



T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SUBKLİNİK VE AŞIKAR HİPOTİROİDİ İLE NONALKOLİK
YAĞLI**

**KARACİĞER HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.KÜBRA NUR KORKMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2024

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK VE AŞIKAR HİPOTİROİDİ İLE NONALKOLİK
YAĞLI
KARACİĞER HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.KÜBRA NUR KORKMAZ

DANIŞMAN:PROF. DR. MUSTAFA KULAKSIZOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bana rehberlik eden, bilgileri ve tecrübesiyle bana yol gösteren, destek veren sayın hocam Prof Dr. Mustafa Kulaksızoğlu'na ;

Asistanlık süresinde bize yol gösteren, bilgilerini öğreten tüm hocalarım, yandal uzman hekimlerimize, destek olan asistan arkadaşlarıma;

Bu süreçte bana en yakın dayanağım, bana her zaman inanan destek veren sevgili eşim Ecz. Hüseyin Korkmaz'a ve ailemizin minik üyeleri canım oğullarım Ahmet Yusuf Korkmaz ve Aybars Yiğit Korkmaz'a

Yine her zaman desteğiyle özverisiyle yanımda olan canım annem Nebahat Korkmaz'a ve babam Ahmet Korkmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Kübra Nur Korkmaz

İÇİNDEKİLER	
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
3-GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
4-BULGULAR	26
5-TARTIŞMA	35
6-SONUÇ	39
7-KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALP	Alkalen Fosfataz
GGT	Gamaglutamil Transferaz
PLT	Platelet(Trombosit)
BKI	Beden Kitle İndeksi
NAYKH	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	Nonalkolik Steatohepatit
FİB-4	Fibrozis İndeks Based-4
USG	Ultrasonografi
TRH	TSH Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Stimılan Hormon
T4	Triiyodotronin
T3	Tiroksin
Anti TPO	Tiroid Peroksidaz
LDL	Low-density lipoprotein(düşük yoğunluklu lipoprotein)
MIT	Monoiyodotirozin
DIT	Diiyodotirozin
HPT	Hipotalamik-Hipofiz-Tiroid

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.Tiroid bezinin lokalizasyonu	3
Şekil 2.Tiroid bezinin vasküler yapıları	3
Tablo 1.Hipotiroidi Nedenleri	6
Tablo 2. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ve grup karşılaştırmaları	27
Tablo3.Ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması ve hepatostetaoz oranları	28
Tablo4. Kontrol, Subklinik ve Aşıkır grubunda yer alan hastaların Grade derecelerine göre karşılaştırmaları	29

ÖZET

SUBKLİNİK VE AŞIKAR HİPOTİROİDİ İLE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR KÜBRA NUR KORKMAZ

UZMANLIK TEZİ, 2024

Amaç; Subklinik ve aşikar hipotiroidi tanılı hastaların nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve tanısında non-invaziv testlerin ve görüntüleme yönteminin tanısal değerini değerlendirmeyi amaçladık

Gereç ve yöntem; Bu çalışma Haziran 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında İç Hastalıkları Endokrinoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastaların dosyaları incelenerek hazırlandı. Hastalar üç grupta incelendi. Subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi ,ötiroid(kontrol grubu). Her birinin boy uzunluğu, kilosu, BKI, yaşı kaydedildi. Çalışmaya katılan hastaların biyokimya ve hemogram bulguları (ALT, AST, ALP, GGT, PLT) ve lipid paneli (LDL kolesterol, trigliserit) kullanıldı. Yaş, trombosit sayısı, AST ve ALT değerleriyle Fib-4 skor hesaplandı.. Çekilen ultrasonografideki hepatostetaoz bulguları (grade yok, grade 1, grade 2, grade 3) şeklinde kaydedildi. Hastaların usg bulguları diğer parametrelerle 3 grup şeklinde karşılaştırıldı. Hepatosteatoz olmayanlar, Grade 1 ve Grade 2 hepatostetaozu olanlar şeklinde ayrıldı. Grade 3 az kişi olduğu için Grade 2 grubuna dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;18 yaş üstü hastalar, subklinik hipotiroidi (50 kişi) ve aşikar hipotiroidi (50 kişi) tanısı almış olan hastalar, kontrol grubu (50 kişi) ;20-70 yaş aralığında herhangi bir hastalığı olmayan, kronik kullandığı ilaç olmayan ötiroid hasta. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri; Ek hastalık olarak diyabetes mellitusu olan hastalar dışlanmıştır. NAFLD' ye neden olabilecek diğer kronik karaciğer hastalıkları (Hepatit B, Hepatit C, Wilson, Hemakromatozis, Çölyak, Otoimmün Hepatit) ilaçlardan (metotreksat, tamoksifen, glukokortikoid) kullananlar dahil edilmemiştir. gebe hastalar, bariatrik cerrahi yapılmış kişiler ,kronik alkol kullanımı(erkek 30gr/gün ,kadın 20gr/gün) olanlar .

Bulgular; Çalışmaya katılan hastaların USG grade sınıfı ile gruplar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.024). Hastaların 42(28.0%) si Grade 1, 28(18.7%) si Grade 2, 3(2.0%) ü Grade 3, sınıfına düşmüştür. BKI ile hepatosteatoz arasındaki ilişki subklinik hipotiroidi hastalarında (p=0.004) ve kontrol grubunda (p=0.003) istatistiksel açıdan anlamlıdır. Kolesterol ile hepatosteatoz arasındaki ilişki aşikar hipotiroidi hastalarında (p=0.015) istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuçlar; Hipotiroidi ile NAYKH arasındaki ilişki son yıllarda yapılan birçok çalışmada araştırılmıştır. Çalışmamızda ise subklinik ve aşikar hipotiroidi hastalarında kolesterol ve beden kitle indeksi yüksekliğinin hepatostetaoz ile ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı görüldü. Hipotiroidi temelinde dislipidemiye ve son yıllarda artış gösteren beden kitle indeksindeki yüksekliğe bağlı bir takım fizyopatolojik değişikliklerle karaciğerde gelişen hepatosteatoz ve bunun sonucunda NAYKH gelişimi son yıllarda bir çok çalışmada saptanmıştır. Çalışmamızda da subklinik ve aşikar hipotiroidi hastalarının ultrasonografi ile saptanan NAYKH ile ilişkisinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi. NAYKH tanısında ultrasonografi yanında noninvaziv testlerden Fib-4 skorlama sistemi çalışmamızda anlamlı sonuçlar vermemiştir. İleriki

çalışmalarda yeni noninvaziv testler ve görüntüleme yöntemleri NAYKH'ında fibrozis değerlendirmesinde yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler; Subklinik ve Aşıkar Hipotiroidi, Ultrasonografi, Fib-4 skor, NAYKH prevalansı, hepatosteatoz, dislipidemi, BKI

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SUBCLINICAL AND EXCESSIVE HYPOTHYROIDISM AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

DR KÜBRA NUR KORKMAZ

SPECIALIZATION THESIS, 2024

Aim; We aimed to evaluate the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic fatty liver disease in patients with subclinical and overt hypothyroidism and to evaluate the diagnostic value of non-invasive tests and imaging method in their diagnosis.

Materials and method; This study was prepared by examining the files of patients admitted to the outpatient clinic of the Department of Endocrinology, Internal Medicine between June 2020 and October 2022. Patients were analyzed in three groups. Subclinical hypothyroidism, overt hypothyroidism, euthyroid (control group). Each patient's height, weight, BMI and age were recorded. Biochemistry and hemogram findings (ALT, AST, ALP, GGT, PLT) and lipid panel (LDL cholesterol, triglyceride) were used. Age, platelet count, AST and ALT values and Fib-4 score were calculated. Hepatosteatosis findings on ultrasonography were recorded as (no grade, grade 1, grade 2, grade 3). Ultrasound findings of the patients were compared with other parameters in 3 groups.

Those without hepatosteatosis were divided into those with Grade 1 and Grade 2 hepatosteatosis. Grade 3 was included in the Grade 2 group because there were fewer people. Inclusion criteria; Patients over 18 years of age, patients diagnosed with subclinical hypothyroidism (50 people) and overt hypothyroidism (50 people), control group (50 people); Euthyroid patients between the ages of 20-70 without any disease and without chronic medication. Exclusion criteria; Patients with diabetes mellitus as an additional disease were excluded. Other chronic liver diseases that may cause NAFLD (Hepatitis B, Hepatitis C, Wilson's disease, Hemachromatosis, Celiac disease, Autoimmune hepatitis) and those using drugs (methotrexate, tamoxifen, glucocorticoids) were not included. Pregnant patients, people who underwent bariatric surgery, chronic alcohol use (male 30 g/day, female 20 g/day).

Results; The relationship between the USG grade class of the patients participating in the study and the groups was statistically significant ($p=0.024$). 42(28.0%) of the patients were classified as Grade 1, 28(18.7%) as Grade 2, and 3(2.0%) as Grade 3. The relationship between BMI and hepatosteatosis was statistically significant in patients with subclinical hypothyroidism ($p=0.004$) and in the control group ($p=0.003$). The association between cholesterol and hepatosteatosis was statistically significant in patients with overt hypothyroidism ($p=0.015$).

Conclusions; The relationship between hypothyroidism and NAFLD has been investigated in many studies in recent years. In our study, the association of elevated cholesterol and body mass index with hepatosteatosis in patients with subclinical and overt hypothyroidism was statistically significant. Hepatosteatosis and consequent development of NAFLD in the liver due to some physiopathologic changes related to dyslipidemia on the basis of hypothyroidism and high body mass index, which has increased in recent years, have been found in many studies in recent years. In our study,

the relationship between subclinical and overt hypothyroidism patients with NAFLD detected by ultrasonography was statistically significant. In addition to ultrasonography, the Fib-4 scoring system, which is one of the noninvasive tests in the diagnosis of NAFLD, did not yield significant results in our study. In future studies, new noninvasive tests and imaging methods may guide the evaluation of fibrosis in NAFLD.

Keywords; Subclinical and overt hypothyroidism, ultrasonography, Fib-4 score, NAFLD prevalence, hepatosteatorosis, dyslipidemia, BMI

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları büyüme, gelişme ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi için gereklidir. Tiroid hormonlarının neredeyse bütün çekirdekli hücrelerde etkisi vardır ve normal büyüme fonksiyonu ve enerji metabolizması için gereklidir. Hipotiroidi tüm dünyada yaygın bir hastalıktır. İyot eksikliği ve otoimmün hastalık hipotiroidinin en yaygın sebeplerini oluşturmaktadır.(1)

Aşık hipotiroidi, belirgin düzeyde artmış tiroid stimüle edici hormon TSH(>10mIU/l) ve azalmış serbest T4 düzeyleriyle beraber klinik semptomların da eşlik ettiği bir tablodur. Subklinik hipotiroidi ise normal serbest T4 değeri ve orta derecede artmış tiroid stimüle edici hormon TSH(>4mIU/l) düzeyinin eşlik ettiği bir tablodur. (2)

Tiroid hormonlarının hepatic yağ asidi sentezi ve kolesterol metabolizması üzerinde etkileri mevcuttur. Bunun sonucu olarak hipotiroidinin alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı' na neden olabileceği düşünülmüştür.(3)

Serbest T4 ve serbest T3 hormonları hepatic lipid metabolizmasını etkiler. Azalmış serbest T4 ve serbest T3 seviyeleri hepatic lipazların düzeylerini düşürerek trigliserit depolanmasına neden olur. Hipotiroidi yağ doku lipolizinin azalmasına ve serbest yağ asitlerinin karaciğere akışının artmasıyla NAYKH gelişimine neden olabilir.(2) Hipotiroidi hastalarında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişiminin temel nedeninin tiroid hormon seviyelerindeki artış olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte tiroid hormon seviyeleri normal olsa bile TSH seviyesinin tek başına yükselmesi de NAYKH oluşumunu etkileyebilir.(4)

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı herhangi bir sekonder neden olmaksızın hepatositlerde yüzde 5'ten fazla yağ birikimiyle karakterize bir hastalıktır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığını saptamak için kadınlarda 20gr/gün, erkeklerde 30 gr/gün üzerinde alkol kullanımı, hepatit C, hepatit B, Wilson hastalığı, hemakromatozis, çölyak hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı gibi karaciğerde patolojiye neden olacak hastalıkların ekarte edilmesi gerekir.(5)

Karaciğer biyopsisi NAYKH'nın teşhisinde altın standart bir işlemdir. Ancak bu işlem invazivdir ve çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Bu yüzden NAYKH teşhisi için noninvaziv görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu yöntemlerden biri ultrasonografidir. Ultrasonografi NAFLD riski taşıyan geniş populasyonları taramak için sık kullanılan uygun maliyetli ve kolay ulaşılabilir bir yöntemdir. Ultrasonografide hepatik steatoz hücre içi yağ vakuollerinin birikimiyle karaciğer parankiminde ekojenite artışı olarak ortaya çıkar. Steatozun derecesi, normal(grade 0), hafif(grade 1), orta(grade 2), şiddetli(grade 3) şeklinde yorumlanır .(6)

NAYKH'nın belirli bir kısmının siroz, steatohepatit ve hepatoselüler karsinoma dönüşebildiği saptanmıştır. Bu yüzden NAFLD'de fibrozisin değerlendirilmesi prognoz ve tedavi açısından önemlidir. Karaciğer biyopsisi fibrozis değerlendirilmesi için kullanılan invaziv bir yöntemdir. Bu nedenle fibrozis değerlendirilmesinin karaciğer biyopsisi yapılmadan değerlendirilmesi son yıllarda gündemdedir. Bunun için Fib-4 skor ileri fibrozisi saptamak için keşfedilmiştir. Fib-4 skor; $(\text{yaş [yıl]} \times \text{AST}) / (\text{trombosit sayıları } [\times 10^9/\text{L}] \times \text{ALT}^{1/2})$ şeklinde hesaplanır.(7)

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniği'ne başvuran subklinik ve aşikar hipotiroidi tanılı hastalarda, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığının ve ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı teşhisi için hastaların abdomen ultrasonografi görüntüleri kullanılmıştır. Hastaların kaydedilen biyokimyasal ve demografik bulguları ile Fib-4 skorları hesaplanarak karaciğerdeki fibrozis derecesinin öngörülmesi planlanmıştır.

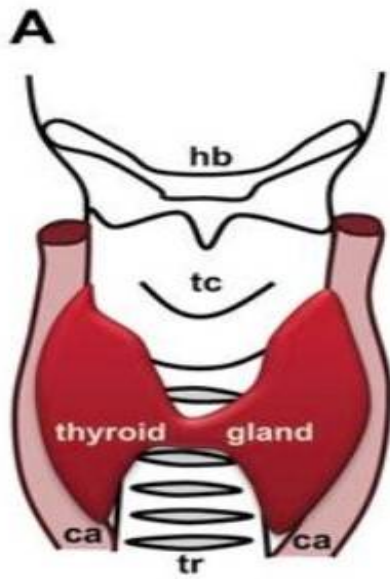
2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezi Anatomi Ve Embriyolojisi

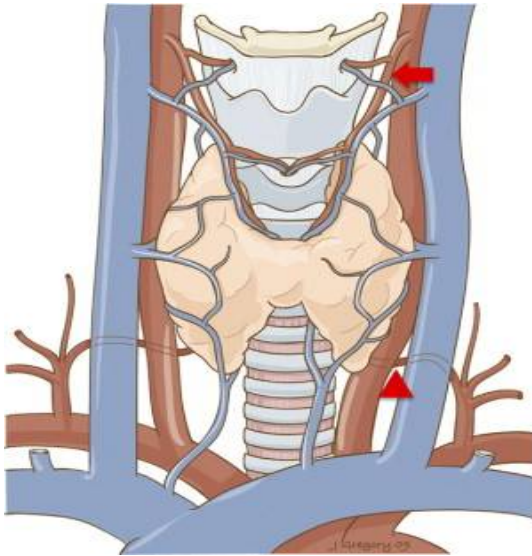
Tiroid bezi iki lateral lobdan ve orta hatta birinci veya ikinci trakeal halka düzeyinde isthmus denilen kısımdan meydana gelir. Tiroid faringeal bölgede foregut endoderm hücrelerinden oluşan orta hatta bulunan bir organdır. Bu tiroid öncülleri sonrasında epitel hücrelerinden meydana gelen tiroid foliküllerini oluşturur. Tiroid hormonları olan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) tiroid foliküler hücreleri aracılığıyla depolanır ve salgılanır. Tiroid aynı zamanda parafoliküler hücreler veya

C hücreleri olarak isimlendirilen ve hormon üreten hücreleri de içerir. Bu hücreler tarafından kalsitonin üretilir.(8)

Normal tiroid bezinin ağırlığı yaklaşık 30 gramdır. Kadınlarda daha ağırdır ve gebelikte büyümektedir. Tiroid bezi visseral boşlukta, prevertebral boşluğun önünde trakeayı çevreleyen, sternohyoid ve sternotiroid kaslarının posterior kısmında yer almaktadır. Tiroid bezi larinks ve trakeayla bağlantılıdır. Superior ve inferior tiroid arterler tiroid bezinin beslenmesini sağlarlar. Superior tiroid arter eksternal karotis arterden ayrılır ve hyoid kemiğin altında yer alır.(9)



ŞEKİL 1. Tiroid bezinin lokalizasyonu (8)



ŞEKİL 2. Tiroid bezinin vasküler yapıları (9)

2.2 Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroid hormonlarının sentezi tiroid foliküler hücreleri tarafından yapılır. Foliküllerin içinde iyotlu tiroglobülin bulunur. Tiroglobülin çekirdeğinde oluşan bir dizi oluşumla, monoiyodotirozin (MIT), diiyodotirozin (DIT) birleşimi sonrasında triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) oluşur. Tiroid hormonlarının sentezi apikal tiroid hücresi plazma zarı ve kolloidin içinde oluşur ve T4 ve T3 içeren tiroglobulin molekülleri folikülün içinde depolanır.

Tiroid hormonlarının sentezinde tiroglobulin, iyodür, hidrojen peroksidaz ve tiroid peroksidaz molekülleri plazma zarında etkileşim sağlar. Tiroid hormonlarının salgılanması iyotlu tiroglobulinin emilimine beraberinde T4 ve T3 hormonlarının plazma zarındaki taşıyıcılar aracılığıyla dolaşıma katılmasına bağlıdır.(10)

Tiroid bezi aracılığıyla salgılanan tiroid hormonlarının %80'i T4 ve %20'si T3 şeklinde bulunur. Aktif olan ve tiroid hormon reseptörüne bağlanan hormon esas olarak T3 hormonudur. T4 hormonunun T3'e dönüşmesini sağlayan enzim deiyodinaz enzimidir. Deiyodinaz enzimi farklı hücre ve dokularda etki etmesine göre üçe ayrılır. Deiyodinaz tip 1 (D1); karaciğer, böbrek, tiroid ve hipofiz bezinde bulunmaktadır. Deiyodinaz tip2 (D2) ise; endoplazmik retikulumda bulunur ve beyinde, iskelet kasında etkilidir. Deiyodinaz tip3 (D3) daha çok plasentada sentezlenir ve erişkinde en az etkili olandır.(11)

Deiyodinaz tip 2 (D2), T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayarak tiroid hormonun aktivasyonunda etkilidir. Tiroid hormonları tiroid hormon taşıyıcıları aracılığıyla hücelere etki eder. Monokarboksilat taşıyıcıları , MCT8 ve MCT10 tiroid hormonlarının hücre içine alınmasına aracılık eder .(12)

Hipotalamik-hipofiz-tiroid (HPT) eksenini bütün dokularda gereken tiroid hormon seviyesini düzenlemek için görevlidir. HPT ekseninin esas düzenleyici hormonu tirotropin salgılayan hormondur. TRH, TSH'un salınmasını ve sentezini düzenlemektedir. Bu tip1 TRH reseptörü aracılığıyla düzenlenir. TRH, TSH salınmasını uyarır ve ön hipofizin diğer hormonlarıyla ortak olan alfa glikoprotein alt birimi ve TSH 'a özgü olan β alt biriminin sentezini artırır. TRH'un tip1 TRH reseptörüne bağlanması, fosfolipaz C'nin aktivasyonu ve protein kinaz C aktivasyonuna neden olur. Bu yolak CAMP yanıt elemanı (CRE), bağlayıcı protein

(CREB) üzerinden etkilerle α -glikoprotein hormonu alt biriminin sentezine yardımcı olur. Bununla beraber CREB bağlayıcı protein transkripsiyon faktörleri ve hipofiz spesifik transkripsiyon faktörü -1 TSH- β alt biriminin sentezine aracılık eder.(13)

Tiroid hormonları TRH salınımını negatif bir geri bildirim mekanizmasıyla düzenlemektedir. Tiroid hormon seviyeleri düşük olduğunda TRH salınımı yüksektir ve tiroid hormon düzeyi arttığı zaman TRH salınımı baskılanır. Tiroid hormonlarının üretimi, salınımı bu mekanizmalarla dengede tutulmuş olur.(14)

2.3 Hipotiroidi

2.3.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Hipotiroidi teşhisi ve yönetimi zor olmayan ancak atlanır ve tedavi edilmezse ciddi sağlık sorunlarına neden olan bir tablodur. Klinik semptomları spesifik olmamasıyla daha çok biyokimyasal parametrelerle belirlenir. Serum TSH seviyesi tiroid fonksiyonlarının incelenmesinde ilk basamak olarak kullanılır.(15)

Hipotiroidi tiroksin (T4), triiyodotironin(T3), tiroid hormonlarının eksikliğiyle seyreden kronik bir hastalıktır. Tiroid bezi T4 ve T3 sentezleyemediğinde hipofiz bezi negatif bir geri bildirimle TSH seviyelerini yükseltir.(16)

Hipotiroidi bütün ülkelerde yaygın bir şekilde görülmektedir. Avrupa'da en sık İngiltere'de yaygındır. Hipotiroidinin en sık nedenleri genel olarak iyot eksikliği ve otoimmün hastalık olarak bilinmektedir ve primer hipotiroidinin büyük bir kısmını kapsamaktadır. Dünya nüfusunun büyük bir kısmı iyot eksikliği olan bölgelerdedir ve özellikle gebelerde iyot yeterli bir şekilde alınmazsa fetüste ciddi yan etkiler oluşturabilir. Avrupa'da okul dönemindeki çocuklarda hala iyot alımında yetersizlikler mevcuttur.(1)

Primer hipotiroidi kadınlarda erkeklerden neredeyse 8 kat daha fazla görülmektedir ve sıklığı yaş ilerledikçe fazlalaşmaktadır. Avrupa'da aşikar hipotiroidinin sıklığı %0,2-5,3 civarında görülmektedir. Bununla beraber ABD'de subklinik hipotiroidi sıklığının %4,3 ve aşikar hipotiroidi sıklığının %0,3 civarında olduğu gözlemlenmiştir.(16)

2.3.3 Hipotiroidi Nedenleri

Hipotiroidi hastalarının çoğunluğunda tiroid bezinin tiroid hormon üretiminde eksiklik olarak tanımlanan primer hipotiroidi tablosundan meydana gelir. Hastalarda daha nadir olarak görülen hipofiz bezinde TSH üretimindeki yetersizlikten meydana gelen sekonder hipotirodi, tirotropin salgılayan hormon (TRH) eksikliğinden meydana gelen tersiyer hipotiroidi ve ekstratiroidal hipotiroidi olarak tanımlanan periferik etkilere bağlı oluşan hipotiroidi tabloları mevcuttur. Primer hipotiroidi başlığı altında iyot eksikliği, otoimmün hipotiroidi nedenleri arasında en sık görülür. Daha nadir görülenler konjenital hipotiroidi, tiroid bezinden geçirilmiş cerrahi ve radyasyon, subakut tiroidit, lityum ilişkili hipotiroidi sayılabilir.(16)

Tablo 1. Hipotiroidi Nedenleri (1)

Primer Hipotiroidi
İyot eksikliği
Konjenital hipotiroidi
Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroidit)
Subakut granülamatöz tiroidit
Sessiz tiroidit
Pospartum tiroidit
RAI tedavisi veya cerrahi hipotiroidi (hipertiroidi, tiroid kanser tedavi amacıyla)
İlaç etkisiyle oluşan (valproik asit, lityum, amiodaron, tirozin kinaz inhibitörleri)
Tiroid infiltrasyonu (malignite veya otoimmün hastalıklar)
Santral Hipotiroidi
Hipofizer yetmezlik (apopleksi, makroadenom)
Hipotalamus disfonksiyonu
İlaç etkisiyle (somatostatin, dopamin)
TSH veya TRH hormonlarına direnç

İyot Eksikliği

Tiroid bezinin iyot metabolizmasında önemli bir yeri vardır. İyodun tiroid bezi tarafından tutulması iyot metabolizmasında ilk ve önemli bir basamaktır. Tiroid bezi

T4 ve T3 hormonları olarak günde yaklaşık 80 mikrogram iyot salgılar. Hücre dışı sıvıda 40 mikrogram bulunur. Günde yaklaşık idrarla 480 mikrogram iyot ve dışkıyla 20 mikrogram iyot atılır. İyot eksikliği dünyada en sık karşılaşılan endokrin metabolizma bozukluğudur. Önlenebilen mental retardasyon sebeplerinden biridir. İyot T4 ve T3 hormonlarının önemli bir bileşeni olduğu için eksikliğinde hormonların sentezinde ciddi bir yan etki oluşur. İyot eksikliğinde T4 hormon seviyesi azaldığında hipofiz bezi TSH seviyesini arttırarak eksikliği kompanse etmeye çalışır. Ancak iyot eksikliği fazla olduğunda TSH, T4 sentezini arttırmada yetersiz kalır ve foliküllerde hiperplazi meydana gelir. Bu uyarı çok fazla olduğunda tiroid bezi büyür ve gözle görülebilen büyük bir guatr tablosu oluşur. İyot eksikliği aynı zamanda vücutta en çok beyin fonksiyonlarını etkiler. Bunun en önemli etkisi gebelikte yaşanan iyot eksikliği ve buna bağlı bebeklerde mental retardasyon gelişimidir.(17)

İyot eksikliğinin teşhisi için genellikle, serum tiroglobulin, serum TSH, idrar iyot konsantrasyonu ve guatr gelişme hızı kullanılır. İdrar iyot seviyesi iyot alımının günler içerisindeki durumunu yansıtır. Tiroglobulin hafta ve aylar içerisindeki iyot alımını gösterirken, guatr gelişme hızı aylar ve yıllar içerisindeki değişimi gösterir. İyot eksikliğinin tedavisinde tüketilmekte olan tuzların iyotlanması temel yöntemdir. Yaklaşık bir kg tuz başına 20-40 mg iyot eklenmesi önerilir.(18)

Konjenital Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi yenidoğan döneminde oluşan bir tiroid hormon eksikliğidir. Doğumda tiroid hormon eksikliği en sık tiroid hormon sentez bozukluğu veya tiroid disgenезisi şeklinde ortaya çıkar. Bunun sonucunda primer hipotiroidi tablosu oluşur. Sekonder hipotiroidi hipofizer TSH eksikliğinden meydana gelir. Konjenital hipotiroidi kalıcı ve geçici olarak ikiye ayrılır. Geçici konjenital hipotiroidi doğumdan sonraki taramalarda farkedilen ve sonrasında normal tiroid hormon seviyeleriyle seyreden geçici bir hormon eksikliğidir. Kalıcı konjenital hipotiroidi tablosu primer, sekonder ve tersiyer olarak sınıflandırılabilir. Geçici konjenital hipotiroidi genel olarak primer hipotiroidi nedenlerinden oluşur.(19)

Konjenital hipotiroidi yenidoğan bebeklerin yaklaşık 3000-4000 'de birinde görülmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görülür ve Down sendromlu bebeklerde daha sık saptanmaktadır. Yenidoğanlarda tiroid hormonlarının taranması 2-5. Günler arasında yapılır. Yenidoğan bebeklerde fizyolojik olarak yaşamın ilk

günlerinde tiroid hormon seviyelerinde değişiklikler olabilir. Bu yüzden doğrulatoryıcı testler yapılır. Yüksek TSH ve düşük T4 düzeyi primer hipotiroidiyi düşündürür. Yüksek TSH ile beraber normal T4 düzeyi hipotalamik-hipofiz aksının olgunlaşmasında gecikme ve yenidoğanın geçici veya kalıcı tiroid patolojisini düşündürür. Normal TSH ile birlikte düşük T4 preterm bebeklerde, sekonder hipotiroidi tablosunda ortaya çıkabilir. Konjenital hipotiroidi önlenebilir mental retardasyon nedenidir ve tanı aldıktan sonra etyolojinin belirlenmesi beklenmeden levotiroksin tedavisine başlanmalıdır.(20)

Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimato Tiroidit)

Hashimato tiroiditi en sık görülmekte olan otoimmün hastalık, hipotiroidinin en yaygın nedenidir. Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer hashimato tiroiditi en yaygın görülen klinik tablodur. Alt grup olarak ; fibröz, klasik, IgG4 ilişkili form, ağrısız tiroidit, juvenil tiroidit, hashitoksikoz şeklinde görülebilir. Sekonder hashimato tiroiditi genellikle iyatrojenik nedenlere bağlıdır. Örnek olarak hepatit C tedavisinde kullanılan interferon-alfa, kanser tedavisinde kullanılan immünoterapiler, monoklonal antikorlar neden olarak gösterilir. Tanıda klinik özellikler, tiroid antikorları (birincil olarak tiroid peroksidaz ve tiroglobulin), tiroid bezinin ultrasonografik görünümü kullanılmaktadır. (21)

Hashimato tiroidit sıklığı son yıllarda artmıştır. Kadınların %10'undan fazlasında antikor pozitif iken erkeklerde neredeyse bu oran kadınların onda biri kadardır. Hashimato hastalığının tedavisinde hipotiroidi tablosunu düzeltmek temel hedeftir. Levotiroksin (L-T4) 1,6-1,8 mikrogram kilogram başına verilir. Serum TSH seviyelerine göre tedavi düzenlenir. Klinik duruma göre bazı hasta grupları tedavisiz izlemde kalabilmektedir.(22)

Subakut Tiroidit

Subakut granülatöz tiroidit az görülen bir hastalıktır ancak ağrı ile seyreden tiroiditlerin en yaygın nedenidir. Etiyolojisinde hepatit B, hepatit C, kabakulak enterovirüs, sitomegalovirüs, coxsackie virüslerinin rol oynadığı söylenmektedir. Klinikte sıklıkla boyun bölgesinde hissedilen ağrı mevcuttur. Beraberinde ateş, hafif tirotoksikoz bulguları, TSH düşüklüğü, eritrosit sedimentasyon hızında artış gözlenir. Haftalar içinde hastaların bir kısmında hipotiroidi gelişmekte olup yaklaşık bir iki ayda ötiroid tablosu gelişmektedir. (23)

Pospartum ve Sessiz Tiroidit

Pospartum tiroidit doğum sonrası ilk bir yılda ortaya çıkan otoimmün bir tablodur. Klasik tipinde geçici tirotoksik faz sonrasında hipotiroidi ve ötiroid faz oluşmaktadır. Sadece hipotiroidi veya tirotoksikoz tablosuyla seyreden tipleri de vardır.(24)

Sessiz diğer adıyla ağrısız tiroidit geçici tirotoksikoz tablosu ve sonrasında kalıcı bir hipotiroidi tablosunun geliştiği klinik bir durumdur.(25)

Sessiz tiroidit pospartum tiroidite birçok sebeple benzemektedir ancak sessiz tiroidit gebelik durumunun olmamasıyla ortaya çıkmaktadır.(26)

İatrojenik Hipotiroidi

Radyoaktif iyot tedavisine bağlı hipotiroidi; RAI tedavisinden genellikle günümüzde verilen dozlara bağlı hipotiroidi gelişmektedir. Bu tablo hastaların çoğunluğunda kalıcı hipotiroidi şeklinde seyretmektedir. Hipotiroidi RAI tedavisinden yaklaşık 3-6 ay sonrasında gerçekleşmektedir ve yaşam boyu levotiroksin tedavisi gerekmektedir.(27)

Graves hastalarında RAI tedavisinden sonra hipotiroidi gelişme oranı, toksik adenom ve multinodüler guatr hastalıklarına göre daha fazladır.(28)

Cerrahi hipotiroidi: Operasyon sonrası gelişen hipotiroidi tiroid hastalıklarına bağlı yapılan ameliyatların önemli bir komplikasyonudur. Yapılan cerrahi şekline göre hipotiroidi gelişme oranı değişebilmektedir. (29)

Total veya totale yakın tiroidektomi yapılan tüm hastalarda kalıcı hipotiroidi gelişip levotiroksin replasmanı gerekirken, subtotal tiroidektomilerin yaklaşık %60'ında kalıcı hipotiroidi gelişmesine bağlı tiroid hormon replasman tedavisine gereksinim oluşmuştur.(30)

Santral Hipotiroidi

Santral hipotiroidi tiroid bezinin normal fonksiyon göstermesine rağmen TSH aracılığıyla yetersiz uyarımı sonucu eksik tiroid hormon üretilmesi olarak tanımlanır. Bu tablo hipotalamus veya hipofiz bezindeki patolojilerden kaynaklanmaktadır. Hastalar TSH düzeyinin normal veya düşük olması ve beraberinde bakılan serbest T4

düzeinin düşük olması ile santral hipotiroidi tanısı alır. Yaklaşık 20.000-80.000 hastada bir görülmektedir. Patogenezinde hipofizer apopleksi, makro ve mikroadenomlar, postpartum hipofiz nekrozu, otoimmün hastalıklar, infiltratif lezyonlar, metastazlar, iyatrojenik faktörler sayılabilir. Tedavide levotiroksin replasmanı kullanılır. Santral hipotiroidi tedavisinde amaç tiroid hormonlarının uygun düzeylere gelmesini sağlamaktır. Uygun günlük doz 0.1-0.15 µg / kg levotiroksin dozu olarak verilmektedir. Serbest T4 seviyeleri labaratuvar değerlerinin orta kısmına yakın şekilde ayarlanmaktadır. Önemli bir nokta ise tedaviye adrenal bir yetmezlik durumu ekarte edildikten sonra başlanmasıdır. Adrenal yetmezlik tablosunun eşlik ettiği durumlarda tiroid replasmanından önce steroid tedavisi verilmesi gerekmektedir. (31)

Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi yüksek TSH seviyesi ve normal tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) seviyelerinin eşlik ettiği tablodur. Subklinik hipotiroidi vakaları yılda %2-5 oranında aşikar hipotiroidi tablosuna ilerleyebilmektedir. Prevalans olarak erkeklerin yaklaşık %3'ünde ve kadınların yaklaşık %8'inde subklinik hipotiroidi tablosu gelişmektedir. Subklinik hipotiroidi hastalarında anti-tiroid peroksidaz (TPO) antikörlerinin teşhisi önemlidir çünkü pozitifliğinde aşikar hipotiroidi gelişme oranı yüksektir. Yükselmiş serum TSH seviyesi varlığında, T4 ölçümüyle beraber testin 4-12 haftalar arasında tekrar edilmesi subklinik hipotiroidi tablosunun kesinleşmesi açısından önemlidir. Beraberinde hastanın semptomları sorgulanmalıdır. Semptom var ise TSH 10'un altında olanlar tedavi açısından değerlendirilmelidir. Tedavi açısından TSH seviyesi >10mIU / L 'nin üzerinde seyreden bütün hastalarda tedavinin başlanması gerektiği konusunda görüş birliği vardır. Çünkü bu hastalarda aşikar hipotiroidi tablosunun gelişme ihtimali yüksektir. (32)

2.3.4 Hipotiroidi Kliniği

Klinik belirtiler hipotiroidi hastalığının şiddeti ne kadar süredir var olduğu ile yakından ilişkilidir. Hipotiroidinin klinik belirtileri temelde metabolizmanın yavaşlamasıyla beraber dokularda glukozaminoglikan birikmesiyle karşımıza çıkmaktadır. Sadece bir semptom tek başına hipotiroidi tanısının konulması için yeterli değildir. Birden çok semptomun varlığı beraberinde yeni başlamış olması hipotiroidi ihtimalini arttırmaktadır. (32)

Hematolojik sistem bulguları: Anemi hipotiroidi tanılı hastalarda sık karşılaşılan bir tablodur. Özellikle yenidoğan döneminde tanı konulan konjenital hipotiroidili bebeklerde yapılan bir çalışmada aneminin sık karşılaşılan bir durum olduğu ve hipotiroidinin derinliğine bağlı aneminin değiştiği ve hipotiroidi tedavisinden sonra bile anemi derecesinin değiştiği gözlemlenmiştir. Hipotiroidiye bağlı anemi gelişmesinde tiroid hormonlarının eritroid koloni gelişimini uyarmaması, dokulara oksijen gidişinin azalması, tiroid hormonları azaldığında eritropoetin seviyesinin azalması gibi nedenler normokrom normositik bir anemi tablosunun oluşmasına neden olur. Hipotiroidiye bağlı oluşan normokrom normositik anemi retikülopeni, eritropoetin seviyelerinde azalma ile karakterizedir. Periferik yaymada akantositoz tablosu genellikle hipotiroidiye bağlı anemilerde görülmektedir. Hipotiroidiye bağlı gelişen anemide tiroid replasman tedavilerinden sonra iyileşme görülmektedir. Diğer anemi çeşitleri de hipotiroidi tablosuna eşlik edebilir. Özellikle hipotiroidi hastalarında görülen menorajiye bağlı olarak demir eksikliği anemisi, malabsorbsiyona bağlı olarak B12 ve folat eksikliği görülmektedir. Hipotiroidi hastalarında tiroid hormonlarının etkisine bağlı makrositoz vitamin eksiklikleri olmadan da görülebilmektedir. (33)

Kardiyovasküler sistem bulguları: Hipotiroidi tanılı hastalarda kardiyovasküler risk ateroskleroz oluşumunun artması ve tiroid fonksiyonlarının etkilediği kardiyovasküler sistem bozukluklarına bağlıdır. Primer ve subklinik hipotiroidide sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma, endotel disfonksiyonu gelişmektedir. Sistemik vasküler rezistansın artışına bağlı olarak diyastolik disfonksiyon gelişimine eğilim vardır. Hipotiroidi tedavisiyle beraber bu patolojik kardiyovasküler bulgular sıklıkla gerilemektedir. (34)

Dokulara etki eden aktif olan serbest T3 kalp atımını ve kalbin diyastolik fonksiyonunu etkilemektedir. Kalp yetmezliği oluşumunda da tiroid hormon yetersizliğinin etkisi gözlemlenmiştir. Hipotiroidiye bağlı kalp yetmezliği gelişmesinin patofizyolojisinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, natriüretik peptidler, sitokinler, vazopressin, endotel disfonksiyonu etkilidir. T3 sistemik vasküler rezistansı etkileyerek arteriyollerdeki direnci azaltır. Ortalama arteriyal basıncın azalmasıyla renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur. Buna bağlı olarak renal sodyum emilimi artar ve kardiyak ön yük artmış olur. Sonuç olarak T3 düzeyinin

normal aralıklarda olması kalbin sol ventrikül oksijen dengesini ve ventrikül-arteriyel sistem dengesininin korunmasında etkilidir. (35)

Deri bulguları: Tiroid hormonu epidermal bölgenin yapısında etkili bir hormondur. Ciltte tiroid hormonlarının etkisi tiroid hormon reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. Tiroid hormon reseptörleri cilt fibroblastlarında, epidermal keratinositlerde, saç hücrelerinde, yağ bezi hücrelerinde saptanmıştır. Hipotiroidi tanılı hastalarda deri pürüzlü ve kurudur aynı zamanda ince pullarla kaplıdır. Histolojik olarak bakıldığında incelme ve hiperkeratoz görülmektedir. Hipotiroidi tablosunda epidermis bölgesinde otoimmüniteye bağlı mukopolisakkarit birikimi görülmektedir. Aynı zamanda dermiş bölgesinde hipotiroidiye bağlı karoten artışı özellikle nazolabial bölgede, avuç içinde, ayak ve el tabanlarında belirgin sarı renk olarak görülmektedir. Miksödem tablosunda biriken glikozaminoglikan hyalüronik asittir. Bu glikozaminoglikan birikimi sadece deride değil böbrek, kalp ve diğer birçok organı da içermektedir. (36)

Hipotiroidi tablosunda saçlarda incelme ve dökülme, kuru ve kaba bir cilt, kaşların etrafında dökülme gibi dermatolojik bulgular görülebilmektedir. Ek olarak dil ve dudaklarda büyüme, ciltte livedo retikularis, göz kapaklarında pullanma dermatolojik bulgular arasındadır. Hipotiroidide dermatolojik bulgular hipotiroidi tablosunun şiddetine süresine bağlı değişkenlik gösterebilmektedir. Hashimoto tiroiditi otoimmün hastalıklar arasındadır ve hipotiroidinin en sık sebeplerindendir. Otoimmün hastalıklar birbiriyle ilişkilidir ve hashimoto hipotiroidisi görülen hastalarda otoimmün deri hastalıklar eşlik edebilmektedir. Bunlar; alopesi areata, vitiligo, dermatitis herpetiformis, pemfigus vulgaris olarak örnek verilebilir. (37)

Nörolojik bulgular: Hipotiroidi hastalarında nörolojik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bunlardan örnek olarak; hafıza ve konsantrasyon bozukluğu, depresyon, somnolans ve tuzak nöropatileridir. Nadir görülenlere örnek olarak; psikoz, serebellar ataksi, miksödem koması ve demans sayılabilir. (38)

Nörolojik komplikasyonlardan biri de hashimoto tiroiditine bağlı geliştiği düşünülen hashimoto ensefalopatisidir. Hashimoto ensefalopatisi antitiroid antikor seviyelerinin yüksek olduğu hastalarda belirtilmiştir. Klinik bulgular nöbetler, hareket bozuklukları, psikiyatrik bulgular ve koma olarak gözükebilmektedir. (39)

Hipotiroidiye bağlı sık görülen nörolojik bulgulardan biri de miyopatidir. Klinik bulgularında myalji ve kramp gibi semptomlarla beraber labaratuarda kreatin kinaz yüksekliği görülmektedir. Nöropati olarak da en sık duyusal nöropatiler hipotiroidiye bağlı gelişmektedir. Karpal tünel sendromu (median sinir hasarı) hipotiroidide sık görülen periferik mononropatilerden biridir. Hipotiroidide polinöropatide rastlanmaktadır ve patofizyolojisinde aksonal nöronlarda hasar, nöronlarda mukopolisakkarit birikimi, Schwann hücrelerini etkileyen metabolik değişiklikler sayılabilir. Hashimoto tiroiditine otoimmün mekanizmalarla kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropatiler, multifokal motor nöropati ve Guillain-Barr sendromu eşlik edebilmektedir. (40)

Gastrointestinal sistem: Hipotiroidi hastalarında gastrointestinal sistem komplikasyonları sık görülmektedir. Kabızlıktan paralitik ileusa kadar geniş yelpazede komplikasyonlar gelişebilmektedir. Gastrointestinal sistem komplikasyonlarının patofizyolojisinde glikozaminoglikan birikimi ve hyalüronik asit birikimine bağlı intestinal dem gelişmesi sorumlu tutulmaktadır. zafagus boşalmasında azalma ve uzamış gastrik ve zafagiyal transit süresi de hipotiroidiye bağlı gelişen komplikasyonlardır. (41)

Hipotiroidi tablosunda intestinal motilite azalır ve dispepsi gibi semptomlar meydana gelmektedir. Aynı zamanda intestinal motilitenin azalması gastrointestinal sistemde bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olabilmektedir. (42)

Solunum sistem bulguları: Hipotiroidi tanılı hastalarda hafif düzeyde nefes darlığı gelişirken ağır derecede solunum yetmezliği de gelişebilmektedir. Nefes darlığının mekanizmasında büyük olasılıkla hipotiroidiye bağlı inspiratuvar ve ekspiratuvar kaslarda yetersizlik bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda sağlıklı insanlara göre hipotiroidi tanılı hastalarda egzersiz intoleransı gelişebilmektedir. Bunun nedeni olarak tiroid hormonlarındaki değişimle beraber gelişen mitokondriyal metabolizmadaki değişimler iskelet yapısında değişikliklere neden olabilmektedir. Böylece egzersiz kapasitesinde azalma hipotiroidi tanılı hastalarda görülebilmektedir. (43)

Hipotiroidi tanılı hastalarda ventilatör desteği oluşacak kadar solunum yetmezliği nadir görülür. Hipoksi, hiperkapni, solunumsal alkaloz gelişebilmektedir.

Hipotiroidi diyafragmayı da etkileyerek solunum kaslarında zayıflamaya neden olabilmektedir. Ayrıca uyku apnesi olan hastalarda atakların şiddetinin artmasına neden olabilir.(44)

İskelet sistem bulguları: Hipotiroidi tanılı hastalarda iskelet kaslarında patoloji meydana gelebilmektedir. Aynı zamanda labaratuvar bulgusu olarak serum kreatinin kinaz seviyelerinde yükselmeler görülebilmektedir. Klinik semptom olarak miyalji, egzersiz intoleransı, kramp hastalar tarafından sık tariflenmektedir. (45)

Üriner sistem bulguları: Hipotiroidi tablosunda nadiren böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Bu durumun patofizyolojisinde azalmış kalp debisi ve vasküler direncin artması nedeniyle azalmış olan böbrek perfüzyon basıncı aynı zamanda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine karşı olan duyarlılıkta azalma neden olarak sayılabilir. Hipotiroidi tedavisinde yer alan tiroid hormon replasmanı RAAS sistemini aktifleştirir ve kalp debisini iyileştirerek böbrek fonksiyonlarının iyileşmesine yardımcı olmaktadır. (46)

Reproduktif sistem bulguları: Hipotiroidi tedavi edilmediği zaman çocukluktan başladığında cinsel olgunlaşmanın engellenmesine neden olmaktadır.Beraberinde ergenlik dönemine erişildiğinde anovulatuvar siklulara ve ergenliğin normal gelişiminde gecikmeye yol açmaktadır. Yetişkin dönemdeki kadınlarda hipotiroidi geliştiğinde oligomenore, polimenore ve menoraji gibi durumlar oluşabilmektedir. Hipotiroidin hormonal etkileri kadınlarda östron ve androstenedionun metabolik klirensi azalır ve periferik aromatzasyonda artma meydana gelir. Bununla beraber seks hormon bağlayıcı globulin azalır ve testesteron ve östradiol azalır ama serbest formları artar. (47)

Miksödem: Miksödem krizi hipotiroidin ciddi ve ölümcül olabilen bir komplikasyonudur. Genellikle yaşlı ve kadın popülasyonda daha yaygın görülmektedir. Predispozan faktörler, enfeksiyon ve sepsis olarak gösterilebilir. Bununla beraber ciddi hastalarda tiroid tedavisinin birden kesilmesi de miksödem krizini tetikleyebilir. Miksödem kliniğinde hipotansiyon, hipotermi, sinüs bradikardisi, kalp bloğu, QT uzaması gibi kardiyak komplikasyonlar gelişmektedir. Labaratuvarda artmış kreatinin kinaz, aspartat transaminaz, laktat dehidrogenaz, kolesterol yüksekliği görülebilmektedir. Beraberinde hiponatremi de gözlenmektedir.

Miksödem krizinin tedavisinde sıvı desteği, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, kardiyak komplikasyonlarda santral venöz basınç izlemi gerekirse mekanik ventilasyon desteği, altta yatan adrenal yetmezlik bulgularında önce kortizol desteği ve tiroid hormon replasmanı dikkat edilmesi gereken durumlardır. (48)

2.3.5 Hipotiroidi ve Dislipidemi

Hipotiroidi ve dislipidemi arasındaki ilişki ilk olarak 1930 yılında tanımlanmıştır. Özellikle total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde artış görülür. Yapılan araştırmalarda hiperlipidemi tanılı hastalarda subklinik hipotiroidi sıklığının yaklaşık %11,1 ve aşikar hipotiroidi sıklığının %4,3 civarında olduğu gözlemlenmiştir. Serum TSH seviyesi 10 mmol üzerinde olan aşikar ve subklinik hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların arttığı görülmüştür. Bu durumda tiroid hormonları ve TSH seviyelerindeki her bir artışın lipid metabolizmasının patolojisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Hipotiroidinin lipid düzeylerinde etkisi LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit gibi apolipoprotein içerenleri yükseltme eğilimindedir. Özellikle TSH seviyelerindeki yükseklik ApoB içeren kolesterol seviyelerinde artış ile birlikte. TSH adipositlerine ve hepatositlerin yüzeyindeki TSH reseptörlerinde bağlanarak lipid metabolizmasında düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Tiroid hormonları kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-COA redüktazın salınımını arttırabilmektedir. Bu sayede kolesterol seviyesini düşürürler. Ayrıca tiroid hormonları bağırsakta sentezlenen Niemann-Pick C1 benzeri 1 proteini (NPC1L1) uyararak kolesterol emiliminin artışına neden olabilmektedir. Hipotiroidide serbest yağ asitlerinin oksidasyonu azalır ve karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezi artar. Tiroid hormonları hepatositlerde otofajiyi arttırarak serbest yağ asitlerinin oksidasyonunda artışa neden olabilmektedir. (49)

Tiroid hormonları lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Hipotiroidi tablosunda hiperlipidemi gelişme oranı yüksektir ve bununla beraber kardiyovasküler hastalıklarda artış meydana gelebilmektedir. Yapılan çalışmalarda TSH seviyesi normal aralıktayken bile hafif bir TSH yükselişinde LDL, TG, Total kolesterolde artış olabildiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle sadece aşikar hipotiroidi tablosunda değil subklinik hipotiroidi durumunda da lipid metabolizma

değişiklikleri ve kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkabildiği bazı çalışmalarda öngörülmüştür. (50)

Tiroid hormonlarından T3 (triiodotironin) LDL reseptör genlerinde aktivasyon yaparak karaciğerdeki hücre yüzeyinde sentezlenen düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerini uyarmaktadır. Hipotiroidi geliştiğinde bu mekanizma bozulur ve LDL kolesterolün dolaşımından temizlenmesinde azalmalar oluşur. Karaciğerde kolesterol sentezinde aksaklıklar oluşur ve tiroid hormonlarının LDL reseptör üzerindeki etkilerinde bozulma gerçekleşir. Bunun sonucu olarak total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde artış gerçekleşir. Ayrıca lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz da tiroid hormonları aracılığıyla uyarılmaktadır. Hipotiroidi geliştiğinde uyarılma azalır ve TG (trigliserit), IDL (orta yoğunluklu lipoprotein), HDL gibi kolestrollerin yıkımında azalma meydana gelir. (51)

TSH kendi başına kolesterol sentezini etkileyebilmektedir. TSH karaciğer hepatosit yüzeyindeki TSH reseptörlerine bağlanarak HMG-COA redüktazın cAMP üzerinden etkisini arttırmaktadır. Bununla beraber HMG-COA redüktazın aktivitesini düzenlemek için sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 2 (SREBP2) salınımını uyarabilmektedir. TSH hormon duyarlı lipaz aktivitelerini arttırarak lipolizin artışına yardımcı olur. Sonuç olarak TSH tiroid hormonlarından bağımsız olarak da lipid profili üzerine etkisini göstermektedir. (49)

Tiroid hormonları proprotein konvertaz subtilisin kexin tip 9 (PCSK9) enziminin düzeyini azaltarak LDL seviyesini azaltabilmektedir. PCSK9 enzimi SREBP-2 aracılığıyla hareket eder ve hipotiroidi geliştiğinde PCSK9 düzeyinin arttığı kabul edilmektedir. Tiroid hormonları ayrıca lipid metabolizmasını etkileyen kolesterol 7 alfa-hidroksilaz (Cyp7A1) enziminin uyarılmasında da rol oynamaktadır. Hipotiroidi geliştiğinde Cyp7A1 uyarılması azalır ve LDL seviyelerinin yükselmesine neden olur.(52)

Tiroid hormonları özellikle T3 (triiodotironin) reseptörleri üzerinden periferik etkilerini gerçekleştirir. Tiroid hormon reseptörleri transkripsiyon faktörleri gibi çalışan nükleer reseptörlerdir. Tiroid hormon reseptörleri etki ettiği yerlere göre ikiye ayrılır. THR- α kahverengi yağ dokusunda ve kalp üzerinde tiroid hormonlarının etkisine aracılık ederken, THR- β tiroid hormonlarının kolesterol metabolizması ve TSH

sekresyonu üstündeki etkilerine aracılık etmektedir. T3, THR- β aracılığıyla serbest yağ asitlerinin oksidasyonunda ve hepatik lipogenezde etkili genlerin ekspresyonunda rol oynar. THR- α ise kahverengi yağ dokusunda ve kalpte tiroid hormonlarına aracılık etmektedir. Böylelikle tiroid hormonları lipid metabolizmasını dokulara özellikli reseptörler aracılığıyla düzenlemektedir. (53)

2.3.6 Hipotiroidi ve Hepatosteatoz ilişkisi

Hipotiroidiye bağlı değişen tiroid hormonlarının etkisiyle karaciğerde lipid metabolizması bozulur ve serbest yağ asitlerinin kullanımı azalır, trigliserit olarak karaciğerde depolanmaya başlar. (54)

Tiroid hormonlarının lipogenez üzerindeki etkisi direkt ve indirekt mekanizmalarla gelişmektedir. T3 hormonu asetil-CoA karboksilaz ve yağ asidi sentetaz gibi hepatik yağ asidi sentezinin ilk basamaklarını kontrol eden enzimleri aktive eder. T3 aynı zamanda lipogenez arttıran karbonhidrat duyarlı element bağlayıcı protein (ChREBP) gibi transkripsiyon faktörlerini de uyarır. TSH karaciğer yüzeyindeki TSH reseptörüne bağlanarak karaciğerde lipogenez uyarır. Buradaki mekanizmaya sterol düzenleyici element bağlayıcı transkripsiyon faktörü 1'in (SREBP-1c) ve peroksizom proliferatörle aktive edilmiş reseptör- α (PPAR α) 'nın aracılık ettiği kabul edilmektedir.(53)

Tiroid hormonları spesifik reseptörlerine bağlanarak, karaciğer yağ asidi taşıyıcı proteinler (FATPs), yağ asidi bağlayıcı proteinler (L-FAPP'ler) ve yağ asidi translokaz (FAT) olarak isimlendirilen protein taşıyıcılar ile serbest yağ asitlerinin (FFA) karaciğere aktarılmasında da etkilidir. Tiroid hormonları THR- β reseptörü aracılığıyla karaciğer hücrelerinde serbest yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunu arttırabilir. Aynı zamanda lipofaji yoluyla intrahepatik lipolizi destekleyebilir ve trigliseritlerin hepatik alımını arttırabilmektedir. (52)

Tiroid hormonları karaciğerde yağlanmanın patofizyolojisinde etkili olan leptin ve adiponektin hormonlarını etkilemektedir. Leptin hormonu β oksidasyonu uyararak lipogenez azaltmaktadır. Ayrıca adiponektin hormonuyla kolesterol ve trigliserit arasında zıt bir orantı bulunmaktadır. Hipotiroidi tablosunda reaktif oksijen

belirteçlerinin artışı da yağ asitlerinin β oksidasyonu azaltarak karaciğerde lipogenez artışına neden olabilmektedir.(4)

T3 hormonu adipositleri uyarak karaciğerde lipid birikimini etkilemektedir. Ayrıca hipotiroidi geliştiğinde insülin salgılamında da bozulma gerçekleşir. Yağ dokusunda lipoliz azalır ve karaciğerde serbest yağ asitlerinin birikimi artmaya başlar. Sonrasında sfingomyelin, diaçilgliserol ve seramidler gibi lipid türevlerinin karaciğerde birikimi hepatik insülin direncini uyarıp karaciğerde lipid birikiminin artmasına ve hepatik steatoz gelişimine zemin hazırlayacaktır.(2)

Hipotiroidi ayrıca oksidatif stresi de tetiklemekte olup biriken serbest yağ asitleriyle beraber oksidatif stres belirteçleri de lipid peroksidasyonunu artırır ve hepatositlerde hasar oluşmasına ve proinflatuar sitokinlerin oluşmasına neden olabilmektedir. Tümör nekrozis faktörü-alfa gibi sitokinler hepatik yıldız hücrelerini uyarak karaciğerde fibrozis gelişmesine zemin hazırlayabilir. Hormonal değişimler de hepatik steatoz gelişimine neden olabildiği görülmüştür. Leptin ve adiponektin dışında FGF-21 seviyeleri NASH tanılı hastalarda yüksek görülmüştür. NASH hastalarının tedavisinde FGF-21 verilerek iyileşme gözlenen çalışmalar yapılmıştır.(55)

Yapılan birçok çalışmada hepatik steatoz gelişiminde T3 hormonunun etkinliği ortaya konulmuştur. Tiroid hormonlarından özellikle T3 nükleer reseptörler aracılığıyla karaciğerde mitokondriyal biyogenezi arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca tiroid hormonlarındaki değişimle beta oksidasyonun etkilenmesi ve buna bağlı gelişen oksidatif stres hepatik steatozun ilerlemesine ve steatohepatit gelişimine neden olabilmektedir. (53)

2.4 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.4.1 Tanım

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aşikar alkol alımının ekarte edildiği ve hepatik steatozun görüntüleme yada biyopsi ile teşhis edildiği bir hastalıktır. Aşikar alkol alımının tanımı kadınlarda 20 gr/gün, erkeklerde 30 gr/gün alkol alımı olarak tarif edilmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı hepatostetaozdan nonalkolik steatohepatit gelişimine kadar olan bir spektrumda tanımlanmaktadır. Hepatostetaoz

karaciğerde histopatolojik hasarın olmadığı durum olarak tanımlanırken, NASH histopatolojik olarak karaciğerde hasar ve stetaozun varlığı olarak tanımlanmaktadır. NAYKH etyolojiye yönelik primer ve sekonder nedenler olarak ayrılmaktadır. Primer NAYKH daha sık görülür ve metabolik sendrom, obezite, diyabet, hipertrigliseridemi gibi nedenlere bağlı olarak görülebilmektedir. Sekonder nedenler olarak ilaçlar (kortikosteroid, tamoksifen, volproik asit, amiodaron, metotreksat), hepatit C, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, reye sendromu ,hipopituitarizm, hipobetalipoproteinemi sayılabilir. (56)

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ilerlediğinde siroz, hepatoselüler karsinom gelişme riski olan bir hastalıktır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında mortalite karaciğere özgü nedenlere bağlı olarak gelişmektedir. Nonalkolik steatohepatit NAYKH'na göre yaklaşık 6 kat daha fazla mortaliteye sahiptir. Bu riskler arasında fibrozis gelişmesi ve siroza ilerlemesinin de etkisi vardır. (57)

2.4.2 Epidemiyoloji

NAYKH günümüzde dünyadaki prevalansı 1 milyara yakın olduğu düşünülmektedir. NAYKH sıklığı geçtiğimiz son 20 senede artış göstermiştir. NAYKH'nın ultrasonografik verilere göre prevalansı Amerika'da %46 Hindistan'da %17 oranında görülmüştür. Güney Amerika'da %32, Orta Doğu'da %31 ve Afrika'da %13.5 oranında prevalansı bulunmaktadır. Asya bölgesinde de son zamanlarda obezite sıklığında artışa bağlı prevalansı yükselmeye başlamıştır. Çin, Kore, Japonya, Tayvan ülkelerinde yapılan çalışmalarda %11-%45 arasında bir prevalans saptanmıştır. (58)

2.4.3. Etiyoloji

NAYKH etyolojisinde günümüzde genetik, etnik köken, yaş, demografik özellikler, diyet ve yaşam tarzı etkili olmaktadır.

Kesinleşmiş olan risk faktörleri; metabolik sendrom, obezite, tip 2 diyabetes mellitus, hipertrigliseridemi olarak görülürken şüpheli risk faktörleri; hipopituitarizm, hipotiroidi, hipogonadizm, polikistik over sendromu, uyku apne sendromu total parenteral nütrisyon ile beslenme, fruktozdan zengin diyet olarak görülmektedir. (58)

Metabolik Sendrom ve Obezite

Obezite NAYKH için yıllardır görülen bir risk faktörüdür. Prevalans olarak %30-%37 civarında görülmektedir. Özellikle bel çevresinin arttığı abdominal obezitesi olan insanlarda NAYKH sıklığının arttığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda karın bölgesinde visseral yağlanma arttıkça NAYKH sıklığının da arttığı görülmüştür. (58)

Obez olan hastaların %91'i (BMI >30 kg/m²) ve fazla kilolu olan hastaların %67'si (BMI 25-30 kg/m²)'nde NAYKH sıklığının arttığı ABD'de yapılan çalışmalarda istatistiksel anlamda görülmüştür. Son yıllarda obezite sıklığının giderek artması yaşam tarzı değişikliği beslenme şekillerinin değişmesi birçok ülkede de obezite oranının arttığı ve aynı zamanda NAYKH sıklığının da paralel olarak arttığı gözlemlenmiştir.(59)

Metabolik sendrom; insülin direnci, bozulmuş glukoz metabolizması, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kadınlarda ve erkeklerde karın bölgesinde artmış visseral yağ dokusu ile tanımlanmaktadır. Geçmiş yıllarda NAYKH metabolik sendromun hepatik komponenti olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda NAYKH saptanan bireylerde metabolik sendrom gelişme ihtimalinin de yüksek olduğu çalışmalarda tespit edilmiştir. Bu durumda iki hastalığın birbirini tetiklediği ve beraber bulunabilen hastalıklar olduğu zamanla gözlemlenmiştir. (60)

Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 Diyabetes mellitus ve NAFLD genellikle bir arada bulunur. Tip 2 DM hastalarında NAFLD bulunma sıklığı %67,2 civarındadır. Prediyabet ve Diyabetli hastaların karaciğer biyopsileri incelendiğinde çoğunda fibrozis görülmüştür. Özellikle NASH, HCC, ileri fibrozis ve siroz gelişiminin bu hastalarda daha sık olduğu çalışmalarda belirtilmiştir. Ayrıca NAFLD'deki kardiyovasküler komplikasyonların Tip 1 ve Tip 2 DM varlığında daha yüksek oranda eşlik ettiği tespit edilmiştir. (61)

Genetik

NAYKH gelişiminde etnik farklılıklar rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda Avrupa etnik kökenli bireylerde NAYKH gelişimi Afrika kökenli Amerikalılara göre daha yüksek bulunmuştur.

Steatoz gelişiminde genetik yatkınlık yapılan genom çalışmalarınca tespit edilmeye başlanmıştır. PNPLA3 geninin (Patatin benzeri fosfolipaz içeren) bireyler arasında hepatik yağlanmadaki farklılıklarda etkili olduğu tespit edilmiştir. TM6SF2 E167K varyantının NAYKH gelişiminde rol oynadığı söylenmiştir.(62)

Diğer Endokrin Nedenler

GH eksikliği: Herhangi bir nedenle büyüme hormonu eksikliği oluştuğunda vücutta artmış visseral yağ dokusu, dislipidemi ve azalmış yağsız vücut kütlesi oluşmasına neden olmaktadır. Tedavi edilmeyen durumlarda metabolik sendroma ilerleyip NAYKH gelişimine katkısı olduğu düşünülmektedir.(63)

Polikistik over sendromu: Reprodüktif dönemdeki kadınlarda görülen hiperandrojenizm, oligo-amenore, polikistik over görünümü ile karakterize bir hastalıktır. PKOS'na eşlik eden insülin direnci NAYKH gelişimine katkı sağlamaktadır. Ayrıca kadınlarda gelişen yüksek androjen seviyesi de visseral yağlanmayı artırıp NAYKH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. (64)

Hiperprolaktinemi: Prolaktin düzeyindeki patolojik yükselmeler vücutta kilo alımı, insülin yüksekliği, obezite, azalmış insülin duyarlılığına neden olduğu gösterilmiştir. Bu değişimler NAYKH etyolojisinde yer aldığından prolaktin yüksekliğinin NAYKH gelişiminde olası risk faktörleri arasında görülmektedir. (63)

Hipotiroidi: Tiroid hormonları karaciğerde lipid metabolizması üzerinde etkilidir. Hipotiroidi geliştiğinde lipoliz azalır, hepatik lipogenez artar ve NAYKH oluşumuna zemin hazırlanmış olur.(64)

Hipogonadizm: Cinsiyet hormonlarının azalması olarak tanımlanır. Erkeklerde yapılan çalışmalarda düşük testesteron seviyesinin hepatik trigliserit ve kolesterol seviyesini artırdığı bunu da NAYKH etyolojisinde olan SREBP-1 VE SREBP-2 üzerinden yaptığı öne sürülmüştür. Biyopsi ile NASH saptanan bazı erkeklerde bakılan serum testesteron ve DHEAS seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür. Kadınlarda östrojen eksikliğinin geliştiği postmenopozal dönem için yapılan çalışmalarda ise

karaciğerde fibrozisin arttığı ve NASH gelişimin premenopazal döneme göre daha yüksek olduğu görülmüştür. (63)

2.4.4. Patogenez

NAYKH çeşitli teoriler üzerinden karmaşık bir oluşum mekanizması ile açıklanmaktadır. En çok üzerinde durulan çift vuruş hipotezidir. Karaciğerde özellikle trigliserit ve serbest yağ asitlerinin birikimiyle steatoz tablosu oluşmaktadır. Hepatik lipit birikimi, yüksek oranda yağlı diyetle beslenme, sedanter bir yaşam tarzı, insülin direnci ve obezite ilk vuruş hipotezinde olan risk faktörleridir. İkinci vuruş hipotezinde kronik inflamasyon sonucu karaciğerde oluşan fibrozisten bahsedilmektedir. Bu hipotez günümüzde genetik yatkınlıkla beraber birçok faktörün eklendiği düşünülürse NAYKH patogenezini açıklamada yeterli gelmemektedir. Özellikle üzerinde durulan insülin direncidir. Bunun sonucunda hepatik lipogenez artar, yağ dokusunda lipoliz azalır ve karaciğerde serbest yağ birikimi artar. İnsülin direnci nedeniyle inflamatuvar sitokinlerde ve adipokinlerde değişiklik olur. Ayrıca reaktif oksijen ürünlerinin artışı, mitokondriyal disfonksiyon gelişimi özellikle karaciğerde trigliseritlerin depolanmasıyla steatoz gelişimine zemin hazırlanmış olur. (65)

Bağırsak mikrobiyatasındaki değişimlerin NAYKH'nın gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Normal şartlarda bağırsak florası endotoksinlerin ve bakterilerin vücuda yayılmasını önlemek için bariyer oluşturur. Bu koruma yetersiz olduğunda vücuda endotoksinler salınır ve dokulara yayılır. Bu bakteriyel translokasyon olarak tanımlanır. Bakteriler TLR aracılığıyla proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. TLR4 hepatik yıldız hücrelerindeki reseptörleri tanır ve lipopolisakkaritler ile inflamatuvar bir süreç oluşumuna neden olur. Bu nedenle NASH oluşumu ve ilerlemesinde bağırsak mikrobiyatasının değişimi vurgulanmıştır. Hatta bağırsak mikrobiyatasının iyileştirilmesinin NASH tedavisinde etkili olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. (66)

NAYKH patogenezinde çift vuruş hipotezinin yerini zamanla çoklu vuruş hipotezi almıştır. Bunlar; genetik yatkınlık ve çevresel faktörler, lipotoksisite, bağışıklık sistemi, bağırsak mikrobiyatası olarak tanımlanır. (67)

Hepatik steatoz oluşumu genel olarak diyetle alınan yağlara bağlıdır. Visseral yağ dokusu arttıkça serbest yağ asitleri lipotoksisite ile karaciğerde birikmeye başlar.

Ayrıca de novo lipogenez oluşumu da lipotoksisite ile hepatik steatoz oluşumuna neden olur. Hem serbest yağ asitleri hem de novo lipogenez ile asetil coA üretimini uyarır. Asetil coA malonil coA ile birlikte palmitik asit sentezini artırır. Biriken asetil coA karaciğerde trigliserit oluşumunu uyarır. Ayrıca insülin ve glukoz sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c'yi (SREBP-1c) ve karbonhidrat yanıtı element bağlayıcı proteini (ChREBP) uyararak karaciğerde lipogenezini aktive eder. (68)

2.4.5. Tanı

Noninvaziv testlerden en sık kullanılan serumda bakılan aminotransferazlar ve γ -glutamil transferazdır (GGT). ALT ve AST oranları uzun zamandır steatoz belirteci olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte sadece steatoz olduğu zaman yükselmediği için ve ilerleyen siroz gibi durumlarda tersi olarak seviyeleri düşebildiği için kullanımı sınırlıdır. GGT enzimi de genellikle NAYKH hastalarında yükselir ama tek başına steatoz seviyesini öngörmeye yetersizdir.(69)

Karaciğerde fibrozisi öngörmek için noninvaziv bazı belirteçler geliştirilmiştir. Bunlardan biri fibrozis-4 skorudur. Bu skorlama sisteminin negatif prediktif değeri diğer yöntemler ile karşılaştırılan çalışmalarda %90 üzerinde olduğu görülmüştür. Pozitif prediktif değer %55-79 civarında daha düşüktür. Üst sınır <1,3 ve alt sınır >3,25 belirlenerek karşılaştırılmıştır. Üst sınırdan büyük değerlerde fibrozisin kesin kanıtı için karaciğer biyopsisine ihtiyaç duyulurken, daha düşük değerler fibrozisi dışlamada %70 civarında biyopsi gerekmeden öngörebilmektedir.(70)

Ultrasonografi

Ultrasonografi nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tanısında kolay ulaşılabilir, maliyeti diğer yöntemlere göre daha ucuz bir görüntüleme yöntemidir. Bunun yanında radyolog görüşünün değişkenliği hafif yağlanmaları saptamadaki yetersizlikler ultrasonografinin NAFLD teşhisindeki eksik yönleridir. (6)

Hepatik steatoz tanısı karaciğer parankiminin sağ böbreğe göre artmış ekojenite ile teşhis edilir. Ultrasonografide karaciğer yağlanması derecelere ayrılır.

Grade 0:steatoz yok

Grade 1: hafif steatoz, böbrek korteksiyle kıyaslandığında hafif parlak karaciğer

Grade 2: orta derecede steatoz, karaciğerin diyafram ve hepatik damarların görülebildiği daha yaygın parlak karaciğer

Grade 3: şiddetli steatoz, çok parlak karaciğer(71)

2.4.6. Tedavi

NAYKH ve ilerlemiş haliyle NASH çoğunlukla metabolik sendromun karaciğerdeki etkisi olarak görülmektedir. Bu yüzden de ilaç tedavilerinden önce yaşam tarzı değişikliği, diyet, kilo verme önerilmektedir. Kalori alımını azaltmanın, özellikle akdeniz diyeti tarzında beslenmenin hepatik steatozu ve insüli direncini iyileştirdiği görülmüştür.

İlaç tedavilerine geldiğimizde E vitamini kullanmanın yapılan çalışmalarda hepatik steatozu plaseboya nispeten azalttığı tespit edilmiştir. Diyabet tedavisinde kullanılan ve PPAR-y üzerinden etki eden pioglitazon NAYKH tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. İnsülin direncini azaltmasıyla beraber hepatik steatozun iyileşmesinde de etkilidir. EASL kılavuzlarında NAYKH tedavisinde kullanılmak için görüş birliği edilmiştir. Bununla beraber GLP-1 agonistleri ve SGLT-2 inhibitörleri de NAYKH tedavisinde etkili olduğu düşünülmüştür.(72)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Haziran 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında İç Hastalıkları Endokrinoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastaların dosyaları incelenerek hazırlandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1-18 yaş üstü hastalar

2-Subklinik hipotiroidi (50 kişi) ve Aşkar hipotiroidi (50 kişi) tanısı almış olan hastalar

3-Poliklinik takipli, hastaların demografik bilgileri, ultrasonografi ve labaratuvar bulguları bulunan hastalar

4-Kontrol grubu (50 kişi) ; 20-70 yaş aralığında herhangi bir hastalığı olmayan, kronik kullandığı ilaç olmayan ötiroid hastalar

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri;

1-Ek hastalık olarak diyabetes mellitusu olan hastalar dışlanmıştır.

2- NAYKH'na neden olabilecek diğer kronik karaciğer hastalıkları olanlar (Hepatit B, Hepatit C, Wilson, Hemakromatozis, Çölyak, Otoimmün Hepatit) ilaçlardan ise (metotreksat, tamoksifen, glukokortikoid) kullananlar dahil edilmemiştir.

3-Gebe hastalar

4-Bariatrik cerrahi yapılmış kişiler

5-Kronik alkol kullanımı (erkek 30gr/gün ,kadın 20gr/gün) olanlar

Hastalar üç grupta incelendi. Subklinik hipotiroidi, Aşikar hipotiroidi , Ötiroid(Kontrol grubu)

Her birinin boy uzunluğu, kilosu, BKI, yaşı kaydedildi. Çalışmaya katılan hastaların biyokimya ve hemogram bulguları (ALT, AST, ALP, GGT, PLT) ve lipid paneli (LDL kolesterol, trigliserit) kullanıldı. Yaş, trombosit sayısı, AST ve ALT değerleriyle Fib-4 skor hesaplandı. Çekilen ultrasonografideki hepatostetaoz bulguları (grade yok, grade 1, grade 2, grade 3) şeklinde kaydedildi.

Hastaların ultrasonografi bulguları diğer parametrelerle 3 grup şeklinde karşılaştırıldı. Hepatostetaoz olmayanlar, Grade 1 ve Grade 2 hepatostetaozu olanlar şeklinde ayrıldı. Grade 3 az kişi olduğu için Grade 2 grubuna dahil edildi.

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu 16.12.2022 tarihli 2022/4081/12117 numaralı etik kurul kararıyla yapılmıştır.

3.1. Materyal ve Metot

Çalışmanın istatistik analizleri Statistical Package for Social Sciences for windows (IBM SPSS version 28.0, Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak

yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edilmiştir. Varyansların homojenliği varsayımı Levene homojenlik testi kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler Mean \pm standart deviation, Median(Min-Max) ve frekanslar n(%) şeklinde verilmiştir. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin analizleri varsayımların sağlanma durumuna göre ANOVA (Analysis of Variance) test ve Kruskal Wallis testleri kullanılarak yapılmıştır. ANOVA sonucunda aralarında anlamlı farklılık tespit edilen grupların karşılaştırılması ve ortalamaların harflendirilmesi için DUNCAN çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda aralarında anlamlı farklılık bulunan grupların ikişerli karşılaştırmaları Mann-Whitney-U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi uygulanarak değerlendirildi. Kategorik verilerin analizleri kategori sayıları (SXC) ve beklenen değerler dikkate alınarak Fisher-Freeman-Halton Exact testleri kullanılarak yapılmıştır. Çalışmanın tamamında $p < .05$ istatistiki olarak anlamlı alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 150 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 112(74.7%)'si kadın, 38(25.3%)'ü erkektir. Hastaların gruplara dağılımları eşittir. Gruplara göre değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ve grup karşılaştırmaları Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 1'de verilen sonuçlara göre yaş ortalamaları bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması hem subklinik hemde aşikar hipotiroidi grubundaki hastalardan anlamlı derecede küçüktür. BKI bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.037$). Kontrol grubunun BKI diğer iki gruptan anlamlı derecede düşüktür. Subklinik ve aşikar hipotiroidi gruplarının BKI arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Kontrol grubunun T3 ortalaması en yüksek, aşikar grubunun T3 ortalama değeri en düşüktür. Her üç grubun ortalama T3 değerleri arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.000$). T4 değerleri bakımından gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.000$). Kontrol grubunun T4 değerleri ile Subklinik grubunun T4 değerleri arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Fakat aşikar hipotiroidi grubunun T4 ortalama değeri diğer 2 gruptan da anlamlı derecede düşüktür. TSH değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.000$). En düşük TSH değeri kontrol grubunda en yüksek TSH değeri de aşikar hipotiroidi grubunda tespit edilmiştir. TMAB değerleri

bakımından grup ortalamaları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.000). Subklinik hipotiroidi grubun ortalama TMAB değeri diğer gruplardan oldukça büyüktür. AST ortalamaları bakımından grup ortalamaları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.062). Grupların ALT ortalamaları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.390). Kolesterol değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.054). HDL değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.124). Trigliserit değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.019). Kontrol grubunun trigliserit değeri diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Trigliserit değerleri bakımından subklinik ve aşikar hipotiroidi grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05). LDL değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.134). Trombosit değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.536). FIB-4 skor değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.005). Kontrol grubunun FIB4 skoru en düşük, subklinik grubun FIB-4 skoru ise en yüksek bulunmuştur. FIB4 skorları bakımından üç grupta birbirinden farklıdır. ALP değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.880). GGT değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.037). Aşikar hipotiroidi grubunun GGT değerleri en yüksek değeri almıştır. VLDL değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.023). Ortalama VLDL değeri en yüksek subklinik hipotiroidi grubunda en düşükte kontrol grubunda tespit edilmiştir.

Tablo 2. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ve grup karşılaştırmaları

Değişkenler	Kontrol N=50	Subklinik N=50	Aşikâr N=50	p
YAS	38.06±12.56a 34.50(20.0-60.0)	48.38±14.86b 50.0(19.0-75.0)	46.18±12.89b 44.50(18.0-74.0)	0.000 ^{&}
BKI	26.95±5.68a 26.60(17.0-39.3)	29.74±6.31b 29.10(16.5-44.4)	29.35±5.39b 29.20(17.6-50.7)	0.037 ^{&}
T3	2.91±0.42a 2.88(1.21-3.62)	2.65±0.63b 2.64(1.34-4.31)	2.17±0.83c 2.26(0.47-4.02)	0.000 ^{&}
T4	1.12±0.12a 1.1(0.95-1.46)	1.13±0.14a 1.12(0.91-1.59)	0.59±0.22b 0.63(0.17-0.92)	0.000 [*]
TSH	1.53±0.81a 1.34(0.30-4.20)	8.54±3.11b 7.73(4.61-18.5)	39.25±30.67c 23.10(10.1-100)	0.000 [*]
TMAB	15.32±22.47a	310.33±739.63b	29(4.89±558.70c)	0.000 [*]

	9.76(9.0-168)	104.2(9-4810)	64.1(9-3000)	
AST	16.12 $\bar{\pm}$ 3.52a 16.35(8.8-25.0)	19.12 $\bar{\pm}$ 6.36b 18.1(11.7-47.0)	17.05 $\bar{\pm}$ 4.53b 16.3(7.5-28.8)	0.062*
ALT	14.5 $\bar{\pm}$ 4.81 13.75(5.4-28.6)	18.44 $\bar{\pm}$ 11.76 14.9(9.2-69.5)	16.45 $\bar{\pm}$ 10.25 13.05(5.0-60.5)	0.390*
Kolestrol	182.71 $\bar{\pm}$ 33.15 185.75(111.2- 255.9)	201.03 $\bar{\pm}$ 44.31 198.6(113.4- 336.3)	190.86 $\bar{\pm}$ 34.51 184.4(105.6- 270.6)	0.054 ^{&}
HDL	54.94 $\bar{\pm}$ 12.88 52.3(36.6-98.6)	52.24 $\bar{\pm}$ 11.74 51.85(31.4-77.8)	50.03 $\bar{\pm}$ 11.09 48.7(31.2-71.6)	0.124 ^{&}
TG	115.36 $\bar{\pm}$ 63.42a 88.65(33.0- 292.1)	150.26 $\bar{\pm}$ 71.38b 146.9(39.7-379.8)	148.76 $\bar{\pm}$ 98.86b 117.35(49.5- 625.6)	0.019*
LDL	104.70 $\bar{\pm}$ 30.48 103.74(49.62- 171.94)	118.17 $\bar{\pm}$ 37.95 113.71(54.86- 240.74)	113.55 $\bar{\pm}$ 32.95 110.11(38.10- 194.10)	0.134 ^{&}
PLT	273.26 $\bar{\pm}$ 50.67 279.0(181.0- 365.0)	275.82 $\bar{\pm}$ 67.57 277.0(155.0- 474.0)	285.92 $\bar{\pm}$ 60.06 280.0 (193-447)	0.536 ^{&}
FİB4SKOR	0.63 $\bar{\pm}$ 0.30a 0.54(0.23-1.64)	0.90 $\bar{\pm}$ 0.52c 0.80(0.14-2.69)	0.76 $\bar{\pm}$ 0.38b 0.67(0.20-2.20)	0.005*
ALP	71.34 $\bar{\pm}$ 19.27 67.50(41.0- 142.0)	71.54 $\bar{\pm}$ 18.28 68.50(36.0-119.0)	69.74 $\bar{\pm}$ 20.79 65.0(28.0-137.0)	0.880 ^{&}
GGT	15.90 $\bar{\pm}$ 10.74a 14.0(5.0-70.0)	18.12 $\bar{\pm}$ 13.02ab 14.0(4.0-78.0)	20.22 $\bar{\pm}$ 11.88b 16.50(6.0-63.0)	0.037*
VLDL	23.07 $\bar{\pm}$ 12.68a 17.73(6.60- 58.42)	30.05 $\bar{\pm}$ 14.27b 29.38(7.94-75.96)	27.29 $\bar{\pm}$ 14.72ab 23.47(0.0-77.46)	0.023*

*: Kruskal Wallis Test, &: ANOVA, Aynı satır içerisinde aynı harfle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05). Ortalamaların harflendirilmesi DUNCAN çoklu karşılaştırma test sonucuna göre yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların ultrasonografi bulguları ile gruplar arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.024). Hastaların 42(28.0%)'si grade 1, 28(18.7%)'si grade 2, 3(2.0%) ü grade 3 sınıfına düşmüştür. Hastaların 77(51.3%)'ü grade Yok sınıfındadır. Hastaların grade sınıflarına göre gruplara dağılımları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 3. Ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması ve hepatostetaoz oranları

	Total N=150	Kontrol N=50	Subklinik N=50	Aşıkır N=50	p*
Grade 1	42(28.0%)	13(26.0%)	11(22.0%)	18(36.0%)	0.024
Grade 2	28(18.7%)	4(8.0%)	15(30.0%)	9(18.0%)	

Grade 3	3(2.0%)	0(0.0%)	2(4.0%)	1(2.0%)
Yok	77(51.3%)	33(66.0%)	22(44.0%)	22(44.0%)

*: Fisher Freeman Halton Exact testi

Kontrol, Subklinik ve Aşıkır grubunda yer alan hastaların Grade derecelerine göre karşılaştırma sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Tablo 3'te elde edilen sonuçlara göre Kontrol grubunda BKI değerleri bakımından Grade grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.003$). Grade 2 de yer alan hastaların BKI değerleri Grade 1 ve yok grubunun BKI ortalamalarından daha yüksektir. BKI değerleri bakımından grade 1 ve grade yok grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Kontrol grubunda TMAB değerleri bakımından Grade grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.038$). Grade 2 de yer alan hastaların TMAB değerleri Grade 1 ve yok grubunun TMAB ortalamalarından daha yüksektir. TMAB değerleri bakımından grade 1 ve grade yok grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Subklinik grubunda BKI değerleri bakımından Grade grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.004$). Grade yok de yer alan hastaların BKI değerleri Grade 1 ve Grade 2 grubunun BKI ortalamalarından anlamlı derecede düşüktür. BKI değerleri bakımından grade 1 ve grade 2 grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Aşıkır grubunda kolestrol değerleri bakımından Grade grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.015$). Grade 2 de yer alan hastaların kolestrol değerleri Grade 1 ve Grade yok grubunun kolestrol ortalamalarından anlamlı derecede yüksektir. kolestrol değerleri bakımından grade 1 ve grade yok grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 4. Kontrol, Subklinik ve Aşıkır grubunda yer alan hastaların Grade derecelerine göre karşılaştırmaları

	Kontrol			Subklinik			Aşıkır		
--	---------	--	--	-----------	--	--	--------	--	--

	Grade 1 N=13	Grade 2 N=4	Yok N=33	p*	Grade 1 N=11	Grade 2 N=15	Yok N=22	p*	Grade 1 N=18	Grade 2 N=9	Yok N=22	p*
YAS	41.38 7 0.1 43.00 27.0- 56.0)	44.25 13.8 8 45.0(2 7.0- 60.0)	36.00 7 3.0 32.0 0.0- 60.0)	0 . 1 8 7	47.91 14.89 47.0(28.0- 74.0)	51.87 12.15 52.0(21.0- 72.0)	46.3 6 4.94 9(22 .0- 73.0)	0 . 6 8 4	48.06 12.63 45.0(30.0- 68.0)	48.44 5.8 5 46.0(41.0- 56.0)	43.5 5 5.23 40.5 (18. 0- 74.0)	0 . 9 1 4
BKI	29.4 5 61 27.7 (23. 1- 39.3)a	33.50 5.13 34.25(26.7- 38.8)b	25.1 7 28 24.1 0(1 7.0- 36.7)a	0 . 0 0 3	32.58 5.72 31.20 (24.8- 43.0)a	33.04 5.91 31.60(23.4- 44.4)a	26.2 9 5. 06 25.5 (16. 5- 36.0)b	0 . 0 0 4	29.68 4.06 29.85(22.9- 38.1)	29.87 5.77 28.5(2 5.4- 44.6)	27.8 9 20 28.4 0(17 .6- 36.7)	0 . 2 3 4
T3	2.8 6 0.4 6 2.7 5(2. 08- 3.4 9)	2.97 0.43 2.97(2 .50- 3.45)	2.9 2 0.4 2 2.8 9(1. 21- 3.6 2)	0 . 7 7 6	2.74 0.6 6 2.91(1.34- 3.83)	2.58 0.5 9 2.40(1.88- 4.31)	2.63 0. 63 2.62 (1.7 0- 4.03)	0 . 7 0 0 0	2.05 0.7 0 2.19(1.02- 3.21)	2.17 0.6 3 2.18(1.11- 2.99)	2.30 1. 00 2.50 (0.4 7- 4.02)	0 . 5 7 8

T4	1.1 27 0.1 4 1.1 1(0. 94- 1.4 3)	1.217 0.08 1.23(1 .0- 1.28) 1(0. 94- 1.4 3)	1.0 9(0. 94- 1.4 6)	0 .2 1 0	1.08 70.1 2 1.07(0.95- 1.36)	1.09 70.1 3 1.11(0.90- 1.34)	1.19 70. 13 1.65 (1.0 0- 1.59)	0 .1 1 7 0- 1.59)	0.61 70.2 3 0.65(0.17- 0.89)	0.55 70.1 9 0.62(0.21- 0.78)	0.60 70. 22 0.67 (0.2 1- 0.92)	0 .6 0 8 0
TS H	1.6 37 0.7 3 1.5 0(0. 74- 3.2 9)	1.307 0.52 1.52(0 .53- 1.66)	1.5 27 0.8 8 1.2 9(0. 30- 4.2 0)	0 .7 6 9	7.91 72.6 3 7.73(4.61- 13.90)	7.88 72.2 1 7.12(4.93- 12.50)	9.09 73. 47 8.11 (4.6 6- 18.5 0)	0 .7 6 1 0- 18.5 0)	33.97 731. 19 20.25 (13.2 0- 100.0)	35.54 728. 17 27.30 (10.1 0- 87.70)	44.1 573 2.08 35.1 0(1 0.70 - 100. 0)	0 .3 8 9 0
T M A B	11. 84 73. 49 10. 04(9.0- 18. 30) a	18.42 73.84 17.10(15.60- 23.90) b	16. 32 72 7.5 7 9.2 6(9. 0- 168)a	0 .0 3 8	269.5 3734 5.06 131.0 (9.0- 1140. 0)	275.0 5741 3.51 23.70 (9.0- 1462. 0)	367. 067 104 7.03 76.1 0(9. 0- 481 0.0)	0 .8 4 5 0(9. 0- 481 0.0)	381.6 3 805.2 1 64.10 (9.0- 3000. 0)	164.8 6720 2.68 83.20 (9.90- 531.0)	289. 917 412. 71 65.4 5(9. 0- 145 0.0)	0 .8 6 0 0
AS T	15. 53 74. 48	15.47 73.91 15.45(10.8- 20.2)	16. 43 73. 11	0 .6 3 5	16.79 75.3 3 15.60 (11.7	20.02 75.2 1 18.1 0(12	19.4 277 .64 18.1 0(12	0 .1 1 5 0	16.18 74.9 2 18.1 0(12	18.23 74.0 4 15.8 0(1	17.0 874 .47 15.8 0(1	0 .3 6 7 0

	15. 60 (8.8 - 25. 0)		17. 10(9.7- 22. 8)		- 28.7)	18.40 (15.1- 34.5)	.6- 47.0)		15.45 (7.5- 24.5)	18.70 (11.0- 25.6)	1.0- 28.8)	
AL T	13. 83 75. 00 13. 60(5.4- 21. 1)	16.07 4.46 15.10(11.8- 22.0)	14. 57 74. 87 13.. 90(6.9- 28. 6)	0 .7 4 4	18.30 11. 84 12.20 (10.1 - 48.6)	19.42 10. 84 15.0(11.2- 48.1)	16.6 771 2.31 14.6 5(9. 2- 69.5)	0 .1 4 7	14.26 5.9 2 13.05 (5.0- 23.6)	21.07 10. 70 18.50 (9.3- 42.6)	15.4 871 1.71 11.6 5(6. 6- 60.5)	0 .1 2 3
Ko les tro 1	183 .56 73 8.8 0 178 .8(1 23. 3- 255 .9)	211.2 0715. 71 212.8 5(191. 6- 227.5)	178 .92 73 1.2 8 182 .8(1 11. 2- 241 .6)	0 .1 2 5	204.2 732 .69 199.5 (146. 9- 259.4)	217.8 3743 .70 205.6 (155. 4- 279.6)	190. 447 48.2 0 192. 25(1 13.4 - 336. 3)	0 .2 2 6	175.3 5733 .75 170.9 5(105 .6- 224.8)a	215.6 4732 .76 199.8 (179. 6- 270.6)b	195. 357 29.4 9 187. 75(134. 3- 246. 8)a	0 .0 1 5
H DL	53. 53 79. 05 51. 2(4 1.4-	46.05 75.87 46.55(39.9- 51.1)	56. 570 71 4.3 8 53. 7(3	0 .2 1 7	51.99 79.1 2 52.1(37.3- 64.4)	51.0 14. 36 48.3(33.4- 77.8)	52.7 371 1.85 52.5 (31. 4-	0 .7 5 9	47.78 79.4 0 45.5(33.2- 62.9)	46.87 78.7 2 48.6(35.4- 62.1)	53.5 671 2.69 54.0 5(3 1.2-	0 .2 5 2

	68. 5)		6.6- 98. 6)				77.7)				71.6)	
TG	103 .73 74 3.9 1 90. 8(4 8.2- 192 .7)	156.9 2746. 63 147.4(116.3- 216.6)	114 .91 7 0.4 4 86. 5(3 3.0- 292 .1)	0 .2 1 0 0 0 0	127.9 8750 .25 130.5 (60.3 - 219.6)	193.0 5776 .61 163.6 (89.4- 379.8)	136. 197 67.8 7 133. 3(39 .7- 283. 5)	0 .5 0 6 6 6 6	137.8 5768 .40 117.8 (59.2- 298.1)	178.6 6710 7.54 130.5 (78.6- 387.3)	144. 407 118. 68 115. 45(49.5 - 625. 6)	0 .6 2 9
LD L	109 .28 73 5.7 3 103 .42(49. 62- 171 .94)	133.7 9720. 77 128.5 7(115. 88- 162.1 4) 154 .74)	99. 37 7 7 98. 0(5 2.1- 154 .74)	0 .0 8 0 0 0 0	126.6 8726 .47 132.3 8(77. 44- 174.0)	128.5 5736 .76 132.7 4(74. 18- 181.8 0)	108. 997 42.8 9 105. 53(5 4.86 - 240. 74)	0 .1 4 7 7 7 7	105.2 2737 .32 100.7 8(38. 10- 194.1 0)	133.0 3727 .14 122.9 (109. 04- 183.7 4)	114. 257 28.6 9 110. 9(5 5.30 - 164. 24)	0 .0 5 1
PL T	269 .46 75 5.1 9 293 .0(1 83. 0-	224.5 0751. 90 215.5(181.0- 286.0)	280 .67 74 6.6 5 281 .0(2 04. 0-	0 .1 3 1 0 0 0	311.6 4783 .85 320.0 (178. 0- 474.0)	273.6 0773 .96 278.0 (185. 0- 445.0)	256. 687 50.0 4 256. 5(15 5.0- 355. 0)	0 .1 7 7 7 7 7	290.6 1775 .67 280.0 (195. 0- 447.0)	306.5 6759 .01 321.0 (193. 0- 391.0)	276. 917 43.8 4 272. 5(1 98.0 -	0 .2 9 8

	332 .0)		365 .0)								366. 0)	
Fİ	0.6	0.84	0.5	0	0.75	0.98	0.94	0	0.77	0.76	0.75	0
B4	9	0.54	8	.	0.4	0.5	0.	.	0.3	0.5	0.	.
SK	0.3	0.63(0	0.2	3	8	1	55	5	5	6	33	7
O	4	.45-	5	8	0.58(0.82(0.80	8	0.69(0.65(0.76	7
R	0.6	1.64)	0.4	8	0.24-	0.14-	(0.3	2	0.30-	0.42-	(0.2	7
	1(0.		8(0.		1.95)	2.15)	7-		1.57)	2.20)	0-	
	33-		23-				2.69				1.72	
	1.4		1.1))	
	5)		8)									
AL	67.	69.25	73.	0	79.09	73.60	65.9	0	72.89	73.33	65.8	0
P	62	19.7	06	.	16.	14.	12	.	21.	16.	62	.
	1	7	2	8	48	54	0.21	1	14	86	2.54	7
	3.5	64.5(5	1.3	1	75.0(74.0(62.5	7	64.0(65.0(65.5	5
	0	1.0-	2	1	59.0-	40.0-	(36.	6	46.0-	56.0-	(28.	8
	64.	97.0)	69.		105.0	90.0)	0-		123.0	102.0	0-	
	0(4		0(4)		119.))	137.	
	9.0-		1.0-				0)				0)	
	92.		142									
	0)		.0)									
G	14.	24.75	15.	0	13.82	20.87	18.2	0	18.11	27.56	17.0	0
GT	23	17.6	48	.	8.4	12.	71	.	7.6	16.	7.	.
	7.	3	1	2	3	52	5.50	1	6	09	65	0
	31	17.0(1	0.7	1	11.0(17.0(14.0	1	16.0(21.0(16.5	9
	12.	4.0-	8	8	4.0-	8.0-	(6.0	8	10.0-	14.0-	(6.0	4
	0(7.	51.0)	14.		34.0)	59.0)	-		35.0)	60.0)	-	
	0-		0(5.				78.0				28.0	
	33.		0-))	
	0)		70.									
			0)									

VL	20.	31.38	22.	0	25.59	38.61	27.2	0	27.57	35.73	23.2	0
DL	74	±9.32	98	.	±10.	±15.	3±1	.	±13.	±21.	9±1	.
	±8.	29.48(±1	2	05	32	3.57	0	68	50	1.32	4
	78	23.26-	4.0	1	26.1(32.72	26.6	5	23.56	26.1(23.0	0
	18.	43.32)	8	0	12.06	(17.8	6(7.	6	(11.8	15.72	9(0.	0
	16(17.		-	8-	94-		4-	-	0-	
	9.6		3(6.		43.92	75.96	56.7		59.62	77.46	46.7	
	4-		60-))	0)))	6)	
	38.		58.									
	54)		42)									
*: Kruskal Wallis Test, İkili grup karşılaştırmaları ve harflendirmeler Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Aynı satır içerisinde aynı harfle gösterilen ortalamalar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05).												

5. TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen 150 hastadan 73(%48.6)'sında ultrasonografi ile hepatosteatoz tespit edilmiştir. Bunlardan 28 'i subklinik hipotiroidi , 28 'i aşikar hipotiroidi ve 17'si kontrol grubundan tespit edilmiştir. Geniş çaplı meta-analizlerle yürütülen literatür taramasında ultrasonografi ile tespit edilen hepatosteatoz oranı %21,67 ile %66,67 arasında saptanmıştır.(73)

Chung ve arkadaşları tarafından yapılan toplam 4648 hastanın dahil edildiği kesitsel çalışmada ultrasonografi ile saptanan hepatosteatoz oranı subklinik hipotiroidisi olan hastalarda %29,9 aşikar hipotiroidisi olanlarda %36,3 olarak tespit edilmiştir. (74)

Liu ve ark. tarafından 2600 kişinin katıldığı çalışmada T3 seviyesinden bağımsız olarak NAYKH ile hipotiroidinin ilişkisi olduğu öne sürülmüştür.(75)

Çinli insanlarda yapılan prospektif bir kohort çalışmasında subklinik hipotiroidinin NAYKH için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. 10 yıllık takip ile 9419 kişiyi içeren bir geniş tabanlı Rotterdam çalışmasında ise düşük tiroid fonksiyonu olan hastalarda ötiroid olanlara göre 1.24 kat daha fazla NAYKH gelişimi izlenmiştir. (53)

Çalışmamızda subklinik ve aşikar hipotiroidi hastalarında hepatosteatoz gelişme oranı literatür ile benzer oranlarda bulunmuştur. Bu durumun etkenleri olarak hasta sayısı , etnik köken , yaş, genetik, BKI gibi durumlar etken olmuştur. Ayrıca hepatosteatoz teşhisi için kullanılan ultrasonografik değerlendirmede yapan hekimlerin değişkenliği etken olarak gösterilebilir.

Subklinik ve aşikar hipotiroidi hastalarının ötiroid gruba göre BKI yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda hipotiroidi ve ötiroid gruplar arasında bakıldığında hepatosteatozun oranı ve derecesi ile BKI ilişkili bulunmuştur. Bu durumun açıklaması olarak baktığımızda hipotiroidi hastalarında sağlıklı insanlara göre obezite daha yüksek oranda görülmektedir . Aynı zamanda NAYKH'nın obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir. Bu nedenle hipotiroidi ve NAYKH arasında bu bağlamda ilişki olduğu belirtilebilir. Mekanizma olarak hipotiroidi hastalarında artmış leptin düzeyi örnek verilebilir. Leptin hormonu iştahın düzenlenmesinde etkilidir ve BKI yüksek olan kişilerde seviyesi yüksek bulunmakla birlikte karaciğerde insülin direncini tetikleyerek hepatosteatoz oluşumunda rol oynayabilmektedir. (74)

Ciupińska-Kajor ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada morbid obezitenin NAYKH olan hastalarda ileri fibrozis gelişme riskiyle ilişkili olduğu ve fibrozis ve siroza ilerlemenin BKI yüksek olanlarda daha yaygın olduğu görülmüştür. Bu da NAYKH olan bireylerin tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ve kilo vermenin önemini vurgulamıştır. (76)

Subklinik ve aşikar hipotiroidi hastalarında sağlıklı gruba göre trigliserit düzeyleri yüksek bulunmuştur. Aşikar hipotiroidi hastalarında ise hepatosteatoz ile kolesterol yüksekliği ilişkili bulunmuştur. Hipotiroidi lipid metabolizmasıyla yakından ilişkilidir. Lipoprotein lipaz seviyelerinde azalma ile trigliserit klirensini ve kolesterol atılımını azaltır. Bir başka mekanizma ise bağırsaktaki Niemann-Pick C1 benzeri proteinin yardımıyla gastrointestinal kolesterol emiliminde artış gelişmektedir. Tiroid hormonları karaciğerde HMG-CoA redüktaz aracılığı ile kolesterol sentezini arttırmaktadır. Bu yüzden hipotiroidi hepatik kolesterol sentezinin azalmasına neden olmaktadır. Bu değişikliklerin sonucu olarak hipotiroidi hastalarında sağlıklı gruba göre plazmada kolesterol ve trigliserit yüksekliği ve karaciğerde hepatik lipid birikimi NAYKH gelişimi için risk faktörü olarak gösterilebilir. (53)

NAYKH/NASH tanılı hastalarda yüksek kolesterol ve trigliserit seviyeleri saptanmıştır. Tiroid hormonları da karaciğerde eksprese edilen tiroid hormon β yoluyla lipid metabolizması üzerinde işlev görür. Anlaşılacağı üzere tiroid hormon reseptörünün aktivasyonu metabolizmanın hızlanmasına, kilo verilmesine ve karaciğerde kolesterol ve trigliserit azalmasına neden olmaktadır. Bu bağlamda Cable ve ark. yaptığı bir çalışmada karaciğer hedefli tiroid hormon reseptör agonisti olan hayvanların tedavi edilmesinden sonra hepatosteatozun azalabileceği gösterilmiştir. (74)

Loria ve ark yaptığı bir çalışmada da hepatik steatozun hipotiroidinin neden olduğu hiperlipidemiye bağlı olduğu belirtilmiştir. Yine yukarıda anlatıldığı gibi hepatik steatoz gelişimi hipotiroidiye bağlı karaciğere trigliserit transferinin artması ve karaciğerdeki lipid dengesinin bozulması hepatik steatoz gelişimini desteklemektedir.(77)

Çalışmamızda subklinik hipotiroidi , aşikar hipotiroidi ve ötiroid gruplar arasında karaciğer enzimlerinde (AST, ALT) anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. ALP açısından da anlamlı farklılık gözlenmemiş olup GGT açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.

NAYKH olan hastaların ancak %20'sinde karaciğer enzimlerinin yükselmiş olduğu görülür. AST ve ALT seviyeleri NAYKH olan hastalarda normal veya normalin 1,5 veya 2 katı yüksek olabilir bu da NAYKH'nı teşhis etmede zayıf birer belirteç olduklarını bize göstermektedir. Marchesini ve ark. Tarafından yapılan 799 obezitesi olan bireyleri içeren bir çalışmada %21 oranında karaciğer enzimlerinde artış görülmüştür. Geri kalan büyük oranda normal karaciğer enzimleri belirtilmiştir. Bunun yanında Stranges ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NAYKH 'nı teşhis etmede GGT enziminin daha iyi bir belirteç olduğu öne sürülmüştür. (76)

Çalışmamızda Fib-4 skorumla sisteminin hepatosteatoz ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır. NAYKH olan hastalar üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında fibrozisi öngörmek için kullanılan noninvaziv bir test olan Fib-4 skorumla sisteminin tanısal doğruluğunun düşük olduğu gösterilmiştir.(78)

Japonya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada Fib-4 skorlamasının NAYKH tanısını teşhis etmekten ziyade ileri fibrozisi dışlamakta yararlı olduğu tespit

edilmiştir. Fib-4 indeksi 2,67 'den yüksekse ileri fibrozis tanısı için karaciğer biyopsisi önerilmekte 1.30 'dan düşükse NAYKH açısından takip önerilmektedir.

Çalışmamızda ultrasonografi ile yapılan hepatostetaoz teşhisi ve Fib-4 skorlama sistemindeki sınırlılıkların nedeni olarak; NAYKH teşhisinde noninvaziv testlerin ve görüntülemelerin karaciğer biyopsisine göre son yıllarda önemi artarken hafif stetaoz vakalarının şiddetli steatoz ve fibrozis varlığını ayırt etmede ultrasonografi ve Fib-4 skorlama sistemi gibi belirteçlerin yararı nispeten daha düşüktür. Karaciğer biyopsisi hepatostetaoz teşhisinde altın standart özelliğini korusa da her hastaya karaciğer biyopsisinin yapılması komplikasyon, örnekleme hatası ve maliyet açısından dezavantajları vardır. Aynı zamanda ultrasonografi nispeten daha kolay bir teşhis yöntemi iken subjektif olması, yapan radyolog gözlemine göre değişebilir olması da çalışmamızda ki sınırlamalardan biridir. (79)

Çalışmamızda aşikar ve subklinik hipotiroidi hastalarındaki sT3, sT4, TSH seviyeleriyle hepatostetaoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Eshraghian ve ark. yaptığı bir çalışmada NAYKH olan ve NAYKH olmayan kişiler arasındaki TSH düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Yine Lee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NAYKH olan ve olmayan kişiler arasındaki TSH düzeylerinde belirgin farklılık görülmemiştir. Shi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise NAYKH olan ve olmayan bireylerdeki T4 düzeyinde belirgin bir fark olmadığı belirtilmiştir. Yine Eshraghian ve ark. yaptığı bir çalışmada T3 düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. (55)

Çalışmamızda ötiroid grupta bakılan TMAB değerleriyle hepatostetaoz arasında anlamlı bir ilişki belirtilmiştir. Ancak aşikar ve subklinik hipotiroidi hastalarında bakılan TMAB değerleriyle hepatostetaoz arasında istatistiksel açıdan anlam görülmemiştir. Tiroid otoimmünitesini değerlendiren çalışmalardan bazılarında yüksek TMAB değerlerinin NAYKH ile ilişkisi olabileceği gösterilmiştir. Ludwig ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise TMAB değeriyle NAYKH arasında bir ilişki saptanmamıştır. (55)

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda subklinik hipotiroidi 28 kişi, aşikar hipotiroidi kişi ve ötiroid gruptan 17 kişide hepatosteatoz saptanmıştır. Bu oran %48,6'ya karşılık gelmiştir. Bu sonuçlara göre aşikar ve subklinik hipotiroidisi olan hastaların NAYKH varlığı açısından dikkatli olunması gerektiğini vurgulamıştır.

Çalışmamızda ayrıca BKI arttıkça hepatosteatoz görülme riskinin de arttığı görülmüştür. Hem hipotiroidi hem de NAYKH obezite ile yakından ilişkilidir. BKI 'nin artması her iki durumun da sonucu ve başlangıcı olarak görülebilmektedir. Aynı zamanda hipotiroidi hastalarında trigliserit ve kolesterol seviyelerinde yükselme ile hepatosteatoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografide grade seviyelerine göre hepatostetaoz değerlendirilmiştir. Bazı yerlerde (BKI, kolesterol ve trigliserit) grade yok, grade 1 ve grade 2 olarak doğru orantılı gibi gösterilse de istatiks olarak grade yok sınıfının grade 1 ve grade 2 arasında ki doğru orantının olamayışı muhtemelen çeken kişiye göre subjektif olması, hepatosteatozu net değerlendirmede kısmen yetersiz kalması örnek verilebilir. NAYKH'ında son yıllarda geliştirilen Fib -4 skorlama sistemi çalışmamızda fibrozisi dışlamada anlamlı sonuç vermemiştir.

Çalışmaların çoğunda NAYKH ile TSH, T4 ve T3 seviyelerindeki değişiklik arasında anlamlı ilişki görülürken bir kısmında ve bizim çalışmamızda da istatiks açıdan anlamsız olmasının nedeni eşik değerlerin farklı olabilmesi ve bir çalışmada hipotiroidi tanısı alan kişinin başka bir çalışmada TSH ve T4 seviyesine göre ötiroid kabul edilebilmesi örnek verilebilir. (55)

Hipotiroidi hastalarında levotiroksin replasmanı alanlar almayan ve yeni tanı olarak belirlediğimiz hastalara göre daha düşük oranda olduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında tek merkezli olması, hepatostetaoz değerlendirmesinde daha kesin sonuçlar verecek olan karaciğer biyopsisi ve fibrozis değerlendirmesinde etkin olan fibroscan-MR elastografi kullanılmaması örnek verilebilir.

Çalışmamızın güçlü tarafları arasında hasta grubunun spesifik olmasına rağmen (ek hastalığı olmaması) hasta sayısının yeterli olması, laboratuvar bulguları, görüntüleme ve hasta bilgilerinin beraberinde yeterli olması örnek verilebilir.

Çalışmamızda hipotiroidi hastalarında NAYKH gelişimi yüksek bulunmuştur. Bu bağlamda aşikar ve subklinik hipotiroidi hastalarında NAYKH gelişimi açısından ultrasonografi ile tarama yapıлып erken dönemde Gastroenteroloji'ye yönlendirilebilir. Fibrozis ve siroz gelişmeden bu hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve kilo verme mutlaka önerilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Taylor PN, *et al.* (2018) Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology* 14(5):301-316.
2. Hatziagelaki E, Paschou SA, Schön M, Psaltopoulou T, & Roden M (2022) NAFLD and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations. *Trends in Endocrinology & Metabolism*.
3. Sinha RA, Singh BK, & Yen PM (2018) Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nature Reviews Endocrinology* 14(5):259-269.
4. Kizivat T, *et al.* (2020) Hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiological associations and therapeutic implications. *Journal of clinical and translational hepatology* 8(3):347.
5. Bickeyeva V, *et al.* (2022) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypothyroidism: What You Need to Know. *Cureus* 14(8).
6. Lee SS & Park SH (2014) Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 20(23):7392.
7. Takahashi Y, *et al.* (2015) Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score and FIB-4 scoring system could identify patients at risk of systemic complications. *Hepatology Research* 45(6):667-675.
8. Nilsson M & Fagman H (2017) Development of the thyroid gland. *Development* 144(12):2123-2140.
9. Policeni BA, Smoker WR, & Reede DL (2012) Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, (Elsevier), pp 104-114.
10. Carvalho DP & Dupuy C (2017) Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and cellular endocrinology* 458:6-15.
11. van der Spek AH, Fliers E, & Boelen A (2017) The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Molecular and cellular endocrinology* 458:29-38.
12. Zhang Z, Boelen A, Bisschop PH, Kalsbeek A, & Fliers E (2017) Hypothalamic effects of thyroid hormone. *Molecular and cellular endocrinology* 458:143-148.
13. Fekete C & Lechan RM (2014) Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocrine reviews* 35(2):159-194.
14. Chiamolera MI & Wondisford FE (2009) Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology* 150(3):1091-1096.

15. Wang Y, Sun Y, Yang B, Wang Q, & Kuang H (2022) The management and metabolic characterization: hyperthyroidism and hypothyroidism. *Neuropeptides*:102308.
16. Chiovato L, Magri F, & Carlé A (2019) Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Advances in therapy* 36(2):47-58.
17. Ahad F & Ganie SA (2010) Iodine, Iodine metabolism and Iodine deficiency disorders revisited. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 14(1):13.
18. Zimmermann MB, Jooste PL, & Pandav CS (2008) Iodine-deficiency disorders. *The Lancet* 372(9645):1251-1262.
19. Rastogi MV & LaFranchi SH (2010) Congenital hypothyroidism. *Orphanet journal of rare diseases* 5(1):1-22.
20. Agrawal P, *et al.* (2015) Congenital hypothyroidism. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 19(2):221.
21. Caturegli P, De Remigis A, & Rose N (2014) Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews* 13(4-5):391-397.
22. Ralli M, *et al.* (2020) Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews* 19(10):102649.
23. Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, AlDhukair H, & Alyahya MM (2014) Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *International journal of endocrinology* 2014.
24. Stagnaro-Green A (2012) Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97(2):334-342.
25. Orlov S, Salari F, Kashat L, & Walfish PG (2015) Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100(5):1738-1741.
26. Truran P & Aspinall S (2014) Thyrotoxicosis and thyroiditis. *Surgery (Oxford)* 32(10):537-542.
27. Sheehan MT & Doi SA (2016) Transient hypothyroidism after radioiodine for graves' disease: challenges in interpreting thyroid function tests. *Clinical medicine & research* 14(1):40-45.
28. Beslic N, Licina S, Sadija A, & Milardovic R (2017) Incidence of Hypothyroidism after Radioactive Iodine-131 Treatment in Dependence of Hyperthyroidism Etiology and Therapy Dose. *Medical Archives* 71(4):270.
29. Tsai S-H, *et al.* (2019) Incidences of hypothyroidism associated with surgical procedures for thyroid disorders: A nationwide population-based study. *Frontiers in pharmacology* 10:1378.
30. Wilhelm SM & McHenry CR (2010) Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. *World journal of surgery* 34(6):1261-1264.
31. Persani L (2012) Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97(9):3068-3078.
32. Khandelwal D & Tandon N (2012) Overt and subclinical hypothyroidism. *Drugs* 72(1):17-33.
33. Ashraf TS, De Sanctis V, Yassin M, Wagdy M, & Soliman N (2017) Chronic anemia and thyroid function. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis* 88(1):119.
34. Biondi B & Klein I (2004) Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 24(1):1-13.
35. Cini G, *et al.* (2009) Thyroid hormones and the cardiovascular system: pathophysiology and interventions. *Biomedicine & pharmacotherapy* 63(10):742-753.
36. Safer JD (2011) Thyroid hormone action on skin. *Dermato-endocrinology* 3(3):211-215.
37. Burman KD & McKinley-Grant L (2006) Dermatologic aspects of thyroid disease. *Clinics in dermatology* 24(4):247-255.

38. Kakked G, Bhatt N, Lakhani J, & Prakash S (2013) Electromyographic evaluation of blink reflex as a tool for early diagnosis of neurological dysfunction in patients of hypothyroidism. *Annals of Neurosciences* 20(3):95.
39. Schiess N & Pardo CA (2008) Hashimoto's encephalopathy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1142(1):254-265.
40. Brzozowska MM, Banthia S, Thompson S, Narasimhan M, & Lee J (2021) Severe Hypothyroidism Complicated by Myopathy and Neuropathy with Atypical Demyelinating Features. *Case Reports in Endocrinology* 2021.
41. İlhan M, *et al.* (2014) Esophagus motility in overt hypothyroidism. *Journal of endocrinological investigation* 37(7):639-644.
42. Patil AD (2014) Link between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 18(3):307.
43. Sadek SH, Khalifa WA, & Azoz AM (2017) Pulmonary consequences of hypothyroidism. *Annals of thoracic medicine* 12(3):204.
44. Kwon H, Kim BR, Han S-S, & Hong Y (2016) Respiratory failure induced by severe hypothyroidism in a Korean Woman. *Soonchunhyang Medical Science* 22(1):35-37.
45. Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA, Portaro S, & Benvenga S (2016) Hypothyroid myopathy: a peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 17:499-519.
46. Choy J, Yaxley J, & Yaxley W (2018) A Rare Case of Renal Impairment Caused by Primary Hypothyroidism. *Korean Journal of Family Medicine* 39(3):204.
47. Krassas GE (2000) Thyroid disease and female reproduction. *Fertility and sterility* 74(6):1063-1070.
48. Mathew V, *et al.* (2011) Myxedema coma: a new look into an old crisis. *Journal of thyroid research* 2011.
49. Liu H & Peng D (2022) Update on dyslipidemia in hypothyroidism: the mechanism of dyslipidemia in hypothyroidism. *Endocrine Connections* 11(2).
50. Haghı AR, Solhjoo M, & Tavakoli MH (2017) Correlation between subclinical hypothyroidism and dyslipidemia. *Iranian journal of pathology* 12(2):106.
51. Mansfield BS, Bhana S, & Raal FJ (2022) Dyslipidemia in South African patients with hypothyroidism. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 29:100302.
52. Tanase DM, *et al.* (2020) Hypothyroidism-induced nonalcoholic fatty liver disease (HIN): mechanisms and emerging therapeutic options. *International Journal of Molecular Sciences* 21(16):5927.
53. Mavromati M & Jornayvaz FR (2021) Hypothyroidism-associated dyslipidemia: potential molecular mechanisms leading to NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences* 22(23):12797.
54. Ferrandino G, *et al.* (2017) Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD is driven by intra-and extrahepatic mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114(43):E9172-E9180.
55. Gor R, *et al.* (2021) Unraveling the Role of Hypothyroidism in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis: Correlations, Conflicts, and the Current Stand. *Cureus* 13(5):e14858.
56. Adams LA & Lindor KD (2007) Nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of epidemiology* 17(11):863-869.
57. Younossi Z, *et al.* (2019) Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 69(6):2672-2682.
58. Perumpail BJ, *et al.* (2017) Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology* 23(47):8263.

59. Marjot T, Moolla A, Cobbold JF, Hodson L, & Tomlinson JW (2020) Nonalcoholic fatty liver disease in adults: current concepts in etiology, outcomes, and management. *Endocrine reviews* 41(1):66-117.
60. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, & Loria P (2015) Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Digestive and Liver disease* 47(3):181-190.
61. Dai W, *et al.* (2017) Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine* 96(39):e8179-e8179.
62. Dongiovanni P & Valenti L (2016) Genetics of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 65(8):1026-1037.
63. Von-Hafe M, *et al.* (2022) Nonalcoholic fatty liver disease and endocrine axes—a scoping review. *Metabolites* 12(4):298.
64. Marino L & Jornayvaz FR (2015) Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 21(39):11053.
65. Benedict M & Zhang X (2017) Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World journal of hepatology* 9(16):715.
66. Than NN & Newsome PN (2015) A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 239(1):192-202.
67. Maurice J & Manousou P (2018) Non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical medicine* 18(3):245.
68. Yin X, Guo X, Liu Z, & Wang J (2023) Advances in the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences* 24(3):2844.
69. Ahn SB (2023) Noninvasive serum biomarkers for liver steatosis in nonalcoholic fatty liver disease: Current and future developments. *Clinical and Molecular Hepatology* 29(Suppl):S150.
70. Cleveland E, Bandy A, & VanWagner LB (2018) Diagnostic challenges of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical liver disease* 11(4):98.
71. Mustapic S, *et al.* (2018) Ultrasound grade of liver steatosis is independently associated with the risk of metabolic syndrome. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2018.
72. Paternostro R & Trauner M (2022) Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of internal medicine* 292(2):190-204.
73. Zeng X, Li B, & Zou Y (2021) The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 100(17).
74. Eshraghian A & Jahromi AH (2014) Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World journal of gastroenterology: WJG* 20(25):8102.
75. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, & Upala S (2017) Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *European Thyroid Journal* 6(4):208-215.
76. Milić S, Lulić D, & Štimac D (2014) Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World journal of gastroenterology: WJG* 20(28):9330.
77. Ludwig U, *et al.* (2015) Subclinical and clinical hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study of a random population sample aged 18 to 65 years. *BMC endocrine disorders* 15:1-7.
78. Park H, *et al.* (2023) Diagnostic performance of the fibrosis-4 Index and nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score in lean adults with nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Network Open* 6(8):e2329568-e2329568.
79. Baršić N, Lerotić I, Smirčić-Duvnjak L, Tomašić V, & Duvnjak M (2012) Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 18(30):394