

**T.C.**  
**Sağlık Bakanlığı**  
**İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi**  
**Koordinatör Őef: Uzm. Dr. Cüneyt Müderrisoğlu**  
**Tez danışmanı:**  
**3.Dahiliye Klinik Şefi Uzm Dr.Burhan Bedir**

**HEPATOSTEATOZ TANISI KONAN OLGULARDA  
BİYOKİMYASAL DEęİŐİKLİKLER VE TİROİD  
FONKSİYON TESTLERİNİN İLİŐKİŐİ**

**Dr. Özkan Vural**

**Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi**

**İstanbul, 2008**

## TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği ihtisasım sırasında yetişmemde emeği geçen koordinatör şefimiz  
Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım

3. Dahiliye Klinik Şefi Dr. Burhan Bedir ,  
2. Cerrahi Klinik Şefi Vk. Doç Dr. Soykan Arıkan  
Kadın Doğum Hst. Klinik Şefleri  
Doç Dr. Serpil Bozkurt ve Doç Dr. Birtan Boran ,  
Psikiyatri Klinik Şefi Prof. Dr. Hayrettin Kara ,  
Haseki Çocuk Hastalıkları Klinik Şefi Prof Dr. Murat Eevli,  
Biyokimya Klinik Şefi Dr. Güvenç Güvenen,  
Radyoloji Klinik Şefi Dr. Yüksel Barut'a  
en derin teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimini aldığım İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimimiz Sayın  
Dr. Özgür Yiğit'e,

Tezimi hazırlamamda her türlü desteğini esirgemeyen asistan arkadaşlarım

Dr. Bekir Poyraz ve Dr. Fatih Aksoy 'a

ihstias süresi boyunca çalıştığım tüm asistan,hemşire ve personel arkadaşlara teşekkür  
ederim.

Ayrıca benim bu konuma gelmemde, yetişmemde en büyük katkıyı yapan tüm aile  
bireylerime ve biricik eşime teşekkür ve hayat boyu vefayı borç bilirim.

Dr. Özkan Vural  
2008

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
KISALTMALAR .....	III
TABLOLAR VE GRAFİKLER.....	IV
GİRİŞ VE AMAÇ.....	VI
GENEL BİLGİLER.....	1
NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI.....	1
TİROİD BEZİ ve FONKSİYONLARI .....	19
MATERYAL VE METOD.....	32
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA.....	53
SONUÇ .....	58
ÖZET	
Türkçe .....	60
İngilizce .....	62
KAYNAKLAR.....	64

## KISALTMALAR

<b>HS</b>	Hepatosteatoz
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>NAYKH</b>	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
<b>NASH</b>	Non-alkolik steatohepatit
<b>TPN</b>	total parenteral nutrisyon
<b>MDA</b>	Malondialdehid
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Tümör nekrotizan faktör $\alpha$
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>ALP</b>	Alkale fosfataz
<b>GGT</b>	Gama glutamil transferaz
<b>PMRS</b>	Proton manyetik rezonans spektroskopisi
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>MRI</b>	Manyetik rezonans incelenmesi
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi
<b>UDCA</b>	Ursodeoksikolik asid
<b>T4</b>	Tiroksin
<b>T3</b>	Triiodotironin
<b>TSH</b>	Tiroid Stimulan Hormon
<b>TBG</b>	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
<b>TBPA</b>	Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin
<b>TRH</b>	Tirotropin Serbestleştirici Hormon
<b>PBI</b>	Serum Proteinine Bağlı Radyoiodot
<b>BEI</b>	Butanelde Ekstre Edilen İyot
<b>SDH</b>	Sorbitol Dehidrogenaz

## TABLolar VE GRAFİKLER

Tablo-1: NAYKH'nın sınıflandırması.....	7
Tablo-2: NAYKH tanısında ipuçları .....	16
Tablo-3: Gradelere göre yaş ortalaması.....	33
Tablo-4: Gradelere göre cinsiyet ve hepatit markerleri .....	33
Tablo-5:Cinsiyete göre AKŞ ve HbA1c düzeyleri.....	34
Tablo-6 Gradelere göre AKŞ ve HbA1c düzeyleri.....	34
Tablo-7: Gradelere göre AKŞ ve HbA1c ortalama değerleri.....	35
Tablo-8: Cinsiyete göre üre ve ürikasit düzeyleri.....	35
Tablo-9: Gradelere göre üre ve ürikasit düzeyleri.....	35
Tablo-10: Gradelere göre üre, ürikasit ve kreatinin düzeyleri.....	36
Tablo-11: Cinsiyete göre lipid profili.....	36
Tablo-12: Gradelere göre lipid profili .....	37
Tablo-13: Gradelere göre lipid ortalama değerleri.....	37
Tablo-14: Cinsiyete göre AST, ALT ve GGT düzeyleri.....	38
Tablo-15: Gradelere göre AST, ALT ve GGT düzeyleri.....	39
Tablo-16: Gradelere göre AST, ALT ve GGT düzeyleri – 2 .....	39
Tablo-17: Cinsiyete göre T.protein ve albumin düzeyleri.....	40
Tablo-18: Gradelere göre T.protein ve albumin düzeyleri.....	41
Tablo-19: Gradelere göre T.protein, albumin ve globulin düzeyleri.....	41
Tablo-20: Cinsiyete göre LDH ve total bilirubin düzeyleri.....	41
Tablo-21: Gradelere göre LDH ve total bilirubin düzeyleri.....	42
Tablo-22: Gradelere göre LDH, CK, ALP ve total bilirubin düzeyleri.....	42
Tablo-23: Gradelere göre Ca, Na ve K düzeyleri.....	43
Tablo-24: Cinsiyete göre TSH düzeyleri.....	44

Tablo-25: Gradelere göre TSH düzeyleri .....	44
Tablo-26: Gradelere göre fT3, fT4 ve TSH düzeyleri.....	44
Tablo-27: Gradelere göre hemoglobin ve lökosit düzeyleri .....	46
Tablo-28: Cinsiyete göre hemoglobin ve lökosit düzeyleri.....	47
Tablo-29: Gradelere göre hemogram sonuçları .....	47
Tablo-30: TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle yaş, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyi arasındaki ilişki.....	49
Tablo-31: TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle üre, kreatinin ve ürik asit düzeyi arasındaki ilişki.....	50
Tablo-32: TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle lipid profili düzeyi arasındaki ilişki..50	
Tablo-33: TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle AST, ALT ve gGT düzeyi arasındaki ilişki.....	50
Tablo-34: TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle total protein, albumin ve globulin düzeyi arasındaki ilişki.....	51
Tablo-35: TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle LDH, CK, ALP ve total bilirübin düzeyi arasındaki ilişki.....	51
Tablo-36: TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle elektrolit düzeyi arasındaki ilişki ..	52
Grafik-1: Gradelere göre trigliserid değerleri.....	38
Grafik-2: Gradelere göre gGTdeğerleri.....	40
Grafik-3: Gradelere göre Ca değerleri.....	43
Grafik-4: Gradelere göre fT3 değerleri.....	45
Grafik-5: Gradelere göre fT4 değerleri.....	45
Grafik-6: Gradelere göre TSH değerleri.....	46
Grafik-7: Gradelere göre RBC değerleri.....	48
Grafik-8: Gradelere göre hemoglobin değerleri.....	48
Grafik-9: Gradelere göre hemotokrit değerleri.....	49

## GİRİŞ ve AMAÇ

Karaciğer yağlanması (hepatosteatoz) ; karaciğer hücrelerinde aşırı yağ birikmesidir. Alkol kullanmayanlarda görülen karaciğer yağlanması başlıca şişmanlık, diabet (şeker hastalığı) ve kan yağlarındaki yükseklikten kaynaklanır; ayrıca şu durumlarda da görülür : Geçirilmiş hepatit (sarılık , Reye sendromu, Wilson hastalığı, Refsum hastalığı, hemakromatoz, abetalipoproteinemi , proteinden fakir beslenme, kortikosteroid (kortizon) kullanımı, tetrasiklin (bir tür antibiyotik) ve diğer bazı ilaçların kullanımı vs..

Karaciğer yağlanmasına ek olarak karaciğerde büyüme veya kişide bazı şikayetler de varsa (karın sağ üst tarafında ağrı, sarılık) veya karaciğer enzimleri (AST, ALT vs) değerleri yükselmişse önemli olabilir. Karaciğer enzimlerini yükselten sebeplerden en sık görüleni karaciğer yağlanmasıdır. Karaciğer yağlanmasının tek başına çok fazla bir klinik değeri yoktur. Genellikle batın ultrasonu yapılırken farkedilir.

NAYKH, iki ayrı hastalığı bir arada ifade etmek için kullanılır: Birincisi inflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği sadece yağlı karaciğer, diğeri ise steatoz ile birlikte nekroinflamatuvar aktivitenin olduğu nonalkolik steatohepatittir (NASH)(1).

NAYKH'nın doğal seyri histolojik tipine göre farklılık gösterir. Sadece yağlı karaciğer hastalığında genelde benign bir klinik gidiş vardır. Çalışmalarda bugünkü bilgiler eşliğinde sadece yağlı karaciğer hastalığında kronik hepatit veya fibrozis gözlenmemiştir. NASH hastalığında ise tanı konduğu anda bile bir çok hastada yerleşmiş kronik karaciğer hasarı ve hatta siroz gözlenmektedir. NASH hastalığı popülasyonda ortalama %1,2 - 4,8 arasında görülmektedir(2,3).

Bu çalışmada Karaciğer yağlanması (hepatosteatoz) saptanan olgularda biyokimyasal değişikliklerin sıklığının belirlenmesi, cinsiyetler arasındaki olası farklılıkların saptanması, gradeler arası farklılıkların ortaya konulması ve tiroid fonksiyon testleri ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

#### TANIMI

Anlamli alkol kullanımı olmayan (20 g/gün altında) hastalarda alkole bağlı karaciğer hastalığında gözlenen morfolojik özelliklerle karakterize, klinikopatolojik bir durumu ifade eder (4,5,6,7).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (Nonalcoholic fatty liver disease= NAFLD=NAYKH) önceden idiyopatik steatohepatit, steatofibroz, steatonekroz, yalnız alkolik karaciğer hastalığı ve diyabetik hepatit olarak isimlendirilmiştir ) (4,5,6,7). NAFLD, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması (nonalkolik yağlı karaciğer) ve alkole bağlı olmayan steatohepatiti (NASH) içerir .

Karaciğer yağlanması uzun yıllardır biliniyor olmasına rağmen yakın zamana kadar özel bir hastalık olarak dikkate alınmamış ve histopatolojik incelemelerde sıklıkla karşılaşılan bu bulgu genellikle sebep olan hastalığın klinik tablosu içerisinde değerlendirilmiştir.

1962 yılında Thaler çok az alkol kullanılmasına rağmen alkolik karaciğer hastalığı bulgularını taşıyan bir olguyu yayınlamış, 1979 yılında ise Miller ve arkadaşları alkolik hepatiti taklit eden bulgular gösteren bir olgu serisini bildirmişlerdir (8,9). Konuyu dikkat çeken bu iki çalışmanın ardından, 1980 yılında Ludwig ve arkadaşlarının alkolik hepatit bulgularına benzemesine rağmen alkol kullanmayan kişilerde görülen bir karaciğer hastalığını tanımlayıp buna “ Nonalcoholic steatohepatitis” ismini vermesi karaciğer yağlanması konusuna bugünkü bakışımızın başlangıcını teşkil etmiştir (10,11).

Karaciğer yağlanması, hepatositlerde %5-10'nun üzerinde trigliserid birikmesidir. Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı (NAYKH) geniş bir yelpaze içinde tanımlanmaktadır; basit yağlanma, izole portal fibroz ( zon 3 hepatoselüler hasar olmadan, yağlanma ile birlikte portal/periportal fibroz ) ve steatohepatit. Nonalkolik steatohepatit (NASH) zemininde siroz ve hepatoselüler karsinom gelişebileceği bilinmektedir. Basit

yağlanmanın (sadece yağlanma) selim seyirli olmasına karşın, NASH (zon 3 nekroinflamasyon ile birlikte yağlanma) siroza ilerlemektedir(12,13 ).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilir. Patolojik görüntü, alkolle indüklenen karaciğer hasarına benzer fakat aşırı alkol kullanmayanlarda görülür.<sup>10</sup> Bu hastalığı ifade etmek için çeşitli terimler kullanılmıştır: Yağlı karaciğer hepatiti, nonalkolik Laennec hastalığı, diyabet hepatiti, alkol benzeri karaciğer hastalığı, nonalkolik steatohepatit. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı giderek daha çok tercih edilen isim haline gelmektedir. Bu terim basit steatozdan steatohepatite, ileri fibroza ve siroza kadar geniş bir karaciğer hastalığı spektrumuna karşılık gelmektedir. Steatohepatit (nonalkolik steatohepatit), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı içinde sadece bir evredir. Nonalkolik karaciğer hastalığının klinik önemi, genel popülasyonda sık görülmesinden siroza ve karaciğer yetmezliğine ilerleme ihtimalinden kaynaklanmaktadır

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, sekonder sebeplere bağlı steatozdan (hepatitle birlikteveya tek başına) ayırt edilmelidir (Tablo 1), çünkü bu durumların patogenezleri ve prognozları birbirinden oldukça farklıdır (14). NAYKH'nin 2 histolojik tipi vardır: İnflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği sadece yağlı karaciğer ve steatoz ile birlikte nekroinflamatuvar aktivitenin olduğu NASH. NAYKH karaciğere zarar verecek miktarda alkol tüketmeyen kişilerde histolojik olarak başlıca makroveziküler hepatik steatoz ile karakterizedir. Karaciğerle ilgili morbidite ve mortalite nedeni olarak artan sıklıkla tanımlanmaktadır.

NASH hem klinik hem de histopatolojik özellikleri tanımlanmış bir karaciğer hastalığıdır. NASH kesin tanısı için diğer kronik karaciğer hastalıklarının; özellikle aşırı alkol tüketiminin ve serolojik olarak tanımlanabilir diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması şarttır. Steatohepatit ve diğer kronik karaciğer hastalıklarının klinik ve histolojik özellikleri örtüşebilir, bu nedenle NASH kesin tanısının değişebileceğini vurgulamak gerekir (1,15,16).

NASH tanısı steatoz ve hepatik 3. bölge merkezinde şu üç özellikten ikisi varsa konulur(17,18).

- 1 . Mononükleer hücreler ve/veya nötrofiller ile birlikte nekroinflamatuvar odak olması,
- 2 . Mallory cisimi ile veya olmaksızın hepatositlerde balonlaşma lezyonu,
- 3 . Periselüler fibrozis.

## EPİDEMİYOLOJİSİ

### Risk Faktörleri

NAYKH için risk faktörleri:

1. Diyabet, özellikle tip 2, (aile öyküsü), glukoz intoleransı
2. Obesite (BK > 30kg/m<sup>2</sup>)
3. Santral obezite ( bel/kalça oranı  $\geq 0,85$  kadınlar için;  $\geq 0,90$  erkekler için, bel çevresi > 97cm erkeklerde, >85 cm kadınlarda)
4. Hipertrigliseridemi, düşük HDL-kolesterol düzeyleri
5. 45 yaş üzeri
6. Hızlı kilo verme

Obezite, tip 2 (insüline bağımlı olmayan) diyabet ve hiperlipidemi sıklıkla nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına eşlik eden durumlardır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bazı hasta serilerinde bildirilen obezite prevalansı %30-100 arasında, tip 2 diyabet prevalansı %10-75 arasında, hiperlipidemi prevalansı % 20-92 arasında değişmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bazı çocuklarda tip 1 diyabet vardır (19,20).

Obezite vücut kitle indeksinin ( kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesine ) en az 30 olması olarak tanımlanırsa, obez kişilerde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı 4.6 kat artmaktadır(21). Tip 2 diabetes mellitus varlığı, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının riskini ve şiddetini anlamlı derecede yükseltmektedir(22). Trunkal obezite, vücut kitle indeksi normal kişilerde bile, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı için önemli bir risk faktörüdür(23). Bir çalışmada, hiperlipidemili hastaların yaklaşık yarısında ultrason incelemesinde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olduğu bulunmuştur(24). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı riskini hiperkolesterolemiden çok hipertrigliseridemi arttırmaktadır. Ailede steatohepatit veya kriptojenik siroz hikayesinin de bu bozuklukta risk faktörü olduğu belirtilmiştir(25). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı her yaştan kişide görülebilir. Yine çoğu ırk grubunda tanımlanmıştır. Çoğu seride tipik nonalkolik yağlı karaciğer hastası, orta yaşlı kadınlardır(19). Fakat bazı serilerde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı erkeklerde daha yüksek bulunmuştur(26).

## **Prevalans**

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı çeşitli ülkelerde genel nüfusun % 10–24'ünü etkilemektedir. Prevalans % 57.5'e, hatta obez kişilerde % 74'e kadar yükselmektedir(21).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı çocukların % 2.6'sında, obez çocukların % 22.5 ile %52.8'inde görülmektedir(26).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, kan verenlerde anormal karaciğer enzimsonuçlarını çok sayıda vakada açıklar. Karaciğer hastalığının diğer sebepleri dışlandıktan sonra, aminotransferaz seviyelerinde asemptomatik yükselme vakalarının % 90'ının sebebidir(27). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, ABD'deki erişkinlerde anormal karaciğer testisonuçlarının en sık nedenidir(28).

ABD' de nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı bilinmemektedir. Amagenel nüfusta tip 2 diabetes mellitusun ve obezitenin bilinen prevalanslarından hareketle iyibir tahmin yapılabilir. Obezite 20 yaş ve üzerindeki kişilerin % 22.5'inde görülmektedir(29). Obez nüfusun üçte ikisinde ( diyabetten bağımsız olarak ), morbid obez insanların ( ideal vücut ağırlıklarının % 200' ünden daha ağır olanlar) % 90'ından fazlasında steatoz bulunmaktadır(22). Steatohepatit zayıf (ideal vücut ağırlıklarının % 110'undan daha hafifolanlar) nüfusun %3'ünü, obez nüfusun %19'unu, morbid obezlerin hemen hemen yarısını etkilemektedir(22). Dolayısıyla, ABD' nin 2000 yılı nüfusuna bakarak, bu ülkede tahminen 30.1 milyon obez erişkinde steatoz, yaklaşık 8.6 milyon obez erişkinde de steatohepatit olduğu söylenebilir.

Diyabetle obezitenin birlikteliği, ek bir risk daha getirmektedir: Diyabetiolan şiddetli obez hastaların % 100'ünde en azından hafif steatoz, %50'sinde steatohepatit, %19'unda siroz bulunmaktadır (30).

ABD' de nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı, hepatit C virüsüenfeksiyonunun % 1.8 olan prevalansından çok daha yüksektir (31). Yine de bu rakamlar,nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının gerçek prevalansının altında olabilir. Çünkü pek çok hasta ne obezdir ne de diyabetiktir. Ayrıca hastalığın tanısı çocuk ve adolesanlarda gittikçe daha sık konulmaktadır.

## ETYOLOJİ

Obezite ile NASH arasında yakın ilişki vardır. Obezlerde NASH sıklığı, kilosu normal kişilere göre 6 kat daha fazla bulunmuştur. Morbid obezlerin %75'inden fazlasında karaciğer steatozu, %24'ünde NASH, %3-11'inde siroz görüldüğü bildirilmiştir. Obezite; diyabet ve yaştan bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili bir risk faktörüdür (3,32,33,34).

Diyabetes mellitus ile NASH arasında güçlü bir ilişki vardır. NASH hastalarının tanı anında %30'undan fazlasında diyabetes mellitus tespit edilmiştir. Diyabetiklerde steatohepatit riski 2.6 kat artmıştır. Diyabetes mellitus, NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi için güçlü bağımsız bir göstergedir. Şiddetli fibrozisi olan hastaların çoğu diyabetiktir (3,32,35).

NASH'li hastaların %8-20'sinde lipid metabolizması bozuktur. Hipertrigliserideminin özellikle NASH patogenezi ile ilgili olduğu, hipertrigliseridemi tedavisi ile karaciğer testlerinin düzeldiği bildirilmiştir (17,36,37).

Uzun süreli total parenteral nutrisyon ( TPN ) tedavisi verilen çocuklarda sıklıkla kolestaz gelişmesine karşılık erişkinlerde karaciğer steatozu ve NASH gelişir. NASH'in mikronodüler siroza ilerlediği bildirilmiştir. TPN verilen hastalarda NASH gelişiminde kolin, taurin eksikliği, barsakta aşırı bakteri çoğalmasının neden olduğu ileri sürülmüşse de kesin sebebi anlaşılamamıştır(17,32,33).

Obezite için uygulanan cerrahi girişimler, geniş barsak rezeksiyonları, uzun süreli açlık sonrası hızlı kilo kaybı sekonder bir karaciğer hastalığı varlığında NASH gelişimine yatkınlık oluşturabilir. Açlık lipolizi arttırarak ve karaciğerde mitokondriyal glutasyonu azaltarak steatoza neden olur(38).

Jejunoileal bypass sonrası hepatosteatoz, steatohepatit, siroza ilerleyen fibrozis gelişebilir. Steatohepatit maksimum kilo kaybı döneminde oluşurken, karaciğer fibrozisi kilo kaybı döneminden sonra oluşur. Jejunoileal bypass, kilo kaybı, beslenme eksikliği, fonksiyonsuz barsakta aşırı bakteri çoğalması sonucu oluşan endotoksinler ile NASH'e neden olur (37,38).

Gastroplasti, biliyopankreatik diversiyon, gastrik bypass morbid obezite tedavisinde tercih edilen cerrahi girişimlerdir. Bu cerrahi girişimlerde kilo kaybı daha yavaş ve jejunoileal bypassa göre metabolik komplikasyonlar daha azdır (38).

Bir yıldan uzun süreli amiodaron kullanan hastaların yaklaşık %1'inde psödoalkolik karaciğer hastalığı gelişir. Bu olguların yaklaşık yarısında mallory cisimcikleri bulunur. Amiodaronun sebep olduğu NASH ilaç kesilmesinden sonra devam edebilir(38).

Metastatik prostat kanseri tedavisi için kullanılan stilbestrol NASH oluşturabilir. Meme kanseri tedavisinde kullanılan östrojen reseptör antagonisti tamoksifenin hepatosteatoz, NASH ve siroza neden olduğu bildirilmiştir. Yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalarda NASH oluşabilmektedir (32,38).

Elli yaş üzeri, obez, tip 2 diyabetik ya da eşlik eden karaciğer hastalığı olan hastalarda methotreksat kullanımı NASH oluşumu için yatkınlık oluşturur. Methotreksat kullanımının neden olduğu NASH'ın karaciğer fibrozisi gelişiminde risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür(38).

Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin ve diltiazemin NASH'e neden olduğu bildirilmiştir. Avrupa'da angina pectoris tedavisinde yaygın olarak kullanılmış olan perheksilin adlı ilacın, hastaların 1/3'ünde steatohepatitis ve mikronodüler siroza neden olduğu rapor edilmiştir(32,38).

Solvent kullanılan dimetilformamide adlı endüstriyel hepatotoksinin hepatosteatoz ve fokal hepatosellüler nekroza neden olduğu bildirilmiştir. Karbon tetraklorür, DDT, sarı fosfor içeren maddelerin alımı akut yağlı karaciğer yetmezliğine neden olabildiği rapor edilmiştir.<sup>32,38</sup>

Şiddetli insülin direnci olan lipodistrofi, insülin reseptör mutasyonları gibi herediter sendromlarda NASH gelişebilmektedir(32,38).

Lipoprotein B'nin sekresyon kusuru nedeni ile karaciğer ve ince barsakta trigliserid toplanmasına neden olan otozomal geçişli abetalipoproteinemili hastalarda NASH gelişebilir. Bu hastalarda orta zincirli trigliserid ile zenginleştirilmiş diyet tedavisi sonrası mikronodüler siroz geliştiği bildirilmiştir.<sup>15,38</sup>

Çölyak hastalığında glutensiz diyet ile tedavi sonrası hızlı kilo alınması NASH'e yol açtığı rapor edilmiştir. Wilson hastalığında karaciğerde steatoz ve mallory cisimcikleri görülmesi, hastalığın karakteristik özelliğidir(32,38). NAYKH birçok değişik klinik durum ve/veya hastalıklarla ilişkili olabilir. Dolayısı ile hastalığı primer ve sekonder olarak ikiye ayırabiliriz (8,17,39)

Tablo 1: NAYKH'nın sınıflandırması

PRİMER	SEKONDER	
<u>İnsulin rezistans sendromu ile birlikte olan durumlar</u> Diyabetes Mellitus (Tip 2) Obezite Hiperlipidemi Metabolik sendrom X Leptin eksikliği veya direnci (lipodistrofiler, ailesel sendromlar)	<u>İlaçlar</u> Steroidler Sentetik östrojen Aspirin Amiodaron Perheksilin Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin) Tetrasiklin Tamoksifen Methotreksat Antiviral ilaçlar Valproik asit Kokain alışkanlığı <u>Genetik</u> Abeta/hipobetalipoproteinemi Ailesel hipobetalipoproteinemi <u>Cerrahi Nedenler</u> Gastropleksi Jejunioleal bypass Aşırı ince barsak rezeksiyonu Biliopankreatik diversiyon	<u>Metabolik Hastalık</u> Galaktozemi Tirozinemi Früktoz intoleransı Sistinüri Sandhoff hastalığı <u>Sistemik Hastalık</u> Kaşeksi Isı çarpması İnflamatuvar barsak hast. Weber-Christian hast. Kistik fibrozis HCV, HBV <u>Besinsel</u> TPN Protein kalori malnutrisyonu Schwachman sendromu <u>Diğer</u> Wilson hastalığı Alkolik yağlı karaciğer hast. Hepatik iskemi İnce barsak divertikülozisi Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Hızlı kilo verme Çevresel toksinler (fosfor, toksik mantarlar, organik çözücüler) Bacillus cereus toksini

# HİSTOLOJİ

## STEATOZ

Tipik olarak makrovezikülerdir ve hepatosit sitoplazmasında nükleusun periferine itildiği geniş bir vakuol olarak görülür. Tutulan hepatositler diğerlerinden daha büyüktür. Çoğu vakada özellikle şiddetli seyredenlerde mikroveziküler steatoz da eşlik eder. Steatoz tipik olarak 3. bölgede görülür ve genellikle 1. bölge tutulmamıştır. Karaciğer dokusunda sirotik yapılanma gelişirken, steatozlu hepatositler tüm lobülleri kapsar. Steatohepatite bağlı siroz geliştiğinde ise steatoz gözlenmez(40).

## İNFLAMASYON

Steatoz dışında NAYKH'da önemli bulgular inflamatuvar infiltratlar, hepatosit zedelenmesi ve parankimal fibrozistir. Steatohepatitte inflamasyon tipik olarak hafif şiddettedir ve portal alandan çok lobüler tutulum gösterir. Lobüler infiltratlar karışık tipte kronik inflamatuvar hücre tipleri ve polimorf nükleuslu lökositler (PNL) ile karakterizedir.

PNL'ler intrasitoplazmik Mallory hyalen cisimcikli hepatositler etrafında yoğundur veya lobülde dağınıktır. Lobüler inflamasyondaki nötrofil hücreler steatohepatit için karakteristiktir. Portal infiltratlar her zaman yoktur ve mononükleer hücrelerden oluşur(11,40).

İnflamasyon lipogranülom içerebilir ve portal alan ya da lobüllerde görülür. Lobülde olduğunda oldukça küçüktür, tutulan steatotik hepatositlerden oluşur ve çevresinde mononükleer hücreler ve Kupffer hücreleri eşlik eder. Eozinofil de sıklıkla beraberinde görülür. Lipogranülom tanısal olmasa da anlamlıdır. Daha büyük portal ve perivenüler lipogranülomlar daha az anlamlıdır ve yağlanmanın olmadığı karaciğer hastalıklarında da olabilir (11,40).

## FİBROZİS

Fibrozis şekli bu hastalıktaki karakteristik bulgulardan biridir, fakat fibrozisi başlatan faktörler net değildir. Fibrozis, hepatik subendotelyal Disse aralığında lokalize olan lipositler ve Ito hücrelerinin aktivasyonu ile olur. NAYKH'da parankimal hücre zedelenmesi ile oluşan lipid peroksidleri lipositleri aktive eder. Ayrıca lökosit ve Kupffer hücreleri de lipositleri çoğaltması için uyarır ve fibrojenik sitokinler ( transforming growth factor-beta ve thrombocyte derived growth factor ) salınır. Bunlar sayesinde fibrinogenez ve çoğalma devam eder (8,11).

Kollajen depolanması 3. bölgede perivenüler ve perisinüzoidal alanda gözlenir, ayrıca diğer steatohepatit lezyonlarına sıklıkla eşlik eder. Bazı alanlarda kollajen tek bir hücrenin etrafında görülür ve buna perisellüler veya “chicken-wire” fibrozis denir. Alkolik hepatitte de siktir. Bu tarz fibrozis alkolik ve nonalkolik steatohepatiti başlıca portal fibrozisin görüldüğü diğer kronik karaciğer hastalıklarından ayırır. İlerleyen inflamasyon ile santral-portal ve portal-portal köprüleşme ve sonuçta siroz görülür. Sirotik karaciğerde artık NAYKH’na ait karakteristik morfolojik bulgular gözlenemez (40).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Lezyonların Derecelenmesi ve Evrenmesi:  
**(Brunt ve Arkadaşlarına göre)**

**A-Steatozun Derecelendirilmesi:**

Derece-1: Hepatositlerin %33’ünden azı etkilenmiştir.

Derece-2: Hepatositlerin %33- %66’sı etkilenmiştir.

Derece-3: Hepatositlerin %66’sından fazlası etkilenmiştir.

**B-NEKROİNFLAMATUAR AKTİVİTE İÇİN SINIFLAMA**

Derece-1, Hafif:

Steatoz: Daha çok makrovezikülerdir. Lobülün %66’ya varabilen bölümü etkilenmiştir.

Balonlaşma: Zaman zaman görülür; Zon 3 hepatositler etkilenmiştir.

Lobüler enflamasyon: Dağınık ve hafif akut polimorfonükleer hücreler ile enflamasyon

Kronik enflamasyon: Mononükleer hücreler ile enflamasyon

Portal enflamasyon: Yok veya hafif.

Derece-2, Orta:

Steatoz: Her şiddette olabilir, genellikle karışık makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma mevcuttur.

Balonlaşma: Zon 3’te belirgindir.

Lobüler enflamasyon: Balonlaşmış hepatositlerle birlikte polimorfonükleer hücreler görülebilir; periselüler fibroz; hafif kronik enflamasyon.

Portal enflamasyon: Hafif ile orta.

Derece-3, Şiddetli:

Steatoz: Tipik olarak lobüllerin %66’sından fazlasını tutar (panasiner); yaygın olarak mixt steatoz

Balonlaşma: Baskın olarak zon 3'de belirgin

Lobüler enflamasyon: Akut ve kronik enflamasyon, polimorfonükleer infiltrate hücreler, zon 3'te balonlaşma ve fibroz alanlarda yoğunlaşma gözlenir.

Portal enflamasyon: Hafif ile şiddetli.

Fibrozun Evrenmesi.

Evre1: Zon 3 periventriküler, perisinüzoidal veya perisellüler fibroz; fokal veya yaygın

Evre2: Yukarıdaki gibi, ayrıca fokal veya yaygın periportal fibroz

Evre3: Bridging Fibroz, fokal veya yaygın

Evre4:Siroz

## **PATOGENEZ**

1998'de Day tarafından ortaya atılan iki darbeli nonalkolik steatohepatit modeli halen patogeneizde en çok kabul edilen modeli oluşturur(11,40). Son zamanlarda hangi faktörlerin rol oynadığı net olarak ifade edilmemiş olsa da "three/four hit" ile de siroz ve hepatosellüler kanserin geliştiği ileri sürülmektedir(41). İlk önce karaciğerde hepatositlerde yağlanma oluşur ve yağlı hepatositler hasar yapabilecek diğer etkenlere karşı duyarlı hale gelir. Yağlanma en yaygın 3. zonda olmak üzere makrovezikülerdir, hastalığın şiddetli formlarında steatozis diffüze olabilir(42,43). Sonrasında ikinci vuruş gerçekleşir ve hepatosit hasarı, inflamasyon sonunda da karaciğerde fibroz gelişir (44-47).

Nonalkolik steatohepatit teşhisini koymak için gerekli unsur inflamasyon varlığıdır. Sentrlobüler yerleşimlidir. Portal ve periportal inflamasyon yoktur. Ciddi portal inflamasyon varlığı alternatif tanıları düşündürmelidir(43).

## **İLK VURUŞ**

Yağlanma:

Yapılan çalışmalarda yağlanmanın derecesi steatohepatit, fibroz ve siroza ilerleme riski ile kuvvetli ilişkili bulunması, yağlanmanın masum bir olay olmadığını, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı sürecinde ilk basamak olduğunu düşündürmektedir(44). Normalde karaciğerdeki lipidlerin %15'ini oluşturan trigliseridler yağlanma ile beraber %50'ye çıkar. Kolesterol, kolesterol esterleri ve fosfolipidlerdeki artış daha geri plandadır(46). Karaciğerdeki bu yağ birikimini dört esas süreçten herhangi birindeki bozukluğa bağlamak mümkündür.

1. Karaciğere gelen yağ asid miktarındaki artış; obezite, açlık
2. Karaciğerde yağ asid sentezinin artışı; aşırı karbonhidrat alımı (diyetle veta total parenteral beslenme)
3. Yağ asidlerinin  $\beta$  oksidasyonunun azalması; karnitin eksikliği, mitokondriyal disfonksiyonu
4. VLDL sentezinin veya salınımının bozulması; apoprotein sentezinde bozukluk, protein malnütrisyonu

Normal koşullar altında memeliler ATP üretmek için karbonhidratları kullanırlar. İhtiyaç fazlası olan karbonhidratlar yağ asidlerine dönüştürüldükten sonra triaçilgliserol (TG ) şeklinde yağ dokusunda depolanırlar.

Uzamış aşırı enerji tüketimi veya bozulmuş yağ asid metabolizması varlığında karaciğerde de önemli miktarda yağ depolanabilir. Bunun sonucu olarak; karaciğer parenkim hücrelerinde yağlı değişimler oluşur. Açlıkta veya glikoz kullanılmadığında yağ dokusunda bulunan TG' ler serbest yağ asidlerine yıkılırlar ve seruma geçerek karaciğere ulaşır. Burada enerji için kullanılmak üzere keton cisimlerine dönüştürülür.

Karaciğer hücresinde diyetle alınan veya yağ dokusundan hidrolize olan ve karaciğere ulaşan serbest yağ asidleri ile birlikte de-nova sentezlenen serbest yağ asidlerinin fazlalığı yağlanmaya neden olur. Hepatositlerin yağ metabolizmasında önemli rolleri bulunmaktadır. Yağ asidleri; hepatositte mitokondriyumlarda ve ekstra- mitokondriyal sistemlerle okside olur. Uzun zincirli ve orta zincirli yağ asidlerinin oksidasyonu mitokondriyal  $\beta$  oksidasyonu ile olmaktadır. Çok uzun zincirli yağ asidleri ise peroksizomlarda  $\beta$  oksidasyonuna uğrarlar. Bazı uzun zincirli ve çok uzun zincirli yağ asidleri mikrozomal sitokrom P450 4A ile yıkılırlar. Mitokondriyal yağ asid oksidasyonu azalması ve lipid metaboizmasında bozulma (TG sentezinde artma ) karaciğer yağlanmasına neden olur. Peroksizom-proliferatör-aktif-reseptör  $\alpha$  (PPAR  $\alpha$  ) karaciğerde mitokondriyal yağ asid oksidasyonunu düzenler. Bu aşamadaki herhangi bir defekt, enerji metabolizmasını etkileyerek yağlanmanın derecesini belirlemektedir. Yağ hücrelerinde lipolizi aktifleyerek karaciğer gelen serbest yağ asidlerini artırırken, hepatositte serbest yağ asidleri sentezini uyarmakta aynı zamanda hepatositlerde yağ asid oksidasyonunu da inhibe etmektedir. Böylece karaciğer hücresi içinde serbest yağ asidleri yoğunluğu artar ve hücre içinde trigliserid şeklinde depolanır(44-47).

## İKİNCİ VURUŞ

Sitokinler ve Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı:

Basit yağlanmadan steatohepatite geçişte veya hepatositlerde biriken serbest yağ asidleri mitokondri, mikrozosom veya peroksizomlarda okside olurlar.

Serbest yağ asidleri lipid peroksidasyonunu katalize eden sitokrom P 4502E1 (CYP2E2) 'nın da up regülasyonunu sağlar. CYP 2E1'in artmış ekspresyonu süperhidroksit, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin üretiminden sorumludur.<sup>45,46</sup> Nonalkolik steatohepatit gelişiminde lipid peroksidasyonuna aracılık eden reaktif oksijen radikalleri önemli rol oynamaktadır.

Plazma ve intrasellüler membranların peroksidasyonu, doğrudan hücre nekrozuna ve/veya apoptozuna ve megamitokondriye neden olarak hücre ölümüne yol açmaktadır. Lipid peroksidasyonunu son ürünlerinden olan 4-hidroksinonenal (HNE) ve malondialdehid (MDA) karaciğer proteinlerine kovalan bağlanarak hasar yapıcı immun yanıtı başlatır. Aynı zamanda hepatik stallet hücreleri de ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezini uyarır ve fibroz gelişir. Bu arada nötrofil kemotaksisinin uyarılması hücre infiltrasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonu derecesi ile yağlanma derecesi arasında ilişki bulunmaktadır. NASH patogenezinde serbest yağ asidlerinin mitokondriyal  $\beta$  oksidasyonunun artışı önemlidir (44,45).

Herhangi sebepten dolayı örneğin portal endotoksemi gibi tümör nekrotizan faktör  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) artışı da mitokondriyal serbest oksijen radikalleri üzerinden patogeneizde rol oynar (28). TNF  $\alpha$  oksidatif stress veya endotoksin gibi bir uyarı sonrasında makrofajlar tarafından üretilir. Endotel hücrelerini uyararak çeşitli adezyon moleküllerinin salınmasını sağlar. Doku içine lökosit göçünü kolaylaştırır. Hasarlı dokuya göç eden lökositleri uyararak onların yeni sitokinler ve reaktif oksijen molekülleri salgılamalarına neden olarak akut faz yanıtının alevlenmesini sağlar. Hücre apoptozunu da tetiklemektedir.<sup>45</sup> Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığındaki inflamasyon ve fibrozis artışı TNF  $\alpha$  düzeyi artışı ile paralellik gösterir (44).

Oksidatif stresi arttıran faktörlerden biri de hepatositlerde demir birikimidir. Serbest yağ asidlerinin peroksizomal  $\beta$  oksidasyonu ile hidrojen peroksid açığa çıkar. Eğer ortamda demir var ise hidrojen radikalleri oluşur(44,45). Aşırı reaktif oksijen bileşiklerinin açığa çıkması, hücre membranında lipid peroksidasyonunu tetikleyerek TNF

$\alpha$  ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Sitokinler aracılığıyla olan nötrofil kemotaksisini, hücre apoptozisi ve fibrozis izler. Obezitede kupffer hücre fonksiyonlarında çeşitli bozukluklar tarif edilmiştir. Kupffer hücreleri normalde; interferon  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , interlökin 10, interlökin 12, prostaglandin E2, süperoksit, hidrojen peroksit gibi TNF  $\alpha$  aktivitesini düzenleyen sitokinleri sekrete ederler. IFN  $\gamma$  ve IL 6 proinflamatuvar, IL 10 antiinflamatuvar sitokindir(44).

## **KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ**

Hastaların çoğu asemptomatiktir (%45-100) (48,49). Semptomatik olanlarda sağ üst kadranda ağrısı, karında huzursuzluk hissi, yorgunluk veya halsizlik görülebilir. Hepatomegali her hastada sıklıkla tek bulgudur(48). En sık rastlanan biyokimyasal anormallik; genellikle normalden 2 ile 5 kat oranında aspartat (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerindeki artıştır. Ancak aminotransferazlarda normal de olabilir. Histolojik bulgular ile ALT düzeyi paralel değildir. Nonalkolik yağlı karaciğerde, alkole bağlı karaciğer hastalığının aksine AST/ALT oranı birin altında bulunur. Bu oranın birin üzerinde olması ise, hastalığın ileri devrede olduğunu düşündürmelidir. Alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği %50'den az vakada görülür, genellikle bu artış 2-3'e katlanmaz. Serum bilirubin ve albümin düzeyleri ise genellikle normal bulunur(48-52). Karaciğer yağlanması, Wilson hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı, hepatit C enfeksiyonu ve alkolik karaciğer hastalığı gibi pek çok hastalıklarla birlikte görülebilir. Bu nedenle nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konulmadan önce, mutlaka diğer hastalıklar özellikle de hepatit C virüsü ve alkol (>20-30 g/gün ) değerlendirilmelidir.

## **HEPATİK STEATOZDA GÖRÜNTÜLEME**

### **Ultrasonografi:**

Karaciğerde diffüz yağlı değişikliklerin 4 sonografik bulgusu vardır :

1. Ekojenitede diffüz artış
2. Böbrekle karşılaştırıldığında artmış karaciğer ekojenitesi
3. Vasküler yapılarda silinme
4. Arka segmentlerde zayıflamış atenuasyon

Bazı durumlarda diffüz hepatik steatoz ve diğer diffüz karaciğer hastalıklarının ayırımını yapmak güçtür. Özellikle karaciğer fibrozisi ve steatoz benzer sonografik görünüme sahiptir ve bu şekilde artmış ekojeniteye yağlı fibrotik pattern denir. Kısıtlı duyarlılık ve özgülük nedeniyle sonografi hepatik steatoz için tarama aracı olarak tavsiye edilmez. Bunun bir dayanağı da fokal yağlı karaciğer alanlarının USG'de yanlışlıkla hipoekoik kitle olarak yorumlanmasıdır(53).

#### **Bilgisayarlı Tomografi (BT):**

Kontrastsız BT hepatik steatozu tespit etmede en doğru BT tekniği olmuştur. Kontrastlı BT yağlı karaciğer için daha düşük duyarlılığa sahiptir(53).

#### **Manyetik rezonans incelenmesi (MRI):**

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (PMRS), karaciğer yağ miktarını hesaplamada güvenilirdir. MRI incelemesinde hepatik trigliserid içeriği hesaplanmış ve karaciğer biyopsisiyle uyumlu bulunmuştur(54). Direkt BT ve USG karşılaştırıldığında, USG yağlı değişikliği saptamada daha duyarlı bulunmuştur. Fakat fokal ya da yamalı yağlı infiltrasyonda BT ve MRI daha üstündür. Kantitatif bir değerlendirme gerekliyse veya multipl karşılaştırmalı bir çalışma planlandıysa BT ve PMRS, USG'ye göre daha üstün olduğundan tercih edilmelidir(54). Bu görüntüleme yöntemlerinin hiç biri yağlı karaciğer ve steatohepatit ayırımını yapamaz. Bu konuda az olan çalışmaların başını çeken Saadeh ve arkadaşlarının çalışmasında biyopsi ile NAYKH saptanan (8 hasta sadece yağlı karaciğer ve 17 hasta NASH) 25 hastada USG, kontrastsız BT ve MRI incelemesi yapılmış ve bu görüntüleme yöntemlerinin hiç biri NAYKH'da NASH ayırımını sağlamada başarılı bulunmamıştır(53).

#### **TANI:**

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında genellikle;

- 1 . Asemptomatik aminotransferaz yüksekliği,
- 2 . Radyolojik olarak karaciğer yağlanma bulgusu,
- 3 . Açıklanamayan persistan hepatomegalili olgularda düşünülür.

Bu bulgulara sahip olan hastalarda diğer nedenlerin (viral, metabolik, ilaç vb.) ekarte edilmesi ile tanı konabilir. Herşeyden önce kişinin alkol alıp almadığı mutlaka ekarte edilmelidir. Bu ayırmada klinik bulgulara ilaveten biyokimyasal, radyolojik ve histolojik

verilerden yararlanılır. Klinik olarak nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının şiddetinin ortaya konulması için karaciğer biyopsisine ihtiyaç vardır. Obesite, diyabet, hiperlipidemi, 45 yaş üzerinde olmak ve ALT/AST oranının birin üzerinde olmasının hastalığın progresyonu için risk faktörleri olduğu bilinmektedir(7,55). Biyopsi her hastaya olmasa bile bu riski taşıyan hastalara yapılabilir.

NAYKH'nın tam tanısı için etiyoloji kadar hastalığın evre ve sınıfını içeren histoloji de belirtilmelidir. NAYKH çok sayıda farklı etiyolojiyle birlikte olabilir ve hastalığın doğal seyri de altta yatan nedene göre değişkenlik gösterir. Klinik tablo masum seyredebileceği gibi, ciddi nekroinflamasyon ve fibrozis ile birlikte siroz ile de sonuçlanabilir. Cleveland grubu NAYKH histolojik bulgularını basitçe 4 tipe ayırmıştır (1,3).

- 1 • Tip I: Yağlı karaciğer,
- 2 • Tip II: Yağ + lobüler inflamasyon,
- 3 • Tip III: Yağ + balonlaşma dejenerasyonu,
- 4 • Tip IV: Yağ + balonlaşma dejenerasyonu ve Mallory hyalen cisimciği veya fibrozisin herhangi birisi.

NASH için literatürde klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikler sunulmuş ve patogeneze dair birden fazla mekanizma ileri sürülmüştür. Çoğu yazar NASH hastalığı için karaciğer biopsisinin gerektiği konusunda hemfikirdir. Karaciğer biopsisi nekroinflamasyonun şiddetini anlamak, fibrozisin varlığı ve yaygınlığını belirlemek ve zaman içindeki değişiklikleri saptamak için gereklidir. Şu ana dek klinik testler bu sayılan özelliklerle orantılı değildir(1,33). NAYKH tanısında önemli olan ipuçlarını bir tablo halinde kısaca şöyle sıralayabiliriz.

Tablo 2: NAYKH tanısında ipuçları

<b>KLİNİK</b>
Serum aminotransferazlarda hafif-orta devamlı yükseklik hikayesi
Anlamli miktarda alkol alımının hasta ve yakın aile bireyleriyle görüşülüp dışlanması
Asemptomatik veya özellik göstermeyen semptomların varlığı
Diğer kronik karaciğer hastalığı bulgusu olmaması (NASH'na bağlı siroz hariç)
<b>LABORATUVAR</b>
Serum aminotransferazlarda 2-4 kat yükseklik
Diğer karaciğer fonksiyon testleri normal veya normale yakın
Negatif HBsAg, Anti-HCV ve AMA
ANA < 1/320
Normal seruloplazmin, alfa-1 antitripsin ve transferrin saturasyonu
<b>RADYOLOJİ (tanı için şart değildir)</b>
USG'de hiperekoik karaciğer
BT'de karaciğer yoğunluğunda dalağa göre azalma, genelde diffüz ama fokal olabilir
Fokal yağ T1 ağırlıklı incelemede parlak görülür
<b>HİSTOLOJİ</b>
Alkolik hepatit benzeri tablo: Balon dejenerasyonu, hepatosit nekrozu, fibrozis olup veya olmaksızın karışık lobüler inflamatuvar infiltrasyonu, Mallory cisimciği, lipogranüloma ve glikojenize nükleus

## TEDAVİ

NAYKH son dönem karaciğer hastalığına ilerleyerek portal hipertansiyon ve karaciğer yetersizliği yapabilir. Bazı hastalarda ise selim bir seyir gösterir ve steatoz yıllarca stabil kalır. Bazılarında hiç ilerlemez. Dolayısıyla medikal tedavinin kararı hastalığın ilerlemesini durdurmaya amaçlamalı ve ileri karaciğer hastalığı gelişme riski olan hastaları kapsamalıdır. NAYKH'da doğal seyir bilinmediğinden ve hastalık için risk faktörleri tam tanımlanamadığından dolayı tedavi kararı klinisyene bağlıdır. Patogenezi de tam

aydınlatılmadığı için tedavisi ampiriktir. Genelde eşlik eden hastalıkları kontrol etmek ve hepatotoksik ajanlardan kaçınma esasına dayanır(13,14,56).

### 1. Eşlik Eden Durumların Tedavisi:

- **Metabolik ve Kalıtsal Durumlar:** Klinik ve epidemiyolojik bilgiler, obezite ve tip 2 diyabetin major birlikte görülen hastalıklar ve hastalık sürecine zemin hazırlayan durumlar olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla bunların önlenmesi ve uygun tedavileri de iyileşmeye veya hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcıdır(13,14).

- **Kilo Verme:** Kilo kaybı eğer yavaş ve aşamalı ise histopatolojide düzelme sağlanabilir. Karaciğer histolojisini normale döndürmek için gerekli kilo kaybı derecesi tanımlanmamıştır. Yüksek derece yağlı infiltrasyonu olan hastalarda hızlı kilo kaybı ve belirgin yağ azalması portal inflamasyon ve fibrozisi artırır(57). Benzer olarak uzun süren açlık da perisellüler ve portal fibrozis, safra stazı ve fokal nekroz yapabilir. Bu paradoksal etki, yağ mobilizasyonuna sekonder artmış serbest yağ asidi seviyelerine bağlı olabilir. Aşamalı kilo kaybı ortalama 0.45-0.9 kg/1 hafta olmalı ve toplamda ilk başta normalin %30 üstünde olanlar için %10 kilo kaybı hedeflenmelidir(13,14).

Günlük 600-800 kalori içeren; 45-100 gr hayvansal protein, 100 gramdan az karbonhidrat ve 10 gr altında yağ miktarı uygun gibi görünmektedir. Normal kilonun %30 üzerinde olanlar için uygundur. Günlük 1200 kalorilik diyetle başarı sağlanamamıştır. Uygun bir diyet hala tartışmalıdır. İştah azaltan ilaçların ciddi yan etkileri vardır, bu nedenle karzarar oranları akılda tutulmalıdır. Bugün için sağlık otoritelerince 3 ilaç kilo vermek için olay almıştır: Phentermine, sibutramine ve orlistat. Bu ilaçların kilo vermede etkileri kanıtlanırsa da, NAYKH için kanıtlara ihtiyaç vardır. Obezite için, VKİ'i >30 kg/m<sup>2</sup> olan ve obeziteye bağlı risk faktörü veya hastalığı olmayanlara ilaç önerilir. Obeziteye bağlı hastalıkları olanlarda VKİ'i >27 kg/m<sup>2</sup> olduğunda ilaç verilebilir. Sibutramin kardiyolojik hastalıkları olanlarda kullanılmamalıdır(13,14).

Tip 2 diyabetli ve/veya obez hastalar diyet ve egzersiz programına alınmalıdır. Diyabetiklerde HbA1C mutlaka <7 olmalıdır. Hiperlipidemi kontrol altına alınmalıdır. Obezite için gastrik ve intestinal by-pass cerrahisi ciddi yan etkileri nedeniyle önerilmez.

• **İnsülin direncinin tedavisi:**

İnsülin direncini düzeltmek için 2 çeşit ilaç grubu vardır(13).

- 1 . Biguanidler (örnek; metformin)
- 2 . Tiazolidineodionlar ( örnek; rosiglitazon ve pioglitazon)

Metforminin mekanizması tam bilinmemekle beraber serum aminotransferazlarda düzelme yaptığı gösterilmiştir, fakat histolojik çalışmalar azdır(58,59). Tiazolidineodionlar, PPAR-gama reseptörüne etki ederek insülin duyarlılığını artırır. Biyokimyasal ve histolojik iyileşme görülmüştür(60,61).

• **Lipid düşürücü ajanlar:**

Klofibrat, gemfibrozil ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kullanılmıştır. Amaç trigliserid içindeki yağ oranının azaltmaktır. Antihiperlipidemiklerle az sayıda çalışma vardır. Çalışmalarda kişi sayısı, takip ve biyopsi kontrolleri yetersizdir. Klofibrat çalışmalarda başarılı bulunmazken, gemfibrozil ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile olumlu sonuçlar alınmıştır(62,63,64).

**2. Hepatosit koruyucu ajanlar:**

NAYKH'da bazı ajanlar kullanılmış ve olumlu bulunmalarından dolayı hepatik koruyucu etkileri olduğuna inanılmıştır. Bunlar ursodeoksikolik asid (UDCA), N-asetilsistein, betain, vitamin E, vitamin C, lesitin, beta-karoten ve selenyumdur.

UDCA, hepatotoksik endojen safra asitlerini hepatotoksik olmayanlarla değiştirir, ayrıca membran koruyucu, sitoprotektif ve immünolojik etkileri de vardır. NASH olan hastalarda UDCA tedavisi ile serum aminotransferaz, alkalen fosfataz, GGT seviyelerinin düzeldiği, hepatik steatozun gerilediği gösterilmiş fakat inflamasyon ve fibroziste düzelme olmamıştır(65).

Betain, S-adenosin metiyonin seviyelerini arttırarak etanole bağlı trigliserid depolanmasını engeller.

N-asetilsistein hepatositlerde glutatyon seviyelerini arttırarak oksidatif stresi önler. NASH'li hastalarda serum aminotransferaz ve GGT seviyelerinde önemli oranda düşme olmuştur (66).

Vitamin E membran lipid peroksidasyonunu engelleyen ve sitokinleri baskılayan güçlü bir antioksidandır. ALT seviyeleri yüksek obez hastalarda, ALT seviyeleri normal olanlar ile karşılaştırıldığında serum alfa-tokoferol (vitamin E), askorbik asit ve beta karoten (vitamin A) seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir(67).

TNF- $\alpha$  üretiminin veya aktivitesinin engellenmesi ile NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi gelişiminin önlenebileceği düşünülmektedir. Anti TNF- $\alpha$  etkisi olan pentoksifilin akut alkolik hepatitte yararlı olduğu görülmüştür(68-70)

Karaciğer demirinin karaciğerde fibrozisi ve oksidatif stresi artırması nedeni ile NASH'te insülin direncine eşlik eden patogenetik bir faktör olduğu düşünülmektedir. NASH hastalarında yüksek serum ferritin seviyeleri ve karaciğer demir boyamalarında pozitiflik sıklıkla görülür. NASH olan metabolik sendromlu hastalarda hiperferritinemi ve orta derece demir yükü sıklıkla bulunur. 6-12 ay flebotomi uygulanan NASH'li hastalarda serum aminotransferaz seviyelerinde önemli oranda düşme, karaciğer biyopsilerinde inflamasyonda önemli bir gerileme gösterilmiştir.

### **3. Karaciğer Transplantasyonu:**

NASH karaciğer transplantasyonu gereken siroza ilerleyebilir. NASH transplantasyon sonrası sıklıkla tekrar eder. Karaciğer transplantasyonu, NASH oluşumuna neden olan metabolizma bozukluğunu düzeltmediği için bu hastalarda kilo verme, hipergliseminin ve hiperlipideminin düzeltilmesi çok önemlidir.

### **TİROİD BEZİ ve FONKSİYONLARI:**

#### **EMBRYOLOJİ**

Tiroid, embriyolojik hayatın 16-17'nci gününde 2 mm'lik embriyoda foregutdöşemesinde bir çıkıntı şeklinde kendini gösterir. Bu medial (primer) divertikül birinci çift pharyngeal poşların arasından çıkan endodermal bir ceptir. Tiroid üç primordial taslaktan gelişir; medial taslak pharygeal döşemeden, çift olan lateral taslaklar dördüncü pharygeal poşun caudal kısmından gelişmektedir.

Gestasyonun 11-12 haftalarında follikül formasyonu görülür ve iyot konsantrasyonu ile hormon sentezi başlar. Ayrıca bu dönemden primitif hipofiz hücrelerinde TSH (tirotropin) identifiye edilir (71).

Birçok doku veya organlar embriyolojik gelişmeler esnasında tiroid bezinden geçip aşağıya doğru indiklerinden mediastinum, perikard, kalp veya diaphragma gibi ektopik odaklara tiroid dokusu taşıyabilir. Bu ektopik tiroid dokularında nadiren kist veya tümörler gelişebilmektedir (72).

## ANATOMİ

Tiroid insandaki en büyük endokrin bezdir. Boyunda trachea'nın önünde yerleşmiş kelebek şeklinde bir organdır. Tiroid kartilajının alt yarısı, cricoid kartilaj ve üst 5. veya 6. tracheal halka üzerinde uzanır. Ayrıca tiroid loblarından birinin kaidesi diğerinden daha aşağıda olabilir (73).

Tiroid Berry Ligamenti (Ligamentum suspensorium posterior) adı verilen fibröz bantlarla trachea'ya bağlıdır. Bu nedenle örneğin, yutkunurken tiroid kartilajı ile birlikte hareket eder.

Her iki tiroid lobunun süperior ve inferior olmak üzere 2 pol'ü bulunur. Süperior poller tiroid kartilajının üst yarısına kadar uzanabilir. Tiroidin iki kapsülü vardır. Birincisi pretracheal ve derin servikal fasyanın oluşturduğu tiroid cerrahi (yalancı) kapsülü; diğeri tiroid ile direkt temas eden gerçek kapsülüdür.

Tiroidin önündeki kaslar çift olup çıktıkları ve yapıştıkları yere göre isimlendirilirler. Yüzeysel olan sternohyoid kası manubrium sterni ve clavicula'dan başlayıp hyoid kemiğinin korpusu arasında uzanır. Daha derinde tiroid kası tiroid kartilajı ile hyoid kemiği arasında uzanır. Omohyoid kası ise en yüzeysel kas olup hyoid kemiği ile scapula'nın üst kenarı arasında uzanır.

Bu kasların görevi hyoid kemiğini indirmek ve yutma sırasında hyoid kemiğini stabilize ederek larynks'in stabilizasyonuna yardımcı olmaktır. Kanser nedeniyle radikal boyun disseksiyonu yapılırken bu kaslar denerve edilebilir kesilebilir ve çıkarılabilir. Bunun sonucu yutma, solunum veya ses çıkarmada önemli bir değişiklik görülmez.

Tiroid bezi ön dış yüzde infrathyroid kaslar , a. ve v. thyroidea'lar ile dışta arkada da boyun damar sinir paketi ile arkada 2, 3, 4'ncü trachea halkaları, pharynks, Gld. parotidea, özofagus ve N. laryngeus inferior ile komşudur.

Tiroid kan akım hızı 5 m/dk. kadar yüksek olan bol kanlanan bir bezdir. Başlıca iki arterden kanlanır; A. thyroidea süperior ve A. thyroidea inferior. A. thyroidea süperior, A.carotis eksterna'dan, A. thyroidea inferior, A. subclavia'nın yan dalı olan truncus thyrocervicalis'ten kaynaklanır. Bazen arcus aorta'dan veya truncus brachiocephalicus'tan A.thyroidea ima çıkar. Trachea'dan oesophageus'tan da perforan dallar gelebilir.

## **TİROİD FİZYOLOJİSİ**

Tiroid insan organizmasında metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan iki hormon salgılar. Tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3), ayrıca kalsiyum metabolizması için önemli olan Kalsitonin hormonunu salgılar. Tiroid sekresyonu başlıca hipofiz ön lobundan salgılanan Tiroid Stimulan Hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (74).

Tiroid hormonlarının yapımı tamamen gastrointestinal yolla alınan eksojen iyotun varlığına bağlıdır. Diyetle alınan miktarı da su ve topraktaki iyot oranına bağlıdır. Normal tiroksin yapımı için haftada 1 mg. , yılda 52 mg. iyota gereksinim vardır (13). Tiroid bezi çok sayıda kapalı folliküllerden oluşur. Folliküllerin içini dolduran kolloidin başlıca maddesi, molekülü içinde tiroid hormonlarını da tutan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir (75).

Gastrointestinal yolla alınan iyot iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun 4/5'i idrarla atılır. Kalan 1/5'i seçici olarak tiroid bezi tarafından tutulur. Tiroid hücrelerinin bazal membranı iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir (75). İyodür pompası denen ve aktif olup enerji isteyen bir mekanizmayla da taşınır. En önemli taşıma yolu iyodür pompasıdır.

TSH, follikül hücresi zarında bulunan ATP ase enzimini aktive eder, bu enzim ATP'den 3'-5' cyclic AMP ve enerji oluşturur. Bu enerji iyodürün hücre içine aktif taşınmasında kullanılır (75). Ouabaine ATP ase enzimini inhibe ederek tiroid içinde iyodür taşınmasına olumsuz etki yapar. Anoksia, siyanür, florür ve dicumarol'de iyodür taşınmasına olumsuz etki yapar.

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk önemli aşama iyodür iyonlarının oksidasyonudur. İyodun oksidasyonu follikül hücresi mikrozomlarında bulunan peroksidaz ile sağlanır. Böylece elementel iyot oluşur.

İkinci önemli aşama tiroglobulinin iyotla birleşmesi yani organifikasyonudur.Elementel iyot TSH etkisi ile, tiroglobulin molekülüne peptid ile bağlı

olan tirozinin benzen halkasındaki 3 nolu C atomuna bağlanır ve monoiodotironini (MIT) oluşturur. Sonra 5 nolu C atomuna bir iyot daha bağlanır ve diiyototironin (DIT) husule gelir. Okside iyodun tirozine bağlanması çok yavaş seyrederek, ancak tiroid hücreleri içinde bulunan iyodinaz enzimi bağlanma işleminin birkaç saniye ya da dakika içinde tamamlanmasını sağlar.

İki molekül DIT'ın tiroglobuline bağlı şekilde çiftleşmesi tiroksini (T4) oluşturur. Monoiodotironinin DIT ile birleşmesi triiodotironini (T3) meydana getirir. T3 periferik dokuda T4'ün 5 nolu C atomundaki iyodun deiodinizasyonu ile de oluşur. Meydana gelen T3 ve T4 tiroglobulinde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık hormon gereksimini karşılamaya yeterlidir. Tiroid glandından salgılanan hormonların yaklaşık %90'ı tiroksin, %10'u da triiodotironindir. Günde ortalama 90 mikrogram T4, 40 mikrogramda T3 dokulara sunulur. T3 ve T4'ün tiroglobulinden ayrılması, proteaz enzimleri vasıtasıyla oluşur. Tiroglobulinin hidrolizi anında ortaya çıkan iyodlanmış tirozinler, mikrozoamlar içinde bulunan İodotirozin dehalogenaz enzimi tarafından iyotundan ayrılır. Bu iyodürlerin bir kısmı tekrar organik bağlanmaya girer; geri kalan kısmı da bezden kaybedilir. Buna iyodür akması denir (75).

Tiroid hormonları kanda üç çeşit proteinle taşınır:

1- Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG), kanda dolaşan tiroksinin %60'ını bağlar.

2- Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin (TBPA), kanda dolaşan tiroksinin %30'unu bağlar.

3- Tiroksin bağlayıcı albümin, tiroksinin %10'unu bağlar.

T3'ün TBG'ye bağlanma gücü T4'ten daha zayıftır. Böylece T3 dokulara T4'ten daha önce ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T3, T4'e göre 3-4 kat daha aktiftir. T3'ün yarı ömrü 2-3 gün T4'ün yarı ömrü ise 6-11 gündür. İntrasellüler olarak sadece T3 aktiftir. T3 ve T4 karaciğerlerde glucoronic asit ile konjuge olur ve safrayla atılırlar. Akut hepatitlerde T4'ün hepatik turnoveri geriler (76).

100 ml plazmada yaklaşık 4-11 mikrogram T4, 0.1-0.2 mikrogram T3 bulunur. T4'ün %0.5'i serbest halde bulunur; dolayısıyla plazmadaki serbest T3 miktarı, serbest T4'ten çok fazladır.

Tiroid hormonlarının plazmada serbest halde bulunanları vücut üzerinde etkilidir. En belli başlı etkisi oksijen kullanımını uyarmasıdır; kalorijenik etki. Çok miktarda tiroid hormonu salgılsa metabolizma hızı normalin 60-100 katı kadar yükselebilir. Besinlerin enerji için kullanımı hızlanır. Proteinin katabolizma hızı arttığı gibi sentez hızı da artar. Genç

şahıslarda büyüme çok hızlanır. MSS'nin gelişmesi için tiroksin gereklidir. Tiroksin, vücudun insüline karşı hassasiyetini azaltır ve insülin yıkımını hızlandırır (77).

T3 ve T4'ün intrasellüler bağlantı yeri DNA, muhtemelen de mitokondrial DNA'dır. Bu hormonların etkisi ile mitokondrilerin hem sayısı hem de cristalar artar. Bu yüzden de tiroid hormonlarının etkisi pekçok dokunun metabolik aktivitesi artmaktadır.

Protein sentezinin artması, ilk dönemde translasyon sisteminin uyarılmasından dolayı ribozomlar tarafından protein oluşumunun arttırılmasından, günler sonra oluşan ikinci dönemde ise yeni genler tarafından RNA sentezinin artması, yani transkripsiyon sisteminin uyarılmasından dolayıdır (75).

### **Tiroid Hormon Salgılanmasının Düzenlenmesi:**

TSH, hipofiz ön lobunda bazofil hücrelerden salgılanan bir hormondur. 28.000 mol.aralığında bir glikoproteindir. TSH tiroid hücrelerinin bazal yüzeyindeki özgün TSH reseptörleriyle birleşir. Bu, membranda adenil siklazı aktive eder; o da hücrede cyclic AMP oluşumunu sağlar; cyclic AMP, cyclic AMP'ye bağımlı protein kinazları aktive ederek proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Böylece tiroid hücrelerinin tüm enzim sistemlerini uyarır ve ikincil messenger olarak görev yapar (78).

TSH salgısı hipotalamustan salgılanan Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH) ile sağlanır. TRF proflutamyl-histidyl-proline amide yapısında olan bir tripeptittir. TRF hipofizin median eminensindeki sinir uçlarından salgılanarak, hipotalamik-hipofizer portal ven sistemi içinde hipofiz ön lobuna ulaşır. TRF hipofiz ön lobu hücrelerini doğrudan uyararak tiroid stimulan hormon yapımını artırır. Hipotalamustan hipofize gelen portal sistem tam olarak bloke edildiği zaman; hipofizin TSH salgısı çok azalır fakat 0'a düşmez (75).

Vücut sıvılarında tiroid hormonunun artması, hipofiz ön lobundan TSH salgılanmasını azaltır. Tiroid hormonu sekresyonu normalin 1.75 katı olduğu zaman TSH salgılanması genellikle 0'a iner.

### **TİROİDİN MUAYENE YÖNTEMLERİ**

Nodüler guatrli veya tiroidinde nodül bulunan bir hastayla karşılaşıldığında klinisyenin problemi, lezyonun semptomatik, selim veya habis olup olmadığıdır. Tiroid hastasının muayenesinde dikkatli bir anamnez ve fizik muayene esastır.

Genellikle çocuk yaşlarda timus, tonsillere veya akne tedavisi için baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulaması büyük önem taşır.

Yaklaşık 300 rad üzerindeki radyasyon dozu karsinojenik etkiye neden olmakta, 2000 rad üzerindeki dozda ise bu risk, hücre replikasyon mekanizmasının destrüksiyonu sonucu daha fazla olmak üzere artmaktadır(72,79) .

Bir erkekteki tiroid nodülü kadınlıkından, genç bir hastadaki tiroid nodülü yaşlı hastadakinden daha fazla habaset riski taşır (80). Yaşlı hastalarda gençlere oranla tiroid glandı daha küçüktür ve nodüler guatr graves'e oranla daha fazladır (75). Belli coğrafik bölgelerde endemik guatr daha sıktır ve buralarda nodüller daha fazla oranda selimdirler.

Klinisyen tiroid palpe ederken sistematik olarak tek veya daha fazla nodül olup olmadığını, boyunda LAP olup olmadığını değerlendirmelidir. Tek bir nodülün habis olma şansı mutinodüler olandan daha fazladır (80).

Tiroid glandının muayenesinde inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon birlikte yapılarak glandın genişlemesi, nodüllerin varlığı ve özellikleri, thrill ya da üfürümler araştırılır. Üfürümlerin sistolik olup olmadığı, tek yada iki taraflı olup olmadığı önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1979 yılında yaptığı sınıflamaya göre inspeksiyonla tiroid glandının büyüme derecesinin değerlendirilmesinde şu kriterler kullanılmaktadır (81):

- 0: Nonpalpable; normal gelen tiroid,
- 1 a: Palpabl; ancak baş tam ekstansiyona getirilse bile görülemeyen tiroid,
- 1 b: Palpabl; ve baş ekstansiyona getirildiğinde görülebilen tiroid,
- 2: Baş normal pozisyonda iken görülebilen tiroid,
- 3: Uzaktan fark edilebilen tiroid

Palpasyon tiroid muayenesinin en önemli kısmıdır. Her iki lobun ve isthmusun iyi bir şekilde palpasyonu ile glandın boyutları, büyümenin diffüz ya da lokalize mi olduğu, simetrik olup olmadığı, nodül bulunup bulunmadığı, trachea'nın itilip itilmediği, tiroid glandının intratorasik uzanım gösterip göstermediği boyun cildine fiske olup olmadığı, glandın sert veya yumuşak olup olmadığı saptanabilir. 5 mm. veya daha büyük tiroid kitleleri tiroid nodülü Düşündürür. Toksik adenomun büyüklüğü ile hipertiroidizm yapması arasında ilişki vardır.

Nodülün çapı 4 cm.'den büyük ise hipertiroidizm bulguları vardır. 3 cm.'den küçük ise hipertiroidizm bulguları yok denecek kadar azdır (72,82).

## **TİROİD FONKSİYON TESTLERİ**

Tiroid bezinin fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan birçok laboratuvar testi mevcuttur. Bunların hepsinin ayrı endikasyonları vardır ve hiçbiri tekbaşına tanıya götürücü sonuç vermez. Ayrıca tiroid fonksiyon testlerinin bir çoğu östrojen tedavisi, gebelik, radyoaktif iyot kontaminasyonu veya tiroksin bağlayan globülindeki defektler gibi çeşitli nedenlerle etkilenir ve yanlış sonuçlar verebilirler. Bu nedenle klinisyen bu testlerin iyi ve kötü yönlerini bilmeli test sonuçlarını ona göre değerlendirmelidir.

### **I.Tiroid Hormon Konsantrasyonları:**

**a) Serum Tiroksin konsantrasyonu:** Tiroksin üç şekilde tayin edilmektedir:

1-Kolon yöntemi.

2-Murphy-Patte kompetitif bağlanma yöntemi.

Bu her iki metotla tiroksin iyodu olarak ifade edilen değerler normal şahıslarda 3.3-6.3 mikrogram/100 ml'dir (72,77).

3-Radioimmunoassay Tekniği: Normal değeri 5-12 mikrogram/100 ml'dir.

**b) Serum Triiodotironin konsantrasyonu:** Radioimmunossay metodu ile ölçülmektedir. Total T3 miktarı hipertiroidi, T3 tirotoksikozisi ve bazı hiperaktif adenomların fonksiyonel durumlarının araştırılmasında da yararlıdır.

**c)T3 Uptake Testi:** Testin esası radyoaktif maddelerle I-125 işaretlenmiş T3 verilerek TBG ile resin veya eritrositlere bağlanma oranlarının tespitine dayanır. Normalde T3'ün %20'si eritrositleri bağlıdır. Örneğin hipertiroidizmde olduğu gibi TBG molekülünün tiroksin bağlayacak uçları tiroksin ile satüre olursa, radyoaktif madde işaretli T3 verildiğinde %20'nin üzerinde miktarlarda eritrositler tarafından tutulur. Resin için normal T3 tutma oranı %25-35 arasındadır (72).

**c) Serbest Tiroksin İndeksi (FTI):** Tiroksin kanda proteine bağlı olmayan serbest ve proteine bağlı olan olmak üzere iki şekilde bulunur. Tiroid bezinden tiroksin salgılanması kanda serbest halde bulunan tiroksin seviyesini sabit tutacak şekilde olur.

**d) Serbest Tiroksin Tayini (FT4):** Serum proteinlerine bağılı olmayan serbest ya da diffüze olabilen tiroksin miktarının tayinidir. Serbest tiroksin ile bağılı tiroksin bir denge halindedir. Fizyolojik etkiyi gösteren serbest tiroksin değerinin %0.04'üdür.

## **II.Kantitatif İn Vivo Testler:**

**a) Tiroid Uptake'i:** Radyoaktif iyodun oral veya İ.V. yolda verildikten sonra, bu iyodun tiroid bezi tarafından yüzde ne kadarının tutulduğunun ölçülmesi esasına dayanır.

Normal radyoiyot uptake'i 2 saatte %4-12,6 saat %6-15 ve 24 saatte %35'dir (77). Uptake'in %8'in altında olması hipotirodizm, %35'in üzerinde olması hiperiodizmi gösterir. Testten önce iyotlu madde alınması glandın I-131 uptake oranını düşürür. Örneğin kolesistografilerden aylar sonra bile test sonucunu yanlış çıkarabilecek kadar iyot kanda kalabilir. Renal veya kardiyak yetmezliklerde iyot atılımı azalabilir. Bu durumda I-131 uptake'i yine düşük çıkar.

Tiroid hormonu verilen hastalarda TSH salgılanması az olacak, uptake yine düşük çıkacaktır. Fakat tirotoksikozda suprese edilmez. İyot yetersizliği bulunan kişilerde de test sonucu yanlış olarak yüksek çıkacaktır. Bu nedenlerle tiroid glandının radyoaktif iyodu yakalama testleri genellikle tek başına anlam ifade etmeyen testlerdir (83).

**b) İyot Klirensi:** Bezin iyot biriktirme fonksiyonunu gösteren güvenilir bir testtir. Radyoaktif iyodun (I-131) İ.V. enjeksiyonundan sonra 20-30 dk. kadar takibe ve plazma örneklerine ihtiyaç gösterir. Klirens yöntemi birçok araştırmalarda kullanılmış ancak rutin uygulama olanağı bulunmamıştır.

**c) İdrarda Radyoiyot Ekskresyonu:** 24 saatlik uptake ile idrarda ekskrete edilen iyot arasında ters orantı mevcuttur. I-131 verildikten 24 saat sonra tiroid bezi tarafından tutulan ve idrar ile itrah edilen radyoaktivite miktarları toplam %90'ın üzerindedir. Normal şahıslarda 24 saatlik idrar ile itrah edilen radyoaktivite, verilen dozun %65-85'i arasındadır. Bu test nadiren de olsa iyot kinetiğini incelenmesinde, ektopik tiroid dokusu yada metastatik tiroid tümörlerinin araştırılmasında kullanılmaktadır (77).

**d) Serum Proteinine Bağılı Radyoiyot (PBI):** Tiroksin yıllarca plazmanın proteinine bağılı iyodu tayin edilerek ölçülmüştür. Aslında PBI tayini ile tiroksinin yanı sıra organik ve inorganik iyodürler, MIT ve DIT'lerin ölçülmesi, bu testin sakıncalarını oluşturmaktadır.

PBI'nin normal değeri 4-8 mikrogram/100ml 'dir. 8 mikrogram %100ml üstü değeri tirotoksikoza, 4 mikrogram/100ml altı değer hipotiroidizmi gösterir. Ancak PBI değerlerini değerlendirmede tiroid dışı nedenleri de düşünmek gereklidir.

Tiroksin tedavisi, radyografi için kontrast madde kullanımı, östrojen kullanımı, karaciğer sirozu, iyotlu ekspektoranlar, deriden uygulanan iyotlu ilaçlar PBI değerini arttırlar.

Salisilatlar, thiouraciller, perclorate, civa, altın, yerine koyma şeklinde T3 tedavisi, androjen hormon kullanımı, nefrotik sendrom PBI değerini düşürürler (78).

**e) Butanelde Ekstre Edilen İyot(BEI):** Bu metodun esası butanolden geçirilmiş bir serum ekstraktındaki iyodu tayin etmektir. Bu test ile bulaşmış serumda, bu bulaşık iyotların ölçülmesi önlenmiş olur. Ancak bu test çok ağır inorganik iyodu ölçümde göstermektedir.

BEI normal değerleri 3,3-6,3 mikrogra/100ml'dir. PBI ile BEI arasında 0,6 mikrogramdan az bir fark vardır (72,80).

**f) Perklorat Kovma Testi:** Bu test, tiroid bezi tarafından tutulan iyodürün, oksidasyon ile elementel iyoda dönüşüp, tiroglobulin molekülüne peptid bağı ile bağlı olan tirozine bağlanmasında kusur bulunan guatrlı hastaları ayırmada kullanılır. I-131 verildikten sonra 1 saatlik radyoaktif iyot uptake'i ölçülür. Bu 100 olarak kabul edilir. Sonra erişkinlere 1 gr, çocuklara 0,6gr potasyum perklorat verilir. 1 saat sonra tekrarlanan radyoaktif iyot uptake değerinde normalden en fazla %10 azalma görülür. Bunun fazla olması anormal cevap olarak kabul edilir. Bu test 2 saatlik uptake oranı %5'den az ise uygulanmamalıdır (72,77).

### **III.Tiroregülasyon Mekanizması Testleri:**

**a) TRH Stimülasyon Testi:** Hipotalamustan salgılanan ve hipofizden TSH salınımına neden olan tirotropin, vücuda injekte edildiğinde TSH seviyesi yükselir. İnjesiyondan önce serum TSH seviyesi tayin edilir. 400 mikrogram TRH'nın bolus halinde injeksiyonundan hemen sonra (0. dakika) ve 15,30,60,90 ile 120 nci dakikalarda serumda TSH seviyesi tayin edilerek değerlendirilir.

TSH konsantrasyonu injeksiyondan hemen sonra hızla yükselir.15 ve 35. dakikalarda en yüksek seviyesine ulaşır, sonra 2-3 saatte yavaşça düşerek normale iner. İnjesiyondan 20dk sonra TSH seviyesi 15 mikroünite/ml'ye yükselir .TRH testi sekonder hipotiroidizmde lezyonun hipotalamustan mı yoksa hipofizden mi kaynaklandığını ayırmaya

yarar. Hipotalamik lezyonlarda TSH seviyesi yükselir. 60. dakikada TSH değeri 20. dakika TSH değerinden çok yüksek olur. Nedeni TRH'nın sentezi başlatması için zamana gereksinim göstermesindedir. TSH yükselmez ise lezyonun hipofizde olduğu düşünülür. Primer hipotiroidizmde TRH testine TSH cevabı aşırı yüksek olur (74).

Tirotoksikozda TRH testine cevap alınmaz, nedeni kanda fazla miktarda bulunan tiroid hormonlarının hipofizden TSH salgınmasını baskı altında tutmasındandır.

**b) TSH Stimülasyon Testi (Querido'nun Stimülasyon Testi):** Primer ve sekonder hipotiroidizmin ayırıcı tanısının yapılmasında yararlı bir testtir. Üç gün süreyle günde 10 ünite sığır TSH'sı I.M. olarak uygulanır. TSH injeksiyonundan önce ve sonra radyoiyot uptake testi ve serum tiroid hormon konsantrasyonları ölçülür.

Normalde testten sonraki radyoiyot uptake'i testten önceki uptake'den %20 fazla olur. Tiroid hormon seviyeleri yükselir. TSH injeksiyonundan sonra radyoiyot uptake'inde ve serum hormon seviyelerinde artma olmazsa hastalığın tiroid bezinde olduğu, yani primer hipotiroidizm düşünülür, artma olursa hastalığın hipofiz ya da hipotalamusta olduğu, yani sekonder hipotiroidizm düşünülür (77).

**c) T3 Supresyon Testi (Werner Testi) :** Tirotoksikoz tanısı şüpheli olan hastalarda, tiroidin hipofiz kontrolünde olmaksızın çalıştığını göstermek ve tirotoksikoz tanısını kanıtlamak için T3 supresyon testi uygulanır.

Hastaya 24 saatlik radyoiyot uptake testi yapılır. Sonra erişkinlere 100 mikrogram/gün, kalp hastalarına 40mikrogram/gün 10-14 gün süreyle T3 verilir. 9. gün radyoiyot uptake testi tekrarlanır. T3 ile supresyon altındaki tiroid bezi, radyoiyot uptake'i normal kişilerde, T3 supresyonundan önceki radyoiyot uptake'inden (bu değer 100 olarak kabul edilir) %50 oranında ya da daha az düşüktür. Oranın %50'den fazla olması durumunda hipotiroidizmi düşünmek gereklidir (72).

### **TİROİD HASTALIKLARI:**

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde genellikle kullanılan testler TSH ( normal sınırları: 0.4-4.8  $\mu$ Iu/mL), serbest T4 (normal sınırları: 4.5-12.0  $\mu$ g/dL) ve serbest T3'dür (normal sınırları: 80-180 ng/dL).

TSH düzeyi tiroid fonksiyonlarının iyi bir göstergesidir. Günümüzde kullanılan modern ölçüm yöntemleri ile çok küçük miktarlardaki TSH konsantrasyonları dahi saptanabilmektedir.

**HİPERTİROİDİ:** Hastaların anamnezlerinde ve fizik muayenelerinde hipertiroidi ile uyumlu bulgular sorgulanmalıdır. İştahda artış, kadınlarda menstrüel kanamanın azalması, diplopi, dispne, yorgunluk, sıcağa toleransın azalması, barsak motilitesinde artış, aşırı terleme, kas zaafiyeti, sinirlilik, fotofobi, uyku bozuklukları, tiroid bezi boyutlarında artış, tremor, kilo kaybı yardımcı bulgular olabilir. Hipertiroidinin en sık formu olan otoimmün Graves' hastalığında, hipertiroidiye tiroid stimulan immunglobulinler yol açarlar(84). Graves' hastalığı başlangıçta aşık olamayabilir. Kişiyeye yakın zamanda iodye fazlalığına yol açabilecek durumlara maruz kalıp kalmadığı sorulmalı, geçmişinde tiroid hormonu kullanıp kullanmadığı, boynun ön yüzünde ağrı olup olmadığı, hamilelik durumu ve ailesindeki guatr öyküsü de ayrıca sorgulanmalıdır. Fizik muayenede nabız dakika hızı ve düzeni, kan basıncı, kalp muayenesi, ekstremite proksimalinde kuvvetsizlik, derin tendon refleksleri, tremor incelenmelidir. Göz muayenesi ekzoftalmi, kapak inversiyonu, genişlemiş palpebral fissürler gibi bulguları ortaya koyabilir. Hekim cildin yumuşak ve düz olduğunu, palmar eritem ve pretibial mikstödem bulunduğunu fark edebilir (85). Tiroid boyutları ve yapısı da incelenmelidir, Graves' hastalığında genellikle homojen ve diffüz bir büyüme vardır.

Tanımda yüksek T4 ve T3 değerleri ile baskılanmış TSH düzeyi aranmalıdır. Eğer serbest T4 yüksekken TSH baskılanmamışsa, TSH üreten bir hipofizer adenomdan şüphelenilebilir. Tiroid oto antikorları ve radyoaktif iodye uptake testleri Graves' hastalığı ile ağrısız, postpartum ve subakut tiroiditler arasında ayırıcı tanı yapmaya yardımcı olabilirler (85). Eğer radyoaktif iodye (iod-131 veya 131I) tedavi yöntemi olarak seçilecekse uptake ve sintigrafi doz ayarlanmasında yardımcı olacaklardır (86).

**HİPOTİROİDİ:** Sık karşılaşılan bulgular soğuk intoleransı, depresyon, kuru cilt, yorgunluk, eklem ağrıları, menstrüel düzensizlikler, kabızlık, mental yeteneklerde azalma, kas krampları, güçsüzlük, uykuya meyil ve kilo artışıdır. Fizik muayenede guatr saptanabilir veya palpable bir gland yoktur, bradikardi, ödem, kuru ve kırılğan saç, hipo veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma gözlenebilir (87).

Laboratuarda yüksek TSH ve düşük T4 hipotiroidiyi destekler. Hipotalamik veya hipofizer menşeyli hipotiroidilerde düşük saptanılan T4 değerine; düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş TSH değerlerinin eşlik ettiği görülebilir(85).

Özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda TSH ve T4 değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekir çünkü eşlik eden hastalık veya kullanılan ilaçlar yalancı düşük sonuçlara neden olabilirler (88).

Boyun sertliğinden şikayet, diffüz büyümüş guatr ve düzensiz yüzey gibi otoimmün tiroidit düşündüren bulgular varlığında antikor tetkikleri yapılmalıdır. Antimikrozomal antikor testi antitiroglobulin testinden daha duyarlı ve özgündür (85).

Hipotiroidi taraması, özellikle konjenital hipotiroidide, ki her 4000 doğumda bir görülür (89) çok önemlidir. Tedavisiz konjenital hipotiroidi beyin hasarına yol açabilir. Hipotiroidi tiroid hormon replasman preparatları ile tedavi edilir. Sentetik ürünler T4 (levtiroksin sodyum), T3 (liotironin sodyum) ve ikisinin kombinasyonu (liotriks) şeklindedir. Hipotiroidinin rutin tedavisinde sentetik T4 tercih edilen tedavi şeklidir. Serum TSH değerleri normaleleşene dek hastalar 6-8 haftalık aralıklarla değerlendirilmelidirler. TSH normale gelince 6-12 aylık takipler yeterlidir. Hastalar, demir, sukralfat ve alüminyum hidroksitli antiasid preparatlar kullanıyorlarsa, emilimi etkileneceğinden bu ilaçları levotiroksin ile aynı zamanda almamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Hipotiroidide de bazı özel durumlar söz konusudur. Özellikle yaşlı hastalarda semptomlar rahatlıkla yaşlılığa bağlanabilir. Altmış yaş üstü bayanlarda hipotiroidi prevalansı artacağından serum TSH değerleri ile tarama yapılması tavsiye edilir (85). Öncesinde tiroid hastalığı hikayesi bulunanlarda, tiroid dışı otoimmün bir hastalığı olanlarda, açıklanamayan depresyon, hiperkolesterolemisi veya konjestif kalp yetersizliği olanlarda yıllık TSH taramaları önerilmektedir. Yine yaşlı hastalar yüksek dozda T4 'ün etkilerini iyi tolere edemeyeceklerinden özellikle tremor, palpitasyon, göğüs ağrısı yakınması olan levotiroksin kullanan hastalarda ilaç dozu kontrol edilmeli eğer hipertirodi saptanırsa ilaç bir hafta kesilerek eskisinden düşük dozda başlanmalı ve ötiroidi sağlanana değin kontrol aralıkları sıklaştırılmalıdır (85). Hamilelik esnasında hipotiroidili hastaların levotiroksin ihtiyaçları artar. TSH düzeyleri normale gelene dek her 3-4 haftada bir kontrol edilmeli sonrasında her trimesterde kontroller tekrarlanılmalıdır.

**TİROİD NODÜLLERİ:** Boyun muayenesinde mutlaka lenf adenopatiler araştırılmalı ve bulunmamalarının maligniteyi ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır. Düz, yumuşak kıvamda, kolay hareket ettirilebilen nodüller benign olarak düşünülebilirken, sert kıvamlı, düzensiz sınırlı, yapışık nodüller maligniteyi düşündürmelidir.

Ani gelişen ya da artış gösteren boyun ağrısı ve sertliği, ailede benign tiroid nodülü hikayesi, Hashimoto Tiroiditi ve başka otoimmün hastalık varlığı genellikle benign nodül lehinedir. Progresif disfaji, nefes darlığı malignite lehine yorumlanmalıdır. Boyun bölgesine radyoterapi anamnezi, ailede tiroid kanseri hikayesi malignensi riskini arttıran bulgulardır

(90).14 yaşından küçük çocuklarda soliter bir nodül %50 malignansi potansiyeline sahiptir, yaşlı bir hastada yeni gelişen soliter bir nodül de anaplastik tiroid kanserinin habercisi olabilir. Soliter nodüllerin % 4 oranında malignansi riski bulunur ve mümkünse ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile değerlendirilmeleri gerekir. İİAB, multinodüler guatrda dominant nodüllerin değerlendirilmesi için de tercih edilen yöntemdir, bu olgulardaki klinik öneme sahip tiroid kanseri prevalansı ise %1' in altındadır (89).

İİAB sonuçları şu şekilde yorumlanabilir:

1-Benign: Laboratuvar testleri ile uzun dönem takip, görüntüleme yöntemleri, tekrar biyopsi alınması ve gerekirse levotiroksin ile supresyon tedavisi.

2-Malign: Cerrahi ile konsültasyon, operasyon, radyoterapi.

3-Foliküler veya Hurthle hücreli tümör şüphesi: %10-%20 malignensi riski ile bu lezyonlar ileri inceleme gerektirirler. TSH düzeyi, T4 düzeyi ve antimikrozomal antikor tetkikleri ile Hashimoto tiroiditi ve hipertiroidizm ekarte edilebilir. Sintigrafide hiperfonksiyone gözüken nodülün benign olduğu düşünülse de İİAB ile kontrolü gereklidir.

4-Tanı için yetersiz materyal: %20 biyopside yeterli materyal alınamayabilir. Biyopsinin tekrarı gereklidir. Ultrasonografi, solid ve kistik lezyonları ayırt edebilmekte ve 0.33 mm çapa kadar palpable edilemeyen nodülleri saptayabilmekteyse de malign ve benign ayırımında tek başına güvenilir sonuçlar verememektedir.

## MATERYAL VE METOD

Çalışma, Nisan 2004 – Ocak 2006 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran, 26-73 yaş arası 37 erkek ve 63 kadından oluşan toplam 100 hasta üzerinde yapılmıştır. Tüm vakalar, non-alkolik karaciğer yağlanması tanısı konmadan önce diğer olası karaciğer hastalıklarını dışlamak amacıyla klinik ve laboratuvar olarak değerlendirildi. Hastalarda alkolik karaciğer hastalığı, bilier obstrüksiyon, primer bilier siroz, otoimmün ve viral hepatitler, metabolik ve herediter karaciğer hastalıkları, protein-kalori malnutrisyonu, starvasyon, total parenteral beslenme, hızlı kilo verme, geçirilmiş barsak rezeksiyonu, inflamatuvar barsak hastalığı, çevresel hepatotoksinler, tiroid hastalığı, malignite ve ilaç kullanımı tespit edilenler çalışmaya alınmadı.

Biyokimyasal olarak; hemogram, üre, kreatinin, AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, ALP (alkalin fosfataz), GGT (gama glutamil transferaz), ürik asid, CK (kreatin kinaz), total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, TG (trigliserid), serum albumin, açlık kan şekeri, serbest T3 ve T4, TSH düzeyi ölçümleri yapıldı. Olympus AU 5223 Moduler otoanalizatorü ile İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü.

Hepatit A (antiHAVIgM), hepatit B (HBsAg, antiHBc, antiHBs), hepatit C (antiHCV) serolojisi bakıldı. Hemogram Beckman System 2-Coulter (USA) cihazında, hepatit markerları mikro ELİZA yöntemi ile Triturusi cihazında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda bakıldı. Hastaların tüm batın USG leri İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniğinde Toshiba Power Vision cihazında görüntülendi.

**İstatistiksel İncelemeler:** Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.01 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher exact test ve Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya yaşları 26 ile 73 arasında değişen ortalaması  $51.0 \pm 9.1$  olan, 37'si erkek 63'ü kadın toplam 100 hasta alındı.

Olgularda yapılan USG sonrasında 44'ünde Grade I, 51'inde Grade II ve 5'inde Grade III hepatosteatoz saptandı.

Çalışmada cinsiyet ve Hepatosteatoz gradeleri biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldı.

Tablo 3. Gradelere göre yaş ortalaması

HEPATOSTEATOZ	Grade I		Grade II-III		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	51,33	8,93	50,82	9,34	,791

Hepatosteatoz gradeleri arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p > 0.05$

Tablo 4. Gradelere göre cinsiyet ve hepatit markerleri

HEPATOSTEATOZ	Grade I		Grade II-III		Total		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>Cinsiyet</b>								
Erkek	12	27,9	25	44,6	37	37,0		
Kadın	32	72,1	31	55,4	63	63,0	2,91	0,088
<b>HBSAG</b>								
Negatif	41	93,0	54	96,4	95	95,0		
Pozitif	3	7,0	2	3,6	5	5,0		0,650
<b>Anti-HBs</b>								
Negatif	33	74,4	41	73,2	74	74,0		
Pozitif	11	25,6	15	26,8	26	26,0		0,540
<b>ANTIHCV</b>								
Negatif	42	95,3	56	100,0	97	98,0		
Pozitif	2	4,7			2	2,0		0,186
<b>ANTIHIIV</b>								
Negatif	44	100,0	56	100,0	99	100,0		-

Olguların % 5 inde Hbsag, % 26 sında Anti-Hbs ve % 2 sinde Anti HCV pozitif bulunmuştur.

Hepatosteatoz gradeleri arasında cinsiyet durumu, Hbsag, Anti-Hbs ve Anti HCV pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$

Tablo 5. Cinsiyete göre AKŞ ve HbA1c düzeyleri

	Erkek		Kadın		Toplam		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>AKS</b>								
Normal	31	83,8	45	71,4	76	76,0	1,91	0,162
Yüksek	6	16,2	18	28,6	24	24,0		
<b>HbA1c</b>								
Normal	35	94,6	52	82,5	87	87,0	0,124	
Yüksek	2	5,4	11	17,5	13	13,0		

Olguların % 24'ünde açlık kan şekeri yüksek bulunmuştur. Cinsiyetler arasında AKŞ yüksekliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $P>0.05$

Olguların % 13'ünde HbA1c düzeyi yüksek bulunmuştur. Cinsiyetler arasında HbA1c yüksekliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $P>0.05$

Tablo 6. Gradelere göre AKŞ ve HbA1c düzeyleri

	Grade I		Grade II-III		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>AKS</b>						
Normal	36	83,7	39	69,6	2,62	0,105
Yüksek	7	16,3	17	30,4		
<b>HbA1c</b>						
Normal	38	88,4	48	85,7	0,15	0,698
Yüksek	5	11,6	8	14,3		

Hepatosteatoz gradeleri arasında AKŞ ve HbA1c yüksekliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $P>0.05$

Tablo 7. Gradelere göre AKŞ ve HbA1c ortalama değerleri

HEPATOSTEATOZ	Grade I		Grade II-III		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
GLUKOZ	107,00	47,27	115,79	49,56	,375
Hb1AC	6,42	2,01	6,55	2,22	,822

Hepatosteatoz gradeleri arasında AKŞ ve HbA1c düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $P>0.05$

Tablo 8. Cinsiyete göre üre ve ürikasit düzeyleri

	Erkek		Kadın		Toplam		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>ÜRE</b>								
Normal	36	97,3	55	87,3	91	91,0		
Yüksek	1	2,7	8	12,7	9	9,0		0,148
<b>Ürik asit</b>								
Normal	32	86,5	59	93,7	91	91,0		
Yüksek	5	13,5	4	6,3	9	9,0		0,285

Olguların % 9'unda üre düzeyi yüksek bulunmuştur. Cinsiyetler arasında üre yüksekliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $P>0.05$

Olguların % 9'unda ürik asit düzeyi yüksek bulunmuştur. Cinsiyetler arasında ürik asit yüksekliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $P>0.05$

Tablo 9. Gradelere göre üre ve ürikasit düzeyleri

	Grade I		Grade II-III		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>ÜRE</b>						
Normal	37	86,0	53	94,6		
Yüksek	6	14,0	3	5,4		0,171
<b>Ürik asit</b>						
Normal	37	86,0	53	94,6		
Yüksek	6	14,0	3	5,4		0,171

Hepatosteatoz gradeleri arasında üre ve ürik asit yüksekliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $P>0.05$

Tablo 10. Gradelere göre üre, ürikasit ve kreatinin düzeyleri

HEPATOSTEATOZ	Grade I		Grade II-III		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
ÜRE	36,93	10,84	36,11	10,51	,706
KREAT	,93	,24	,93	,20	,915
ÜASİT	4,35	1,19	4,50	1,15	,554

Hepatosteatoz gradeleri arasında üre, kreatinin ve ürik asit düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $P>0.05$

Tablo 11. Cinsiyete göre lipid profili

	Erkek		Kadın		Toplam		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>T.kolesterol</b>								
Normal	19	51,4	38	60,3	57	57,0		
Yüksek	18	48,6	25	39,7	43	43,0	0,76	0,382
<b>Trigliserid</b>								
Normal	12	32,4	38	60,3	50	50,0		
Yüksek	<b>25</b>	<b>67,6</b>	25	39,7	50	50,0	7,25	0,007**
<b>LDL</b>								
Normal	28	75,7	46	73,0	74	74,0		
Yüksek	9	24,3	17	27,0	26	26,0	0,08	0,770
<b>HDL</b>								
Normal	27	73,0	39	61,9	66	66,0		
Düşük	10	27,0	24	38,1	34	34,0	1,27	0,259

Olguların % 43'ünde T.kolesterol, % 50 sinde trigliserid, % 26 sında LDL düzeyi yüksek , % 34 ünde HDL düşük bulunmuştur. Cinsiyetler arasında T.kolesterol ve LDL yüksekliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $P>0.05$

Erkeklerde Kadınlara göre trigliserid yüksekliği anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır.  $p<0.01$

Cinsiyetler arasında HDL düşüklüğü bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $P>0.05$

Tablo 12.Gradelere göre lipid profili

	Grade I		Grade II-III		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>T.kolesterol</b>						
Normal	27	62,8	29	51,8		
Yüksek	16	37,2	27	48,2	1,19	0,274
<b>Trigliserid</b>						
Normal	25	58,1	24	42,9		
Yüksek	18	41,9	32	57,1	2,27	0,132
<b>LDL</b>						
Normal	31	72,1	42	75,0		
Yüksek	12	27,9	14	25,0	0,10	0,745
<b>HDL</b>						
Normal	27	62,8	38	67,9		
Düşük	16	37,2	18	32,1	0,27	0,599

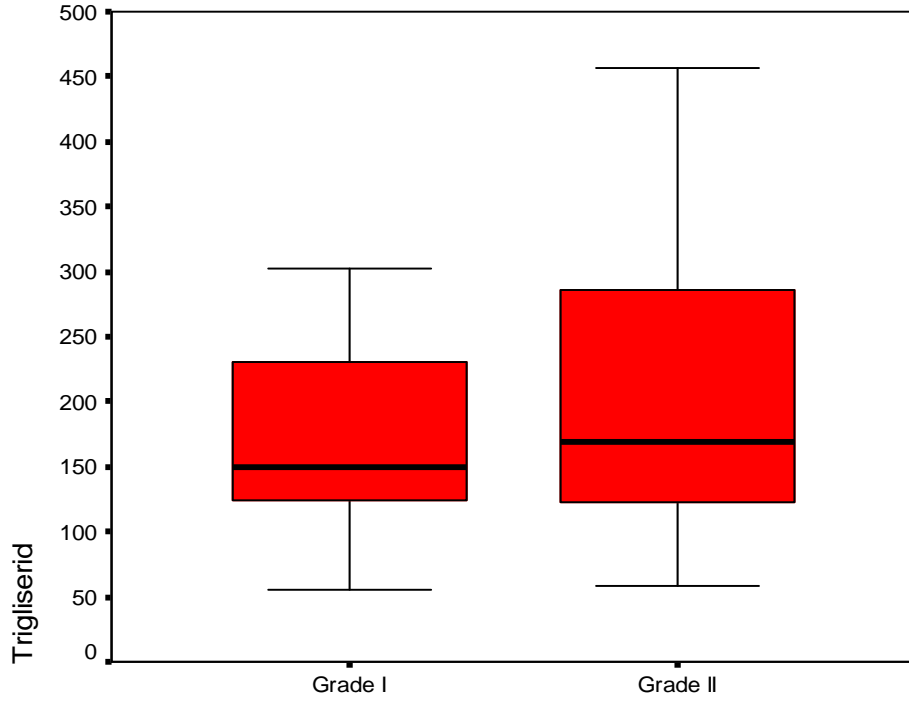
Hepatosteatoz gradeleri arasında T.kolesterol, trigliserid ve LDL yüksekliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.p>0.05

Hepatosteatoz gradeleri arasında HDL düşüklüğü bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.p>0.05

Tablo 13.Gradelere göre lipid ortalama değerleri

HEPATOSTEATOZ	Grade I		Grade II-III		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
TKOL	192,67	44,56	196,25	45,18	,695
TG	169,67	84,83	217,41	147,28	,061
VLDL	34,20	17,33	42,48	29,23	,103
HDL	51,02	11,38	50,00	12,38	,674
LDL	107,33	36,32	104,64	39,12	,728

Hepatosteatoz gradeleri arasında T.kolesterol, trigliserid, HDL, VLDL ve LDL yüksekliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.p>0.05



Grafik 1. Gradelere göre trigliserid değerleri

Tablo 14. Cinsiyete göre AST, ALT ve GGT düzeyleri

	Erkek		Kadın		Toplam		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>AST</b>								
Normal	29	78,4	52	82,5	81	81,0		
Yüksek	8	21,6	11	17,5	19	19,0	0,26	0,609
<b>ALT</b>								
Normal	21	56,8	46	73,0	67	67,0		
Yüksek	16	43,2	17	27,0	33	33,0	2,78	0,095
<b>gGT</b>								
Normal	11	29,7	33	52,4	44	44,0		
Yüksek	26	70,3	30	47,6	56	56,0	4,85	0,028*

Olguların % 19'unda AST, % 33 ünde ALT ve % 56 sında gGT düzeyi yüksek bulunmuştur. Cinsiyetler arasında AST ve ALT bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$

Erkeklerde kadınlara göre gGT yüksekliği anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır.p<0.05

Tablo 15.Gradelere göre AST, ALT ve GGT düzeyleri

	Grade I		Grade II-III		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>AST</b>						
Normal	34	79,1	47	83,9		
Yüksek	9	20,9	9	16,1	0,36	0,534
<b>ALT</b>						
Normal	31	72,1	36	64,3		
Yüksek	12	27,9	20	35,7	0,67	0,410
<b>GGT</b>						
Normal	23	53,5	20	35,7		
Yüksek	20	46,5	36	64,3	3,12	0,077

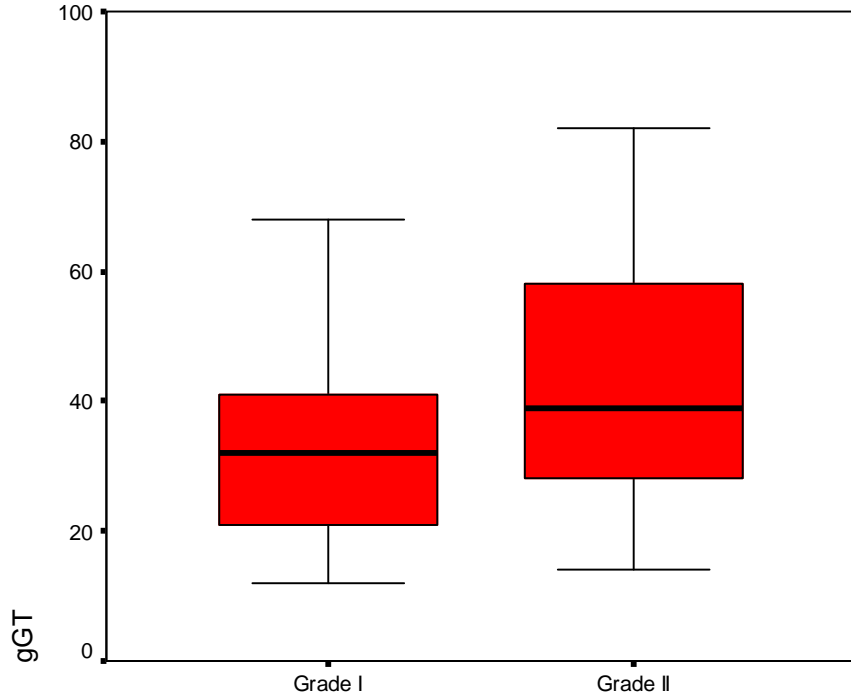
Hepatosteatoz gradeleri arasında AST, ALT ve sında gGT yüksekliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. p>0.05

Tablo 16.Gradelere göre AST, ALT ve GGT düzeyleri - 2

<b>HEPATOSTEATOZ</b>	Grade I		Grade II-III		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
AST	33,55	21,69	33,58	22,04	,994
ALT	39,76	25,82	40,38	22,14	,899
gGT	36,10	21,92	<b>55,64</b>	<b>47,47</b>	<b>,015*</b>

Hepatosteatoz gradeleri arasında AST ve ALT düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. p>0.05

Grade II ve III olguların gGT düzeyleri Grade I olgulara anlamlı derecede daha yüksektir.p<0.05



Grafik 2. Gradelere göre gGTdeğerleri

Tablo 17. Cinsiyete göre T.protein ve albumin düzeyleri

	Erkek		Kadın		Toplam		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>T.protein</b>								
Normal	37	100,0	63	100,0	100	100,0	-	-
<b>Albumin</b>								
Normal	36	97,3	63	100,0	99	99,0		
Düşük	1	2,7			1	1,0	-	-

Tüm olguların T.protein düzeyleri normal sınırlardaydı. 1 olgunun albumin düzeyi normal sınırların altındaydı. Cinsiyetler arasında t.protein ve albumin düşüklüğü bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$

Tablo 18.Gradelere göre T.protein ve albumin düzeyleri

	Grade I		Grade II-III		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>T.protein</b>						
Normal	43	100,0	56	100,0	-	-
<b>Albumin</b>						
Normal	43	100,0	55	98,2		
Düşük			1	1,8	-	-

Hepatosteatoz gradeleri arasında t.protein ve albumin düşüklüğü bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$

Tablo 19.Gradelere göre T.protein ve albumin düzeyleri

HEPATOSTEATOZ	Grade I		Grade II-III		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
TPROT	7,53	,45	7,65	,40	,190
ALBUMİN	4,26	,17	4,32	,24	,150
GLOB	3,27	,44	3,32	,37	,530

Hepatosteatoz gradeleri arasında t.protein, globulin ve albumin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$

Tablo 20. Cinsiyete göre LDH ve total bilirubin düzeyleri

	Erkek		Kadın		Toplam		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>LDH</b>								
Normal	34	91,9	47	74,6	81	81,0		
Yüksek	3	8,1	<b>16</b>	<b>25,4</b>	19	19,0	4,52	0,033*
<b>T.bil</b>								
Normal	35	94,6	57	90,5	92	92,0		
Yüksek	2	5,4	6	9,5	8	8,0		0,707

Olguların % 19'unda LDH, % 8 inde T.bilirubin düzeyi yüksek bulunmuştur. Cinsiyetler arasında T.bilirubin yüksekliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$

Kadınlarda erkeklere göre LDH yüksekliği anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır.  $p<0.05$

Tablo 21.Gradelere göre LDH ve total bilirubin düzeyleri

	Grade I		Grade II-III		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>LDH</b>						
Normal	33	76,7	47	83,9		
Yüksek	10	23,3	9	16,1	0,81	0,368
<b>T.bil</b>						
Normal	39	90,7	52	92,9		
Yüksek	4	9,3	4	7,1		0,725

Hepatosteatoz gradeleri arasında LDH ve T.bilirubin yüksekliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$

Tablo 22.Gradelere göre LDH, CK, ALP ve total bilirubin düzeyleri

<b>HEPATOSTEATOZ</b>	Grade I		Grade II-III		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
LDH	404,32	110,60	436,56	220,63	,394
CK	89,00	77,42	88,65	92,77	,985
ALP	251,21	100,16	264,46	112,10	,555
TBİL	,80	,30	,83	,40	,691

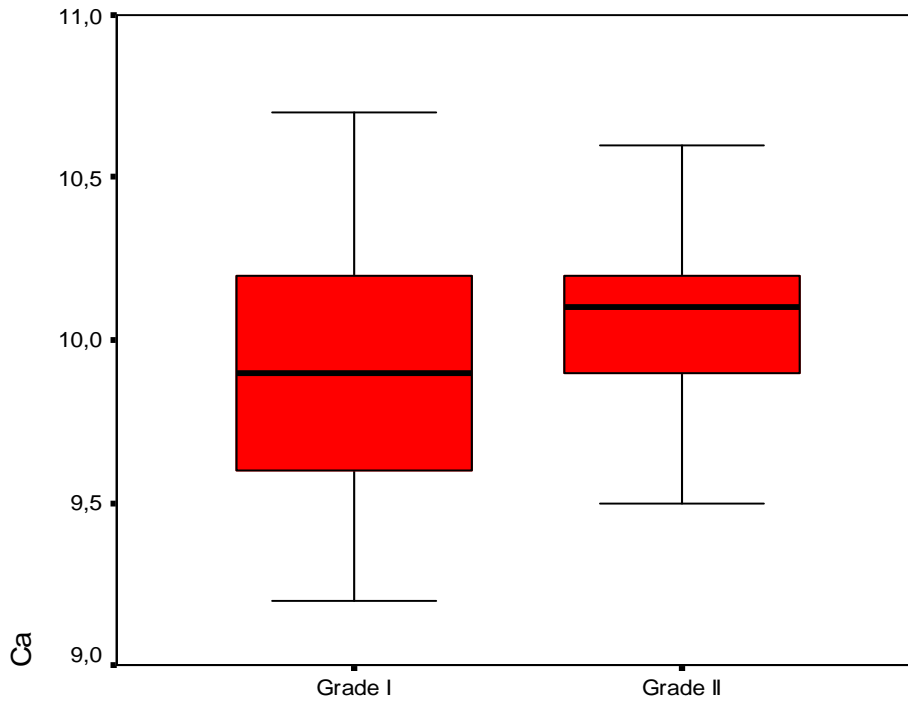
Hepatosteatoz gradeleri arasında LDH, CK, ALP ve T.bilirubin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$

Tablo 23. Gradelere göre Ca, Na ve K düzeyleri

HEPATOSTEATOZ	Grade I		Grade II-III		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Ca	9,93	,36	<b>10,12</b>	<b>,38</b>	<b>,017*</b>
Na	140,20	2,65	140,15	2,92	,933
K	4,37	,39	4,40	,36	,690

Hepatosteatoz gradeleri arasında Na ve K düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$

Grade II ve III olguların Ca düzeyleri Grade I olgulara anlamlı derecede daha yüksektir.  $p<0.05$



Grafik 3. Gradelere göre Ca değerleri

Tablo 24. Cinsiyete göre TSH düzeyleri

	Erkek		Kadın		Toplam		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>TSH</b>								
Düşük	1	2,7	2	3,2	3	3,0		
Normal	34	91,9	52	82,5	86	86,0		
Yüksek	2	5,4	9	14,3	11	11,0	1,92	0,382

Olguların % 3 ünde TSH düzeyi düşük, % 11’inde TSH düzeyi yüksek bulunmuştur. Cinsiyetler arasında TSH düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$

Tablo 25. Gradelere göre TSH düzeyleri

	Grade I		Grade II-III		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>TSH</b>						
Düşük			3	5,4		
Normal	37	86,0	48	85,7		
Yüksek	6	14,0	5	8,9	2,85	0,240

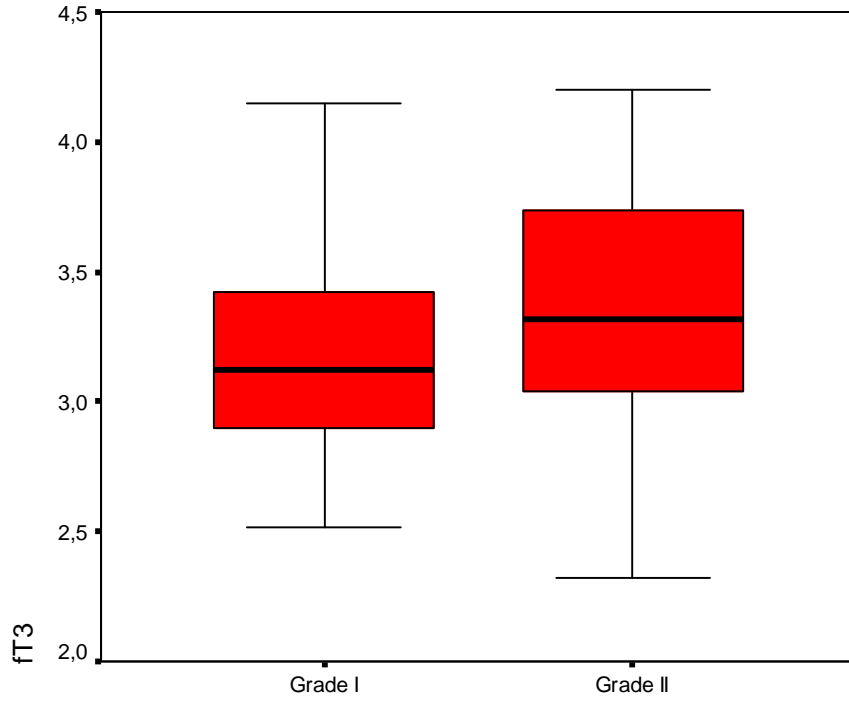
Hepatosteatoz gradeleri arasında TSH düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$

Tablo 26. Gradelere göre ft3, ft4 ve TSH düzeyleri

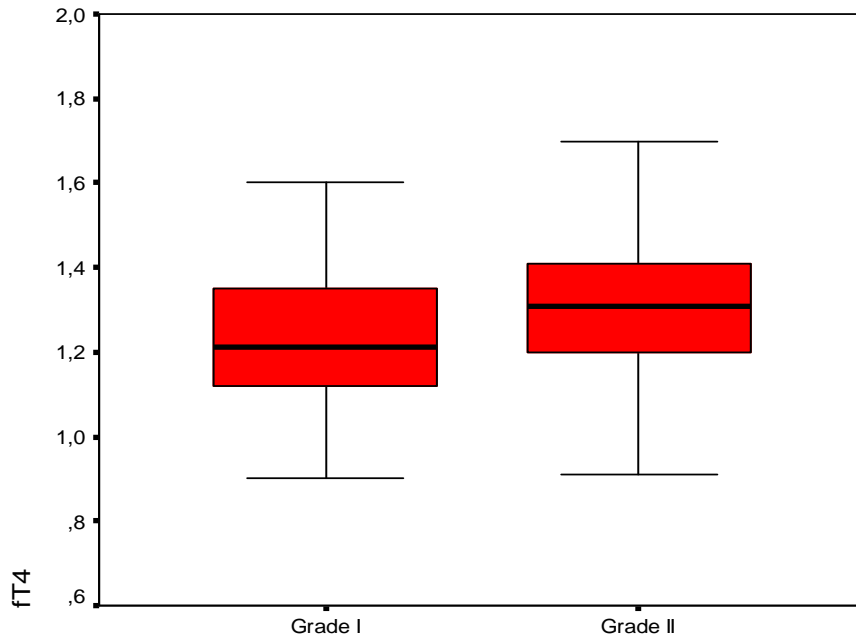
<b>HEPATOSTEATOZ</b>	Grade I		Grade II-III		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
ft3	3,19	,38	<b>3,45</b>	<b>,53</b>	<b>,008**</b>
ft4	1,25	,20	<b>1,33</b>	<b>,19</b>	<b>,030*</b>
TSH	2,36	2,11	1,99	1,50	,309

Grade II ve III olguların FT3 ve FT4 düzeyleri Grade I olgulara anlamlı derecede daha yüksektir.  $p<0.05$  ve  $p<0.01$

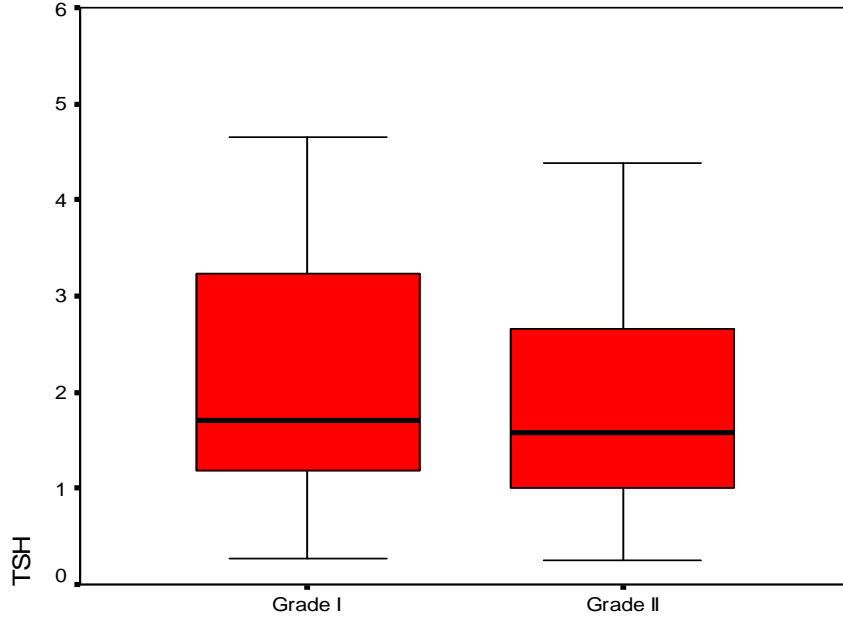
Hepatosteatoz gradeleri arasında TSH düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$



Grafik 4. Gradelere göre fT3 değerleri



Grafik 5. Gradelere göre fT4 değerleri



Grafik 6. Gradelere göre TSH değerleri

Tablo 27. Gradelere göre hemoglobin ve lökosit düzeyleri

	Erkek		Kadın		Toplam		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
<b>HB</b>								
Anemik			14	22,2	14	14,0		
Normal	37	100,0	49	77,8	86	86,0		0,002**
<b>WBC</b>								
Normal	37	100,0	63	100,0	100	100,0		

Olguların % 14'ünde hemoglobin düzeyi düşük bulunmuştur.

Kadınlarda erkeklere göre anemi sıklığı anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır.  $p < 0.05$

Tablo 28.Cinsiyete göre hemoglobin ve lökosit düzeyleri

	Grade I		Grade II-III		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
<b>HB</b>						
Anemik	8	18,6	6	10,7		
Normal	35	81,4	50	89,3	1,24	0,264
<b>WBC</b>						
Normal	43	100,0	56	100,0		

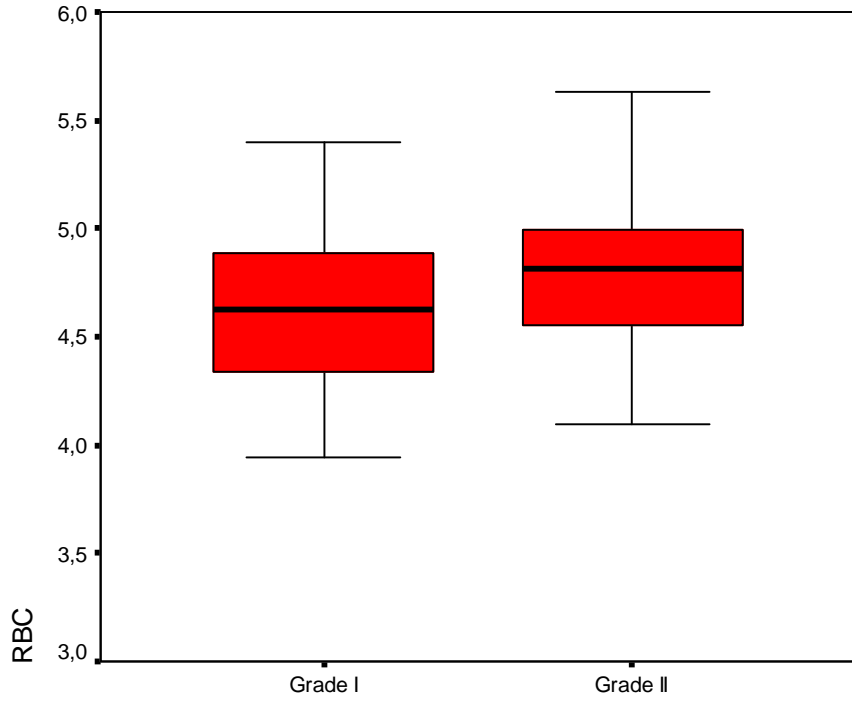
Hepatosteatoz gradeleri arasında anemi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$

Tablo 29.Gradelere göre hemogram sonuçları

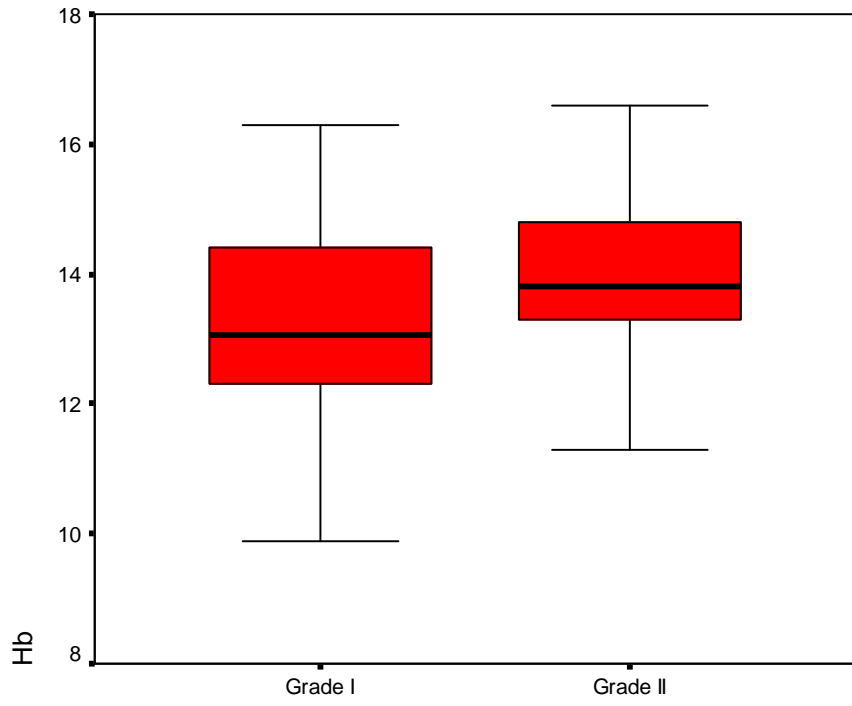
<b>HEPATOSTEATOZ</b>	Grade I		Grade II-III		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
WBC	8,1426	1,8776	8,1055	1,9727	,925
RBC	4,63	,43	<b>4,85</b>	<b>,38</b>	<b>,009***</b>
HB	13,23	1,52	<b>14,05</b>	<b>1,51</b>	<b>,010**</b>
HTC	39,14	3,80	<b>41,27</b>	<b>3,68</b>	<b>,006**</b>
PLT	272,86	74,19	260,88	73,53	,428

Grade II ve III olguların RBC, Hb ve Hct düzeyleri Grade I olgulara anlamlı derecede daha yüksektir.  $p<0.05$  ve  $p<0.01$

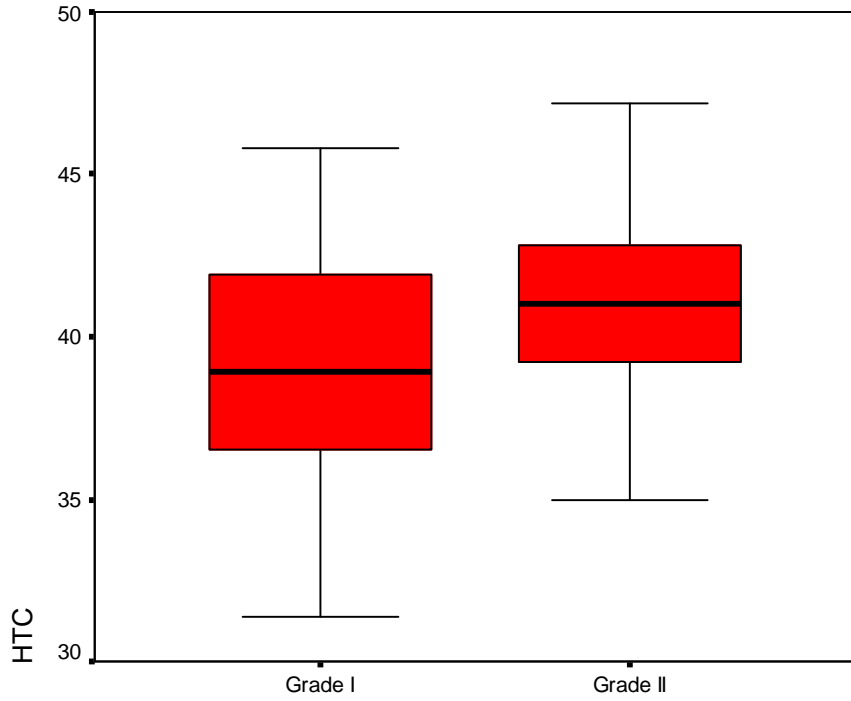
Hepatosteatoz gradeleri arasında WBC ve platelet sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $p>0.05$



Grafik 7. Gradelere göre RBC değerleri



Grafik 8. Gradelere göre hemoglobin değerleri



Grafik 9. Gradelere göre hemotokrit değerleri

Tablo 30. TSH, FT3 ve FT4 düzeyleriyle yaş, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyi arasındaki ilişki

	FT3		FT4		TSH	
	r	p	r	p	r	p
YAŞ	<b>-,232</b>	<b>,023*</b>	-,010	,919	-,143	,167
GLUKOZ	-,157	,119	,117	,248	-,156	,122
HBA1C	-,247	,059	,091	,493	-,162	,221

Hepatosteatozlu olgularda, yaş ve FT3 arasında zayıf derecede negatif korelasyon vardır.  $r=-0.23$

Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon yoktur.

Tablo 31.TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle üre, kreatinin ve ürik asit düzeyi arasındaki ilişki

	FT3		FT4		TSH	
	r	p	r	p	r	p
ÜRE	-,149	,142	-,035	,735	-,146	,151
KREAT	-,063	,537	,058	,572	-,176	,083
ÜASİT	-,081	,450	<b>,256</b>	<b>,015*</b>	,028	,794

Ürik asit ve fT4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.  $r=0.25$

Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon yoktur

Tablo 32.TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle lipid profili düzeyi arasındaki ilişki

	FT3		FT4		TSH	
	r	p	r	p	r	p
TKOL	,044	,660	,105	,299	,020	,844
TG	,161	,109	-,009	,926	-,032	,755
VLDL	,145	,149	-,022	,828	-,037	,714
HDL	-,096	,341	,012	,904	,090	,378
LDL	-,033	,744	,124	,221	,011	,910

Parametreler arasında anlamlı korelasyon yoktur

Tablo 33.TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle AST, ALT ve gGT düzeyi arasındaki ilişki

	FT3		FT4		TSH	
	r	p	r	p	r	p
AST	-,105	,303	-,156	,124	,043	,678
ALT	-,071	,488	,025	,805	,065	,527
GGT	-,071	,494	<b>,335</b>	<b>,001***</b>	-,068	,509

gGT ve fT4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.  $r=0.33$

Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon yoktur

Tablo 34. TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle total protein, albumin ve globulin düzeyi arasındaki ilişki

	FT3		FT4		TSH	
	r	p	r	p	r	p
TPROT	,112	,292	,101	,344	,158	,138
ALBUMİN	<b>,220</b>	<b>,037*</b>	<b>,208</b>	<b>,049*</b>	,048	,658
GLOB	,003	,977	-,003	,979	,143	,183

Albumin ve fT4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.  $r=0.21$

Albumin ve fT3 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.  $r=0.22$

Diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon yoktur

Tablo 35. TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle LDH, CK, ALP ve total bilirubin düzeyi arasındaki ilişki

	FT3		FT4		TSH	
	r	p	r	p	r	p
LDH	-,073	,480	<b>,281</b>	<b>,006**</b>	-,051	,618
CK	-,101	,341	<b>-,301</b>	<b>,004**</b>	,059	,579
ALP	-,053	,612	<b>,238</b>	<b>,022*</b>	-,070	,504
TBİL	,046	,660	,081	,439	-,143	,172

LDH ve fT4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.  $r=0.25$

CK ve fT4 arasında zayıf derecede negatif korelasyon vardır.  $r=0.25$

ALP ve fT4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.  $r=0.25$

Tablo 36.TSH, fT3 ve fT4 düzeyleriyle elektrolit düzeyi arasındaki ilişki

	FT3		FT4		TSH	
	r	p	r	p	r	p
Ca	,180	,091	,170	,110	,080	,458
Na	,066	,540	-,157	,143	,011	,922
K	,049	,650	,128	,235	-,097	,370

Parametreler arasında anlamlı korelasyon yoktur.

## TARTIŞMA

Karaciğer yağlanmaları uzun yıllardır biliniyor olmasına rağmen yakın zamana kadar özel bir hastalık olarak dikkate alınmamış ve histopatolojik incelemelerde sıklıkla karşılaşılan bu bulgu genellikle sebep olan hastalığın klinik tablosu içerisinde değerlendirilmiştir.

Non alkolik yağlı Kc hastalığının artan görülme sıklığına rağmen klinik önemi, patogenezi ve etyolojisi hala tam olarak anlaşılmış değildir. Browning JD ve ark.ları(91) yapılan bu çalışmada Amerika'da multi etnik bir topluluk üzerinde (%32'i beyaz, %48.3'ü zenci ve %17.5'i hispanik) 2287 kişide Kc trigliserid hacmi proton manyetik rezonans spektroskopisi kullanılarak ölçülmüş ve etnik gruplar arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Genel olarak popülasyonda Kc trigliserid hacmi %0.0 ile %41.7 arasında median %3.6 olmak üzere geniş bir dağılım göstermiştir. Popülasyonun neredeyse 1/3'ünde kc yağlanması saptanmıştır ve Kc yağlanması olanların çoğunda (%79) serum alanin amino transferaz seviyeleri normal bulunmuştur. Kc yağlanması etnik gruplar arasında farklılık göstermiş olup hispaniklerin %45'inde, beyazların %33'ünde ve zencilerin %24'ünde kc yağlanması saptanmıştır. Cinsiyete göre bakıldığında; beyaz erkeklerin %42'sinde ve beyaz kadınların %24'ünde kc yağlanması saptanmıştır. Hispanik gruptaki yüksek orandaki Kc yağlanması bu grupta gözlenen obezite ve insülin direncine bağlanmıştır. Bununla birlikte zencilerdeki düşük Kc yağlanması ise BMI, insülin direnci, etanol alımı ve ilaç kullanımı ile açıklanamamıştır. Kc yağlanması beyaz erkeklerde beyaz kadınlardan daha fazla olup aynı farklılık zenci ve hispanik grupta görülmemiştir. Sonuç olarak, bu çalışmadaki Kc yağlanma prevalansı etnik gruplar ve cinsiyetler arasında farklılık göstermekte olup belli grupları Kc yağlanmasına ve bununla ilişkili Kc hastalıklarına yatkınlığı göstermektedir. Bizim çalışmamızda olguların 2/3 ünü kadınlar oluşturmaktaydı.

Birkner E ve ark.'ları(92) Serum total kolesterol, triaçil gliserol, Aldolaz, sorbitol dehidrogenaz, glutamat dehidrogenaz, laktat dehidrogenaz, aspartat amino transferaz ve alanin amino transferaz enzim seviyeleri ölçülmüştür . Serum total kolesterol ve TG düzeyleri tüm deney gruplarında kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuş olup ALT ve AST seviyelerinde bir fark gösterilmemiştir.

Tüm deney gruplarında serum SDH, GLDH ve LDH düzeyleri artmış, Kc SDH, GLDH ve LDH düzeyleri azalmıştır. LDH ve SDH aktiviteleri CH+met grubunda yani yüksek kolesterol diyetiyle beraber metiyonin verilen grupta yüksek kolesterol diyeti verilen gruptan daha yüksek çıkmıştır. Kc Aldolaz aktivitesi sadece kolesterol diyeti verilen grup ile kolesterol diyetiyle birlikte selenomethionin verilen grupta düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışmada uzun süreli kolesterol diyeti ile beslenme hem hücre membran yapısını bozmakta olup bunu da Kc enzim seviyelerinin azalıp plazma enzim seviyelerinin artması ile göstermiş olup hem de histolojik olarak gösterilmiş Kc yağlanmasına yol açtığı gösterilmiştir.

Jin HB ve arkadaşları(93) 53 diyabetik yağlı Kc hastalığı olan grup ile 113 diyabetik ama yağlı Kc hastalığı olmayan toplam 166 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, her iki grupta açlık kan şekeri, ALT (alanin amino transferaz), AST (aspartat amino transferaz), ALP (alkalen fosfataz), GGT (gama glutamil transpeptidaz), T.Kol (total kolesterol), TG (trigliserid), HDL-C (yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol) düzeylerini araştırmışlardır. Sonuç olarak diyabetik yağlı Kc'i olan grupta kan şekeri, ALT, AST, ALP, GGT ve TG düzeyleri diyabetik olup yağlı Kc'i olmayan gruptan daha yüksek, HDL-C düzeyleri ise daha düşük bulmuşlardır. Diyabetik yağlı Kc'i olan grupta dislipidemi, disglisemi ve Kc enzimleri diğer gruptan daha yüksek bulunmuştur. ALT ve Triglisericid düzeyinin yüksek olması diyabetik yağlı Kc hastalığı için risk faktörleri olarak saptanmışlardır.

Bilici A ve arkadaşlarının(94) hepatik steatozu birbirinden bağımsız iki radyoloji uzmanı tarafından sonografi ile değerlendirildikleri çalışmada majör risk faktörlerini, biyokimyasal bulguları ve hepatik steatoz tedavisinin etkilerini de değerlendirmişlerdir. Non-alkolik karaciğer hastalığı gelişimi ile, tamoksifen kullanımı ve kemoterapi alımı arasında iyi bir bağlantı olduğu bulunsa da malesef steatozu erken dönemde yakalamada önemli olabilecek transaminaz seviyeleri ile hepatik steatoz arasında bir bağlantı gösterilememiştir. AST/ALT oranının literatürün tersine hepatik steatoz üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır.

Bilindiği gibi yağlı Kc'de hepatik mikrosirkülasyonun bozulması Kc'in iskemi durumunda reperfüzyon toleransını azaltır. Sonuç olarak, orta şiddette Kc yağlanması olan deney hayvanlarının dokularında total lipit seviyelerine önemli derecede artışlar saptanmıştır(95).

Toblli JE ve arkadaşları(96) sıçanlarda yaptıkları çalışmada serum kolesterol ve serum trigliseritlerinin karaciğer yağlanması pozitif ve anlamlı korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda Olguların % 43'ünde T.kolesterol, % 50 sinde trigliserid, % 26 sında LDL düzeyi yüksek , % 34 ünde HDL düşük bulunmuştur. Erkeklerde Kadınlara göre trigliserid yüksekliği anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır. Olguların % 19'unda AST, % 33 ünde ALT ve % 56 sında GGT düzeyi yüksek bulunmuştur. Erkeklerde kadınlara göre gGT yüksekliği anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır.p<0.05

Ellidokuz ve ark'larının(97) Kc yağlanması olan Kr. Hepatit C'li hastalar (n=23) ile Kc yağlanması olmayan Kr. Hepatit C'li hastalar (n=8) kan şekeri, lipit ve leptin düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında her iki grupta da seviyeleri yaklaşık aynı olup arada istatistiki olarak bir fark saptanmamıştır. Serum leptin seviyeleri ile ALT, AST gibi Kc enzimleri ile görülen korelasyon sadece Kc yağlanması olan Kr. Hepatit C'li hastalarda saptanmıştır. Çalışma grubumuzda olguların % 5 inde HbsAg, % 26 sında Anti-Hbs ve % 2 sinde Anti HCV pozitif bulunmuştur.

Hess B ve arkadaşları(98) İki genç HIV enfekte hastada karaciğer biyopsisinde şiddetli hepatik steatoz gözlemlendiklerini bildirmişlerdir. Acosta BS ve ark.ları bildirdikleri olgu sunumunda 3 haftadır mide bulantısı, kusma ve aralıklı diyaresi olan 34 yaşındaki HIV (+) obez kadın hasta Kc yetmezliği, ağır laktik asidoz, DIC ve renal yetmezlik ile seyreden multiorgan fonksiyon bozukluğundan ex olan hastada yapılan otopside hepatomegali ve geniş Kc yağlanması saptanmıştır. Olgularımızda HIV pozitiflik saptanmamıştır.

Çalışmamızda olguların % 24'ünde açlık kan şekeri yüksek bulunmuştur. Olguların % 13'ünde HbA1c düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu olguların uygun şekilde tedavisinin hepatosteatoz derecesini azaltacağı kesindir. Zib ve arkadaşlarının(99) yaptıkları çalışmada Tip 2 diyabetli ve obez hastalarda miyokardiyal ve hepatik trigliserid düzeyleri oldukça yüksek seviyelerdedir. Thiazolidinedione ile yapılan tedavinin tip 2 diyabetli hastalarda hepatik yağlanmayı azalttığı gösterilmiştir. Thiazolidinedione'nin insülinle birlikte verildiğinde aynı etkiyi yapıp yapmadığı henüz bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı ise insülinle birlikte pioglitazene verildiğinde tip 2 diyabetik hastalarda kc ve kalpte yağlanmayı azaltıcı etkisinin olup olmadığını saptamaktır.

Toplam 32 hastaya 6 ay boyunca sadece insülin ve insülinle birlikte pioglitazene verilmiş ve sonuç olarak insülinle birlikte pioglitazene verilen grupta anlamlı şekilde miyokardiyal ve hepatik trigliserid düzeylerinde düşme saptanmış aynı sonuçlar sadece insülin verilen grupta görülmemiştir. Her iki tedavi grubunda da sistolik, diyastolik kan basınçlarında ve kalp fonksiyonlarında değişiklik görülmemiştir. Thiazolidinedione ve pioglitazene tedavilerinin bu etkileri yağ dağılımını adipoz olmayan dokudan subkutanöz adipoz depolarına aktararak yaptığı gösterilmiştir.

Özellikle sanayileşmiş toplumlarda görülen beslenmeye bağlı morbid obeziteye sebep olabilen yüksek kalorili besin tüketiminin özellikle besinlerle alınan yüksek yağın etkisini düzenleyen, en önemli metabolik organ karaciğerdir. Barsaklarla ve yağ dokusu ile birlikte çalışarak lipit metabolizmasında önemli rol alır. Karbonhidrat cevap elementlerini bağlayan protein (ChREBP), sterol cevap elementi bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c), yada forkhead box 01 (Fox01), gibi transkripsiyon faktörlerinin artan aktivasyonu yağ asit sentezinde rol alıyor olabilir. Sonunda lipit partikülleri formunda yağın hepatositlerde birikimi hepatik steatoza yol açar ki bu da non-alkolik karaciğer yağlanması, alkolik yağlı karaciğer, hamilelikteki akut karaciğer ve hepatit C nin en önemli belirtisidir(100).

Sıçanlarda yüksek sukroz diyeti ile beslenme sonrası hepatik steatoz ve plazmada dislipidemi oluşur(101).

Lingvay I ve ark.larının(102) yeni tanı tedaviye başlanmış tip 2 diyabetli hastaların hepatik trigliserit (TG) seviyeleri magnetik rezonans spektroskopisi ile bazal ve metformin ile kombine edilmiş BiAsp 30 insülin, tedavisinden 3 ay sonra ölçülmüştür. İnsülin günde iki kez verilmiş, ve normal kapiller kan glukoz seviyesine ulaşmak için titre edilmiştir. Metformin ilk ay boyunca günlük 500 mg'dan 1000 mg bid'e titre edilmiştir. 3 aylık tedavi hepatik steatozu %45 azaltmıştır, deneklerin %75'i ise normal seviyelere ulaşmıştır.

Targher G ve arkadaşları(103) Tip 2 diyabetik hastalarda, non-alkolik hepatik steatoz (HS) ile hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladıkları çalışmada Non-alkolik HS'lu hastalarda HS'u olmayan hastalara göre 24-saatlik UFC ekskresyonunda ve post-deksametazon kortizol konsantrasyonlarında anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır. HS'lu hastalarda anlamlı derecede yüksek HOMA insülin rezistans değerleri, plazma trigliserit ve karaciğer enzimleri saptanmıştır.

Olguların % 3 ünde TSH düzeyi düşük, % 11'inde TSH düzeyi yüksek bulunmuştur. Grade II ve III olguların FT3 ve FT4 düzeyleri Grade I olgulara anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. Hipoksik ortamda yaşayan hayvanlarda, hipoksi sonucu, hipoksi ile indüklenen hepatik steatoz ve melanozis ile birlikte aynı serideki kırmızı kan hücrelerinin yıkımı ile kontrollü hemolitik olaylar gelişir. Hipofiz tarafından verilen cevap tedavi başlangıcından 1 saat sonra histolojik olarak saptanabilir ve 2 saat sonra da plazma tiroidstimulan hormondaki (TSH) belirgin artış ile bu bulgu desteklenir. Tiroid folikülleri kolloidlerini reabsorbe ederek tepki gösterirler. Fakat buna bağlı plazma serbest T3 ve T4 konsantrasyonları artış göstereceği yerde, serbest T3 anlamlı şekilde düşüş gösterir, serbest T4 ise sabit kalır. 6 saat sonra dahi plazma TSH konsantrasyonları hala kontrolden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(104).

Tesic D ve ark.larının(105) sundukları anti TPO su yüksek hipotroidi olgusunda ultrason sonuçları hepatik steatoz gösterilmiştir. HbA1c %14.7, TSH 85.7 mIU/l, serbest T4 1.6 pmol/l, serbest T3 1.4. Anti TPO Ab >600 IU/ml, trigliseritler 2.26 mmol/l, HDL 1.15, kolesterolemi 10.0 bulunmuştur.

Çalışmamızda hepatosteatozlu olguların % 15 inde TSH düzeyleri normal sınırlarda değildi ve Grade II ve III olguların FT3 ve FT4 düzeyleri Grade I olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş olması bize hepatosteatozlu olgularda tiroid fonksiyonlarının etyoloji açısından değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

## SONUÇ

Çalışmaya yaşları 26 ile 73 arasında değişen ortalaması  $51.0 \pm 9.1$  olan, 37'si erkek 63'ü kadın toplam 100 hasta alındı.

Olgularda yapılan USG sonrasında 44'ünde Grade I, 51' inde Grade II ve 5'inde Grade III hepatosteatoz saptandı.

Olguların % 5 inde HbsAg, % 26 sında Anti-Hbs ve % 2 sinde Anti HCV pozitif bulunmuştur.

Olguların % 24'ünde açlık kan şekeri yüksek bulunmuştur. Olguların % 13'ünde HbA1c düzeyi yüksek bulunmuştur.

Olguların % 9'unda üre düzeyi yüksek bulunmuştur. Olguların % 9'unda ürik asit düzeyi yüksek bulunmuştur.

Olguların % 43'ünde T.kolesterol, % 50 sinde trigliserid, % 26 sında LDL düzeyi yüksek , % 34 ünde HDL düşük bulunmuştur. Erkeklerde Kadınlara göre trigliserid yüksekliği anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır. $p < 0.01$

Olguların % 19'unda AST, % 33 ünde ALT ve % 56 sında GGT düzeyi yüksek bulunmuştur. Erkeklerde kadınlara göre GGT yüksekliği anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır. $p < 0.05$

Grade II ve III olguların GGT düzeyleri Grade I olgulara anlamlı derecede daha yüksektir. $p < 0.05$

Tüm olguların T.protein düzeyleri normal sınırlardaydı. 1 olgunun albumin düzeyi normal sınırların altındaydı.

Olguların % 19'unda LDH, % 8 inde T.bilirubin düzeyi yüksek bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere göre LDH yüksekliği anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır. $p < 0.05$

Grade II ve III olguların Ca düzeyleri Grade I olgulara anlamlı derecede daha yüksektir. $p < 0.05$

Olguların % 3 ünde TSH düzeyi düşük, % 11'inde TSH düzeyi yüksek bulunmuştur. Grade II ve III olguların FT3 ve FT4 düzeyleri Grade I olgulara anlamlı derecede daha yüksektir.  $p<0.05$  ve  $p<0.01$

Olguların % 14'ünde hemoglobin düzeyi düşük bulunmuştur. Kadınlarda Grade II ve III olguların RBC, Hb ve Hct düzeyleri Grade I olgulara anlamlı derecede daha yüksektir.  $p<0.05$  ve  $p<0.01$

Hepatosteatozlu olgularda, yaş ve FT3 arasında zayıf derecede negatif korelasyon vardır.  $r=-0.23$

Ürik asit ve FT4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.  $r=0.25$

gGT ve FT4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.  $r=0.33$

Albumin ve FT4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.  $r=0.21$

Albumin ve FT3 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.  $r=0.22$

LDH ve FT4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.  $r=0.25$

CK ve FT4 arasında zayıf derecede negatif korelasyon vardır.  $r=0.25$

ALP ve FT4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.  $R=0.25$

## ÖZET

Karaciğer yağlanması (hepatosteatoz) ; karaciğer hücrelerinde aşırı yağ birikmesidir. Alkol kullanmayanlarda görülen karaciğer yağlanması başlıca şişmanlık, diabet (şeker hastalığı) ve kan yağlarındaki yükseklikten kaynaklanır; ayrıca şu durumlarda da görülür : Geçirilmiş hepatit (sarılık , Reye sendromu, Wilson hastalığı, Refsum hastalığı, hemakromatoz, abetalipoproteinemi , proteinden fakir beslenme, kortikosteroid (kortizon) kullanımı, tetrasiklin (bir tür antibiyotik) ve diğer bazı ilaçların kullanımı vs..

Bu çalışmada Karaciğer yağlanması (hepatosteatoz) saptanan olgularda biyokimyasal değişikliklerin sıklığının belirlenmesi, cinsiyetler arasındaki olası farklılıkların saptanması, gradeler arası farklılıkların ortaya konulması ve tiroid fonksiyon testleri ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışma, Nisan 2004 – Ocak 2006 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran, 26-73 yaş arası 37 erkek ve 63 kadından oluşan toplam 100 hasta üzerinde yapılmıştır. Biyokimyasal olarak; hemogram, üre, kreatinin, AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, ALP (alkalen fosfataz), GGT (gama glutamil transferaz), ürik asit, CK (kreatin kinaz), total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, TG (trigliserid), serum albumin, açlık kan şekeri, serbest T3 ve T4, TSH düzeyi ölçümleri yapıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken student t testi, Mann Whitney U test, Fisher exact test ve Ki-Kare testi kullanıldı.

Çalışmaya yaşları 26 ile 73 arasında değişen ortalaması 51.0±9.1 olan, 37'si erkek 63'ü kadın toplam 100 hasta alındı. Olgularda yapılan USG sonrasında 44'ünde Grade I, 51'inde Grade II ve 5'inde Grade III hepatosteatoz saptandı.

Olguların % 24'ünde açlık kan şekeri yüksek bulunmuştur. Olguların % 13'ünde HbA1c düzeyi yüksek bulunmuştur. Olguların % 9'unda üre düzeyi yüksek bulunmuştur. Olguların % 9'unda ürik asit düzeyi yüksek bulunmuştur. Olguların % 43'ünde T.kolesterol, % 50 sinde trigliserid, % 26 sında LDL düzeyi yüksek , % 34 ünde HDL düşük bulunmuştur.

Olguların % 19'unda AST, % 33 ünde ALT ve % 56 sında GGT düzeyi yüksek bulunmuştur.

Olguların % 19'unda LDH, % 8 inde T.bilirubin düzeyi yüksek bulunmuştur. Olguların % 3 ünde TSH düzeyi düşük, % 11'inde TSH düzeyi yüksek bulunmuştur. Grade II ve III olguların FT3 ve FT4 düzeyleri Grade I olgulara anlamlı derecede daha yüksektir.p<0.05 ve p<0.01

Hepatosteatozlu olgularda, yaş ve ft3 arasında zayıf derecede negatif korelasyon vardır.

Hepatosteatozlu olgularda, Ürik asit, gGT, Albumin, LDH, ALP ve CK düzeyleriyle ft4 arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır.

Karaciğer yağlanmaları uzun yıllardır biliniyor olmasına rağmen yakın zamana kadar özel bir hastalık olarak dikkate alınmamış ve histopatolojik incelemelerde sıklıkla karşılaşılan bu bulgu genellikle sebep olan hastalığın klinik tablosu içerisinde değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hiperkolesterolemi, trigliserid yüksekliği, glukoz düzeyinin ve karaciğer enzimlerinin yüksek olması hepatosteatozlu olgularda sıklıkla görülmektedir.

## SUMMARY

Fatty Liver (Hepatosteatosi) excessive fat accumulation in liver cells. Obesity, diabetes and high amount of blood fat is the main cause of fatty liver when there is no alcohol intake. However former hepatitis, jaundice, Reye syndrome, Wilson Disease, Refsum Disease, Hemocromatosis, abetalipoproteinemia, poor protein diet, corticosteroid (cortisone) usage can cause fatty liver.

Aim of this study is to observe the frequency of biochemical changes to find out potential differences between sexes and the differences between grades and the relation with thyroid function test in cases with hepatosteatosi.

The study is conducted in between April 2004- January 2006 at İstanbul Educational and Research Hospital internal medicine clinics with patients aged 26-73. 37 men, 63 women total 100 patient were observed.

Study parameters were hemogram, urea, creatinine, AST, ALT, total bilirubin, direct bilirubin, ALP, GGT, uric acid, CK, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, TG, serum albumin, fasting blood sugar, free T3 and T4, TSH levels. Student t test, Mann Whitney U test, Fisher exact test and Khi Kare tests are used for statistical analysis.

In this study, aged between 26-73, median  $51.0 \pm 9.1$ , a total of 100 patient (37% men; 63% women) has been included. According to US results, 44% Grade I Hepatosteatosi, 51% Grade II and 5% Grade III hepatosteatosi has been found. Blood glucose levels were high in the 24% of the patients. HbA1c levels were high in the 13% of the patients, urea levels were high in the 9% of the patients, blood uric acid levels were high in the 9%. And total cholesterol, triglyceride, LDL were high respectively in the patients of 43%, 50%, and 26%. And HDL levels were low in the 34% of the patients. AST levels have been found high 19% out of the patients, ALT levels 33% and GGT levels were 56% high out of this the patients.

In the 3% of the patients, LDL levels were low, 8% of the patients T. Bilirubin levels were high. TSH levels were high in the 3% of the patients. FT3 and FT4 levels in Grade II and III were statistically higher than patients with grade I hepatosteatosis ( $p<0.05$  and  $p<0.01$ ). There were negative correlation between age and FT3; there were low positive correlation between uric acid, GGT, Albumin, LDL, ALP and CK levels and FT4.

Although hepatosteatosis has been known for all long time, it has not been taken big attention as an important disease and has been always considered is as clinical presentation of another disease. In our study hipercholesterolemia, trigliserid, blood glucose and liver enzymes have been found high in patients with hepatosteatosis and those results are similar to literature.

## KAYNAKLAR

1. Brunt EM, Elizabeth M. Nonalcoholic steatohepatit: Definition and pathology. Seminars In Liver Disease 2001; 21: 3-16.
2. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver diseases:an agenda for clinical research. Hepatology .2002;35(4): 746-752
3. Arthur J, McCullough. Update on nonalcoholic fatty liver diseases. .Journal Of Clinical Gastroenterology 2002; 34(3): 255-262.
4. Demir K. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etyoloji ve patogenez. apa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed: Beşışık F.. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;90-94
5. Tzn N. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı apa Gastroenteroloji Günleri 2003. Ed: Kaymakoğlu S.. Arset Matbaacılık İstanbul 2003;241-246
6. Beşışık F. Soliter Hepatomegaliler; steatohepatit. Gastroenteroloji. Ed: kten A. Nobel Tıp Kitapevi 2001;483-485
7. Őentrk . Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) Folbia 2004;1:12-17
8. Thaler H:Die fettleber und ihre pathogenetische beziehung zur leberzirrhose. Virchows Arc. 1962;335-180
9. Miller DJ, İsimaru H, Klatskin G: Nonalcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis. Gastroenterology 77:27, 1979
10. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis:Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980;55:434-438
11. Sonsuz A, Uraz S. Karaciğer yağlanması ve nonalkolik steatohepatit. Gksoy E (ed) Aktuel gastroenteroloji ve hepatoloji-1. 2. baskı, İstanbul, Bilimsel Medikal yayıncılık, 2003:131-46
12. Choudhury J. Sanyal A: İnsulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2004;575-94

13. Evans CD, Oien KA, MacSween RN, Mills PR: Nonalcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury. *J Clin Pathol*.2002;55:689-92.
14. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RTL. Nonalcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000;173:476-479
15. Shaffer EA. Nonalcoholic steatohepatitis: More than just being fat. *The Canadian Journal of Gastroenterology* 2002; 16(5): 303-307.
16. Harrison SA, Kadaika S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: What we know in the new millenium. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; 97(11): 2714-2724.
17. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2004; 24: 3-20.
18. Dixon TB, Garion DE, Bhatol PS. A view on diagnostic criteria of nonalcolic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 841-842.
19. . Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
20. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RTL. Non-alcoholicsteatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000;173:476-479
21. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-117.
22. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients withand without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-1355.
23. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normalweight individual revisited. *Diyabetes* 1998;47:699-713.
24. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000;45:1929-1934.
25. Struben VMD, Hesperheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000;108:9-13.

26. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-2009.
27. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and asymptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010-3014.
28. Clark JM, Brancati FL, Diehl AME. Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. population. *Gastroenterology* 2001;120:Suppl:A-65.
29. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:39-47.
30. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989;24:275-302.
31. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-562.
32. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2001; 21: 27-41.
33. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
34. Ruhl CE, Everhart JE. The determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-79.
35. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Digestive Diseases And Sciences* 2000; 45: 1929-1934.
36. Anna Mae Diehl. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 1999; 19(2): 221-229.

37. Gören B, Fen T. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 841-850.
38. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP. Nonalcoholic steatohepatitis:the effects of Roux-en-Y gastric by-pass surgery. *American Journal Of Gastroenterology* 2006; 101: 368-373.
39. M Kugelmas. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38(2): 413-419.
40. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S: Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev.*2002;60:289-93
41. Ratziu V., Bonyhay L., Di Martino V., et al. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity- related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1485-1493
42. Beşışık F. Soliter Hepatomegaliler; Steatohepatit. *Gastroenteroloji*. Ed:Ökten A.Nobel Tıp Kitabevi 2001;483-485
43. Beyler A.R, Aytaç Ş. Nonalkolik Steatohepatitis. *Gastroenteroloji*. Ed:Özden A., Şahin B., Yılmaz U., Soykan İ. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbaacılık 2002;593-600
44. Demir K. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı:Etyoloji ve patogenez. *Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004*. Ed:Beşışık F..İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;90-94
45. Tözün N. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Çapa Gastroenteroloji Günleri 2003*. Ed: Kaymakoğlu S.. Arset Matbaacılık İstanbul 2003;241-246
46. Şentürk Ö. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH). *Folia* 2004;1:12-17
47. Akyüz F.Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004*. Ed: Beşışık F. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;95-99
48. Beyler A.R, Aytaç Ş.. Nonalkolik steatohepatitis *Gastroenteroloji*. Ed: Özden A., Şahin B., Yılmaz U., Soykan İ.. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbacılık 2002;593-600
49. Akyüz F. Nonalkolik Yağlı Karaciğer hastalığı: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004*. Ed: Beşışık F. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;95-99
50. Tözün N. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı *Çapa Gastroenteroloji Günleri 2003*. Ed: Kaymakoğlu S.. Arset Matbaacılık İstanbul 2003;241-246

51. Beşışık F. Soliter Hepatomegaliler; steatohepatit. Gastroenteroloji. Ed: Ökten A. Nobel Tıp Kitapevi 2001;483-485
52. Şentürk Ö. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) Folbia 2004;1:12-17
53. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123: 745-750.
54. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 122: 1649-1657.
55. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with insulin resistance syndrome. Hepatology, 2002;35(2):497-9
56. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607
57. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. J Clin Invest. 2004 Jul;114:147-52
58. Uygun A, Kadayifci A. Metformin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. Alimentary Pharmacology And Therapeutics 2004; 19: 537-544.
59. Nair S, Diehl AM, Wiseman M. Metformin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Alimentary Pharmacology And Therapeutics 2004; 20: 23-28.
60. Caldwell SH, Hespenheide EE, Redich JA. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. American Journal Of Gastroenterology 2001; 96: 519-525.
61. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI. A pilot study of pioglitazone treatment. Hepatology 2004; 39: 188-196.
62. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR. Probucol in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Journal Of Hepatology 2003; 38: 414-418.
63. Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulos I. The efficacy of omega 3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in nonalcoholic fatty liver disease with. Indian Journal Of Gastroenterology 2004; 23: 131-134

64. Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004; 174(1): 193-196.
65. Lindor KD, Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.
66. Gulbahar O, Karasu ZA, Erson G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000; 118(A): 1444-
67. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P. Vitamin E and C treatment improves fibrosis in patients. *American Journal Of Gastroenterology* 2003; 98: 2485-2490.
68. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2003; 37: 343-350.
69. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, Sakhuja P. The beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemi. *American Journal Of Gastroenterology* 2004; 99: 1946-1952.
70. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *American Journal Of Gastroenterology* 2004; 99: 2365-2368
71. Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir.E.Ü.Basımevi, 2000; 64
72. Greer AM: The thyroid gland. Raven Pres Ltd. New York 1990
73. Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir: E.Ü.Basımevi, 2000: 161-168
74. Hershman JH, Pittman JA: Response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *J Clin Endocrinol* 1970; 31: 457
75. Guyton CA: Textbook of medical physiology. Seventh edition, W.B.Saunders Company, 1986
76. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM: Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: Physiological and implication. *Endocrinol Rev* 1981; 2: 87-101
77. Ingbar HS, Brauerman EL: Werner's the thyroid. Fundamental and clinical text JB Lippincott Company 1989

78. Wyngaarden BJ, Smith HL: Textbook of medicine, p. 1315-1340, W.B.Saunders Company, Philadelphia-Tokyo, 1988
79. Refetoff S, Harrison J, Karansfilski BT, et al: Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in the infancy and childhood. N Eng J Med 1975; 292:171
80. Griffin JE: Southwestern internal medicine conference: Management of thyroid nodules. MJ Med Scien 1988; 296: 336-345
81. Greenspan FS: The problem of the nodular goitre. Med Clin N Am 1991; 1: 195-209
82. Thompson W N: Current diagnostic techniques for single thyroid nodule. Current Surgery 1983; 40: 255-259
83. Maayan ML, Volport EM, Fine EJ, et al: Thallium chloride 201 (TI-201) thyroidal uptake and its control by TSH. Nucl Med 1979; 20: 678
84. Atkins P , Cohen SB , Phillips BJ. Drug Therapy for Hyperthyroidism in Pregnancy. Drug Saf. 2000;23:229-244.
85. Singer PA , Cooper DS , Levy EG , et al. Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. JAMA. 1995;273:808-812.
86. Imseis RE , Vanmiddlesworth L , Massie JD , et al. Pre-treatment with Propylthiouracil but not Methimazole Reduces the Therapeutic Efficacy of Iodine-131 in Hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:685-687.
87. Mehta V , Savino JA. Surgical Management of the Patient with A Thyroid Disorder. Clin Geriatr Med. 1995;11:291-309.
88. Attia J , Margetts P , Guyatt G. Diagnosis of Thyroid Disease in Hospitalized Patients: A Systematic Review. Arch Intern Med. 1999;159:658-665.
89. Weetman AP. Hypothyroidism: Screening and Subclinical Disease. BMJ. 1997;314:1175-1178.
90. Singer PA , Cooper DS , Daniels GH , et al. Treatment Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Well-differentiated Thyroid Cancer. Arch Intern Med. 1996;156:2165-2172.

91. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1387-95.
92. Birkner E, Zalejska-Fiolka J, Kasperczyk A, Kasperczyk S, Grucka-Mameczar E, Stawiarska-Pieta B, Birkner K. The influence of methionine, selenomethionine, and vitamin E on liver metabolic pathways and steatosis in high-cholesterol fed rabbits. *Biol Trace Elem Res*. 2007 Winter;120(1-3):179-94.
93. Jin HB, Gu ZY, Yu CH, Li YM. Association of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes: clinical features and independent risk factors in diabetic fatty liver patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005 Aug;4(3):389-92.
94. Bilici A, Ozguroglu M, Mihmanli I, Turna H, Adaletli I. A case-control study of non-alcoholic fatty liver disease in breast cancer. *Med Oncol*. 2007;24(4):367-71.
95. Ijaz S, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. The role of nitric oxide in the modulation of hepatic microcirculation and tissue oxygenation in an experimental model of hepatic steatosis. *Microvasc Res*. 2005 Nov;70(3):129-36.
96. Toblli JE, Ferder L, Stella I, Angerosa M, Inserra F. Enalapril prevents fatty liver in nephrotic rats. *J Nephrol*. 2002 Jul-Aug;15(4):358-67.
97. Ellidokuz E, Cömlekçi A, Ellidokuz H, Akpınar H, Gökçe C, Tankurt E, Sagol O, Simsek I, Gönen O. The role of serum leptin levels in chronic hepatitis C with steatosis. *Hepatogastroenterology*. 2003 Dec;50 Suppl 2:cclxix-cclxxii.
98. Hess B, Raisin J, Zimmermann A, Horber F, Bajo S, Wyttenbach A, Jaeger P. Tubulointerstitial nephropathy persisting 20 months after discontinuation of chronic intake of germanium lactate citrate. *Am J Kidney Dis*. 1993 May;21(5):548-52.
99. Zib I, Jacob AN, Lingvay I, Salinas K, McGavock JM, Raskin P, Szczepaniak LS. Effect of pioglitazone therapy on myocardial and hepatic steatosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *J Investig Med*. 2007 Jul;55(5):230-6.
100. Canbay A, Bechmann L, Gerken G. Lipid metabolism in the liver. *Z Gastroenterol*. 2007 Jan;45(1):35-41.

101. Huang W, Dedousis N, O'Doherty RM. Hepatic steatosis and plasma dyslipidemia induced by a high-sucrose diet are corrected by an acute leptin infusion. *J Appl Physiol*. 2007 Jun;102(6):2260-5. Epub 2007 Mar 15.
102. Lingvay I, Raskin P, Szczepaniak LS. Effect of insulin-metformin combination on hepatic steatosis in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2007 May-Jun;21(3):137-
103. Targher G, Bertolini L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Relationship of non-alcoholic hepatic steatosis to cortisol secretion in diet-controlled Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2005 Sep;22(9):1146-50.
104. Frangioni G, Atzori A, Balzi M, Fuzzi G, Ghinassi A, Pescosolido N, Bianchi S, Borgioli G. Thyroid and hypoxic stress in the newt *Triturus carnifex*. *J Exp Zool A Comp Exp Biol*. 2006 Mar 1;305(3):225-32.
105. Tesić D, Pantelinac P, Radosavljević J, Curić N. Hashimoto's hypothyroidism associated with insulin resistance in type 2 diabetes. *Med Pregl*. 2006 Mar-Apr;59(3-4):175-8.