ile sol ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
2	Dr. Abdullah Emin GÖNÜLAL	Ankara Sağlık SUAM	Acil servise saldırı sebebiyle başvuran hastaların hava durumu ile ilişkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
3	Dr. Davut DÜZBAK	Ankara Sağlık SUAM	Akut pulmoner embolide hastane içi mortaliteyi ön görmeye PATHOS,PESI,Spesi skorlarının karşılaştırılması	Kabul Edildi.
4	Dr. Merve KARAKAYA	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM	B 12 vitamini eksikliği olan hastalarda arka segment bulgularının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
5	Dr. Nagihan KARASU	Ankara Sağlık SUAM	Çocuk kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran 12-18 yaş grubu çocuk hastalarda anksiyete ve somatizasyon skorlamasının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
6	Dr. Sevim CENGİZ	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Aile hekimi polikliniklerinde pnömokok aşısı hakkındaki eğitimin pnömokok aşılama oranına etkisi	Kabul Edildi.
7	Dr. Sümeyye ERDAŞ	Ankara Sağlık SUAM	Travmatik beyin hasarı olan hastalarda klinik kötüleşmenin tahmin edilmesi:Sistemik inflamatuvar biyomarkerların rolü	Kabul Edildi.
8	Dr.Canan TUNA	Ankara Sağlık SUAM	Acil servise başvuru ilk kez hemodiyalize giren hastaların tekrarlayan diyaliz ihtiyaçları ve mortalitelerini öngören faktörlerin incelenmesi	Kabul Edildi.
9	Dr.Çisil KARAARSLAN	Ankara Sağlık SUAM	20-69 yaş arası kadınların meme kanseri önleme davranışlarını etkileyen faktörler	Kabul Edildi.
10	Dr.Gökalep Deniz SİNANGİL	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM	Lidokain:Kateter kilif tedavisinde yeni bir ilaç	Kabul Edildi.
11	Dr.Jlyan Deniz İLGÜN	Ankara Sağlık SUAM	Kardiyak kökenli olmayan hipoksi ile prezente olan hastaların EKG'sinde QRS-T Açı değerinin prognoz ve mortalite ile ilişkisi	Kabul Edildi.
12	Dr.Levent GÜLMEZ	Ankara Sağlık SUAM	Kardiyak arrest sonrası hedeflenmiş sıcaklık tedavisi alan hastalarda beyin tomografisinde gri / beyaz cevher oranının mortalite ve nörolojik sağkalım üzerine etkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
13	Dr.Mithat Can ÖZTÜRK	Ankara Sağlık SUAM	İnme merkezi nöbetçiliği uygulamasının inme tanı ve tedavi sürecine etkisinin incelenmesi	Kabul Edildi.
14	Dr. Dr. Beyza Nur AFŞİN BENER	Ankara Şehir SUAM	Kronik Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Ultrasonografi Eşliğinde Uygulanan Geniküler Sinir Bloğunun Diz Eklem Proprioepsiyon Duyusuna Etkisinin Araştırılması	Kabul Edildi.
15	Dr. Ayşegül ÖZDEMİR	Ankara Şehir SUAM	Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastalarda hedeflenmiş antimikrobiyal profilaksinin enfeksiyöz komplikasyonlara etkisi	Kabul Edildi.
16	Dr. Muhammed Oğuzhan KARA	Ankara Şehir SUAM	Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda oral-anti-diyabetiklerin ve insülin kullanımının sarkopeni ile ilişkisi	Kabul Edildi.
17	Dr. Samiye Gülsen KÜPELİKİLİNÇ	Ankara Şehir SUAM	Sedasyonlu gastrointestinal endoskopi kolonoskopi hastalarında high flow nasal oksijenizasyon (HFNO) ile nazal oksijen tedavisinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
18	Dr. Yasemin ÇÖL	Ankara Şehir SUAM	Metabolik disfonksiyon ile ilişkili yağlı karaciğer hastalarında tiroid stimulan hormonun diürenal ritim değişiminin değerlendirilmesi"	Kabul Edildi.