T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERİSTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TİROİD FONKSİYONLARI VE MAFLD FİBROZİS SKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif Ceren GÖÇER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERİSTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TİROİD FONKSİYONLARI VE MAFLD FİBROZİS SKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Elif Ceren GÖÇER

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hayriye Esra ATAOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde geçirdiğim asistanlık süreci boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum, çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması sürecinde desteğini esirgemeyen, bana inancının her zaman tam olduğunu bildiğim sevgili eşim Ali Taha GÖÇER'e

Her kararımda yanımda olan, sonsuz sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim annem Çiğdem AK, babam Ahmet AK'a

Hekimlik hayatıma katkısı olan, beraber çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocalarıma, uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla.

Dr.Elif Ceren GÖÇER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. MAFLD VE TANIMI 3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ 4
2.3. ETİYOLOJİ 4
2.4. PATOGENEZ 4
2.5. HEPATİK FİBROZİS VE SKORLAMA SİSTEMLERİ 5
2.5.1. FIB-4 Skoru 5
2.5.2. NAFLD Fib Skor 5
2.5.3. APRİ 5
2.5.4. USG 6
2.6. TİROİD BEZİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER 6
2.6.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi 6
2.6.1.1. Embriyoloji: 6
2.6.1.2. Anatomi: 7
2.6.1.3. Histoloji: 7
2.6.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi 7
2.6.3. Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 8
2.6.3.1. Serum TSH ölçümü: 8
2.6.3.2. Serum sT4 ve sT3 ölçümleri: 9
2.6.3.3. Anti-tiroid otoantikorlar: 9
2.6.3.4. Tiroglobülin antikoru (Anti TG): 9
2.6.3.5. Tiroid peroksidaz antikoru (Anti TPO): 9
2.6.3.6. TSH Reseptör antikoru (TRAK): 10

2.6.4. Tiroid Bezinin Hastalıkları 10
2.6.4.1. Hipotiroidizim: 10
2.6.4.2. Hipertiroidizm ve tirotoksikoz: 11
2.6.4.3. Tiroiditler: 12
2.6.4.4. Tiroid nodülleri ve tiroid kanseri: 12
3. GEREÇ VE YÖNTEM 14
4. BULGULAR 17
5. TARTIŞMA 27
5.1. KISITLILIKLAR 30
6. SONUÇ 31
KAYNAKLAR 32

KISALTMALAR

AKŞ : Açlık Kan Şekeri
ALT : Alanin Aminotransferaz
Anti-TG : Anti Tiroglobulin
Anti-TPO : Anti Tiroid Peroksidaz
APRI : AST-Platelet Ratio Index
ARFI : Acoustic Radiation Force Impulse
AST : Aspartat Aminotransferaz
BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı
BMI : Body mass index
CRP : C Reaktif Protein
DM : Diyabetes Mellitus
ELF : Enhanced liver fibrosis
FFA : Free Fatty Acids
FIB-4 : Fibrozis-4
HCC : Hepatocellular carcinoma
HDL : High-Density Lipoprotein
HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
HS : Hepatik Steatoz
HT : Hipertansiyon
İKH : İskemik Kalp Hastalığı
LDL : Low-density lipoprotein
MAFLD : Metabolic (dysfunction) Associated Fatty Liver Disease
NAFLD fib skor : NAFLD fibrozis skoru
NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH : Non Alkolik Steatohepatit
PreDM : Pre Diyabet
RAI : Radyoaktif Iyot
T2DM : Tip 2 Diyabetes Mellitus
TBG : Tiroid Bağlayıcı Globulin
TG : Trigliserit

TRAK **:** Tiroid Reseptör Antikoru

TRH **:** Tirotropin Salgılattırıcı Hormon

TSH **:** Tiroid Stimulan Hormon

USG **:** Ultrasonografİ

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. HS Olan ve Olmayan Bireylerin Demografik, Tiroid Fonksiyonları ve Fibrozis Skorları Açısından Karşılaştırılması 17
Tablo 2. HS- Grade 1 ve Grade 2-3 Bireylerin Demografik, Tiroid Fonksiyonları ve Fibrozis Skorları Açısından Karşılaştırılması 17
Tablo 3. HS Grade 1 ve Grade 2-3 Bireylerin Demografik, Tiroid Fonksiyonları ve Fibrozis Skorları Açısından Karşılaştırılması 18
Tablo 4. Fib4 Skoru Gruplarına Göre Demografik ve Fizik Muayene Verilerinin Karşılaştırılması 18
Tablo 5. Fib4 Skoru Gruplarına Göre Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması .. 18
Tablo 6. Fib4 Skoru Gruplarına Göre Tiroid Fonksiyonları ve Diğer Fibrozis Skorlarının Karşılaştırılması 19
Tablo 7. NAFLD fib Skoru Gruplarına Göre Demografik ve Fizik Muayene Verilerinin Karşılaştırılması..... 19
Tablo 8. NAFLD Fib Skoru Gruplarına Göre Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması 19
Tablo 9. NAFLD Fib Skoru Gruplarına Göre Tiroid Fonksiyonları ve Diğer Fibrozis Skorlarının Karşılaştırılması 20
Tablo 10. APRİ Skoru Gruplarına Göre Demografik ve Fizik Muayene Verilerinin Karşılaştırılması 20
Tablo 11. APRİ Skoru Gruplarına Göre Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması 20
Tablo 12. APRİ Skoru Gruplarına Göre Tiroid Fonksiyonları ve Diğer Fibrozis Skorlarının Karşılaştırılması 21
Tablo 13. Tiroid Fonksiyonları ile Diğer Parametreler Arasında Korelasyon 25
Tablo 14. Lojistik Regression Modelde FİB4 Skoru Üzerine Etkili Parametreler.... 26
Tablo 15. Lojistik Regression Modelde NAFLD Fib Skoru Üzerine Etkili Parametreler 26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. MAFLD Tanımı 3
Şekil 2. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının Cinsiyete Göre Dağılımı ve Analizi. 21
Şekil 3. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının TSH Aralıklarına Göre Dağılımı ve Analizi 22
Şekil 4. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının sT4 Değerlerine Göre Dağılımı ve Analizi 22
Şekil 5. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının T3 Aralıklarına Göre Dağılımı 23
Şekil 6. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının İKH ile Dağılımı ve Analizi 23
Şekil 7. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının Hiperlipidemi ile Dağılımı ve Analizi 24
Şekil 8. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının HT ile İlişkisinin Dağılımı ve Analizi 24
Şekil 9. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının DM ve/veya BGT ile Karşılaştırılması ve Analizi 25

ÖZET

Amaç: Metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD), dünya genelinde ve ülkemizde sıkça karşılaşılan hastalıklardan biridir. MAFLD tanısı alan hastalarda, karaciğer fibrozisinin ilişkili olduğu fonskiyonları belirlemek, komplikasyon yönetiminde, erken teşhis koymada ve yüksek sağlık maliyetlerini engellemede kritik bir rol oynamaktadır. Biz bu çalışmamızda MAFLD tanılı hastalarda karaciğer fibrozisini (çeşitli karaciğer fibrozis skorları hesaplamaları ile (Fib4, NFS, APRİ)),tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza 103 kadın,44 erkek; toplam 147 hasta dahil edildi. Çalışmamıza hepatosteatozu olmayan 31,hepatosteatozu olan 116 vaka dahil edildi. Hepatosteatoz saptanması amacıyla USG kullanıldı. Yağlanma seviyesine göre Grade 1 ve Grade 2-3 olarak sınıflandırıldı. Karaciğer fibrozisi, FIB-4 skoru NFS ve APRi ile değerlendirildi. Hastaların fibrozis skorları ile; tiroid fonksiyonları, HS derecesi, demografik veriler,fizik muayene verileri, metabolik parametreler ve diğer fibrozis skorları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Fib4 skoru yüksek ve düşük gruplar (sırasıyla 3,44±0,73, 2,94±0,57) arasında ST3 değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulundu.(p=0,017) FİB4 skoru yüksek ve düşük gruplar (sırasıyla 0,31±0,11 0,25±0,06) arasında sT3/sT4 oranı ile istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.(p=0,026). Düşük NAFLD fib skoruna sahip bireylerde ST3 değeri, diğer gruptan anlamlı derecede yüksektir.(p=0,027) Yapılan regresyon analizinde etkili faktörler olarak gözükmektedir.

Sonuç: Eutiroid MAFLD tanılı hastalarımızda FİB 4 skoru ve NAFLd fibrozis skor tiroid fonksiyonu ile ilişkili gözükmemektedir. Fakat vaka sayımızın özellikle ileri Fib 4 hastalarında az olması sebebiyle daha fazla vakalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: MAFLD, Fibrozis, sT3, sT4

ABSTRACT

Objective: Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) is a commonly encountered condition worldwide, including in our country. Determining the functions associated with liver fibrosis in patients diagnosed with MAFLD plays a crucial role in complication management, early diagnosis, and preventing high healthcare costs. In this study, we aimed to assess the relationship between liver fibrosis in patients with MAFLD (using various liver fibrosis scores such as Fib-4, NFS, APRi) and thyroid function tests.

Materials and Methods: A total of 147 patients, including 103 females and 44 males, were included in our study. Among them, 31 cases without hepatosteatosis and 116 cases with hepatosteatosis were enrolled. Ultrasonography (USG) was used to determine hepatosteatosis, classified as Grade 1 and Grade 2-3 based on the level of fat accumulation. Liver fibrosis was evaluated using the FIB-4 score, NFS, and APRi. The relationship between patients' fibrosis scores and thyroid functions, as well as their HSI grade, demographic data, physical examination findings, metabolic parameters, and other fibrosis scores, was assessed.

Results: A statistically significant difference was found in FT3 values between high and low Fib-4 score groups (3.44±0.73 vs. 2.94±0.57, respectively; p=0.017). There was a statistically significant relationship between the sT3/sT4 ratio and high and low Fib-4 score groups (0.31±0.11 vs. 0.25±0.06, respectively; p=0.026). Individuals with a low NAFLD fibrosis score had significantly higher FT3 values compared to the other group (p=0.027), as evidenced by regression analysis.

Conclusion: In patients diagnosed with eutiroid MAFLD, there does not appear to be an association between FIB-4 score and NAFLD fibrosis score with thyroid function. However, due to the limited number of cases, particularly in advanced Fib-4 patients, further studies with larger sample sizes are needed.

Keywords: MAFLD, Fibrosis, FT3, FT4

1. GİRİŞ VE AMAÇ

MAFLD, dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülmektedir. Kabul edilmiş bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır.(1) 2020 yılına dek, karaciğerde normal olmayan yağ birikimi ile tanımlanmış olan bu hastalığın ismi alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) idi.

NAFLD tanısında hepatostatozun radyolojik açıdan tespit edilmesi, karaciğer biyopsisi sonucunda hepatositlerde %5 üzerinde yağlanma görülmesi, kadınlarda 20 mg/gün erkeklerde 30 mg /gün fazla alkol kullanılmaması ve karaciğerde yağlanmaya sebep olabilecek ek sebeplerin olmaması koşulları aranmaktaydı.

Popülasyonun temel nitelikleri, yaşam alışkanlıkları, etnisite, mikrobiyata ve genetik yapı nedeniyle NAFLD'da klinik bulguları, klinik sonuçlar ve patolojik özellikler değişkendir. Alkol kullanımını doğru bir biçimdehesaplamak amacıyla standart bir yöntem bulunmamaktadır. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda hepatosteatozun diğer kronik karaciğer hastalıklarıyla (otoimmün, viral, alkolik karaciğer hastalığı vs.) bir arada görülebileceği tespit edilmiştir.

Bu sebeplerden NAFLD isimlendirmesine bir yenilik getirilmesi şart sayılmıştır.

2020 senesinde 22 ülkede 30 uzman katılması ile gerçekleştirilen konsensus ardından NAFLD isimlendirilmesinin MAFLD olarak değiştirilmesi önerisinde bulunuldu.

MAFLD isimlendirmesinin, metabolik bozukluğu daha iyi tanımladığı ve hastalığın patogenezini daha iyi açıkladığına karar verildi.

MAFLD tanımlamasında; görüntüleme, skorlamalar, biyobelirteçlerve/veya karaciğer biyopsisiyle HS saptanması ve buna ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az birinin mevcut olması

- Kilolu olmak veya obezite (VKİ≥25 KG /M2)
- Normal kiloda kişilerde metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az ikisinin olması (Erkeklerde/kadınlarda bel çevresi ≥102/ 88 cm, sisTA/diaTA ≥130/85 mmHg veya anti HT tedavi alıyor olmak, Plazma TG düzeyi ≥150 mg/dL veya TG yüksekliğine yönelik tedavi alıyor olmak,

HDL <40/50 erkekler/kadınlar için mg/dL, PreDM, HOMA-IR ≥2.5, Plazma CRP>2 mg/dL) ile

- T2DM olması gerekmektedir.

MAFLD tanılı hastalarda karaciğer yetmezliği, siroz ve HCC gelişme ihtimali artmıştır. Bu sebeple karaciğerde ileri fibrozis varlığının tespit edilmesi prognoz açısından önemlidir. MAFLD'da karaciğer fibrozisini değerlendirmek ve ilerlemiş fibrozisi dışlamak için ilk araç invaziv olmayan testlerdir.

Noninvaziv tanı testleri içinde, biyokimyasal parametreler kullanarak hesaplanan Forns indeksi; NAFLD fibrozis skoru (NAFLD fib skor) ,AST-Platelet Ratio Index (APRI), Gelişmiş karaciğer fibrozis skoru (ELF), FibroTest, FIB-4 indeksi, görüntüleme yöntemlerine dayanan, özellikle ultrason- tabanlı geçici elastografi (TE) ve akustik radyasyon kuvveti darbe görüntüleme (ARFI), manyetik rezonans elastografi mevcuttur.(2)

Günümüzde tiroid fonksiyonu ile MAFLD riski arasındaki ilişki hakkında yapılan çalışmalar artmıştır, çünkü tiroid fonksiyon bozukluğu kilo alımı, insülin direnci ve lipid metabolizma bozuklukları ile ilişkilidir.

Çalışmamızda MAFLD tanısı koyduğumuz hastalarda tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek ve NAFLD için kullanılan fibrozis skorları (FİB4, APRİ, NAFLD fib skor) ile tiroid fonksiyonları arasında ilişkiyi değerlendirmek amaçlandı.

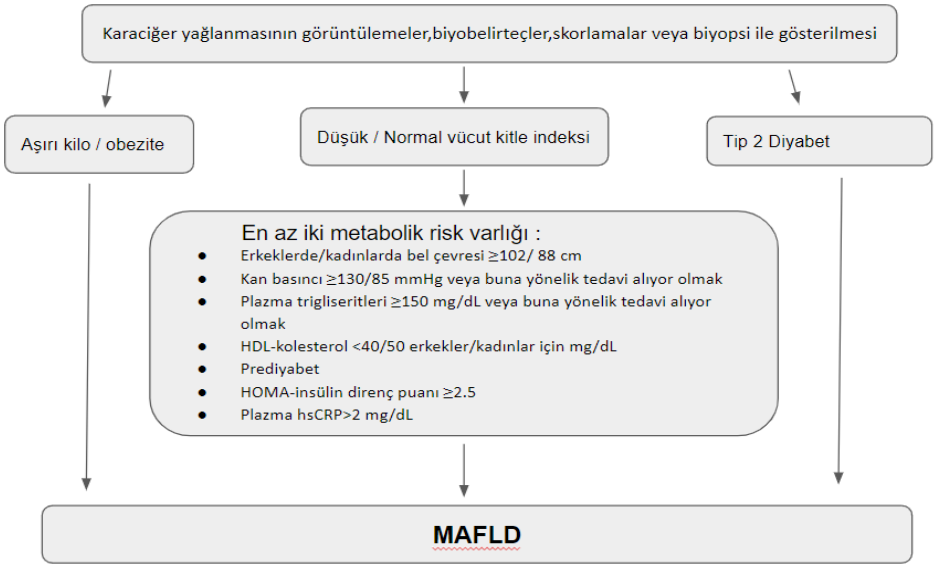
2. GENEL BİLGİLER

2.1. MAFLD VE TANIMI

MAFLD, hepatosteatozdan hepatoselüler karsinoma kadar olan bir spektrumu kapsamaktadır. Obezite ve Tip 2 DM salgını MAFLD'ın kronik karaciğer hastalığının önde gelen sebeplerinden biri haline gelmesine neden olmuştur.(3) MAFLD'li hastaların yaklaşık üçte biri hepatosteatoza sahiptir ve bu grubun daha düşük bir yüzdesinde MAFLD HCC'ye ilerleyen siroza sebep olur.(4)

MAFLD tanısında görüntüleme, biyobelirteçler, skorlama sistemleri ve/veya karaciğerden biyopsi ile hepatosteatoz bulunması ve bununla birlikte aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması;

- Kilolu olma veya obezite (VKI ≥25 KG /M2)
- Normal kilolu bireylerde metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az ikisinin olması (Erkeklerde/kadınlarda bel çevresi ≥102/ 88 cm, sisTA/diaTA ≥130/85 mmHg veya buna yönelik tedavi alıyor olmak, Plazma TG ≥150 mg/dL veya buna yönelik tedavi alıyor olmak, HDL <40/50 erkekler/kadınlar için mg/dL, PreDM, HOMA-IR ≥2.5, Plazma CRP>2 mg/dL) ile
- T2DM olması gerekmektedir.



Şekil 1. MAFLD Tanımı (5)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite ve metabolik sendromdaki artış sebebiyle MAFLD, kronik karaciğer hastalığının en yaygın sebebi haline geldi. MAFLD basit steatozdan fibroza ve sirozun gelişmesine sebep olur. Uzun vadede HCC riski artar.(6)

Younossi ve Ark.nın 2016 senesinde yaptığı bir meta analizde, NAFLD prevalansı dünya çapında %25,24 olarak saptanmıştır. En sık tespit edilme yüzdesi Orta Doğu'da(%32) ve Güney Amerika'da(%31) ve en düşük görülme oranı Afrika'dadır. Asya halkında da görülme yüzdesi giderek yükselmektedir (%27) (7)

2.3. ETİYOLOJİ

NAFLD isimlendirmesinin 'MAFLD' olarak değişimi, MAFLD etiyolojisinde metabolik etmenlerin önemini daha iyi gösterir ve bu da hastalığın anlamlandırılmasını ve hasta-hekim arasındaki iletişimi daha kolay kılar.

MAFLD'da klinik prezentasyonu ve hastalık prognozunda değişkenlik; büyük ihtimalle yaş, cinsiyet, hormonaların durumıu, etnik köken, diyet, alkol kullanımı, sigara kullanımı, genetik yatkınlık, mikrobiyota ve metabolik durum gibi birçok etmenle ilişkilidir.

MAFLD prevelansı etnisiteye göre değişiklikler gösterir. Yapılan çalışmalara göre, Hispanik bireylerde en yüksek, beyaz bireylerde orta seviyede ve siyahi bireylerde en düşük seviyede gözlendiği tespit edilmiştir. Asyalı halklarda MAFLD sıklığı hızla yükselmektedir ve önceki çalışmalar, Asyalı kişilerde diğer ırklara oranla daha düşük VKİ'de HS oluşma eğilimindedir.(8)

2.4. PATOGENEZ

MAFLD patogenezinde Day ve Ark.'nın öne sürdüğü çift vuru hipotezi en çok kabul edilen teori olarak görülür. Teoride ilk etapta FFA artar ve bu artış lipid atım hızından fazladır. Sonuç olarak karaciğerde TG birikimi meydana gelir.(9)Karaciğerde lipotoksik bir ortam oluşur. Lipotoksik oksidatif stres sebebiyle hepatik mitokonriyal disfonksiyon meydana gelir.(9,10)Bu olaylar kronik karaciğer inflamasyonu, apoptoz ve karaciğer fibrozisi ile sonuçlanır.(10,11)

Bunun yanısıra birçok metabolik faktör homeostazisi kritik derecede bozar ve inflamatuar süreci tetikler. Fibrogeneze aracılık eden hücreler arası etkileşimler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hiperlipidemi, obezite ve insülin direnci olması durumunda lipotoksisite oksidatif stres yoluyla hücresel hasarın temel sebebi olarak görünmektedir. HS; lobüler inflamasyon, hepatosit balonlaşması, fibrozis ve siroz ile karakterizedir.(12)

2.5. HEPATİK FİBROZİS VE SKORLAMA SİSTEMLERİ

Karaciğer fibrozisi saptanması için önerilen biyopsisiz hesaplanan skorlama sistemleri, pratiklik ve erken dönemlerde fibrozisin tespiti gibi avantajlar sağladığı için önemlidir.

2.5.1. FIB-4 Skoru

Shah ve arkadaşları tarafından 541 MAFLD tanılı hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada, FIB-4 skorunun çeşitli serum belirteçleri ile karşılaştırıldığında karaciğer fibrozunu tahminde daha iyi tanı koyma yeteneğinin olduğu tesbit edilmiştir.(13)

FIB-4 skoru, ileri hepatik fibrozisi ayırt etmek için yararlıdır ancak hesaplama formülü yaş değerini de içermesi sebebiyle, ileri yaşlarda FIB-4 skorunun yüksek bulunma ihtimali artar .(14) Bu nedenle FIB-4 skorunun yaş arttıkça ileri fibrozisi dışlama ihtimali azalır.

FIB-4 skorunun bazı kısıtlamaları olmasına karşın, hepatik fibrozisi ekarte etmek için ilk triyaj aracı olarak yettiği düşünülmektedir.

2.5.2. NAFLD Fib Skor

NAFLD fib skor, yaş, hiperglisemi, VKİ, platelet sayısı, albumin ve AST/ALT oranını içeren bir skordur ve MAFLD teşhisi olan hastalarda fibrozisi belirlemede etkili bulunmuştur.(15)

2.5.3. APRİ

2003 yılında Wai ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, karaciğer fibrozisi ile ilişkili APRİ skoru ilk kez kronik Hepatit C hastalarında yapılan bir çalışmayla doğrulandı.(16)

2009 yılında ise ilk kez APRI skoru kronik Hepatit C'de tedavi endikasyonu için karaciğer biyopsisinin alternatifi olarak kullanılmaya başlandı.

2.5.4. USG

USG, karaciğer yağlanmasının tespit edilmesi için, diğer yöntemlere göre daha ucuz ve erişilebilir olan ve yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemidir USG, orta-şiddetli karaciğer yağlanmasını belirlemede daha doğru sonuç sağlar ve hafif karaciğer yağlanmasını belirlemede yetersizliği, uygulayıcıya bağlı olması ve kalitatif bir teknik olması dezavantajlarıdır.

Ruben Hernaez ve Ark.'nın yaptığı bir meta-analizde karaciğer ultrasonunun orta ve şiddetli HS belirlemek için sırasıyla %84.8 ve %93.6 duyarlılık ve özgüllük ile güvenilir ve doğru bir yöntem olduğunu göstermiştir.(17)

HS Grade 1 (hafif) Grade 2 (orta) Grade 3 (şiddetli) olarak sınıflandırılmaktadır.

Grade 1: Diyafragmanın ve portal ven duvarının normal görünmesi ile karaciğer ekojenitesinde hafif ve yaygın bir artış olması

Grade 2: Portal ven duvarı ve diyafragmanın az miktarda bozulmuş görünmesi ile karaciğer ekojenitesinin orta derecede artması

Grade 3: Portal ven duvarı, diyafragma ve sağ karaciğer lobunun arkasının zayıf veya hiç görüntülenemediği karaciğer ekojenitesinde belirgin artması durumudur.(18)

2.6. TİROİD BEZİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.6.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

2.6.1.1. Embriyoloji: Tiroid bezi embriyolojik periyodda oluşan ilk endokrinolojik organdır.

Fertilizasyondan 1 gün sonra, primordial farenks tabanından median endodermal tabakadan gelişmeye başlar. Primordial tiroid bezi ilk olarak içi boş kese şeklindeyken, sonradan solid bir duruma gelerek; sağ ve sol lob olarak adlandırılan iki parçaya bölünür. Bu parçalar isthmus denilen bir bölümle bağlanır.(19)

Gelişen tiroid bezi, tiroglossal kanal üstünden ilerler. Tiroid bezi, tiroid hormonların sentezine gestasyonel 11. Haftada başlar.(20)

2.6.1.2. Anatomi: Tiroid bezi isthmus ile bağlanan iki lobdan oluşur. Bu bağlantı parçası trakeanın üst bölümünde 2. ve 3. trakeal halkanın hizasındadır. Sternothyroid ve sternohyoid kasların ardında yerleşerek krikoid kıkırdağı ve trakea halkalarının üzerini kaplar. Laringeal tiroid kıkırdağın altındadır ve seviyesi C5-T1 vertebraların hizasındadır. Lateralde de karotis kılıfı bulunmaktadır. Tiroid bezi, lateral süspensör ligaman ile trakeaya bağlıdır. Tiroid bezi vücutta en çok kanlanan organlarındandır. Kanlanmasını sağlayan iki ana arter superior ve inferior tiroid arterlerdir. Bezin venöz drenajı superior, orta ve inferior tiroid venlerden oluşur. Lenfatik drenaj ise derin servikal, prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarınadır.

Otonom sinir sisteminin inerve ettiği bezde; parasempatik uyarılar süperior laringeal sinir ve rekürren laringeal sinirden, sempatik uyarıları ise sempatik trunkusun süperior, orta ve inferior servikal ganglionlarından ulaşmaktadır.

Hastalık esnasında, cerahi işlemlerde veya entübasyon yapılırken sinir yaralanması gerçekleşebilir. Superior laringeal sinir yaralanmasında ses zayıflaması görülebilirken, rekürren laringeal sinir yaralanmasında ses kısılması, yutma zorluğu gibi semptomlardan trakeostomi gerekliliğine varan ciddi sonuçlar oluşabilir.(21)(22)

2.6.1.3. Histoloji: Tiroid bezi; kapsülden septalarla, bol miktarda tiroid folikülü içeren lobüllere ayrılmıştır. Bu küre şeklindeki tiroid folikülleri; kübik epitele sahip olan folikül hücrelerinden meydana gelir. Tiroid bezindeki yapısal ve fonksiyonel birim tiroid folikülleridir.(23) Tiroid bezindeki foliküllerinin lümeninde; tiroglobülin ve tiroid hormonlarını içeren kolloid bulunmaktadır. Folikül çeperinde de kalsitonin salgılayan parafoliküler hücreler (C hücreleri) bulunur.(19)

2.6.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Biyolojik açıdan aktif olan iki tiroid hormonu bulunur: T4 ve T3.(24) Tiroid hormonu salgılanması, hipotalamik-hipofiz-tiroid aksı ile sıkı bir biçimde organize edilir. TRH hipotalamustan salgılanır ve TSH sentezini ve salgılanmasını sağlar. TSH,

sırayla, tiroid hormonlarının, T4 ve T3 sentezlenmesini ve salgılanmasını yönetir. T4 ve T3'ün %99,5'inden fazlası serumda proteine bağlanır ve bu sebeple metabolik olarak inaktif haldedir. sT4 ve sT3 düşük bir oranda metabolik fonksiyonlara etki eder ve bir negatif feedback sistemi ile hem TRH hem de TSH'nin salgılanmasını kontrol eder.(25)

Tiroid hormonları; iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem ve metabolizma dahil olmak üzere birçok sistem üzerinde etkilidr.(26)(27)

Kalp kası, iskelet kası, yağ dokusu ve lenfositlerde beta adrenerjik reseptör miktarını arttırırlar. Hematopoietik sistemde hemoglobinin oksijene afinitesini düşürür. Gastrointestinal sisem motilitesini düzenlerler.(26)(27)

Hipotiroidi kemik yapımında bozulma ve büyüme geriliğine sebep olurken, tirotoksikoz; büyüme-gelişmenin hızlanması, kemik yaşının artması ve kemik kütlesinin azalmasına sebep olur. Herhangi bir sebeple tirotoksikoz ya da baskılanmış TSH olan erişkinlerde osteoporotik kırık olasılığı yükselir.(28)

Yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri ise glukoneogenezi ve glikojenoliz ile olur. Ek olarak kolestrol yapımı ve yıkımını da hızlandırırlar. Büyümedeki etkisini GnRH'ı etkileyerek, puberte üzerine olan etkisini ise gonadotropinlere etki ederek gösterir. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan kişilerde menoraji, anovülasyon, hiperprolaktinemi veya jinekomasti ortaya çıkabilir. Tiroid disfonksiyonuyla meydana gelen tüm endokrinopatiler, kişinin ötiroid olmasıyla ortadan kalkmaktadır. (29)

2.6.3. Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Tiroid fonksiyonu değerlendirilen testler:

- Serum TSH konsantrasyonu
- Serum sT3 konsantrasyonu
- Serum sT4 konsantrasyonu

2.6.3.1. Serum TSH ölçümü: Tiroid fonksiyon bozukluğunda tarama testi olarak serum TSH ölçümü kullanılmaktadır. Güncel kılavuzlarda, hipotalamus ve hipofiz fonksiyonu normal olan hastalarda aşikar veya subklinik tiroid disfonksiyonunu tespit etmek için ilk test olarak serum TSH ölçümü

önerilmektedir.(30)(31)Ayrıca, TSH; tiroid hormon replasmanı alan hastada ve foliküler tiroid kanserli kişilerde tedavi durumunu analiz etmek için de kullanılmaktadır.(30)

Serum TSH seviyesi üst sınırı NHANESIII çalışmasına göre, 20-29 yaş arasındaki bireylerde 3.6 mU/L, 50-59 yaş arası bireylerde 4.0 mU/L, 70-79 yaş arası bireylerde 6.0 mU/L ve 80 yaş üzeri bireylerde ise 7.5 mU/L saptanmıştır.(32)

2.6.3.2. Serum serbest T4 ve serbest T3 ölçümleri: Tiroid hormonlarının çoğu kanda taşınırken proteinlere (çoğunlukla tiroid bağlayıcı globülin TBG'ye) bağlanmış olarak bulunur. Ancak hastada gerçek bir tiroid fonksiyon bozukluğu olmasa da; TBG seviyelerini etkileyen gebelik, akut hastalık gibi hadiselerde anormal tiroid hormon seviyeleri ölçülebilir. Bu durumlar haricinde bazı ilaçlar da (östrojenler, tamoksifen, opiatlar, andorjenler, glukokortikoidler) TBG düzeylerini etkileyerek tiroid fonksiyon bozukluğu tablosu oluşturabilir.(33)Bu sebepler total hormon seviyesi ölçmek yerine serbest hormon seviyelerini ölçmek, doğru tanı koymak için daha önemlidir. Labarotuvarlarca değişiklik görülse de, sT4 normal değerleri 0,7 ila 1,9ng/dL'dir. sT3 ise yaygın olarak güvenilmez sonuçlar oluşturabildiğinden tiroid fonksiyonunu analiz etmek için rutinde kullanılmaz.(34)

2.6.3.3. Anti-tiroid otoantikorlar: Tiroid otoantikorlarının ölçülmesi, hasta serumundaki otoantikorların tiroid antijenleriini direk etkilemesine dayanır. Bu otoantikorlar kadınlarda erkeklere kıyasla 5 kat fazla gözlenir.(29)

2.6.3.4. Tiroglobülin antikoru (Anti TG): Tiroglobulin molekülünü folikül hücreleri sentezlendikten sonra folikülün lümenine aktarılıp, kolloid şeklinde depolanır.(35) AntiTG, tiroid hasarına cevap olarak ortaya çıkan bir poliklonal antikordur. Hastalığın gelişmesinde ve kronikleşiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Hashimato tiroiditine sahip olan kişilerin hemen hemen tamamında, Graveste ise %50 ile %90 arasında serum otoantikor seviyeleri artmıştır.(36)

2.6.3.5. Tiroid peroksidaz antikoru (Anti TPO): Anti TPO da anti TG gibi tiroid hasarı sonrasında oluşan bir poliklonal antikordur.(37) TPO, monoiyodotiroizn

ile diiyodotirozin meydana getirmek için tiroglobulündeki tirozin rezidülerinin iyodinasyonunu katalizler.

Hashimato hastalığı tanısı konulmuş hastaların hemen hemen hepsinde anti TPO antikoru saptanır. (35)

2.6.3.6. TSH Reseptör antikoru (TRAK): TRAK, direk olarak TSH reseptörüne oluşan bir antikordur. TSH reseptörünü uyarabilir, bloke edebilir ya da nötr etki oluşturabilir. Uyarıcı tipte antikorlar Graves hastalığı'na sebep olur, bloke eden antikorlar ise hipotiroidizme neden olurlar.(38)

2.6.4. Tiroid Bezinin Hastalıkları

2.6.4.1. Hipotiroidizim: Hipotiroidizm; tiroid hormonlarının düşüklüğü ile karakterize, metabolizmada yavaşlama ile seyreden bir hastalıktır.

Hipotiroidizm şu biçimde sınıflandırılabilir:

- Primer hipotiroidi: Tiroid bezindeki yetersizlikten kaynaklı
- Sekonder hipotiroidi: Hipofizden salınan TSH yetersizliğine bağlı
- Tersiyer hipotiroidi: Hipotalamustan salınan TRH yetersizliğine bağlı
- Tiroid hormonların etkilerine periferik direnç

Sekonder ile tersiyer hipotiroidi santral hiptiroidi olarak da isimlendirilir. Primer hipotiroidizm, yükselmiş serum TSH konsantrasyonu ve düşmüş serum sT4 konsantrasyonu ile görülürken; subklinik hipotiroidizm, TSH konsantrasyon yüksekliği ile normal seviyede bir sT4 konsantrasyonu ile seyreder. Sekonder ya da tersiyer hipotiroidi, düşük serum sT4 düzeyi ve uyumlu bir biçimde yükselmemiş bir serum TSH düzeyi ile karakterizedir.(39)

Hipotiroidinin belirtileri, hastalığın başlama yaşı ve tiroid hormon yetersizliğinin süre ve şiddetine göre değişim göstermektedir. Tiroid hormon yetersizliğinin en sık belirtileri arasında yorgunluk, soğuğa tahammülsüzlük, kilo almak, kabızlık, cilt kuruluğu, kas ağrısı ve adet düzensizliği sayılabilir. Fizik muayenede guatr (özellikle iyot eksikliği olan hastalarda), bradikardi, diyastolik hipertansiyon ve derin tendon reflekslerinde azalma meydana gelebilir. (40)

Genç ve sağlıklı kişilerde hormon replasman tedavisi 1.6 μg/kg/gün dozu ile başlanabilir. Hamile kadınlar, %25 oranında daha yüksek doza ihtiyaç duymaktadır. Yaşlı kişilerde ve bilinen iskemik kalp hastalarında, tedaviye belirlenen dozun %25 ile %50'si ile başlamalı ve minimum 4-6 hafta sonunda doz yükseltilerek ayarlanmalıdır. İlacın faydaları 3-5 gün içinde başlar ve bununla birlikte tamamen düzelme ortalama 4-6 hafta sonra görülür. Hedeflenen TSH düzeyine ulaşmak, hipotalamo-hipofizer yolun geciken yeniden uyumlanması sebebiyle birkaç ayı bulabilir. Hasta TSH'si hedef düzeye gelene dek her 4-6 haftada bir doz değişimleri yapılmalıdır. Doz belirlenmesinden sonra hastalar yılda bir veya altı ayda bir klinik değerlendirme ve TSH ölçümü ile izlenebilir. Santral hipotiroidizmi olan kişilerde TSH düzeyleri yerine T4 düzeyleri kullanılır. (41)

2.6.4.2. Hipertiroidizm ve tirotoksikoz: Hipertiroidizm tiroid bezinde artan hormon üretimi sebebiyle tiroid hormonu fazlalığı ile nitelendirilirken, tirotoksikoz ise tiroid hormonlarının fazlalığı ile giden bir tablodur(42).

Subklinik hipertiroidi, düşük bir TSH seviyesi varlığında normal olan serum sT4 ve sT3 konsantrasyonu olarak nitelendirilir.(43)

Aşikâr hipertiroidide ise baskılanan TSH, yüksek sT4 ve/veya sT3 düzeyleri saptanır.(42)

Hipertiroidi tanısı konulurken anamnez ve fizik muayenenin rolü çok önemlidir. Hipertiroidide olası bulgular ve belirtiler hâlsizlik, sinirlilik, çarpıntı, titreme, sıcak ve nemli bir cilt, kilo kaybı, iştah artışı, dispne, sıcak intoleransı, oligomenore, terleme, göz bulguları, yumuşak dışkılama veya diyaredir. Bu şekildeki yakınmalar ile başvuran bir kişide, tanıyı kesinleştirmek için ilk olarak bakılacak laboratuvar testi TSH ve sT4 olmalıdır.(42)(44)

ABD'de bir araştırmada hipertiroidinin en sık görülen sebebinin Graves hastalığı olduğu ve bu tablonun tirotoksikozun yaklaşık %60-80'ine sebep olduğu görülmüştür. Toksik multinodüler guatr ise tirotoksikozların %15-20'lik bir kısmını oluşturmakta olup daha sık iyot eksikliği görülen bölgelerde rastlanmaktadır(45).

Hipertiroidinin tedavisinde sebep farketmeksizin, adrenerjik belirtiler için beta blokerlerin kullanımı önerilir. Propranolol ek olarak 5′-monodeiyodinaz inhibisyonu yaparak T4'ün T3'e periferik dönüşümünü engelleme avantajına sahiptir. Bundan

başka özellikle hipertiroidili hastaların içinde en fazla oranda görülen Graves hastalığı için ise üç tedavi seçeneği vardırr. Bu tedavi seçenekleri bir antitiroid ilacı kullanmak (metimazol veya propiltiourasil), tiroid beziin RAI ile ablasyonu veya tiroidektomidir.(46)

Toksik adenom veya toksik multinodüler guatr ilişkili hipertiroidinin tedavisinde ise antitiroid ilaçlar uygulanabilir, fakat remisyon sağlamaz. Bu sebeple tiroidektomi ve RAI ablasyonu bu hastalıklar için ana tedavi yöntemleridir. Tiroid nodulu veya guatr bası belirtilerine sebep oluyorsa tiroidektomi ilk olarak tercih edilir. Ablasyonu istemeyen veya tiroidektomi kontrendike olan seçilmiş vakalarda uzun süreli tedavi amacıyla antitiroid ilaçlar verilebilir(47).

2.6.4.3. Tiroiditler: Tiroidit terimi, tiroid inflamasyonu ile seyreden bir çeşit hastalık grubunu kapsar. Tiroid alanında ağrı, hassaslık ve ısı artışı yanısıra kişide ateş yüksekliği ve bölgesel lenfadenopati olabilir(42)

Tiroiditlerin sınıflandırılması:

- Akut tiroidit
- Subakut granülomatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi)
- Sessiz tiroidit (ağrısız, postpartum)
- Kronik tiroidit (Hashimoto)
- Riedel tiroiditi (Ig G4 aracılıklı)
- Diğer tiroiditler

Subakut ve ağrısız tiroiditli hastalarda en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğu hipertiroididir. Ardından hipotiroidizm ve iyileşme gelir. Hastalarda gözlenen hipertiroidi, foliküler tiroid hücrelerindeki hasar ve depolanan tiroglobulinin parçalanmasıyla ortaya çıkar. Bu parçalanma sonucunda düzensiz T4 ve T3 salınır. Hipertiroidizm ise T4 ve T3 depoları bitene dek, genelde iki ila altı hafta kadar sürer. Hipotiroidizm sıklıkla geçicidir.(48)

2.6.4.4. Tiroid nodülleri ve tiroid kanseri: Tiroid nodülleri çok sık görülmektedir. Palpe edilebilen nodüllerde prevelans düşük olmasına rağmen, erişkin kişilerde özellikle orta yaşlı kadın hastlarda US ile nodül görülme prevelansı yaklaşık

%50 dir. Tiroid nodülleri sık görülür bun rağmen, tiroid kanserlerine nadir olarak rastlanır. Tanı konulan tiroid nodüllerinin ortalama %95'i benigndir.(29)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2022 yılında Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalarla prospektif olarak gerçekleştirildi. Hastanemiz etik kurulundan 24.08.2022 tarihinde 169 sayılı etik kurul onayı alındı.Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışmaya 35-85 yaş aralığındaki 44 erkek 103 kadın toplamda 147 hasta alındı.

- Dahil Olma Kriterleri:

2022 yılında Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Polikliniği'ne başvurmuş olan hastalar

- Dışlama kriterleri:

- Aşırı alkol tüketimi > 20 g/gün.
- HIV, Hepatit B veya C virüsü enfeksiyonu öyküsü.
- Otoimmün hepatit.
- Diğer karaciğer hastalıkları.
- Herhangi bir hepatotoksik ilaç almak.
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- Gebelik

- MAFLD Tanı Kriterleri:

USG ve/veya görüntüleme,skorlamalar ,biyobelirteçler ile hepatosteatoz saptanan kişilerde; ve buna eşlik eden aşağıdaki kriterlerden en az birinin mevcut olması

- Kilolu olma veya obezite (VKİ ≥25 KG /M2)
- Normal kilolu bireylerde metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az ikisinin olması (Erkeklerde/kadınlarda bel çevresi ≥102/ 88 cm, Kan basıncı ≥130/85 mmHg veya buna yönelik tedavi alıyor olmak, Plazma trigliseritleri ≥150 mg/dL veya buna yönelik tedavi alıyor olmak, HDL <40/50 erkekler/kadınlar için mg/dL, PreDM, HOMA-IR ≥2.5, Plazma hsCRP>2 mg/dL) ile
- T2DM olması gerekmektedir.

Karaciğer fibrozisinin derecesini saptamak amacıyla, indirekt laboratuvar testleriyle hesaplanabilen testlerden olan FIB-4 APRİ ve NAFLD fib skoru kullanıldı.

FIB-4 skorunun hesabında AST, ALT, platelet sayısı ve yaş kullanılır. FIB-4= (yaş x AST)/plt sayısı x (ALT) 1/2 FIB- 4 Skorunun 36-64 yaş arası >1.3 65 yaş ve üstü >2 olması belirgin fibrozis olduğunu gösterir.

APRİ skorunun hesabında AST ve platelet değeri kullanılır.

APRİ= [(AST / normal değerin üst sınırı) / trombosit sayısı (109/lt) x 100] APRİ skorunun Skorun 0.5 den küçük olması fibrozisi dışlar.

NAFLD fib skoru hesabında yaş, VKİ, DM olup olmadığı, AST, ALT, platelet sayısı, Albıumin kullanılır:

NFS= -1.675 + 0.037 × yaş(yıl + 0.094 × BMI (kg/m^2) + 1.13 × BGT/DM (evet= 1, hayır = 0) + 0.99 × AST/ALT - 0.013 × trombosit sayısı(×10^9/L) - 0.66 × albumin (g/dL) NAFLD fibrosis skorun <-1,455 olması belirgin fibrosis olmadığını gösterir.

Hastaların yaş, kan basıncı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, hipertansiyon tanısı varlığı, DM/BGT varlığı, tetkik ve tedavi kapsamında alınmış olan laboratuar tetkikleri (sT3,sT4, TSH, Trigliserit, HDL, LDL, Glukoz, AST, ALT, Hemoglobin A1c(HbA1c), Hemogram), görüntüleme raporları (Abdomen US), hastane sistemi üzerinden doğrulanarak kaydedildi.

İstatistik: Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows 26.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann withney u testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. İki sayısal veriyi karşılaştırmak için Pearson Spearman korelasyon testi kullanıldı. Univariant anlize göre FİB 4 ve NAFLD fibrozis skoru

değerlendirmede anlamlı çıkan parametreler için lojistik regresyon analizi yapıldı. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza hepatosteatozu olmayan 31, MAFLD olan 116 vaka dahil edildi. Çalışmamıza 103 kadın, 44 erkek; toplam 147 hasta dahil edildi. Hastalarımızın yaş ortalaması 54,37 (min:35 max:82) idi. Hepatosteotoz varlığına bağlı olarak iki grup arasında yaş cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. (Tablo 1)

Tablo 1. HS Olan ve Olmayan Bireylerin Demogrofik, Tiroid Fonksiyonları ve Fibrozis Skorları Açısından Karşılaştırılması

	HS(-) N:31	HS(+) N:116	P
Yaş (yıl)	52,5±11,8	54,88±10,1	0,261
Cinsiyet (K/E)	20/11	33/83	0,447
TSH (mU/L)	3,27±5,07	2,1±1,41	0,237
ST3 (ng/L)	2,93±0,3	2,98±0,6	0,511
ST4 (ng/L)	11,06±1,37	11,54±1,68	0,108
FİB4	1,02±0,65	0,99±0,55	0,795
APRİ	0,23±0,11	0,21±0,19	0,507

HS(-) ve HS(+) grupları arasındaki TSH,ST3,ST4 plazma değeri, FİB4 ve APRİ skoru istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Tablo 1)

Tablo 2. HS- Grade 1 ve Grade 2-3 Bireylerin Demogrofik, Tiroid Fonksiyonları ve Fibrozis Skorları Açısından Karşılaştırılması

	HS (-)N:31	Grade 1 HS N:66	Grade 2-3 HS N:50	P
Yaş (yıl)	52,48±11,75	55,03±10,72	54,68±9,43	0,525
Cinsiyet (K/E)	11/20	18/48	15/35	0,679
AKŞ	101,2 ±30,159	136,97±70,630	138,10±76,379	**0,028**
TSH (mU/L)	3,27±5,07	2,12±1,54	2,21±1,24	0,117
ST3 (ng/L)	2,93±0,3	3,08±0,6	2,84±0,59	0,090
ST4 (ng/L)	11,06±1,37	11,49±1,77	11,62±1,58	0,324
HbA1c	5,55±0,137	6,86±1,55	6,78±1,6	0,142
FİB4	1,02±0,65	1,03±0,66	0,95±0,36	0,744
APRİ	0,23±0,11	0,22±0,24	0,20±0,122	0,666

AKŞ gruplar arasındaki fark anlamlı olarak bulduk, farkı oluşturan hepatosteatozu olmayan vakaların AKŞ ortalamsının düşüklüğüdür (HS (-)ve Grade 1 HS p= 0,043; HS (-)ve Grade 2-3 HS p= 0,049). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, TSH,ST3,ST4,HbA1C,FİB4 ve APRİ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 3. HS Grade 1 ve Grade 2-3 Bireylerin Demogrofik, Tiroid Fonksiyonları ve Fibrozis Skorları Açısından Karşılaştırılması

	Grade 1 HS N:66	Grade 2-3 HS N:50	P
Yaş (yıl)	55,03±10,72	54,68±9,43	0,855
Cinsiyet (K/E)	48/18	35/15	0,712
Bel Çevresi (cm)	101,78±10,28	106,82±13,82	**0,034**
VKİ (kg/m2)	31,13±5,15	33,12±6,07	0,059
TSH (mU/L)	2,12±1,54	2,21±1,24	0,746
ST3 (ng/L)	3,08±0,60	2,84±0,59	0,052
ST4 (ng/L)	11,49±1,77	11,62±1,58	0,686
FT3/FT4 oranı	0,27±0,74	0,24±0,63	0,09
FİB4	1,03±0,66	0,95±0,36	0,454
APRİ	0,22±0,24	0,20±0,122	0,572
NAFLD fib skor	-1,32±1,47	-1,20±1,42	0,675

Gruplar arasında bel çevresi ölçümlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,034).Grade 1 HS ve Grade 2-3 HS grupları arasında yaş, cinsiyet, VKİ, TSH, ST3, ST4 düzeyi FT3/FT4 oranı FİB4, APRİ, NAFLD fib skor açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Tablo 4.

Tablo 4. Fib4 Skoru Gruplarına Göre Demografik ve Fizik Muayene Verilerinin Karşılaştırılması

	Fib4 36-64 yaş arası<1.3, 65 yaş ve üstü <2 ise N:101	İleri inceleme önerilen N:15	P
Yaş (yıl)	54,59±10,59	57,42±4,16	0,085
Cinsiyet (K/E)	94/39	9/5	0,619
VKİ (kg/m2)	31,89±5,76	32,76±4,37	0,615
Bel Çevresi (cm)	103,46±12,01	108,25	0,197
Sis Ta	129,7±16,85	127,93±15,44	0,703
Dia TA	79,26±11,94	78,80±12,07	0,890

Tablo 5. Fib4 Skoru Gruplarına Göre Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması

	Fib4 36-64 yaş arası<1.3, 65 yaş ve üstü <2 ise N:101	İleri inceleme önerilen N:15	P
Glikoz	141,55±76,96	109,87±18,23	**0,001**
HbaA1c	6,91±1,54	6,35±1,65	0,2020,
İnsülin	22,50±21,17	12,97±4,48	0,211
HOMAIR	7,50±8,36	3,67±1,48	**0,002**
Kreatinin	0,76±0,22	0,74±0,17	0,648
T. Kolesterol	197,34±44,43	202±52,92	0,713
Trigliserid	181,31±93,96	162,27±79,31	0,458
HDL kolesterol	46,68±13,19	53,60±9,94	0,054
LDL Kolesterol	114,16±40,04	119,6±42,88	0,628
AST	20,94±11,34	32,93±28,49	0,128
ALT	26,16±20	40,4±51,01	0,302
ALP	90,57±25	104,54±67,75	0,442
GGT	32,91±27,39	80,98±101,68	0,101
CRP	12,62±40,02	5,62±3,49	0,503

Tablo 6. Fib4 Skoru Gruplarına Göre Tiroid Fonksiyonları ve Diğer Fibrozis Skorlarının Karşılaştırılması

	Fib4 36-64 yaş arası<1.3, 65 yaş ve üstü <2 ise N:101	İleri inceleme önerilen N:15	P
TSH (mU/L)	2,13±1,43	2,46±1,26	0,450
ST3 (ng/L)	2,94±0,57	3,44±0,73	**0,017**
ST4 (ng/L)	11,59±1,66	11,08±1,90	0,340
FT3/FT4 oranı	0,25±0,06	0,31±0,11	**0,026**
APRİ	0,17±0,09	0,52±0,45	**0,024**
NAFLD fib skor	-1,40±1,43	-0,13±1,06	**0,004**

Gruplar arasında ST3 düzeyi, FT3/FT4 oranı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Tablo 6) Gruplar arasında APRİ ve NAFLD fib skor farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Tablo 6)

Gruplar arasında kan glukoz düzeyi ve HOMA. IR farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 5)

Grupla rarasında HbA1C, insülin, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, AST, ALT, ALP, GGT, CRP, TSH, sT4, sisTA, diaTA, yaş cinsiyet, VKİ bel çevresi açısından İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tablo 7.

Tablo 7. NAFLD fib Skoru Gruplarına Göre Demografik ve Fizik Muayene Verilerinin Karşılaştırılması

	NAFLD fib skor <-1,455 N:46	İleri inceleme önerilen N:70	P
Yaş (yıl)	47,12±7,64	59,12±8,76	**<0,001**
Cinsiyet (K/E)	29/12	54/21	0,885
VKİ (kg/m2)	29,60±4,80	33,28±5,64	**<0,001**
Bel Çevresi (cm)	98,07±9,91	107,17±12,1	**<0,001**
Sis Ta	127,42±15,66	130,8±17,2	0,292
Dia TA	79,87±11,1	78,77±12,46	0,632

Tablo 8. NAFLD Fib Skoru Gruplarına Göre Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması

	NAFLD fib skor < -1,455 N:46	İleri inceleme önerilen N:70	P
Glikoz	120,67±68,88	148,49±73,73	**0,044**
HbaA1c	6,3±1,52	7,07±1,53	**0,026**
İnsülin	19,75±17,73	23,27±22,77	0,470
HOMAIR	5,89±6,77	8,38±9,06	0,194
Kreatinin	0,72±,013	0,79±0,25	0,072
T. Kolesterol	200,61±48,9	196,17±43,18	0,610
Trigliserid	169,6±84,8	185,04±96,81	0,382
HDL kolesterol	46,91±12,85	48,03±13,15	0,655
LDL Kolesterol	120,76±43,83	110,9±37,5	0,201
AST	23,85±15,5	21,6±14,83	0,434
ALT	33,04±26,72	24,69±25,53	0,093
ALP	89,7±24,42	94,25±38,76	0,481
GGT	37,72±33,71	39,60±52,48	0,833
CRP	13,9±54,28	10,25±19,35	0,628

Tablo 9. NAFLD Fib Skoru Gruplarına Göre Tiroid Fonksiyonları ve Diğer Fibrozis Skorlarının Karşılaştırılması

	NAFLD fib skor < -1,455 N:46	İleri inceleme önerilen N:70	P
TSH (mU/L)	2,28±1,58	2,10±1,32	0,503
ST3 (ng/L)	3,16±0,71	2,88±0,51	**0,027**
ST4 (ng/L)	11,58±1,57	11,52±1,75	0,870
FT3/FT4 oranı	0,27±0,07	0,25±0,07	0,16
FİB4	0,67±0,25	1,17±0,59	**<0,001**
APRİ	0,16±0,094	0,23±0,23	**0,023**

Gruplar arasında yaş, VKİ, bel çevresi farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. (Tablo 7)

Gruplar arasında glikoz, HbA1C değerleri farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. (Tablo 8)

Gruplar arasında ST3, FİB4 skor, APRİ farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. (Tablo 9)

Cinsiyet, sisTA, diaTA, HOMAIR, kreatinin, totalkolesterol, trigliserid, HDL, LDL, AST, ALT, ALP, GGT, CRP, TSH, ST4, FT3/FT4 oranı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tablo 10.

Tablo 10. APRİ Skoru Gruplarına Göre Demografik ve Fizik Muayene Verilerinin Karşılaştırılması

	APRİ<0,5 N: 112	APRİ>0,5 N:4	P
Yaş (yıl)	54,89±10,30	54,50±4,51	0,940
Cinsiyet (K/E)	79/33	4/0	0,199
VKİ (kg/m2)	31,97±5,66	32,45±5,23	0,868
Bel Çevresi (cm)	103,84±12,07	107,25±15,82	0,583
Sis TA	129,29±16,40	134,50±24,55	0,540
Dia TA	79,24±11,91	78±13,46	0,838

Tablo 11. APRİ Skoru Gruplarına Göre Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması

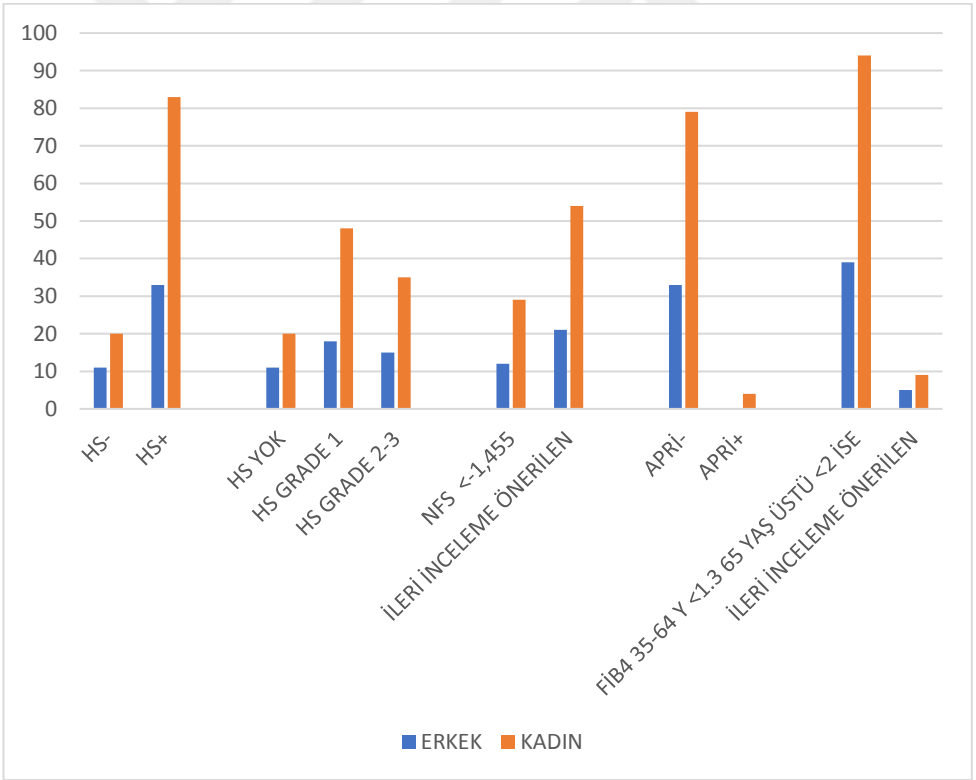
	APRİ<0,5 N: 112	APRİ>0,5 N:4	P
Glikoz	138,2±74	116,75±12	0,565
HbaA1c	6,8±1,58	6±0,3	0,299
İnsülin	21,51±20,52	19,21±12,39	0,848
HOMAIR	7,13±8,11	5,61±4,16	0,749
Kreatinin	0,76±0,21	0,66±0,11	0,324
T. Kolesterol	197±45,9	201±32,35	0,892
Trigliserid	180±93,2	132,75±26,48	**0,023**
HDL kolesterol	47,55±13,19	48,5±5,06	0,887
LDL Kolesterol	114,46±40,55	126,25±34,01	0,568
AST	21,32±11,12	55,25±51,48	0,279
ALT	26,08±19,57	81,75±90,51	0,306
ALP	92,07±34,02	101,75±22,36	0,575
GGT	36,87±43,44	93,5±81,89	0,261
CRP	11,95±37,94	4,13±0,21	0,682

Tablo 12. APRİ Skoru Gruplarına Göre Tiroid Fonksiyonları ve Diğer Fibrozis Skorlarının Karşılaştırılması

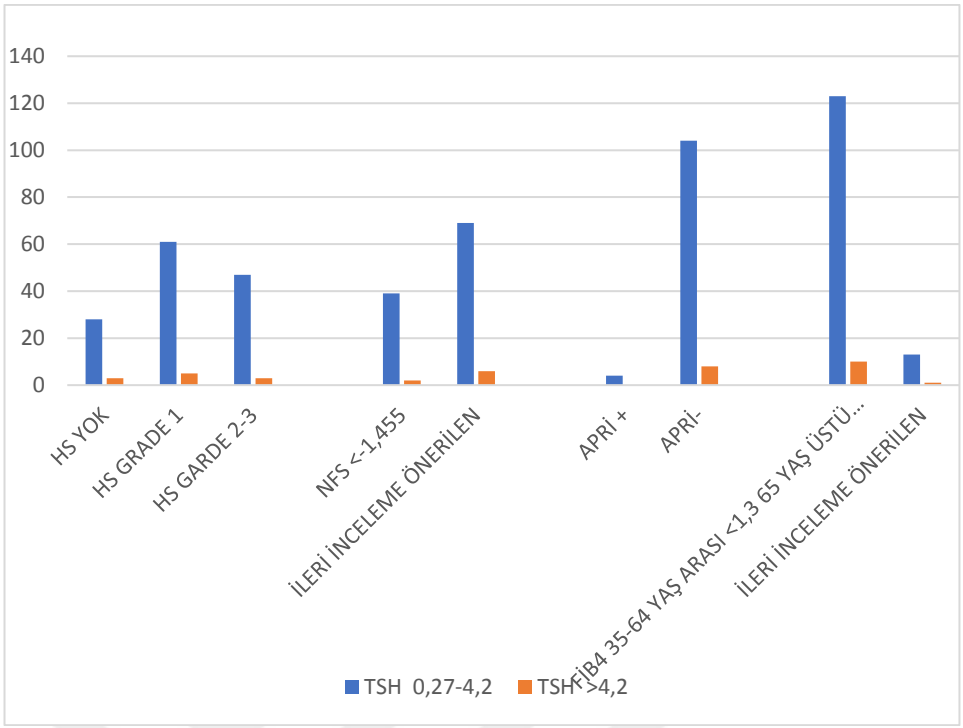
	APRİ<0,5 N: 112	APRİ>0,5 N:4	P
TSH (mU/L)	2,13±1,41	3±1,23	0,237
ST3 (ng/L)	2,96±0,58	3,55±1	0,319
ST4 (ng/L)	11,53±1,7	12±1	0,651
FT3/FT4 oranı	0,26±0,07	0,3±0,1	0,281
FİB4	0,92±0,36	2,61±1,86	0,169
NAFLD fib skor	-1,35±1,49	-0,25±1,69	0,151

Gruplar arasında plazma trigliserid değeri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Tablo 11)

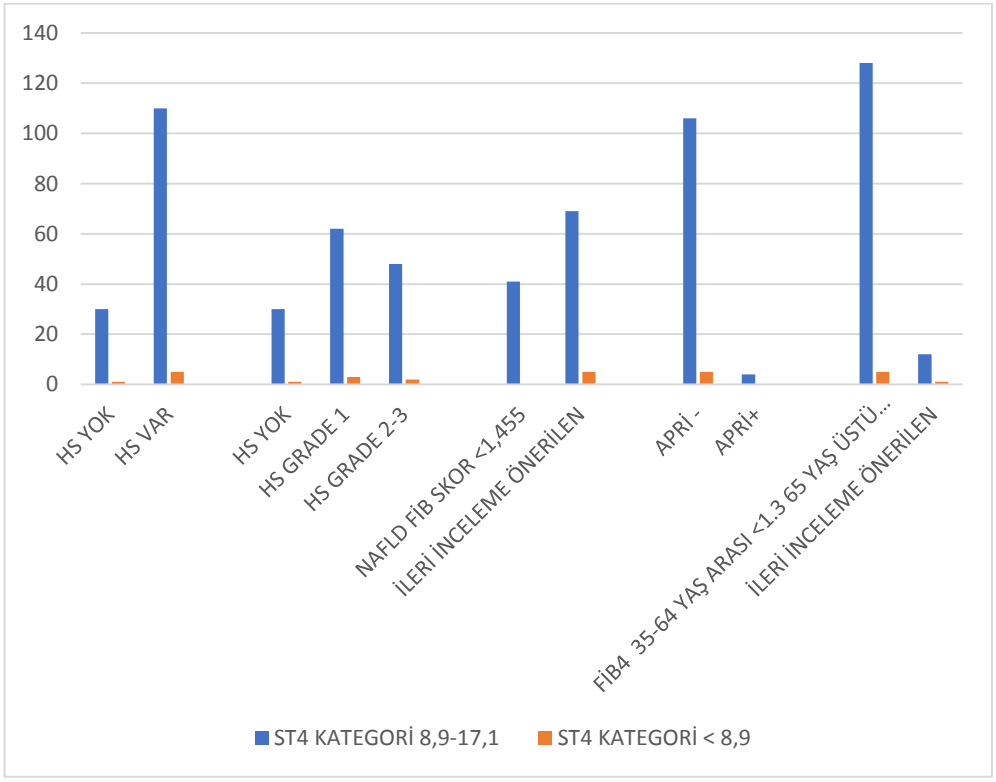
Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, bel çevresi, sisTA, diaTA, Glikoz, HbA1C, insülin, HOMAIR, kreatinin, total kolestrol, HDL, LDL, AST, ALT, ALP, GGT, CRP, TSH, sT3, sT4, FT3/FT4 oranı, FİB4, NAFLD fib skor farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir.



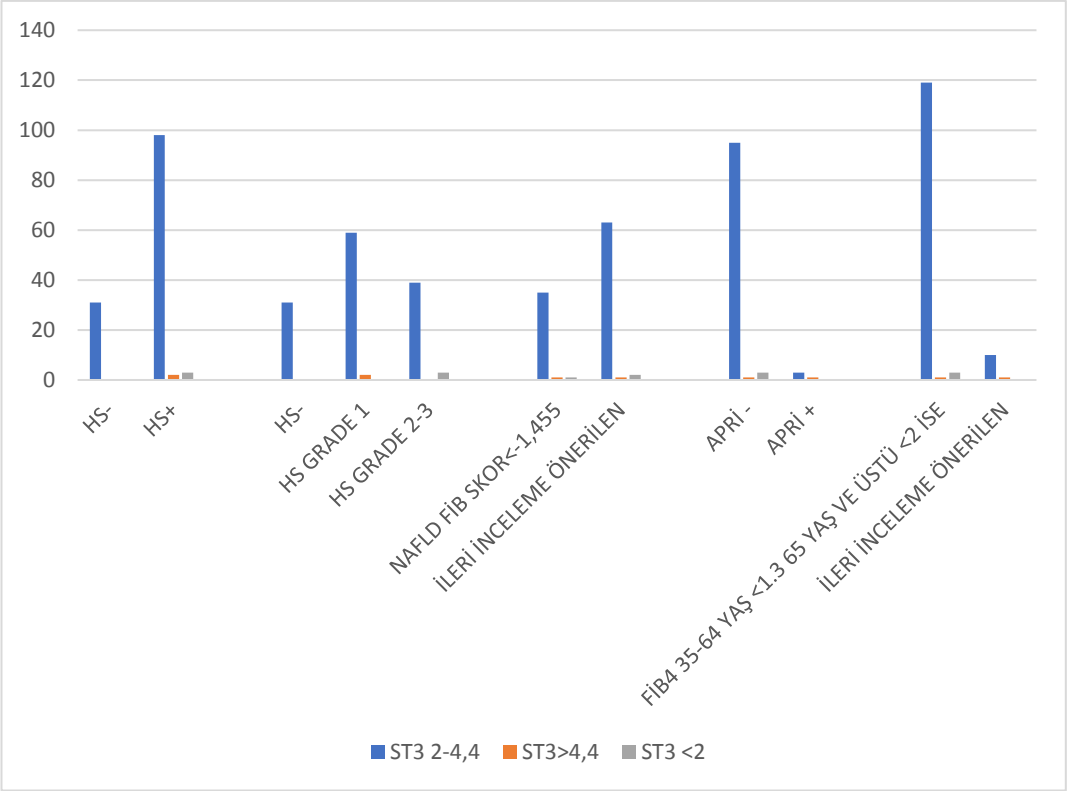
Şekil 2. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının Cinsiyete Göre Dağılımı ve Analizi



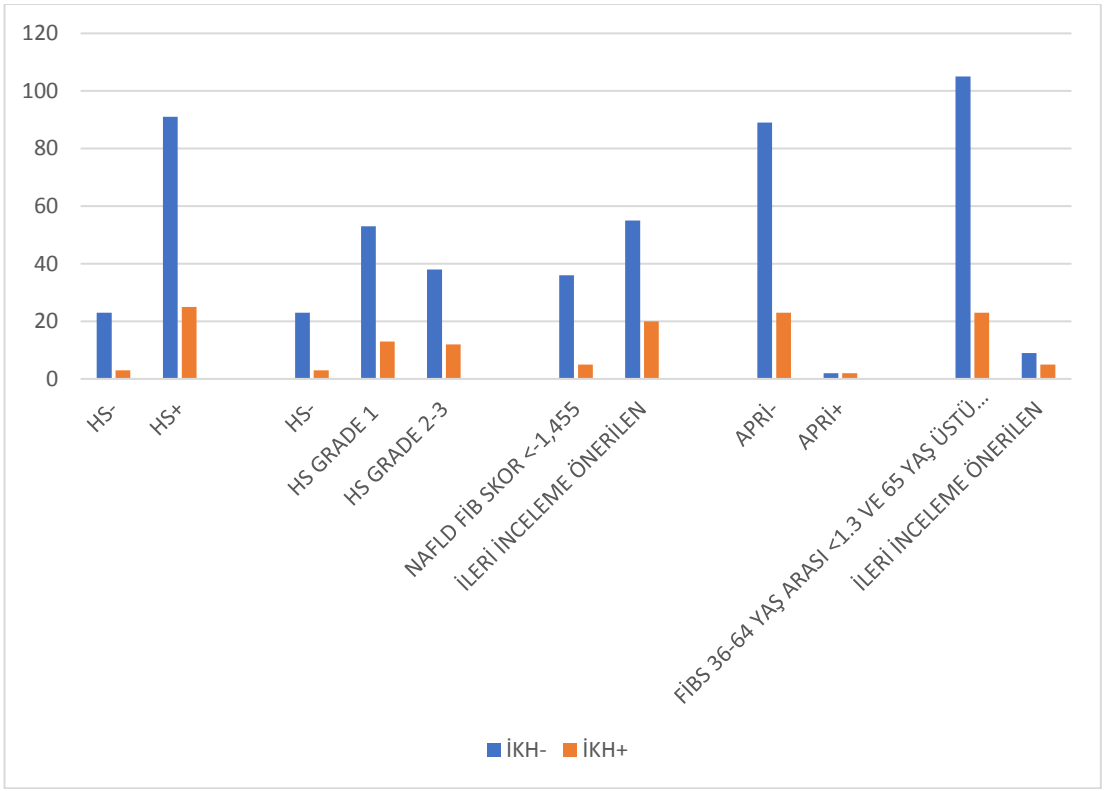
Şekil 3. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının TSH Aralıklarına Göre Dağılımı ve Analizi



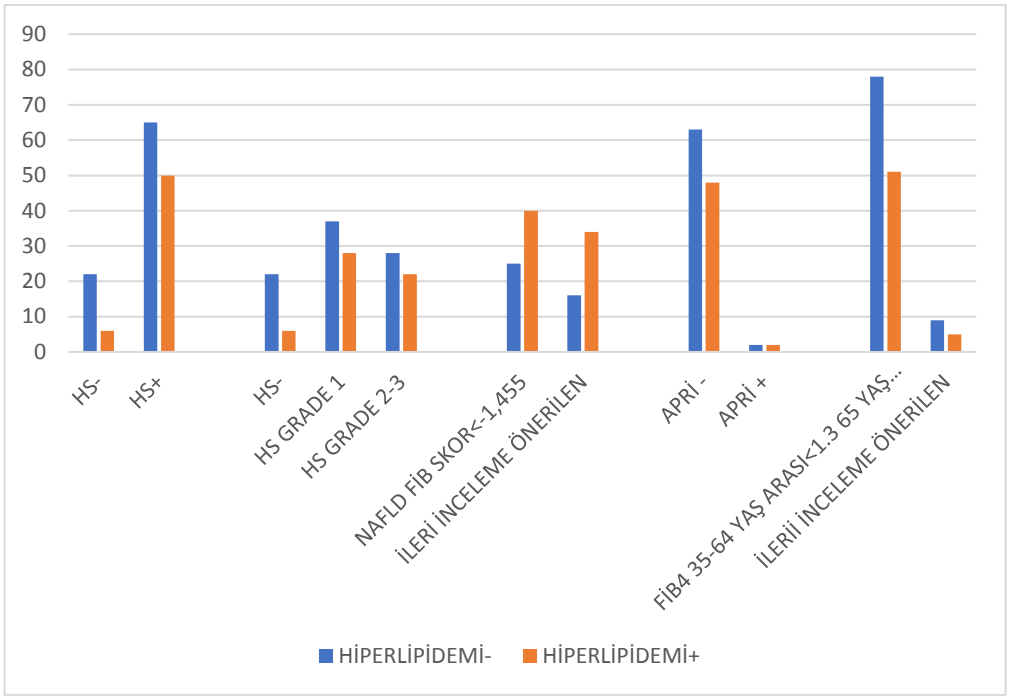
Şekil 4. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının sT4 Değerlerine Göre Dağılımı ve Analizi



Şekil 5. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının T3 Aralıklarına Göre Dağılımı

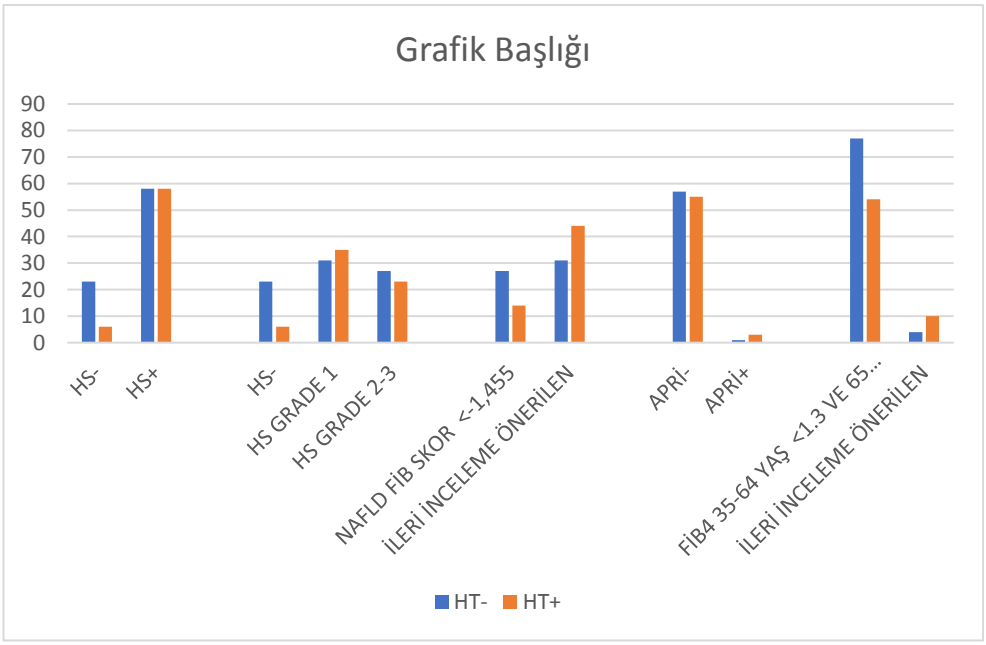


Şekil 6. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının İKH ile Dağılımı ve Analizi



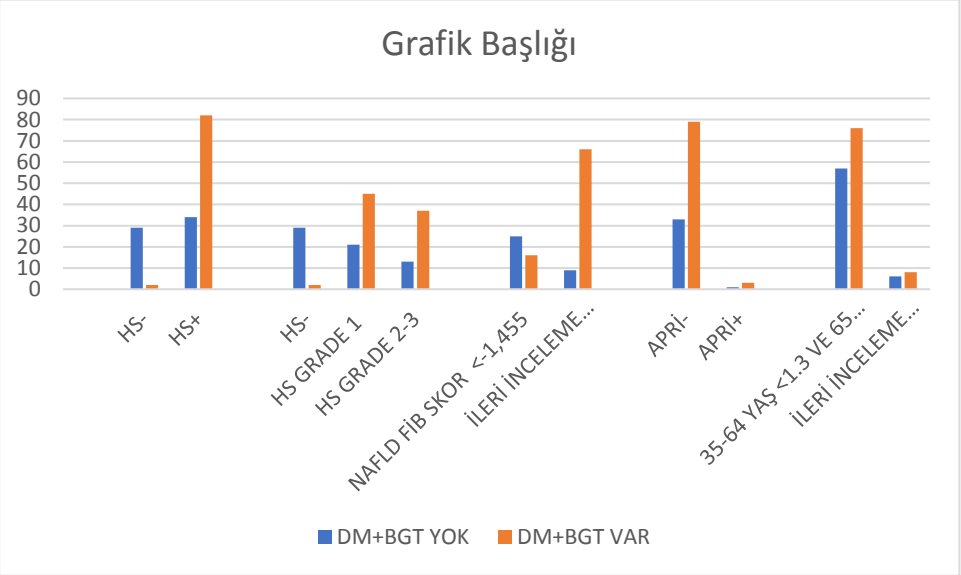
Şekil 7. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının Hiperlipidemi ile Dağılımı ve Analizi

Çalışmamızda Hiperlipidemi ile hepatosteatoz varlığı arasında istatitiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. (p=0,032).



Şekil 8. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının HT ile İlişkisinin Dağılımı ve Analizi

Çalışmamızda Hipertansiyon ile hepatosteatoz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.(p=0,004). Hipertansiyon ile NAFLD fib skor arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.(p=0,012).



Şekil 9. Hepatosteatoz Varlığı ve Fibrozis Skorlarının DM ve/veya BGT ile Karşılaştırılması ve Analizi

DM ve BGT ile hepatosteatoz varlığı ve grade artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.(p<0,001).Gruplar arasında NAFLD fib skorlar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde DM ve BGT sahip bireylerde daha yüksek skor kategorilerinin yaygın olduğu görülmüştür.(p<0,001)

Tablo 13. Tiroid Fonksiyonları ile Diğer Parametreler Arasında Korelasyon

		ST3	ST4	TSH
FIB-4	R	,027	,008	,028
	P	,786	,930	,763
APRİ	R	,160	,047	,075
	P	,108	,614	,426
	N	103	115	116
NAFLD fib skor	R	-,231*	-,010	-,122
	P	**,019**	,920	,193
	N	103	115	116
Yaş	R	-,364**	-,057	,014
	P	**<,001**	,547	,881
	N	103	115	116

ST3 ile NAFLD fib skor

Tablo 14. Lojistik Regression Modelde FİB4 Skoru Üzerine Etkili Parametreler

		B	S.E.	p	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
						Lower	Upper
Step 1[a]	HOMA-IR	-,163	,157	,297	,849	,625	1,154
	ST3	,928	,631	,141	2,531	,734	8,720
	Constant	-4,497	2,248	,045	,011		

Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizlerde Fib 4 skoru ile ilişkili bulunan ve gruplar arasında Fib4 skor ortalamalarında fark saptanan değişkenlerden oluşturulan regresyon modelinin [HOMA-IR ve ST3] FİB4 ileri değerlendirme üzerine etkisi incelendiğinde etkili risk faktörleri olarak saptanmadı.

Tablo 15. Lojistik Regression Modelde NAFLD Fib Skoru Üzerine Etkili Parametreler

		B	S.E.	p	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
						Lower	Upper
Step 1[a]	Yaş	,136	,039	,000	1,146	1,063	1,236
	HbA1c	,247	,197	,210	1,280	,870	1,884
	ST3	,114	,512	,824	1,121	,411	3,056
	Constant	-8,506	3,307	,010	,000		

Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizlerde NAFLD fib skoru ile ilişkili bulunan ve gruplar arasında NAFLD fib skoru ortalamalarında fark saptanan değişkenlerden oluşturulan regresyon modelinin [Yaş, Hba1c ve ST3] FİB4 ileri değerlendirme üzerine etkisi incelendiğinde etkili risk faktörleri olarak saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, tiroid fonksiyonlarının ve MAFLD fibrozis skorları ile ilişkisini değerlendirdik.Fib4 ileri inceleme önerilen grupta sT3'ün yüksek, NAFLD fib skor ileri inceleme önerilen grupta düşük olduğunu tespit ettik. Ancak regresyon analizi yapıldığında anlamlı bir ilişki bulmadık.

Liu ve arkadaşlrının eutiroid hastalarda daha geniş bir seride yaptığı çalışmaya göre eutiroid bireylerde, sT3 ve TSH seviyelerinin yüksekliği NAFLD ile ilişkilidir. (49) Bizim çalışmamızda ileri inceleme önerilen Fib4 grubunda ST3 yüksekti fakat NAFLD fib skorunda düşüktü. Rotterdam çalışması elastografi ile yapılmış bir çalışma olup hipo hiper ve eutiroid hastalar ayrı olarak ele alınmıştır. sT4 düzeylerinin NAFLD riskini azalttığını ancak TSH yüksekliğinin fibrozis riski ile ilişkili olduğunu ortaya koydu. Roterdam çalışmasının sonuçları, hipotiroidinin normal tiroid fonksiyonuna göre NAFLD fibrozis gelişme riski ile ilişkili olduğunu gösterdiler. (50) Bu nedenle, hipotiroid bir durumun karaciğer steatozunun fibroza ilerlemesini hızlandırabileceği düşünülebilir. Alternatif olarak, düşük tiroid fonksiyonu, steatozdan bağımsız olarak karaciğer fibrozunun gelişimine katkıda bulunabilir. Bizim çalışmamız eutiroid hastalar üzerinde yapılmıştır. sT4 ile FİB4 skor, APRİ, NAFLD fib skor ve hepatosteatoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Benzer şekilde TSH ile de FİB4 skor, APRİ, NAFLD fib skor ve hepatosteatoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuçların, örneklem büyüklüğü ve ileri fibrozise sahip hasta sayısının azlığı gibi sınırlamalardan ve hastaların eutiroid olmasından kaynaklanabileceği düşünüyoruz.

Grace En Hui Lim ve Ark. çalışmalarında erkeklerde kadınlara göre MAFLD sıklığı daha fazla tespit edildi.(51) Mekanizması tam olarak belirlenmese de metabolik risk ve vücuttaki yağ dağılımı farklılıklarının bu değişime neden olduğu düşünülmektedir. Cinsiyetle MAFLD oluşumu ve seyri arasındaki ilişki hakkında yapılan çalışmalarda, erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda MAFLD'ın daha kötü seyrettiği gözlemlenmiştir. Suzuki ve ark.'nın gerçekleştirdiği 537 kişinin yer aldığı bir çalışmada, ilerlemiş olan fibrozis prevalansı postmenapozal kadınlarda (%36,1), erkeklere (%17,7) ve menopoza girmemiş kadınlara (%13,5) oranla anlamlı derecede fazla olarak saptandı.(52) Halaoui ve ark. gerçekleştirdiği 50 yaş altında 134 adet erkek ve 80 adet premenopozal kadın ile yapılan çalışmada bulunan fibrozis skorlarının

yalnızca erkeklerdeki ciddi karaciğer fibrozu ile ilişkili olduğu görüldü. Kadınlarda ise fibrozis skorlamalarının bu durumu öngörmediği tesbit edildi(53). Çalışmamızda cinsiyet ile FİB4 skor, APRİ, NAFLD fib skor, HS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni, örneklem büyüklüğünün yetersizliği ve fibrozis skorlarını etkileyen etmenlerdeki farklılık olabilir.

MAFLD metabolik sendromun bazı önemli bileşenleri ile sıkça ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında obezite, metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı, obezite, diyabet ve dislipidemi de yer almaktadır.

Çalışmamızda bel çevresi arttıkça hepatosteatoz ve NAFLD fib skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı. Ayrıca bel çevresi ölçümü Grade 1 ve Grade 2-3 deki farkı istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hepatosteatoz gelişimi ve ilerleyişi bakımından santral obezite mevcudiyeti önemlidir.(54) Loomis ve ekibinin gerçekleştirdiği bir araştırma, VKİ artışının hepatosteatoz gelişme riskinde artışla ilişkilendiğini ortaya koymuştur.

Çalışma sonuçlarına göre, VKİ 30-32,5 kg/m² aralığındaki bireylerde NAFLD gelişme riski 9 kat artarken, VKİ 37,5-40 kg/m² aralığındaki bireylerde bu risk 14 katına kadar çıkmaktadır.(55) Bu çalışmada NAFLD fib skoru <-1.455 olan katılımcıların VKİ ortalaması ve bel çevresi, diğer gruptakilere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Hipertansiyonlu MAFLD hastalarında fibrozis gelişme riski ve karaciğer morbiditesi artar. Bu durum, hastalığın yönetimi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Younnosi ve ekibi tarafından yapılan bir çalışma hepatosteatoza sahip olan normal kilolu hastalarda hepatosteatozu olmayan normal kilodaki bireylere kıyasla insülin direnci, Tip 2 DM, HL ve hipertansiyonun daha yüksek oranda görüldüğünü tespit etmiştir.(56) Benzer şekilde çalışmamızda belirlenen hipertansiyonun; HS ve NAFLD fib skoru ile ilişkilendirilmesi, bu durumun karaciğer üzerindeki etkilerini gösteren önemli bir bulgudur.

Kliniklere başvuran dislipidemili bireyler üzerinde yapılan araştırmalar, MAFLD prevelansının oldukça yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalara göre dislipidemi tanısı almış bireylerin %50 sinde MAFLD saptanmaktadır.(57,58)
Çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu olarak hiperlipidemi ile hepatosteatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Ayrıca APRİ skoru 0,5 in altına olan

bireylerde serum TG düzeyi, 0,5 üzerinde olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktür. Gupte ve ekibinin araştırmasında, diyabetik MAFLD hastalarında yağlanma seviyesinin diyabeti olmayan hastalara kıyasla daha şiddetli olduğu ve siroz gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (59)Diğer bir çalışma olan Yılmaz ve ekibinin çalışmasında ise Grade 2-3 hepatosteatoza sahip hastalarda diyabet riskinin belirgin bir şekilde arttığı bulunmuştur. (60) Çalışmamız daha önceki araştırmalarla uyumlu bir şekilde, HS olan ve olmayan vakalar arasında yapılan karşılaştırmada AKŞ değerleri, HS sahip bireylerde olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı. USG ile belirlenen Hepatosteatoz varlığı DM ve BGT sıklığı arasındaki ilişkiyi istatitiksel olarak anlamlı olarak tespit ettik. Ayrıca yüksek NAFD fib skorlu bireylerde (>-1,455) istatistikel olarak anlamlı daha yüksek HbA1C ve plazma glikoz değerleri olduğu tespit edildi. Ek olarak çalışmamızda FiB4 skoru 35-65 yaş arası <1,3 65 yaş üstü <2 olanlar ile FİB4 skoru daha yüksek ileri inceleme gerektiren grup arasında yapılan karşılaştırmada kan glikoz düzeyi ve HOMA-IR düzeyi farkının; ileri inceleme gerektiren yüksek FİB4 skoruna sahip grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı. Bu bulgular, klinik uygulamada bozulmuş glukoz toleransı ve/veya DM tespit edilen hastaların karaciğer yağlanması ve fibrozis açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Aynı zamanda diyabetik ve BGT sahip bireylerde NAFLD fibrozis skorunun da anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fakat, diyabetik hastalarda şiddetli steatoz görülme oranı yüksek olmasına rağmen Diyabet varlığına göre gruplara ayırdığımızda APRİ ve FİB4 skorları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durumun nedeni FİB-4 skorunun diyabetik hastalardaki kısıtlılığı veya örneklemdeki hastaların birçoğunun hafif steatoza sahip olması olabilir. Ayrıca FIB-4 skorunun hesaplanmasında kullanılan trombosit sayısının, inflamatuar ve ptetrombotik sürecin bir üyesi olarak diyabetik bireylerde artmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabetik hastalarda karaciğer fibrozisinin tespiti için daha ileri testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Japonya merkezli bir araştırmada, Tip IV kollajen 7S, Tip 2 DM'li MAFLD hastalarında fibrozisi belirlemede en etkili olduğu gösterilmiştir.(61) Bu konuda daha kapsamlı ve ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Pan ve ekibinin yaptığı çalışmada, 442 diyabetik ve non-diyabetik hastanın hepatosteatozu incelenmiş, ancak steatoz varlığı ile FIB-4 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.(62) Ayrıca Avustralya kaynaklı bir araştırmada, MAFLD ve diyabeti olan 284 hasta üzerinde yapılan çalışmada, FIB-4 indeksi, NAFLD fib skor ve APRI gibi non-invaziv testlerin karaciğerle ilişkili olayları öngörmede etkisiz olduğu belirlenmiştir.(63)

MAFLD'da, karaciğerle ilgili mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri hepatik fibrozistir. Hepatik fibrozisin tespitinde karaciğer biyopsisi altın standart kabul edilir; ancak bu yöntemin kanama riski, invazivlik, maliyet, uygulayıcının değişkenliği ve hastaların isteksizliği gibi çeşitli dezavantajları vardır. Hasta popülasyonunun genişliği göz önüne alındığında, fibrozisi saptamak veya dışlamak amacıyla non-invaziv testlerin kullanılması uygun görülmektedir.

5.1. KISITLILIKLAR

Hepatostatozu olmayan bazı bireylerde verilerin eksikliği ve çalışma populasyonun sayısal azlığı çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ

Eutiroid hastalarda MAFLD fibrozis skorları ile tiroid fonksiyonları açısından ilişki bulunmamakla birlikte US da hepatosteatoz gösterilen ST3 yüksek olan hastalarda özellikle FİB4 skorunun değerlendirilmesi gerektiğini öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology [Internet]. 2020 Feb 8 [cited 2023 Sep 27];158(7):1999-2014.e1. Available from: https://europepmc.org/article/med/32044314
2. Karanjia RN, Crossey MME, Cox IJ, Fye HKS, Njie R, Goldin RD, et al. Hepatic steatosis and fibrosis: Non-invasive assessment. World J Gastroenterol [Internet]. 2016 Dec 7 [cited 2023 Sep 27];22(45):9880–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28018096/
3. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. J Hepatol. 2013 Oct 1;59(4):859–71.
4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Sep 27];77(4):1335. Available from: /pmc/articles/PMC10026948/
5. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD.' Liver International. 2020 Jun 1;40(6):1254–61.
6. Carnagarin R, Tan K, Adams L, Matthews VB, Kiuchi MG, Lugo Gavidia LM, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)—A Condition Associated with Heightened Sympathetic Activation. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2023 Sep 27];22(8):4241. Available from: /pmc/articles/PMC8073135/
7. Lonardo A, Byrne CD, Caldwell SH, Cortez-Pinto H, Targher G. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Sep 27];64(4):1388–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28584
8. Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass NM, Bell BP, Manos MM, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. Hepatology [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2023 Sep 27];41(2):372–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.20554
9. Wang X, Xia J, Jiang C. Role of gut microbiota in the development of non-alcoholic fatty liver disease. Liver Res [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Dec 19];3(1):25–30. Available from: https://www.readcube.com/articles/10.1016%2Fj.livres.2019.01.006
10. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

11. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest [Internet]. 2005 [cited 2023 Dec 19];115. Available from: http://www.jci.org

12. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: Beyond steatosis and inflammation. Int J Mol Sci [Internet]. 2014 May 14 [cited 2023 Sep 27];15(5):8591–638. Available from: https://www.researchgate.net/publication/262381654_Evolving_Concepts_in_the_Pathogenesis_of_NASH_Beyond_Steatosis_and_Inflammation

13. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2009 Oct 1;7(10):1104–12.

14. Joo SK, Kim W, Kim D, Kim JH, Oh S, Lee KL, et al. Steatosis severity affects the diagnostic performances of noninvasive fibrosis tests in nonalcoholic fatty liver disease. Liver International [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Sep 27];38(2):331–41. Available from: https://snucm.elsevierpure.com/en/publications/steatosis-severity-affects-the-diagnostic-performances-of-noninva

15. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. World J Gastroenterol. 2013;19(8):1219–29.

16. Viana MSVB, Takei K, Yamaguti DCC, Guz B, Strauss E. Use of AST platelet ratio index (APRI Score) as an alternative to liver biopsy for treatment indication in chronic hepatitis C. Ann Hepatol [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2023 Dec 22];8(1):26–31. Available from: https://www.elsevier.es/en-revista-annals-hepatology-16-articulo-use-ast-platelet-ratio-index-S1665268119318071

17. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. Hepatology [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2023 Oct 7];54(3):1082–90. Available from: https://www.academia.edu/20073127/Diagnostic_accuracy_and_reliability_of_ultrasonography_for_the_detection_of_fatty_liver_A_meta_analysis

18. Ferraioli G, Beatriz L, Monteiro S. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis ORCID number. World J Gastroenterol [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 27];25(40):6053–62. Available from: https://www.f6publishing.com

19. Thyroid gland - Historical aspects, Embryology, Anatomy and Physiology [Internet]. [cited 2023 Oct 27]. Available from: https://paper.researchbib.com/view/paper/51192

20. Thyroid Gland Physiology and Testing | Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2023 Oct 28]. Available from:

https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129&sectionid=179924504

21. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. StatPearls [Internet]. 2023 Jul 24 [cited 2023 Oct 28]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452/

22. Surgical anatomy of the thyroid gland - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Oct 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/surgical-anatomy-of-the-thyroid-gland?search=thyroid%20anatomy&source=search_result&selectedTitle=1~10

23. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. StatPearls [Internet]. 2022 Dec 5 [cited 2023 Oct 28]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/

24. Contributors - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Oct 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/subclinical-hyperthyroidism-in-nonpregnant-adults/contributors

25. How do I diagnose and manage acute endocrine emergencies in the ICU? - ClinicalKey [Internet]. [cited 2023 Oct 28]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B978032364068800081X?scrollTo=%23hl0000869

26. Yen PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. 2001 [cited 2023 Oct 31]; Available from: http://physrev.physiology.org

27. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest [Internet]. 2012 Sep 9 [cited 2023 Oct 31];122(9):3035. Available from: /pmc/articles/PMC3433956/

28. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ, Bassett JH, Williams GR. Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? Minerva Endocrinol [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2023 Oct 31];30(4):237–46. Available from: https://europepmc.org/article/med/16319811

29. Greenspan's temel ve klinik endokrinoloji [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: https://katalog.hacettepe.edu.tr/client/en_US/default/search/detailnonmodal?qu=Hormonlar+--+Fizyoloji.&d=ent%3A%2F%2FSD_ILS%2F0%2FSD_ILS%3A308771%7E%7E0&ps=300

30. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V., Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocrine Practice. 2012 Nov 1;18(6):988–1028.

31. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid [Internet].

2016 Oct 1 [cited 2023 Oct 31];26(10):1343–421. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521067/

32. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007;92(12):4575–82.

33. Soh SB, Aw TC. Laboratory testing in thyroid conditions - Pitfalls and clinical utility. Ann Lab Med. 2018;39(1):3–14.

34. Normal Thyroid Hormone Levels - Endocrine Surgery | UCLA Health [Internet]. [cited 2023 Nov 1]. Available from: https://www.uclahealth.org/medical-services/surgery/endocrine-surgery/conditions-treated/thyroid/normal-thyroid-hormone-levels

35. Contributors - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Nov 1]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/laboratory-assessment-of-thyroid-function/contributors

36. Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Nov 3];46(3):631–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760230/

37. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V., Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocrine Practice. 2012 Nov 1;18(6):988–1028.

38. Contributors - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Nov 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/laboratory-assessment-of-thyroid-function/contributors

39. Contributors - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Nov 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hyperthyroidism/contributors

40. Medline ® Abstract for Reference 9 of "Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults" - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Nov 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults/abstract/9

41. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012;97(8):2543–65.

42. Grubu TÇ. TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020. 2020 [cited 2023 Nov 5]; Available from: www.turkiyeklinikleri.com

43. Contributors - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Nov 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/subclinical-hyperthyroidism-in-nonpregnant-adults/contributors

44. Contributors - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Nov 5]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hyperthyroidism/contributors

45. Davies, T.F. and Larsen, P.R. (2003) Thyrotoxicosis. In Williams, R.H., Larsen, P.R., Konenberg, H.M., et al., Eds., Williams Text Book of Endocrinology, 10th Edition, Saunders, Philadelphia, 379. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2023 Nov 5]. Available from: https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkozje))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=2249617

46. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. Eur J Endocrinol. 2005 Oct;153(4):489–98.

47. Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Eckman MH. Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: dissecting an important decision. A cost-effectiveness analysis. Thyroid [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2023 Nov 6];14(11):933–45. Available from: https://europepmc.org/article/MED/15671772

48. Contributors - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Nov 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroiditis/contributors

49. Liu Y, Wang W, Yu X, Qi X. Thyroid Function and Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Subjects. Ann Hepatol [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Dec 2];17(5):779–88. Available from: https://www.elsevier.es/en-revista-annals-hepatology-16-articulo-thyroid-function-risk-non-alcoholic-fatty-S1665268119302558

50. Bano A, Chaker L, Plompen EPC, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, et al. Thyroid function and the risk of non-alcoholic fatty liver disease: The Rotterdam Study. 2016;

51. Lim GEH, Tang A, Ng CH, Chin YH, Lim WH, Tan DJH, et al. An Observational Data Meta-analysis on the Differences in Prevalence and Risk Factors Between MAFLD vs NAFLD. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Dec 2];21(3):619-629.e7. Available from: https://scholars.houstonmethodist.org/en/publications/an-observational-data-meta-analysis-on-the-differences-in-prevale

52. Suzuki A, Abdelmalek MF, Unalp-Arida A, Yates K, Sanyal A, Guy C, et al. Regional anthropometric measures and hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Dec 2];8(12):1062–9. Available from: https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/regional-anthropometric-measures-and-hepatic-fibrosis-in-patients-3

53. Halaoui AF, Ali AH, Habib SG, Kanso M, Daniel F, Mukherji DM, et al. Gender differences in liver fibrosis among patients younger than 50 years: A retrospective cohort study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Oct 1;44(5):733–8.

54. Ruhl CE, Everharty JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. Gastroenterology [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2023 Dec 4];124(1):71–9. Available from: http://www.gastrojournal.org/article/S0016508503500208/fulltext

55. Katrina Loomis A, Kabadi S, Preiss D, Hyde C, Bonato V, Louis MS, et al. Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Dec 9];101(3):945–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26672639/

56. 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. 2015 [cited 2023 Dec 21]; Available from: https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.28431

57. Wu KT, Kuo PL, Su S Bin, Chen YY, Yeh ML, Huang CI, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. J Clin Lipidol. 2016 Mar 1;10(2):420-425.e1.

58. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci [Internet]. 2000 [cited 2023 Dec 3];45(10):1929–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11117562/

59. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2023 Dec 3];19(8):854–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.2004.03312.x

60. Yılmaz A, Yılmaz F, Beydilli İ, Sönmez BM, Duyan M, Özdemir M, et al. Ultrasonographically detected hepatosteatosis independently predicts the presence and severity of coronary artery disease. Afr Health Sci. 2022;22(2):273–85.

61. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr 1;5(4):362–73.

62. Pan JJ, Fisher-Hoch SP, Chen C, Feldstein AE, McCormick JB, Rahbar MH, et al. Burden of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in a Texas Hispanic community cohort. World J Hepatol [Internet]. 2015 Jun 18 [cited 2023 Dec 3];7(11):1586–94. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26085918

63. Oeda S, Tanaka K, Oshima A, Matsumoto Y, Sueoka E, Takahashi H. Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements. Diagnostics [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Dec 3];10(11). Available from: /pmc/articles/PMC7696616/