



T.C.

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÖTİROİD HASHİMOTO HASTALIĞI OLAN  
ÇOCUKLARDA TİROİD OTOİMMUNİTESİNİN  
ALKOLİK OLMAYAN KARACİĞER  
YAĞLANMASINDAKİ ROLÜ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Dilek DÖNMEZ ERSAVAŞ**

**MART-2018**



**T.C.**

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÖTİROİD HASHİMOTO HASTALIĞI OLAN  
ÇOCUKLARDA TİROİD OTOİMMUNİTESİNİN  
ALKOLİK OLMAYAN KARACİĞER  
YAĞLANMASINDAKİ ROLÜ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Dilek DÖNMEZ ERSAVAŞ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Şükriye Pınar İŞGÜVEN**

**MART 2018**

Bu araştırma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından  
2017-40-02-009 proje numarası ile desteklenmiştir.

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21/06/2017-02 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 14.03.2018

Dilek DÖNMEZ ERSAVAŞ

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım başta tez hocam sayın Prof. Dr. Şükriye Pınar İşgüven olmak üzere kliniğimizin saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Öner Özdemir, Prof. Dr. Mustafa Büyükavcı, Doç. Dr. İbrahim Caner, Yrd. Doç. Dr. Bahri Elmas'a, Uzm. Dr. Pınar Dervişoğlu'na, her daim tecrübelerinden faydalandığım bütün uzman abilerime ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, sekreter ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her anımda yanımda olduğunu hissettiren sevgili anneme, kardeşlerime, hayatımdaki güzelliklere vesile olan her daim desteğini yanımda hissettiğim eşime, kızım, dostlarıma teşekkür ederim.

Saygılarımla

**Dr. Dilek DÖNMEZ ERSAVAŞ**

---

## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	1
TABLO LİSTESİ.....	3
ŞEKİL LİSTESİ.....	4
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	5
ÖZET.....	7
ABSTRACT.....	9
1. GİRİŞ.....	11
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları.....	13
2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi ve Fizyolojisi.....	13
2.1.2. Tiroid Hormonu Sentezi.....	14
2.1.3. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Fonksiyonları.....	15
2.2. Otoimmün Tiroid Hastalıkları.....	16
2.2.1. Tiroid otoimmünite sendromları.....	16
2.3. Hashimoto Tiroiditi (HT).....	17
2.3.1. HT patogeneğinde immün sistem elemanlarının ve tiroid antijenlerinin rolü	18
2.3.2. Tiroid hasarı mekanizmaları.....	20
2.3.3. HT patogeneğinde muhtemel öneme sahip faktörler.....	20
2.3.4. Klinik özellikler.....	24
2.4. Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması.....	25

2.4.1.	Karaciğer yapısı ve özellikleri.....	25
2.4.2.	NAFLD'nin epidemiyolojisi.....	27
2.4.3.	NAFLD'de yağlanmanın histolojisi.....	28
2.4.4.	NAFLD'nin patogenezi.....	28
2.5.	Non-alkolik karaciğer yağlanmasında tiroid hormonlarının etkisi.....	32
2.6.	Bioelektrik İmpedans.....	34
2.6.1.	Bioelektrik İmpedans Cihazı Çalışma Prensipleri.....	34
3.	GEREÇ YÖNTEM.....	36
	Dahil Etme ve Dışlama.....	36
	Hasta ve Kontrollerin Antropometrik Özelliklerinin Belirlenmesi.....	37
	Serumda Metabolik Parametrelerin Tayini.....	38
	Tiroid ve KC US.....	38
	İstatistiksel Analiz.....	39
4.	BULGULAR.....	40
5.	SONUÇLAR.....	73
	KAYNAKÇA.....	75
	ÖZGEÇMİŞ.....	100

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> HT'li hastalarda sık rastlanan belirti ve bulgular.....	24
<b>Tablo 2.</b> Tüm katılımcıların demografik özellik dağılımları.....	40
<b>Tablo 3.</b> Gruplar arasında Tanner Evresi, US'de steatoz ve tiroidit mevcudiyeti.....	41
<b>Tablo 4.</b> Yaş, vücut ağırlığı, boy, BMI, SKB, DKB, BÇ, KÇ, BKO ve BMH ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 5.</b> Yaş, vücut ağırlığı, boy, BMI, SKB, DKB, BÇ, KÇ, BKO ve BMH ortalamalarının korelasyonu.....	44
<b>Tablo 6.</b> ST3, ST4, İnsülin, Homa-IR ve Glukoz değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 7.</b> sT3, sT4, TSH, anti-TPO, ant-Tg değerlerinin korelasyonu.....	48
<b>Tablo 8.</b> ALT, AST, GGT, Kolesterol, Trigliserit, VLDL, HDL, LDL ve hsCRP değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 9.</b> Yağ, kas, sıvı, kemik ağırlığı, mineral ve protein değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 10.</b> Bacak ve kol yağ kas değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 11.</b> Hasta grubunun hepatosteatoz varlığı ile vücut analizindeki parametrelerinin karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 12.</b> Hasta grubunun Hepatosteatoz ile BMI, BMI SDS ve vücut ağırlığı SDS değerlerinin karşılaştırılması.....	52
<b>Tablo 13.</b> Hastalarda Hepatosteatoz varlığı ile Anti TPO ve anti-Tg antikolları arasındaki ilişki.....	52
<b>Tablo 14.</b> Gruplara göre Hepatobilier US ile TSH, sT3, sT4, BKO arasındaki korelasyon.....	53
<b>Tablo 15.</b> Hepatosteatoz mevcudiyeti ile ilişki faktörlerin çok değişkenli analizi....	56

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi.....	14
Şekil 2. Karaciğerin mikro anatomisi.....	26
Şekil 3. Karaciğer yağlanması ile siroz gelişim süreci.....	32
Şekil 4. Katılımcıların Tanner evreleme sistemine göre puberte durumu.....	40
Şekil 5. SKB ve DKB değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması.....	43
Şekil 6. Bazal Metabolizma İle Vücut Ağırlığı Arasındaki Korelasyon.....	45
Şekil 7. Boy ile SKB Arasındaki Korelasyon.....	46
Şekil 8. TSH değerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması.....	48
Şekil 9. Hasta ve kontrol gruplarında Hepatobilier US ile BÇ arasındaki korelasyon.....	54
Şekil 10. Hasta gruplarında Hepatobilier US ile BÇ arasındaki korelasyon grafiği.....	55
Şekil 11. Yağ yüzdesinin hepatosteatoz mevcudiyetine göre ROC eğrisi.....	57
Şekil 12. Bel çevresinin hepatosteatoz mevcudiyetine göre ROC eğrisi.....	58



## SİMGELER VE KISALTMALAR

**BİA** Bioelektrik impedans analizi

**BMH** Bazal Metabolik Hız

**BMI** Vücut kitle indeksi

**C3** Kompleman 3

**C4** Kompleman 4

**CB1** Cannabinoid receptor type 1

**DGAT-1** Diaçilgliserol açiltransferaz-1

**DKB** Diastolik Kan Basıncı

**DM** Diyabetes Mellitus

**GH** Graves Hastalığı

**HOMA-IR** Homeostatic Model Assessment Insulin Rezistans

**HSH** Hepatosteatoz

**HT** Hipertansiyon

**IL-6** İnterlökin 6

**IR** İnsülin direnci

**JNK** c-jun-N terminal kinaz

**KC** Karaciğer

**MHC** Majör Histokompatibilite Kompleksi

**MIR122** microRNA 122

**MPO** Myeloperoksidaz

**MS** Metabolik sendrom

**NAFLD** Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

***NF- $\kappa$ B*** Nükleer Faktör- $\kappa$ B

***PLPLA3*** Patatin benzeri fosfolipaz etki alanı içeren -3

***PNL*** Polimorf nükleuslu lökosit

***PPAR- $\alpha$***  Peroksizom proliferatör aktive eden reseptör- $\alpha$

***ROS*** Reaktif oksijen radikalleri

***SKB*** Sistolik Kan Basıncı

***SREBP-1c*** Sterol regulatory element-binding protein 1

***SS*** Standart sapma

***TNF- $\alpha$***  Tümör nekroz faktör-alfa

***TSH*** Tiroid stimulan hormon

***TPO*** Tiroid peroksidaz

***TG*** Tiroglobülin

***US*** Ultrasonografi

***XBPI*** X-box bağlayıcı protein1

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmanın amacı tiroid hormon düzeyleri normal sınırlarda olan ve tedavi almayan hashimoto tiroidli pubertal kız çocuklarında otoimmünitenin; alkolik olmayan karaciğer yağlanması (NAFLD) üzerine etkilerini kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak göstermektir. BMI'nin, BIA ile ölçülen vücut bileşenlerinin, metabolik sendrom parametrelerinin, otoimmünite ile ilişkisi değerlendirilmeye çalışılacaktır. Risk faktörlerinin saptanması NAFLD'yi önlemede esastır.

**Gereç ve Yöntem:** Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde takipli, tiroid otoantikörleri pozitif, tiroid ultrasonu tiroiditle ilişkili bulunan ve tedavi almayan ötiroid 43 adolesan Hashimoto hastası (HT) çalışmamıza katılmıştır. Kontrol grubumuz Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran yaş, puberte evresi ve BMI'i hasta grubumuz ile eşleştirilmiş, tiroid fonksiyonları normal ve otoantikörleri negatif olan, tiroid US normal sınırlarda olan sağlam kız adolesanı kapsamaktadır.

**Bulgular:** HT'li 3 hastada KC ultrasonu ile evre 1 steatoz saptanmışken, kontrol grubunun KC US'leri tümüyle normaldir ( $p>0.05$ ). Her iki grupta da sT3 ve sT4 değerleri normal sınırlardadır ve gruplar arası fark yoktur. TSH değeri ise yine normal sınırlarda kalmakla birlikte hasta grubunda daha yüksektir. Metabolik sendrom parametreleri ve BIA ile değerlendirilen segmenter vücut analiz sonuçları bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur. Steatoz görülen HT'li hastalarımızın BMI SDS, ağırlık SDS ve BIA ile değerlendirilen vücut ortalama yağ yüzdesi değerleri tüm gruptan ve steatoz görülmeyen hasta grubundan daha yüksektir. Ortalama yağ yüzdesi, grade1 steatoz olanlarda (45,70 (31,40-49,90)) steatoz görülmeyenlere göre (24,5 (12,10-47,40)) daha yüksektir ( $p:0,025$ ). Benzer şekilde ortalama yağ miktarı da grade 1 steatoz olanlarda (41,70 (19,40-44,50) kg) steatoz olmayanlara göre (12,50 (4,30-40,8) kg) daha yüksektir ( $p:0,015$ ).

Hasta grubunda Hepatosteatoz ile Anti TPO ve anti-Tg antikor düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; Anti TPO ve anti-Tg antikor düzeyleri ile hepatobilier US sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Hasta ve kontrol grupları birlikte değerlendirildiğinde bel çevresi ile hepatosteatoz seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (p:0,023). Sadece hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında da bel çevresi ile hepatosteatoz seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (p:0,026).

HT'li hastalarımızın sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir.

Hastalarda hepatosteatoz mevcudiyeti ile ilişki faktörlerin çok değişkenli analizi yapıldığında; lojistik regresyon modeline BMI SDS, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, TSH, Anti TPO, tiroglobulin antikoru, sistolik kan basıncı bağımsız değişkenlerinin hepatosteatoz riskini artırmadığı saptanmıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak; hashimoto hastalığının yağlı karaciğer açısından yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Tiroid US'nun tanıdaki değeri tartışmalıdır. NAFLD için bilinen risk faktörleri ile ilgili pozitif bir ilişkinin gösterilememesi hastalarımızın ötiroid oluşu ve çalışma grubumuzun küçüklüğünden kaynaklanmış olabilir. Bütün parametreler açısından eşleştirilmiş olan iki grup arasında 3 HT'li hastada hafif düzeyde yağlanmanın görülmesi, santral yağlanmanın BÇ ile korelasyonu, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının yüksekliği patogeneizde otoimmüitenin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Sağlıklı bir değerlendirme açısından bu ilişkinin daha çok parametre ile büyük bir örnekleme araştırılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hashimoto tiroidit, karaciğer yağlanması, otoimmünite

## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** The aim of this study was to investigate whether autoimmune Hashimoto's thyroiditis (HT) increases the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), regardless of thyroid dysfunction. In addition, the relationship between autoimmunity and the following factors was evaluated: Body Mass Index (BMI), body parameters measured by Bioelectric Impedance Analysis (BIA) and metabolic syndrome parameters.

**Methods:** A prospective cross-sectional study was carried out at the outpatient clinic of the Department of Pediatric Endocrinology of Sakarya University Faculty of Medicine. 43 euthyroid, newly diagnosed pubertal girls with HT who were positive for TPO and/or Tg antibodies and who mostly had parenchymal heterogeneity according to thyroid ultrasound were included in the study. The age ranged from 12 to 18 years. The control group consisted of 41 age- and BMI-matched healthy pubertal girls with negative serum thyroid autoantibodies and normal thyroid function. For all participants, the inclusion criteria for the present study consisted of being between 12 and 18 years old and having normal thyroid function.

**Results:** In our study, grade 1 steatosis was detected by liver ultrasonography (US) in 3 patients (7%) in the HT group while the control group was completely normal. There was no significant difference between the two groups in terms of NAFLD ( $p=0.085$ ). There was no significant difference between the two groups in terms of anthropometric variables except for systolic and diastolic blood pressures, which were significantly higher in patients with HT even though they were still within the normal range.

The median TSH value of the patient group was higher [2,88 (, 43-5,57)  $\mu\text{LU} / \text{mL}$ ] than the control group [1.98 (, 96-4,24)  $\mu\text{Lu} / \text{mL}$ ] ( $p = 0.017$ ). However, once again, these higher values were still within the normal range. There was no statistically significant difference in metabolic parameters (ALT, AST, GGT, cholesterol, triglyceride, glucose, insulin and HOMA-IR) between the two groups. When we compared the BIA parameters between patient and control groups, there was no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ).

All of the body parameters by BIA were higher in patients with grade 1 steatosis than in patients who have no steatosis. There was no difference in thyroid antibody levels between HT patients with and without steatosis. There was a significant positive correlation between waist circumference and hepatosteatosi level ( $p= 0.023$ ).

A multivariate logistic regression analysis did not find that the independent variables BMI-SDS, age, waist circumference, hip circumference, TSH, Anti TPO, thyroglobulin antibodies, systolic blood pressure affect the presence of hepatosteatosi.

**Conclusion:** In conclusion, our study revealed that HT patients had increased hepatosteatosi compared to the control group, but this difference was not statistically significant. While the two groups were considerably homogeneous in terms of metabolic risk factors, HT patients with hepatosteatosi were borderline obese. This may indicate that steatosis is due to obesity, but NAFLD and obesity are part of a spectrum characterized by chronic subclinical inflammation. Findings such as HT patients having higher systolic and diastolic blood pressures, hepatosteatosi patients demonstrating abdominal adiposity, a positive correlation between the presence of hepatosteatosi and waist circumference indicate that autoimmunity may be a risk factor for NAFLD development by way of chronic subclinical inflammation. Since the identification of risk factors is imperative for the prevention of NAFLD development, further studies with larger cohorts are needed.

**Key words:** Hashimoto thyroiditis, fatty liver, autoimmunity

## 1. GİRİŞ

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD); basit steatozis (yağlanma) den başlayarak steatohepatit (NASH), fibrozis, son dönem karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler kanser tanımlarının hepsini kapsamaktadır (Angulo, 2002, Pacifico et al., 2010). Genel popülasyonda %20-30 arasında görülmektedir. NAFLD metabolik sendromun karaciğer bulgusudur. Birçok çalışmada obezite ve insülin direnci ile olan birlikteliği gösterilmiştir. Patogenezinde etkili olan faktörler; genetik, çevresel faktörler, oksidatif stres, inflamatuvar sitokinler ve mitokondrial disfonksiyondur (Berardis and Sokal, 2014). Patogenezi tam anlaşılamadığı için tedavi seçenekleri de tartışmalıdır. Endokrin hormonlar metabolik nedenlere bağlı karaciğer hastalıklarının oluşumuna neden olabilir çünkü hücre metabolizmasını ve vücut yağ dağılımını kontrol ederler (Lonardo et al., 2006).

Çocuklarda hipotiroidinin en sık sebebi olan Hashimoto hastalığı (HT) dolaşımdaki otoantikolar sonucu otoreaktif lenfositlerin tiroid bezini infiltre etmesiyle oluşan otoimmün bir hastalıktır. HT tanısı tiroid US ultrasonografisinde (US) heterojen yapının görülmesi ve tiroid otoantikolarının pozitif bulunması ile konulur.

Tiroid hormonları, lipid metabolizmasında önemli rol oynadıklarından, hipotiroidi hiperlipidemiye ve böylelikle NAFLD'ye katkıda bulunur. Sublinik ya da belirgin hipotiroidide NAFLD prevalansının arttığını gösteren önceki çalışmalar yanında ötiroid yaşlı kadınlarda serum sT4 düzeyindeki azalma ile NAFLD prevalansının arttığını da gösterilmiştir (Tao et al., 2015). Ötroid bireylerde NAFLD ile tiroid fonksiyonlarının ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada; TSH yüksekliği ve T4 düşüklüğü ile NAFLD arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (Dimitriadis et al., 1997). Bozulmuş tiroid hormon fonksiyonları mitokondrial oksidatif kapasiteyi azaltarak trigliseridlerin karaciğerden atılımını azaltır ve karaciğer yağlanmasına yol açar. Ayrıca hipotiroidi insülin resistansını artırarak NASH'a sebep olur (Liu et al., 2015).

NAFLD, pediatrik obeziteye eşlik eden bir bulgudur. Obezitenin düşük düzeyde inflamasyonla giden bir kronik hastalık olduğu günümüzde kabul edilen bir

kavramdır. Otoimmün hastalıklar ve obezitenin giderek artmasıyla adipoz dokunun sekretuar özellikleri ve altta yatan mekanizmalar son yıllarda özellikle batı toplumlarında ilgi konusu olmuştur. Tiroid, obezite ve otoimmünite arasında karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Obezitenin hipotalamo-pituiter aksı etkileyerek tiroid hormon değişikliklerine yol açtığı anlaşılmıştır. Fakat fazla kilonun otoimmün tiroidit riskini artırıp artırmadığı konusunda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmalarda otoimmün hipotiroidinin patogenezinde adipoz dokudan salgılanan leptin hormonun rol oynadığı ve T helper 17 (Th17) hücreleriyle arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Marzullo et al., 2010).

Çalışmamızda otoimmünite, vücut yağ oranı dağılımı ve NAFLD ilişkileri incelenecektir. NAFLD'nin tanısında altın standart karaciğer (KC) biyopsisidir ancak invazif bir girişim olması kanama, organ perforasyonu, gibi komplikasyonlara yol açabilmesi yanında cerrahi girişim ve patolojik değerlendirmenin zor ve maliyetli olması klinik uygulamada non-invazif olan yöntemlerden KC US'nun tercih edilmesine neden olmuştur. Radyolojik bulguların, antropometrik ölçümler, KC fonksiyonları ve diğer metabolik parametreler ile birlikte değerlendirilmesi NAFLD tanısına yaklaşımda katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmanın amacı tiroid hormon düzeyleri normal sınırlarda olan ve tedavi almayan HT'li kız çocuklarında otoimmünitenin; karaciğer yağlanması üzerine etkilerini kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak göstermektir. Vücut kitle indeksi (BMI)'nin, bioelektrik impedans analizi (BIA) ile ölçülen vücut bileşenlerinin, metabolik sendrom parametrelerinin, otoimmünite ile ilişkisi değerlendirilmeye çalışılacaktır. Risk faktörlerinin saptanması NAFLD'yi önlemede esastır.



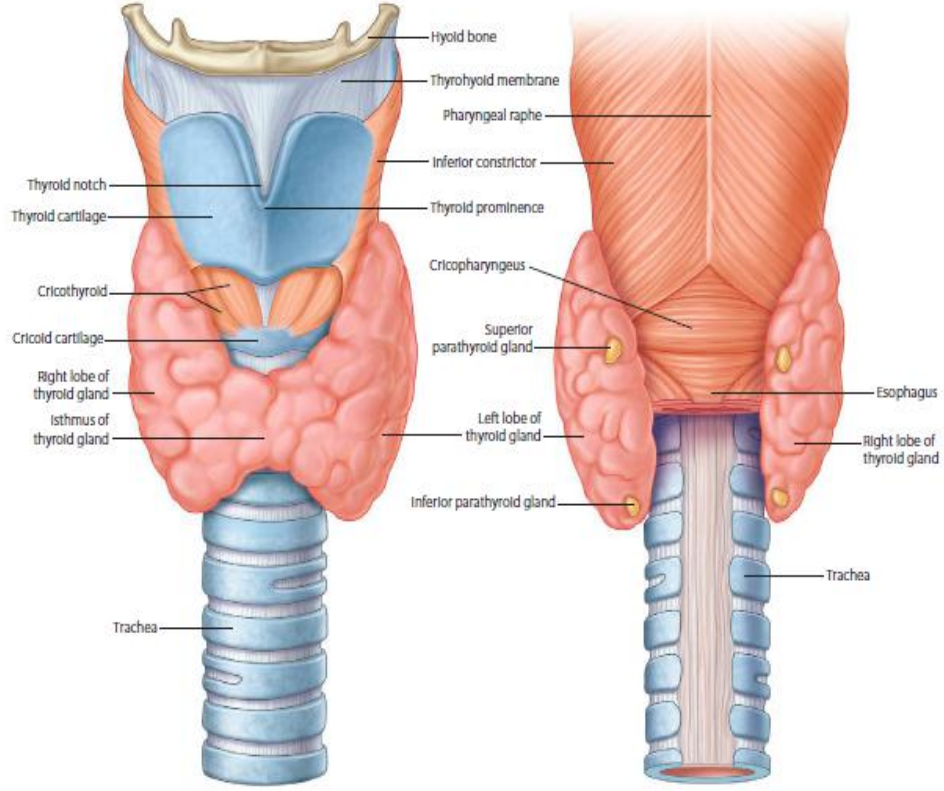
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

#### 2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi ve Fizyolojisi

Tiroid bezi boynun ön bölümünde, larinksin yarı alt-ön ve trakeanın üst-ön bölümündedir. Kıvamı oldukça yumuşak olduğundan normal bir tiroid dokusunu palpe etmek zordur. Erişkinlerde ağırlığı 18-20 gr. arasında olup görünüşü “kelebek” şeklindedir. Sağ lob, sol lob, istmus ve piramidal lob olmak üzere 4 kısımdan oluşur (Hansen, 1997). Loblar asimetrik koni biçimindedir (Şekil 1). Lobların boyutları uzunluk x genişlik x derinlik olarak sırasıyla 45 x 18 x 15 mm olup; her bir değer için ortalama  $\pm 5$  mm gibi farklılıklar göz önüne alınabilir. İki lobun boyutu eşit olmayabilir. İstmus 20 x 5 x 5 mm'dir. İnsanların yarısında görülen Piramidal lob ise bazen sağ loba yakın bazen sol loba yakın (genelde sola yakın), bazen de daha orta hatta olabilir (Mandel et al., 1990, Akçakaya et al., 2012). Bezin yüzeyi hafifçe mikro lobüle, kahverengi kırmızı renktedir. Ağırlığı ile oranlandığında vücudun en fazla kanlanan organlarından biri olan tiroid bezi; 6 ml/gr tiroid/dk kanlanma ile beyinden sonra ikinci sıradadır. İki taraflı eksternal karotisten çıkan arteria tiroidea superior'lar üst bölümü, subklavian arterin tiroservikal trunkusundan çıkan arteria tiroidea inferior'lar alt bölümü besler. Arteria tiroidea superior tiroide yaklaştığında ön ve arka dallara, arteria tiroidea inferior ise üst ve alt dallara ayrılır. Her iki karşılıklı (sağ-sol) arter dalları arasında çok sayıda anastamoz bulunur. Venler ise vena tiroidea superior, vena tiroidea inferior ve vena tiroidea media'dır. Superior ve inferior venler, sırasıyla tiroidin üst ve alt bölümünün kanlarını vena jugularis internaya; media ise ağırlıklı olarak istmus ve lobların medial bölüm kanlarını vena subklavialara boşaltır. Tiroid lenfatik dolaşım bakımından da zengin bir organdır. Foliküller arasında lenfatik kapillerler, lenf sıvısını interlobüler lenfatik damarlara

aktarırlar. Lenfatik damar yatağında da zengin anastamozlar bulunur (Hansen, 1997, Akçakaya et al., 2012).



**Şekil 1.** Tiroid bezinin anatomisi

### 2.1.2. Tiroid Hormonu Sentezi

Tiroidden salgılanan başlıca hormon olan tiroksin (T<sub>4</sub>) günlük yaklaşık 80-100 µg kadar üretilmektedir. T<sub>4</sub> yalnızca tiroidden salgılanır. Bununla birlikte günlük olarak yaklaşık 30-40 µg arasında salgılanan triiodotironinin (T<sub>3</sub>) sadece %20'si tiroidde üretilir. Kalan %80'i periferde T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüşümüyle meydana gelir. Normal tiroid hormonu üretimi için normal tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesiyle birlikte optimum miktarda iyot gerekir. Mide-barsak sisteminde iodide çevrilen iyot kolaylıkla emilir ve tiroide alınır. Burada hızlıca okside edilir ve tiroid-peroksidaz aracılığıyla “organifikasyon” adı verilen bir süreçten geçerek tiroglobulinin (TG) tirozin moleküllerine bağlanır. 660 kd'uk bir glikoprotein olan TG'nin üzerindeki tirozin moleküllerinin % 25'i iodyasyona uygundur ve

moniodotirozin ve diiodotirozin moleküllerinin sentezlenmesinden sonra “coupling” denen bir mekanizmayla bu moleküllerin birleşmesi sonucu T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> sentezi meydana gelir. Tiroid hücrelerinin lüminal sınırında gerçekleşen sentezden sonra hormonlar egzozitoz yoluyla salgılanır salgılanan bu hormonlar kolloid olarak depolanır. Tiroid hormonunun kana verilmesi ise lüminal hücre zarının bir kolloid damlacığını endosite etmesiyle başlar. Daha sonra lizozomlarla birleşerek fagolizozom oluşturan kolloidden tiroglobulin proteolizinin ardından T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> kapiller sisteme verilir. İodotirozinlerin özel bir deiodinaz tarafından parçalanmasıyla ortaya çıkan iyot yeniden organifikasyon için kullanılır (CHIN et al., 1985).

### **2.1.3. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Fonksiyonları**

Tiroid hormonlarının vücuttaki hemen her sistem üzerinde etkileri bulunmaktadır. Tiroid nükleer reseptörlerine % 90 oranında T<sub>3</sub> ve kalan % 10'luk kısmına da T<sub>4</sub> bağlanmasını takiben tüm dokulardaki metabolik aktivitelerde artış görülür. Salgılanan hormon miktarının fazla olması bazal metabolizma hızında % 60-100 oranında bir artışa yol açar. Gıdaların enerji üretmek için gerçekleşen yıkımı hızlanır, karbonhidrat metabolizmasının tüm basamakları aktive olur. Kandaki trigliserit, kolesterol ve fosfolipit düzeyi azalır. Kandaki serbest yağ asitlerinin düzeyi artar. Bununla birlikte hücrelerde yağ asitlerinin oksidasyonu kolaylaşır. Protein senteziyle beraber protein katabolizması da hızlanır. Tüm bu hızlı yapım ve yıkım neticesinde fazla vitamin gereksinimi de oluşur. Kalp hızı ve kan hacmi tiroid hormon artışıyla paralel olarak artış gösterirken, kalp kası kuvveti sadece hormon seviyesi normal düzeyin biraz üzerindeyse artar. Tiroid hormonlarının çok yüksek düzeylere ulaştığı durumlarda ise artmış protein katabolizmasından dolayı kalp kası üzerinde negatif bir etki oluşur. Ortalama arter basıncında değişiklik görülmezken, nabız basıncında artış görülür. Solunum sıklığı ve derinliği artmış metabolizmaya paralel olarak artar. İştah artışı, gastrointestinal sistemin motilitesinde ve sindirim sistemi sıvılarının salgılanmasında artış görülür. Tiroid hormonlarının, santral sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkileri bulunmaktadır. Hormonun kanda artışıyla birlikte sinirlilikten paranoyaya varan santral sinir sistemi bulguları görülebilir. Çizgili kaslar

üzerindeki etkileri kalp kası üzerindeki etkileriyle benzerlik gösterir. Spinal kordun kas tonusunu belirleyen alanlardaki nöronal sinapsların reaktivitesindeki artış titremeye kendini gösterir. Tiroid hormonları diğer endokrin bezlerin salgısını artırır fakat vücudun bu bezlerin salgısına olan ihtiyacı da hızlı metabolizmaya bağlı olarak artmıştır. Tiroid hormonları çocukluk döneminde beden ve zeka gelişimi için zorunludur. Ayrıca normal seksüel fonksiyonlar için de tiroid hormonları gereklidir (CHILD).

#### **2.1.4.Tiroid Bezini Etkileyen Hastalıklar**

Vücutta bulunan tüm diğer organlar gibi tiroid bezi de birçok hastalıktan etkilenebilir. Tiroid bezini etkileyen belli başlı hastalık grupları infeksiyonlar, malignensiler ve otoimmün hastalıklardır. Hastalar hastalıkların kendi belirti ve bulgularını göstermelerinin yanı sıra, hastalığın hormon salınımı üzerinde yarattığı etkiye göre; hormon seviyelerinin tamamen normal olduğu ötiroid, az olduğu hipotiroid veya çok olduğu hipertroid durumda olabilirler. Subklinik tiroid disfonksiyonu serum T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> normal referans aralığında olmasına rağmen TSH düzeylerinin anormal olması olarak bilinir. Subklinik hipertroidide serum TSH düzeyi normalden düşükken, subklinik hipotiroidide artmış TSH düzeyleri görülür.

### **2.2. Otoimmün Tiroid Hastalıkları**

#### **2.2.1. Tiroid otoimmünite sendromları**

Bağışıklık sisteminin kendi organ, doku, hücre ve proteinine karşı immun reaksiyon göstermesi durumuna otoimmünite denir. Ait olduğu sistemi tanınması ve böylelikle yabancidan ayırması immun sistemin en önemli özelliklerinden biridir. Otoimmün tiroidit, spesifik immun sebepli bir inflamatuvar hastalıktır. Tiroid bezinin fonksiyonlarında değişikliğe yol açan antikorların varlığı ile karakterize, klinik morfolojik spektrumdur. Bu spektrumun bir ucu hasarın daha az olduğu ve inflamasyonun subklinik olarak seyrebildiği lenfositik tiroidit, diğer ucu ise daha

bariz morfolojik destrüksiyon ile seyreden ve fibrozis neticesinde hipotiroidizme kadar uzanan HT'dir. Bundan dolayı lenfositik tiroidit ve HT bazı araştırmacılar tarafından birbirinin sinonimi olarak kabul görmektedir. Etiyolojik ve terminolojik olarak otoimmün tiroid hastalığının iki temel tipi olduğu düşünülmektedir. Bunlardan birisinin lenfositik tiroidit ve/veya HT, diğerinin ise Graves hastalığı (GH) olduğu varsayılmaktadır. Her iki hastalığın birlikte görülmesi ve birinin diğerine dönüşebilmesi bu varsayımı destekleyen önemli verilerdendir. Bu görüşe göre immün nedenli bir değişiklik ile ilk olarak tiroid bezinde nodüler veya diffüz bir hiperaktivasyon oluşur. Sonrasında folikül epitelinin diffüz oksifili ile giden bir atrofi meydana gelir. Bu değişim çok nadir de olsa tersine de olabilir. Otoimmün tiroid hastalığının genel mikromorfolojik bulgusu, germinal merkez formasyonu gösteren lenfositik infiltrasyondur. İnfiltrasyon içinde kalan foliküllerin yapısı ise hastalığın GH, lenfositik tiroidit veya HT olduğunu gösteren bulguları verir. Foliküller diffüz bir hiperplazi gösteriyorsa GH, normale çok yakın bir morfoloji gösteriyorsa lenfositik, yaygın onkositik değişiklik sergiliyorsa da HT olarak yorumlanabilir. Tiroid fonksiyonları ile folikülün fenotipik özellikleri arasında oldukça iyi bir korelasyon vardır. Lenfositik tiroiditte skuamöz metaplazi de görülebilmektedir (En, 2003, Amino, 1995, Barbesino and Chiovato, 2000, Chistiakov, 2005).

### **2.3. Hashimoto Tiroiditi (HT)**

İyodun yeterli olduğu bölgelerde görülen hipotiroidinin dünyadaki en önemli nedeni HT'dir (kronik otoimmün tiroidit, kronik lenfositik tiroidit). İnsidansı kadınlarda yılda 3.5:1000 olarak bildirilmiştir. Patofizyolojisi tiroid hücrelerinin apoptotik destrüksiyonu ve buna bağlı olarak hormon sentezinin bozulması ile karakterizedir. Folliküler destrüksiyon sonucu açığa çıkan proteinlere karşı gelişen otoantikorlar sitotoksiktir. Klinik ve biyokimyasal tablo, yavaş gelişen bir guatr ile birlikte başlangıçtaki ötiroidinin zaman içinde subklinik ve belirgin hipotiroidi haline gelmesidir. Nadiren hipertiroidi gelişebilir (Melmed et al., 2011).

Hakuru Hashimoto tarafından 1912 yılında 4 hastada tanımlanan ve "Struma Lymphomatosa" ismi verilen HT, tiroid dokusunun plazma hücreleri ve lenfositlerce infiltrasyonu, lenfoid follikül formasyonu, parankimde fibrozis, atrofi ve diffuz guatr

ile giden bu klinik durumdur (Hashimoto, 1912). T hücre aracılı otoimmünite ile oluşan HT'nin etyolojisinde birçok genetik ve çevresel faktörler etkindir.

### **2.3.1. HT patogenezinde immün sistem elemanlarının ve tiroid antijenlerinin rolü**

**Tiroid içi lenfosit infiltrasyonu:** B ve T lenfositlerin germinal merkezler oluşturması ve folikül yıkımı en sık görülen bulgudur. Riedel Tiroiditi'nde olduğu gibi bazen Fibroblastik aktivite aşırı olabilir (Heufelder, 1995). Aktif lenfositlerin folikül hücreleri arasında bulunmasına peripolezis denilmektedir.

**Tiroid antijenleri-Tiroglobin:** Tiroglobin geni çeşitli immünojenik yapıda tiroglobulin kodlayarak otoimmün tiroidit için yatkınlık oluşturuyor olabilir. Fare deneylerinde tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobin (Tg) kullanılarak otoimmün tiroidit oluşturulabilmesi patogenezdaki potansiyel rollerine dayanak oluşturmaktadır (Matsuoka et al., 1994, Kotani et al., 1990, Ban et al., 2003, Hutchings et al., 1992). Muhtemelen hem iyodinasyonun yaygınlığı hem de posttranslasyonel modifikasyonlar tiroglobinin immünojenitesini belirleyen önemli etkenlerdir.

**Tiroid antijenleri-TPO:** TPO geni ile HT arasında ilişki saptanmıştır (Brčić et al., 2016).

**Tiroid antijenleri-TSH reseptörü:** TSH ekstraselüler mesafede bir çok bölgeye bağlanır (Libert et al., 1989, Misrahi et al., 1990, Nagayama et al., 1989). TSH reseptör mRNA'sı çok sayıda dokuda gözlenmiştir (Örneğin fibroblastlar, adipositler, kalp kası hücreleri, hipofiz hücreleri, kemik hücreleri ve beyin). Her ne kadar bu dokuların çoğunda reseptörün rolü net olmasa da veriler TSH'nin kemik hücresi ve adiposit fonksiyonunu düzenleyebileceğini öne sürmektedir (Abe et al., 2003, HARAGUCHI et al., 1999). TSH reseptörünün retro-orbital sunumu ile Graves oftalmopatisi arasında ilişki bulunmuştur.

**B lenfositler:** Anti-Tg, Anti-TPO ve Anti-TSH reseptör antikoları sentezlerler. Uygun IgG alt sınıfından olmaları durumunda Anti-Tg ve Anti-TPO antikolar kompleman fiksasyonu potansiyeline sahiptirler. Bunun sonucu olarak

kompleman bağımlı, antikor aracılı sitotoksiste HT'li hastalarda tiroid hasarına katkı sağlayabilir (McLachlan et al., 1987, Chiovato et al., 1993). Fakat T hücre ve sitokin aracılı apoptoza göre bu etki çok önemli değildir. Tiroid fonksiyonu TSH reseptörüne karşı oluşan antikorların uyarıcı ya da bloke edici olmasıyla belirlenir (Adams, 1958, Kohno et al., 1991, Smith and Hall, 1974, Konishi et al., 1985, Kraiem et al., 1987).

**T lenfositler:** Th1 aracılı yanıt daha baskın olmak üzere tiroid hücrelerinde apoptozun uyarılmasında ve antikor üretiminde (Th2 aracılı yanıt) T lenfositler rol alırlar. HT'li hastaların periferik kanında ve tiroiddeki T hücrelerinde çoğunlukla T hücre antijen reseptörünü kodlayan çok çeşitli Variable (V) geni bulunmaktadır (Liblau et al., 1995, Grubeck-Loebenstein et al., 1989, Fisfalen et al., 1997, Mackenzie and Davies, 1987, Davies et al., 1993, Mills, 2004, Romagnani, 1992). Böylelikle çok sayıda antijenik epitopun patogeneze katkı sağladığını öne sürülmektedir. HT'li hastalarda sayıca azalmış ya da fonksiyonları yetersiz CD4+CD25+ düzenleyici (Supresör) hücre bulunabilir ancak bu konu henüz netlik kazanmamıştır.

Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin kombinasyonunun HT'ye neden olduğu düşünülmektedir.

### 2.3.2. Tiroid hasarı mekanizmaları

**Moleküler benzerlik (molecular mimicry):** Bu görüş HT' nin yapısal olarak *endojen* bir maddeye benzerlik gösteren bir yabancı antijene karşı *immün* yanıt nedeniyle olduğunu söylemektedir (Heufelder, 1995). (Örneğin bakteri ısı-şok proteini ile konak ısı-şok proteini benzerliği)

**Bystander aktivasyonu:** Bir tiroid hücre virüsünün ya da aktive olmuş özgül olmayan *lenfositlerin* tiroide ulaşmasıyla *lokal sitokin* salınımı başlayabilir. Bundan dolayı tiroide yerleşik *T lenfositler* aktive olabilir (Horwitz et al., 1998, Arata et al., 2006).

**Tiroid hücre HLA antijeni sunumu:** T hücre aktivasyonu ve *sitokin* salınımını tetikleyici bir durumda (örneğin; viral infeksiyon) tiroid hücreleri Majör Histokompatibilite Kompleksi 2 (MHC2) aracılığıyla kendi antijenlerini ya da yabancı antijenleri sunarak T hücreleri aktive edebilir (Neufeld et al., 1989, Davies, 1985, Kimura and Davies, 1991, Barin et al., 2003).

**Tiroid hücre apoptozu:** Antijen sunucu hücreler ve sitokinlerle (Örneğin IL-1) uyarılan tiroid hücreleri *Fas* ve *Fas ligand* sunarak *apoptoza* giderler. Bu mekanizma folikül yıkımına katkı sağlayabilir (Stassi et al., 2000, Davies, 2000).

### 2.3.3. HT patogenezinde muhtemel öneme sahip faktörler

HT'de diffüz lenfosit infiltrasyonu, nadir germinal merkezler, az kolloid içeren hacmi küçülmüş tiroid folikülleri ve fibrozis mevcuttur. Tiroid bezinin içindeki lenfositlerin eşit oranda T ve B hücrelerinden oluştuğu gözlenmiştir. İnfiltrate olan T hücrelerinin çoğunda alfa/beta T hücre reseptörleri bulunur. T hücrelerinden interferon, IL-2 ve CD25 ekspresyonu artmıştır. Ayrıca tiroglobulin bağlayan lenfosit sayısında artış görülmüştür. Foliküller küçük olduğu halde, her bir tiroid hücresi büyüktür ve granüler ve pembe (oksifilik değişiklik) sitoplazma içermektedirler. Bu hücreler Hurthle veya Askanazy hücreler olarak isimlendirilir. Eğer hastanın serumunda yüksek antitiroid antikolar bulunuyorsa ve sadece lenfosit infiltrasyonu



gözlenmişse, HT tanısı konabilir. Hastalığın atrofik formunda ise tiroid bezi küçüktür, lenfosit infiltrasyonu mevcuttur, fakat tiroid parankiminin yerini fibröz doku almıştır (LiVOLSI, 1994).

Otoimmün bir hastalık olan HT, normal immün cevaptaki bozukluk sonucunda meydana gelmektedir. Bu konuda otoantijenlerin yapısal değişikliği, erişkin hayatta yasaklanmış klonların yaşaması, B ve T hücre fonksiyonlarının bozulması, tiroid içi B hücre birikimi ile baskılayıcı/sitotoksik T hücre oranının sayı ve işlev olarak rölatif eksikliğinin rolü olabileceği gibi hipotezler bulunmaktadır. Baskılayıcı T hücrelerindeki defekt sonucunda yardımcı T hücreleri, B lenfositleri uyarır ve hücrel immün cevap olarak tiroid mikrozomal ve tiroglobulin antijenlerine karşı antikolar üretilir. Otoimmün tiroiditlerdeki doku harabiyetinde poli ve monoklonal mikrozomal antikoların sitotoksik etkileri görülmüştür. Tiroid folikül epiteli bazal membranında depolanmış immün komplekslerdeki antikolar doku hasarlanmasına yol açmaktadır. Hastalığın başlangıcında anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikoları belirgin bir şekilde artmışken, ilerleyen dönemlerde yok olabilirler. Fakat anti-mikrozomal antikolar (anti-M veya anti-TPO) yıllarca pozitif kalmaktadırlar. Tirotropin engelleyici antikoların varlığı tirotropinin (TSH) reseptöre bağlanmasını engellemektedir. HT'de apoptozis yani programlı hücre ölümü, tiroid harabiyetinde önemli bir etkidir. Fas reseptörü ile ligand (Fas 1 ) arasındaki ilişki apoptozisi sağlarken, bu olay protoonkogen Bcl-2 ile inhibe edilir. HLA sistemi ile ilgili çalışmalarda HT; HLA-DR3, B8 ve DR-5 ile önemli birliktelik göstermektedir. Genel olarak otoimmün tiroid hastalıklarında HLA-B8 birlikteliği görülmektedir (Giordano et al., 1997).

#### **HT patogenezinde muhtemel öneme sahip faktörler:**

**Genetik yatkınlık:** Ailesel kümelenme, kardeşler arası tekrar görülme riskinin > % 20 olması (Villanueva et al., 2003), *monozygot* ikizlerde *konkordans* oranının rastgele antikor V geni ve T hücre reseptör geni kombinasyonuna rağmen % 30-60 olması (Brix et al., 2000), *Down* ve *Turner* Sendromlu hastalarda daha fazla görülmesi, HLA-DR3 gibi allellerle zayıf da olsa ilişkili olması, CTLA-4 geninin (T hücre aktivasyonunda bulunan bir yüzey molekülü) bazı *allelleriyle* ilişkili olması,

*tiroglobin* geninin *otoimmün* tiroid hastalığıyla ilişkili olması ve farklı *immün reaktif tiroglobinler* kodlaması genetik yatkınlığın göstergesidir.

**İnfeksiyon:** *Subakut granümatöz tiroidit* ve *Konjenital Rubella* enfeksiyonu sonrasında tiroid *otoimmünitesi* devam etmekle birlikte *kronik tiroidit* gelişimi gösterilememiştir (Tomer and Davies, 2003, SRINIVASAPPA et al., 1988).

**Stres:** Hipotiroidi gelişimi için sürecin uzun olmasından dolayı HT’de etkisi gösterilememiştir. Muhtemelen *postpartum tiroiditte* rol alır. Kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ya da kortizol aracılı *immünsupresyon* sonrasında *immünhiperaktivite* olabileceği düşünülmektedir.

**Seks steroidleri:** HT’i kadınlarda sık görülmektedir. Fakat *postmenopozal* dönemde daha sık olması çelişki yaratmaktadır. *X kromozomunun* HT’li bireylerde normal bireylerden daha yüksek oranda *inaktive* olması ve kendi antijenine *tolerans* gelişmemesi bir diğer açıklamadır (Brix et al., 2005, Invernizzi et al., 2009).

**Gebelik:** CD4+CD25+ *supresör* T hücrelerinin gebelikte artışı ve gebelik sonrasında *rebound* yanıtla *post-partum tiroidit* geliştiği iddia edilmektedir. Ayrıca trofoblastlarca sunulan *HLA-G*, *FasL*, *indolamin 2-3 dioksijenaz* gibi moleküllerin de gebeliğe bağlı *immünsupresyonda* etkisi bulunmaktadır (*Fetusa* karşı *tolerans* sağlanmasına yönelik olarak). Plasentadan salınan *progesteron* da *sitokinler* üzerine etkilidir (DAVIES, 1999, WEETMAN, 1999, Othman et al., 1990).

**İyot alımı:** Hafif *iyot* eksikliği ile HT’nin daha az, aşırı iyot alımda ise daha sık görüldüğü bildirilmiştir (LiVOLSI, 1994).

**Radyasyon maruziyeti:** *İyonize* radyasyon etkili olmakla birlikte arka plan radyasyonunun etkili olup olmadığı bilinmemektedir (Agate et al., 2008, Völzke et al., 2005).

**Fetal mikrokimerizm:** *Otoimmün tiroiditli* hastaların *annelerinin* tiroidlerinde *fetal* hücreler saptanmıştır. Buna bağlı *graft-versus-host* reaksiyonu olabileceği düşünülmektedir fakat halen hipotez aşamasındadır (Ando and Davies, 2003, Imaizumi et al., 2002).

*Graves* Hastalığı ile ailesel ilişkisi ve bazen *Graves* Hastalığı'nın HT'ye dönüşümünün gözlenmesi; (tersi de geçerli) fonksiyonel olarak tamamiyle farklı bu iki bozukluk arasında patofizyolojik yönden yakın ilişki olduğunu göstermektedir (Kralem et al., 1992).

**İgG4 ilişkili sistemik sklerozan hastalık (İgG4 RSD) :** Son dönemde *İgG4 ilişkili sistemik sklerozan hastalık* ismiyle bilinen tablonun, HT'nin bir alt formunun sebebi olabileceği düşünülmektedir (Kakudo et al., 2011).



### 2.3.4. Klinik özellikler

Genellikle başlangıçta guatr ile birlikte ötiroidizm veya hipotiroidizm mevcuttur. Bu sebeple olguların çoğunda semptom olmayabilir ve tanı tesadüfen konabilir. Diffüz ve/veya nodüler özellikteki tiroid bezi yavaş ve sinsi olarak büyür, sert ve ağrısızdır. Hızlı büyüme ağrıya sebep olabilir. Nadiren disfaji ve dispne gibi bazı belirtiler görülebilir. Başlangıçta ötiroid olan vakalar genellikle guatrın yarattığı sorunlardan dolayı tetkik esnasında teşhis edilirken, olguların %20'si başlangıçtaki hipotiroidi bulguları ile dikkati çeker. HT'nin ileri evresinde ise, tipik olarak erişkin atrofik tiroid bezi yetersizliğinin belirti ve bulguları mevcuttur. Hipotiroidizmin oluşmasında, hücrel ve antikor bağımlı tiroid harabiyeti önemli etkidir. Bazen tiroid hormonlarının çok fazla salınması ile spontan meydana gelen hipertiroidizm şeklinde aktivite dönemleri görülebilir ki, bu tabloya “**Hashitoksikoz**” denir. Hashitoksikozdaki tirotoksikoz genellikle kalıcı hipotiroidizm ile son bulur. Bu olgularda tiroid bezi daha serttir ve antikor seviyeleri de çok yüksektir (Izumi et al., 2002). HT'i, hastalarda miyelo ve lenfoproliferatif hastalıkların gelişme oranı % 1.4, tiroid lenfomasının gelişme oranı da % 0.5 olarak görülmektedir (Özata, 2005). HT'li hastalardaki belirti ve bulgular Tablo 1'de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** HT'li hastalarda sık rastlanan belirti ve bulgular

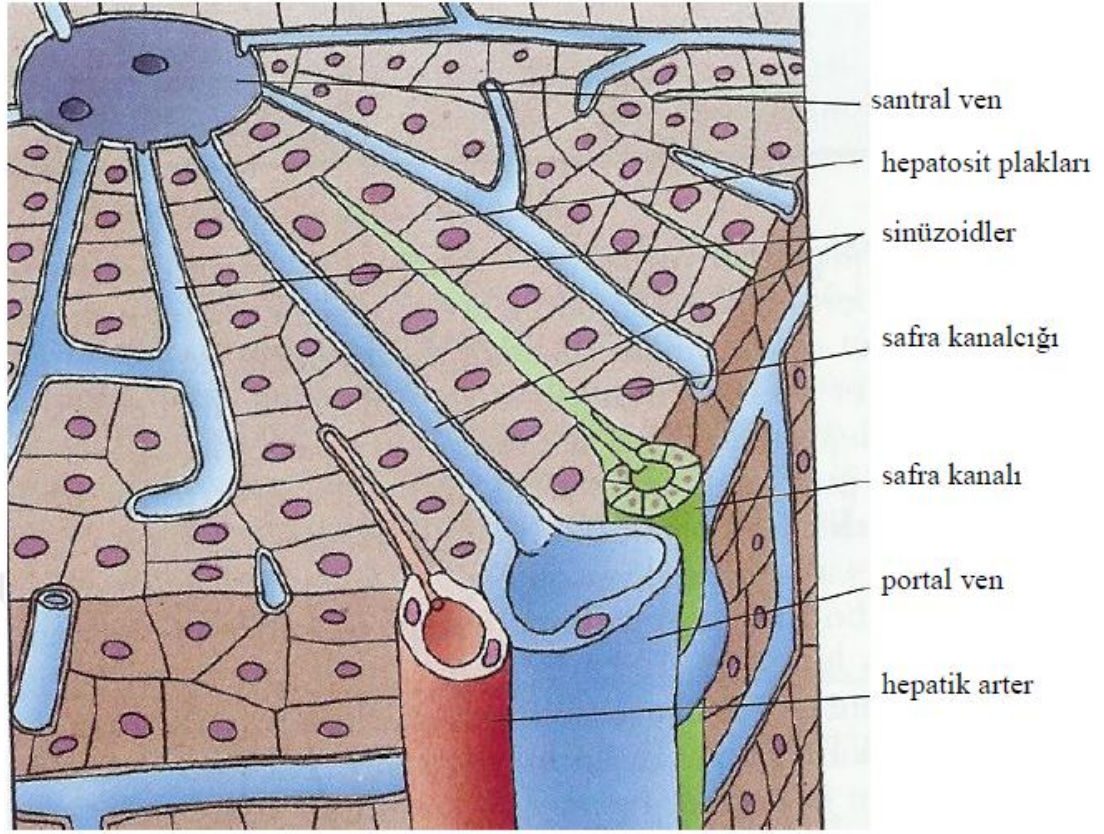
<b>Belirtiler</b>	<b>Bulgular</b>
Yorgunluk, halsizlik	Yüz, el ve ayaklarda şişlik (miksödem)
Ciltte kuruma	Alopesi, kaşların 1/3 dış kısmında seyrelme
Üşüme	Bradikardi
Saç dökülmesi	Periferik ödem (çukur bırakmayan)
Konsantrasyon güçlüğü ve hafızada yavaşlama	Kuru kaba cilt, periferik ekstremelerde soğukluk
Kabızlık	Tendon reflekslerinin gevşemesinde gecikme
Kilo alma, iştahsızlık	Karpal tünel sendromu
Menoraji (müteakiben oligomenore veya amenore)	Seröz kaviteelerde effüzyon (perikard, plevra, orta kulak gibi)
Cinsel isteksizlik	
Dispne	
Seste kabalaşma	
Paresteziler, kramp girmesi	
İşitmede azalma (iletim tipi)	

## 2.4. Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması

### 2.4.1. Karaciğer yapısı ve özellikleri

KC birimleri “lobül” veya “asinüs” olarak isimlendirilen yapılardır. KC lobüllerinin köşelerinde portal alanlar, merkezinde ise santral ven vardır. Bir portal alanda portal ven, hepatik arter dalları ve interlobüler safra kanalı olmak üzere üç temel yapı bulunur. Bir portal alan ile komşu santral ven arasında kalan üçgen şeklindeki birime ise asinüs denir. Bir portal mesafeden bir santral vene doğru uzanan kordonlar KC parenkimini oluşturan hepatositlerin, biri diğerinin üzerinde olacak şekilde dizilmesiyle meydana gelir. Remarck kordonları denen bu kordonların arasındaki mesafe sinüzoid olarak adlandırılır ve portal alanlardan santral vene kan akımı bu alandan gerçekleşir. Sinüzoidler endotel hücreler tarafından çevrilmiştir. Endotel hücreleri ile hepatositler arasındaki mesafeye Disse mesafesi denir. Bu mesafede, bazal membrandan süzülen plazma, özellikle tip I ve tip IV kollajenler, fibronektin ve proteoglikanlar vardır. Hepatositlere destek olan retikülün çatıyı Disse mesafesindeki kollajen fibriller meydana getirir. Bu çatının bozulması KC'nin rejenerasyonuna yol açar ve fibroz ile sonuçlanır. KC fibrozu artarsa kan akımı ve KC içi kan dolaşımı etkilenir, yeniden yapılıncı ve vasküler çatının bozulmasına neden olur (Bissell, 1990).

KC hücrelerin %65'i, KC hacminin ise %80-88'i hepatositlerden oluşur. Hepatositin bazolateral veya sinüzoidal yüzeyinde mikrovilluslar vardır ve Disse aralığına doğru uzanarak, hepatositin yüksek emilim ve sekresyon aktivitesi için gereken kan ile direk teması gerçekleştirir. Sinüzoidal hücreler endotel hücreleri, perisinüzoidal (stellat) hücreler, Kupffer hücreleridir. Perisinüzoidal hücreler Disse aralığında, diğerleri ise sinüzoidlerde bulunurlar (Ökten, 2001). Şekil 2'de KC'in mikroanatomisi gösterilmektedir.



**Şekil 2.** Karaciğerin mikro anatomisi

**Endotel hücreleri:** Sinüzoidleri ve Disse aralığını ayıran, aralarında geniş porları bulunan bazal membran ve intersellüler birleşmeler içermeyen hücrelerdir.

**Kupffer hücreleri:** Karaciğere özgü, partiküllerin, immun komplekslerin, lezyonlu eritrositlerin ve endotoksinlerin klirensi ile görevli mononükleer fagositer sistem makrofajlarıdır (Gressner et al., 1993).

**Stellat hücreler:** Aktive olduklarında karaciğer fibrozisinden sorumlu ekstrasellüler matriks protein ve kollajen sentezleyen, Disse aralığında hepatositlerle endotel arasında bulunan, sitokin ve büyüme faktörü sentez ve sekresyon kabiliyeti olan özelleşmiş hücrelerdir (Friedman, 2003).

#### 2.4.2. NAFLD'nin epidemiyolojisi

Batı toplumlarında NAFLD'nin görülme sıklığının %20-30 arasında olduğu tahmin edilirken morbid obezlerde bu oran %90'lara kadar çıkmaktadır (Browning et al., 2004, Bedogni et al., 2005, Machado et al., 2006). NAFLD'nin çocuklardaki prevalansı ise genel popülasyonda %3 iken obez çocuklarda %53'leri bulmaktadır (Tominaga et al., 1995, Saviano et al., 1997). NAFLD yaş ve etnik gruba bağlı olarak farklı oranlarda görülebilir. Amerika'da hispaniklerde %45 iken, beyazlarda %33 ve siyahlarda %24 oranında görülmektedir. Yine beyaz erkeklerde %42 iken beyaz kadınlarda %24 olarak saptanmıştır. Hispanik ve siyahlarda ise cinsiyet farkı saptanmamıştır (Browning et al., 2004).

Yine çocukluk döneminde ve adolesan dönemde etnik gruplara göre farklılıklar görülebilmektedir (Schwimmer et al., 2006). Bu durum daha çok farklı etnik gruplarda vücut yağ dağılımının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Örneğin hispaniklerde vücut yağ oranının daha fazla ve bel/kalça oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (López-Alvarenga et al., 2003). Yine Asyalılarda, benzer BMİ olan beyazlara göre visseral yağ oranının daha yüksek, yağsız vücut oranının daha düşük olduğu saptanmıştır (Dudeja et al., 2001). Bundan dolayı farklı etnik gruplardaki lipid dengesinde görülen farklılıkların NAFLD sürecini etkilediği varsayılmaktadır (Browning et al., 2004). NASH; NAFLD'nin klinik olarak daha şiddetli ve önemli formudur. Genel popülasyondaki görülme sıklığı %2-3'den az olmakla birlikte morbid obez popülasyonda %37'lere ulaşmaktadır (Machado et al., 2006, Neuschwander-Tetri and Caldwell, 2003). NASH ilerleyen dönemde siroza dönüşebilir ve sonuçta hastalarda karaciğer karsinomu gelişebilir (Browning et al., 2004, Bedogni et al., 2005).

Serum transaminazlarındaki hafif ya da orta derecedeki yükseklikler NAFLD'li bireylerde genellikle tek başına olan ve en sık görülen laboratuvar anormalliğidir (Dowman et al., 2009). Genellikle obez olan bu bireylerde hiperlipidemi, tip-2 diyabet, hipertansiyon ve insülin rezistansı da görülebilmektedir.

### 2.4.3. NAFLD’de yağlanmanın histolojisi

NAFLD’i histolojik olarak alkol kullanımından kaynaklanan KC hasarından ayırt etmek zordur (Tolman et al., 2004). NAFLD de görülen başlıca histopatolojik bulgular yağlanma, inflamasyon, hepatositlerde balonlaşma ve fibrozistir.

Sadece hepatik steatozu içeren yağlı KC (Contos and Sanyal, 2002) ve KC ağırlığının %5’inden fazlasının yağ olması veya hepatositlerin %5’inden fazlasının etkilenmiş olması olarak tanımlanmıştır (Cairns and Peters, 1983). İnflamasyon portal alandan daha çok lobüler alanda görülür. Lobüler infiltratlar karışık tipte kronik enflamatuvar hücre tipleri ve polimorf nükleuslu lokositler (PNL) ile tanımlanmaktadır. PNL’ler intrasitoplazmik Mallory hyalen cisimcikli hepatositler etrafında fazladır veya lobülde dağınıktır. Lobüler enflamasyondaki nötrofil hücreler steatohepatit için karakteristiktir. Portal infiltratlar nadiren izlenir ve mononükleer hücrelerden meydana gelir (Brunt, 2001).

Fibrozis, Disse aralığında lokalize olan lipositler ve stellat hücrelerinin aktivasyonu sonucu kollajen depolanması ve sonrasında degradasyonla son bulmasıdır. Kollajen depolanması 3. bölgede perivenüler ve perisinüzoidal alanda görülür, ayrıca diğer steatohepatit lezyonlarına sıklıkla eşlik eder.

### 2.4.4. NAFLD’nin patogenezi

Day ve James tarafından öne sürülen çift vuruş (two hits) hipotezi NAFLD patogenezinde ilk ortaya atılan mekanizmadır. Bu hipoteze göre ilk vuruş steatozu, ikinci vuruş nekroinflamatuvar aktivitenin başlamasını ve NASH gelişimini oluşturmaktadır (Day and James, 1998). Ancak sonrasında serbest yağ asitlerinin (SYA) etkileri hakkında bilinenler arttıkça SYA’nın KC hasarında doğrudan etkilerinin olduğu saptanmıştır. Böylece bu teorinin modifiye edilmesine yol açmıştır. Obezite ve insülin direnci (IR) varlığı KC’ye SYA sunumunda artışa sebep olur. SYA’leri hem beta oksidasyona uğrar hem de gliserolle esterleşerek trigliseride (TG) dönüşürler ve hepatik yağ birikimine neden olurlar. Böylece SYA’leri oksidatif stres



ve inflamatuvar yolları aktive ederek direk toksisiteye yol açabilirler (Feldstein et al., 2004). Bu patogenetik mekanizmalara başka bir komponent veya 'üçüncü vuruş' da eklenmiştir ki bu da yetersiz hepatosit proliferasyonunu yansıtmaktadır (Jou et al., 2008). NAFLD etyo-patogenezinde, IR, oksidatif stres, hepatik stellat hücre aktivasyonu, apoptozis, inflamasyon ve genetik nedenlerin rolleri birçok çalışmada yer almıştır.

Periferik IR, KC'de SYA'lerinin üretiminde artışa neden olur. Bu durum SYA'lerinin alımı, sentezi ve taşınması ile oksidasyonu arasında dengesizliğe sebep olarak hepatik steatoza neden olur. Böylece ilk vuruştan sonra inflamasyona karşı duyarlılığı artan hepatositlerde SYA'lerinin oksidasyonu sonucunda gelişen reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretimi apoptozis ve inflamatuvar hasarı tetikleyerek Hepatosteatozun (HSH) aktivasyonunu sağlar ve karaciğer fibrozisine yol açar. Artmış hepatik SYA, endoplazmik retikulum stresine sebep olur ve c-jun-N terminal kinazın (JNK) aktivasyonuna yol açarak hepatositlerde inflamasyon ve apoptozisinin artmasını sağlar. Yine adipoz dokudan sekrete edilen adipositokinlerden leptinin, adipozit metabolizması ve insülin aracılı yollarda doğrudan etkisi bulunur. Adiponektinin ise antiinflamatuvar ve antisteatotik etkisi vardır. Adiponektinin sentezi, özellikle Nükleer Faktör-K $\beta$  (NF-K $\beta$ ) aracılığıyla sentezi arttırılan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) tarafından düzenlenir (Cheung and Sanyal, 2010).

Kilo artışıyla birlikte adipoz doku artışı ve hepatik IR, hipertrigliseridemi ve artmış serbest yağ asitleri (SYA) visseral adipoz dokuda artışa sebep olurlar. Artmış visseral adipoz doku da henüz tam olarak anlaşılabilen mekanizmalar vasıtasıyla IR gelişmesinde rol alırlar (Cheung and Sanyal, 2010). TNF- $\alpha$  ve interlökin 6'nın (IL-6) SYA'lerinin lipoliz yoluyla artışına yol açarak ve insülin reseptör substratının aktivasyonunu engelleyerek bu kısır döngüde rol aldığı iddia edilmiştir. Mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve de novo lipogenezin de bu kısır döngüde etkileri olduğu belirtilmiştir (Qin et al., 2008, Sanyal, 2005).

Hepatik steatoz, lipid sentezi ve oksidasyonu arasındaki dengenin bozulmasıyla meydana gelir. Azalmış SYA oksidasyonuna neden olan potansiyel mekanizmalar olarak; peroksizom proliferatör aktive eden reseptör- $\alpha$  ekspresyonunun (PPAR- $\alpha$ ) azalmasına bağlı yetersiz mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyon,

PPAR- $\gamma$  ve sterol duyarlı element bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c) yolunun aracılığıyla artmış de novo lipogenez ve artmış hepatik lipoliz düşünülmüştür. Endokannabinoid sistem ise hepatik cannabinoid CB1 reseptörlerinin aktivasyonu ile SREBP-1c ekspresyonunun artışına sebep olur. Son zamanlarda steatoz üzerine çalışmalar daha da yoğunlaşmıştır. Diaçilgliserol açiltransferaz-1 (DGAT-1)'in trigliserit sentezinde ve eksojen yağ asitlerinin esterifikasyonunda en önemli etken olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir. Bundan yola çıkarak DGAT1'in inhibisyonu ile, steatoz gelişiminin önlendiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Villanueva et al., 2009).

Yine yağ asidi sentezinde rol alan genlerin kontrolünde etkili olduğu gösterilen X-Box bağlayıcı protein1'deki (XBP1) eksikliğin hipokolesterolemi ve hipotrigliseridemiye neden olduğu anlaşılmıştır ama etkili olduğu mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (Lee et al., 2009). NAFLD'lılarda mikro RNA (miR) profilinde de değişme görülmüştür. Özellikle miR122'nin hücre metabolizmasında ve inflamasyonun düzenlenmesinde önemli etken olduğu saptanmıştır (Dolganiuc et al., 2009, Puri et al., 2008).

Son zamanlarda tartışmalı da olsa bağırsak kaynaklı endotoksinlerin de NAFLD patogenezinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. NAFLD'lı bireylerin bağırsak permeabilitesinde belirgin bir artış olduğu görülmüştür. İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma sıklığında artış gözlenmiş olup bunu gösteren parametrelerin steatozun şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir (Miele et al., 2009).

Steatozun geliştiği KC'de tetikleyici mekanizmaların devreye girmesiyle inflamasyon aşaması görülmeye başlar. SYA, NF-K $\beta$  yolunun aktivasyonunu sağlayarak ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak inflamasyona yol açar. NAFLD'lı bireylerde C3 ve C4d kompleman sisteminin aktivasyonu ile beraber KC'deki apoptotik hücrelerde artış olduğu çalışmalarda mevcuttur. Yine C3 birikiminin aktive olduğu hastalarda IL-6 ve IL-8 salınımının ve hepatik nötrofil infiltrasyonun önemli şekilde arttığı tespit edilmiştir (Rensen et al., 2009a). İntrahepatik naturel killer (NK) hücrelerinde de artış olur. Plazma myeloperoksidaz (MPO) agresif oksijen radikallerinin oluşmasını sağlayan bir nötrofil enzimidir ve NASH'lı hastalarda yüksek seviyelerde bulunur (Rensen et al., 2009b). Çeşitli

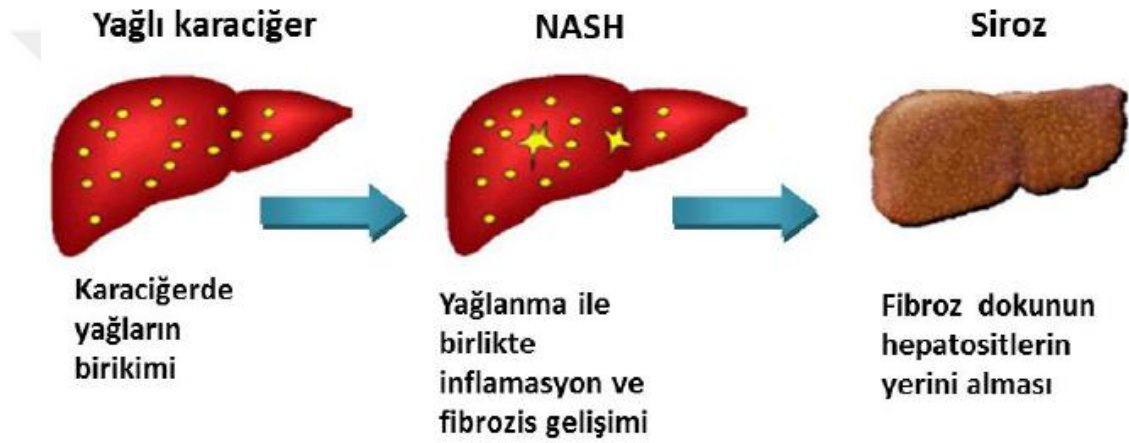
kemokinler ve hepatik nötrofil infiltrasyonu ile MPO aracılı oksidasyon ürünlerinin birikmesi NASH gelişimine katkı sağlar. Bazı çalışmalarda da poliansature yağ asitlerinin yetersiz metabolizmasının ve yetersiz non-enzimatik oksidasyonunun NASH progresyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (Puri et al., 2009). Özetle nükleer transkripsiyon faktörlerinin bozulmasıyla ortaya çıkan anormal lipid metabolizması, inflamasyon patogenezinde çok etkilidir.

SYA aracılığıyla gelişen lipotoksisite birçok sinyal yolağının aktive olmasıyla gelişir. Mitokondriyal disfonksiyon, değişmiş lipid profili (özellikle n-3 poliansature yağ asitlerinin tüketilmesi), TNF- $\alpha$  aracılı sitotoksisite, c-jun-N terminal kinazın (JNK) aktivasyonu, lizozomal ve kaspaz yollarıyla hücre ölümü, endoplazmik retikulum stresinin aktivasyonu ve protein yanıtı gelişmesindeki düzensizlik gibi çeşitli fizyopatolojik mekanizmalar hepatosit hasarında etkilidirler (Puhl et al., 2008, Puri et al., 2008). Son zamanlarda hepatosit hücre kültüründe yapılan bir çalışmada oleik asitin, palmitik asitten daha fazla steatojenik ve daha az apoptotik etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Buna göre diyet farklılıklarının da NAFLD'nin patogenetik modellerindeki etkisi gösterilmiştir (Alkhoury et al., 2009). Bununla birlikte oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu JNK sinyal yolunun aktivasyonunu sağlar. Oksidantlar ve lipid peroksidasyon ürünü olan 4-hydroxynonenal sinerjistik olarak JNK yolunu devamlı aktive eder. Böylece NAFLD progresyonunda rol alarak hepatosit hasarı gelişimine katkı sağlar (Singh et al., 2009).

NAFLD etyopatogenezinde rol aldığı düşünülen genetik varyantlardan en önemlisi patatin benzeri fosfolipaz etki alanı içeren-3 (PLPLA3) genetik polimorfizmidir. Adipositlerdeki triaçillerin hidrolizinden sorumlu triaçilgliserol lipaz enzimini kodlar (Romeo et al., 2008, He et al., 2010, Sookoian et al., 2009b, Kotronen et al., 2009). Diğer genetik varyantlar; makrofaj migrasyon inhibitör faktör gen, adiponektin, metilen tetrahidrofolat reduktaz, PPAR- $\gamma$  koaktivatör1- $\alpha$ , haptoglobulin, TNF- $\alpha$  gen, ve ATP bağlayıcı kaset genden meydana gelmektedir (Hu et al., 2009, Sookoian et al., 2009a). Anjiyotensin II tip 1 reseptörün ise özellikle fibrozis gelişiminde önemli rolü olduğu varsayılmaktadır (Yoneda et al., 2009).

NAFLD'nin seyrinde fibrozis progresyonu basit yağlanmada beklenmezken steatohepatitli olgularda görülebilmektedir. Proinflamatuvar sitokinler HSH

aktivasyonunu sağlayarak kollajenoz matriks üretimini artırır ve hepatik fibrozis gelişimine neden olurlar. Matriks üretimi endokannabinoid reseptörlerin aktivasyonundan etkilenen HSH'lerin apoptozisi ile düzenlenir (Siegmund et al., 2005). Diaçilgliserol açiltransferaz inhibisyonu HSH aktivasyonunu azaltarak karaciğer fibrozisinin azalmasını sağlar. NAFLD ve NASH arasındaki en önemli fark hepatosit apoptozisinin yaygınlığıdır. Apoptotik hücrelerin fagositozu da HSH'lerin aktivasyonunu sağlar ve fibrozis progresyonunun artışına sebep olur (Witek et al., 2009). KC yağlanması ve siroz gelişim süreci Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. Karaciğer yağlanması ile siroz gelişim süreci

## 2.5. Non-alkolik karaciğer yağlanmasında tiroid hormonlarının etkisi

Tiroid hormonları, enerji harcanması ve doku metabolizmasının düzenlenmesinde, KC ve yağ dokusunda gen ekspresyonu üzerindeki etkileri yoluyla lipid homeostazını korumayı da içeren önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, hipotiroidi genellikle kolesterol ve TG'nin yükselmesine neden olur (O'BRIEN et al., 1993). Ayrıca düşük tiroid fonksiyonunun metabolik sendrom (Uzunlulu et al., 2007, Erdogan et al., 2011, Waring et al., 2012) ve bileşenleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nakajima et al., 2013).

NAFLD, obezite, hiperlipidemi ve diyabet gibi metabolik hastalıklarla yakından ilişkili olarak KC'de lipid birikimi ile karakterizedir (Erickson, 2009). Metabolik sendromlu hastalarda NAFLD prevalansının daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, hipotiroidizm ile NAFLD arasındaki ilişki dikkat çekmektedir. NAFLD'li hastalarda hipotiroidi prevalansı iki çalışmada bildirilmiştir (Liangpunsakul and Chalasani, 2003, Pagadala et al., 2012). Hipotiroidinin geniş yelpazesi ile NAFLD arasındaki ilişki üzerine kesitsel bir araştırma, hipotiroidinin, derecesine bağlı bir şekilde ve bilinen metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak NAFLD ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Chung et al., 2012). Bu bulgular, subklinik hipotiroidinin NAFLD gelişimiyle (risk oranı: 1.77,% 95 GA: 1.17-2.67) anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösteren prospektif bir çalışma ile doğrulanmıştır (Xu et al., 2012). Son zamanlarda, tiroid hormonları ile hepatik steatoz arasındaki bu ilişkiler, üç çalışma ile ötiroid bireylere yayılmıştır, ancak tutarsız sonuçlar vermiştir. Serbest tiroksin (sT4) için iki çalışma, sT4 konsantrasyonlarının hepatik steatoz ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (Ittermann et al., 2012, Xu et al., 2011). TSH ile hepatik steatoz arasındaki ilişkilerde, iki çalışmada pozitif sonuçlar (Xu et al., 2011, Carulli et al., 2013) ve bir çalışmada null sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Ittermann et al., 2012). Bu üç çalışmada da, hepatik steatoz ile sT3 değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Ittermann et al., 2012, Xu et al., 2011, Carulli et al., 2013).

Tiroid hormonları lipit metabolizması için önemli bir rol oynadığından (Duntas and Brenta, 2012), hipotiroidizm hiperlipidemiye neden olabilir ve bu nedenle NAFLD patogenezinde katkıda bulunabilir. Geçmişteki çalışmalar açık ve subklinik hipotiroidili hastalarda NAFLD prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Pagadala et al., 2012, Chung et al., 2012). Dahası, yakın tarihli bir çalışmada ötiroid yaşlı hastalarda NAFLD prevalansının serum sT4 düzeyinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Xu et al., 2011). Bununla birlikte, normal popülasyondaki tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerin genel popülasyondaki NAFLD ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

## 2.6. Bioelektrik İmpedans

Vücut yağ oranının değerlendirilmesinde en etkili yöntemlerden biri olan biyoelektrik impedans analizi (BIA) yöntemi (Xie et al., 1999) yağın uygulanan elektrik akımına karşı zayıf geçirgen olması esasına dayanmaktadır (Webber et al., 1994).

BİA metodu, vücut bileşenlerinin belirlenmesinde; ölçüm kolaylığı, cihazın taşınabilirliği, düşük maliyetli ve güvenli olması sebebiyle diğer yöntemlere göre daha çok tercih edilmektedir. Çocuklarda, gençlerde ve erişkinlerde güvenle kullanılmaktadır (ÖZÇELİK et al., 2014, Sung et al., 2001). BİA kullanımının kolay olması ve sonuçlarının genellikle güvenli olmasından dolayı günümüzde kliniklerde de kullanılan bir yöntemdir. BIA sisteminin, zaman içinde vücut kompozisyonunda oluşabilecek değişiklikleri doğru olarak tespit edebildiğini gösteren çalışmalar olduğu gibi aksi yönde görüşler de bulunmaktadır (Utter et al., 1999). Bu yöntem vücut kompozisyonunu belirlerken vücut su miktarından kolaylıkla etkilenebilmektedir (Guida et al., 2004).

Belli bir populasyona spesifik BIA matematiksel eşitlikleri, ancak kendisine karşılık gelen spesifik grupta uygulanabilir (çocuk, yaşlı ve şişman gibi). Yeme, içme, dehidratasyon, egzersiz ve menstrüal dönemler BİA ölçümlerini etkileyebilen faktörlerdir. Bundan dolayı BIA kullanıldığında, aletin doğru ölçüm yaptığından emin olmak için kullanım esnasında açıklayıcı basamaklar kişinin içinde bulunduğu duruma has olmalıdır (Heyward and Wagner, 2004).

### 2.6.1. Bioelektrik İmpedans Cihazı Çalışma Prensipleri

BIA insan vücuduna alternatif akım uygulanması ile impedans ( $Z$ ) denilen vektöryel bir büyüklüğün ölçülmesi prensibine dayanır. İmpedans rezistans ( $R_z$ ) ve reaktans ( $X_c$ ) değerlerinin vektöryel toplamıdır (Piccoli, 1998). Rezistans elektrik akımının iletilmesine karşı koyma özelliğidir. İnsan vücudunda rezistans başlıca

ekstraselüler doku tarafından oluşturulur. Reaktans ise elektrik yükünü belli bir süre için depolama özelliğidir. Yüksek reaktans değerleri bütünlüğü bozulmamış hücre membranı sayısı ile orantılıdır ve vücut kitlesinin endirek bir ölçütüdür (Liedtke). Rezistansın reaktansa bölümünün arkatanjantı ( $\arctan (Rz/Xc)$ ) ile faz açısı (FA) denilen BIA indeksi elde edilir. Yağ dokusunun empedansı (dirence) akımı iyi iletmediği için kas ve suya göre yüksektir. BIA hızlı, güvenilir, invazif olmayan ve dual-enerji X-ray absorbtometri (DEXA) ile karşılaştırıldığında nispeten ucuz bir yöntemdir.

Doğru bir ölçüm için BIA cihazında aranan özellikler aşağıda sıralanmıştır.

Cihaz toplam vücut ağırlığını, kilo ile boyun oranısını (BMI), bazal metabolizma hızını (kj ve kcal), impedansı, yağ oranını (%), yağ miktarını (kg), yağsız kütleyi (kg) ve toplam vücut sıvısını (kg) analiz eder nitelikte olmalıdır.

Cihaz vücudu sağ-sol bacak, sağ-sol kol ve gövde şeklinde (5 ayrı bölge) bölgesel olarak ve toplam vücut olarak analiz etmelidir.

Beş ayrı bölge için (sağ-sol bacak, sağ-sol kol ve gövde için) impedans (Ohm) değeri vermelidir.

Beş ayrı bölge için (sağ-sol bacak, sağ-sol kol ve gövde için) yağ oranı (%), yağsız kütle (kg) ve yaklaşık kas kütlesi (kg) değerlerini vermelidir.

### 3. GEREÇ YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde takipli, ötiroid, tiroid otoantikörleri pozitif, tiroid ultrasonu tiroiditle ilişkili bulunan ve tedavi almayan 43 HT hastası pubertal kız çocuk çalışmamıza katılmıştır.

Kontrol grubu Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran yaş ve BMI'i hasta grubumuz ile eşleştirilmiş, tiroid fonksiyonları ve tiroid US'leri normal olan ve ve tiroid otoantikörleri negatif bulunan 41 pubertal adolesan kızını kapsamaktadır.

#### **Dahil Etme ve Dışlama**

Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, klinik ve laboratuvar bulguları ile HT tanısı konulan ve en az 1 yıldır bu tanıyla izlenen, 12-18 yaş arası ötiroid pubertal kız çocuklar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise; vücut fonksiyonlarını önemli ölçüde etkileyecek sistemik hastalığı olanlar, iskelet displazisi gibi büyüme ve vücut oranlarını etkileyecek hastalıkları olan çocuklar, steroid, büyüme hormonu, metformin, diüretik, L-tiroksin gibi hormon profiline, antropometrik ölçümlere ve biyokimyasal değerlere etki edecek ilaç kullananlar, HT'den başka bilinen otoimmün hastalığı olanları kapsamaktadır.

Kontrol grubu ise, Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, HT ve diğer otoimmün kronik hastalığı bulunmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden 12-18 yaş arası sağlıklı pubertal kız çocuklardan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri hasta grubu kriterlerinin aynısıdır.

Katılımcılar ve aileleri, telefonla aranılarak çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve kendilerine uygun bir randevu tarihi verilerek, 12 saat açlığı takiben sabah gelmeleri istenmiştir. Çalışma öncesinde gerekli kurumsal izinler, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Girişimsel Etik Kurul onamı alınmıştır. Araştırma hakkında gerekli bilgiler verildikten sonra çocuk ve ailelerinden de yazılı onam alınmıştır.



## **Hasta ve Kontrollerin Antropometrik Özelliklerinin Belirlenmesi**

Katılımcıların boy, vücut ağırlığı, bel çevresi (BÇ) ve kalça çevresi (KÇ) ölçüldü. Ayrıntılı öyküleri alındı, sistemik muayeneleri ve puberte evremeleri aynı kişi tarafından yapıldı.

Boy; Seca 213 model standard ölçüm aleti ile aynı kişi tarafından ölçüldü.

Ağırlık; Tanita bc 418 bioelektrik impedans cihazı ile ölçüldü.

BÇ; elastik olmayan 150 cm lik mezür ile kullanıldı. Katılımcılar dik pozisyonda iken arcus costarum ile spina iliaca anterior superior in ortasından geçen abdominal çap ölçüldü. Hastaların ekspiryum ortasında olmalarına dikkat edildi.

KÇ; elastik olmayan mezür ile arkada gluteus maximus önde simfizis pubis üzerinden yere paralel geçen en geniş çap olarak ölçüldü.

Bel/kalça oranı; santimetre cinsinden ölçülen bel çevresinin yine santimetre cinsinden ölçülen kalça çevresine bölünmesiyle hesaplandı.

Kan basıncı; katılımcılar 5 dakika oturup dinlendikten sonra uygun manşon ve stetoskop kullanarak sfingomanometrik yöntemle aynı kişi tarafından ölçüldü. Sistolik ve diastolik kan basınçları Korotkoff faz 1 ve faz 5 sesleri baz alınarak not edildi.

BMI; kilonun boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı.

Bioelektrik impedans (Tanita bc 418 modeli) cihazı ile vücut yağ dağılımları, total vücut suyu, yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesi değerlendirildi.

BİA için aşağıda belirtilen parametrelere uyularak hasta ve kontrol gruplarının ölçümleri yapıldı.

1- Testten 48 saat öncesinden alkol ve sigara alınmamalıdır.

2- 12 saat öncesinde kahve, çay, çikolata ve gazlı içecekler tüketilmeyecektir.

3- Test yapılması için en az 4 saat açlık gerekmektedir.

4- Menstruasyon dönemindeyken test yapılmayacaktır.

### **Serumda Metabolik Parametrelerin Tayini**

Hastaların ve kontrol grubunun kan glukozu, insülin, hs-CRP, KC enzimleri (ALT, AST, gamma GT), TG, LDL, HDL kolesterol değerleri karşılaştırılmıştır. Kan örnekleri 12 saat açlık sonrasında sabah venöz olarak alınmıştır. Analizler için Sakarya Eğitim ve Araştırma hastanesi biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter marka AU 5800 (Koutou-ku, Tokyo, Japan) tam otomatik analizatörde gerçekleştirilmiştir.

Tiroid hormonları için; Abbott Architect Free T<sub>3</sub> Reagent Kit (USA, 2015), Abbott Architect Free T<sub>4</sub> Reagent Kit (USA, 2015), Abbott Architect TSH Kit (USA, 2015) kullanıldı. Tiroid oto-antikörleri; Architect Anti-TPO Kit (USA, 2015) ve Architect Anti-Tg Kit (USA, 2015) ile çalışılmıştır. Serum örnekleri, Sakarya Eğitim ve Araştırma hastanesi biyokimya laboratuvarında Abbott Architect i2000 (USA, 2015) otoanalizatöründe Chemiflex yöntemiyle analiz edilmiştir. Referans aralıkları; sT<sub>3</sub> (2,62-5,69 pmol/L), sT<sub>4</sub> (9,00-19,04 pmol/L), TSH (0,35-4,94 µIU/mL), Anti-TPO (0-5,61 IU/ml), Anti-Tg (0-4,11 IU/ml) baz alınmıştır.

### **Tiroid ve KC US**

Katılımcıların tiroid ve KC US'leri, hastaların tanıları ve laboratuvar değerleri hakkında bilgisi olmayan tek bir radyolog tarafından Toshiba Aplio 400 Ultrasonografi cihazı ile yapıldı. Hepatobilier US için konveks (3,5 MHz), tiroid US için lineer (10 MHz) probe kullanıldı. Ultrasonografik olarak karaciğerde yağ infiltrasyonu ekojenite artışı olarak görülmektedir. Hepatik steatozu değerlendirmek için ultrasonik steatoz skoru (US-skor) kullanılmıştır.

*Skor 0:* Normal karaciğer parenkim ekojenitesi, steatoz yok

*Skor 1 ( hafif hepatik steatoz):* parenkimde ince ekojenite artışı ve portal ven duvarı ve diaframda ekojenite korunmuş

*Skor 2 ( orta steatoz):* parenkim ekojenitesi orta ya da diffüz olarak artmış, portal ven duvarı ve diafram görünümünde minimal bozulma

*Skor 3 ( ağır hepatik steatoz):* Dalga penetrasyonunda azalma ile birlikte parenkimde diffüz ince ekojenite artışı, vasküler bulanıklaşma ve diafram izlenmez ya da diafram görünümünde azalma

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerler kullanıldı. Boy, bel kalça oranı, kolesterol, mineral ve protein miktarı gibi normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken; bağımsız gruplarda T Testi; yaş, insülin, glikoz, mineral ve protein yüzdesi gibi normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanıldı. Hepatosteatoz varlığı için bel çevresi ve yağ yüzdesi değerlerinin öngörüsü ROC analizi ile test edildi. Ayrıca hepatosteatoz ile ilişkili faktörler çok değişkenli olarak lojistik regresyon ile (enter metodu) analiz edildi. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

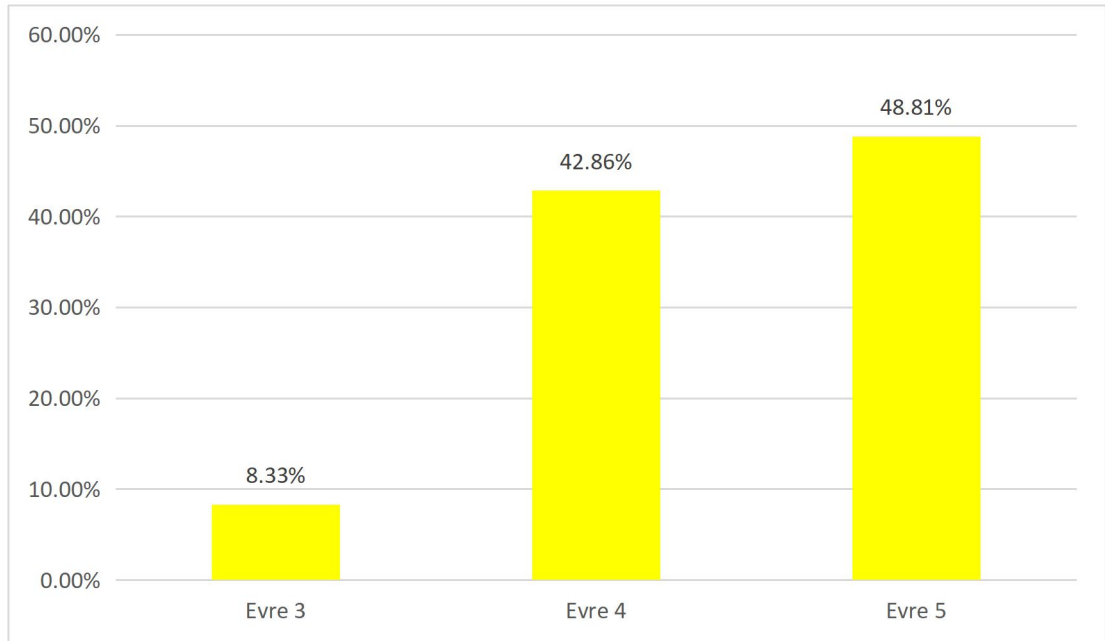
Çalışmaya katılan toplam 84 kişi olup bunların 43'ü (%51,19) hasta ve 41'i (%48,81) sağlıklı idi. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Katılımcıların yaş ortalamaları  $15.66 \pm 1.87$  (ortalama $\pm$ SD) yıl olarak saptandı.

**Tablo 2.** Tüm katılımcıların demografik özellik dağılımları

		n	%
<b>Grup</b>	<b>Hasta</b>	43	(51,19)
	<b>Kontrol</b>	41	(48,81)
	<b>Evre 3</b>	7	(8,33)
<b>Tanner Evresi</b>	<b>Evre 4</b>	36	(42,86)
	<b>Evre 5</b>	41	(48,81)
	<b>Grade 1 Steatoz</b>	3	(3,57)
<b>Hepatobilier USG'de Steatoz</b>	<b>Steatoz Yok</b>	81	(96,43)
	<b>Var</b>	39	(46,43)
<b>Tiroid USG'de Tiroidit</b>	<b>Yok</b>	45	(53,57)

Katılımcıların Tanner evreleme sistemine göre puberte evreleri şekil 4'de gösterilmiştir.

**Şekil 4.** Katılımcıların Tanner evreleme sistemine göre puberte durumu



Tablo 3’de görüldüğü gibi Tanner evresi ve hepatobilier US’de steatoz mevcudiyeti açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Buna göre hastaların %7,0’inde (3 hasta) grade 1 steatoz saptanırken kontrol grubunun tümünde steatoz yoktu. Ayrıca tiroid US’de hastaların %90,7’sinde tiroidit saptandı ( $p<0,001$ ).

**Tablo 3.** Gruplar arasında Tanner Evresi, US’de steatoz ve tiroidit mevcudiyeti

		Hasta		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Tanner Evresi	Evre 3	2	(4,7)	5	(12,2)	0,322
	Evre 4	21	(48,8)	15	(36,6)	
	Evre 5	20	(46,5)	21	(51,2)	
Hepatobilier USG’de Steatoz	Grade 1 Steatoz	3	(7,0)	0	(,0)	0,085
	Steatoz Yok	40	(93,0)	41	(100,0)	
Tiroid USG’de Tiroidit	Var	39	(90,7)	0	(,0)	<0,001
	Yok	4	(9,3)	41	(100,0)	

Fisher Exact Test

Yaş, vücut ağırlığı, boy, BMI, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), BÇ, KÇ, bel/kalça oranı (BKO) ve bazal metabolizma hızı (BMH) ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 4). Hasta grubunun ortalama sistolik kan basıncı 115 mm Hg ve ortalama diastolik kan basıncı 70 mmHg; kontrol grubunun ortalama sistolik kan basıncı 104 mmHg ve ortalama diastolik kan basıncı 66 mmHg bulundu (Şekil 5). Her iki grubun da hem SKB hem de DKB'leri yaşa göre normal sınırlar içinde olmasına rağmen hasta grubunun değerleri anlamlı olarak daha yüksekti.

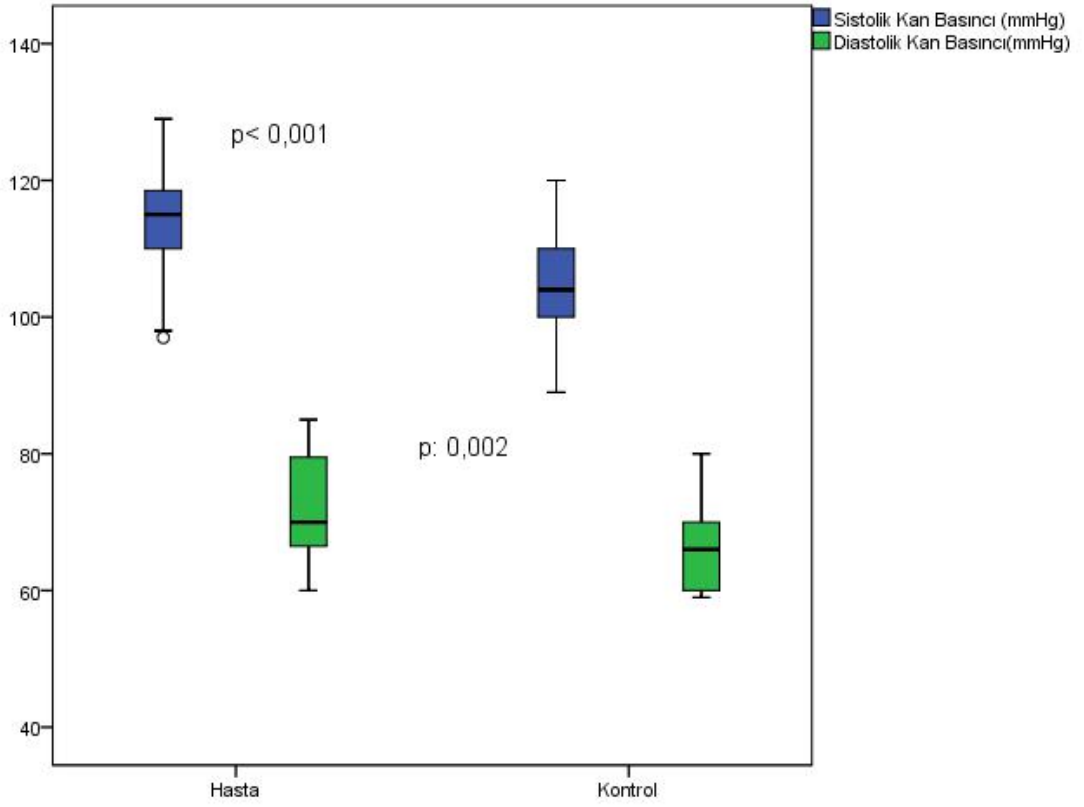
**Tablo 4.** Yaş, vücut ağırlığı, boy, BMI, SKB, DKB, BÇ, KÇ, BKO ve BMH ortalamalarının gruplar arasında karşılaştırılması

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>Yaş(yıl)</b>	16,06 (12,00-18,00)	16,03 (12,00-18,00)	0,202
<b>Ağırlık (kg)</b>	53,90 (34,70-91,20)	55,80 (34,40-124,00)	0,543
<b>Ağırlık SDS</b>	0,05±1,71	0,16±1,51	0,762 <sup>2</sup>
<b>Boy(cm)</b>	160,98±7,07	161,14±6,88	0,229 <sup>2</sup>
<b>Boy SDS</b>	0,23±0,63	0,05±1,05	0,217 <sup>2</sup>
<b>BMI (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	22,10 (15,40-37,30)	22,10 (14,50-58,20)	0,710
<b>BMI SDS</b>	0,16±2,05	0,23±1,36	0,855 <sup>2</sup>
<b>SKB(mmHg)</b>	115 (97-129)	104 (89-120)	<b>&lt;0,001</b>
<b>DKB (mmHg)</b>	70 (60-85)	66(59-80)	<b>0,002</b>
<b>BÇ (cm)</b>	68,00 (56,00-100,00)	68,00 (47,00-101,00)	0,441
<b>BÇ-SDS</b>	,20 (-2,64-5,64)	,26(-3,20 5,70)	0,684
<b>KÇ(cm)</b>	93,00 (77,00-125,00)	95,00 (77,00-140,00)	0,545
<b>BKO</b>	0,74±0,06	0,73±0,07	0,120 <sup>2</sup>
<b>BMH(kcal)</b>	1360,00(1086,00-1780,00)	1415,00(1084,00-2074,00)	0,546

<sup>1</sup>Mann Whitney U Testi (median min-max)

<sup>2</sup>T Testi (mean +-SD)

Şekil 5. SKB ve DKB değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması



Yaş, ağırlık, boy, BMI, SKB, DKB, BÇ, KÇ, BKO ve BMH korelasyonu incelendiğinde, anlamlı ilişkiler saptandı. Şekil 6’da görüldüğü gibi vücut ağırlığı ile BMH arasında pozitif yönlü bir korelasyon vardı (r:0,917 p<0,001). Vücut ağırlığı arttıkça BMH da artmakta idi. Boy ile SKB arasında negatif yönlü düşük derecede anlamlı bir ilişki görüldü (r:-0,256 p:0,019) (Şekil 7). Boy arttıkça SKB azalmaktaydı. SKB ile DKB arasında pozitif yönlü orta derecede anlamlı bir ilişki vardı (r: 0,449 p<0,001). Boy SDS ile BMH arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon görüldü (r:0,412 p<0,001)(Tablo 5).

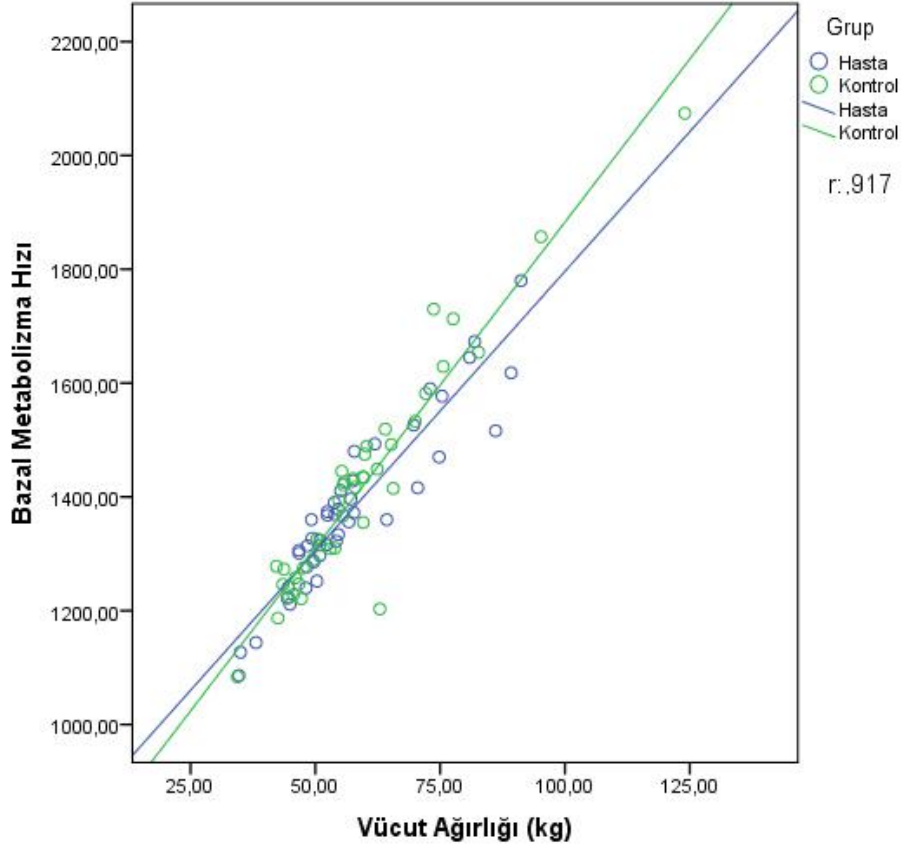
**Tablo 5.** Yaş, vücut ağırlığı, boy, BMI, SKB, DKB, BÇ, KÇ, BKO ve BMH ortalamalarının korelasyonu

		<b>BMI</b>	<b>SKB</b>	<b>DKB</b>	<b>BÇ</b>	<b>KÇ</b>	<b>BKO</b>	<b>BMH</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	r	-,194	,131	-,114	-,223	-,153	-,212	-,303
	p	,078	,236	,302	<b>,041</b>	,165	,053	<b>,005</b>
<b>Kilo (kg)</b>	r	,880	-,066	-,041	,841	,941	,382	,917
	p	<b>,000</b>	,553	,709	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
<b>Boy (cm)</b>	r	-,041	-,256	-,147	-,010	,209	-,303	,348
	p	,713	<b>,019</b>	,181	,931	,056	<b>,005</b>	<b>,001</b>
<b>Boy SDS</b>	r	-,020	<b>-,234*</b>	-,055	,026	,201	-,208	,412**
	p	,854	<b>,032</b>	,622	,817	,067	,057	<b>,000</b>
<b>BMI(kg/cm<sup>2</sup>)</b>	r	1,000	-,028	,001	,833	,864	,430	,750
	p	.	,799	,990	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
<b>BMI SDS</b>	r	-0,151	-0,052	0,094	-0,118	-0,127	-0,04	-0,102
	p	0,177	0,645	0,399	0,289	0,256	0,724	0,363
<b>SKB (mmHg)</b>	r	-,028	1,000	,449	,017	-,082	,165	-,051
	p	,799	.	<b>,000</b>	,875	,458	,134	,648
<b>DKB(mmHg)</b>	r	,001	,449	1,000	,017	-,071	,086	-,010
	p	,990	<b>,000</b>	.	,880	,520	,436	,928
<b>BÇ(cm)</b>	r	,833	,017	,017	1,000	,846	,694	,757
	p	<b>,000</b>	,875	,880	.	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
<b>KÇ(cm)</b>	r	,864	-,082	-,071	,846	1,000	,290	,843
	p	<b>,000</b>	,458	,520	<b>,000</b>	.	<b>,007</b>	<b>,000</b>
<b>BMH(kcal)</b>	r	,750	-,051	-,010	,757	,843	,373	1,000
	p	<b>,000</b>	,648	,928	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	.

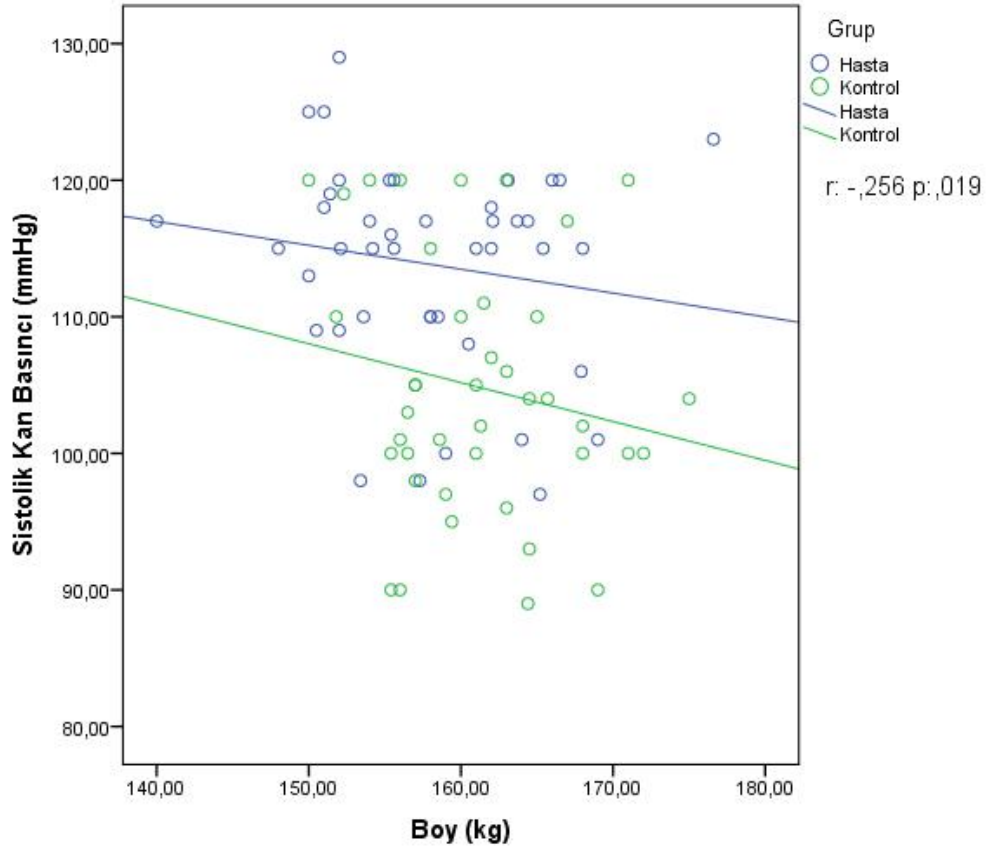
Spearman Korelasyon Testi



Şekil 6. Bazal Metabolizma İle Vücut Ağırlığı Arasındaki Korelasyon



Şekil 7. Boy ile SKB Arasındaki Korelasyon



ST3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-Tg, insülin, HOMA-IR ve glukoz değerleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Tablo 6’da görüldüğü gibi, hasta grubunun TSH değeri [2,88 (,43-5,57)  $\mu$ Lu/mL] kontrol grubuna göre [1,98 (,96 - 4,24)  $\mu$ Lu/mL] daha yüksekti (p:0,017). Hasta grubunun Anti-TPO değeri [(310,99 (,27-1000,00)IU/ml)] kontrol grubuna göre [0,22 (,00-1,29 IU/ml)] daha fazla idi (p<0,001). Hasta grubunun anti-Tg değeri [(84,82 (3,04-1000,00) IU/ml)], kontrol grubuna göre [(1,81 (,93-5,87) IU/ml)] daha yüksekti (p:< 0,001).

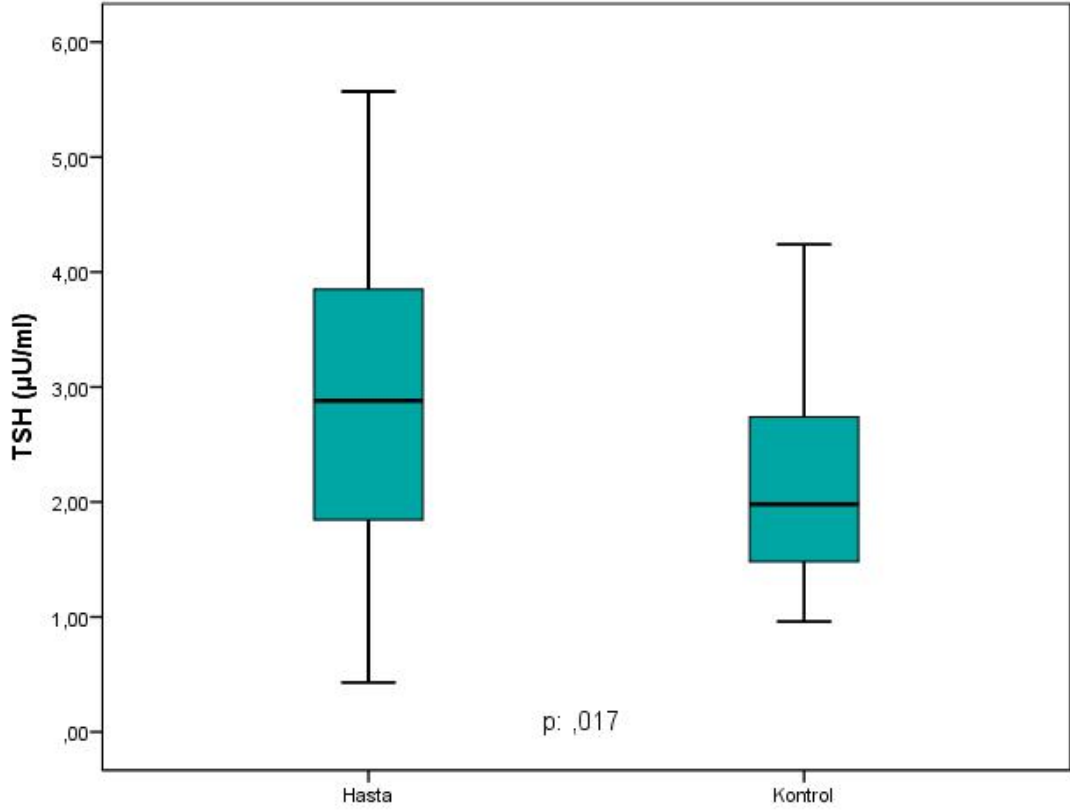
**Tablo 6.** ST3, ST4, İnsülin, Homa-IR ve Glukoz değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>ST3(pmol/L)</b>	4,75±0,61	4,84±0,38	0,434 <sup>2</sup>
<b>ST4 (pmol/L)</b>	12,66±1,68	13,17±1,43	0,133 <sup>2</sup>
<b>İnsülin (<math>\mu</math>U/ml)</b>	9,00 (3,40-37,90)	10,04 (2,90-33,50)	0,188
<b>Homa-IR</b>	2,06 (,75-9,55)	2,38 (,57-7,65)	0,157
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	89,00 (81,00-103,00)	93,00 (74,00-108,00)	0,080
<b>TSH (<math>\mu</math>U/mL)</b>	2,88 (,43-5,57)	1,98 (,96 - 4,24)	<b>0,017</b>
<b>ANTI-TPO (IU/ml)</b>	310,99 (,27-1000,00)	,22 (,00-1,29)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ANTI-TG(IU/ml)</b>	84,82 (3,04-1000,00)	1,81 (,93-5,87)	<b>&lt;0,001</b>

<sup>1</sup>Mann Whitney U Testi (median, min-max)

<sup>2</sup>T Testi (mean  $\pm$ SD)

**Şekil 8.** TSH değerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması



sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-Tg, İnsülin, HOMA-IR ve glukoz değerlerinin korelasyonu incelendiğinde; anti-Tg ile glukoz arasında negatif yönde zayıf ilişki vardı. Glukoz arttıkça anti-Tg azalmakta idi (p:0,033 r:-0,233).

**Tablo 7.** sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-Tg değerlerinin korelasyonu.

		<b>İnsülin</b>	<b>HOMA-IR</b>	<b>Glukoz</b>
<b>sT3 ( pmol/L)</b>	r	,155	,138	,038
	p	,160	,209	,732
<b>sT4 ( pmol/L)</b>	r	-,122	-,095	,133
	p	,269	,391	,229
<b>TSH ( µIU/mL)</b>	r	,121	,125	,082
	p	,273	,259	,459
<b>Anti-TPO ( IU/ml)</b>	r	-,178	-,199	-,208
	p	,104	,069	,057
<b>Anti-Tg ( IU/ml)</b>	r	-,200	-,211	-,233
	p	,068	,054	<b>,033</b>

Spearman Korelasyon Testi

Hastalar ile sağlıklı grup arasında ALT, AST, GGT, kolesterol, trigliserit, VLDL, HDL, LDL ve hsCRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 8)

**Tablo 8.** ALT, AST, GGT, Kolesterol, Trigliserit, VLDL, HDL, LDL ve hsCRP değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p <sup>1</sup>
ALT (U/L)	13,00 (5,00-29,00)	13,00 (6,00-42,00)	0,770
AST (U/L)	19,00 (12,00-27,00)	19,00 (13,00-46,00)	0,640
GGT (U/L)	12,00 (8,00-22,00)	13,00 (8,00-23,00)	0,485
Kolesterol (mg/dl)	155,72±23,25	147,73±30,98	0,184 <sup>2</sup>
Trigliserit(mg/dl)	89,00 (39,00-291,00)	85,00 (37,00-298,00)	0,858
VLDL(mg/dl)	17,80 (7,80-58,20)	17,00 (7,40-59,60)	0,858
HDL(mg/dl)	47,51±9,03	51,27±9,26	0,063 <sup>2</sup>
LDL(mg/dl)	95,00(57,00-145,00)	93,00 (3,02-5,52)	0,802
HsCRP(mg/dl)	3,02 (3,02-33,50)	3,02 (3,02-5,52)	0,160

<sup>1</sup>Mann Whitney U Testi (median, min-max)

<sup>2</sup>T Testi (mean +-SD)

BİA ile belirlenen yağ, kas, sıvı, kemik ağırlığı, mineral ve protein değerlerini hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırdığımızda; hastalar ile sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Yağ, kas, sıvı, kemik ağırlığı, mineral ve protein değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p <sup>1</sup>
Yağ Yüzdesi	12,90 (4,30-44,50)	15,80 (2,30-66,90)	0,491
Yağ kg.	25,10 (12,10-49,90)	28,70 (6,70-53,70)	0,471
Kas kg.	38,37±4,34	38,92±5,62	0,616 <sup>2</sup>
Sıvı kg.	29,58±3,33	30,00±4,34	0,616 <sup>2</sup>
Yağ Dışı kg.	40,10 (13,60-49,50)	40,40 (11,70-57,60)	0,922
Kemik Ağırlığı kg.	2,00 (1,40-2,50)	2,00 (1,50-3,00)	0,860
Mineral Miktarı kg.	2,10±0,24	2,13±0,31	0,614 <sup>2</sup>
Protein Miktarı kg.	8,73±0,98	8,85±1,28	0,637 <sup>2</sup>
Mineral Yüzdesi	3,89 (2,61-4,57)	3,71 (2,41-4,85)	0,494
Protein Yüzdesi	16,19 (10,85-18,99)	15,42 (9,96-20,15)	0,439
Beden Yoğunluğu	1041,00 (984,00-1322,00)	1035,00 (976-1203,00)	0,558

<sup>1</sup>Mann Whitney U Testi (median, min-max)

<sup>2</sup>T Testi (mean +-SD)

Bacak ve kol yağ ve kas değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması sonucu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Bacak ve kol yağ kas değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p <sup>1</sup>
Sağ Bacak Yağ Kg.	3,00 (1,50-9,10)	3,40 (1,10-13,60)	0,490
Sol Bacak Yağ Kg.	3,00 (1,60-9,00)	3,30 (1,10-14,10)	0,573
Sağ Kol Yağ Kg.	,70 (,20-2,60)	,90 (,10-4,40)	0,448
Sol Kol Yağ Kg.	,80 (,20-4,20)	,90 (,10-7,50)	0,569
Gövde Yağ Kg.	5,70 (,50-21,00)	7,50 (,50-27,40)	0,519
Sağ Bacak Kas Kg.	6,60 (4,20-8,80)	6,60 (4,90-11,70)	0,802
Sol Bacak Kas Kg.	6,40 (3,90-8,40)	6,20 (4,80-11,10)	0,764
Sağ Kol Kas Kg.	1,60 (,90-2,20)	1,60 (1,20-2,80)	0,878
Sol Kol Kas Kg.	1,70 (1,00-2,30)	1,60 (1,20-3,10)	0,907
Gövde Kas Kg.	21,98±2,20	22,30±2,83	0,556 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mann Whitney U Testi (median, min-max)

<sup>2</sup>T Testi (mean +-SD)

Hasta grubunun hepatosteatoz varlığı ile vücut analizindeki parametreleri karşılaştırıldı. Ortalama yağ yüzdesi, yağ, kas, sıvı, yağ dışı, kemik, mineral, protein ve sağ bacak yağ, sol bacak yağ, sağ kol yağ, sol kol yağ, gövde yağ, sol kol kas miktarları grade 1 steatoz olan hastalarda steatoz olmayan hastalara göre daha yüksekti. Mineral yüzdesi, protein yüzdesi ve beden yoğunluğu ortalamaları ise grade 1 steatoz olan hastalarda steatoz bulunmayan hastalara göre daha düşüktü ( Tablo 11).

**Tablo 11.** Hasta grubunun hepatosteatoz varlığı ile vücut analizindeki parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>HEPATOBIKİER USG</b>		<b>p<sup>1</sup></b>
	<b>Grade 1 Steatoz</b>	<b>Steatoz Yok</b>	
<b>Yağ Yüzdesi</b>	45,70 (31,40-49,90)	24,50 (12,10-47,40)	<b>0,025</b>
<b>Yağ kg.</b>	41,70 (19,40-44,50)	12,50 (4,30-40,80)	<b>0,015</b>
<b>Kas kg.</b>	43,27 ±3,42	38,01 ±4,21	<b>0,041<sup>2</sup></b>
<b>Sıvı kg.</b>	33,33 ±2,61	29,30 ±3,23	<b>0,041<sup>2</sup></b>
<b>Yağ Dışı kg.</b>	44,70 (42,50-49,50)	39,45 (13,60-48,60)	<b>0,038</b>
<b>Kemik Ağırlığı kg.</b>	2,20 (2,20-2,50)	2,00(13,60-48,60)	<b>0,036</b>
<b>Mineral Miktarı kg.</b>	2,37 ±0,18	2,08 ±0,23	<b>0,042<sup>2</sup></b>
<b>Protein Miktarı kg.</b>	9,87 ±0,79	8,64 ±0,95	<b>0,036<sup>2</sup></b>
<b>Mineral Yüzdesi</b>	2,82 (2,61-3,57)	3,93 (2,74-4,57)	<b>0,025</b>
<b>Protein Yüzdesi</b>	11,76 (10,85-14,85)	16,28 (11,32-18,99)	<b>0,025</b>
<b>Beden Yoğunluğu</b>	993,00 (984,00-1025,00)	1041,50(990,00-1322,00)	<b>0,022</b>
<b>Sağ Bacak Yağ Kg.</b>	8,50 (4,40-9,10)	3,00 (1,50-8,30)	<b>0,015</b>
<b>Sol Bacak Yağ Kg.</b>	8,60 (4,20-9,00)	2,90 (1,60-7,60)	<b>0,015</b>
<b>Sağ Kol Yağ Kg.</b>	2,40 (1,10-2,60)	,70 (,20-2,50)	<b>0,017</b>
<b>Sol Kol Yağ Kg.</b>	4,00 (1,30-4,20)	,75 (,20-2,80)	<b>0,017</b>
<b>Gövde Yağ Kg.</b>	18,00 (8,40-19,80)	5,55 (,50-21,00)	<b>0,028</b>
<b>Sağ Bacak Kas Kg.</b>	8,20 (6,40-8,80)	6,55 (4,20-7,90)	0,077
<b>Sol Bacak Kas Kg.</b>	8,10 (6,40-8,40)	6,35 (3,90-7,80)	0,053
<b>Sağ Kol Kas Kg.</b>	2,00 (1,60-2,20)	1,60 (,90-2,20)	0,107
<b>Sol Kol Kas Kg.</b>	2,20 (1,70-2,20)	1,60 (1,00-2,30)	<b>0,048</b>
<b>Gövde Kas Kg.</b>	23,87±1,72	21,84 ±2,18	0,125 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mann Whitney U Testi (median, min-max)

<sup>2</sup>T Testi (mean +-SD)

Grade 1 steatozu olan hastalarda BMI, BMI SDS ve vücut ağırlığı SDS değerleri steatoz bulunmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu hastaların ağırlık SDS ve BMI SDS değerleri obezite boyutlarında idi (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hasta grubunun Hepatosteatoz ile BMI, BMI SDS ve vücut ağırlığı SDS değerlerinin karşılaştırılması

	HEPATOBIKİER USG		p
	Grade 1 Steatoz	Steatoz Yok	
<b>BMI (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	32,30 (23,60-33,20)	21,55 (15,40-37,30)	<b>0,038<sup>1</sup></b>
<b>BMI SDS</b>	2,37±1,16	-0,01±2,01	<b>0,039<sup>2</sup></b>
<b>Vücut ağırlığı SDS</b>	2,49±,89	-0,08±1,63	<b>0,037<sup>2</sup></b>

<sup>1</sup>Mann Whitney U Testi (median, min-max)

<sup>2</sup>T Testi (mean ±SD)

Hasta grubunda Hepatosteatoz ile anti-TPO ve anti-Tg antikorları arasındaki ilişkiye baktığımızda; grade 1 steatozu olan hastaların steatozu olmayan hastalarla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (p>0,05) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Hastalarda Hepatosteatoz varlığı ile Anti TPO ve anti-Tg antikorları arasındaki ilişki

	HEPATOBIKİER USG								p
	Grade1 steatoz				Steatoz yok				
	Medyan	Min	Max	IQR	Medyan	Min	Max	IQR	
<b>Anti TPO (IU/ml)</b>	318,85	2,89	998,71	168,89-859,01	319,89	,27	1000,00	175,00-911,54	0,090
<b>Anti-Tg (IU/ml)</b>	91,90	3,04	997,25	20,04-308,25	92,09	3,12	1000,00	18,04-222,92	0,083

Mann Whitney U Testi (median, min-max)

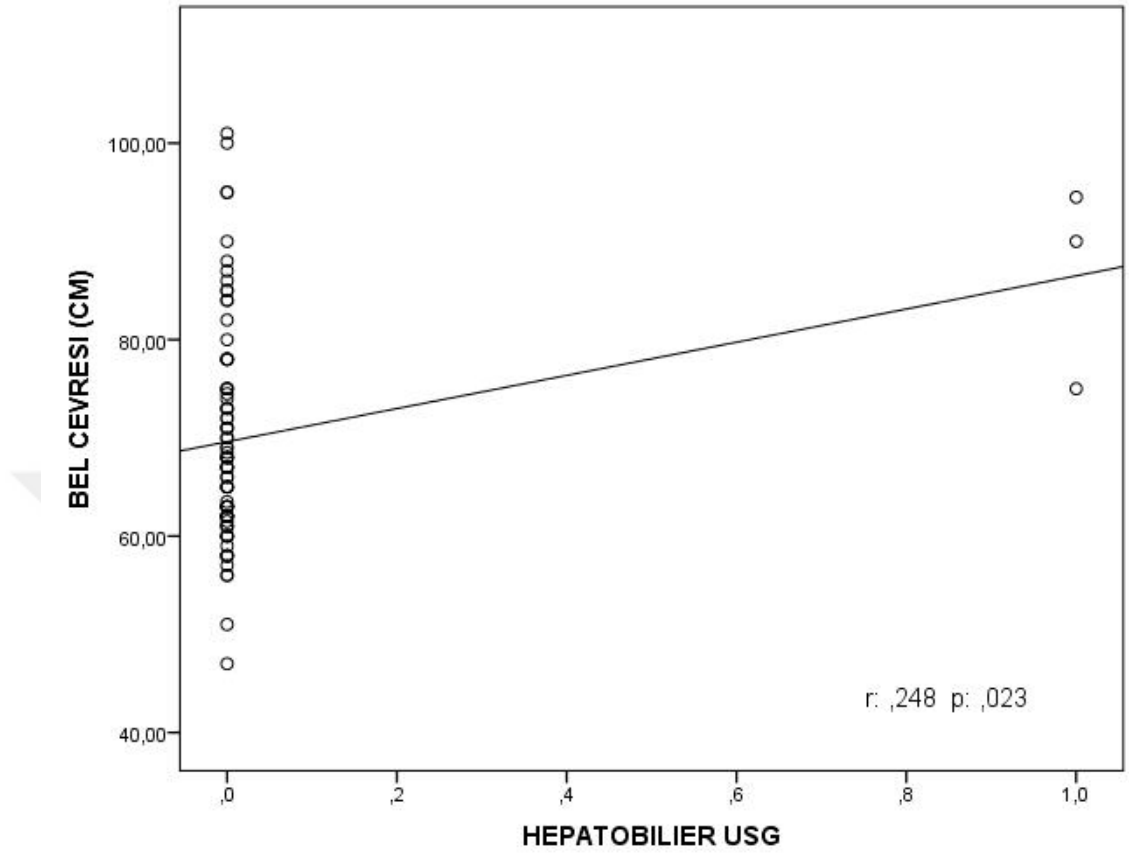


Gruplara göre Hepatobilier US’de hepatosteatoz seviyesi ile TSH, sT3, sT4, BÇ, KÇ ve BKO arasındaki korelasyona baktığımızda; hasta ve kontrol grupları birlikte değerlendirildiğinde bel çevresi ile hepatosteatoz seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (p:0,023). Sadece hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında da bel çevresi ile hepatosteatoz seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (p:0,026) (Tablo 14).

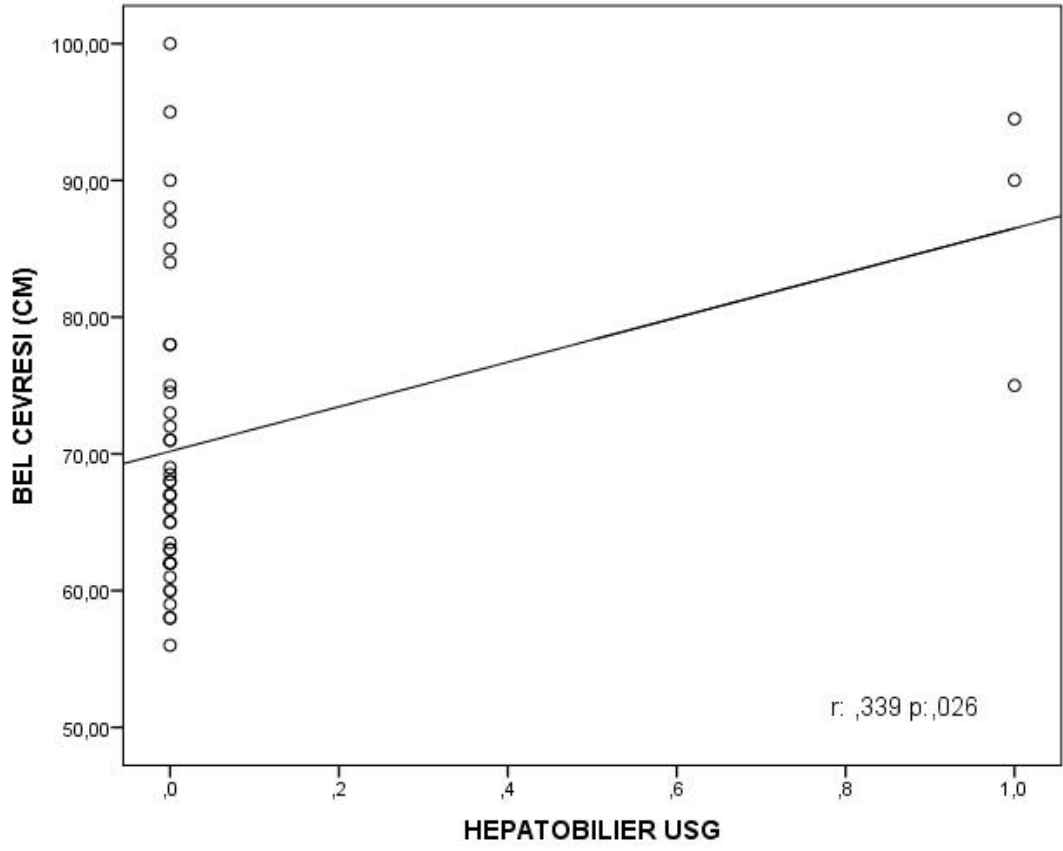
**Tablo 14.** Gruplara göre Hepatobilier US ile TSH, sT3, sT4, BKO arasındaki korelasyon

		<b>Hepatosteatoz Seviyesi (hasta ve kontrol grubu n:84)</b>	<b>Hepatosteatoz Seviyesi (sadece hasta grubu n:43)</b>
<b>TSH (µIU/mL)</b>	<b>r</b>	-,034	-,121
	<b>p</b>	,756	,438
<b>sT3(pmol/L)</b>	<b>r</b>	,183	,250
	<b>p</b>	,096	,106
<b>sT4 (pmol/L)</b>	<b>r</b>	-,017	,015
	<b>p</b>	,877	,925
<b>BÇ (cm)</b>	<b>r</b>	<b>,248</b>	<b>,339</b>
	<b>p</b>	<b>,023</b>	<b>,026</b>
<b>BKO</b>	<b>r</b>	,181	,200
	<b>p</b>	,100	,199

Şekil 9. Hasta ve kontrol gruplarında Hepatobilier US ile BÇ arasındaki korelasyon



Şekil 10. Hasta gruplarında Hepatobilier US ile BÇ arasındaki korelasyon grafiği



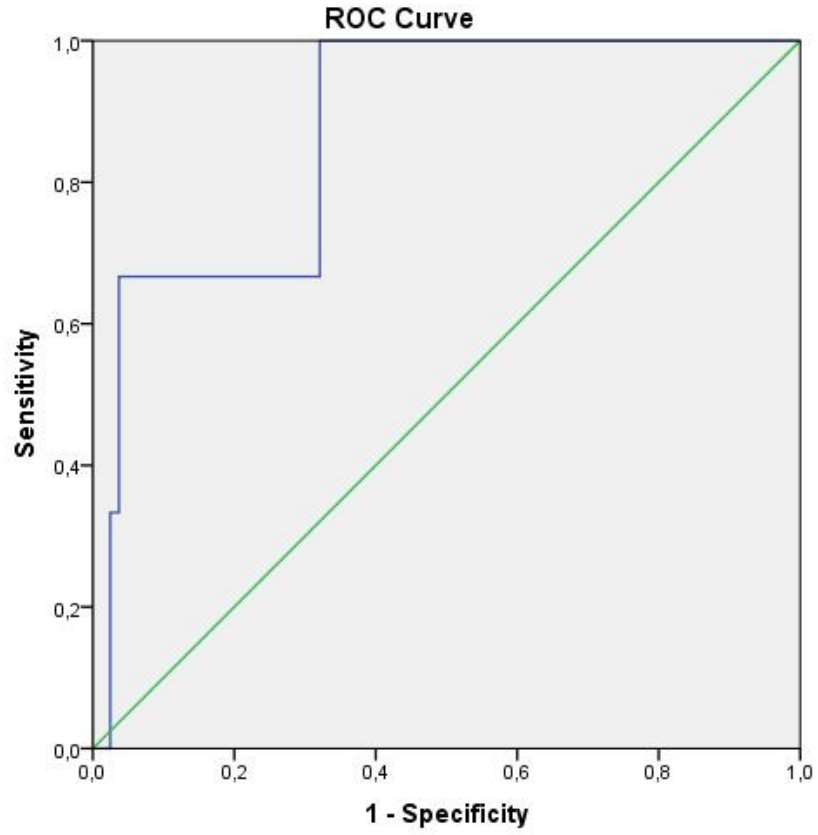
Hastalarda hepatosteatoz mevcudiyeti ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli analizi yapıldığında; lojistik regresyon modeline BMI SDS, yaş, BÇ, KÇ, TSH, anti-TPO, anti-Tg, SKB bağımsız değişkenlerinin hepatosteatozu anlamlı olarak etkilemediği saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Hepatosteatoz mevcudiyeti ile ilişki faktörlerin çok değişkenli analizi

	B	S.E.	p	O.R.	%95 Güven Aralığı (OR)	
					Alt sınır	Üst sınır
<b>BMI SDS</b>	-2,681	3,230	,407	,068	,000	38,494
<b>Yaş (yıl)</b>	-3,022	2,285	,186	,049	,001	4,287
<b>BÇ(cm)</b>	,758	,486	,119	2,134	,824	5,528
<b>KÇ (cm)</b>	-,076	,414	,854	,927	,412	2,086
<b>TSH (<math>\mu</math>IU/mL)</b>	-,236	3,937	,952	,790	,000	1771,202
<b>Anti -TPO (IU/ml)</b>	,002	,010	,821	1,002	,982	1,023
<b>Anti-Tg (IU/ml)</b>	-,049	,116	,671	,952	,758	1,195
<b>SKB (mmHg)</b>	,478	,449	,286	1,613	,670	3,886
<b>Sabit</b>	-62,360	63,488	,326	,000		

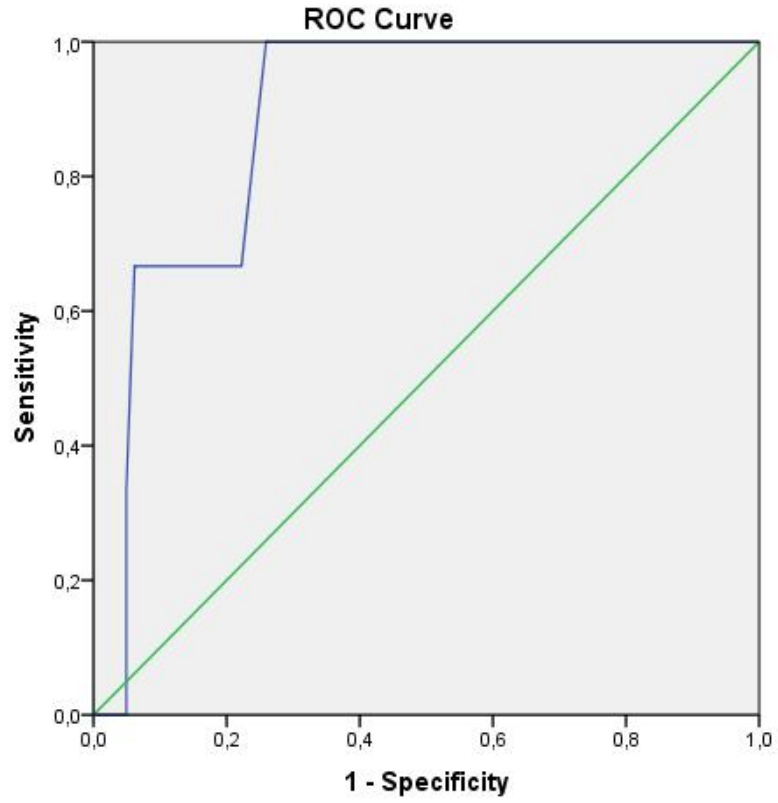
B: beta değeri S.E. :standart hata O.R.: odds ratio

Hastaların yağ yüzdesinin hepatosteatoz mevcudiyetini arttırdığı öngörüsüne yönelik ROC eğrisi çizildi ve eşik değeri 44,95 alındığında, duyarlılık %66,7 ve özgüllük %96,3 olarak saptandı. Eğri altında kalan alan (EAA) 0,87 (%95 G.A. 0,70-1,0) olarak bulundu (Şekil 11).



Şekil 11. Yağ yüzdesinin hepatosteatoz mevcudiyetine göre ROC eğrisi

Hastaların bel çevresinin hepatosteatoz mevcudiyetini öngörüsüne yönelik ROC eğrisi çizildi ve eşik değeri 89,00 alındığında, duyarlılık %66,7 ve özgüllük %93,8 olarak saptandı. Eğri altında kalan alan (EAA) 0,88 (%95 G.A. 0,76-1,0) olarak bulundu (Şekil 12).



Şekil 12. Bel çevresinin hepatosteatoz mevcudiyetine göre ROC eğrisi

## 5.TARTIŞMA

En sık görülen organ-spesifik otoimmün hastalık olarak HT, tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu ile anti-Tg ve anti-TPO gibi tiroide spesifik oto-antikörlerin yapımı ile karakterizedir (Caturegli et al., 2014).

HT değişik derecelerde tiroid disfonksiyonuna neden olursa da hipotiroidi en sık görülen klinik tablodur. Tiroid hormonları lipid metabolizmasında önemli rol oynadıkları için hipotiroidi hiperlipidemiye neden olarak, NAFLD patogenezinde katkıda bulunur (Tao et al., 2015).

NAFLD; obezite, hiperlipidemi ve diyabet gibi metabolik hastalıklarla yakından ilişkili, KC'deki lipid birikiminin artmasıyla karakterize bir hastalıktır (Erickson, 2009). Son yıllarda çocukluk çağı obezitesinin bir epidemiy haline geldiği ve yaklaşık 200 milyon okul çağındaki çocuğun kilolu ya da obez olduğu bildirilmektedir (Marzuillo et al., 2015). Aynı zamanda, obezitenin neden olduğu komorbiditeler de artış göstermiş ve NAFLD çocukluk çağındaki en sık görülen karaciğer hastalığı haline gelmiştir. Hastalığın patogenezi hala net olarak anlaşılamasa da, hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde birden çok faktörün etkili olduğu yaygın olarak kabul edilen bir görüştür. Ayrıca hastalığın çocukluk çağı için önemli bir halk sağlığı sorunu haline geleceği öngörülmektedir (Berardis and Sokal, 2014).

Hipotiroidi hastalarında NAFLD prevalansında artış gösteren çalışmalar mevcuttur (Chung et al., 2012, Sinha et al., 2014). Hipotiroidizm ile NAFLD arasındaki ilişkiyi inceleyen kesitsel tipte bir çalışmada, (2324 subklinik hipotiroidili hasta, 4648 normal kontrol) hipotiroidi ile NAFLD arasında TSH düzeyine bağımlı olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptanmış ve bu ilişkinin metabolik risk faktörlerinden bağımsız olduğu belirtilmiştir (Chung et al., 2012). Benzer bulgular; prospektif tipte bir çalışma ile de doğrulanmıştır ve subklinik hipotiroidizm ile NAFLD arasında yine TSH düzeyinin artışı ile doğru orantılı anlamlı ilişki gözlenmiştir (Xu et al., 2012). Eshraghian ve Jahromi'nin bu konudaki 140 çalışmayı içeren sistematik derlenmesi sonucunda hipotiroidi ile NAFLD arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilirken, daha yeni bazı çalışmalar ise bu konuda tutarsızlık

olduğu ve detaylı çalışmaların gereksinimini vurgulanmıştır (Eshraghian and Jahromi, 2014). Ülkemizde Bilgin ve arkadaşlarının çalışmasında ise obez ve NAFLD saptanan çocukların NAFLD olmayan obezlere göre tiroid regülasyonun daha kötü olduğu saptanmıştır (Bilgin, 2014).

Çocuklarda günümüze kadar yapılan çalışmalarda tiroid-NAFLD ilişkisi hep tiroid hormon düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte belirgin tiroid disfonksiyonu olmadan tiroid immunitésinin NAFLD gelişimindeki rolü henüz net değildir. Bu çalışmamızda ötiroid HT'li pubertal kız hastalar ile yaş ve BMİ olarak eşleştirilmiş sağlıklı pubertal kızlarda tiroid otoimmunitésinin NAFLD'deki rolünü araştırdık.

Araştırmamızda 43 HT hastası pubertal kız (hasta grubu) ile 41 sağlıklı pubertal kız (kontrol grubu) başta KC yağlanması, çeşitli antropometrik özellikler, biyokimyasal ve hormonal parametreler açısından karşılaştırıldı. HT'li gruptaki 3 hastada (%7) KC ultrasonografisi (US) ile grade 1 steatoz saptanırken, kontrol grubunun KC US'si tümüyle normaldi ve iki grup arasında NAFLD açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0,085). Bu sonuç çalışma topluluğunun küçüklüğünden kaynaklanmış olabilir. Diğer bir etken de KC US'nin KC yağlanmasını göstermedeki değeridir. Kohli et al.; NAFLD tanısı için eşik değeri, makroveziküler steatozun hepatositlerin %5'inden fazlasında olmasıyla belirlemişken (Kohli et al., 2016); Dasarathy et al. steatozun US' de saptanabilmesi için hepatositlerin %20 den fazlasının yağ ile infiltre olması gerektiğini belirtmiştir (Dasarathy et al., 2009).

Birçok çalışmada KC yağlanmasının US ile değerlendirmesinin yüksek sensitivite (%85) ve spesifite (%95) gösterdiği bildirilmiştir (Marzuillo et al., 2015). Çocuklarda US ile belirlenen steatoz skoru ile histolojik steatoz evrelemesi arasında iyi bir korelasyon saptanmıştır. Awai et al.'ın sistematik değerlendirmesinde çocuklarda NAFLD'yi değerlendirmede invazif olmayan yöntemlerin bir meta analizi yapılmıştır. 610 çocuğu kapsayan 9 çalışmada (4 çalışmada US, 5 çalışmada MR kullanılmıştır) çocuklarda yağlı KC'i saptamada KC US'nun pozitif prediktif değeri % 47-62 arasında bulunmuştur (Awai et al., 2014). Bir çalışmada ise US'nun yağlanmanın derecesini saptamadaki güvenilirliği %37 bulunmuştur (Schwimmer,



2016). Bu sonuçlar US'nun klinik tanı amacıyla kullanılmasını sınırlamaktadır. Cihaz, yapısı gereği yağı direkt olarak ölçmemektedir. US'dan alınan imajla KC yağlanmasının değerlendirilmesi kantitatif olmayan, sübjektif bir değerlendirme olarak yorumlanmıştır. Hekimler US'u daha çok KC yağlanmasını dışlamak için kullanırken, bilimsel araştırmalarda yağlanmanın derecesini göstermek için kullanılmaktadır ama bu metaanaliz NAFLD'de US'nin semi-kantitatif kullanımını desteklememektedir. US'u histoloji ile karşılaştıran çalışmalarda olguların %50 sinde US'daki hafif steatozun, biyopside orta derecede bir KC yağlanmasını gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak US, yağlanmanın derecesini göstermede de yeterince güvenli bulunmamıştır. Bu sonuçlarla kanıta dayalı değerlendirme US'nun KC yağlanmasının varlığının, yağlanmanın derecesinin ve hastalığın takibinde kullanılmasının standart klinik şartları karşılamadığını göstermektedir (Awai et al,2014). Ancak herşeye rağmen basit steatozun en sık görülen form olması, prognozunun iyi olması nedeniyle biyopsi gibi invazif bir yöntemin tercih edilmemesi ve özellikle taramalarda; tekrarlanabilen, ucuz ve non-invazif bir yöntem olması nedeniyle US kullanımı halen güncelliğini korumaktadır.

Obezitede artışla birlikte metabolik sendrom (MS) hem erişkinlerde hem de çocuklarda çok daha sık görülmektedir. Çocukluk çağı MS'u erişkin yaş MS'u olarak devam etmekte, tip 2 DM ve kardiovasküler hastalık gelişimi açısından büyük bir risk oluşturmaktadır (Mokha et al., 2010). Erişkinlerde MS kriterleri oldukça iyi tanımlanmasına rağmen, çocuklarda henüz tartışmalar sürmektedir. En çok kullanılan Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) kriterlerine göre: santral obeziteye ( bel çevresi>90p) ek olarak sistolik kan basıncı (>90p), dislipidemi (TG >150 mg/dl ve HDL<40 mg/dl) ve açlık hiperglisemisi (glukoz>100 mg/dl) parametrelerinden en az 2'si varsa MS kabul edilir (Al-Hamad and Raman, 2017). MS oluşumunda santral obezite ve insülin direnci en önemli parametrelerdir. Santral obezite hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve hiperglisemi ile yakından ilişkilidir. Vücudun üst yarısında lokalize olan, santral obezite diye adlandırılan beyaz yağ dokusu metabolik ve pro-inflamatuvar komplikasyonlar için kuvvetli bir risk faktörüdür. Santral obezite viseral yağ depolanması ile korele olarak yağ doku disfonksiyonuna yol açar. Yağ dokudan salgılanan adipositokinler lipid depolanmasına ve metabolik strese yol açarak, oksidatif stresi ve inflamatuvar yanıtı

tetiklerler. KC dokusu bu inflamasyona NAFLD gelişimi ile yanıt verirken MS'a yol açacak hepatokinleri de salgılar (Alterio et al., 2014).

Önceki bazı çalışmalarda MS'un önemli parametrelerinin hem hipotiroidi hem de NAFLD' de gözlendiği görüldüğünden tiroid disfonksiyonu ile NAFLD arasında akla yatkın patojenik bir ilişkinin olduğu ileri sürülmüştür (Tao et al., 2015). Tiroid hormonları enerji metabolizmasını düzenleyen anahtar rolde olduğu için vücut kompozisyonundaki değişiklikler, lipid durumu, kalp fonksiyonları ve kan basıncı ve birçok kardiovasküler risk faktörü tiroid disfonksiyonu ile ilişkilidir (Kaltenbach et al., 2017). Hipotiroidi ve NAFLD; yağ asidi oksidasyonunda azalma, hepatik lipid peroksidasyonunda artma ve insülin direncinde artış gibi çok benzer metabolik özellikler gösterirler. Bu nedenle NAFLD patogenezinde tiroid disfonksiyonun rolü olduğunu ileri sürmek mantıklı bir hipotezdir (Kaltenbach 2017).

Pasifico ve arkadaşları 402 fazla tartılı ya da obez çocukta tiroid fonksiyon testlerinin, özellikle TSH'nın, NAFLD ve metabolik değişkenlerle pozitif bir ilişkisi olduğunu göstererek; TSH'nın viseral obeziteden bağımsız olarak KC hastalığı, lipid ve glukoz dismetabolizmasında güçlü bir prediktör olduğunu işaret etmişlerdir (Pasifico et al., 2010).

Hasta grubumuzun tiroid hormonları normal sınırlarda olup, kontrol grubundan farksızdı ancak TSH değerleri yine normal sınırlarda olmakla birlikte kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Daha yüksek TSH değerlerinin NAFLD riskini arttırdığına dair çok sayıda erişkin ve çocuk çalışması vardır. Kaltenbach et al. ın 332 fazla tartılı ya da obez çocukta yaptıkları çalışmada yaş, cins, puberte evresi, BMI-SDS gibi risk faktörleri arasında sadece TSH'nın NAFLD için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Kaltenbach et al., 2017).

Diğer yandan NAFLD'li hastaların tiroid fonksiyonlarındaki bozulma da rapor edilmektedir. Tao et al. 951 sağlıklı kişiyi kapsayan bir çalışmalarında normal sınırlar içinde olsa dahi, sT4 ve TSH'nın bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak NAFLD ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (Tao et al., 2015). Liangpunsakul et al., 174 NAFLD hastası ve 442 kontrolle gerçekleştirdiği çalışmalarında, hastaların %15'inde hipotiroidi saptanırken bu oran kontrol grubunda anlamlı olarak düşük (%7,2) bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Liangpunsakul and Chalasani, 2003). Pagadala et al.,

2006 ile 2009 yılları arasında yaptıkları biyopsi ile ispatlanmış 246 NAFLD hastası ve 430 kontrol ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında, NAFLD hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda hipotiroidi saptamışlardır (sırasıyla %25 ve %12,8) ( $p<0,001$ ). Ayrıca hipotiroidisi olan hastalarda NAFLD olma riski 2,1 kat artmış bulunmaktadır (Pagadala et al., 2012). Torun ve ark.'ları, obez çocuklarda sT4 ve sT3 kontrollerden farksızken; TSH arttıkça NAFLD prevalansının arttığını göstermiştir.

Liu et al.'ın çalışmasında NAFLD hastalarında sT3 seviyesi ( $5.12 \pm 0.58$  pmol/L) kontrol grubuna göre ( $4.84 \pm 0.58$  pmol/L) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Aynı çalışmada sT4 ve TSH için gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca metabolik faktörler ile sT3 arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Liu et al., 2015).

Bu konuda farklı sonuçlar gösteren yayınlar da vardır. Jaruvongvanich et al, 14 çalışmayı dahil ettikleri metaanaliz çalışmalarında NAFLD ile tiroid hormonları arasında bir ilişkinin olmadığını belirtmişlerdir. Bu metaanalize dahil edilen 7,191 NAFLD hastası ve 30,003 kontrol bulunmaktadır ve bu konudaki en kapsamlı çalışmalardan birisini oluşturmaktadır (Jaruvongvanich et al., 2017). Kanıt niteliği yüksek bir başka çalışma ise Hollanda'da 20,289 kişi üzerinde NAFLD ile tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi inceleyen kohort tipi bir araştırmadır (van den Berg et al., 2017). Bu çalışmada da yüksek sT3 ve düşük sT4 NAFLD için risk faktörü bulunurken, TSH ile anlamlı bir ilişki gözlenmediği belirtilmiştir. İki büyük çalışma arasındaki farklar ve bu konuda yapılan diğer çalışmaların farklı sonuçlar vermesi, daha kapsamlı prospektif incelemelere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Çalışmamızda ise hasta ve kontrol gruplarının her ikisi de normal tiroid fonksiyonlarına sahipti. Tiroid fonksiyonları ile NAFLD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuç, örneklem yetersizliği nedeniyle sağlıklı olmayabilir düşüncesindeyiz.

HT'li hastalar ile kontrol grubunu antropometrik ölçütler açısından kıyasladığımızda yaş, ağırlık, boy, BMİ, BÇ, KÇ, BKO arasında anlamlı fark yoktu. Ancak steatoz görülen HT'li 3 hastamızın ağırlık ve BMİ SDS'leri steatoz görülmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Burada obezitenin KC

yağlanmasıdaki rolü bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Sistematik bir derlemede obez gençlerde NAFLD prevalansı (% 34) genel popülasyona göre (%7.6) yüksek bulunmuştur ve BMİ ile korele olarak artmaktadır (Anderson et al., 2015). Obezite NAFLD için önemli bir risk faktörüdür ancak obezlerin tümünde KC yağlanması yoktur. SCALE çalışmasında obezlerin 1/3'ünde NAFLD saptanmıştır. Aşırı obez çocuklarda bile KC yağlanması olmayabilir (Schwimmer, 2016). Teen LABS çalışmasında ortalama BMİ'leri 50.5kg/m<sup>2</sup> olan 242 morbid obez adolesanın bariatrik cerrahi öncesi %37'sinde NAFLD'den şüphelenilmiştir, devamında cerrahi sırasında alınan KC biyopsisi ile %59'unda NAFLD saptanmıştır (Xanthakos et al., 2015).

Diğer bir bakış açısında ise NAFLD'li çocukların %70-90'ı obezdir. NAFLD gelişimi açısından ülkeler arası farklılıklar vardır. Avrupa ve Asya'da NAFLD'li çocukların ortalama BMİ değerleri %25-27 kg/m<sup>2</sup> arasındayken ABD'de %30-32 kg/m<sup>2</sup> arasında değişmektedir. Fibrozise gidiş ABD'de en fazladır (Kohli et al., 2016).

BMİ en sık kullanılan obezite ölçütü olmasına rağmen BÇ ve BKO ölçümlerine oranla vücut yağ dağılımını göstermede yetersiz kalmaktadır.

Kardiometabolik risk faktörlerini belirlemek açısından BMİ ile abdominal obezite göstergesi olarak BÇ'nin karşılaştırılması çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalarda BMİ'den bağımsız olarak BÇ ölçümü anlamlı bulunurken bazı çalışmalarda da BMİ daha anlamlı bulunmuştur (Kuba et al., 2013).

BMİ, obezitede en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen yağ kitlesi ile yağsız vücut kitlesini ayırmada ve vücut yağ dağılımını göstermede yetersiz kalabildiği için çalışmamızda her iki grubun vücut analizlerini BİA yöntemiyle değerlendirdik (Wan et al., 2014).

Tanita BC-418 çok frekanslı bir cihaz olup birkaç yıldır klinik çalışmalarda ve hastane rutininde kullanılmaktadır. Vücudun 5 segmentinde vücut suyunu ve yağsız vücut kitlesini ölçmektedir (Ramírez-Vélez et al., 2016). 2015 yılında Meredith -Jones BİA BC-418 ile ölçülen değerlerin DEXA ile kuvvetli bir

korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. International Obesity Task Force (IOTF) yaş ve cinse göre BMI  $\geq$  2SD' yi obezite için sınır değer olarak belirlemiştir. Bu çalışmada BMI ve BÇ değerleri BIA ölçümlerindeki yağ yüzdeleri ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir (Meredith-Jones et al., 2015 ).

ROC analizlerindeki eğri altı alanı (EAA) değerleri, vücut yağ yüzdesinin gençlerde aşırı yağlanmayı göstermede yüksek tanı kapasitesine sahip olduğunu ortaya koymuştur (Ramírez-Vélez et al., 2016 ).

Vücut yağ yüzdesi (%BF) değerleri ırk, etnisite, yaş ve cinsiyete göre değerlendirilerek fazla tartılı-obezite ayırımını yapmakta kullanılabilir. Taylor ve ark.'ları fazla tartılı olma eşiğini kızlarda %20-34 vücut yağ oranı olarak belirlemişlerdir (Taylor et al., 2002 ).

US National and Nutrition Examination Survey'e göre kızlarda düşük ve yüksek metabolik sendrom riski sırasıyla %31.4 ile % 38.6 vücut yağ oranı olarak değerlendirilmiştir (Ramírez-Vélez et al., 2016 ). Bogalusa kalp çalışmasında MS riskini gösteren değer pubertal kızlarda %30 vücut yağ oranına uymaktadır (Mokha et al., 2010). Katılımcılarımızın hasta grubu ve kontrol grubu olarak vücut yağ yüzdeleri median değerleri normal sınırlarda idi ve gruplar arasında fark yoktu.

Vücut kompozisyonunun segmental olarak değerlendirilmesi egzersiz, hastalık ve zayıflama diyetlerinin etkilerini görebilmek açısından da önem taşımaktadır. Çocukluk çağı obezitesi arttıkça total vücut yağ yüzdesi, yağ ve yağsız vücut kütlelerinin bölgesel dağılımını doğru değerlendirebilmek önem kazanmaktadır. Kardiovasküler hastalık açısından abdominal yağlanma periferik yağlanmaya göre daha önemli bir risk faktörü olduğu için bölgesel yağlanmanın değerlendirilmesi çok önemlidir. Bölgesel kas kitlesinin değerlendirilmesi de önemlidir. Çünkü obezite nedeniyle diyet verilen hastaların sağlıklı büyüme ve gelişme açısından kas kitlelerini korumaları hatta arttırmaları gerekmektedir.

Tiroid hormonları gelişme sırasında hücre farklılaşmasında kritik rol oynarlar ve termojenik ve metabolik homeostazı korumaya yardımcı olurlar (Klein and Danzi, 2007). Vücut kompozisyonu üzerindeki doğrudan etkileri vardır (Wartofsky, 1998). Bu nedenle tiroid hastaları için hastalık yönetimi sırasında ya da tedavi planları

değerlendirilirken vücut kompozisyon parametrelerinin ölçülmesi önem arz etmektedir.

Bazal metabolik hız açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptamadık. Beklendiği gibi bazal metabolizma hızı vücut ağırlığı ile pozitif bir korelasyon gösterdi. BİA'da yağ, kas, sıvı, kemik ağırlığı, mineral ve protein değerleri her iki grupta da normal sınırlarda olup istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark yoktu.

Bacak ve kol yağ ve kas değerleri de gruplar arası farksız bulundu. Ancak gövde yağ ölçümü steatoz saptanan hastalarda hem tüm katılımcılardan hem de steatoz saptanmayan HT'li hastalardan anlamlı olarak yüksek bulundu. Aynı zamanda HT'li çocuklarda BÇ ile hepatosteatoz arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı. Abdominal obezitenin NAFLD'deki önemini doğrulayan bu durum beklenen bir sonuç olmasına rağmen hepatosteatozlu hastalarımızın sayıca az ve gruba oranla daha kilolu olması bu konuda daha ileri bir yorum yapmamızı engellemektedir.

Burşuk ve ark.'ları (Burşuk et al., 2010) 18'i ötiroid, 15'i hipotiroid ve 15'i hipertiroid olan 48 hastayla yaptıkları çalışmalarında hipotiroid hastalarında yağ dışı ağırlık yüzdesi (ortalama  $69,91 \pm 8,91$ ), hipertiroid ve sağlıklı kontrollere göre (sırasıyla ortalama  $76,80 \pm 9,56$  ve  $77,86 \pm 7,78$ ) anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Bununla birlikte, vücut yağ yüzdesi ve ağırlığı hipotiroidi hastalarında (sırasıyla ortalama  $\%30,09 \pm 8,92$  ve  $24,67 \pm 10,56$  kg), sağlıklı kontrollere göre (sırasıyla ortalama  $\%23,20 \pm 9,56$  ve  $15,42 \pm 6,62$  kg) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (her ikisi için de  $p < 0,05$ ). Bir başka çalışmada da Seppel ve ark., tedavi almayan 72 hipertiroidi hastası ile 26 hipotiroidi hastasının BİA ile vücut kompozisyonunu karşılaştırmış ve hipotiroidililerde, ötiroidlilere göre ve yağ kütlesi yüzdesi ve total vücut su miktarında artış bildirmişlerdir (Seppel et al., 1997). Biz çalışmamızda HT'li hastalarında yağ dışı ağırlığı (ortanca 40,10 kg), sağlıklı kontrollerden (ortanca 40,40 kg) hafif düşük bulduk ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde vücut yağ yüzdesi ve ağırlığı da HT'li hastalarda (sırasıyla ortanca  $\%12,90$  ve 25,10 kg), sağlıklı kontrollerden (sırasıyla ortanca  $\%15,80$  ve

28.70 kg) farksızdı. Bu sonucun tüm hasta grubumuzun ötiroid olmasından kaynaklandığını düşünürüz.

NAFLD, obeziteye bağlanılabilen risklerin üzerinde bir oranda ciddi sağlık bozukluklarıyla ilişkilidir. NAFLD'li erişkinlerde aterosklerotik koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon ve kardiovasküler mortalite riski artmıştır.

Bu beraberlikler güncel risk faktörlerinden bağımsızdır ve NAFLD'nin kardiovasküler patolojiye hepatik insülin direnci, aterojenik dislipidemi veya KC'den kaynaklanan inflamasyon yoluyla mı neden olduğu konusundaki spekülasyonlara sebep olmaktadır (Roef et al., 2014 ).

Otoimmün hepatit (OIH) sistemik otoimmün hastalığın çoklu organ tutulumunun bir parçası mıdır ya da OIH ve birlikte olan ekstrahepatik otoimmün durumlar (EHOD) sık görülen patogenetik mekanizmalarla bağlantılı farklı hastalıklar mıdır? (Guo et al., 2017a). Otoimmün tiroid hastalığı OİH ile birlikte en sık görülen ekstrahepatik otoimmün hastalıklardandır ve OİH tanısından önce ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir (Aizawa and Hokari, 2017).

Otoimmün hastalıklar; yatkınlık sağlayan genler, çevre ve immün sistem arasındaki kompleks etkileşimin sonucunda ortaya çıkarlar. Bunlar içinde yatkınlık sağlayan genler en önemlileridirler. OİH ve EHOD'un birlikte görülmesinin patogenezinde; ortak yatkınlık genleri, çevresel tetikleyiciler ve antijen cross-reaksiyonlarının birlikte katkıda bulunmaları söz konusudur (Guo et al., 2017b). Bazı EHOD'ler sistemik inflamatuvar yanıtı ve KC harabiyetini çoğaltırlar. EHOD'nin inflamatuvar yanıtındaki etkilerini araştıran çalışmalar en çok HT ve Tip1 DM arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda ortaya konmuştur. Orzan ve ark.'ları çocuklarda tip1 DM ile tiroid otoimmünitesini araştırdıkları çalışmalarında, HbA1c'nin anti-TPO pozitif hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir (ORZAN et al., 2016). Shivaprasad ve ark., Hindistan'da tip1 DM hastaları arasında yaptıkları benzer çalışmada da, diyabeti bulunan çocuklarda anti-TPO pozitifliği kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Shivaprasad et al., 2017). Fatourehci ve ark., da tip1 DM ve hipotiroidi'nin birlikte bulunduğu hastalarda anti TPO pozitifliğinin daha yüksek oranlarda olduğunu bildirmiştir ( $p<0,05$ ) (Fatourehci et al., 2017). Korzeniowska ve ark., 330 otoimmün tiroiditi olan tip1 DM hasta ile,

309 otoimmün tiroiditi bulunmayan Tip1 diyabetli hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında, anti-TPO ve anti-Tg'si pozitif hastalarda diyabet kontrolünün daha bozuk ve dislipidemi düzeyinin yüksek olduğunu belirtmiştir (Korzeniowska et al., 2015).

Tsuneyama ve arkadaşlarının çalışmasında OİH'in klasik formu anti- nükleer antikor (ANA) ve antimitokondrial (AMA) gibi antikor pozitifliği ve yüksek KC enzim düzeyleri ile tanı alırken histolojik olarak kanıtlanmış NASH'a ilerleyen NAFLD'li olguların bir kısmında da otoimmün belirteçler pozitif bulunmuştur. Aynı zamanda hayvan deneyleri ile farmakolojik olarak NAFLD oluşturulan farelerde otoimmün markerların da pozitifleştiğini göstererek, OİH ile NAFLD'nin örtüşebileceği ve ikisi arasındaki ayrımın ancak KC biyopsisi ile yapılabileceği sonucuna varılmıştır (Tsuneyama et al., 2013).

Çalışmamızda katılımcıların ayrıntılı öyküsünde KC patolojisini düşündürecek bir bulguya rastlanmadı. KC enzimleri ise katılımcıların hepsinde normal sınırlarda bulundu. Tüm bu nedenlerle hasta grubunda görülen KC yağlanması OİH'den ziyade tiroid otoimmünitesi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

NAFLD'nin, insülin direnci, visceral obezite, hipertansiyon dislipidemi ve hiperglisemi ile karakterize olan MS'un hepatik formu olarak değerlendirildiğini gösteren pek çok çalışma vardır. 300 fazla tartılı çocuğun katıldığı bir vaka-kontrol çalışmasında NAFLD, BMİ'den bağımsız olarak MS ile bağlantılı bulunmuştur. NAFLD'li çocuklar yaş cins ve BMİ olarak eşleştirilmiş fazla tartılı çocuklardan daha yüksek oranda anormal glukoz, insülin, kolesterol, TG, HDL-kolesterol, düzeyleri göstermişlerdir. Dislipidemi NAFLD'li çocukların %70'inde vardır. Dahası KC yağlanması, endotelial disfonksiyonu ve hiperkoagülopati durumunu arttıran LDL-kolesterol'ü yüksek olan hastalarda daha fazla görülmektedir (Schwimmer, 2016).

Pesic ve ark.'ları ise total kolesterol, TG ve açlık insulinemisinin hipotiroidi hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtirken, LDL, HDL, KŞ ve HOMA-IR açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (Pesic et al., 2015).



Çalışmamızda kan şekeri, insülin, HOMA-IR, KC enzimleri kan yağları ölçümleri arasında hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktu. Katılımcılarımız arasında metabolik sendrom (MS) tanı kriterlerini karşılayan olgu bulunmaması, BMİ ve tiroid fonksiyonlarının normal sınırlarda olması, metabolik parametreler açısından gruplar arasında fark olmamasını açıklayabilir. Ayrıca Patton ve arkadaşları, metabolik değerlerdeki bozulmanın non-alkolik steatohepatit ve fibrozis aşamasındaki NAFLD'de belirginleştiğini belirtmişlerdir (Patton et al., 2008). Hasta grubumuzda az oranda görülen hepatosteatoz olguları NAFLD'nin en hafif formu idi.

ABD'de genç toplulukta yapılan NHNES III çalışması hepatik steatozun göstergesi olarak adolesanlarda % 3 oranında serum ALT düzeyinin yükselmiş olduğunu ortaya koymuştur (Kaltenbach et al., 2017). ABD'de toplum bazlı yapılan çalışmalarda normal BMİ, glukoz ve lipitleri olan ve KC'e toksik ilaç kullanmayan kız çocuklarda ALT'nin 95. persantili 22U/L dir (Schwimmer, 2016). Kore'de ise aynı şartlardaki kızlarda 97. persantil 25U/L, Kanada'da ise 22U/L olarak belirlenmiştir (Park et al., 2014). Çalışmamızda gruplar arasında KC enzim değerleri açısından bir fark bulamadık. Ancak KC enzimlerinde yükselme olmadan da KC yağlanması olabileceği gibi ALT yüksekliğinin de birçok farklı nedenden kaynaklanması olasıdır (Marzuillo et al., 2015). Obezite çalışmalarda, NAFLD çalışmalarında kullanılan ALT eşik değeri 20-50 U/L arasında değişmektedir Yüksek ALT; obez gençlerde prevalansın düşük olarak saptanmasına neden olurken normal ağırlıktaki gençlerde prevalansın yüksek saptanmasına neden olmaktadır (Anderson et al., 2015).

NAFLD ile kardiovasküler hastalık arasındaki bağlantı çocuklukta da görülmektedir. Pediyatrik NAFLD hipertansiyon ile ilişkilidir. NAFLD'li 494 çocuğu kapsayan bir çalışmada hipertansiyon prevalansı %36 bulunmuştur. Tansiyonu yüksek olan NAFLD hastaları yüksek olmayanlara göre daha ciddi yağlanma göstermektedirler. Özellikle kızlarda bu durum daha belirgindir. Çocuklarda KC yağlanması obezitenin derecesinden bağımsız olarak ciddi kardiyak disfonksiyonla ilişkilidir (Schwimmer et al., 2014).

Siemińska ve ark. 2015'de Polonya'da yapmış oldukları çalışmada ötiroid ve subklinik hipotiroidisi olan hastaların özelliklerini karşılaştırmışlardır. Çalışmada hipotiroidisi bulunan hastalarda SKB ( $138.74 \pm 34.29$  -  $128.48 \pm 25.51$  mmHg) ve DKB ( $86.81 \pm 22.92$  -  $80.56 \pm 18.62$  mmHg) kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (Siemińska et al., 2015). Ciccone ve ark. 2005'de HT'li hastalarda kan basıncı ve pulmoner arter basıncını inceledikleri çalışmada hasta ve kontrol gruplarının demografik verilerini ve çeşitli biyokimyasal parametrelerini incelemiştir. Çalışmada yaş, boy, BMİ, BÇ gibi özelliklere göre gruplar benzer bulunmuştur. Ayrıca çalışmada SKB ve DKB gruplar arasında benzer bulunmuştur. Bununla beraber pulmoner arter basıncı HT'li hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (Ciccone et al., 2015).

Stamatelopoulos ve ark. ise HT'nin arterlerdeki sertlik üzerine pozitif etkisini raporlamışlardır (Stamatelopoulos et al., 2009). Ciccone ve ekibi ise endotelial hasarın erken göstergesi olarak karotis intima media (cİMT) kalınlığının ötiroid HT'li hastalarda tiroid fonksiyonu, BMİ ve kardiovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak arttığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar HT'nin, tiroid fonksiyonundan bağımsız; bir kardiovasküler risk faktörü olarak adipoziteyle birlikte kullanılabileceğini şeklinde yorumlanmıştır (Ciccone, 2010). Ötiroid HT'li hastalarda yapılan bir çocuk çalışması da benzer sonuç vermiştir (İşgüven et al., 2016).

RA, SLE gibi sistemik otoimmün hastalıklarda aterosklerozun ve kardiovasküler komplikasyonların daha erken ve sık olarak ortaya çıktığına dair yayınlar vardır (Qiao et al., 1993). Çalışmamızda kardiovasküler risk faktörleri açısından kontrol grubundan farksız olan hasta grubunda hem sistolik hem de diastolik kan basınçlarının anlamlı olarak yüksekliği dikkat çekiciydi. Kan basınçlarını etkileyen; yaş, serbest tiroid hormon düzeyleri, BMİ, kan şekeri, lipitler, insülin ve HOMA-IR gibi parametreler açısından gruplar arasında bir fark görülmezken kan basınçlarının yükseklik göstermesi otoimmünitenin endotel disfonksiyona yol açmasıyla ilgili hipotezleri düşündürmektedir.

Tiroid antikorlarının aterojenik etkisini vurgulayan başka çalışmalar da vardır. Bu bağlantıyı açıklayacak mekanizmalardan biri, HT'li hastalardaki kronik inflamasyon olabilir. HT'de defektif süpresör T hücreleri yüzünden helper T hücreleri baskılanamamakta ve interferon gama, interlökin-2, ve TNF-alpha gibi birçok sitokini üretmektedir (Diederich et al., 1990, Taddei et al., 1997, Wang et al., 2003, Christ-Crain et al., 2003). Sultan ve arkadaşları bu sitokinlerin kilo artışına ve hiperlipidemiye neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (Sultan et al., 2009).

İnflamatuvar sürece etkili olan faktörlerden biri olarak hs-CRP'nin kardiovasküler hastalıklardaki rolü iyi belirlenmiştir (Pearson et al., 2003). Bizim HT'li hastalarımızda hs-CRP değerleri kontrollerden farksızdı ancak hs-CRP dışında inflamasyonu gösteren diğer birçok parametre bu çalışmamızda değerlendirilmemişti.

İran'da 18 yaş ve üzeri 832 sağlıklı kişi üzerinde yürütülen kapsamlı bir çalışmada, NAFLD ile tiroid hormon düzeyleri ve metabolik risk faktörleri arasındaki ilişki araştırılmıştır (Eshraghian et al., 2013). Adı geçen çalışmada, katılımcıların %15'inde NAFLD saptanmış, MS, NAFLD hastalarında %30,7 olarak saptanırken, NAFLD olmayanlarda %12, olarak bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). BMI, BKO ve ALT seviyesinin yüksekliği NAFLD için bağımsız prediktör olarak saptanırken ( $p < 0,001$ ), TSH, sT4 ve sT3 açısından NAFLD ile ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ) (Eshraghian et al., 2013). Çalışmamızda yapılan regresyon modellerinde sT3 ve sT4 ile yapılan modeller anlamsız saptanırken TSH'nin hepatosteatoz için anlamlı bir risk faktörü olmadığı saptandı ( $p > 0,05$ ). Hastalarımızda hepatosteatoz varlığı ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli analizi yapıldığında lojistik regresyona göre yaş, BMİ-SDS, BÇ SDS, KÇ, TSH, anti-TPO, anti-Tg antikorları ve SKB değişkenlerinin hepatosteatoz gelişimi riskini artırmadığı görüldü. Bu durumun; çalışma grubumuzun antropometrik parametreler açısından homojen olması ve çalışma grubumuzun küçüklüğü ve KC yağlanması istatistik değerlendirmeleri olumsuz etkileyecek kadar az sayıda hastada saptanmış olmasıyla ilgili olduğunu düşündük.

Ayrıca çalışmamızda BİA'da ölçülen yağ yüzdesine göre hepatosteatoz tanısına ilişkin çizilen ROC eğrisinde; %44,95 ve üzeri yağ yüzdesinde özellikle özgüllük açısından iyi sonuçlar elde edildi (duyarlılık %66,7 ve özgüllük %96,3). Fakat duyarlılığın tarama testleri için istenen seviyenin altında olması nedeniyle

böyle bir değerlendirmenin steatozlu hastaların bir kısmını tanıyamayacağı düşünüldü.

Benzer şekilde, BÇ için çizilen ROC eğrisinde de eşik değer 89 cm alındığında, duyarlılık %66,7 ve özgüllük %93,8 olarak saptandı. BÇ için özgüllüğün ideal olmasına rağmen duyarlılığın istenen seviyenin altında kalması nedeniyle yine steatozlu hastaların bir kısmının atlanacağı sonucuna varıldı.

Singh ve ark.'larının NAFLD için antropometrik göstergelerin tanıdaki yerini araştırdıkları çalışmalarında, BÇ için ideal eşik değer erkeklerde 88,5 ve kadınlarda 84,5 olarak alındığında; sırasıyla duyarlılık %77,9 ve %84,8 özgüllük %81,9 ve %80,2 bulunmuştur (Singh et al., 2017). Aynı çalışmada BKO için ideal eşik değer erkeklerde 0,94 ve kadınlarda 0,89 olarak alındığında; sırasıyla duyarlılık %71,2 ve %71,2 özgüllük %73,4 ve %71,2 bulunmuştur (Singh et al., 2017). Bizim çalışmamızda steatoz saptanan olgu sayısı düşük olduğundan farklı bir sonuç elde edilmiş olabilir. Bunun yanı sıra Singh ve ark.'larının çalışmasında USG'nin yanı sıra tanıda histo-patolojik değerlendirmenin de kullanılması sonucu etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda HT'li hastalarımızda KC yağlanması normal gruptan daha fazla olduğunu saptadık ancak istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Metabolik risk faktörleri açısından oldukça homojen iki grup arasında KC yağlanması gösteren HT'li hastalarımızın obezite sınırında olması, yağlanmanın obezite nedeniyle olabileceğini daha çok düşündürse de sonuçta NAFLD ve obezite subklinik kronik inflamasyon ile karakterize bir spektrumun parçalarıdır. HT'li hastalarımızın SKB ve DKB'lerinin daha yüksek olması, hepatosteatozlu hastalarımızın gövdesel tarzda yağlanma göstermesi, hepatosteatoz varlığı ile BÇ'nin pozitif korelasyon göstermesi gibi parametreler otoimmunitenin kronik inflamasyon yoluyla NAFLD gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini akla getirmektedir. Daha geniş çalışma grupları ile yapılacak araştırmalar konunun aydınlatılmasını sağlayacaktır.

## 5. SONUÇLAR

- Hasta grubunun sistolik kan basıncı (115 (97-129) mmHg) ve diastolik kan basıncı (70 (60-85) mmHg) kontrol grubunun sistolik kan basıncı (104 (89-120) mmHg) ve diastolik kan basıncına göre (66(59-80) mmHg) daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ,  $p:0,002$ ).
- Boy ile sistolik kan basıncı arasında negatif yönde zayıf ilişki saptandı ( $r:-0,256$   $p:0,019$ ).
- Boy SDS ile BMH arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı ilişki bulundu ( $r:0,412$   $p<0,001$ ).
- Hasta grubunun TSH değeri normal sınırlarda kalmakla birlikte (2,88 (,43-5,57) $\mu$ Lu/mL) kontrol grubuna göre (1,98 (,96 - 4,24) $\mu$ Lu/mL ) daha yüksekti ( $p:0,017$ ).
- Hasta grubunun Anti TPO (310,99(,27-1000,00)IU/ml) ve anti-Tg ((84,82 (3,04-1000,00 IU/ml)) değerleri HT göstergesi olarak çok yüksek düzeylerdeyken kontrol grubunun antikorları normal sınırlarda bulundu ( $p<0,001$ ).
- Hastalar ile sağlıklı grup arasında ALT, AST, GGT, Kolesterol, Trigliserit, VLDL, HDL, LDL ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
- BİA ile değerlendirilen yağ, kas, sıvı, kemik ağırlığı, mineral ve protein değerleri bakımından hastalar ile sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.
- Bacak ve kol yağ ve kas değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.
- Ortalama yağ yüzdesi, grade 1 steatoz olanlarda (45,70 (31,40-49,90)) steatoz görülmeyenlere göre (24,50 (12,10-47,40)) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p:0,025$ ).
- Benzer şekilde ortalama yağ miktarı da grade 1 steatoz olanlarda (41,70 (19,40-44,50) kg) steatoz olmayanlara göre (12,50 (4,30-40,80) kg) daha yüksekti ( $p:0,015$ ).

- Mineral yüzdesi, protein yüzdesi ve beden yoğunluğu ölçümlerine baktığımızda; grade 1 steatoz olanların ortalamaları steatoz olmayanlara göre düşüktü saptandı. Sağ-sol bacak ve kol yağ miktarlarında ise grade 1 steatoz olanların ortalamaları steatoz bulunmayanlara göre daha yüksek bulundu.
- Ortalama yağ yüzdesi, yağ, kas, sıvı, yağ dışı, kemik, mineral, protein ve sağ bacak yağ, sol bacak yağ, sağ kol yağ, sol kol yağ, gövde yağ, sol kol kas miktarları grade 1 steatoz olan hastalarda steatoz olmayan hastalara göre daha yüksekti.
- Mineral yüzdesi, protein yüzdesi ve beden yoğunluğu ortalamaları ise grade 1 steatoz olan hastalarda steatoz bulunmayan hastalara göre daha düşüktü.
- Sadece hasta grubunda Hepatosteatoz ile anti TPO ve Tiroglobulin Antikoru arasındaki ilişkiye baktığımızda; grade 1 steatoz olan hastaların anti TPO medyanı (318,85) ile steatoz olmayan hastalar (319,89) arasında fark saptanmadı (p:0,090).
- Hasta ve kontrol grupları birlikte değerlendirildiğinde bel çevresi ile hepatosteatoz seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p:0,023). Sadece hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında da bel çevresi ile hepatosteatoz seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p:0,026).
- Hastalarda hepatosteatoz mevcudiyeti ile ilişki faktörlerin çok değişkenli analizi yapıldığında; lojistik regresyon modeline BMI sds, yaş, bel çevresi, kalça çevresi, TSH, anti TPO, tiroglobulin antikoru, sistolik kan basıncı bağımsız değişkenlerinin hepatosteatozu anlamlı olarak etkilemediği saptandı.
- Hastaların yağ yüzdesinin hepatosteatoz mevcudiyetini arttırdığı öngörüsüne yönelik ROC eğrisi çizilmiş ve eşik değer 44,95 alındığında, sensitivite (duyarlılık) %66,7 ve spesifite (özgüllük) %96,3 olarak saptanmıştır. Eğri altında kalan alan (EAA) 0,87 (%95 G.A. 0,70-1,0) olarak bulundu.
- Hastaların bel çevresinin hepatosteatoz mevcudiyetini öngörüsüne yönelik ROC eğrisi çizilmiş ve eşik değer 89,00 alındığında, sensitivite (duyarlılık) %66,7 ve spesifite (özgüllük) %93,8 olarak saptanmıştır. Eğri altında kalan alan (EAA) 0,88 (%95 G.A. 0,76-1,0) olarak bulundu.

## KAYNAKÇA

- ABE, E., MARIANS, R. C., YU, W., WU, X.-B., ANDO, T., LI, Y., IQBAL, J., ELDEIRY, L., RAJENDREN, G. & BLAIR, H. C. 2003. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*, 115, 151-162.
- ADAMS, D. 1958. The presence of an abnormal thyroidstimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18, 699-712.
- AGATE, L., MARIOTTI, S., ELISEI, R., MOSSA, P., PACINI, F., MOLINARO, E., GRASSO, L., MASSERINI, L., MOKHORT, T. & VORONTSOVA, T. 2008. Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 2729-2736.
- AIZAWA, Y. & HOKARI, A. 2017. Autoimmune hepatitis: current challenges and future prospeccts. *Clin Experimental gastroenterology*, 10 9-18.
- AKÇAKAYA, A., KOÇ, B. & FERHATOĞLU, F. 2012. Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 28, 1-9.
- AL-HAMAD, D. & RAMAN, V. 2017. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Translational pediatrics*, 6, 397.
- ALKHOURI, N., DIXON, L. J. & FELDSTEIN, A. E. 2009. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 3, 445-451.
- ALTERIO, A., ALISI, A., LICCARDO, D. & NOBILI, V. 2014. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. *Hormone research in paediatrics*, 82, 283-289.

- AMINO, N. 1995. Autoimmune thyroid disease/Thyroiditis. *Endocrinology*, 726.
- ANDERSON, E. L., HOWE, L. D., JONES, H. E., HIGGINS, J. P., LAWLOR, D. A. & FRASER, A. 2015. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 10, e0140908.
- ANDO, T. & DAVIES, T. F. 2003. Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 88, 2965-2971.
- ANGULO, P. 2002. Nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*, 346, 1221-1231.
- ARATA, N., ANDO, T., UNGER, P. & DAVIES, T. F. 2006. By-stander activation in autoimmune thyroiditis: studies on experimental autoimmune thyroiditis in the GFP+ fluorescent mouse. *Clinical Immunology*, 121, 108-117.
- AWAI, H. I., NEWTON, K. P., SIRLIN, C. B., BEHLING, C. & SCHWIMMER, J. B. 2014. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12, 765-773.
- BAN, Y., GREENBERG, D. A., CONCEPCION, E., SKRABANEK, L., VILLANUEVA, R. & TOMER, Y. 2003. Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 15119-15124.
- BARBESINO, G. & CHIOVATO, L. 2000. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 29, 357-374.
- BARIN, J. G., AFANASYEVA, M., TALOR, M. V., ROSE, N. R., BUREK, C. L. & CATUREGLI, P. 2003. Thyroid-specific expression of IFN- $\gamma$  limits experimental autoimmune thyroiditis by suppressing lymphocyte activation in cervical lymph nodes. *The Journal of Immunology*, 170, 5523-5529.



- BEDOGNI, G., MIGLIOLI, L., MASUTTI, F., TIRIBELLI, C., MARCHESINI, G. & BELLENTANI, S. 2005. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*, 42, 44-52.
- BERARDIS, S. & SOKAL, E. 2014. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *European journal of pediatrics*, 173, 131-139.
- BILGIN, H. 2014. Thyroid Function in Obese Children with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*.2014 Sep6(3), 152-7.
- BISSELL, D. M. Connective tissue metabolism and hepatic fibrosis: an overview. *Seminars in liver disease*, 1990. © 1990 by Thieme Medical Publishers, Inc., iii-iv.
- BRČIĆ, L., BARIĆ, A., GRAČAN, S., BRDAR, D., TORLAK LOVRIĆ, V., VIDAN, N., ZEMUNIK, T., POLAŠEK, O., BARBALIĆ, M. & PUNDA, A. 2016. Association of established thyroid peroxidase autoantibody (TPOAb) genetic variants with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*, 49, 480-485.
- BRIX, T. H., KNUDSEN, G. P. S., KRISTIANSEN, M., KYVIK, K. O., ØRSTAVIK, K. H. & HEGEDUS, L. 2005. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 5949-5953.
- BRIX, T. H., KYVIK, K. O. & HEGEDUS, L. 2000. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 536-539.
- BROWNING, J. D., SZCZEPANIAK, L. S., DOBBINS, R., HORTON, J. D., COHEN, J. C., GRUNDY, S. M. & HOBBS, H. H. 2004. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 40, 1387-1395.

- BRUNT, E. M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Seminars in liver disease*, 2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662, 003-016.
- BURŞUK, E., GÜLÇÜR, H. Ö. & ERCAN, M. The significance of body impedance and blood viscosity measurements in thyroid diseases. *Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT), 2010 15th National*, 2010. IEEE, 1-11.
- CAIRNS, S. & PETERS, T. 1983. Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects. *Clinical Science*, 65, 645-652.
- CARULLI, L., BALLESTRI, S., LONARDO, A., LAMI, F., VIOLI, E., LOSI, L., BONILAURI, L., VERRONE, A. M., ODOARDI, M. R. & SCAGLIONI, F. 2013. Is nonalcoholic steatohepatitis associated with a high-thought-normal thyroid stimulating hormone level and lower cholesterol levels? *Internal and Emergency Medicine*, 8, 297-305.
- CATUREGLI, P., DE REMIGIS, A. & ROSE, N. 2014. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*, 13, 391-397.
- CHEUNG, O. & SANYAL, A. J. 2010. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Current opinion in gastroenterology*, 26, 202-208.
- CHILD, M. I. A. Thyroid History diagnosing thyroid deficiency.
- CHIN, W. W., SHUPNIK, M. A., ROSS, D. S., HABENER, J. F. & RIDGWAY, E. C. 1985. Regulation of the  $\alpha$  and thyrotropin  $\beta$ -subunit messenger ribonucleic acids by thyroid hormones. *Endocrinology*, 116, 873-878.
- CHIOVATO, L., BASSI, P., SANTINI, F., MAMMOLI, C., LAPI, P., CARAYON, P. & PINCHERA, A. 1993. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77, 1700-1705.

- CHISTIYAKOV, D. A. 2005. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Autoimmune Diseases*, 2, 1.
- CHRIST-CRAIN, M., MEIER, C., GUGLIEMMETTI, M., HUBER, P. R., RIESEN, W., STAUB, J.-J. & MÜLLER, B. 2003. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*, 166, 379-386.
- CHUNG, G. E., KIM, D., KIM, W., YIM, J. Y., PARK, M. J., KIM, Y. J., YOON, J.-H. & LEE, H.-S. 2012. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *Journal of hepatology*, 57, 150-156.
- CICCONE, M. Increased carotid IMT in overweight and obese women affected by Hashimoto's thyroiditis: an adiposity and autoimmune linkage? *Cardiovascular Disorders*. 2010.10, 22.
- CICCONE, M. M., ZITO, A., CIAMPOLILLO, A., GESUALDO, M., ZAZA, P., RODIO, M., BARBARO, M., DI MOLFETTA, S. & SCICCHITANO, P. 2015. Pulmonary hypertension and Hashimoto's thyroiditis: does a relationship exist? *Endocrine*, 48, 621-628.
- CONTOS, M. J. & SANYAL, A. J. 2002. The clinicopathologic spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Advances in anatomic pathology*, 9, 37-51.
- DASARATHY, S., DASARATHY, J., KHIYAMI, A., JOSEPH, R., LOPEZ, R. & MCCULLOUGH, A. J. 2009. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *Journal of hepatology*, 51, 1061-1067.
- DAVIES, T., CONCEPCION, E., BEN-NUN, A., GRAVES, P. & TARJAN, G. 1993. T-cell receptor V gene use in autoimmune thyroid disease: direct assessment by thyroid aspiration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76, 660-666.

- DAVIES, T. F. 1985. The role of human thyroid cell Ia (DR) antigen in thyroid autoimmunity. *Autoimmunity and the Thyroid*. Elsevier.
- DAVIES, T. F. 1999. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid*, 9, 675-684.
- DAVIES, T. F. 2000. A new role for methimazole in autoimmune thyroid disease: inducing T cell apoptosis. *Thyroid*, 10, 525-526.
- DAY, C. P. & JAMES, O. F. 1998. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? : Elsevier.
- DIEDERICH, D., YANG, Z., BUHLER, F. R. & LUSCHER, T. 1990. Impaired endothelium-dependent relaxations in hypertensive resistance arteries involve cyclooxygenase pathway. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 258, H445-H451.
- DIMITRIADIS, G., PARRY-BILLINGS, M., BEVAN, S., LEIGHTON, B., KRAUSE, U., PIVA, T., TEGOS, K., CHALLISS, R., WEGENER, G. & NEWSHOLME, E. 1997. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *European journal of clinical investigation*, 27, 475-483.
- DOLGANIUC, A., PETRASEK, J., KODYS, K., CATALANO, D., MANDREKAR, P., VELAYUDHAM, A. & SZABO, G. 2009. MicroRNA expression profile in lieber-DeCarli diet-induced alcoholic and methionine choline deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis models in mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 1704-1710.
- DOWMAN, J. K., TOMLINSON, J. & NEWSOME, P. 2009. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM: An International Journal of Medicine*, 103, 71-83.
- DUDEJA, V., MISRA, A., PANDEY, R., DEVINA, G., KUMAR, G. & VIKRAM, N. 2001. BMI does not accurately predict overweight in Asian Indians in northern India. *British Journal of Nutrition*, 86, 105-112.

- DUNTAS, L. H. & BRENTA, G. 2012. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Medical Clinics of North America*, 96, 269-281.
- EN, P. 2003. farwell Ap, Braverman LE: Thyroiditis. *N Engl J Med*, 348, 2646-54.
- ERDOGAN, M., CANATAROGLU, A., GANIDAGLI, S. & KULAKSIZOGLU, M. 2011. Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters. *Journal of Endocrinological Investigation*, 34, 488-492.
- ERICKSON, S. K. 2009. Nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of lipid research*, 50, S412-S416.
- ESHRAGHIAN, A., DABBAGHMANESH, M. H., ESHRAGHIAN, H., FATTAHI, M. R. & OMRANI, G. R. 2013. Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: thyroid status and metabolic risk factors. *Archives of Iranian medicine*, 16, 584.
- ESHRAGHIAN, A. & JAHROMI, A. H. 2014. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20, 8102.
- FATOURECHI, A., ARDAKANI, H. M., SAYARIFARD, F. & SHEIKH, M. 2017. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 26, 73-80.
- FELDSTEIN, A. E., WERNEBURG, N. W., CANBAY, A., GUICCIARDI, M. E., BRONK, S. F., RYDZEWSKI, R., BURGART, L. J. & GORES, G. J. 2004. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- $\alpha$  expression via a lysosomal pathway. *Hepatology*, 40, 185-194.
- FISFALEN, M. E., PALMER, E. M., VAN SEVENTER, G. A., SOLTANI, K., SAWAI, Y., KAPLAN, E., HIDAKA, Y., OBER, C. & DEGROOT, L. J. 1997. Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T cell clones and

- their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82, 3655-3663.
- FRIEDMAN, S. L. 2003. Liver fibrosis—from bench to bedside. *Journal of hepatology*, 38, 38-53.
- GIORDANO, C., STASSI, G., DE MARIA, R., TODARO, M., RICHIUSA, P., PAPOFF, G., RUBERTI, G., BAGNASCO, M., TESTI, R. & GALLUZZO, A. 1997. Potential Involvement of Fas and Its Ligand in the Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis. *Science*, 275, 960-963.
- GRESSNER, A. M., LOTFI, S., GRESSNER, G., HALTNER, E. & KROPF, J. 1993. Synergism between hepatocytes and Kupffer cells in the activation of fat storing cells (perisinusoidal lipocytes). *Journal of hepatology*, 19, 117-132.
- GRUBECK-LOEBENSTEIN, B., BUCHAN, G., CHANTRY, D., KASSAL, H., LONDEI, M., PIRICH, K., BARRETT, K., TURNER, M., WALDHAUSL, W. & FELDMANN, M. 1989. Analysis of intrathyroidal cytokine production in thyroid autoimmune disease: thyroid follicular cells produce interleukin-1 alpha and interleukin-6. *Clinical and experimental immunology*, 77, 324.
- GUIDA, B., TRIO, R., NASTASI, A., LACCETTI, R., PESOLA, D., TORRACA, S., MEMOLI, B. & CIANCIARUSO, B. 2004. Body composition and cardiovascular risk factors in pretransplant hemodialysis patients. *Clinical Nutrition*, 23, 363-372.
- GUO, L., ZHOU, L., ZHANG, N., DENG, B. & WANG, B. 2017a. Extrahepatic autoimmune disease in patients with autoimmune liver disease. *Gastroenterology Research and Practice*, 1-7.
- GUO, L., ZHOU, L., ZHANG, N., DENG, B. & WANG, B. 2017b. Extrahepatic Autoimmune Diseases in Patients with Autoimmune Liver Diseases: A Phenomenon Neglected by Gastroenterologists. *Gastroenterology research and practice*, 2017.

- HANSEN, J. T. 1997. Embryology and surgical anatomy of the lower neck and superior mediastinum. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy. 2nd ed. New York (NY): Lippincott-Raven Publishers, 15-27.*
- HARAGUCHI, K., SHIMURA, H., KAWAGUCHI, A., IKEDA, M., ENDO, T. & ONAYA, T. 1999. Effects of thyrotropin on the proliferation and differentiation of cultured rat preadipocytes. *Thyroid, 9, 613-619.*
- HASHIMOTO, H. 1912. Zur Kenntniss der lymphomatosen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir, 97, 219-248.*
- HE, S., MCPHAUL, C., LI, J. Z., GARUTI, R., KINCH, L., GRISHIN, N. V., COHEN, J. C. & HOBBS, H. H. 2010. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *Journal of Biological Chemistry, 285, 6706-6715.*
- HEUFELDER, A. E. 1995. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: recent controversies and progress. *European journal of endocrinology, 132, 532-541.*
- HEYWARD, V. H. & WAGNER, D. R. 2004. *Applied body composition assessment, Human Kinetics.*
- HORWITZ, M. S., BRADLEY, L. M., HARBERTSON, J., KRAHL, T., LEE, J. & SARVENNICK, N. 1998. Diabetes induced by Coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry. *Nature medicine, 4, 781-785.*
- HU, Z.-W., LUO, H.-B., XU, Y.-M., GUO, J.-W., DENG, X.-L., TONG, Y.-W. & TANG, X. 2009. Tumor necrosis factor--alpha gene promoter polymorphisms in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver diseases. *Acta gastroenterologica Belgica, 72, 215-221.*
- HUTCHINGS, P., COOKE, A., DAWE, K., CHAMPION, B., GEYSEN, M., VALERIO, R. & ROITT, I. 1992. A thyroxine-containing peptide can induce murine experimental autoimmune thyroiditis. *Journal of Experimental Medicine, 175, 869-872.*

- IMAIZUMI, M., PRITSKER, A., UNGER, P. & DAVIES, T. 2002. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology*, 143, 247-253.
- INVERNIZZI, P., PASINI, S., SELMI, C., GERSHWIN, M. E. & PODDA, M. 2009. Female predominance and X chromosome defects in autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity*, 33, 12-16.
- İŞGÜVEN, P., GÜNDÜZ, Y. & KİLİÇ, M. 2016. Effects of thyroid autoimmunity on early atherosclerosis in euthyroid girls with Hashimoto's thyroiditis. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 8, 150.
- ITTERMANN, T., HARING, R., WALLASCHOFSKI, H., BAUMEISTER, S. E., NAUCK, M., DÖRR, M., LERCH, M. M., MEYER ZU SCHWABEDISSEN, H. E., ROSSKOPF, D. & VÖLZKE, H. 2012. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid*, 22, 568-574.
- IZUMI, Y., HIDAKA, Y., TADA, H., TAKANO, T., KASHIWAI, T., TATSUMI, K. I., ICHIHARA, K. & AMINO, N. 2002. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clinical endocrinology*, 57, 51-58.
- JARUVONGVANICH, V., SANGUANKEO, A. & UPALA, S. 2017. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Not Associated with Thyroid Hormone Levels and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Thyroid Journal*, 6(4), 208-15.
- JOU, J., CHOI, S. S. & DIEHL, A. M. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in liver disease*, 2008. © Thieme Medical Publishers, 370-379.
- KAKUDO, K., LI, Y., HIROKAWA, M. & OZAKI, T. 2011. Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and IgG4-related sclerosing disease. *Pathology international*, 61, 175-183.



- KALTENBACH, T. M., GRAETER, T., OEZTUERK, S., HOLZNER, D., KRATZER, W., WABITSCH, M. & DENZER, C. 2017. Thyroid dysfunction and hepatic steatosis in overweight children and adolescents. *Pediatric obesity*, 12, 67-74.
- KIMURA, H. & DAVIES, T. F. 1991. Thyroid-specific T cells in the normal Wistar rat: II. T cell clones interact with cloned Wistar rat thyroid cells and provide direct evidence for autoantigen presentation by thyroid epithelial cells. *Clinical immunology and immunopathology*, 58, 195-206.
- KLEIN, I. & DANZI, S. 2007. Thyroid disease and the heart. *Circulation*, 116, 1725-1735.
- KOHLI, R., SUNDURAM, S., MOUZAKI, M., ALI, S., SATHYA, P., ABRAMS, S., XANTHAKOS, S. A., VOS, M. & SCHWIMMER, J. B. 2016. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a report from the Expert Committee on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (ECON). *The Journal of pediatrics*, 172, 9-13.
- KOHNO, Y., YAMAGUCHI, F., SAITO, K., NIIMI, H., NISHIKAWA, T. & HOSOYA, T. 1991. Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clinical & Experimental Immunology*, 85, 459-463.
- KONISHI, J., IIDA, Y., KASAGI, K., MISAKI, T., NAKASHIMA, T., ENDO, K., MORI, T., SHINPO, S., NOHARA, Y. & MATSUURA, N. 1985. Primary myxedema with thyrotrophin-binding inhibitor immunoglobulins. Clinical and laboratory findings in 15 patients. *Annals of internal medicine*, 103, 26-31.
- KORZENIOWSKA, K., RAMOTOWSKA, A., SZYPOWSKA, A., SZADKOWSKA, A., FENDLER, W., KALINA-FASKA, B., MŁYNARSKI, W., JAROSZ-CHOBOT, P. & MYŚLIWIEC, M. 2015. How does autoimmune thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus influence

glycemic control, lipid profile and thyroid volume? *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 28, 275-278.

KOTANI, T., UMEKI, K., HIRAI, K. & OHTAKI, S. 1990. Experimental murine thyroiditis induced by porcine thyroid peroxidase and its transfer by the antigen-specific T cell line. *Clinical & Experimental Immunology*, 80, 11-18.

KOTRONEN, A., JOHANSSON, L., JOHANSSON, L., ROOS, C., WESTERBACKA, J., HAMSTEN, A., BERGHOLM, R., ARKKILA, P., AROLA, J. & KIVILUOTO, T. 2009. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia*, 52, 1056-1060.

KRAIEM, Z., LAHAT, N., GLASER, B., BARON, E., SADEH, O. & SHEINFELD, M. 1987. THYROTROPHIN RECEPTOR BLOCKING ANTIBODIES: INCIDENCE, CHARACTERIZATION AND IN-VITRO SYNTHESIS. *Clinical endocrinology*, 27, 409-421.

KRALEM, Z., BARON, E., KAHANA, L., SADEH, O. & SHEINFELD, M. 1992. Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyper-thyroidism and back to hypothyroidism. *Clinical endocrinology*, 36, 211-214.

KUBA, V., LEONE, C. & DAMIANI, D. 2013. Is waist -to-height ratio a useful indicator of cardio-metabolic risk in 6-10- year -old children. *Pediatrics* 13:9.

LEE, A.-H., SCAPA, E. F., COHEN, D. E., KASER, A., BLUMBERG, R. & GLIMCHER, L. H. 2009. Cbss1-3 The transcription factor Xbp1 regulates hepatic lipogenesis, immunity and inflammation. *Cytokine*, 48, 5.

LIANGPUNSAKUL, S. & CHALASANI, N. 2003. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *Journal of clinical gastroenterology*, 37, 340-343.

LIBERT, F., LEFORT, A., GERARD, C., PARMENTIER, M., PERRET, J., LUDGATE, M., DUMONT, J. E. & VASSART, G. 1989. Cloning,

sequencing and expression of the human thyrotropin (TSH) receptor: evidence for binding of autoantibodies. *Biochemical and biophysical research communications*, 165, 1250-1255.

LIBLAU, R. S., SINGER, S. M. & MCDEVITT, H. O. 1995. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunology today*, 16, 34-38.

LIEDTKE, R. Fundamental of Bioelectrical Impedance Analysis. RJL Systems–Publications.

LIU, G., ZHENG, X., GUAN, L., JIANG, Z., LIN, H., JIANG, Q., ZHANG, N., ZHANG, Y., ZHANG, X. & YU, C. 2015. Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects. *Endocrine research*, 40, 188-193.

LIVOLSI, V. A. 1994. The pathology of autoimmune thyroid disease: a review. *Thyroid*, 4, 333-339.

LONARDO, A., CARANI, C., CARULLI, N. & LORIA, P. 2006. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Journal of hepatology*, 44, 1196-1207.

LÓPEZ-ALVARENGA, J. C., MONTESINOS-CABRERA, R. A., VELÁZQUEZ-ALVA, C. & GONZÁLEZ-BARRANCO, J. 2003. Short stature is related to high body fat composition despite body mass index in a Mexican population. *Archives of medical research*, 34, 137-140.

MACHADO, M., MARQUES-VIDAL, P. & CORTEZ-PINTO, H. 2006. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *Journal of hepatology*, 45, 600-606.

MACKENZIE, W. & DAVIES, T. 1987. An intrathyroidal T-cell clone specifically cytotoxic for human thyroid cells. *Immunology*, 61, 101.

- MANDEL, S. J., LARSEN, P. R., SEELY, E. W. & BRENT, G. A. 1990. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, 323, 91-96.
- MARZULLO, P., GRANDONE, A., PERRONE, L. & DEL GIUDICE, E. M. 2015. Controversy in the diagnosis of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21, 6444.
- MARZULLO, P., MINOCCI, A., TAGLIAFERRI, M. A., GUZZALONI, G., DI BLASIO, A., DE MEDICI, C., AIMARETTI, G. & LIUZZI, A. 2010. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95, 3965-3972.
- MATSUOKA, N., UNGER, P., BEN-NUN, A., GRAVES, P. & DAVIES, T. F. 1994. Thyroglobulin-induced murine thyroiditis assessed by intrathyroidal T cell receptor sequencing. *The Journal of Immunology*, 152, 2562-2568.
- MCLACHLAN, S., FELDT-RASMUSSEN, U., YOUNG, E., MIDDLETON, S., BLICHERT-TOFT, M., SIERSBOEK-NIELSEN, K., CLARK, F. & SMITH, B. 1987. IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clinical endocrinology*, 26, 335-346.
- MELMED, S., POLONSKY, K., LARSEN, P. & KRONENBERG, H. 2011. Williams textbook of endocrinology. 12th. *Philadelphia, PA: Saunders Elsevier*.
- MEREDITH-JONES, K., WILLIAMS, S. & TAYLOR, R. 2015 Bioelectrical impedance as a measure of change in body composition in young children. *Pediatr Obes*, 10(4), 252-9.
- MIELE, L., VALENZA, V., LA TORRE, G., MONTALTO, M., CAMMAROTA, G., RICCI, R., MASCIANÀ, R., FORGIONE, A., GABRIELI, M. L. &

- PEROTTI, G. 2009. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 49, 1877-1887.
- MILLS, K. H. 2004. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? *Nature Reviews Immunology*, 4, 841-855.
- MISRAHI, M., LOOSFELT, H., ATGER, M., SAR, S., GUIOCHON-MANTEL, A. & MILGROM, E. 1990. Cloning, sequencing and expression of human TSH receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 166, 394-403.
- MOKHA, J. S., SRINIVASAN, S. R., DASMAHAPATRA, P., FERNANDEZ, C., CHEN, W., XU, J. & BERENSON, G. S. 2010. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC pediatrics*, 10, 73.
- NAGAYAMA, Y., KAUFMAN, K. D., SETO, P. & RAPOPORT, B. 1989. Molecular cloning, sequence and functional expression of the cDNA for the human thyrotropin receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 165, 1184-1190.
- NAKAJIMA, Y., YAMADA, M., AKUZAWA, M., ISHII, S., MASAMURA, Y., SATOH, T., HASHIMOTO, K., NEGISHI, M., SHIMOMURA, Y. & KOBAYASHI, I. 2013. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98, 3280-3287.
- NEUFELD, D. S., PLATZER, M. & DAVIES, T. F. 1989. Reovirus induction of MHC class II antigen in rat thyroid cells. *Endocrinology*, 124, 543-545.
- NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. & CALDWELL, S. H. 2003. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, 37, 1202-1219.

- O'BRIEN, T., DINNEEN, S. F., O'BRIEN, P. C. & PALUMBO, P. J. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clinic Proceedings*, 1993. Elsevier, 860-866.
- ORZAN, A., NOVAC, C., MIHAIELA, M., TIRGOVISTE, C. I. & BALGRADEAN, M. 2016. Type 1 Diabetes and Thyroid Autoimmunity in Children. *Mædica*, 11, 308.
- OTHMAN, S., PHILLIPS, D., PARKES, A., RICHARDS, C., HARRIS, B., FUNG, H., DARKE, C., JOHN, R., HALL, R. & LAZARUS, J. 1990. A LONG-TERM FOLLOW-UP OF POSTPARTUM THYROIDITIS. *Clinical endocrinology*, 32, 559-564.
- ÖKTEN, A. 2001. Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi. *Gastroenterohepatoloji Dstanbul Üniversitesi Dstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları*, 311-314.
- ÖZATA, M. 2005. Tiroiditler. *Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. İçinde: Özata M., ed. Epsilon Yayıncılık Hizmetleri, İstanbul*, 213-239.
- ÖZÇELİK, O., ÇOLAK, R., VEDAT, A. & ASLAN, M. 2014. Adolesanların vücut bileşimlerinin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi ve biyoelektrik impedans analizinin karşılaştırılması.
- PACIFICO, L., POGGIOGALLE, E., CANTISANI, V., MENICHINI, G., RICCI, P., FERRARO, F. & CHIESA, C. 2010. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A clinical and laboratory challenge. *World journal of hepatology*, 2, 275.
- PAGADALA, M. R., ZEIN, C. O., DASARATHY, S., YERIAN, L. M., LOPEZ, R. & MCCULLOUGH, A. J. 2012. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*, 57, 528-534.
- PARK, J. H., KIM, S. H., PARK, S. & PARK, M. 2014. Alanine aminotransferase and metabolic syndrome in adolescents: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey Study. *Pediatric obesity*, 9, 411-418.

- PATTON, H., LAVINE, J. & VAN NATTA, M. 2008. Clinical correlates of histology in pediatric non alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 135(6), 1961-1971.
- PEARSON, T., MENSAH, C., ALEXANDER, R. & ANDERSON, J. 2003. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation*, 107, 499-511.
- PESIC, M. M., RADOJKOVIC, D., ANTIC, S., KOCIC, R. & STANKOVIC-DJORDJEVIC, D. 2015. Subclinical hypothyroidism: association with cardiovascular risk factors and components of metabolic syndrome. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 29, 157-163.
- PICCOLI, A. 1998. for the Italian hemodialysis-Bioelectrical impedance analysis (HD-BIA) study group. Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis. *Kidney Int*, 53, 1036-1043.
- PURI, P., MIRSHAHI, F., CHEUNG, O., NATARAJAN, R., MAHER, J. W., KELLUM, J. M. & SANYAL, A. J. 2008. Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 134, 568-576.
- PURI, P., WIEST, M. M., CHEUNG, O., MIRSHAHI, F., SARGEANT, C., MIN, H. K., CONTOS, M. J., STERLING, R. K., FUCHS, M. & ZHOU, H. 2009. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 50, 1827-1838.
- PUSL, T., WILD, N., VENNEGEERTS, T., WIMMER, R., GÖKE, B., BRAND, S. & RUST, C. 2008. Free fatty acids sensitize hepatocytes to bile acid-induced apoptosis. *Biochemical and biophysical research communications*, 371, 441-445.
- QIAO, J.-H., CASTELLANI, L. W., FISHBEIN, M. C. & LUSIS, A. J. 1993. Immune-complex-mediated vasculitis increases coronary artery lipid

accumulation in autoimmune-prone MRL mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 13, 932-943.

QIN, X., XIE, X., FAN, Y., TIAN, J., GUAN, Y., WANG, X., ZHU, Y. & WANG, N. 2008. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\delta$  induces insulin-induced gene-1 and suppresses hepatic lipogenesis in obese diabetic mice. *Hepatology*, 48, 432-441.

RAMÍREZ-VÉLEZ, R., CORREA-BAUTISTA, J., MARTÍNEZ-TORRES, J., GONZÁLEZ-RUÍZ, K., GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, E., SCHMIDT-RIOVALLE, J. & GARCIA-HERMOSO, A. 2016 Performance of Two Bioelectrical Impedance Analyses in the Diagnosis of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: The FUPRECOL Study. *Nutrients*, 4, 8.

RAMÍREZ-VÉLEZ, R., CORREA-BAUTISTA, J. E., MARTÍNEZ-TORRES, J., GONZÁLEZ-RUÍZ, K., GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, E., SCHMIDT-RIOVALLE, J. & GARCIA-HERMOSO, A. 2016. Performance of two bioelectrical impedance analyses in the diagnosis of overweight and obesity in children and adolescents: the FUPRECOL study. *Nutrients*, 8, 575.

RENSEN, S. S., SLAATS, Y., DRIESSEN, A., PEUTZ-KOOTSTRA, C. J., NIJHUIS, J., STEFFENSEN, R., GREVE, J. W. & BUURMAN, W. A. 2009a. Activation of the complement system in human nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 50, 1809-1817.

RENSEN, S. S., SLAATS, Y., NIJHUIS, J., JANS, A., BIEGHS, V., DRIESSEN, A., MALLE, E., GREVE, J. W. & BUURMAN, W. A. 2009b. Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of pathology*, 175, 1473-1482.

ROEF, G., RIETZSCHEL, E., VAN DAELE, C., TAES, Y., DE BUYZERE, M., GILLEBERT, T. & KAUFMAN, J. 2014 Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects. *Thyroid*, 24(2), 223-31.



- ROMAGNANI, S. 1992. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *International archives of allergy and immunology*, 98, 279-285.
- ROMEO, S., KOZLITINA, J., XING, C., PERTSEMLIDIS, A., COX, D., PENNACCHIO, L. A., BOERWINKLE, E., COHEN, J. C. & HOBBS, H. H. 2008. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*, 40, 1461-1465.
- SANYAL, A. J. 2005. Mechanisms of disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 2, 46-53.
- SAVIANO, M. C., BRUNETTI, F., RUBINO, A., FRANZESE, A., VAJRO, P., ARGENZIANO, A., PUZZIELLO, A. & IANNUCCI, M. P. 1997. Liver involvement in obese children (ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an italian population). *Digestive diseases and sciences*, 42, 1428-1432.
- SCHWIMMER, J., ZEPEDA, A., NEWTON, K., XANTHAKOS, S., BEHLING, C., HALLINAN DONITHAN, M. & TONASCIA, J. 2014 Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Longitudinal assessment of high blood pressure in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 9(11), 24.
- SCHWIMMER, J. B. 2016. Clinical advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 63, 1718-1725.
- SCHWIMMER, J. B., DEUTSCH, R., KAHEN, T., LAVINE, J. E., STANLEY, C. & BEHLING, C. 2006. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*, 118, 1388-1393.
- SEPPEL, T., KOSEL, A. & SCHLAGHECKE, R. 1997. Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease. *European journal of endocrinology*, 136, 493-498.

- SHIVAPRASAD, C., KOLLY, A., PULIKKAL, A. & KUMAR, K. P. 2017. High prevalence of organ specific autoantibodies in Indian type 1 diabetic patients. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 30, 707-712.
- SIEGMUND, S. V., UCHINAMI, H., OSAWA, Y., BRENNER, D. A. & SCHWABE, R. F. 2005. Anandamide induces necrosis in primary hepatic stellate cells. *Hepatology*, 41, 1085-1095.
- SIEMIŃSKA, L., WOJCIECHOWSKA, C., WALCZAK, K., BOROWSKI, A., MAREK, B., NOWAK, M., KAJDANIUK, D., FOLTYN, W. & KOSKUDŁA, B. 2015. Associations between metabolic syndrome, serum thyrotropin, and thyroid antibodies status in postmenopausal women, and the role of interleukin-6. *Endokrynologia Polska*, 66, 394-403.
- SINGH, A., PARIDA, S., NARAYAN, J., NATH, P., PADHI, P. K., PATI, G. K., PARIDA, P. K., MEHER, C., AGRAWAL, O. & SINGH, S. P. 2017. Simple Anthropometric Indices are Useful for Predicting Non-alcoholic Fatty Liver Disease [NAFLD] in Asian Indians. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 7, 310-315.
- SINGH, R., WANG, Y., SCHATTENBERG, J. M., XIANG, Y. & CZAJA, M. J. 2009. Chronic oxidative stress sensitizes hepatocytes to death from 4-hydroxynonenal by JNK/c-Jun overactivation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 297, G907-G917.
- SINHA, R. A., SINGH, B. K. & YEN, P. M. 2014. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25, 538-545.
- SMITH, B. & HALL, R. 1974. THYROID-STIMULATING IMMUNOGLOBULINS IN GRAVES'DISEASE. *The Lancet*, 304, 427-430.
- SOOKOIAN, S., CASTAÑO, G., GIANOTTI, T. F., GEMMA, C. & PIROLA, C. J. 2009a. Polymorphisms of MRP2 (ABCC2) are associated with susceptibility

to nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20, 765-770.

SOOKOIAN, S., CASTAÑO, G. O., BURGUEÑO, A. L., GIANOTTI, T. F., ROSSELLI, M. S. & PIROLA, C. J. 2009b. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *Journal of lipid research*, 50, 2111-2116.

SRINIVASAPPA, J., GARZELLI, C., ONODERA, T., RAY, U. & LOUIS NOTKINS, A. 1988. Virus-induced thyroiditis. *Endocrinology*, 122, 563-566.

STAMATELOPOULOS, K. S., KYRKOU, K., CHRYSOCHOOU, E., KARGA, H., CHATZIDOU, S., GEORGIOPOULOS, G., GEORGIU, S., XIROMERITIS, K., PAPAMICHAEL, C.M. & ALEVIZAKI, M. 2009. Arterial stiffness but not intima-media thickness is increased in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis: the effect of menopausal status. *Thyroid*, 19, 857-862.

STASSI, G., DI LIBERTO, D., TODARO, M., ZEUNER, A., RICCI-VITIANI, L., STOPPACCIARO, A., RUCO, L., FARINA, F., ZUMMO, G. & DE MARIA, R. 2000. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nature immunology*, 1, 483-488.

SULTAN, A., STRODTHOFF, D., ROBERTSON, A.-K., PAULSSON-BERNE, G., FAUCONNIER, J., PARINI, P., RYDÉN, M., THIERRY-MIEG, N., JOHANSSON, M. E. & CHIBALIN, A. V. 2009. T cell-mediated inflammation in adipose tissue does not cause insulin resistance in hyperlipidemic mice. *Circulation research*, 104, 961-968.

SUNG, R., LAU, P., YU, C., LAM, P. & NELSON, E. 2001. Measurement of body fat using leg to leg bioimpedance. *Archives of Disease in Childhood*, 85, 263-267.

- TADDEI, S., VIRDIS, A., GHIADONI, L., MAGAGNA, A. & SALVETTI, A. 1997. Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. *Hypertension*, 29, 274-279.
- TAO, Y., GU, H., WU, J. & SUI, J. 2015. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Endocrine research*, 40, 74-78.
- TAYLOR, R., JONES, I., WILLIAMS, S. & GOULDING, A. 2002. Body fat percentages measured by dual-energy X-ray absorptiometry corresponding to recently recommended body mass index cutoffs for overweight and obesity in children and adolescents aged 3-18 y. *Am J Clin Nutr.*, 76(6), 1416-21.
- TOLMAN, K. G., FONSECA, V., TAN, M. H. & DALPIAZ, A. 2004. Narrative review: hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 141, 946-956.
- TOMER, Y. & DAVIES, T. F. 2003. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrine reviews*, 24, 694-717.
- TOMINAGA, K., KURATA, J. H., CHEN, Y. K., FUJIMOTO, E., MIYAGAWA, S., ABE, I. & KUSANO, Y. 1995. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. *Digestive diseases and sciences*, 40, 2002-2009.
- TSUNEYEMA, K., BABA, H., KIKUCHI, K. & NISHIDA, T. 2013. Autoimmune features in metabolic liver disease. *Clin Rev Allerg Immunol*, 45, 143-148.
- UTTER, A. C., NIEMAN, D. C., WARD, A. N. & BUTTERWORTH, D. E. 1999. Use of the leg-to-leg bioelectrical impedance method in assessing body-composition change in obese women. *The American journal of clinical nutrition*, 69, 603-607.
- UZUNLULU, M., YORULMAZ, E. & OGUZ, A. 2007. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocrine journal*, 54, 71-76.

- VAN DEN BERG, E. H., VAN TIENHOVEN-WIND, L. J., AMINI, M., SCHREUDER, T. C., FABER, K. N., BLOKZIJL, H. & DULLAART, R. P. 2017. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort Study. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 67, 62-71.
- VILLANUEVA, C. J., MONETTI, M., SHIH, M., ZHOU, P., WATKINS, S. M., BHANOT, S. & FARESE, R. V. 2009. Specific role for acyl CoA: Diacylglycerol acyltransferase 1 (Dgat1) in hepatic steatosis due to exogenous fatty acids. *Hepatology*, 50, 434-442.
- VILLANUEVA, R., GREENBERG, D., DAVIES, T. & TOMER, Y. 2003. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 13, 761-764.
- VOLZKE, H., WERNER, A., WALLASCHOFSKI, H., FRIEDRICH, N., ROBINSON, D. M., KINDLER, S., KRAFT, M., JOHN, U. & HOFFMANN, W. 2005. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 4587-4592.
- WAN, C. S., WARD, L. C., HALIM, J., GOW, M. L., HO, M., BRIODY, J. N., LEUNG, K., COWELL, C. T. & GARNETT, S. P. 2014. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition, and change in adiposity, in overweight and obese adolescents: comparison with dual-energy x-ray absorptiometry. *BMC pediatrics*, 14, 249.
- WANG, H.-C., DRAGOO, J., ZHOU, Q. & KLEIN, J. R. 2003. An intrinsic thyrotropin-mediated pathway of TNF- $\alpha$  production by bone marrow cells. *Blood*, 101, 119-123.
- WARING, A. C., RODONDI, N., HARRISON, S., KANAYA, A. M., SIMONSICK, E. M., MILJKOVIC, I., SATTERFIELD, S., NEWMAN, A. B. & BAUER, D. C. 2012. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. *Clinical endocrinology*, 76, 911-918.

- WARTOFSKY, L. 1998. *Diseases of the thyroid*, New York.
- WEBBER, J., DONALDSON, M., ALLISON, S. & MACDONALD, I. 1994. A comparison of skinfold thickness, body mass index, bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry in assessing body composition in obese subjects before and after weight loss. *Clinical Nutrition*, 13, 177-182.
- WEETMAN, A. P. 1999. The immunology of pregnancy. *Thyroid*, 9, 643-646.
- WITEK, R. P., STONE, W. C., KARACA, F. G., SYN, W. K., PEREIRA, T. A., AGBOOLA, K. M., OMENETTI, A., JUNG, Y., TEABERRY, V. & CHOI, S. S. 2009. Pan-caspase inhibitor VX-166 reduces fibrosis in an animal model of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 50, 1421-1430.
- XANTHAKOS, S., JENKINS, T., KLEINER, D., BOYCE, T., MOURYA, R., KARNS, R., BRANDT, M., HARMON, C., HELMRATH, M., MICHALSKY, M., COURCOULAS, A., ZELLER, M. & INGE, T. 2015. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescents Undergoing Bariatric Surgery. *Gastroenterology*, 149(3), 623-34.
- XIE, X., KOLTHOFF, N., BÄRENHOLT, O. & NIELSEN, S. 1999. Validation of a leg-to-leg bioimpedance analysis system in assessing body composition in postmenopausal women. *International journal of obesity*, 23, 1079-1084.
- XU, C., XU, L., YU, C., MIAO, M. & LI, Y. 2011. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clinical endocrinology*, 75, 240-246.
- XU, L., MA, H., MIAO, M. & LI, Y. 2012. Impact of subclinical hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective case-control study. *Journal of hepatology*, 57, 1153-1154.
- YONEDA, M., HOTTA, K., NOZAKI, Y., ENDO, H., UCHIYAMA, T., MAWATARI, H., IIDA, H., KATO, S., FUJITA, K. & TAKAHASHI, H. 2009. Association between angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and

the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 29, 1078-1085.



## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Dilek Dönmez Ersavaş

Doğum yeri ve tarihi: Rize, 07/11/1986

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: İstiklal Mah. 311. Sokak. No:1 B Blok Kat:1

Daire No:7 Serdivan/SAKARYA

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2015-Halen Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

2013- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,İstanbul

2005-2011 Üniversite Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

1997-2004 Ortaokul ve Lise Ahmet Tahtakılıç Anadolu Lisesi

1992-1997 İlkokul Rize Pazar 50. Yıl İlköğretim Okulu

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2011- Tıp Doktoru

2013- Araştırma Görevlisi

### IV- Mesleki Deneyimi

2011-2012 Rize Pazar Toplum Sağlığı Merkezi

2015- Halen Sakarya Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi  
Asistan Doktor

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları

I. Ulusal

- Özdemir Ö, Ersavaş D. Yumurta Alerjisi Olan Çocuklarda Kızamık,Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) ve Suçiçeği Aşılamaları (2017)

JAREM ;7:10-10



## II. Uluslararası

-Elmas B, Erel Ö, Ersavaş D, Yürümez Y. Thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in children with simple febrile seizures (2017) Neurological Sciences 38(11):1969-1975

## III. Poster Sunumları

-Büyükavcı M, Falco L, Ersavaş D, Elmas B. Demire dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA): İki olgu sunumu

-Elmas B, Ersavaş D. İntravenöz Askorbik Asid ile Birlikte Oral Metilen Mavisi Kullanılan, Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi Vakası

-Elmas B, Ersavaş D. Çocuk Zehirlenme Olgularında Sosyodemografik ve Ailesel Etkenlerin Değerlendirilmesi

-İşgüven P, Ersavaş D. Otoimmün poliendokrinopati sendromu tip 1(APS1)

-İşgüven P, Aydın D, Ersavaş D, Elçioğlu N. Çocukluk Çağında Diyabetin Nadir bir Nedeni : Glukokinaz Mutasyonu (MODY 2)

-Ersavaş D, Durduran H, İşgüven P. Çoklu Konjenital Anomalilerin Gözlendiği Bir Olgu Sunumu: Vacterl Asosiasyonu

-Büyükavcı M, Ay G, Yucak A, Kahyaoğlu Z, Kanbur A, Ersavaş D. Akut Apandisit Bulguları ile Başvuran Akut Myeloid Lösemi: Bir Olgu Sunumu

## VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

### **VIII- Diğer Bilgiler**

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

-Neonatal Resusitasyon Kursu 2014

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri

