



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA ANTİ-TPO VE TİROİD HORMON
DÜZEYLERİNİN NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞIYLA İLİŞKİSİ
VE HEPATİK SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ BULGULARI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nur Sevinç ÇAPAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA ANTİ-TPO VE TİROİD HORMON
DÜZEYLERİNİN NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞIYLA İLİŞKİSİ
VE HEPATİK SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ BULGULARI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nur Sevinç ÇAPAL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Deniz ÖĞÜTMEN KOÇ

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2023

ÖNSÖZ

Hekimlik sanatını eşsiz bir şekilde icra eden, her daim bilime dair heyecanını koruyan, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktararak bana farklı bir bakış açısı kazandıran, kendisini tanıdığım ve birlikte çalışabilme imkanı bulduğum için çok şanslı hissettiğim kıymetli hocam Uzm. Dr. İsmail EKİZOĞLU'na;

Klinik ve akademik temposuna yetişemediğim buna rağmen her zaman danışıp deneyimlerinden yararlanabildiğim, destekleyici ve güven verici tutumuyla tez sürecimi birlikte tamamlamaktan mutluluk duyduğum, çok değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Deniz ÖĞÜTMEN KOÇ'a;

Mesleki bilgi birikimi ve hastalara yaklaşımıyla her zaman bizlere örnek olan hocam Uzm. Dr. Rahime ÖZGÜR'e, hekimlik tecrübelerini bizlere aktararak eğitimimizde büyük rolü olan her daim güler yüzlü hocam Uzm. Dr. Osman MAVİŞ'e, kısa bir süre çalışabilsek de akademik olarak yol gösterici olan hocam Prof. Dr. Banu BÖYÜK'e;

Endokrinoloji rotasyonumda pozitif enerjisine ve bilgi birikimine hayran kaldığım, tezim için fikir alışverişinde bulunabildiğim hocam Prof. Dr. Meral MERT ve ekibine;

Tezimin oluşumunda ve ilerleyişinde büyük katkısı olan, Radyoloji Kliniğinden Uzm. Dr. Okan GÜRKAN hocama ve Asistan Dr. Ezgi DEMİRÖZ arkadaşşıma; Dahiliye Kliniğimizde birlikte severek çalıştığım tüm asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma;

Bana varlığıyla güç veren ve beni her koşulda destekleyen, tezimin yazım aşamasında yardımcı olan sevgili eşim Dr. Yakup Kenan ÇAPAL'a; hayatım boyunca sonsuz sevgileriyle yanımda olan, her zaman beni destekleyen, motivasyon kaynaklarım canım annem Hatice BODUR ve canım babam Bahtiyar BODUR'a;

Saygı ve sevgilerimle teşekkür ederim.

Dr. Nur Sevinç ÇAPAL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI	3
2.1.1. NAYKH Genel Bilgiler	3
2.1.2. NAYKH Patofizyolojisi.....	5
2.1.2.1. Hepatik yağ metabolizmasındaki değişimler	5
2.1.2.2. İnce barsakta aşırı bakteriyel çoğalma (SIBO)	7
2.1.2.3. Adipokinler	7
2.1.2.4. Hepatokinler	9
2.1.2.5. Anjiotensinojen ve İrisin	9
2.1.2.6. Demir ve Ürik Asit Metabolizması	10
2.1.2.7. Genetik	10
2.1.2.8. Oksidatif Stres	10
2.1.2.9. Hipotiroidi.....	11

2.1.3. NAYKH ile İlişkili Risk Faktörleri	11
2.1.4. NAYKH Tanısı	13
2.1.4.1. NAYKH Klinik Bulgular	13
2.1.4.2. NAYKH Laboratuvar Özellikleri, Testler ve Skorlamalar.....	13
2.1.4.3. NAYKH Görüntüleme Yöntemleri.....	14
2.1.4.4. NAYKH Biyopsi	15
2.1.5. NAYKH Tedavisi	15
2.1.5.1. Hayat Tarzı Değişikliği ve Egzersiz.....	16
2.1.5.2. Antidiyabetikler.....	16
2.1.5.3. E vitamini	16
2.1.5.4. Lipid düzenleyiciler	17
2.1.5.5. Antihipertansifler	17
2.1.5.6. Diğer İlaçlar	17
2.1.5.7. Endoskopik Tedavi Yaklaşımları ve Bariyatrik Cerrahi.....	17
2.1.5.8. Karaciğer Transplantı	18
2.1.6. NAYKH Tarama	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. ETİK KURUL İZNİ.....	19
3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ	19
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
7. KAYNAKLAR	42



KISALTMALAR

ABC3D:	Age, BMI, platelet Count, Pro-C3, presence of Diabetes
ACC:	Asetil-KoA Karboksilaz
ACE:	Angiotensin Converting Enzyme
ADAPT:	A Pro-C3-based fibrosis algorithm that included Age, presence of DiAbetes, Pro-C3, and plaTelet count
AdipoR2:	Adiponektin Reseptörü 2
ALP:	Alkalen Fosfataz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
ANA:	Anti-nükleer Antikor
Anti-TPO:	Tiroid Peroksidaz Antikor
Anti-TG:	Tiroglobulin Antikoru
aPAI1:	Aktive Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
APOE:	Apolipoprotein E
APRI:	AST to Platelet Ratio Index
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BARD:	BMI, AST/ALT Ratio, Diabetes
BMI:	Body Mass Index
cAMP:	Siklik Adenozin Mono Fosfat
CAP:	Kontrollü atenuasyon parametresi
CD:	Cluster of Differentiation
ChREBP:	Karbonhidrat Duyarlı Element Bağlayıcı Protein

CPT-1:	Karnitin Palmitoil Transferaz-1
CREB:	Cyclic AMP Regulatory Element Binding Protein
CRTC2:	CREB Regulated Transcription Coactivator 2
CYP7A1:	Cholesterol 7 alpha-hydroxylase
DAPK2:	Death-associated protein kinase 2
DIO:	İyodotironin Deiyodinaz
DNL:	De Novo Lipogenez
ERRα:	Estrogen-related receptor alpha
FA:	Yağ Asidi
FABP:	Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
FASN:	Fatty Acid Synthase
FAT:	Yağ Asidi Translokaz
FATP:	Yağ Asidi Taşıma Polipeptidi
FAO:	Yağ Asidi Oksidasyonu
FFA:	Serbest Yağ Asidi
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
FIB-4:	Fibrozis-4
fT3:	Serbest Triiyodotironin
fT4:	Serbest Tiroksin
IFN-γ:	İnterferon gama
GCKR:	Glucokinase Regulator
GGT:	Gama Glumatil Transferaz

GLUT:	Glucose transporter
GLP-1:	Glukagon Benzeri Peptid-1
GPAM:	Glycerol-3-phosphate acyltransferase mitochondrial
HCC:	Hepatosellüler Karsinom
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HMG-KoA:	3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA
HNF:	Hepatocyte Nuclear Factor
HSD17B13:	17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 13
IDF:	The International Diabetes Federation
IL:	İnterlökin
IFN-γ:	İnterferon gama
LBP:	Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein
LEPR:	Leptin Receptor
LYPLAL1:	Lysophospholipase Like 1
LXR:	Liver X Receptor
M1:	Makrofaj 1
MARC1:	Mitochondrial Amidoxime Reducing Component 1
MBOAT7:	Membrane-Bound O-Acyltransferase domain-containing protein 7
MCAD:	Orta zincirli Açıl-CoA Dehidrogenaz
MCP-1:	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MMP-9:	Matriks Metaloproteinaz-9

MRE:	MR elastografi
MRG:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRI-PDGFF:	Magnetic Resonance Imaging- Proton Density Fat Fraction
NADPH:	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NAFLD:	Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH:	Non Alkolik Steatohepatit
NAYKH:	Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NAYK:	Non Alkolik Yağlı Karaciğer
NFS:	Non Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score
NF-Kb:	Nükleer Faktör Kappa b
NRF:	Nuclear Respiratory Factor
OSAS:	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PCOS:	Polikistik Over Sendromu
PDK:	Pirüvat Dehidrojenaz Kinaz
PGC-1α:	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
PHD:	Plant homeodomain
PINK1:	PTEN ile indüklenen kinaz 1
PKA:	Protein kinaz A, cAMP-bağımlı protein kinaz
PNPLA3:	Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3
PPAR:	Peroksizom Proliferatör ile Etkinleştirilen Reseptör
PPP1R3B:	Protein Phosphatase 1 Regulatory subunit 3B

Pro-C3:	The pro-peptide of type III collagen
PYGO1:	Pygopus Family PHD Finger 1
PIIINP:	Tip III prokollajen peptit
RBP4:	Retinol Bağlayıcı Protein-4
ROS:	Reaktif Oksijen Türleri
SIBO:	İnce Barsakta Aşırı Bakteriyel Çoğalma
SQSTM1:	Sequestosome 1
SREBP-1c:	Sterol Regülatör Element Bağlayıcı Protein-1c
SWE:	Shear Wave Elastografi
T3:	Triiyodotironin
T4:	Tiroksin
THRSP:	Thyroid Hormone Responsive
TIMP1:	Metaloproteinaz-1 Doku İnhibitörü
TLR4:	Toll Benzeri Reseptör 4
TM6SF2:	Transmembrane 6 superfamily 2
TNF-α:	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
UCP:	Uncoupling Protein
USG:	Ultrasonografi
VCAM-1:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VLDL:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
2D SWE:	2 boyutlu Shear-Wave Elastography

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. NAYKH klinik yelpazesi ve tanıları.....	3
Tablo 2. H ve HO grubu cinsiyet dağılımı	21
Tablo 3. H ve HO gruplarında yaş ve vücut ölçümlerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 4. TSH değerlerine göre H ve HO gruplarının karşılaştırılması	22
Tablo 5. TSH değerleri, KC ölçümleri ve fibrozis skorları arasındaki ilişki	23
Tablo 6. H ve HO gruplarının TSH değerleri ve hipotiroidi durumlarına göre karşılaştırılması	24
Tablo 7. Anti-TPO varlığına göre H ve HO gruplarının karşılaştırılması	24
Tablo 8. Anti-TPO değerleri, KC ölçümleri ve fibrozis skorları arasındaki ilişki.....	25
Tablo 9. Anti-TG varlığına göre H ve HO gruplarının karşılaştırılması.....	26
Tablo 10. Anti-TG değerleri, Anti-TPO düzeyleri, KC ölçümleri ve fibrozis skorları arasındaki ilişki	27
Tablo 11. H ve HO grupların KVH, HT, HL, osteoporoz, OSAS, geçirilmiş SVO, insülin kullanım varlığı açısından karşılaştırılması.....	28
Tablo 12. H ve HO gruplar arasında fT3/fT4 oranı, Anti-TPO/Anti-TG oranı, sigara (paket/yıl) kullanım miktarları ve diyabet sürelerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 13. fT3/fT4 oranı ile KC ölçümleri, fibrozis skorları ve Anti-TPO/Anti-TG arasındaki ilişki	30
Tablo 14. Anti-TPO/Anti-TG oranı ile KC ölçümleri, fibrozis skorları ve fT3/fT4 arasındaki ilişki	31
Tablo 15. H ve HO gruplarında tiroid testleri, KC ölçümleri ve fibrozis skorlarının karşılaştırılması	32
Tablo 16. fT3 değerlerinin hepatosteatoz grade'lerine göre karşılaştırılması.....	33
Tablo 17. fT3 değerleri, KC ölçümleri ve fibrozis skorları arasındaki ilişki.....	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğer yağlanması'nın sekonder nedenleri	4
Şekil 2. Karaciğerde lipid birikimine neden olan faktörler	5
Şekil 3. NAYKH'nda hipotiroidizmin etkisi	12



ÖZET

Amaç: NAYKH (Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı) olan tip 2 diyabet hastalarında ultrasonografi ve shear wave elastografi ile değerlendirilen hepatosteatoz derecesi ile tiroid fonksiyon testleri, Anti-TPO, Anti-TG düzeyleri, fT3/fT4 ve Anti-TPO/Anti-TG oranları arasındaki ilişkiyi araştırmak

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada retrospektif analize prospektif veriler dahil edilmiştir. Çalışmaya, Ocak 2015-Eylül 2022 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, hepatobiliyer ultrasonografisi ve Anti-TPO, Anti-TG, fT3, fT4, TSH tetkikleri mevcut olan, NAYKH olan ve olmayan tip 2 diyabet hastaları dahil edildi. Sekonder nedenli karaciğer yağlanması olabilecek hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar NAYKH olan (H) ve olmayan (HO) şeklinde iki gruba ayrıldı. Her hasta hepatik 2D shear wave elastografi ve ultrasonografi ile değerlendirilerek ölçümler alındı, her hasta için Fibrozis-4 (FİB-4) indeksi ve NAYKH fibrosis skoru (NFS) hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 185 hastanın 122'si (%65,9) kadın, 63'ü (%34,1) erkekti ve yaş ortalaması $58,56 \pm 10,62$ idi. H grubunda 125 (%67,5) hasta, HO grubunda 60 (%32,4) hasta vardı. H ve HO grupları arasında TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,921$). Anti-TPO pozitif ve negatiflik durumlarına göre ($p=0,142$) ve Anti-TG pozitif ve negatiflik durumlarına göre ($p=0,362$) H ve HO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. fT4 seviyesi, fT3/fT4 ve Anti-TPO/Anti-TG oranları açısından H ve HO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,961$, $p=0,085$, $p=0,945$). fT3 düzeyi ise H grubunda HO grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,010$). Hepatosteatoz grade 2 ve 3 olan hastalarda fT3 değerleri, hepatosteatoz olmayan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,017$). H grubunda ortalama kilo, ortalama BMI ve ortalama bel çevresi HO grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,003$). H grubunda HO grubuna göre hiperlipidemi görülme olasılığı ($p=0,019$) ve insülin kullanım oranı ($p=0,009$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Her iki grupta

Anti-TPO değeri ve karaciğer uzun aksı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon mevcuttu ($p=0,024$, $r=0,166$).

Sonuç: NAYKH olan tip 2 diyabet hastalarında fT3 düzeyi NAYKH olmayan tip 2 diyabet hastalarına göre anlamlı yüksek saptandı. NAYKH olan ve olmayan tip 2 diyabet hastaları arasında, fT4 ve TSH düzeyleri, Anti-TPO ve Anti-TG antikor seviyeleri, fT3/fT4, Anti-TPO/Anti-TG oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, NAYKH, Anti-TPO, fT3/fT4, shear wave elastografi, fT3, fT4



ABSTRACT

Aim: The present study aimed to investigate the relationship between the grade of hepatosteatosi s evaluated by ultrasound and shear wave elastography against thyroid function tests, Anti-TPO, Anti-TG levels, fT3/fT4, and Anti-TPO/Anti-TG ratios in patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Type 2 diabetes.

Materials and Methods: This study included retrospective analysis with prospective data. The study included Type 2 diabetes patients, with and without NAFLD, who presented to Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital between January 2015 and September 2022, and had hepatobiliary ultrasonography as well as available Anti-TPO, Anti-TG, fT3, fT4, and TSH tests. Patients with secondary causes of liver steatosis were excluded from the study. The patients were divided into two groups: NAFLD (H) and non-NAFLD (HO). Each patient underwent hepatic 2D shear wave elastography and ultrasound, and measurements were taken. The FIB-4 (Fibrosis-4) index and NFS (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) were calculated for each patient.

Results: 185 patients included in the present study, 122 (65.9%) were female and 63 (34.1%) were male, with a mean age of 58.56 ± 10.62 . There were 125 (67.5%) patients in the H group and 60 (32.4%) patients in the HO group. There was no statistically significant difference in TSH values between the H and HO groups ($p=0.921$). There was no statistically significant difference between Group H and Group HO in terms of Anti-TPO positivity/negativity ($p=0.142$) and Anti-TG positivity/negativity ($p=0.362$). There were no statistically significant differences between Group H and Group HO in terms of fT4 levels, fT3/fT4 ratios, and Anti-TPO/Anti-TG ratios ($p=0.961$, $p=0.085$, $p=0.945$, respectively). However, fT3 levels were significantly higher in Group H compared to Group HO ($p=0.010$). In patients with hepatosteatosi s grades 2 and 3, fT3 levels were significantly higher compared to patients without hepatosteatosi s ($p=0.008$, $p=0.017$, respectively). The mean weight, mean BMI, and mean waist circumference were noticeably higher in the H group compared to the HO group ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.003$, respectively). The likelihood of hyperlipidemia ($p=0.019$) and insulin usage rate ($p=0.009$) were

statistically higher in the H group compared to the HO group. Both groups showed a weak positive correlation between Anti-TPO value and liver long axis ($p=0.024$, $r=0.166$).

Conclusion: In patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Type 2 diabetes, fT3 levels were found to be significantly higher in those with NAFLD compared to those without NAFLD. However, no significant differences were observed between patients with and without NAFLD in terms of fT4 and TSH levels, Anti-TPO and Anti-TG antibody levels, fT3/fT4 ratios, and Anti-TPO/Anti-TG ratios.

Keywords: Type 2 diabetes, NAFLD, Anti-TPO, fT3/fT4, shear wave elastography, fT3, fT4

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), karaciğer yağlanmasına sebep olabilecek sekonder nedenler olmaksızın gelişen, hafif inflamasyon ile seyredabilen veya inflamasyonun eşlik etmediği steatozdan, nekroinflamasyon ve fibrozis artışı ile karakterize non alkolik steatohepatite (NASH), bazı hastalarda ise karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar ilerleyebilen hastalık spektrumudur (1,2).

NAYKH tanı kriterleri:

1. Karaciğer yağlanmasının radyolojik yöntemlerden biriyle gösterilmiş olması ya da karaciğer biyopsisinde histolojik olarak hepatositlerin %5'ten fazlasında yağlanma bulunması,
2. Kadınlarda 20 gr/gün, erkeklerde 30 gr/gün üzerinde alkol kullanımı olmaması,
3. Sekonder karaciğer yağlanmasına yol açabilecek nedenler veya eşlik edebilecek diğer kronik karaciğer hastalıklarının bulunmaması (3).

NAYKH; obezite, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi morbiditeler ile sıklıkla birlikte bulunur (3). Son yıllarda yapılan çalışmalarda NAYKH'nın tiroid hastalığı, osteoporoz, kronik böbrek hastalığı ve malignite gibi ekstrahepatik komplikasyonlarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

IDF (The International Diabetes Federation) diyabet atlasına göre, 2015 yılı küresel diyabet prevalansı %8,8'dir (415 milyon) ve 2040'a kadar %10,4'e (642 milyon) çıkması beklenmektedir (5). Diyabet hastalarının %70-80'inde NAYKH olduğunu gösteren farklı araştırmalar mevcuttur (6,7). Prediyabet, diyabet ve obezitenin, NAYKH olanlarda NASH'e, ciddi fibroze ve HCC'ye yol açan inflamatuvar proses ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır (8,9).

Tiroid hormon düzeyleri ve tiroid otoantikör seviyelerinin NAYKH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (10,11). Tiroid hormonları hepatik lipid ve glukoz metabolizması için oldukça önemlidir. Tiroid hormonlarının enerji

metabolizmasındaki etkileri değerlendirildiğinde NAYKH kontrolünde, aynı zamanda da tedavisinde rol alabileceği düşünülmektedir (12).

NAYKH erken dönemde genellikle asemptomatik olduğundan çoğu hasta ileri evrelerde tanı alır (13). Karaciğer biyopsisi NAYKH'nın tanısında ve prognozunu değerlendirilmesinde altın standarttır ancak komplikasyon riski olan, maliyeti yüksek ve invaziv bir yöntemdir; güvenilir, doğru ve invaziv olmayan belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (13).

NAYKH için görüntüleme yöntemleri olarak abdominal ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemeden (MRG) yararlanılmaktadır, en sık ise USG kullanılmaktadır ancak fibrozis derecesini göstermede USG yetersiz kalmaktadır (3). Fibrozisi belirlemek için fibroscan, shear wave elastografi (SWE) ve manyetik rezonans elastografi (MRE) gibi non invaziv görüntüleme yöntemleri mevcut olup MRE ve SWE'nin, fibrozis evrelendirilmesi için yüksek tanısal doğrulukta olduğu görülmüştür (14). Güncel çalışmalarda fibrozis derecesini öngörmekte SWE ile fibroscan karşılaştırıldığında yaklaşık benzer diagnostik doğruluk gösterdikleri bulunmuştur (15). Fibrozis-4 (FİB-4) indeksi ve NAYKH fibrosis skoru (NFS), NAYKH olan kişileri ilerlemiş fibroz varlığı ya da yokluğuna göre ayıran, doğruluğu yüksek değerlendirme testleridir (16,17).

Bu çalışmada NAYKH olan ve olmayan tip 2 diyabet hastalarının karaciğer fibrozisini yeni bir noninvaziv yöntem olan shear wave elastografi ile değerlendirerek; sonuçların ultrasonografik ölçümler, FİB-4 indeksi ve NFS ile uyumunu karşılaştırmak, klinik pratikte kullanımı kolay testler olan fT3, fT4 ve TSH dahil olmak üzere tiroid hormon düzeyleri, Anti-TPO ve Anti-TG antikor seviyeleri, Anti-TPO/Anti-TG oranı ve fT3/fT4 (serbest triiyodotironin/serbest tiroksin) oranı ile NAYKH korelasyonunu araştırmak amaçlanmıştır. Büyük bir hasta grubunu oluşturan tip 2 diyabet hastalarında NAYKH varlığını ve fibrozis riskini öngörerek erken tanı ve tedavi ile morbidite/mortalite oranını azaltmada tiroid fonksiyon testlerinin ve tiroid otoantikorlarının da yol gösterici olabileceği tahmin edilmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.1.1. NAYKH Genel Bilgiler

NAYKH, karaciğer yağlanması neden olan fazla miktarda alkol tüketimi, steatojenik ilaçların kronik kullanımı, bazı kalıtsal hastalıklar ve eşlik edebilecek kronik karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere sekonder sebepler olmaksızın gelişen, basit steatozdan HCC'ye kadar ilerleyebilen geniş bir karaciğer hasarı spektrumudur (18,19) (Tablo 1).

Tablo 1. NAYKH klinik yelpazesi ve tanıları (3)

NAYKH: Karaciğerde alkol kullanımı ile ilişkisiz, anormal derecede yağ birikimi ile karakterize olan; yağlı karaciğer, steatohepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler kansere kadar uzanan geniş bir klinik yelpaze içinde karşımıza çıkabilen hastalıktır.

NAYK (Non Alkolik Yağlı Karaciğer): Sadece karaciğer yağlanması şeklinde olabileceği gibi, yağlanmaya balonlaşma dejenerasyonu olmaksızın, hafif derecede lobüler inflamasyonun da eşlik edebildiği durumdur. Bazı olgularda fibrozis bulunabilir, özellikle lobüler inflamasyonu olanlarda bu durum daha olasıdır. NAYK'in siroza ilerleme riski çok düşüktür.

NASH: Karaciğer yağlanması inflamasyon ve balonlaşma dejenerasyonunun beraber eşlik etmesi durumudur. NASH'te fibrozis görülme olasılığı daha yüksektir. NASH, NAYKH'nın ilerlemiş hali olarak kabul edilir.

NASH Sirozu: Daha önceden bilinen ya da yeni saptanan karaciğer yağlanması/steatohepatit olan hastalarda siroz bulunmasıdır.

HCC: NAYKH olanlarda gelişen hepatoselüler kanser tablosudur. NASH zemininde siroz olmadan da HCC gelişebileceği bildirilmektedir.

Şekil 1. Karaciğer yağlanması'nın sekonder nedenleri (3)

Hastalıklar
Alkole bağlı karaciğer hastalığı (ALD)
Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu (genotip 3)
Wilson Hastalığı
Abetalipoproteinemi, hipobetalipoproteinemi
Lipodistrofi
Uzun süreli açlık
Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği
Kolesterol ester depo hastalığı
İlaçlar
• Makroveziküler steatoz
- Amiodaron
- Kortikosteroidler
- Metotreksat
- Kemoterapi ilaçları (Tamoksifen, 5-Floro urasil, İrinotekan, Sisplatin, Asparajinaz)
- Total parenteral nütrisyon
• Mikroveziküler steatoz
- Tetrasiklin (yüksek doz intravenöz uygulama)
- Valproik asit
- Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri
- Kortikosteroidler
- Kokain
• Steatohepatit
- Amiodaron
- Metotreksat
- Tamoksifen
- İrinotekan

NAYKH olan kişilerde insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite görülme sıklığı yüksektir (1). Aynı zamanda obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), kolorektal kanserler başta olmak üzere maligniteler, osteoporoz, psöriazis, endokrin bozukluklar (hipopitüitarizm, hipogonadizm, tiroid hastalıkları gibi), kronik böbrek hastalığı ve polikistik over sendromu (PCOS) da NAYKH ile ilişkili bulunmuştur (4,20).

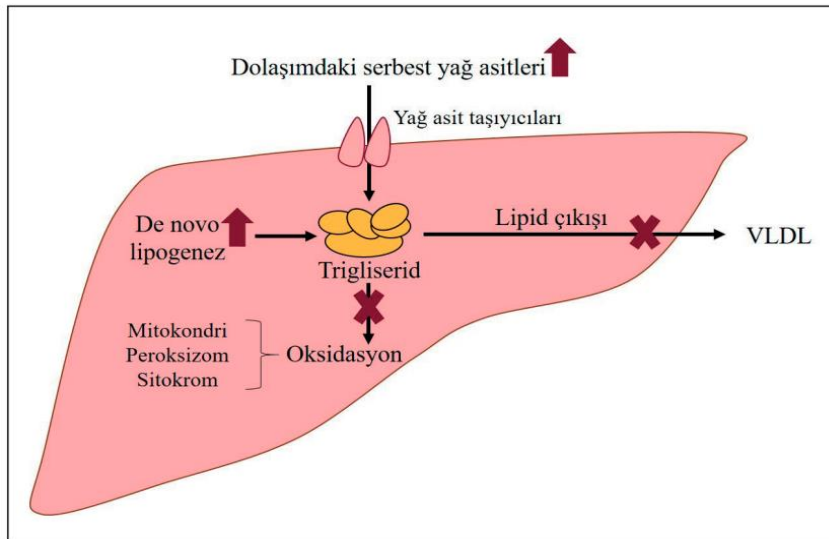
NAYKH küresel olarak en yaygın rastlanan kronik karaciğer hastalığıdır ve her yıl görülme sıklığı artmaktadır (1,18). NAYKH zemininde gelişen HCC

insidansının yıllık %9 yükseldiği saptanmıştır (21). NASH'e bağlı gelişen transplant gerektiren karaciğer siroz hastaları da katlanarak artmaktadır (22,23).

2.1.2. NAYKH Patofizyolojisi

Histopatolojik incelemelerde, NAYKH bulguları non alkolik yağlı karaciğer veya non alkolik steatohepatit olarak ortaya çıkabilir. NAYKH'nın doğal seyri ve prognostik kriterleri net olarak saptanamamıştır (18). NAYKH'nın oluşumunu açıklamak için ilk olarak Day ve James tarafından 1998 yılında İki Vuruş Hipotezi önerilmiştir; karaciğerde steatoz görünümünü (ilk vuruş) takiben, hepatosit hasarına ve fibrozise yol açan inflamasyon ikinci bir vuruş olarak tanımlanmıştır (24). Bir süre önce tanımlanan Çoklu Vuruş Hipotezi, NAYKH'nın genetik eğilim, oksidatif stres, lipotoksisite, anormal lipid metabolizması, sitokin ve adipokinlerin değişen miktarlarda üretimi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, barsak mikrobiyotası dengesinin bozulması ve endoplazmik retikulum stresi gibi beraberlik gösteren pek çok nedenden kaynaklandığını ileri sürmektedir. Bu hipoteze göre, NASH'teki hepatik inflamasyon steatoz oluşmadan gelişebilir. NASH oluşumunun daha iyi açıklanabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (19,25).

2.1.2.1. Hepatik yağ metabolizmasındaki değişimler



Şekil 2. Karaciğerde lipid birikimine neden olan faktörler (26)

Karaciğerde steatoz oluşumu; dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin miktarında ve karaciğere girişinde artış, karaciğer de novo lipogenezinin uyarılması, yağ asitlerinin oksidasyonu ve bu oksidasyonda rol oynayan proteinlerin işleyişinde bozulma, hepatik lipid çıkışında azalma sonucu gerçekleşmektedir (19,26) (Şekil 2).

Beslenmeyle alınan yağların parçalanması sonucu açığa çıkan trigliseridlerin şilomikronlar içerisinde karaciğere gelişi ile NAYKH olanların %15'inde yağ asidi (FA) kaynağı oluşturulmuş olur (27). Diğer taraftan NAYKH bulunanların hemen hemen %59'unda yağ dokudan FA atılımı artmaktadır, yağ dokudan FA atılımı plazma FA miktarında artışa neden olur. Plazma FA miktarındaki artış da; yağ asidi translokaz (FAT/CD36), yağ asidi taşıma polipeptidi (FATP), yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) gibi taşıyıcı proteinlerin miktarları ve etkinliklerinin yükselmesine neden olarak hepatik FA girişinde artışa sebep olur (19). FAT/CD36'nın karaciğerdeki ekspresyonu, NAYKH olanlarda aşikar şekilde artmaktadır aynı zamanda FABP-4 ile FABP-5'in karaciğerdeki ekspresyonu, hepatositlerdeki trigliserid yükü ile bağlantılıdır (19). Obezite ve metabolik sendrom benzeri insülin rezistansı oluşumuna neden olan durumlar yağ dokuda lipolizi indükleyerek gıda alımından bağımsız olarak da plazmadaki fazla serbest yağ asidi (FFA) kaynağını oluştururlar (28).

NAYKH olanların yaklaşık %26'sında de novo lipogenez (DNL) ile hepatik FA üretilir (19). Dolaşımda artan glikozdan yeni FA'ların üretilmesi; insülinin sterol regülatör element bağlayıcı protein-1c'yi (SREBP-1c) ve glukozun glikolizle eş zamanlı olarak karbonhidrat duyarlı element bağlayıcı proteini (ChREBP) etkinleştirilmesi ile gerçekleşmektedir (29).

İnsülin etkisi ile lipoprotein lipaz etkinliği artmaktadır. İnsülinin yokluğunda ya da insülin rezistansına neden olan durumlarda lipoprotein lipaz etkinliği azalarak hepatik VLDL atılımı bozulur bu da VLDL üretim miktarını arttırarak hipertrigliseridemiye neden olur (30).

PPAR (Peroksizom Proliferatör ile Etkinleştirilen Reseptör) alfa (α); beta oksidasyonu uyararak trigliserid seviyesini düşürür, NF-kB'nin (Nükleer Faktör kappa B) etkisiyle aktiflenen inflamasyona neden olan genlerde baskılanma yapar,

HDL (Yüksek Dansiteli Lipoprotein) kolesterolü üretilmesine katkıda bulunur (19). PPAR delta (δ) insülin duyarlılığını artırır, tıpkı PPAR α gibi yağ asidi oksidasyonunu uyarır, aynı zamanda makrofaj ve kupffer hücrelerindeki etkisiyle hepatik trigliserid birikimi ve inflamasyonu azaltır (19,31). NAYKH'ında ise PPAR α , PPAR δ izotiplerinin ekspresyonu bozulmuştur (32).

De novo lipogeneze görev alan lipojenik etki gösteren SREBP-1c ACC2'yi (Asetil-KoA Karboksilaz 2) mitokondri membranında malonil-KoA üretmek üzere uyarır, malonil-KoA miktarındaki yükselme FA'ları mitokondriye ulaştıran karnitin palmitoil transferaz-1'in (CPT-1) etkisini baskılayarak FA oksidasyonunda azalmaya ve düzensiz lipid birikimine yol açar (33).

2.1.2.2. İnce barsakta aşırı bakteriyel çoğalma (SIBO)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda NAYKH olanlarda barsak geçirgenliği artışı ve ince barsakta aşırı bakteriyel çoğalma (SIBO) ile beraber lipopolisakkarit gibi metabolizmal artıkların artmış seviyeleri karaciğer yağlanmasıyla şiddeti ile orantılı bulunmuştur (34,35).

Toll benzeri reseptör 4 (TLR4); NAYKH gidişatında, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışına yol açarak ya da NF- κ B'nin etkinliğini artırarak enflamasyon oluşturmaktadır (36). TLR4, SIBO tarafından uyarılarak enflamasyon kaskadında önemli rol alan interlökin-8'i (IL-8) de artırır, TLR4'ün lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP)-CD14 kompleksi tarafından uyarılmasıyla insülin direnci tetiklenerek NAYKH ilerleyişi hızlanır (37).

2.1.2.3. Adipokinler

Adipoz doku; kompleks, dinamik bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (38). Adipoz doku yağ hücreleri dışında immün sistem hücreleri, konnektif doku matriksi, sinir dokusu, stromal vasküler fraksiyon da barındırır (39). Obeziteyle beraber artan yağ dokusu; hipertansiyon, dislipidemi, insülin rezistansı, tromboz ve enflamasyon oluşumuyla bağlantılıdır (40). Doğuştan veya edinilmiş lipodistrofi ya da lipoatrofilerin de dikkat çekici bir şekilde metabolik sendromla

bağlantısı bulunmuştur (41). Yağ dokuda adipositlerden hormon salınımıyla birlikte adiposit dışı kompartmanlardan da farklı özellikte proteinler üretilir (42).

Leptin enerji metabolizmasının dengelenmesinde önemli bir adipokindir, bu rolü hipotalamik sistem yolları ile sağlanırken nöroendokrin işlevi daha çok pankreas beta hücreleri ve kas hücreleri gibi periferel doku uyarıları ile oluşturulur (39). Leptin iştahı azaltır, enerji tüketimini artırır ancak obez hastaların çoğunda leptin artışı olmasına rağmen NAYKH bulunması, leptin hormonuna karşı direnç oluştuğunu ve karaciğer yağlanması önlenemediğini göstermektedir (38,43). Ayrıca artan leptinin enflamasyon öncülü olup karaciğer fibrozunu artırıcı etkisi de bulunmaktadır (44).

AdipoR2 (Adiponektin Reseptörü 2) aracılığıyla PPAR α 'yı uyaran bir adipokin olan adiponektin, CPT-1'in etkisini artırarak beta oksidasyonu indükler, lipogenezi baskılayarak trigliserid birikimini engeller (45). Hepatosit hasarı halinde hepatik stellat hücrelerin uyarılmasıyla karaciğer fibrozis süreci başlar, adiponektin bu kaskadı baskılayarak anti-fibrotik etki gösterir (46). Adiponektin makrofajlardan insülin rezistansını ve inflamasyonu uyaran M1 tipini inhibe ederken, anti-inflamatuar cevabı ve oksidatif reaksiyonları hızlandıran M2 tipini harekete geçirir (47). NAYKH olanlarda adiponektin seviyelerinin normal popülasyona göre %20 ile %60 oranında azaldığı saptanmıştır (45).

Monosit, makrofaj, hepatik stellat hücreler ve yağ hücreleri tarafından sentezlenen bir adipokin olan resistin, proinflamatuvar özellikte olup Monosit Kemoatraktan Protein (MCP-1), endotelin-1 ve Vasküler Hücre Adezyon Molekülü (VCAM-1) üretimini artırarak endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmakla birlikte miyositlerin çoğalmasını indükleyerek ateroskleroza zemin hazırlar. NAYKH olan kişilerde artmış resistin düzeyleri karaciğer fibrozisi ve karaciğerdeki lipogenezele bağlantılıdır (19,48).

Visfatin; yağ hücreleri, makrofajlar ve inflamasyonlu endotel hücrelerince üretilen bir adipokin olup endotel hücrelerinde MMP-9 (Matriks Metaloproteinaz-9) ve NF-kB'yi indükleyerek inflamasyon öncülü olarak işlev görür ve aterosklerotik

plakların stabilizasyonunu engeller. NAYKH olanlarda visfatinin yüksek miktarı karaciğer yağlanması ve karaciğer fibrozisinin derecesiyle bağlantılıdır (19,48).

Ghrelin iştah ve enerji metabolizmasında rol oynayan bir peptid adipokindir. Oreksijenik olmasına rağmen obezitesi olanlarda düşük bulunmuştur. NAYKH olanlarda beden kitle indeksinden bağımsız olarak ghrelin seviyesinin azalmasının insülin rezistansı ile bağlantısı saptanmıştır (49).

2.1.2.4. Hepatokinler

Karaciğerde karaciğere özgü olarak üretilen sitokinler olan hepatokinler NAYKH'nda rol oynamaktadır. FFA ile uyarılan Fetuin-A, TLR4'ün ligandı gibi çalışarak insülin rezistansını artırır, FFA Fetuin-A'nın oluşum ve salınımını da uyarır. Fetuin-B de Fetuin-A gibi insülin rezistansını ve karaciğer yağlanmasını artırır. Fetuin-B glikoz toleransını bozar, LXR (Liver X Receptor)/SREBP1c'nin rol aldığı karaciğer lipogenezini artırır. Karaciğerden salınan RBP4' ün (Retinol Bağlayıcı Protein-4) insülin rezistansı ve BMI (Body Mass Index) ile doğru orantılı olduğu, ilerlemiş NAYKH olanlarda lobüler inflamasyonu arttırdığı saptanmıştır. Hepatokinlerden hepassosinin artmış miktarı proinflamatuvar ve lipojenik özellik gösterir. FGF-19 (Fibroblast Büyüme Faktörü-19) karaciğerde lipid birikimini artırır (19). FGF-21 beta oksidasyonu artırır, hepatik lipogenez baskılar ve insülin rezistansını düşürür; steatozun derecesinin artmasıyla FGF-21 seviyesinin artması, FGF-21'e NAYKH'nda direnç geliştiğini düşündürmektedir (19,50).

2.1.2.5. Anjiotensinojen ve İrisin

İnsülin rezistansı ve obezitede karaciğerden salgılanan anjiyotensinojenin seviyesi yükselir; anjiotensinojen renin etkisiyle Anjiotensin 1'e, Anjiotensin 1 de ACE (Angiotensin Converting Enzyme) etkisiyle Anjiotensin 2'ye dönüştürülür; böylece hipertansiyon gelişir ayrıca yağ dokusu miktarı da preadipositlerden matür adipositlere gelişimin uyarılmasıyla artar (48).

Egzersizle ve kas kasılmasıyla uyarılan bir miyokin olan irisin, miyositlere yağ asidi ve glikoz girişini artırır, glukoneogenez baskılar, karaciğerde glikojenezi indükler aynı zamanda anti-inflamatuvar etki gösterir (51). NAYKH olanlarda

kompanse edici bir mekanizma olarak irisin miktarının arttığı düşünülmektedir ve irisin miktarı portal inflamasyonla orantılı olarak yüksek saptanmıştır (19).

2.1.2.6. Demir ve Ürik Asit Metabolizması

NAYKH olanların hemen hemen üçte birinde fazla demir birikimi mevcuttur. Ferritin düzeyinin artmış miktarı NAYKH’nda histolojik aktivite ve fibrozis derecesiyle ilişkili bulunmuştur (52). Serum ürik asiti miktarındaki her 1 mg’lık yükselmenin de NAYKH olasılığını %21 arttırdığı gösterilmiştir. Hem serum ferritini hem serum ürik asiti NAYKH oluşumunda oksidatif stres ve insülin rezistansı yollarıyla etkili olmaktadır (53).

2.1.2.7. Genetik

NAYKH gelişim ve ilerleyişinde genom/ekzom çapında ilişkilendirme araştırmalarında gösterilmiş genetik etkiler de rol oynamaktadır. PNPLA3, TM6SF2, GCKR, HSD17B13, MARC1, PPP1R3B, LEPR, APOE, GPAM, MBOAT17, LYPLAL1 ve PYGO1, NAYKH ile ilişkili bulunmuştur. p.I148M’yi kodlayan PNPLA3’teki (rs738409) yanlış anlamlı tek nükleotid polimorfizmi NAYKH’nın bütün evreleri ile ilişkisi en yüksek genetik varyanttır. Diğer genetik etkiler karaciğer yağlanması, inflamasyon, steatohepatit, fibrozis, siroz gibi bir ya da birden fazla basamakta rol alır (54).

2.1.2.8. Oksidatif Stres

Karaciğer hücresi içindeki reaktif oksijen türlerinin (ROS) miktarının artışı ya da antioksidan sistemin etkinliğinin düşüşü oksidatif strese yol açar. ROS’un intraselüler oluşumu mitokondri, endoplazmik retikulum ve peroksizomlarda gerçekleşir. Süperoksit anyon radikalleri, ksantin oksidaz ve sitokrom P450 metabolizması gibi enzimatik yollarla açığa çıkar. Mitokondriyal disfonksiyon sonucu ROS miktarı artar, bununla birlikte protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu da hızlanarak hepatik yağ metabolizmasındaki dengeyi bozar. Uzun zincirli FFA’lerini peroksizomlar mitokondriden hızlı oksitleyebilir ancak peroksizomlardaki β -oksidasyon sonucu oluşan hidrojen peroksit kolayca reaktif hidroksi radikali haline getirilir. Kronik endoplazmik retikulum stresi, intraselüler farklı yollarla ROS artışına neden olur. Aynı zamanda ROS artışı da endoplazmik

retikulum fonksiyonunu negatif yönde etkiler. ROS, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan maddelerle beraber apoptoz, inflamasyon ve fibroziste yer alan TNF- α , Fas ligand miktarını artırır. Fas ligandın ekspresyonu ve Kupffer hücrelerinin uyarılması, kaspazların aktivasyonu ve Fas ligand ilişkili apoptozun yanı sıra nekrotik hücre ölümüne de öncüllük eder. TNF- α , NADPH (Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat) oksidazı uyararak, TNF reseptörü-1 ekspresyonunu artırır ve NF- κ B'yi indükleyerek inflamasyon oluşturur. Lipid peroksidasyonunun son aldehit ürünleri, hepatik stellat hücrelerini aktifleyerek karaciğer fibrozisine neden olur (55).

2.1.2.9. Hipotiroidi

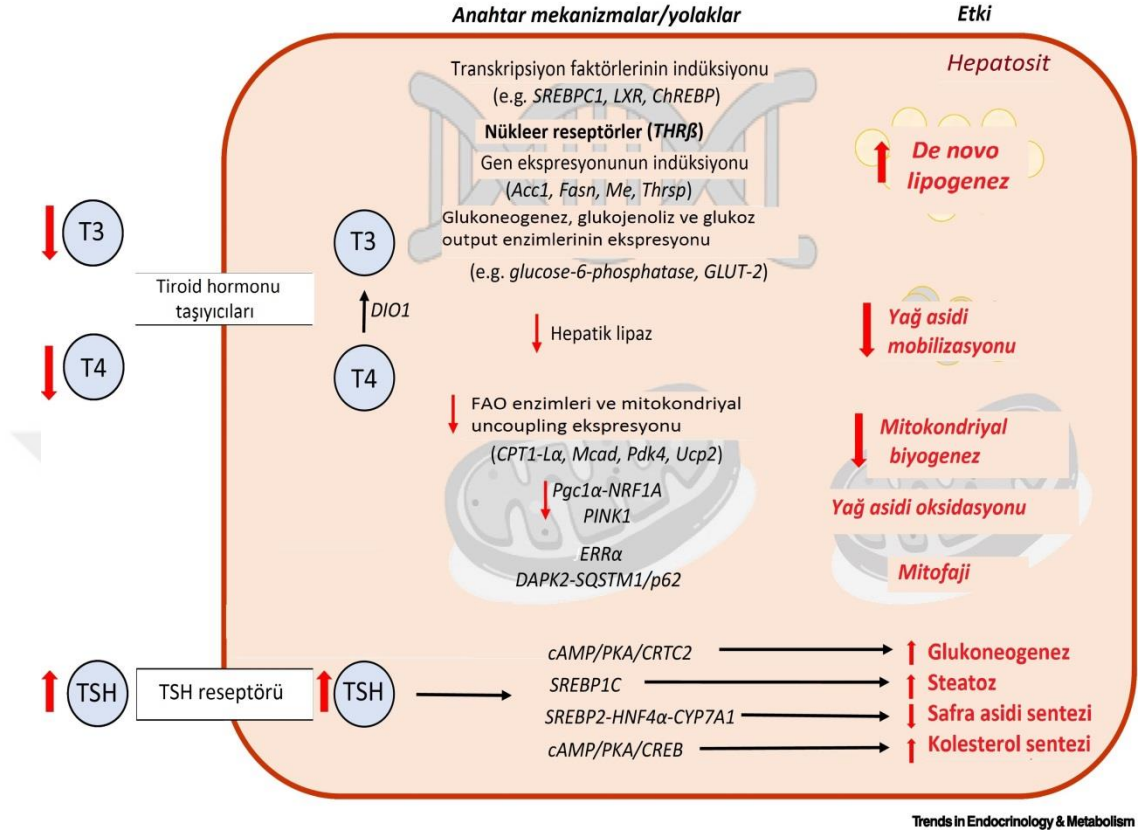
Tiroid stimulan hormonun (TSH) artışı hepatositlerde cAMP/PKA (Siklik Adenozin Mono Fosfat/ Protein kinaz A, cAMP-bağımlı protein kinaz) yolağını aktifleştirerek CRT2'nin (CREB- Cyclic AMP Regulatory Element Binding Protein- Regulated Transcription Coactivator 2) fosforilasyonunu ve ekspresyonunu indükler; karaciğerde glukoneogenezi uyarır. TSH artışının SREBP-1c'yi de aktifleyerek hepatik steatoza yol açtığı gösterilmiştir (56).

2.1.3. NAYKH ile İlişkili Risk Faktörleri

Tip 2 diyabetes mellitus, insülin rezistansı, metabolik sendrom, kilolu olmak, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi NAYKH için majör risk faktörleriyken; hiperürisemi, hipotiroidizm, barsak mikrobiyotasının bozulması, uyku apne sendromu, PCOS, genetik ve epigenetik faktörler minör risk grubunu oluşturur. Aynı zamanda yaş, cinsiyet, ırk, beslenme şekli, egzersiz alışkanlığı, sosyoekonomik durum NAYKH prevalansını, şiddetini ve gidişatını etkilemektedir. NAYKH'nın ileri yaşlarda, erkeklerde ve hispaniklerde görülme sıklığı daha fazladır (3).

Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında NAYKH'na oldukça sık rastlanmaktadır. İnsülin rezistansı ile birlikte yağ dokuda lipoliz artarak FFA salınımıyla hepatik steatoz gelişir. Hiperglisemi ve artmış insülin, hepatik stellat hücreleri uyararak fibrozise neden olur. İnsülin rezistansının oluşturduğu inflamasyon artışı NAYKH'nı şiddetlendirir (57). Aynı zamanda NAYKH'nda karaciğerde lipid birikiminin artışı, diyabetojenik hepatokinlerin ve proinflamatuvar

maddelerin salınımına yol açarak tip 2 diyabetes mellitus gelişme olasılığını da arttırmaktadır (3).



Şekil 3. NAYKH’nda hipotiroidizmin etkisi (56)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hipotiroidizmin NAYKH ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Karaciğerdeki lipid metabolizması üzerine fT4 ve fT3 direkt etki gösterir. Düşük triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4), hepatik lipaz aktivitesini azaltarak trigliserit birikimine neden olur. Hipotiroidizm, yağ dokuda lipoliz inhibisyonunu engelleyerek yağ dokudan karaciğere gelen FFA miktarını arttırmasıyla NAYKH ilerleyişini hızlandırarak hepatik insülin rezistansına neden olabilmektedir. Hepatik insülin rezistansı glukoneogenezin baskılanmasını ortadan kaldırır ve de novo lipogenez arttırır. Hipotiroidizm aynı zamanda karaciğerde inflamasyona ve fibroze neden olan bazı proinflamatuvar adipokinlerin salınımını da arttırır (56).

Tiroid otoantikörleri Anti-TPO ve Anti-TG seviyeleri, özellikle de Anti-TPO seviyesi NAYKH olanlarda yüksek bulunmuştur. Anti-TPO miktarıyla NAYKH şiddeti arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu durum, NAYKH gelişiminde otoimmün mekanizmaların da görev alabileceğini düşündürmektedir (10).

2.1.4. NAYKH Tanısı

2.1.4.1. NAYKH Klinik Bulgular

NAYKH klinik olarak genellikle bir şikayet oluşturmaz. Birçok hasta serum aminotransferazları gibi karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğu ya da herhangi bir nedenle istenen abdominal görüntülemelerde rastlantısal olarak hepatosteatoz saptanması ile NAYKH tanısı almaktadır. Bir grup hastada yorgunluk, sağ üst kadranda ağrısı olabilir. Muayene bulgusu olarak hepatomegali, akantozis nigrikans, lipomatozis saptanabilmektedir. Siroz gelişen hastalar karaciğer yetmezliği bulguları ile prezente olabilir. Tanı alan hastaların yaklaşık %25'inde splenomegaliye rastlanmakta olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (58).

2.1.4.2. NAYKH Laboratuvar Özellikleri, Testler ve Skorlamalar

NAYKH olanlarda serum AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz) düzeyleri artabilmektedir ancak normal de olabilir. ALT artışı daha sık görülür. ALP (alkalen fosfataz) düzeyi normal ya da üst sınırın 2-3 katına artış göstermiş bulunabilir. Ferritin ve transferrin saturasyonu düzeyi artmış görülür (58). GGT (gama glutamil transferaz) artışının, NAYKH'nda fibrozis derecesiyle doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (59). Ürik asit artışı, Ig A yüksekliği saptanabilir (53,60). NAYKH olanlarda %13-43 oranında ANA (anti-nükleer antikor) pozitif bulunmuştur (61). Siroz gelişen vakalarda bilirubin artışı, hipoalbuminemi, protrombin zamanında uzama, trombositopeni görülebilmektedir (62).

Fibrozisi göstermek için çeşitli testler geliştirilmiştir. ELF (Enhanced Liver Fibrosis) testi; tip III prokollajen peptit (PIIINP), hyaluronik asit ve metaloproteinaz-1 doku inhibitörünü (TIMP1) içeren bir biyobelirteç paneldir (63). ADAPT (A Pro-C3-based fibrosis algorithm that included Age, presence of Diabetes, Pro-C3, and platelet count), FIBC3 ve ABC3D (Age, BMI, platelet

Count, Pro-C3, presence of Diabetes); Pro-C3 (The pro-peptide of type III collagen) kullanılarak hesaplanan skorlardır ve bu skorlardan NAYKH olanları tanımlamakta aynı zamanda fibrozisi tahmin etmekte yararlanılmaktadır (64,65). Sitokeratin-18 ve aPAI1 (Aktive Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1) non alkolik steatohepatitli hastaları basit steatozlu hastalardan ayırtetmek için kullanılmaktadır (66,67).

NAYKH olanlarda fibrozis evresini değerlendirmek için APRI (AST to Platelet Ratio Index), BARD (BMI, AST/ALT Ratio, Diabetes), FİB-4 ve NFS skorlamaları kullanılmaktadır (3). Bu skorlamaların karşılaştırıldığı geniş kapsamlı bir araştırmada FİB-4 ve NFS'nin ilerlemiş fibrozu göstermede yüksek tanısal doğrulukta olduğu bulunmuştur (14). FİB-4 indeksi; yaş, AST, ALT ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanmaktadır. FİB-4 indeksinin 1,3 ve altında olması ileri fibrozisi dışlamakta, 2,67 ve üzerinde olması ise ileri fibrozis varlığına işaret etmektedir (16,68). NFS; yaş, BMI, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet varlığı, trombosit sayısı, albümin ve AST/ALT oranı ile hesaplanır. NFS < -1,455 ileri fibrozisi dışlarken, NFS > 0,676 ileri fibrozisi göstermektedir. FİB-4 ve NFS özellikle ileri fibrozisin dışlanmasında performansı yüksek skorlamalardır (68).

2.1.4.3. NAYKH Görüntüleme Yöntemleri

NAYKH tanısının konulmasında abdominal USG, BT ve MRG yöntemlerinden faydalanılmaktadır (3). USG kolay erişilebilir, diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha az maliyetli, orta ve şiddetli hepatosteatozu tespit etmekte %84,8 duyarlılık ve %93,6 özgüllükte olması nedeniyle tanı ve takipte ilk seçilecek görüntüleme yoludur (69). USG elastografi metodları; pSWE (point shear-wave elastography), 2D SWE (2 boyutlu SWE), Fibroscan (VCTE – Vibration controlled transient elastography) karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde kullanılırlar (70). Kontrollü atenuasyon parametresi (CAP), Fibroscan cihazında fibrozis değerlendirilmesi sırasında hepatosteatozu ölçebilen bir yöntemdir (71). MR spektroskopisi (MRS) hepatosteatoz seviyesini saptamakta kullanılmaktadır (72). MRI-PDGFF (Magnetic Resonance Imaging- Proton Density Fat Fraction) hepatosteatozun derecelendirilmesinde, MRE ise fibrozisin sınıflandırılmasında kullanılan ileri tekniklerdir (73). BT ile hepatosteatoz tanımlanabilmekte ve fibrozis

açısından riskli gruplar gösterilebilmektedir (74). Ancak BT, iyonizan radyasyon içerdiğinden klinik olarak tanı ve takipte genellikle tercih edilmemektedir (3).

2.1.4.4. NAYKH Biyopsi

NAYKH tanısının konulmasında biyopsi altın standarttır ancak sıklıkla uygulanan bir yöntem değildir. Karaciğer biyopsisi endikasyonları:

- Eşlik eden karaciğer hastalıklarının tanısı ve diğer olası nedenlerin dışlanmasında,
- İleri karaciğer hastalığı klinik bulguları olmayan, non invaziv testlerde önemli fibrozis ($F \geq 2$) veya ara (indetermine) sonuç bulunduğunda,
- İki non invaziv test arasında uyumsuzluk görüldüğünde,
- Onay almış araştırmalar için.

Sirozun klinik, laboratuvar ya da görüntüleme bulguları mevcutsa biyopsi gerekli değildir (3).

NAYKH'nda steatoz; lobüler ve portal inflamasyon, hepatosit hasarı ve fibrozis ile birlikte görülebilir (75). NASH tanısındaki temel bulgu hepatosit hasarını gösteren balonlaşma dejenerasyonudur, tanı için aynı zamanda lobüler inflamasyon varlığı da gerekmektedir (76).

2.1.5. NAYKH Tedavisi

NAYKH, NASH gelişmedikçe çoğunlukla iyi gidişatlıdır. İlaç tedavisinin başlanması çoğunlukla biyopsi ile gösterilmiş NASH ve fibrozisi olan olgularla kısıtlanmalıdır ancak tip 2 diyabet, insülin rezistansı, obezite, dislipidemi, hipertansiyon gibi NAYKH ile beraber seyreden metabolik komorbiditelerin düzeltilmesi amaçlanmalıdır (20).

2.1.5.1. Hayat Tarzı Değişikliği ve Egzersiz

NAYKH tedavisinde öncelikle hayat tarzı değişikliği tavsiye edilmektedir. Diyetle alınan kalorinin günlük 500-1000 kcal düşürülmesi ve haftada 5 gün 30 dakika/gün orta-yoğun ya da haftada 3 gün 20 dakika/gün ağır yoğunlukta egzersiz önerilir. Diyetle haftada 500-1500 gram kilo verilmesi amaçlanır. Hepatosteatozun gerilemesi için minimum %5 kilo kaybı, fibroziste düzelme için minimum %10 kilo kaybı olması gerekmektedir (77,78).

2.1.5.2. Antidiyabetikler

Metformin kullanan hastalarda histolojik düzelme olmaksızın AST ve ALT'de düşüş, insülin rezistansında iyileşme, vücut kitle indeksinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber farklı sonuçlar gösterilmiş çalışmalar da mevcut olduğundan NAYKH olanlarda spesifik olarak metformin tedavisi önerilmemektedir (79). Tiyazolidinediyonlar grubunda yer alan pioglitazon metabolik ve histolojik (yağlanma, inflamasyon ve balonlaşma dejenerasyonunda azalma) iyileşmeler sağlayarak fibrozisi de azaltmada başarılı bulunmuştur (80). GLP-1 agonistlerinden liraglutide ALT ile GGT seviyelerinde düşüş ve hepatosteatozda gerileme sağlamaktadır, aynı zamanda fibrozisin ilerleyişini önlemede de etkili bulunmuştur. Bu etkilerini kilo kaybı etkisi sonucu oluşturduğu düşünülmektedir. Başka bir GLP-1 agonisti semaglutide'in kilo kaybından bağımsız yollarla da hepatik inflamasyonu hafiflettiği, NASH şiddetinin azalmasında etkili olduğu gösterilmiştir. GLP-1 agonistleri ile yapılan araştırmalar devam etmekte olup NAYKH tedavisinde şu an için önerilmemektedirler (81,82).

2.1.5.3. E vitamini

E vitamini ile ilgili yapılan çalışmalarda steatohepatiti geriletmediği, karaciğer yağlanmasını azalttığı ve ALT seviyesini düşürdüğü bulunmuşsa da fibroziste düzelme sağlamadığı bulunmuştur. Aynı zamanda güvenlik açısından endişe oluşturur. E vitamini replasmanı %20 oranında hemorajik inme riskinde artışa neden olmuş, özellikle 50 yaş üzerindeki erkek hastalarda prostat kanseri riskini arttırmakla ilişkilendirilmiştir ayrıca bu hastalarda mortalite artışı da izlenmiştir (58).

2.1.5.4. Lipid düzenleyiciler

Statinlerin kolesterol düşürücü etkisiyle birlikte enflamasyonu azaltma, endotel fonksiyonunu iyileştirme, nitrik oksit düzeyini arttırma, renin anjiotensin aldosteron sisteminde inhibisyon yapma etkileri de bulunmaktadır. NAYKH'nda transaminaz düzeylerini düşürürler ancak NASH'te histolojik yanıt oluşturmamakta olduklarından metabolik bozukluk yoksa NAYKH'nda rutin kullanımı önerilmez (3,83). Fibratlardan fenofibratın insülin direncini düzelttiği, ürik asit seviyesini düşürdüğü, sistolik ve diyastolik kan basıncını azalttığı gösterilmiştir (84). Hepatoselüler balonlaşma dejenerasyonunda gerileme sağlasa da hepatosteatoz, enflamasyon ve fibroziste düzelme sağlamamıştır (85). NAYKH tedavisinde fenofibratın kendi endikasyonları haricinde başlanması önerilmez (3).

2.1.5.5. Antihipertansifler

Anjiotensin 2 reseptör blokerlerinden telmisartanın insülin rezistansını düzelttiği, karaciğer yağlanmasını azalttığı, transaminaz düzeyini düşürdüğü, inflamasyonu ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. Telmisartanın NAYKH olanlarda rutin kullanımı önerilmese de NAYKH olanların antihipertansif tedavisinde öncelikli olarak düşünülebilir (86).

2.1.5.6. Diğer İlaçlar

Ursodeoksikolik asit, omega-3 yağ asitleri, silimarin gibi farklı yollardan etki eden ilaçlar denenmiş olsa da bunların NAYKH'nda biyokimsal ve histolojik fayda sağladığına dair yeterli veri bulunmamaktadır.

NAYKH tedavisinde obetikolik asit (bir farnesoid X reseptör agonisti), elafibranor (PPAR α/δ dual agonisti), selonsertib (apoptozis sinyal regüle edici kinaz 1), aramchol (stearoil-koenzim A desatüras-1 inhibitörü), resmetirom (selektif tiroid hormon β agonisti) kullanımları ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (3).

2.1.5.7. Endoskopik Tedavi Yaklaşımları ve Bariyatrik Cerrahi

Endoskopik bariyatrik tedavilerin uygulanması, hayat tarzı değişikliği ve medikal tedaviler ile kilo kaybı yeterli derecede olmayan beden kitle indeksi 30-40 kg/ m² olan hastalarda düşünülmelidir (87). Uluslararası Obezite Cerrahisi

Derneği'ne göre, hastanın cinsiyet ve boyuna göre hesaplanan ideal vücut ağırlığından 45 kg daha fazla olması, ek hastalık olmaksızın BMI 40 kg/ m² üzeri ya da BMI 35 kg/ m² üzeri olması ile birlikte NAYKH'nı da içeren obezite ilişkili eşlik eden hastalıklardan en az birisinin olması (komorbid hastalıklar göz önünde bulundurularak BMI 30-35 kg/ m² arası da değerlendirilebilir), 18-65 yaş arası olması, psikiyatrik olarak uygun olması, ilaç bağımlılığının olmaması, hastanın operasyon risklerini ve postop uygulaması gerekenleri anlama kapasitesinde olması durumunda metabolik cerrahi önerilmektedir (3).

2.1.5.8. Karaciğer Transplantı

NAYKH'na sekonder olarak gelişen dekompanse karaciğer sirozu ve HCC giderek artan oranıyla karaciğer transplantının en önemli nedenlerinden biri haline gelmiştir. NAYKH zemininde gelişen HCC olgularının sürviyi daha kısa, daha fazla kardiyovasküler hastalığa sahip ve birincil karaciğer malignitesinden ölüm oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (21).

2.1.6. NAYKH Tarama

Obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom tanısı alan hastalar hepatosteatoz kontrolü için öncelikle USG ile taranmalı, hepatosteatozlu olgular FİB-4 indeksi ile değerlendirilmelidir. FİB-4 indeksi $\geq 1,3$ ve süreğen AST, ALT yüksekliği olan hastalar gastroenterolojiye yönlendirilmelidir.

NASH'te karaciğer sirozu ve HCC görülme olasılığı artmaktadır. NAYKH zemininde gelişen siroz olgularında HCC taraması 6 ayda bir USG ve AFP düzeyi ile yapılmalıdır. Diyabetik ya da metabolik sendromlu hasta gruplarında HCC riski arttığından ileri fibrozisi olmayan ancak tip 2 diyabeti olan ya da metabolik sendromu bulunan veya ailesinde HCC görülen olgularda da HCC taraması önerilebilir (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma; Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.12.2022 tarih ve 151 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır. Araştırmaya katılan hastalara çalışma ve çalışmanın amacı ayrıntılı olarak anlatılarak yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma; tek merkezli, retrospektif analize prospektif verilerin dahil edildiği bir çalışmadır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Ocak 2015-Eylül 2022 tarihleri arasında başvuran, hepatobiliyer USG yapılmış olan, Anti-TPO, Anti-TG, fT3, fT4, TSH tetkikleri mevcut olan, 18 yaş üstü tip 2 diyabet 185 hasta çalışmaya dahil edildi. Tiroid kanseri ve cerrahisi, karaciğer malignitesi, karaciğer transplantı, Wilson hastalığı, hemokromatozis, alkolik, viral, toksik ya da otoimmün hepatit öyküsü olan ve diğer sekonder nedenli karaciğer yağlanması olabilecek hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Laboratuvar testleri ve USG sonuçları hastane veri tabanından geriye dönük olarak analiz edildi. Laboratuvar testlerinde TSH, Anti-TPO, Anti-TG, fT3, fT4, glukoz, HbA1c, üre, ürik asit, kreatinin, eGFR, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, amilaz, lipaz, CRP, WBC, HGB, PLT, LYMPH, %LYMPH, sedimentasyon, albümin, total protein, INR, aPTT, B12, folat, 25-OH D vitamini, Na, K, Mg, P, Ca serum düzeyleri kaydedildi. Bu laboratuvar değerleri kullanılarak her hasta için FİB-4 indeksi ve NFS hesaplandı.

FİB-4 indeksi: $(\text{Yaş} \times \text{AST (U/L)}) / (\text{Trombosit sayısı (10}^3 \text{ /}\mu\text{L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$ formülüyle hesaplandı.

FİB-4 indeksi $\geq 2,67$ olması ileri fibrozisi göstermede %80 oranında pozitif prediktif değere ve FİB-4 indeksi $\leq 1,30$ olması ileri fibrozisi dışlamada %90 negatif prediktif değere sahiptir. FİB-4 indeksinin 1,30 ve 2,67 arasında olması ileri fibrozisi gösterme ya da dışlama açısından belirsiz risk olarak değerlendirildi (16).

NFS: $-1,675 + (0,037 \times \text{Yaş}) + (0,094 \times \text{BMI}) + (1,13 \times \text{bozulmuş açlık glukozu ya da diyabet tanısı (evet:1, hayır:0)}) + (0,99 \times \text{AST/ALT}) - (0,013 \times \text{Trombosit sayısı (10}^9/\text{L)}) - (0,66 \times \text{albümin (g/dl)})$ formülüyle hesaplandı.

NFS < -1,455 olması ileri fibrozisi dışlamada %93 oranında negatif prediktif değere, NFS > 0,676 olması ileri fibrozisi göstermede %90 oranında pozitif predif değere sahiptir. NFS'nin -1,455 ve 0,676 arasında olması ileri fibrozisi dışlama ya da gösterme açısından belirsiz risk olarak değerlendirildi (17).

Bütün hastalar için hepatik 2D SWE ve USG işlemleri deneyimli bir radyolog tarafından gerçekleştirildi. İşlemler için Aplio 500 ultrason sistemi (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) kullanıldı. Hastalara en az 4-6 saat açlıktan sonra, sırtüstü ve sol yan pozisyon verilerek karaciğer için uygun alan saptanana kadar interkostal aralıklarda midklaviküler hat ve ön aksiller hat üstüne 2D konveks prob yerleştirildi. Seçilen bölge sağ lobda olup, kapsüle mesafesinin en az 2 cm olmasına dikkat edildi. Alanın yoğun vasküler yapı içermediği doppler inceleme ile konfirme edildi. En iyi ölçümleri sağlayabilmek için ultrasonografik görüntüler üstünde SWE'nin her çerçevesinin içine ROI (Region of Interest) uygulandı. Hastalardan solunum artefaktını minimuma indirmek amacıyla nefeslerini tutmaları söylendi ve 2-3 adet SWE karesi kaydedildi. Her hasta için en az 12 ölçüm alındı. Ölçümlerin medyan değerinin IQR (Inter Quality Range)'e oranının SWE hızı için %25'in altında olması güvenilir kabul edildi (15). Ölçümler kilopaskal olarak kaydedildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile, normal dağılmayan sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22,0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Normal dağılan sayısal değişkenlerin dört grupta karşılaştırılmasında ANOVA ve LSD testleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 185 tip 2 diyabet hasta NAYKH olan (H) (n:125) ve olmayan (HO) (n:60) olarak iki gruba ayrılarak incelendi. 185 hastaya 2D SWE ve USG yapıldı. Teknik başarısızlık sebebiyle değerlendirilemeyen hasta yoktu. Bütün hastalar için FİB-4 indeksi ve NFS kaydedildi. Çalışma grubumuzdaki hastaların (n:185) %34,1'i (n:63) erkek, %65,9'u (n:122) kadındı. Yaş ortalaması $58,56 \pm 10,62$, ortalama kilo (kg) $80,42 \pm 14,47$, ortalama BMI (kg/m^2) $30,33 \pm 5,94$, ortalama bel çevresi (cm) $93,94 \pm 11,79$ idi.

H ve HO grupları arasında kadın erkek oranı ve yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,635$, $p=0,085$) (Tablo 2 ve Tablo 3). H grubunda ortalama kilo, ortalama BMI ve ortalama bel çevresi HO grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,003$) (Tablo 3).

Tablo 2. H ve HO grubu cinsiyet dağılımı

		Hepatosteatoz		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	E	44 (35,2)	19 (31,7)	0,635
	K	81 (64,8)	41 (68,3)	

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

Tablo 3. H ve HO gruplarında yaş ve vücut ölçümlerinin karşılaştırılması

	H (n=125)	HO (n=60)	p
Yaş	$57,62 \pm 10,84$	$60,5 \pm 9,95$	0,085F
Kilo (kg)	$83,92 \pm 14,3$	$73,12 \pm 11,97$	0,001*I
BMI (kg/m^2)	$31,61 \pm 5,89$	$27,66 \pm 5,15$	0,001*I
Bel Çevresi (cm)	$95,88 \pm 11,71$	$89,9 \pm 10,99$	0,003*I

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, FStudent t testi, IMann Whitney U testi

H ve HO hasta grupları arasında TSH değerleri karşılaştırıldı ve USG ile tespit edilen hepatosteatoz grade'i ile TSH değerleri arasındaki ilişki incelendi. H grubundaki toplam 125 hastanın 16'sında (%12,8) TSH değeri yüksek, 3'ünde (%2,4) düşük, 106'sında (%84,8) normal bulundu. HO grubundaki 60 hastanın 7'sinde (%11,7) TSH değeri yüksek, 1'inde (%1,7) düşük, 52'sinde (%86,6) normal bulundu. H ve HO grupları arasında TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,921$). Hepatosteatoz grade'leri ile TSH değerleri karşılaştırıldığında da grade'e göre TSH değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,716$) (Tablo 4).

Tablo 4. TSH değerlerine göre H ve HO gruplarının karşılaştırılması

		TSH grup n (%)			p
		Yüksek	Normal	Düşük	
Hepatosteatoz	Var (n=125)	16 (12,8)	106 (84,8)	3 (2,4)	0,921
	Yok (n=60)	7 (11,7)	52 (86,6)	1 (1,7)	
Grade	3(n=27)	4 (14,8)	23 (85,2)	0 (0)	0,716
	2(n=33)	2 (6)	30 (91)	1 (3)	
	1(n=65)	10 (15,4)	53 (81,5)	2 (3,1)	
	0(n=60)	7 (11,7)	52 (86,6)	1 (1,7)	

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

TSH değerleri, 2D shear wave elastografi ölçümlerinin ortalaması (Ort.kpA), karaciğer (KC) uzun aksı, NFS ve FİB-4 indeksleri arasındaki ilişkiler Spearman'ın korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildiğinde NFS ve FİB-4 indeksi arasında pozitif yönde güçlü korelasyon ($r=0,795$) vardı. Diğer değerler arasında korelasyon tespit edilmedi (Tablo 5).

Tablo 5. TSH değerleri, KC ölçümleri ve fibrozis skorları arasındaki ilişki

			TSH (mU/L)	Ort.kpA	KC Uzun Aksı	NFS	FİB-4 İndeksi
	TSH (mU/L)	r	1,000	-,084	,098	-,015	-,033
		P	.	,258	,183	,839	,651
		N	185	185	185	185	185
	Ort.kpA	r	-,084	1,000	-,127	-,011	-,010
		P	,258	.	,085	,878	,888
		N	185	185	185	185	185
	KC Uzun Aksı	r	,098	-,127	1,000	,023	-,133
		P	,183	,085	.	,754	,072
		N	185	185	185	185	185
	NFS	r	-,015	-,011	,023	1,000	,795**
		P	,839	,878	,754	.	,000
		N	185	185	185	185	185
	FİB-4 İndeksi	r	-,033	-,010	-,133	,795**	1,000
		P	,651	,888	,072	,000	.
		N	185	185	185	185	185

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, r:Spearman rank korelasyon katsayısı

Düşük, normal ve yüksek olarak değerlendirilen TSH düzeyleri açısından H ve HO grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,921$). TSH değeri yüksek olan; hipotiroidisi mevcut hastalar subklinik ve aşikar hipotiroidi olarak ayrı ayrı ele alındığında da H ve HO grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,365$)(Tablo 6).

Tablo 6. H ve HO gruplarının TSH değerleri ve hipotiroidi durumlarına göre karşılaştırılması

		Hepatosteatoz		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
TSH grup	Düşük	3 (2,4)	1 (1,7)	0,921
	Normal	106 (84,8)	52 (86,7)	
	Yüksek	16 (12,8)	7 (11,7)	
Hipotiroidi	Subklinik	14 (87,5)	5 (71,4)	0,365
	Aşikar	2 (12,5)	2 (28,6)	

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

Anti-TPO varlığına göre değerlendirildiğinde, H grubunda toplam 125 hastanın 33'ünde (%26,4) Anti-TPO pozitif, 92'sinde (%73,6) Anti-TPO negatifti. HO grubunda toplam 60 hastanın 10'unda (%16,7) Anti-TPO pozitif, 50'sinde (%83,3) Anti-TPO negatifti. H ve HO grupları arasında Anti-TPO pozitif ve negatiflik durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,142$). Anti-TPO pozitif ve negatiflik durumuna göre hepatosteatoz grade'leri arasında da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,512$) (Tablo 7).

Tablo 7. Anti-TPO varlığına göre H ve HO gruplarının karşılaştırılması

		Anti-TPO grup		p
		Pozitif	Negatif	
		n (%)	n (%)	
Hepatosteatoz	Var(n=125)	33 (26,4)	92 (73,6)	0,142
	Yok(n=60)	10 (16,7)	50 (83,3)	
Hepatosteatoz Grade	3(n=27)	7 (25,9)	20 (74,1)	0,512
	2(n=33)	8 (24,2)	25 (75,8)	
	1(n=65)	18 (27,7)	47 (72,3)	
	0(n=60)	10 (16,7)	50 (83,3)	

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

Tablo 8. Anti-TPO değerleri, KC ölçümleri ve fibrozis skorları arasındaki ilişki

		Anti-TPO (kU/L)	Ort.kpA	KC Uzun Aksı	NFS	FİB-4 İndeksi
Anti-TPO (kU/L)	r	1,000	-,049	,166*	-,010	-,106
	P	.	,508	,024	,894	,152
	N	185	185	185	185	185
Ort.kpA	r	-,049	1,000	-,127	-,011	-,010
	P	,508	.	,085	,878	,888
	N	185	185	185	185	185
KC Uzun Aksı	r	,166*	-,127	1,000	,023	-,133
	P	,024	,085	.	,754	,072
	N	185	185	185	185	185
NFS	r	-,010	-,011	,023	1,000	,795**
	P	,894	,878	,754	.	,000
	N	185	185	185	185	185
FİB-4 İndeksi	r	-,106	-,010	-,133	,795**	1,000
	P	,152	,888	,072	,000	.
	N	185	185	185	185	185

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, r:Spearman rank korelasyon katsayısı

Anti-TPO değerleri, Ort. kpA, KC uzun aksı, NFS ve FİB-4 indeksleri arasındaki ilişki incelendiğinde, Anti-TPO değeri ve KC uzun aksı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon bulundu (r=0,166) (Tablo 8).

Tablo 9. Anti-TG varlığına göre H ve HO gruplarının karşılaştırılması

		Anti-TG grup		p
		Pozitif	Negatif	
		n (%)	n (%)	
Hepatosteatoz	Var	21 (16,8)	104 (83,2)	0,362
	Yok	7 (11,7)	53 (88,3)	
Hepatosteatoz Grade	3	3 (11,1)	24 (88,9)	0,631
	2	6 (18,1)	27 (81,9)	
	1	12 (18,5)	53 (81,5)	
	0	7 (11,7)	53 (88,3)	

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

Anti-TG varlığına göre değerlendirildiğinde, H grubunda toplam 125 hastanın 21'inde (%16,8) Anti-TG pozitif, 104'ünde (%83,2) Anti-TG negatifti. HO grubunda toplam 60 hastanın 7'sinde (%11,7) Anti-TG pozitif, 53'ünde (%88,3) Anti-TG negatifti. H ve HO grupları arasında Anti-TG pozitif ve negatiflik durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,362). Anti-TG pozitif ve negatiflik durumuna göre hepatosteatoz grade'leri arasında da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,631) (Tablo 9).

Tablo 10. Anti-TG değerleri, Anti-TPO düzeyleri, KC  l mleri ve fibrozis skorları arasındaki ilişki

			Anti-TG (kU/L)	Anti-TPO (kU/L)	Ort.kpA	KC Uzun Aksı	NFS	F�B-4 �ndeksi
	Anti-TG (kU/L)	r	1,000	,578**	-,056	,012	,028	-,038
		P	.	,000	,447	,871	,705	,606
		N	185	185	185	185	185	185
	Anti-TPO (kU/L)	r	,578**	1,000	-,049	,166*	-,010	-,106
		P	,000	.	,508	,024	,894	,152
		N	185	185	185	185	185	185
	Ort.kpA	r	-,056	-,049	1,000	-,127	-,011	-,010
		P	,447	,508	.	,085	,878	,888
		N	185	185	185	185	185	185
	KC Uzun Aksı	r	,012	,166*	-,127	1,000	,023	-,133
		P	,871	,024	,085	.	,754	,072
		N	185	185	185	185	185	185
	NFS	r	,028	-,010	-,011	,023	1,000	,795**
		P	,705	,894	,878	,754	.	,000
		N	185	185	185	185	185	185
	F�B-4 �ndeksi	r	-,038	-,106	-,010	-,133	,795**	1,000
		P	,606	,152	,888	,072	,000	.
		N	185	185	185	185	185	185

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, r:Spearman rank korelasyon katsayısı

Anti-TG değerleri, Anti-TPO düzeyleri, Ort. kpA, KC uzun aksı, NFS ve F B-4 indeksleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde Anti-TG ile Anti-TPO arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon mevcuttu (r=0,578) (Tablo 10).

Kardiyovasküler hastalık (KVH), hipertansiyon (HT), osteoporoz, OSAS (Obstrüktif Uyku Apne Sendromu), geçirilmiş SVO (serebrovasküler olay) varlığı açısından H ve HO gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. H grubunda hiperlipidemi görülme olasılığı ($p=0,019$) ve insülin kullanım oranı ($p=0,009$) HO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. H ve HO grupların KVH, HT, HL, osteoporoz, OSAS, geçirilmiş SVO, insülin kullanım varlığı açısından karşılaştırılması

		Hepatosteatoz		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
KVH	Var(n=143)	96 (67,1)	47 (32,9)	0,816
	Yok(n=42)	29 (69)	13 (31)	
HT	Var(n=109)	73 (67)	36 (33)	0,836
	Yok(n=76)	52 (68,4)	24 (31,6)	
HL	Var(n=85)	50 (58,9)	35 (41,1)	0,019*
	Yok(n=100)	75 (75)	25 (25)	
Osteoporoz	Var(n=10)	8 (80)	2 (20)	0,368
	Yok(n=175)	117 (66,9)	58 (33,1)	
OSAS	Var(n=2)	2 (100)	0 (0)	0,209
	Yok(n=183)	123 (67,2)	60 (32,8)	
Geçirilmiş SVO	Var(n=6)	2 (33,3)	4 (66,7)	0,081
	Yok(n=179)	123 (68,7)	56 (31,3)	
İnsülin Kullanımı	Var(n=65)	36 (55,4)	29 (44,6)	0,009*
	Yok(n=120)	89 (74,2)	31 (25,8)	

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

H ve HO gruplar arasında fT3/fT4 oranı, Anti-TPO/Anti-TG oranı, sigara (paket/yıl) kullanım miktarları ve diyabet süreleri karşılaştırıldı. H grubunda fT3/fT4 oranı ortalama $0,24 \pm 0,06$, HO grubunda $0,41 \pm 1,31$ idi. H grubunda Anti-TPO/Anti-TG oranı ortalama $2,05 \pm 4,99$, HO grubunda $1,35 \pm 3,22$ idi. H ve HO grubu arasında fT3/fT4 oranı ve Anti-TPO/Anti-TG oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla, $p=0,085$, $p=0,945$) (Tablo 12).

Tablo 12. H ve HO gruplar arasında fT3/fT4 oranı, Anti-TPO/Anti-TG oranı, sigara (paket/yıl) kullanım miktarları ve diyabet sürelerinin karşılaştırılması

	Hepatosteatoz				
	Var		Yok		
	Ort±St.Sapma	Medyan (%25-%75)	Ort±St.Sapma	Medyan (%25-%75)	p
fT3/fT4	0,24 ± 0,06	0,23 (0,2-0,28)	0,41 ± 1,31	0,22 (0,18-0,26)	0,085
Anti-TPO/ Anti-TG	2,05 ± 4,99	0,75 (0,6-0,98)	1,35 ± 3,22	0,71 (0,63-0,97)	0,945
Sigara (paket/yıl)	11,82 ± 21,25	0 (0-15)	8,13 ± 15,9	0 (0-6)	0,198
Diyabet (yıl)	8,91 ± 6,96	7 (3 -14)	9,71 ± 6,92	10 (4,5-15)	0,317

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, Mann Whintey U testi

Tablo 13. fT3/fT4 oranı ile KC ölçümleri, fibrozis skorları ve Anti-TPO/Anti-TG arasındaki ilişki

		fT3/fT4
Hepatosteatoz Grade	r	0,135
	P	0,067
	N	185
Ort.kpA	r	0,135
	P	0,066
	N	185
KC Uzun Aksı	r	0,119
	P	0,106
	N	185
NFS	r	-0,022
	P	0,766
	N	185
FİB-4 İndeksi	r	-0,033
	P	0,66
	N	185
Anti-TPO/Anti-TG	r	0,083
	P	0,259
	N	185

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, r:Spearman rank korelasyon katsayısı

fT3/fT4 oranı ile hepatosteatoz grade, Ort.kpA, KC uzun aksı, NFS, FİB-4 indeksi, Anti-TPO/Anti-TG arasındaki ilişkiler Spearman'ın korelasyon analizi kullanılarak incelendiğinde değerler arasında korelasyon tespit edilemedi (Tablo 13).

Anti-TPO/Anti-TG oranı ile hepatosteatoz grade, Ort.kpA, KC uzun aksı, NFS, FİB-4 indeksi, fT3/fT4 arasındaki ilişkiler incelendiğinde Anti-TPO/Anti-TG oranı ile KC uzun aksı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon vardı ($r=0,158$). Anti-TPO/Anti-TG oranı ile diğer değerler arasında korelasyon mevcut değildi (Tablo 14).

Tablo 14. Anti-TPO/Anti-TG oranı ile KC ölçümleri, fibrozis skorları ve fT3/fT4 arasındaki ilişki

		Anti-TPO/Anti-TG
Hepatosteatoz Grade	r	0,057
	P	0,442
	N	185
Ort.kpA	r	-0,01
	P	0,896
	N	185
KC Uzun Aksı	r	0,158*
	P	0,032
	N	185
NFS	r	-0,062
	P	0,402
	N	185
FİB-4 İndeksi	r	-0,014
	P	0,849
	N	185
fT3/fT4	r	0,083
	P	0,259
	N	185

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, r:Spearman rank korelasyon katsayısı

Tablo 15. H ve HO gruplarında tiroid testleri, KC ölçümleri ve fibrozis skorlarının karşılaştırılması

	H (n=125)	HO (n=60)	p
Ort.kpA	14,47 ± 6,47	15,67 ± 6,29	0,086F
KC Uzun Aksı (mm)	171,92 ± 10,62	161,45 ± 8,98	0,001*F
NAFLD Fibrozis Skoru	-0,75 ± 1,2	-0,62 ± 1,21	0,504İ
FIB-4 İndeksi	1,16 ± 0,93	1,1 ± 0,5	0,655F
TSH (mU/L)	2,39 ± 2,1	2,4 ± 2,75	0,406F
fT3 (ng/L)	2,9 ± 0,51	2,69 ± 0,55	0,010*İ
fT4 (ng/L)	12,18 ± 2,13	12,5 ± 3,69	0,961F
Anti-TPO (kU/L)	66,22 ± 130,61	47,62 ± 100,12	0,906F
Anti-TG (kU/L)	122,05 ± 460,18	125,01 ± 529,73	0,883F
fT3/fT4	0,24 ± 0,06	0,41 ± 1,31	0,085F
Anti-TPO/Anti-TG	2,05 ± 4,99	1,35 ± 3,22	0,945F

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, İStudent t testi, FİMann Whitney U testi

H grubunun KC uzun aksı ortalama 171,92 ± 10,62 mm iken, HO grubunda 161,45 ± 8,98 mm ölçüldü; H grubunda HO grubuna göre KC uzun aksı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,001). H grubunda fT3 değeri ortalama 2,9 ± 0,51, HO grubunda 2,69 ± 0,55 ng/L idi; H grubunda fT3 düzeyi HO grubuna göre anlamlı yüksekti (p=0,010). H ve HO gruplar arasında fT4 düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,961) (Tablo 15).

Tablo 16. fT3 değerlerinin hepatosteatoz grade'lerine göre karşılaştırılması

Grade	0 (n=60)	1 (n=65)	2 (n=33)	3 (n=27)	p
fT3 (ng/L)	2,69 ± 0,55	2,83 ± 0,48	2,99 ± 0,55	2,98 ± 0,5	0,023*

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, ANOVA ve LSD testi

fT3 değerleri, grade 2 ve 3 hepatosteatozu olan hastalarda hepatosteatozu olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,008, p=0,017).

Tablo 17. fT3 değerleri, KC ölçümleri ve fibrozis skorları arasındaki ilişki

			fT3 (ng/L)	Ort.kpA	KC Uzun Aksı	NFS	FİB-4 İndeksi
	fT3 (ng/L)	r	1,000	,100	,093	-,144	-,112
		P	.	,176	,210	,050	,128
		N	185	185	185	185	185
	Ort.kpA	r	,100	1,000	-,127	-,011	-,010
		P	,176	.	,085	,878	,888
		N	185	185	185	185	185
	KC Uzun Aksı	r	,093	-,127	1,000	,023	-,133
		P	,210	,085	.	,754	,072
		N	185	185	185	185	185
	NFS	r	-,144	-,011	,023	1,000	,795**
		P	,050	,878	,754	.	,000
		N	185	185	185	185	185
	FİB-4 İndeksi	r	-,112	-,010	-,133	,795**	1,000
		P	,128	,888	,072	,000	.
		N	185	185	185	185	185

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, r:Spearman rank korelasyon katsayısı

fT3 değerleri, Ort.kpA, KC uzun aksı, NFS ve FİB-4 indeksleri arasındaki ilişki incelendiğinde değerler arasında korelasyon mevcut değildi (Tablo 17).

Korelasyon tablosunda fT3, fT4, Anti-TG, Anti-TPO, fT3/fT4, Anti-TPO/Anti-TG'nin tüm değerlerle ilişkisi incelendiğinde fT3 ile hepatosteatoz grade'i (p=0,002, r= 0,231), kilo (p=0,002, r=0,253), AST (p=0,001, r=0,244), ALT (p=0,002, r=0,229) seviyesi arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon; BMI (p=0,035, r=0,155), HDL (p=0,044, r=0,148), total bilirubin (p=0,036, r=0,154), GGT (p=0,021, r=0,169), ALP (p=0,032, r=0,158), serum demiri (p=0,010, r=0,189), total protein (p=0,039, r=0,152), albümin (p=0,021, r=0,170), lenfosit sayısı (p=0,021, r=0,169), sigara kullanım miktarı (p=0,015, r=0,178) ile pozitif yönlü çok zayıf korelasyon; yaş (p=0,007, r= -0,199) ve diyabet süresi (p=0,031, r= -0,159) ile negatif yönlü çok zayıf korelasyon; INR (p=0,003, r= -0,220) ile negatif yönlü zayıf korelasyon mevcuttu. fT4 ile kilo (p=0,030, r= -0,159) arasında negatif yönlü çok zayıf korelasyon; trigliserit seviyesi (p=0,004, r= -0,212) ile negatif yönlü zayıf korelasyon; total bilirubin (p=0,042, r=0,150), indirekt bilirubin (p=0,019, r=0,172), platelet sayısı (p=0,014, r=0,181), lenfosit sayısı (p=0,018, r=0,174), diyabet süresi (p=0,017, r=0,175) arasında pozitif yönlü çok zayıf korelasyon mevcuttu. Anti-TG ile TSH (p=0,011, r=0,186), sedimentasyon hızı (p=0,013, r=0,182) arasında pozitif yönlü çok zayıf korelasyon; total protein düzeyi (p=0,002, r=0,223) ile pozitif yönlü zayıf korelasyon; boy (p=0,038, r= -0,153), lipaz (p=0,021, r= -0,169) ve ferritin düzeyi (p=0,044, r= -0,149) ile negatif yönlü çok zayıf korelasyon mevcuttu. Anti-TPO ile total kolesterol (p=0,032, r=0,158), ALP (p=0,019, r=0,172), sedimentasyon hızı (p=0,023, r=0,167), aPTT (p=0,012, r=0,183) arasında pozitif yönlü çok zayıf korelasyon; LDL (p=0,006, r=0,200), total protein düzeyi (p=0,001, r=0,250) ile pozitif yönlü zayıf korelasyon; lipaz düzeyi (p=0,028, r= -0,162) ile çok zayıf korelasyon mevcuttu. fT3/fT4 ile TSH (p=0,002, r=0,225), hemogloblin (p=0,001, r=0,251), eGFR (p=0,002, r=0,223) değerleri arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon; boy (p=0,032, r=0,158), BMI (p=0,020, r=0,171), bel çevresi (p=0,011, r=0,187) LDL (p=0,042, r=0,149), AST (p=0,026, r=0,164), albümin düzeyleri (p=0,013, r=0,183) arasında pozitif yönlü çok zayıf korelasyon; diyabet süresi (p=0,001, r= -0,237) ve yaş (p=0,005, r= -0,205) ile negatif yönlü zayıf korelasyon; INR (p=0,036, r= -0,154) ve lipaz (p=0,027, r= -0,162) ile negatif yönlü çok zayıf korelasyon mevcuttu. Anti-TPO/Anti-TG ile ALT (p=0,028, r=0,162), ALP (p=0,014, r=0,181),

total protein düzeyi ($p=0,047$, $r=0,146$), karaciğer uzun aksı ($p=0,032$, $r=0,158$) arasında pozitif yönlü çok zayıf korelasyon mevcuttu.



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada tip 2 diyabet hastalarında NAYKH ile tiroid fonksiyon testleri, Anti-TPO ve Anti-TG arasındaki ilişkiyi araştırdık. NAYKH olan tip 2 diyabet hastalarında NAYKH olmayan tip 2 diyabet hastalarına göre fT3 değerini anlamlı yüksek tespit ettik. Ayrıca hepatosteatoz grade 2 ve 3 olan hastalarda fT3 değeri, hepatosteatoz olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu. NAYKH olanların fT4 ve TSH düzeylerinde, Anti-TPO ve Anti-TG antikor seviyelerinde, fT3/fT4, Anti-TPO/Anti-TG oranlarında NAYKH olmayanlara kıyasla anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ayrıca NAYKH ile aşikar ve subklinik hipotiroidizm arasında da ilişki tespit edilmedi.

Yapılan bazı çalışmalarda hipotiroidizmin NAYKH ile ilişkili olduğu gösterilmiş hatta TSH yüksekliği ve düşük fT4'ün eşlik ettiği aşikar hipotiroidinin, TSH yüksekliği ve normal fT4 seviyesinin olduğu subklinik hipotiroididen daha yüksek oranda NAYKH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (88). TSH direkt etki ile hepatik glukoneogenezi uyarabilmekte, HMG-KoA (3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA) redüktaz enziminin fosforilasyonunu azaltarak kolesterol artışına neden olabilmektedir. Hipotiroidizm, adipoz dokuda lipoliz inhibisyonunu engelleyerek hepatositlere gelen FFA'ni artırır ve hepatik insülin rezistansına yol açabilir. Hipotiroidizmi olan hastalarda artan leptin düzeyinin de hepatik insülin rezistansına yol açtığı ve fibroziste görev aldığı bulunmuştur (56,88,89). Jaruvongvanich ve arkadaşlarının meta analizinde ise NAYKH olan ve olmayan hastalarda subklinik veya aşikar hipotiroidi varlığı açısından ilişki olmadığı saptanmıştır. Aynı zamanda NAYKH olan ve olmayan gruplarda fT3, fT4, TSH seviyeleri arasında da anlamlı farklılık bulunmamıştır (89). Bizim çalışmamızda NAYKH olan ve olmayan gruplar arasında TSH ve fT4 seviyeleri açısından anlamlı farklılık olmamakla birlikte NAYKH olan grupta fT3 değerlerini NAYKH olmayan gruba göre anlamlı yüksek tespit ettik. Hepatosteatoz grade 2 ve 3 olan hastalarda fT3 değerlerini, hepatosteatoz olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulduk. Çalışmamızda NAYKH ile aşikar ve subklinik hipotiroidizm arasında ilişki bulamadık, ancak aşikar hipotiroidiye sahip hasta sayımız yetersizdi. Hastaların TSH değerleri; hepatosteatoz grade, Ort.kpA, KC

uzun aksı, NFS ve FİB-4 indeksleri ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Tip 2 diyabeti ve NAYKH olan hastalarda tiroid otoantikorlarının serum düzeyleri bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NAYKH olan tip 2 diyabet hastalarında, NAYKH olmayan tip 2 diyabet hastalarına göre tiroid otoantikor varlığının daha fazla olduğu, Anti-TPO pozitifliğinin de Anti-TG pozitifliğinden daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur. Aynı çalışmada, Anti-TPO/Anti-TG oranı NAYKH olan tip 2 diyabet grubunda anlamlı yüksek saptanmış ve Anti-TPO artışı ile HbA1c, total kolesterol, trigliserit, ALT ve TSH'nın da arttığı gösterilmiştir. Anti-TPO ve Anti-TG artışı aynı zamanda hipotiroidizme neden olarak NAYKH patogenezinde rol oynar. Bu durum, NAYKH'nın gelişiminde otoimmünitenin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (10). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Anti-TG'nin NAYKH için koruyucu olabileceği, Anti-TPO'nun yalnızca erkeklerde NAYKH'na karşı koruyucu olabileceği bulunmuştur. Anti-TG artışının NAYKH'na karşı koruyucu etkisi, Anti-TG ile karbonik anhidrazın genetik olarak bağlantılı olmasına ve Anti-TG üretiminin IFN- γ (İnterferon gama) etkisiyle artmasına dayandırılmıştır. Karbonik anhidraz, glukoneogenez ve de novo lipogenezde rol oynamaktadır. Karbonik anhidraz aktivitesinin azalması ile Anti-TG üretimi uyarılabilmektedir. Deneysel çalışmalarda otoimmün tiroiditin IFN- γ seviyesini arttırdığı, Anti-TG üretiminin antifibrotik ve antienflamatuar etkili IFN- γ ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Estradiol, karaciğerde yağ miktarını düşürerek hepatik inflamasyonu ve fibrozisi baskılar. Erkeklerde yüksek estradiol/testosteron oranının artmış Anti-TPO seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde Anti-TPO artışının NAYKH'na karşı koruyucu rolünün, artmış estradiol miktarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (90). Bizim çalışmamızda tip 2 diyabetli NAYKH olan hastaların %26,4'ünde, NAYKH olmayan hastaların %16,7'sinde Anti-TPO pozitifliği. İki grup arasında Anti-TPO pozitif varlığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda, Anti-TPO değerleri ve Anti-TPO/Anti-TG oranları ile Ort. kpA, KC uzun aksı, NFS ve FİB-4 indeksleri arasındaki ilişki incelendiğinde Anti-TPO değerleri ve Anti-TPO/Anti-TG oranları ile KC uzun aksı arasında pozitif

yönde zayıf korelasyon bulundu. Hu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Anti-TPO seviyesi yüksekliğinin tip 2 diyabet hastalarında tiroid fonksiyonu ilişkisi olmaksızın visceral obezitede risk faktörü olduğu saptanmıştır (91). Çalışmamızda saptadığımız KC uzun aksı ile Anti-TPO arasındaki ilişki, USG ile tespit edilemeyen hepatosteatozun erken evresine ait olabilir (92). Bu konuda yüksek hasta sayısı ve uzun süreli takip ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

NAYKH ile obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, osteoporoz gibi birçok hastalık arasında ilişki bildirilmiştir (4,20,93). Bizim çalışmamızda da NAYKH olan grupta NAYKH olmayan gruba göre hiperlipidemi görülme olasılığını ve insülin kullanım oranlarını anlamlı olarak yüksek bulduk. Bununla birlikte NAYKH olan ve olmayan hasta grupları arasında, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, osteoporoz, obstrüktif uyku apne sendromu ve geçirilmiş serebrovasküler olay varlığı açısından anlamlı fark yoktu. Çalışma grubumuzda hastaların %0,5'inde OSAS, %3'ünde geçirilmiş SVO, %5'inde osteoporoz mevcuttu; bu tanılara sahip hasta sayısının az olmasının bu hastalıklar ile NAYKH ilişkisini değerlendirmede kısıtlayıcı olduğunu düşünmekteyiz. Targer ve arkadaşlarınca yürütülen 34.043 hastanın ortalama 6,9 yıl takip edildiği bir meta analizin sonuçlarında, NAYKH ile kardiyovasküler hastalıkların görülmesi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda, NAYKH olan hastalarda kardiyovasküler olay görülme sıklığının özellikle erkek cinsiyet, hipertrigliseridemi, yaş, tip 2 diyabet varlığı ve sigara kullanımı ile arttığı saptanmıştır (94,95).

$fT3/fT4$ oranı periferik deiyonidaz etkinliğini yansıtır. Periferik deiyonidaz aktivitesi, $fT4$ 'ün $fT3$ 'e dönüşümünü hızlandırmasıyla metabolik aktiviteyi artırarak hepatik yağ miktarının artışına karşı kompensatuar yanıt oluşturmaktadır. Obez hastalarda $fT3/fT4$ 'ün bel çevresi ve BMI ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Gökmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada $fT3/fT4$ oranının ötiroid ve hipotiroidisi olan hastalarda, insülin rezistansı ile ilişkisi olmaksızın, NAYKH'nı işaret ettiği gösterilmiştir. NAYKH; $fT3/fT4$, insülin rezistansı ve bel çevresi ile ilişkili bulunmuştur (96). Biz de çalışmamızda $fT3/fT4$ oranı ile BMI ve bel çevresi arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon olduğunu saptadık. Bilgin ve Pirgon'un NAYKH olan

obez çocuklardaki tiroid fonksiyonlarını incelediği çalışmada NAYKH olan grubun hem fT3 seviyeleri hem de fT3/fT4 oranları NAYKH olmayan gruba göre yüksek saptanmıştır (97). Biz de çalışmamızda H grubunda fT3 değerini HO grubuna göre anlamlı yüksek tespit ettik ancak H ve HO grupları arasında fT3/fT4 oranı açısından anlamlı farklılık saptamadık. Hepatosteatoz grade 2 ve 3 olan hastalarda fT3 değerlerini, hepatosteatoz olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulduk. Hem fT3 düzeyleri hem de fT3/fT4 oranları ile Ort.kpA, KC uzun aksı, NFS, FİB-4 indeksleri arasında korelasyon tespit edilemedi. Pihlajamäki ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada obez hastaların karaciğer incelemelerinde tiroid hormonlarının düzenlediği genlerin ekspresyonunun azalmasıyla, tiroid hormonlarının hepatik etkisinin bozulmasının karaciğer yağlanmasına ve hepatik insülin rezistansına yol açabileceği gösterilmiştir (98,99). Bununla birlikte fT4'ten fT3'e dönüşüm; karaciğer yağlanmasında artan yağ asitlerinin etkisi, kronik hastalık, stres ve açlık durumlarında azalabilmektedir (98). Bu çalışmalarda hastaların BMI ortalaması daha yüksekken çalışmamızdaki hastaların ortalama BMI'leri daha düşüktü. Ayrıca çalışmamızda fT3/fT4 oranının değerlendirilmesinde fT4'ün fT3'e dönüşümünü engelleyen faktörler dışlanmamıştır.

H ve HO grubundaki her hasta görece yeni bir yöntem olan 2D SWE ile değerlendirilmiş ancak iki grup hastanın ölçülen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun sebeplerinden biri ileri fibrozisi olan hasta sayımızın yetersizliği olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olmasının karaciğer fibrozisini değerlendirmede 2D SWE doğruluk oranını düşürdüğü gösterilmiştir (100,101). Bizim çalışmamızdaki ortalama $BMI > 30$ olup doğruluk oranının düşmesinde etkili olmuş olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda özellikle obez hastalarda standart probdan farklı olarak daha düşük frekanslı, daha derine ulaşabilen titreşim genlikli XL prob ile daha doğru sonuçlar alındığı gösterilmiştir (101,102). Biz çalışmamızda BMI düşük ve yüksek olan hastaları aynı proba değerlendirdik, bu da sonucu etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Öncelikle, bu çalışma tek merkezli yapılmış bir çalışmadır. Çalışmamızda ötiroid hasta sayımız çoğunluğu oluştururken subklinik ve aşikar hipotiroidili hasta sayımız kısıtlıdır. Ayrıca

hastalarda NAYKH'nı saptamak için 2D SWE ve eş zamanlı USG tek sefer yapılmıştır. Çalışmamızın kesitsel tasarımı, hastaların uzun süreli takip sonuçlarını elde etmemizi ve neden sonuç ilişkisi konusunda çıkarım yapmamızı engellemiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak tip 2 diyabet hastalarında NAYKH, fT3 düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. NAYKH olan tip 2 diyabet hastalarında NAYKH olmayan tip 2 diyabet hastalarına göre fT3 değeri anlamlı olarak yüksekti. NAYKH olan ve olmayan tip 2 diyabet hastaları arasında; fT4 ve TSH düzeyleri, Anti-TPO ve Anti-TG antikor seviyeleri, fT3/fT4, Anti-TPO/Anti-TG oranları açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışmalarda NAYKH'nın tiroid fonksiyon testleri ve Anti-TPO, Anti-TG otoantikor düzeyleri ile ilişkisi konusunda elde edilen çelişkili sonuçlar, bu ilişkiyi değerlendirebilmek için daha kapsamlı çalışmaları gerektirmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
2. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Lond Engl*. 05 Haziran 2021;397(10290):2212-24.
3. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology » Submission » Tip 2 diabetes mellitus ve hepatosteatoz [İnternet]. [a.yer 19 Ocak 2023]. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/en/pub/agd/issue/1481/17903>
4. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md*. Mart 2014;59(3):1174-97.
5. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 26 Şubat 2018;20(2):12.
6. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, vd. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. Mayıs 2011;34(5):1139-44.
7. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, vd. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. Mayıs 2007;30(5):1212-8.
8. Khandelwal R, Dassanayake AS, Singh SP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Diabetics: The Role of Hepatologist. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. Temmuz 2022;12(Suppl 1):S37-40.
9. 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. *Diabetologia*. 01 Haziran 2016;59(6):1121-40.
10. Wang C, Niu Q, Lv H, Li Q, Ma Y, Tan J, vd. Elevated TPOAb is a Strong Predictor of Autoimmune Development in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Case–Control Study. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 16 Kasım 2020;13:4369-78.
11. Manka P, Bechmann L, Best J, Sydor S, Claridge LC, Coombes JD, vd. Low Free Triiodothyronine Is Associated with Advanced Fibrosis in Patients at High Risk for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. Ağustos 2019;64(8):2351-8.
12. Efstathiadou ZA, Kita MD, Polyzos SA. Thyroid dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol*. Eylül 2018;43(3):367-76.
13. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*. 17 Nisan 2020;9(4):1005.

14. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486-501.
15. Osman AM, El Shimy A, Abd El Aziz MM. 2D shear wave elastography (SWE) performance versus vibration-controlled transient elastography (VCTE/fibroscan) in the assessment of liver stiffness in chronic hepatitis. *Insights Imaging*. 10 Mart 2020;11(1):38.
16. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. USE OF THE FIB4 INDEX FOR NON-INVASIVE EVALUATION OF FIBROSIS IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Ekim 2009;7(10):1104-12.
17. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, vd. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatol Baltim Md*. Nisan 2007;45(4):846-54.
18. Cataldo I, Sarcognato S, Sacchi D, Cacciatore M, Baciocchi F, Mangia A, vd. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Pathologica*. 01 Haziran 2021;113(3):194-202.
19. Kim H, Lee DS, An TH, Park HJ, Kim WK, Bae KH, vd. Metabolic Spectrum of Liver Failure in Type 2 Diabetes and Obesity: From NAFLD to NASH to HCC. *Int J Mol Sci*. 26 Nisan 2021;22(9):4495.
20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, vd. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
21. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, vd. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatol Baltim Md*. Aralık 2015;62(6):1723-30.
22. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. Ekim 2011;141(4):1249-53.
23. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, vd. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. Mart 2015;148(3):547-55.
24. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. Nisan 1998;114(4):842-5.
25. Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(9):815-23.
26. Tamer F, Nergiz Ünal R. Non-Alcoholic Hepatic Steatosis and Dietary Saturated Fatty Acids: A Current Overview of Possible Mechanisms. *Akdeniz Med J [İnternet]*. 06

Ağustos 2019 [a.yer 21 Ocak 2023]; Erişim adresi:
http://akdeniztipdergisi.org/pdf/pdf_ATD_277.pdf

27. 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*. 02 Mayıs 2005;115(5):1343-51.
28. Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS, Trauner M, Canbay A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol*. 01 Nisan 2012;56(4):952-64.
29. Dentin R, Girard J, Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie*. 01 Ocak 2005;87(1):81-6.
30. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 01 Eylül 2018;25(9):771-82.
31. Bojic LA, Huff MW. Peroxisome proliferator-activated receptor δ : a multifaceted metabolic player. *Curr Opin Lipidol*. Nisan 2013;24(2):171.
32. Devan AR, Nair B, Kumar AR, Nath LR. An insight into the role of telmisartan as PPAR- γ/α dual activator in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Biotechnol Appl Biochem*. Nisan 2022;69(2):461-8.
33. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 15 Temmuz 2004;114(2):147-52.
34. Carpino G, Del Ben M, Pastori D, Carnevale R, Baratta F, Overi D, vd. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(2):470-85.
35. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, vd. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. Haziran 2009;49(6):1877-87.
36. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. Aralık 2009;1(6):a001651.
37. Ma J, Zhou Q, Li H. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy. *Nutrients*. 16 Ekim 2017;9(10):1124.
38. Jung UJ, Choi MS. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 11 Nisan 2014;15(4):6184-223.
39. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Haziran 2004;89(6):2548-56.
40. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, American Heart Association, vd. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung,

and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 27 Ocak 2004;109(3):433-8.

41. Leow MKS, Addy CL, Mantzoros CS. Human Immunodeficiency Virus/Highly Active Antiretroviral Therapy-Associated Metabolic Syndrome: Clinical Presentation, Pathophysiology, and Therapeutic Strategies. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Mayıs 2003;88(5):1961-76.
42. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. Mayıs 2004;145(5):2273-82.
43. Jiménez-Cortegana C, García-Galey A, Tami M, del Pino P, Carmona I, López S, vd. Role of Leptin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*. 30 Haziran 2021;9(7):762.
44. Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:831670.
45. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol WJG*. 21 Haziran 2011;17(23):2801-11.
46. Udomsinprasert W, Honsawek S, Poovorawan Y. Adiponectin as a novel biomarker for liver fibrosis. *World J Hepatol*. 27 Ekim 2018;10(10):708-18.
47. Jung HN, Jung CH. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin. *Int J Mol Sci*. 16 Aralık 2021;22(24):13529.
48. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients*. 05 Kasım 2019;11(11):2664.
49. Marchesini G, Pagotto U, Bugianesi E, De Iasio R, Manini R, Vanni E, vd. Low Ghrelin Concentrations in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Are Related to Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Aralık 2003;88(12):5674-9.
50. Rusli F, Deelen J, Andriyani E, Boekschoten MV, Lute C, van den Akker EB, vd. Fibroblast growth factor 21 reflects liver fat accumulation and dysregulation of signalling pathways in the liver of C57BL/6J mice. *Sci Rep*. 29 Temmuz 2016;6:30484.
51. Kosmalski M, Drzewoski J, Szymczak-Pajor I, Zieleniak A, Mikołajczyk-Solińska M, Kasznicki J, vd. Irisin Is Related to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Biomedicines*. 11 Eylül 2022;10(9):2253.
52. Pădureanu V, Dop D, Drăgoescu AN, Pădureanu R, Mușetescu AE, Nedelcu L. Non-alcoholic fatty liver disease and hematologic manifestations (Review). *Exp Ther Med*. 01 Aralık 2021;22(6):1-4.
53. Lombardi R, Pisano G, Fargion S. Role of Serum Uric Acid and Ferritin in the Development and Progression of NAFLD. *Int J Mol Sci*. 12 Nisan 2016;17(4):548.

54. Du X, DeForest N, Majithia AR. Human Genetics to Identify Therapeutic Targets for NAFLD: Challenges and Opportunities. *Front Endocrinol.* 07 Aralık 2021;12:777075.
55. Ucar F, Sezer S, Erdogan S, Akyol S, Armutcu F, Akyol O. The relationship between oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: Its effects on the development of nonalcoholic steatohepatitis. *Redox Rep Commun Free Radic Res.* 15 Kasım 2013;18(4):127-33.
56. Hatziagelaki E, Paschou SA, Schön M, Psaltopoulou T, Roden M. NAFLD and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations. *Trends Endocrinol Metab.* 01 Kasım 2022;33(11):755-68.
57. Cetin EG, Demir N, Sen I. The Relationship between Insulin Resistance and Liver Damage in non-alcoholic Fatty Liver Patients. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 11 Aralık 2020;54(4):411-5.
58. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, vd. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 14 Mart 2022;22:63.
59. Li Q, Han Y, Hu H, Zhuge Y. Gamma-glutamyl transferase to high-density lipoprotein cholesterol ratio has a non-linear association with non-alcoholic fatty liver disease: A secondary prospective cohort study in non-obese Chinese adults. *Front Med [Internet].* 2022 [a.yer 15 Mart 2023];9. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9712445/>
60. McPherson S, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Serum immunoglobulin levels predict fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 01 Mayıs 2014;60(5):1055-62.
61. Luo L, Ma Q, Lin L, Wang H, Ye J, Zhong B. Prevalence and Significance of Antinuclear Antibodies in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers.* 12 Ağustos 2022;2022:8446170.
62. Premkumar M, Anand AC. Overview of Complications in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 01 Temmuz 2022;12(4):1150-74.
63. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Löffler J, Verheij J, vd. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 01 Ağustos 2020;73(2):252-62.
64. Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, Ratzliff V, Bugianessi E, Petta S, vd. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep.* 01 Eylül 2019;1(3):188-98.
65. Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, Hashem AM, Nielsen MJ, Krag A, vd. ADAPT: An Algorithm Incorporating PRO-C3 Accurately Identifies Patients With NAFLD and Advanced Fibrosis. *Hepatology.* Mart 2019;69(3):1075.
66. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, Terrault NA, Yates KP, Gill R, vd. Novel Plasma Biomarkers Associated with Liver Disease Severity in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatol Baltim Md.* Ocak 2017;65(1):65-77.

67. Yilmaz Y. Systematic review: caspase-cleaved fragments of cytokeratin 18 – the promises and challenges of a biomarker for chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(11-12):1103-9.
68. Kaya E, Bakir A, Eren F, Yilmaz Y. The utility of noninvasive scores in non-alcoholic fatty liver disease patients with normal and elevated serum transaminases. *Hepatol Forum.* 20 Ocak 2020;1(1):8-13.
69. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, vd. Diagnostic Accuracy and Reliability of Ultrasonography for the Detection of Fatty Liver: A Meta-Analysis. *Hepatol Baltim Md.* 02 Eylül 2011;54(3):1082-90.
70. Ozturk A, Olson MC, Samir AE, Venkatesh SK. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography. *Abdom Radiol N Y.* Eylül 2022;47(9):3037-50.
71. Salmi A, di Filippo L, Ferrari C, Frara S, Giustina A. Ultrasound and FibroScan® Controlled Attenuation Parameter in patients with MAFLD: head to head comparison in assessing liver steatosis. *Endocrine.* Kasım 2022;78(2):262-9.
72. Lăpădat AM, Florescu LM, Manea NC, Gheonea DI, Pirici D, Tudoraşcu DR, vd. MR spectroscopy of the liver – a reliable non-invasive alternative for evaluating non-alcoholic fatty liver disease. *Rom J Morphol Embryol.* 2020;61(1):73-80.
73. Noureddin M, Truong E, Gornbein JA, Saouaf R, Guindi M, Todo T, vd. MRI-based (MAST) score accurately identifies patients with NASH and significant fibrosis. *J Hepatol.* Nisan 2022;76(4):781-7.
74. Lubner MG, Graffy PM, Said A, Watson R, Zea R, Malecki KM, vd. Utility of Multiparametric CT for Identification of High-Risk NAFLD. *Am J Roentgenol.* Mart 2021;216(3):659-68.
75. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol WJG.* 14 Kasım 2014;20(42):15539-48.
76. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, vd. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatol Baltim Md.* Kasım 2012;56(5):1751-9.
77. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, vd. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* Temmuz 2011;43(7):1334.
78. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, vd. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* Ağustos 2015;149(2):367-378.e5; quiz e14-15.
79. 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;1(1):57-64.

80. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, vd. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 30 Kasım 2006;355(22):2297-307.
81. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanou T, Ratziu V, vd. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 25 Mart 2021;384(12):1113-24.
82. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Targher G. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites.* 27 Ocak 2021;11(2):73.
83. Quist-Paulsen P. Statins and inflammation: an update. *Curr Opin Cardiol.* Temmuz 2010;25(4):399.
84. Idzior-Walus B, Sieradzki J, Rostworowski W, Zdzenicka A, Kawalec E, Wójcik J, vd. Effects of comicronised fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(10):871-8.
85. Fernández-Miranda C, Pérez-Carreras M, Colina F, López-Alonso G, Vargas C, Solís-Herruzo JA. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 01 Mart 2008;40(3):200-5.
86. Borém LMA, Neto JFR, Brandi IV, Lelis DF, Santos SHS. The role of the angiotensin II type I receptor blocker telmisartan in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a brief review. *Hypertens Res.* 2018;41(6):394-405.
87. Sullivan S, Kumar N, Edmundowicz SA, Dayyeh BKA, Jonnalagadda SS, Larsen M, vd. ASGE position statement on endoscopic bariatric therapies in clinical practice. *Gastrointest Endosc.* 01 Kasım 2015;82(5):767-72.
88. Singeap AM, Stanciu C, Huiban L, Muzica CM, Cuciureanu T, Girleanu I, vd. Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Endocrinopathies: Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 11 Ocak 2021;2021:6678142.
89. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Not Associated with Thyroid Hormone Levels and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J.* Temmuz 2017;6(4):208-15.
90. Zhang X, Li R, Chen Y, Dai Y, Chen L, Qin L, vd. The Role of Thyroid Hormones and Autoantibodies in Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease: TgAb May Be a Potential Protective Factor. *Front Endocrinol.* 08 Aralık 2020;11:598836.
91. Hu Y, Zheng J, Ye X, Song Y, Wu X. Association Between Elevated Thyroid Peroxidase Antibody and Abdominal Fat Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 17 Mart 2022;15:863-71.
92. Del Ben M, Polimeni L, Carnevale R, Bartimoccia S, Nocella C, Baratta F, vd. NOX2-generated oxidative stress is associated with severity of ultrasound liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 23 Nisan 2014;14:81.

93. Khanna S, Parikh NS, VanWagner LB. Fatty liver and cerebrovascular disease: plausible association and possible mechanisms. *Curr Opin Lipidol*. 01 Şubat 2022;33(1):31-8.
94. Caussy C, Aubin A, Loomba R. The Relationship Between Type 2 Diabetes, NAFLD, and Cardiovascular Risk. *Curr Diab Rep*. 19 Mart 2021;21(5):15.
95. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Askling J, vd. Cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. Ocak 2019;39(1):197-204.
96. Gökmen FY, Ahbab S, Ataoğlu HE, Türker BÇ, Çetin F, Türker F, vd. FT3/FT4 ratio predicts non-alcoholic fatty liver disease independent of metabolic parameters in patients with euthyroidism and hypothyroidism. *Clin Sao Paulo Braz*. Nisan 2016;71(4):221-5.
97. Bilgin H, Pirgon Ö. Thyroid Function in Obese Children with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. Eylül 2014;6(3):152-7.
98. Ittermann T, Haring R, Wallaschofski H, Baumeister SE, Nauck M, Dörr M, vd. Inverse Association Between Serum Free Thyroxine Levels and Hepatic Steatosis: Results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid*. Haziran 2012;22(6):568-74.
99. Pihlajamäki J, Boes T, Kim EY, Dearie F, Kim BW, Schroeder J, vd. Thyroid Hormone-Related Regulation of Gene Expression in Human Fatty Liver. *J Clin Endocrinol Metab*. Eylül 2009;94(9):3521-9.
100. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, vd. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatol Baltim Md*. Haziran 2016;63(6):1817-27.
101. Chimoriya R, Piya MK, Simmons D, Ahlenstiel G, Ho V. The Use of Two-Dimensional Shear Wave Elastography in People with Obesity for the Assessment of Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med*. Ocak 2021;10(1):95.
102. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, vd. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012;55(1):199-208.