

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK YAŞ GRUBU KRONİK
KARACİĞER HASTALARINDA TİROİD
FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. ŞEYMA ŞEBNEM ÖN
UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2019

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK YAŞ GRUBU KRONİK
KARACİĞER HASTALARINDA TİROİD
FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. ŞEYMA ŞEBNEM ÖN
UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Ece BÖBER

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde gerek kendi bilgi ve hekimlik tecrübeleri ile gerekse sosyal konularda her zaman yanımda olan başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanı değerli hocam, Prof. Dr. Murat DUMAN'a ve tüm değerli hocalarıma,

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesi aşamasındaki katkıları ve yardımları için başta tez danışmanım Prof. Dr. Ece BÖBER'e, çalışmanın yazım aşamasındaki yardımları için Uzm. Dr. Sezer ACAR'a

Uzmanlık eğitimim boyunca gece gündüz omuz omuza görev yaptığım, çok şey öğrendiğim, desteklerini ve dostluklarını esirgemeyen tüm kıdemlilerime, servise ilk başladığım günden beri hep yanımda olan Dr. Merve TUTAL ve eş kıdemlerim olmak üzere beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, uzmanlarımıza, hemşire arkadaşlarıma ve personelimize teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak tüm eğitim sürecinde yanımda olan ve hayatıma anlam katan canım aileme, sevgili eşim Dr. Sercan ÖN ve tez yazımına başladığım zamanlarda minik tekmeleri ile doğumu sonrasında ise gülücükleriyle tez yazım aşamama renk katan biricik kızımız Eylül'e; sizi çok seviyorum, iyi ki varsınız.

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR.....	ii
ŞEKİLLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1.Tiroid Bezi.....	6
2.2. İyot Metabolizması.....	8
2.3. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi	11
2.4. TSH	11
2.5. Total ve Serbest T4	12
2.6. Total ve Serbest T3	12
2.7. Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG):	13
2.8. Tiroglobulin (Tg):	14
2.9. Tiroid Hormon Metabolizması.....	15
2.10. Tiroid ve Karaciğer İlişkisi.....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
4.İSTATİKSEL ANALİZ	23
5.BULGULAR	24
6.TARTIŞMA VE SONUÇ	29
7.SONUÇ	34
KAYNAKÇA.....	35

TABLULAR

Tablo 1: Hastaların yaş, cinsiyet dağılımı ve antropometrik özellikleri

Tablo 2: Hastaların tanılarına göre sınıflandırılması

Tablo 3: Hastaların Tiroid Fonksiyon Test düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 4: Tiroid Fonksiyon Testi bozukluğu bulunan hastaların yaşı, sT3, sT4 ve TSH düzeyleri ve kronik karaciğer hastalığı alt gruplarına göre dağılımı

Tablo 5: Tiroid Fonksiyon Testleri ile Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Korelasyon Analizi

Tablo 6: TFT değerleri normal ve bozuk olan hastaların vücut ağırlığı ve boy uzunluğu SDS'lerinin kıyaslanması



SEKİLLER

Şekil 1:Tiroid Bezi ve Yerleşimi

Şekil 2:Tiroid Hormonları Kimyasal Yapısı

Şekil 3:Tiroid Hormon Sentez ve Metabolizması

Şekil 4:Tiroid hormonunun (TH) dolaşım konsantrasyonunu düzenleyen geribildirim kontrolü.



KISALTMALAR

Tiroid fonksiyon testleri (TFT)
Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)
Aspartat aminotransferaz (AST)
Alanin aminotransferaz (ALT)
Gamaglutamil transferaz (GGT)
Alkaleen fosfataz (ALP)
Total bilirubin (Tbil)
Direk bilirubin (Dbil)
İndirekt bilirubin (İbil)
Albumin (Alb)
Total protein (T.protein)
Tiroid stimüle edici hormon (TSH)
Serbest T4 (sT4)
Serbest T3 (sT3)
Tiroglobulin (Tg)
Diiyodotironin (T2)
Tiroksin (T4)
Triiyodotironin (T3)
Tirotropin Releasing Hormon (TRH)
Monoiyodotirozin(MIT)
Diiyodotirozin(DIT)
Sodyum-iyot simporter(NIS)
Tiroidperoksidaz(TPO)
Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG)
Tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA)
Tip 1 deiyodinaz = D1
Tip 2 deiyodinaz = D2
Tip 3 deiyodinaz = D3
Propiltiyourasil (PTU)
Santral Sinir Sistemi (SSS)
Reverse T3=(rT3)
Hepatoselüler karsinom (HCC)
Primer biliyer siroz (PBC)
Anti tiroglobulin antikor (Anti-Tg)
Anti mikrozomal (anti tiroid peroksidaz) antikor (Anti-M, anti-TPO)
Subklinik hipotiroidi (SH)
Vücut Kitle İndeksi VKİ
Potat hipertansiyon (PHT)
Kistik fibrozis (KF)
Sekonder biliyer siroz (SBS),
Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIK)
Hepatit C Virüsü (HCV)
Interferon- alfa (IFN-a)
Glikojen Depo Hastalığı (GDH)

ÖZET

PEDİATRİK YAŞ GRUBU KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA TİROİD FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: Primer tiroid bezi hastalıklarının oluşum mekanizmaları, fizyopatoloji ve klinik seyirleri çok iyi bilinmesine rağmen kronik sistemik hastalıklar ve özellikle kronik karaciğer hastalıkları seyrinde tiroid hormon metabolizmasında meydana gelen değişiklikler hakkında bildiklerimiz çok azdır. Bu konuda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar daha çok erişkinler üzerindedir. Biz de çocukluk çağında kronik karaciğer hastalıkları seyrinde görülebilen tiroid fonksiyon testlerindeki bozuklukları tanımlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2005-2018 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı tarafından Kronik Karaciğer Hastalığı tanısı ile izlenen 1 ay-18 yaş arası 500 hastanın dosyası taranarak tiroid fonksiyon testi (TFT) bakılan 107 (53 kız, 54 erkek) hasta çalışmaya alındı. Hastaların antropometrik verileri (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut kitle indeksleri), karaciğer fonksiyon test değerleri (KCFT) ; Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Gamaglutamil transferaz (GGT), Alkalen fosfataz (ALP), Total bilirubin (Tbil), Direk bilirubin (Dbil), İndirekt bilirubin (İbil), Albumin (Alb), Total protein (T.protein) ve tiroid fonksiyon test değerleri; Tiroid stimüle edici hormon (TSH), Serbest T4 (sT4), Serbest T3 (sT3), tiroglobulin (Tg), Anti tiroid peroksidaz (antimikrozomal) (Anti-TPO= Anti-M), anti tiroglobulin (Anti-Tg), tedavi verilip verilmediği ile ilgili bilgiler dosya kayıtlarına dayanılarak elde edildi. Hastaların yaşı, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksleri, KCFT ve TFT değerleri; ondalık sayılarla istastiki verilere kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 53'ü (%49,5) kız, 54'ü (%50,5) erkek, yaş ortanca değeri 1,50 (0,3-11,0) idi. Çalışmada hastaların 14'ünde (% 13) kronik viral hepatit (13 olgu kronik hepatit B ve bir olgu kronik hepatit C), 34'ünde (%31,5) kolestaz, beşinde (%4,7) otoimmün hepatit, 11'inde (%10,2) Wilson hastalığı, 22'sinde (%19,8) doğumsal metabolik hastalıklara bağlı kronik karaciğer hastalığı (Tirozinemi, glikojen depo hastalıkları, zelweger hastalığı, galaktozemi, hemokromatozis), sekizinde (%7,5) idiyopatik hepatit, beşinde siroz (%4,5) (üç olgu kriptojenik siroz, bir olgu konjenital hepatik fibrozis ve bir olgu kemoteropiye sekonder karaciğer fibrozu), üçünde (%2,8) Kistik Fibrozis, üçünde (%2,8) İdiyopatik Portal Hipertansiyon, ikisinde (%1,9) Kist Hidatik mevcuttu.

Değerlendirilen 107 hastanın 96'sının (%89,7) TFT'si normal iken, yedisinde (%6,5) subklinik hipotiroidi ve dördünde (%3,7) hasta ötiroid sendromu tespit edildi.

Subklinik hipotiroidi saptanan yedi hastanın biri (%14,2) glikojen depo hastası biri (%14,2) idiyopatik hepatit , biri (%14,2) tanı konulamamış kolestatik karaciğer hastalığı, biri (%14,2) PFIC, biri (%14,2) Alagille sendromu, biri (%14,2) konjenital hepatik fibroz ve bir hasta da (%14,2) biliyer atrezi idi.

Hasta ötiroid sendromu saptanan hastaların tanı dağılımına bakıldığında; bir hasta (%25) konjenital hepatik fibrozis, iki hasta (%50) kolestatik karaciğer hastalığı bir hasta (%25) kriptojenik siroza bağlı karaciğer transplantasyonu idi.

Sonuç: Genel olarak kronik karaciğer hastalarının çoğunda çalışmamızda bulduğumuz gibi (hastaların %89,7'sinde TFT normal) hasta klinik olarak ötiroiddir. Farklı karaciğer hastalığı tiplerinde, hasta ötiroid sendromunda görülenlere benzer süreçler oluşabilir; ancak buna ek olarak karaciğer hastalığının tipine veya evresine özgü çeşitli klinikler görülebilir. Literatürde bu konu hakkında pediatrik yaş grubunda az sayıda olgu raporu göze çarparken erişkin hastalarda yapılan çalışma sayısı da oldukça kısıtlıdır. Şu ana kadar yapılan çalışmalar ışığında özellikle Glikojen Depo Hastalığı Tip1b, Otoimmün hepatit ve kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalar tiroid disfonksiyonu açısından daha riskli alt gruplar olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kolestatı olan hasta gruplarında tiroid disfonksiyonuna yatkınlık saptanmış olup bu yatkınlık Spearman korelasyon analizinde hastaların Dbil ve sT3 değerleri arasında da tespit edilmiştir. Literatürde bu konuyla ilgili herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuk hastaların tiroid fonksiyon bozuklukları açısından da takip edilmeleri gerekmekte olup gelişebilecek tiroid disfonksiyonlarının tipleri kronik karaciğer hastalıklarının alt tiplerinde farklı seyretmektedir. Bu tanımlayıcı çalışmanın klinisyenler için kronik karaciğer hastalarının klinik izleminde ve tiroid disfonksiyonlarının tedavi aşamasında yol gösterici olarak literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Çocuk, kronik karaciğer hastalığı, tiroid fonksiyon bozuklukları

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF THYROID FUNCTIONS IN PEDIATRIC AGE GROUP WITH CHRONIC LIVER DISEASES

Background and Aim: Although the mechanism, pathophysiology and clinical course of primary thyroid disease are well known, we have little knowledge of the changes that occur in thyroid hormone metabolism in chronic systemic diseases, especially chronic liver diseases. The limited number of studies on this subject is mostly on adults. We aimed to identify the disorders in thyroid function tests that can be seen in the course of chronic liver diseases seen in childhood.

Materials and Methods: In this study, 107 (53 female, 54 male) patients has been taken part in the study whose thyroid function tests are examined by scanning the files of 500 patients between one month-18 year who has been observed the diagnosis of chronic liver disease by Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology Unit, between 2005 and 2018 . Patients' anthropometric data (age, gender, body weight, height, body mass index), liver function test values; AST, ALT, GGT, ALP, Tbil, Dbil, Ibil, Alb, T.protein and thyroid function test values (TSH, fT4, fT3, thyroglobulin, Anti-TPO, Anti-Tg,) whether or not treatment was obtained based on file information. Patients' age, body weight, body mass index, liver function test values and thyroid function test values were recorded to statistical datas by using decimal numbers.

Findings: 53 (49.5%) of the patients were female, 54 (50.5%) were male and the median age was 1,50 (0,3-11,0) years. In the study, 14 patients (13%) had chronic viral hepatitis (13 cases had chronic hepatitis B and one case had chronic hepatitis C), 34 patients (31.5%) had cholestasis and five patients (4.7%) had autoimmune hepatitis. 11 patients (10,2%) had Wilson's disease, 22 patients (19.8%) had chronic liver disease due to congenital metabolic diseases (tyrosinemia, glycogen storage diseases, zelweger's disease, galactosemia, hemochromatosis), eight patients (7.5%) had idiopathic hepatitis, five patients had cirrhosis (4.5%) (three cryptogenic cirrhosis, one congenital hepatic fibrosis and one chemotherapeutic secondary liver fibrosis), three patients (2.8%) had cystic fibrosis, three patients (2.8%) had idiopathic portal hypertension and in two patients (1.9%) had Hydatid cyst.

Ninety-six (89,7%) of the 107 patients who were evaluated TFT was normal, seven of the patients (6,5%) were subclinical hypothyroidism and four of the patients (3.7%) were diagnosed by euthyroid syndromes. Of the seven patients with subclinical hypothyroidism, one (14.2%) had glucogen storage disease, one (14.2%) had biliary atresia, one (14.2%) had undiagnosed cholestatic liver disease, one (14.2%) had Alagille syndrome, one (14.2%) had idiopathic hepatitis, one (14.2%) had progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) and one (14.2%) had congenital hepatic fibrosis. When we look the distribution of the diagnoses of the patients who were diagnosed as suffered from euthyroid syndrome , one patient (25%) had congenital hepatic fibrosis, two patients (50%) had cholestatic liver disease and one patient (25%) had cryptogenic cirrhosis-related liver transplantation.

Conclusion: In general, most of the patients who are suffering from chronic liver diseases as we found in our study (TFT normal in 89.7% of patient) , the patient is clinically euthyroid. Processes similar to those seen in patient euthyroid syndrome may occur in different types of liver disease; but there may also be a variety of altered clinics specific to the type or stage of liver disease. In the literature, a small number of case reports in the pediatric age group are on this issue, while the number of studies done in adult patients is very limited. Patients with glycogen storage disease type 1b, autoimmune hepatitis and chronic hepatitis C infections have been shown to be more risky subtypes in terms of thyroid dysfunction.

In our study, predisposition to thyroid dysfunction was found in patients with cholestasis, and this tendency was also found in the Dbil and fT3 values of patients in the Spearman correlation analysis. No research has been found in the literature on this topic. Children with chronic liver disease also need to be followed for thyroid dysfunctions. Types of thyroid dysfunction that can develop are different in the subtypes of chronic liver diseases. We believe that this descriptive study will contribute to clinicians' clinical follow-up of chronic liver disease and to the literature as a guideline for the treatment stage of thyroid dysfunctions.

Key words: Child, chronic liver disease, thyroid function disorders

1.GİRİŞ ve AMAC

Primer tiroid bezi hastalıkları oluşum mekanizmaları, fizyopatoloji ve klinik seyirleri çok iyi bilinmesine rağmen kronik sistemik hastalıklar ve özellikle kronik karaciğer hastalıkları seyrinde tiroid hormon metabolizmasında meydana gelen değişiklikler hakkında bildiklerimiz çok azdır. Bu konuda yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar daha çok erişkinler üzerindedir. Biz de çocukluk çağında görülen kronik karaciğer hastalıkları seyrinde görülebilen tiroid fonksiyon testlerindeki bozuklukları tanımlamayı amaçladık.

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından 2005-2018 tarihleri arasında takip edilmiş 1 ay-18 yaş arası kronik karaciğer hastalığı tanısı alan hastaların dosyaları incelenerek yaş, cinsiyet, primer hastalığın tanısı, karaciğer fonksiyon testleri ve bakılmış ise tiroid fonksiyon testleri, boy ve kilo ölçümleri kayıt edilmiş, elde edilen veriler analiz edilmiştir.

Karaciğer, lipofilik tiroid hormonlarını bağlayan ve böylece büyük ve hızla değiştirilebilen bir dolaşım hormonu havuzu sağlayan bir dizi plazma proteinini sentezler. Tiroid hormonları % 99 oranında tiroksin bağlayıcı globulin, tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albümine bağlanır. Plazma içindeki serbest hormon bileşeni, proteine bağlı hormon ile dengede olup, hormonun biyolojik aktivitelerini hesaba katan bu serbest fraksiyondur. Serbest T4 (Tiroksin, sT4) ve serbest T3'ün (Triiyodotironin, sT3) plazma konsantrasyonları, sabit bir konsantrasyondadır; böylece dokular serbest hormonun aynı konsantrasyonlarına maruz kalır. Bununla birlikte, farklı dokulardaki serbest hormon konsantrasyonları, belirli dokulardaki deiyodinaz aktivitesine göre değişir¹

Dokulardaki tiroid hormon durumu sadece tiroksin sekresyonuna değil, aynı zamanda normal tiroid hormon metabolizmasına, sT3'ün nükleer reseptör dağılımı ve fonksiyonuna da bağlıdır. Normal büyüme, gelişme ve hücrelerdeki enerji metabolizmasının düzenlenmesi için gerekli olan normal tiroid fonksiyonu, normal olarak işlev gören bir tiroid ve karaciğer aksına bağlıdır.¹

Kronik karaciğer hastalıklarında çoğu zaman tiroid metabolizmasında sorun saptanmaktadır. Tip 1 deiyonidaz enziminin eksikliğine bağlı olarak T4'ten T3'e dönüşümün azalması, karaciğerde sentezlenen tiroksin bağlayıcı proteinlerinin etkilenmesi gibi birçok sebepten dolayı karaciğer hastalıklarında tiroid fonksiyon testlerinin bozulması beklenebilir.

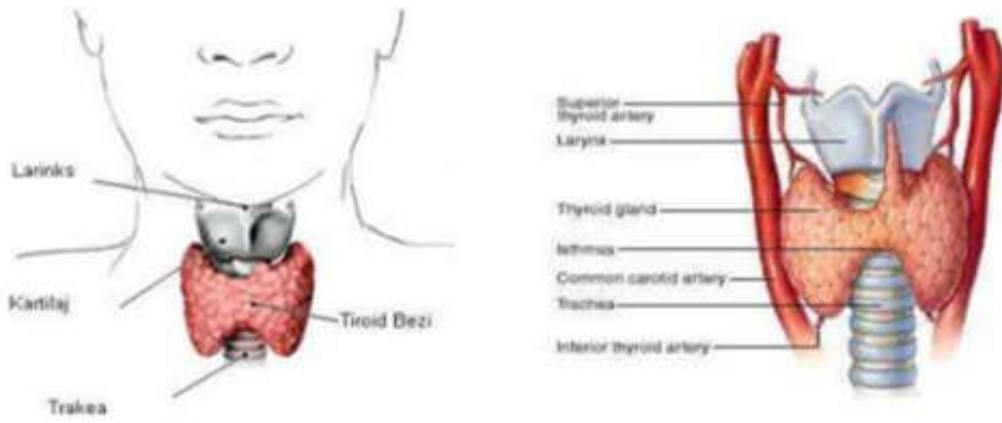
Bu nedenle kronik karaciğer hastalığı olan çocukların tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve bazı kronik karaciğer hastalığına neden olan hastalık alt gruplarında tiroid hormon disfonksiyonlarının tanımlanması; bu hastaların klinik olarak izleminde ve tiroid disfonksiyonlarının tedavi aşamasında klinisyenlere yol gösterici olarak literatüre katkıda bulunacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezi

Larinksin hemen altında, trakeanın önünde; iki loblu, kelebek şeklinde yer alan ve erişkinde 15-20 gram ağırlığında olan tiroid bezi, vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir. ² Tiroid bezinin ağırlığı 12 haftalık fetusta 80 mg, yenidoğanda ise iki gram olup, kahverengimsi-kırmızı renkli, damar bakımından çok zengin bir iç salgı bezidir. Trakeanın hemen önünde yer alır ve trakeayı kısmen çevreler. ³

Tiroid bezi, genellikle T4 ve T3 olarak adlandırılan tiroksin ve triiyodotironin hormonlarını salgılar. Bu hormonlar vücutta metabolizma hızını artırmada önemli rol oynarlar. Tiroid salgısının tam yokluğu, genellikle bazal metabolizma hızının normalin %40-50'si kadar düşmesine ve tiroid salgısının aşırı fazlalığı bazal metabolizma hızının normalin yüzde 60-100'ü kadar artmasına yol açar. Tiroid salgısı esas olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından kontrol edilir. Tiroid bezi aynı zamanda, kalsiyum metabolizmasında önemli bir hormon olan kalsitonin salgılar.²



Şekil 1:Tiroid Bezi ve Yerleşimi

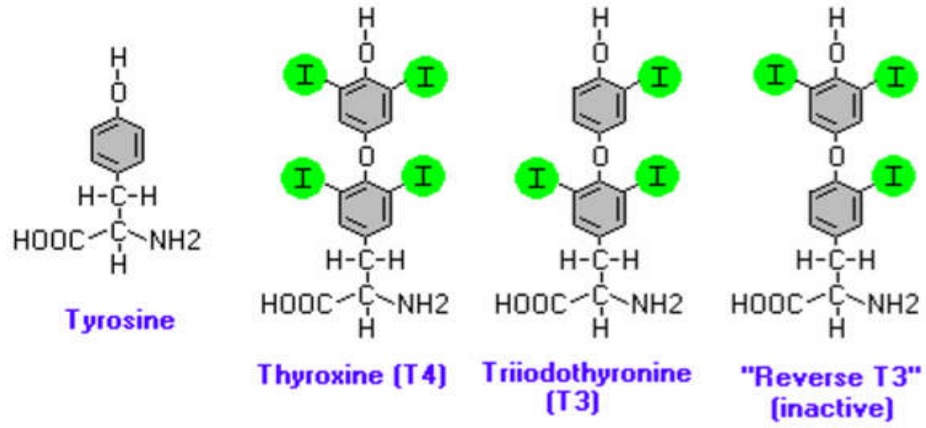
Tiroid bezi, istmus isimli ince bir doku bandı ile bağlı iki lobdan oluşur. Sağ lob sola nazaran daha vasküler olup, normalde biraz daha büyüktür. Diffüz hiperplazinin olduğu koşullarda daha fazla büyümeye eğilimlidir. Tiroid bezi gevşek bir konnektif doku ile trakeanın ön ve dış yüzlerine bağlıdır. İki çift parotiroid bezi, tiroid loblarının arka yüzü üzerinde veya

nadiren kapsül altında lokalizedir.³⁻⁴ Tiroid bezinin fonksiyonu üç farklı hücre topluluğunun normal gelişimine bağlıdır. Bu hücre toplulukları tiroid bezinde folikül hücreleri, hipofizde TSH salgılayan tirotrop hücreleri ve hipotalamusta Tiroid Releasing Hormon (TRH) salgılayan nörosekretuar hücrelerdir. Başlangıçta birbirinden bağımsız gelişen bu üç hücre topluluğunun entegre bir sisteme dönüşümü gebeliğin ilk haftasından yenidoğan dönemine kadar uzanan bir süreçte gerçekleşir.³ Gebelikte maternal TRH plasentayı geçer, ancak fetusta TSH salınımını uyarmak için yeterli değildir. Fetusta hipofizin TSH sentez ve sekresyonu gebeliğin 10-13.haftasında ortaya çıkar. Tiroid bezi, gebeliğin 10-11. haftasında fonksiyon görmeye başlar. Tiroid hücreleri tiroglobulin sentezleme kapasitesini fetal yaşamın 4-5. haftasında kazanır. İyodid tutulumu ve tiroksin sentezi ise 10-11. haftalarda ortaya çıkar.³ Tiroid bezinin primer fonksiyonu tiroid hormonlarının (T3,T4) sentez ve sekresyonudur. Tiroid hormonlarının yapımı için gerekli tüm aşamalar follikül hücrelerinde gerçekleşir.⁵⁻⁶ Hormon sentezinin ilk basamağında yer alan iyot, tiroidin follikül hücrelerine inorganik iyodit olarak alınır ve daha sonra bir dizi metabolik basamaktan geçerek tiroid hormonları yapımı gerçekleşir.

Bu basamaklar şunlardır³:

1. İyodidin aktif olarak tiroid tarafından tutulumu ve oksidasyonu,
2. Tiroglobulin üzerindeki tirozin moleküllerinin iyodinasyonu (organifikasyonu),
3. Tiroglobulin içinde iyodotirozinlerin (monoiyodotirozin-MIT, diiyodotirozin-DIT) birleşerek iyodotironinleri (triiyodotironin-T3, tetraiyyodotironin-T4) oluşturması,
4. Tiroglobulinin proteolizisi ve iyodotirozin ile iyodotironinlerin tiroglobulinden ayrılması ve iyodotironinlerin dolaşıma verilmesi,
5. Tiroid içinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve ortaya çıkan iyodun yeniden tiroid hormon sentezinde kullanılması,
6. Deiyodinaz enzimi ile T4'ün T3'e dönüşümü.

İyodun hücre içine alınması, oksidasyonu, organifikasyonu, iyodotirozillerin birleşmesi, tiroglobulin sentezi ve endositoz basamaklarının hepsinde TSH, düzenleyici rol oynamaktadır.⁷ Tiroid bezinden baskın olarak sentez edilen hormon T4'dür.⁸ Ancak hücre düzeyinde aktif olan form ise T3'dür. Eğer bu deiyodinasyon iç halkada olursa metabolik olarak inaktif olan reverse T3 oluşur. ⁹



Şekil 2:Tiroid Hormonları Kimyasal Yapısı

2.2. İyot Metabolizması

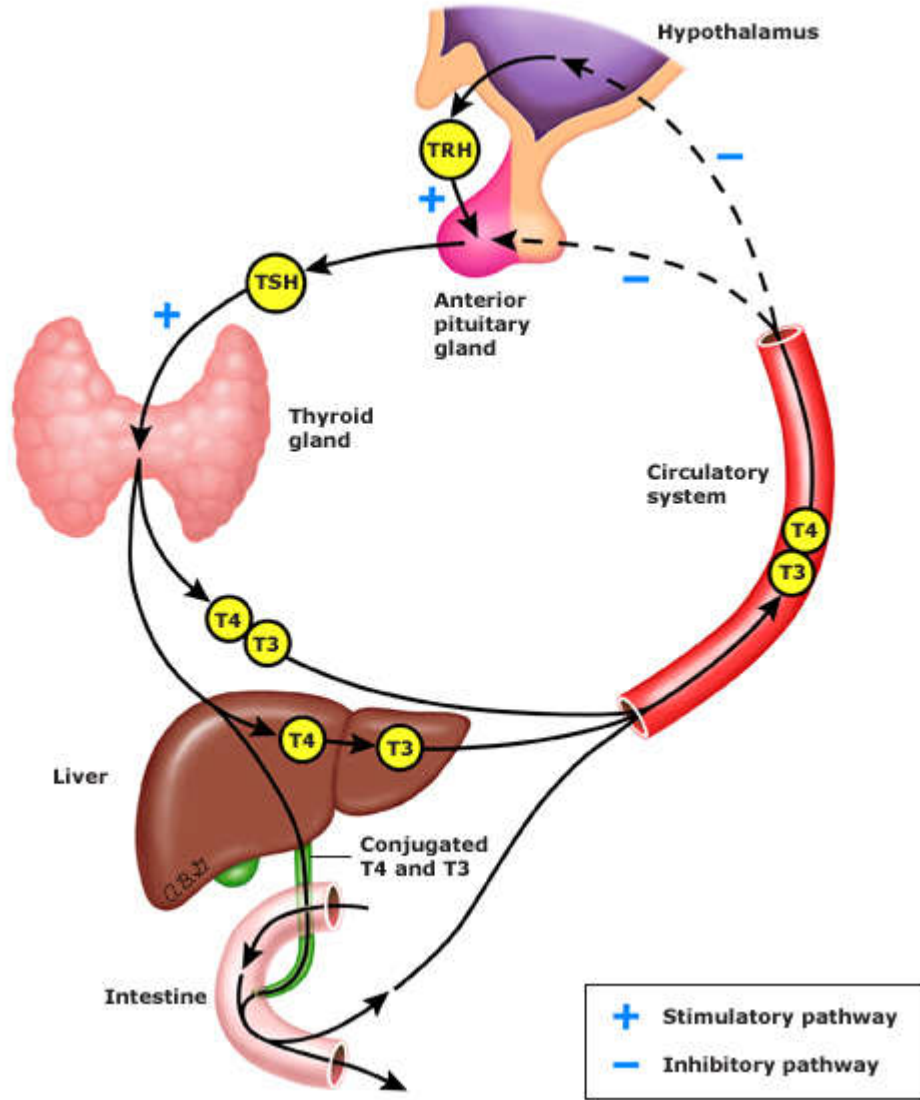
İyot tiroid hormonlarının sentezi için vazgeçilmez bir eser elementtir. Tiroksin'in (T₄) molekül ağırlığının %64'ünü ve Triiyodotironin'in (T₃) %58'ini iyot oluşturmaktadır.⁷⁻¹⁰ Tiroid bezinin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için günde en az 60 µg iyot alımına ihtiyaç vardır.¹¹ Canlılar, günlük iyot gereksiniminin %90'ını gıdalardan, %10'unu içme suyundan sağlarlar. Gıdalardaki iyodun yaklaşık %50'si emilmektedir.

Emilim mide ve bağırsaklarda olur ve bir saatte tamamlanır. İyot plazmada inorganik halde bulunur ve düzeyi 0.1–0.5µg/dl arasındadır.¹² Fakat dolaşımında uzun zaman kalmaz çünkü böbreklerin iyodür iyonları için plazma klirensi çok yüksektir (dakikada 35mg). İlk birkaç gün içinde sindirilen iyodürün, beşte dördü normal olarak idrarla atılır, kalan beşte biri ise seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından kandan alınarak tiroid hormonlarının sentezi için kullanılır.¹³ Vücutta endokrin bezler içinde hormon sentezi için iyoda gereksinimi olan tek endokrin bez tiroittir. Bu nedenle vücuttaki iyot havuzunun büyük bir kısmını tiroid bezi içerir ve de bu yaklaşık olarak 5000-10000 µg arasındadır.¹⁰

İyot, besinler dışında ilaçlar ve kontrast maddeler ile de alınabilmektedir. Besinlerle alınan iyot gastrointestinal sistemden hızla emilerek ekstraselüler sıvıya geçer.¹¹⁻¹³ Ekstraselüler sıvıdaki iyot, tiroid folikül hücresine bazal membranında bulunan ve Na/K ATPaz'a bağımlı olarak çalışan bir taşıyıcı olan NIS (sodyum-iyot simporter) vasıtası ile alınır.

7_11_13_14_15

İki ortam arasındaki sodyum farkına göre iyot değişimi olmaktadır. NIS, tiroid hücresi dışında meme bezleri, koroid pleksus, gastrik mukoza ve tükürük bezinde de bulunduğu için bu dokular da iyot tutabilmektedir. NIS geni transkripsiyonu TSH tarafından uyarılabilmektedir.¹¹⁻¹³ Tiyosiyanat ve perklorat gibi anyonlar ile hegzametilen, amilorid ve ekonazol NIS'yi bloke ederek tiroid bezinde iyot tutulumunu azaltabilirler.¹⁰ Folikül hücresinde iyot taşınmasında rol oynayan ve apikal membranda bulunan diğer protein ise pendrindir. Pendrin iyodun kolloide taşınmasını sağlar.¹¹⁻¹³⁻¹⁵⁻¹⁶ Sonrasında, kolloiddeki Tg (tiroglobulin) 'de bulunan tirozil uçları, oksidasyona uğramış iyot ile birleşerek organifikasyon gerçekleşir. Burada da TPO (tiroidperoksidaz) enzimi rol almaktadır. Yine TPO vasıtasıyla Tg içindeki iyotlu tirozil uçları birleşerek diiyodotironin (T2), T3 ve T4 oluşur.¹³⁻¹⁵ Tiroid hormonlarını içeren kolloiddeki Tg molekülü, vezikül içerisinde endositoz yolu ile hücre içine alınır. Tg'i içeren vezikül hücre içinde lizozom ile birleşir ve lizozom içerisindeki proteazlar aracılığıyla parçalanır. Bu olay sonucunda tiroid hormonları, iyodotirozin molekülleri ve iyot açığa çıkar. Tiroid hormonları dolaşıma verilir, serbest kalan iyodun bir kısmı ise tekrar hormon sentezinde kullanılır.⁷⁻⁸ Tiroid bezinin fonksiyonu, vücuttaki iyot dengesiyle ilişkilidir. Diyetle iyot alımı, bu hormonların sentezi için şarttır. Ayrıca iyot ve lityumun, Tg'nin parçalanıp tiroid hormonlarının salınması üzerine inhibe edici etkisi de vardır.⁸



Şekil 3: Tiroid Hormon Sentez ve Metabolizması

TRH, T3 ve T4'ün tiroid bezi tarafından sentezini ve salgılanmasını uyaran TSH'nin sekresyonunu artırır. T3 ve T4, TSH salınımını baskılayarak hem doğrudan hem de dolaylı olarak TSH'nin sekresyonunu inhibe eder. T4, karaciğerde T3'e ve T4 monodiodinazların etkisiyle diğer metabolitlerine dönüştürülür. Bir miktar T4 ve T3 karaciğerde glukuronid ve sülfat ile konjuge edilir, safra yoluyla atılır ve kısmen bağırsakta hidrolize edilir. Bağırsakta oluşan bir miktar T4 ve T3 reabsorbe olabilir. İlaç etkileşimleri bu yolların herhangi birinde oluşabilir.

TRH: tirotropin salgılatıcı hormon; TSH: tiroid uyarıcı hormon; T4: tiroksin; T3: triiodotironin.

2.3. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Hipotalamus'dan salgılanan TRH hormonu, hipofizden TSH salınımını uyarır, TSH'da tiroid hormonlarının kana geçmesini sağlar. Tiroid hormonlarının denetimi sadece tiroidi içeren bir işlem olmayıp, hipofiz, beyin ve periferel dokuları da içeren karmaşık bir süreçtir.¹⁷

Tiroid, salgısı kendi içinde depolanan tek iç salgı bezidir. İnsanlarda tiroid follikül hücreleri içinde organizmaya 3 ay yetecek kadar hormon bulunur. TSH salgılanmasının denetimi, T4 düzeyi ve T4'den dönüşen T3 düzeyi ile ilişkilidir. T4 düzeyi düştüğü zaman tiroidin aktivitesini yükseltmek üzere hipofizden TSH salgısı artmakta ve T4'ün salgılanması ile kanda gerekli hormon düzeyi sağlanmaktadır. Ciddi iyot yetersizliğinde olduğu gibi eğer bu mümkün değilse T4 daha düşük seviyelerde kalmakta ve TSH yükselmektedir.¹⁷

2.4. TSH

Hipotalamus-hipofiz aksının sağlam olduğu ve hastalık veya ilaç kullanımı olmadığı durumlara TSH düzeyi, tiroidin hormon sentezi ve tiroid hormon replasman tedavisinin yeterliliği hakkında tam bilgi verir. Serum sT4 ve TSH düzeyleri arasında negatif ilişki vardır. Hipofiz bezi tiroid hormon düzeyine çok duyarlı olup; tiroid hormon düzeyinde minimal azalma veya artma olması TSH düzeyinde logaritmik değişikliklere neden olur.

TSH Yüksekliği Saptanan Durumlar:

- Primer Hipotiroidi
- Ektopik TSH üreten tümörler (özellikle akciğer ve meme tümörü)
- Hashimoto Tiroiditi
- TSH sekrete eden Hipofiz tümörlerine bağlı tirotoksikoz
- TSH oto-antikorları (nadir bir durum)
- Yetersiz tiroid hormon tedavisi alan hipotroidi hastaları
- Tiroid hormonlarına rezistans
- Ötiroid hasta sendromu iyileşme fazı

TSH Düşüklüğü Saptanan Durumlar:

- Primer Hipertiroidi
- Sekonder ve Tersiyer Hipotiroidi
- Graves Hastalığı
- Ötroid hasta sendromu

2.5. Total ve Serbest T4

Total T4 düzeyindeki değişiklikler dolaşımdaki taşıyıcı proteinler, özellikle Tiroid bağlacıyı globulin (TBG) ile ilişkilidir. Bu durumda olgular ötroid olup TSH ve sT4 düzeyleri normaldir. Dolaşımda tiroid hormonlarının çok az bir kısmı serbest halde bulunur. Metabolik olarak aktif olan tiroid hormonları serbest tiroid hormonlarıdır. Bu nedenle tiroid fonksiyonları değerlendirilirken serbest tiroid hormonları ölçümü en önemli parametre olarak kabul edilir. Serbest tiroid hormonları hipertiroidide artar, hipotiroidide azalır. Dolaşımdaki düzeyleri TBG' den etkilenmez.

2.6. Total ve Serbest T3

Serum total T3 düzeyi günlük alınan kalori miktarı ile değişkenlik gösterir. Aşırı yeme durumlarında T3 düzeylerinde yükselme, açlıkta ise düşme gözlenir. Serum total T4 düzeyini etkileyen taşıyıcı protein düzeyindeki değişiklikler total T3 düzeyini de aynı düzeyde etkiler. Total T3 hipotiroidizmde düşerken, hipertiroidizmde artar. Tiroid fonksiyonlarında T3/T4 oranlarında değişiklikler olabilir. Bu oran, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve iyot eksikliğinde artar. Hipertiroidizmde T3 düzeyi T4'e göre daha fazla artarken, hipotiroidizmde T3, T4'e göre daha az düşer. Hipotiroidizmin çok ağır olmadığı durumlarda T3 normal sınırlarda kalır. Bu sebeple serum T3 düzeyi hipertiroidizm, serum T4 düzeyi ise hipotiroidizm tanısında daha duyarlıdır; özellikle iyot eksikliğinde, T3 daha az iyot içerdiği ve daha aktif olduğu için T3 yapımında T4' e göre artış vardır.¹⁸

Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilirken fT4 ve fT3 tek başına pek yararlı olmaz, TSH ile birlikte istenerek yorum yapılır.

Buna göre:

- TSH yüksek, fT4 ve fT3 normal: İlimli (subklinik) hipotiroidizm
- TSH yüksek, fT4 ve fT3 düşük-normal: Hipotiroidizm
- TSH düşük, fT4 ve fT3 normal: İlimli (subklinik) hipertiroidizm
- TSH düşük, fT4 ve fT3 normal- Yüksek: Hipertiroidizm
- TSH düşük/normal, fT4 ve fT3 düşük/normal: Hasta ötiroid sendromu, Tiroid dışı hastalıklar, nadiren hipofizer (sekonder) hipotiroidizm

2.7. Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG):

Tiroid hormonları salgılandıktan sonra dolaşımda değişik proteinlere bağlanır. Bunlar; albumin, TBPA (tiroksin bağlayan prealbumin), TBG (tiroksin bağlayan globulin)' dir. Fizyolojik koşullarda tiroksin bağlanma afinitesi en yüksek olan TBG' dir. Dolayısıyla dolaşımdaki T4' ün çoğu (%67) TBG' e bağlıdır. Tiroksin daha az oranda TBPA (% 20) ve albumine (% 13) bağlanır. Normalde plazma tiroksinin %99,98'i bağlı halde bulunur ve yarı ömrü yaklaşık 6-7 gündür.¹⁸ T3 ise %99,8'i proteinlere bağlıdır (%46'sı TBG' e, %53'ü albumine, %1'i TBPA' e bağlanır). Hastanın serbest hormon düzeyleri normal ancak total hormon düzeyleri yüksekse ve klinik durumla uyumsuzsa TBG düzeyine bakılır.

TBG Yüksekliği Saptanan Durumlar:

- TBG geninde aktive edici mutasyon
- Hipotiroidizm (bazı tipler)
- Hepatitler
- Akut intermittan porfiriya
- Östrojen üreten tümörler
- AIDS son dönemi
- İlaçlar (Östrojen, progesteron, karbamazepin, oral kontraseptifler, eroin, metadon, vs)
- Yenidoğanlar ve gebelik

TBG Düşüklüğü Saptanan Durumlar:

- TBG geninde fonksiyon kaybettiren mutasyon
- Nefrotik sendrom
- Kronik ve şiddetli hastalıklar
- Cerrahi operasyonlar
- Over yetmezliği
- Akromegali (devlik hastalığı)
- Kronik karaciğer hastalığı
- Hipoproteinemi
- Malnutrisyon
- İlaçlar (Prednizon, propranolol, nikotinic asit, fenitoin, steroidler, L-asparajinaz vs.)

TBG arttığında total tiroid hormon düzeyi artar, dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyleri azalır. Bunun sonucunda negatif-geri besleme yolu ile TSH düzeyi artarak dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyi tekrar normal düzeye ulaşır. Sonuç olarak hasta, ötiroid halde kalır. TBG düzeyinin azaldığı durumlardada tersi fizyolojik olaylar geçerlidir.¹⁹

İyot eksikliğine tiroidin uyum sağlamasında asıl düzenleyici faktor TSH' dır. TSH' nın uzun süreli uyarısı bezde guatr ile sonuçlanır. İyot eksikliğine tiroit bezinin uyum sağlama çabası mekanizmaları 2 grupta toplanabilir. Birincisi bezin iyot tutmasını arttırması, ikincisi T4 yerine T3'un sentez ve sekresyonunu yeğlemesidir. İyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanların serumlarında; total T4 ve sT4 düşük, T3 normal veya artmış, TSH genellikle artmıştır.²⁰⁻²¹

2.8. Tiroglobulin (Tg):

Toplumda iyot eksikliğini göstermek için serum Tg ve TSH tayini de kullanılabilir. Tg'deki artış özellikle tiroid hiperplazisini gösterir ve uzun vadedeki iyot eksikliğini daha iyi yansıtır. Yenidoğan döneminde Tg, erişkin düzeyinin 2-4 katı kadardır. Süt çocukluğu, çocukluk ve adölesan döneminde progresif olarak azalır ve erişkin düzeylerine ulaşır. Tiroid dokusunun aşırı çalıştığı durumlarda, inflamasyon ve travmada, diferansiye tiroid kanserinde, endemik guatrda serum Tg düzeylerinde artış olur. Tiroid bezinde aktivitenin veya doku miktarının azaldığı durumlarda, supresif dozda tiroid hormon alımlarında ve Tg sentez bozukluklarında ise Tg düzeyi düşüktür.²²

Tiroglobulin dolaşımdaki proteinlere bağlanan, ekstratiroidal havuzda biriken, uzun ömürlü (yarı ömrü yedi gün) olan bir moleküldür. Yetişkin bir insanda tiroid organı yaklaşık 770 ug (1 umol) /gün tiroglobulin salgılar.²³

2.9. Tiroid Hormon Metabolizması

Tiroid hormon metabolizmasını düzenleyen ve iyodotironin seleno-deiyodinaz enzim sisteminin bir parçasını oluşturan üç tip enzim vardır (tip 1 = D1, tip 2 = D2 ve tip 3 = D3).¹ Üç deiyodinaz proteini (D1, D2 ve D3) yapısal olarak benzerdir (% -50 sekans özdeşliği). Hepsi 29 ila 33 kd'lik entegre membran proteinleridir ve özellikle aktif katalitik merkezi çevreleyen bölgede benzerdirler.²³ Deiyodinazlar, T4'ün T3'ün aktivasyonundan, T4'ün rT3'e (reverse T3) inaktivasyonundan ve rT3 ve T3'ün T2'ye dönüşmesinden sorumludurlar. ¹ Deiyodinazlar, tiroid hormonu aktivitesini ilerletme veya sonlandırma kapasitesine sahiptir ve farklı organlarda tiroid statüsünü değiştirmek için kritik bir mekanizma oluştururlar.

Tiroid bezinin ana ürünü olan T4, tiroid aktivitesini başlatmak için T3 'e deiyodinasyon ile aktive edilmesi gereken bir prohormondur. Bu deiyonasyon reaksiyonu, T4'ün fenolik veya dış halkasında meydana gelir ve iki deiyodinaz, tip 1 (D1) ve tip 2 (D2) tarafından katalize edilir²³. Yeterli iyot mevcudiyetinde sabit serum T3 konsantrasyonunu korumak için, deiyodinaz aktivitesindeki uygun değişikliklerle T4'ten T3'e dönüşüm gerçekleşir.²³

İnsanlarda, her gün üretilen T3'ün yaklaşık% 80'i, T4'ün ekstratiroidal deiyonasyonu ile üretilir, bu da tiroid hormonu homeostazisi için bu yolun kritik önemini gösterir. Bu dönüşüm esas olarak D2 ile ortaya çıkar, çünkü normal insanlara D1'nin spesifik bir inhibitörü olan propiltiyoürasil (PTU) verildiğinde serum T3 konsantrasyonları çok fazla düşmez.²³

İnsanlarda D1 aktivitesi özellikle karaciğer, böbrekler, tiroid ve hipofizde bulunur; fakat merkezi sinir sisteminde yoktur.²³ D1, bir dış (5') - veya iç (5) -halka iyodotironin deiyodinaz, D2 ve D3'ün sırasıyla dış ve iç halka deiyodinazlarıdır. D3 iç halka deiyodinazı olarak işlev görebilen tek selenodeiyodinazdır. Bu farklılıklar için moleküler temel bilinmemektedir. Fetüste düşük D1 aktivitesinin fizyolojik sonucu düşük serum T3 konsantrasyonlarıdır; bu nedenle D2 ve D3 aktivitesindeki gelişimsel olarak programlanmış değişikliklerle hücre içi T3 miktarı belirlenir.²³

Tip 2 deiyodinaz T4'ün T3'e dönüşümünü katalize eden zorunlu bir dış halka selenodeiyodinazdır. Hipofiz, Santral Sinir Sistemi (SSS) ve iskelet kasında bulunur ve T3'ün (30 nmol) ekstratiroid üretiminin% 60-70'ine katkıda bulunur.

Tip 3 Deiyoninaz D3, iç halka deiyonasyonu ile etki eden ana T4 ve T3 inaktive edici enzimdir. Neredeyse tamamen iç halka iyotlaştırma aktivitesine sahip olan D3, T4'ün rT3'e dönüşümünü ve T3'ün, her ikisi de biyolojik olarak aktif olmayan 3,3'-diiodotironin'e dönüşümünü katalize eder.

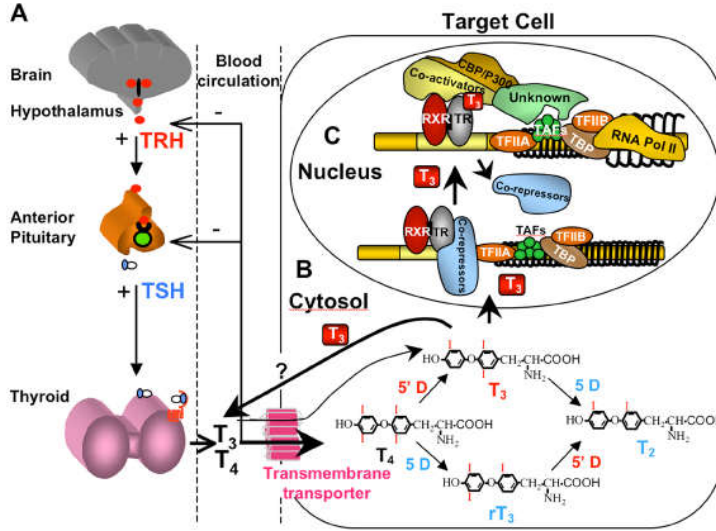
Tiroid hormonlarını aktive etmek ve deaktive etmek için deiyodenasyondaki merkezi role ek olarak, karaciğer tiroid hormonu transportu ve metabolizması ile ilgili spesifik fonksiyonları yerine getirir. T4 ve T3'ün hepatosit membranı boyunca taşınması için aktif bir stereo-spesifik taşıma mekanizması tanımlanmıştır.¹

Çoklu organ sistemi yetersizliği ve ya diğer ciddi hastalıkları olan kişilerde, karaciğer D1 aktivitesi düşük olup hepatik ve iskelet kası D3 aktivitesi yüksek bulunmuş. Bu bulgular T4 ve T3'ün metabolizmanın hastalıkta dokuya özel şekillerde, özellikle T3'ün azalması, oluşumu veya T3'ün artmasına bağlı olarak değiştiğini göstermektedir.²⁴

T4'ün D2 katalizli 5'-deiyodinasyonu, insanlarda T4'ün D1 katalizli 5'-deiyodinasyonundan daha önemli bir T3 kaynağı olarak görünmektedir. Yakın zamana kadar, D2 aktivitesinin esas olarak merkezi sinir sistemi ve hipofiz ile sınırlı olduğu düşünülmüştür. D2 mRNA'nın tanımlanması iskelet kası ve kalpteki D2 aktivitesinin, T3 dönüşümü için daha önemli bir rol olduğunu düşündürmektedir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada yaklaşık % 40'ın aksine, T3'ün insanlarda sadece yaklaşık% 20'sinin tiroidal sekresyondan gelmesi, daha yaygın T4'ten T3 dönüşümüne ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.²⁵

Karaciğer, lipofilik tiroid hormonlarını bağlayan ve böylece büyük ve hızla değiştirilebilen bir dolaşım hormonu havuzu sağlayan bir dizi plazma proteinini sentezler. Tiroid hormonları% 99 oranında tiroksin bağlayıcı globulin, tiroksin bağlayıcı prealbumin ve plazmada albümine bağlanır. Böylece doku tiroid durumu sadece tiroksin sekresyonuna değil, aynı zamanda normal tiroid hormon metabolizmasına, T3'ün nükleer reseptörlere ve reseptör dağılımı ve fonksiyonuna da bağlıdır. Normal büyüme, gelişme ve hücrelerdeki enerji

metabolizmasının düzenlenmesi için gerekli olan normal tiroid fonksiyonu, normal olarak işlev gören bir tiroid ve karaciğer aksına bağlıdır.¹



Şekil 4: Tiroid hormonunun (TH) dolaşım konsantrasyonunu düzenleyen geribildirim kontrolü

A) Tiroid hormonunun (TH) dolaşım konsantrasyonunu düzenleyen geribildirim kontrolü. B) TH'nin biyoaktivitesini düzenleyen TH'nin hücre içi metabolizması. C) TH'nin genomik etkisi.

TRH: TSH salgılatıcı hormon; TSH: tiroid uyarıcı hormon (tirotropin); T4: 3,3', 5,5'-tetraiodotironin (tiroksin, T4); T3: 3,3', 5-triiodotironin (T3); rT3: 3,3', 5'-triiyodotironin (ters T3, rT3); T2: 3,3'-diiodotironin; 5'D: iyodotironinin 5' pozisyonundan bir iyodun uzaklaştırılması ile deiyodinyasyon; 5D: 5-deiyonlama; T2: 3,3'-diiodotironin; TR: TH reseptörü; RXR: X reseptörü retinod; CBP / P300: cAMP bağlayıcı protein / genel transkripsiyon adaptörü; TFIIA ve TFIIB: transkripsiyon ara faktör II, A ve B; TBP: TATA bağlayıcı protein; TAF: TBP ile ilişkili faktör.

2.10. Tiroid ve Karaciğer İlişkisi

Tiroid hormonu metabolizmasında karaciğer önemli bir role sahiptir çünkü tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), prealbümin ve albümin gibi tiroid hormonunu bağlayan proteinlerin üreticisidir. Karaciğer aynı zamanda tiroid hormonunun periferik metabolizmasının ana bölgesidir ve hormonun konjugasyonu, biliyer atılımı, oksidatif deaminasyon ve tiroksin (T4) 'in triiyodotironin (T3)' e ekstratiroidal deiyodinyasyonu ve T3'ü rT3'e çevirme işlemlerinde de görevlidir. Diğer taraftan, tiroid hormonlarının seviyesi de normal hepatik fonksiyon ve bilirubin metabolizması için önemlidir.²⁶ Normal organ büyümesi, gelişimi ve işlevi için T4 ve T3 gereklidir. Bu hormonlar hepatositler dahil olmak üzere tüm hücrelerin bazal metabolik hızını düzenler ve böylelikle hepatik fonksiyonu modüle eder. Karaciğer, tiroid hormonlarını

metabolize eder ve tiroidin sistemik endokrin etkilerini düzenler. Tiroid disfonksiyonu karaciğer fonksiyonunu bozabilir. Karaciğer hastalıklarında da tiroid hormon metabolizması etkilenebilir, çeşitli sistemik hastalıklar her iki organı da etkileyebilir.¹ Çoğu kronik hastalıkta, tiroid hormon metabolizmasında kusurlar ortaya çıkar ve hasta ötiroid sendromu görülür. Bu durum normal total T4, normal / yüksek serbest T4, düşük toplam T3, düşük serbest T3 ve yüksek rT3 ile karakterizedir. Hasta ötiroid sendromu D1 aktivitesinde azalma, D3 aktivitesinde artış ve tiroid bağlayıcı proteinlerin ve serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonundaki değişikliklerini kapsar.¹

Farklı karaciğer hastalığı tiplerinde, hasta ötiroid sendromunda görülenlere benzer süreçler oluşabilir, ancak buna ek olarak, karaciğer hastalığının tipine veya evresine özgü bir dizi değişiklik de bulunur. Sirozlu 118 hastada yapılan prospektif bir çalışma, tiroid glandüler hacminde, ultrasonografi ile kontrollere göre% 17'lik bir artış olduğunu göstermiştir. Sirozlu hastalarda en tutarlı tiroid hormon profili, düşük toplam ve serbest T3 ve yüksek rT3'tür. Hasta ötiroid sendromunda benzer değişikliklere, muhtemelen azaltılmış bir deiyodinaz tip 1 aktivitesini yansıtan T4'ün T3'e dönüşümü neden olur.¹ Bu, deiodinaz tip 3 sistemi tarafından T4'ün T3'e dönüşümünde bir azalma ve rT3'ten T3 oranına bir artışa neden olur. Plazma T3: rT3 oranı, alkolsüz sirotiklerde değerlendirildiğinde sirozun şiddeti ile negatif korelasyona sahiptir. T3 ve rT3'ün aynı plazma proteinlerine bağlandığından, T3 / rT3 oranı büyük oranda protein bağlayıcısından bağımsız bir karaciğer fonksiyonu parametresi sağlar.¹ Sirozlu hastaların plazmadaki T3 / rT3 oranı ve serbest T3 seviyeleri ile karaciğer fonksiyonunun arasında korelasyon mevcut olup nadiren de olsa bu değerler prognostik olarak kullanılabilen değerlerdir.¹ Hepatitte ölçülen serum T3 düzeyleri, azalmış, normal ve normalden yüksek seviyelere kadar değişken olabilir. Çoğu çalışma serum T3 düzeylerinin karaciğer hastalıklarının şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiğini göstermiştir. Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalar bile düşük serum T3 seviyesine sahip olabilirler. T4'ten T3'e dönüşümde olan azalma, düşük serum T3'ün muhtemel mekanizması gibi görünmektedir.²⁷ Düşük toplam ve serbest T3 seviyeleri, hepatositler içindeki bazal metabolik hızı azaltmak ve karaciğer fonksiyonları ile toplam vücut protein depolarını korumaya hizmet eden adaptif hipotiroidik durum olarak kabul edilebilir.¹

Shimada T.ve arkadaşlarının erişkin hastalarda yaptığı bir çalışmada 53 kronik hepatitli hasta, kompanse karaciğer sirozu olan 24 hasta, siroz ile ilişkili hepatoselüler karsinomlu (HCC) 17 hasta ve 40 sağlıklı olgu bulunmakta olup hastaların hiçbiri veya normal kişiler daha öncesinde tiroid hastalıkları ile komplike olmamış ve dolaşımdaki tiroid hormonlarını etkilediği düşünülen herhangi bir ilaç almamış. Bu çalışmada, kronik hepatitli hastalarda serum T4, T3 ve rT3 ; HCC'li hastalarda sadece rT3 anlamlı olarak yüksek iken, sirozlu hastalarda serum T4 ve HCC'de serum T3'ün azaldığı saptanmış. Ayrıca sirozlu ve HCC'li hastalarda serum TBG artmış ve T3'ün hücre içi alımının azaldığı saptanmış. Kronik hepatitlilerde ve sirozlularda serum TBG'si transaminaz ile pozitif ve protrombin zamanı ile ters olarak korele bulunmuş. Çalışma sonuçlarına göre; kronik hepatitlilerde serum T4, T3 ve rT3'ün ,TBG'deki artıştan dolayı artmasına rağmen yine de bu hastalarda orta derecede serum T3 eksikliğinin var olduğu sonucuna varılmıştır.Sirozlu hastalarda total serum T3 konsantrasyonunu koruyan ft3 eksikliği ve kompanse edici mekanizmalar mevcuttur. Siroz, kronik hepatit ve HCC'de serum TBG'si artar ve TBG'deki artış derecesi karaciğer hücresi hasarıyla orantılıdır. T4'ün T3'e dönüşümünün bozulma derecesi, kronik hepatit, siroz ve HCC'deki hepatik disfonksiyon ile orantılı olarak saptanmıştır.²⁸ Kronik karaciğer hastalıklarında en tutarlı bulgular, serum total T4 ve TBG'nin yükselmesi ve normal serbest T4 (FT4) ile tiroid uyarıcı hormon (TSH) saptanmasıdır. T4 ve TBG düzeylerinin yükselmesi, hastalar iyileştikçe normale döner. Bu koşullarda T4 yükselmesi, TBG yükselmesine sekonder olabilirken, hepatitlilerde TBG yükselmesi; rejeneratif hepatitlerde artmış TBG sentezi olmasına ve ya hasarlı hepatositler tarafından TBG salınmasının sonucu olarak düşünülmüştür.²⁶ Bu düşüncenin aksine, bazı çalışmalar, HCC'nin TBG'yi sentezleyebildiğini ve salgılayabildiğini göstermiştir ve “serum TBG'sinin düşmesi ve yükselmesi insanda HCC'nin rezeksiyonu ve nüksetmesi ile uyusmaktadır.²⁹

Kronik aktif hepatit ve primer biliyer siroz gibi otoimmün karaciğer hastalıkları ile hipotiroidizm arasında bir ilişki vardır. Hipotiroidizm, primer biliyer sirozlu hastaların yaklaşık% 5 ila% 20'sinde görülür. Primer biliyer siroz, diğer organa özgü otoimmün hastalıklarla ve dolayısıyla otoimmün poliglandüler sendromla ilişkili olabilir. Ek olarak, otoimmün hepatitli hastaların % 8-12'sinde hipotiroidizm, özellikle kronik tiroidit saptanmıştır. Otoimmün hastalıkta karaciğer, mide ve tiroid disfonksiyonu birlikte var olan anormalliklerin bir takımını oluşturabilir.³⁰ Daha önceki çalışmalar, otoimmün kronik aktif hepatit ve ya primer

biliyer sirozlu (PBC) hastaların beklenenden daha yüksek tiroid disfonksiyonu insidansına sahip olduklarını ve bu hastalarda daha yüksek bir antitirozomal antikor (ATA) ve antimikrozomal antikor (AMA) prevalansı olduğunu açıkça ortaya koymuştur.²⁶

Tiroid hormonları safra akışını ve bileşimini açıkça etkiler. Hipotiroidizm, kolesterol ve safra taşı sentezindeki bazı kritik adımları değiştirebilir. Ek olarak, tiroid hormonu karaciğerdeki lipoprotein metabolizmasını değiştirir. Bunun, karaciğer enzimleri üzerinde doğrudan bir tiroid etkisi mi yoksa kolesterol ve safra asitlerinin bağırsak tutulumuna sekonder mi olduğu net değildir. Enzim aktivitelerindeki değişiklikler, miksödem hiperkolesterolemisi ve hipotiroidizmdeki hipotoni sonucu, safradaki kolesterol doyumluğunun artması olasılığını ve daha yüksek safra kesesi taşı insidansını düşündürmektedir. Bununla birlikte, hipotiroid safrasının litojenitesinin doğrudan ölçümleri mevcut değildir. Ayrıca yenidoğanda kalıcı hiperbilirubinemi, konjenital hipotiroidizm tanısını düşündürülebilir.³⁰

Tiroid-karaciğer ilişkisi diagnostik konfüzyona neden olabilir. Bu gerçeklerin ihmal edilmesi, ilgili karaciğer veya tiroid hastalıklarına tanı konulamaması ile sonuçlanabilir ve böylece hasta bakımında hatalara neden olabilir. Karaciğer hastalığı olan ötiroid hastalarında FT4 ve TSH genellikle normal olduğundan, birlikte var olan tiroid disfonksiyonlarının dışlanabilmesi için tiroid fonksiyonlarının mutlaka ölçülmesi gerekir. Klinisyenler, normal T3 ve T4'lü PBS hastalarında hipotiroidizm olasılığına ve açıklanamayan karaciğer biyokimyasal test anormallığı olan herhangi bir hastada tiroid disfonksiyonu olasılığına dikkat etmelidirler.²⁶

Son olarak KCFT değerlerinde bozulmaya neden olmadıkları için kronik karaciğer hastalıkları tanımına uymasa da insidental olarak rastlanan hepatik hemanjiomlu hastalarda ciddi derecelerde tiroid disfonksiyonuyla karşılaşılabilineceğini vurgulamak istiyoruz. İnfantil Hepatik Hemanjiyom, çocuklarda en sık görülen hepatik vasküler tümördür. Hemanjiomların benign doğasına rağmen, multipl ve diffüz lezyonlar, ciddi hipotiroidizm ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere hayatı tehdit eden komplikasyonlar ile ortaya çıkabilir ve acil tıbbi müdahale gerektirebilirler. Diffüz lezyonlar aynı zamanda tiroksinin inaktif bir forma dönüştürülmesinde yer alan bir enzim olan tip III iyodotironin deiyodinazın aşırı derecede üretilmesine bağlı olarak ciddi hipotiroidizme ve kazanılmış hipotiroidiye yol açarlar. Bu nedenle, diffüz lezyonlardan şüphelenildiğinde, tiroid hormon düzeylerinin yakından izlenmesi zorunludur, çünkü saptanmamış hipotiroidizm bu hastalarda kalıcı nörolojik hasara, bozulmuş hemostaza ve düşük akımlı kardiyak depresyona neden olabilir.³¹

3.GEREC VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2005-2018 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı tarafından Kronik Karaciğer Hastalığı tanısı ile izlenen 1 ay -18 yaş arası 500 hastanın dosyası taranarak TFT bakılan 107 (53 kız, 54 erkek) hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27 Nisan 2017 tarihinde 2017/09-10 karar numarası ile alınmıştır.

Hastaların antropometrik verileri (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut kitle indeksleri), karaciğer fonksiyon test değerleri; AST, ALT, GGT, ALP, Tbil, Dbil, İbil, Alb,T.protein ve tiroid fonksiyon test değerleri; TSH, fT4, fT3,troglobulin, Anti-TPO, Anti-M, tedavi verilip verilmediği ile ilgili bilgiler dosya kayıtlarına dayanılarak elde edildi. Hastaların yaşı, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksleri, KCFT ve TFT değerleri; ondalık sayılarla istatiki verilere kaydedildi.

Hastanemizde TSH, sT3 ve sT4 'ECLIA' yöntemi ve Roche Elecsys E170 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) kiti ile çalışılmakta olup çalışmaya alınan hastaların TSH, fT4 ve fT3 değerleri bu kitin yaşa göre referans aralıklarına göre değerlendirilmiştir. Normal serum TSH aralığı 6 gün-3ay arası için 0,72-11 µIU/mL , 4-12 ay arası için 0,73-8,35 µIU/mL , 1-6 yaş arası için 0,70-5,93 µIU/mL, 7-11 yaş arası için 0,60-4,84 µIU/mL, 12-20 yaş arası için 0,51-4,30 µIU/mL. Normal sT4 aralığı 6 gün-3ay arası için 0,89-2,20 ng/dL 4-12 ay arası için 0,92-1,99 ng/dL, 1-6 yaş arası için 0,96-1,77 ng/dL, 7-11 yaş arası için 0,97-1,67 ng/dL, 12-20 yaş arası için 0,98-1,63 ng/dL. Normal sT3 aralığı 6 gün-3ay arası 1,95-6,04 pg/mL, 4-12 ay arası için 2,15-5,83 pg/mL, 1-6 yaş arası için 2,41-5,50 pg/mL, 7-11 yaş arası için 2,53-5,22 pg/mL, 12-20 yaş arası için 2,56-5,01 pg/mL olarak verilmiştir.³²

Subklinik hipotiroidizmi (SH) biyokimyasal olarak serum TSH konsantrasyonunun referansın istatistiksel olarak tanımlanmış üst sınırının üstünde ve içinde; sT4 konsantrasyonunun ise referans aralık içinde olması olarak tanımlanır.³³ Çalışmamızda serum TSH değerleri yaşa göre TSH referans aralığımızın üst limitinden yüksek ve serum sT4 değerleri yaşa göre referans aralık içinde olan hastalar ' Subklinik hipotiroidi' olgusu olarak değerlendirildi.

Hasta ötiroid sendromu; hasta olan olguların laboratuvar testlerinde tiroid testlerinin değerlendirilmesinde genel olarak yaşa göre referans aralığı için düşük sT3, düşük veya normal tiroksin sT4 ve normal TSH saptanması durumuna verilen isimdir. Hasta ötiroid

sendromunda üç model tanımlanmıştır; Tip 1 veya düşük T3 sendromu tip 2 veya düşük T4 sendromu (düşük T3 ve T4) ve tip 3 veya düşük TSH sendromu. Bunlar muhtemelen birbirleri ile devamlılık göstermekte olan farklı aşamaları yansıtır.³⁴ Çalışmamızda TFT değerleri laboratuvarımızın referans aralığına göre TSH düşük/normal, T4 ve T3 düşük/normal olarak değerlendirilen olgular ‘Hasta ötiroid sendromu’ olarak değerlendirilmiştir.

4.İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 istatistik paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorow-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal karşılaştırmalar için, ölçülen parametrelerin normal dağılımına göre bağımsız örneklem t testi ve ya Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için normal dağılım parametrelerini sağlayan veriler ortalama± standart sapma, normal dağılıma uymayanlar ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayıları ile incelendi. Elde edilen p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



5.BULGULAR

Pediyatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı Polikliniği tarafından kronik karaciğer hastalığı tanısıyla izlenen 107 hasta çalışmaya alındı.

Tablo 1:Hastaların yaş, cinsiyet dağılımı ve antropometrik zellikleri

Parametre	Değer
Tanı Yaşı (yıl)	1,50 (0,3-11,0)
Cinsiyet [K (%) / E (%)]	53 (% 49,5) / 54 (50,5)
Vücut ağırlığı SDS	-0,94±1,44
Boy SDS	-0,76±1,41
BMI SDS	-0,80±1,79

Çalışmada hastaların 14'ünde (% 13) kronik viral hepatit (13 olgu kronik hepatit B ve bir olgu kronik hepatit C), 34'ünde (%31,5) kolestaz, beşinde (%4,7) otoimmün hepatit, 11'inde (%10,2) Wilson hastalığı, 22'sinde (%19,8) doğumsal metabolik hastalıklara bağlı kronik karaciğer hastalığı (Tirozinemi, glikojen depo hastalıkları, Zelweger hastalığı, galaktozemi, hemokromatozis), sekizinde (%7,5) idiyopatik hepatit, beşinde siroz (%4,5) (üç tane kriptojenik siroz, bir tane konjenital hepatik fibrozis ve bir tane kemoteropiye sekonder karaciğer fibrozu), üçünde (%2,8) Kistik Fibroz, üçünde (%2,8) İdiyopatik Portal Hipertansiyon, ikisinde (%1,9) Kist Hidatik mevcuttu.

Tablo 2:Hastaların tanılarına göre sınıflandırılması

Tanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kronik viral hepatit*	14	13,0
Otoimmün hepatit	5	4,7
Wilson Hastalığı	11	10,2
Doğumsal metabolik hastalıklara bağlı kronik karaciğer hastalığı**	22	19,8
İdiyopatik kronik hepatitler	8	7,5
Siroz***	5	4,5
Kolestatik karaciğer hastalığı	34	31,5
Kistik Fibroz	3	2,8
İdiyopatik Portal Hipertansiyon	3	2,8
Kist Hidatik	2	1,9
Toplam	107	100

*Kronik viral hepatit:13 hepatit b ve bir tane hepatit c li olgu

**Doğumsal metabolik hastalıklara bağlı kronik karaciğer hastalığı: Tirozinemi, glikojen depo hastalıkları, Zelweger hastalığı, galaktozemi, hemokromatozis

***Siroz: 3 tane kriptojenik siroz, 1 tane konjenital hepatik fibrozis ve 1 tane kemoterapiye sekonder karaciğer fibrozu

Tablo 3:Hastaların Tiroid Fonksiyon Test düzeylerinin değerlendirilmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal TFT	96	89,7
Subklinik hipotiroidi	7	6,5
Hasta ötiroid sendromu	4	3,7
Total	107	100,0

Değerlendirilen 107 hastanın 96'sının (%89,7) TFT'si normal iken, yedisinde (%6,5) subklinik hipotiroidi ve dördünde (%3,7) hasta ötiroid sendromu tespit edildi.

Subklinik hipotiroidi saptanan yedi hastanın biri (%14,2) glikojen depo hastası biri (%14,2) idiyopatik hepatit , biri (%14,2) tanı konulamamış kolestatik karaciğer hastalığı, biri (%14,2) PFIC, biri (%14,2) Alagille sendromu, biri (%14,2) konjenital hepatik fibroz ve bir hasta da (%14,2) biliyer atrezi idi.

Hasta ötiroid sendromu saptanan hastaların tanı dağılımına bakıldığında; bir hasta (%25) konjenital hepatik fibrozis, iki hasta (%50) kolestatik karaciğer hastalığı bir hasta (%25) kriptojenik siroza bağlı karaciğer transplantasyonu idi.

Tablo 4: Tiroid Fonksiyon Testi bozukluğu bulunan hastaların yaşı, sT3, sT4 ve TSH düzeyleri ve kronik karaciğer hastalığı alt gruplarına göre dağılımı

Hasta No	Yaş	Tanı	Tiroid Bozukluğu	TSH	sT4	sT3
9	2 ay	Biliyer atrezi	SH	22.80	1.13	1.67
19	17 yaş	Profresif Familial İntrahepatik Kolestaz (PFIK)	SH	4.55	1.10	1.99
35	1 yaş	Kolestatik KC Hastalığı	SH	7.70	1.04	3,95
48	13 yaş	Konjenital hepatik fibroz	SH	5.03	1.11	3.12
82	1 yaş	İdiyopatik hepatit	SH	6.40	1.10	3,65
89	1.5 yaş	Glikojen depo hastalığı	SH	11.87	0.93	3,56
96	2 ay	Alagille Sendromu	SH	18.80	0.96	3,21
17	10 yaş	Konjenital hepatik fibroz	HÖS	0.19	0.79	1.78
20	1.5 ay	Kolestatik KC Hastalığı	HÖS	0.17	0.94	1.17
50	8 yaş	Kriptojenik Siroz	HÖS	0.23	0.85	1.20
69	1.5 ay	Kolestatik KC Hastalığı	HÖS	0.09	1.13	0.90

SH: Subklinik Hipotiroidi, HÖS: Hasta Ötiroid Sendromu

Normal serum s TSH aralığı 6 gün-3ay arası için 0,72-11 μ IU/mL , 4-12 ay arası için 0,73-8,35 μ IU/mL , 1-6 yaş arası için 0,70-5,93 μ IU/mL, 7-11 yaş arası için 0,60-4,84 μ IU/mL, 12-20 yaş arası için 0,51-4,30 μ IU/mL. Normal ft4 aralığı 6 gün-3ay arası için 0,89-2,20 ng/dL 4-12 ay arası için 0,92-1,99 ng/dL, 1-6 yaş arası için 0,96-1,77 ng/dL, 7-11 yaş arası için 0,97-1,67 ng/dL, 12-20 yaş arası için 0,98-1,63 ng/dL. Normal ft3 aralığı 6 gün-3ay arası 1,95-6,04 pg/mL, 4-12 ay arası için 2,15-5,83 pg/mL, 1-6 yaş arası için 2,41-5,50 pg/mL, 7-11 yaş arası için 2,53-5,22 pg/mL, 12-20 yaş arası için 2,56-5,01 pg/mL.

Tablo 5: Tiroid Fonksiyon Testleri ile Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Korelasyon Analizi

		Tiroid Stimulan Hormon	Serbest T3	Serbest T4
Aspartat Aminotransferaz	r	-0,093	0,012	-0,053
	p	0,340	0,936	0,586
Alanin Aminotransferaz	r	-0,081	0,083	-0,078
	p	0,406	0,590	0,423
Gama Glutamil Transferaz	r	0,115	0,088	0,016
	p	0,239	0,565	0,869
Alkalen Fosfataz	r	-0,023	-0,46	0,105
	p	0,811	0,765	0,280
Total Bilirubin	r	-0,017	-0,159	0,040
	p	0,858	0,297	0,684
Direkt Bilirubin	r	-0,102	-0,329	0,051
	p	0,298	0,027	0,601
İndirekt Bilirubin	r	0,070	0,043	0,012
	p	0,476	0,779	0,902
Total protein	r	-0,098	0,188	-0,273
	p	0,319	0,221	0,005

Tiroid fonksiyon testleri ile karaciğer fonksiyon testleri arasında yapılan ilişki analizlerinde; serbest T3 ile Direkt bilirubin ($r=-0,329$, $p=0,027$) arasında negatif korelasyon saptandı.

Tablo 6:TFT değerleri normal ve bozuk olan hastaların vücut ağırlığı ve boy uzunluğu SDS'lerinin kıyaslanması

	Normal Tiroid Fonksyon Testi olan hastalar (n=96)	Bozulmuş Tiroid Fonksyon Testi olan hastalar (n=11)	P
Yaş	1.50 (0.3-11)	1.2 (0.1-10)	0.640 ^a
Vücut Ağırlığı (VA) SDS	-0.77±1.36	-2.36±1.44	<0.001 ^b
Boy SDS	-0.67±1.40	-1.56±1.38	0.043 ^b
BMI SDS	-0.44 (-1.72 – 0.23)	-2.70 (-4.90 – -0.60)	0.014 ^a

^aMann-Whitney U testi, ^bStudent's T test, veriler ortalama ± SD veya ortanca (25-75 persentil) şeklinde verilmiştir, SDS; standard deviasyon skoru, BMI; body mass index

TFT'si bozuk olan hastaların VA SDS, boy SDS ve BMI SDS değerleri, TFT'si normal olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı. (Sırasıyla p<0,001, p=0,043 p=0,014).

6.TARTIŞMA VE SONUC

Hepatik hastalığı olan çocukların tedavisindeki gelişmeler yaşam sürelerinde artışa neden olmuştur. Bunun sonucunda daha çok sayıda çocuk uzun dönem kronik hastalığın sıkıntıları ile yaşamakta ve erişkin yaşa ulaşmaktadır. Karaciğer, tiroid hormon metabolizmasında önemli bir işleve sahiptir ve kronik karaciğer hastalıklarında bu işlevlerde çeşitli bozukluklar saptanabilmekte olup; bu hastalarda tiroid fonksiyonlarında bozukluklar görülebilmektedir. Kronik karaciğer hastalarının tiroid fonksiyon testlerinin incelenmesi ile hangi kronik karaciğer hastalığı alt tiplerinde tiroid disfonksiyonuna yatkınlık olduğu saptanabilir. Bu nedenle kronik karaciğer hastalığı olan kişilerin tiroid fonksiyonlarının yakından izlenmesi; erken teşhis ve tedaviye olanak sağlayabilmesi açısından önem teşkil eder.

Kronik karaciğer hastalığı alt tiplerinde görülen tiroid disfonksiyonlarını değerlendirebilmek için yaptığımız bu çalışmada; çalışmaya alınan 107 hastanın 96'sının (%89,7) TFT'si normal iken, yedisinde (%6,5) subklinik hipotiroidi ve dördünde (%3,7) hasta ötiroid sendromu tespit edildi. Hasta ötiroid sendromu saptanan hastaların tanı dağılımına bakıldığında; bir hasta (%25) konjenital hepatik fibrozis, iki hasta (%50) kolestatik karaciğer hastalığı bir hasta (%25) kriptojenik siroza bağlı karaciğer transplantasyonu idi. Bianchi ve ark.³⁵ sirozlu 118 hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada, tiroid glandüler hacminde, ultrasonografi ile kontrollere göre % 17'lik bir artış olduğunu göstermişlerdir. Sirozlu hastalarda en tutarlı tiroid hormon profili, düşük total ve serbest T3 ve yüksek rT3'tür.³⁶ Hasta ötiroid sendromuna muhtemelen azaltılmış bir deiyodinaz tip 1 aktivitesini yansıtan T4'ün T3'e azalmış dönüşümü neden olur. Ayrıca deiodanaz tip 3 sistemi tarafından T4'ün rT3'e dönüşümünde bir artışa ve rT3'ten T3 oranına bir artışa neden olur. Plazma T3: rT3 oranı, alkolsüz sirotiklerde değerlendirildiğinde sirozun şiddeti ile negatif korelasyona sahiptir.³⁷ T3 ve rT3'ün aynı plazma proteinlerine bağlandığından, T3 / rT3 oranı büyük oranda protein bağlayıcısından bağımsız bir karaciğer fonksiyonu parametresi sağlar.

Çalışmamızda beş siroz tanısı almış hasta mevcut olup hastalarımızın dördünde TSH, sT4 ve sT3 değerleri tamamen normal saptanmıştı. Bu laboratuvar bulgusunu azalmış Tip 1 Deiyodinaz enzim aktivitesinin T4'ün T3 'e dönüşümünün %20 sinden sorumlu olup; bu dönüşümdeki esas rolün Tip 2 Deiyodinaz enziminde olmasına bağlayabiliriz. Ayrıca bir kriptojenik siroz hastamızda ise literatüre uygun şekilde hasta ötiroid sendromu mevcuttu.

PBS veya kronik otoimmün hepatit ile ilişkili kronik hepatitli hastalarda, otoimmün tiroid hastalığı prevalansı artmaktadır.³⁸⁻³⁹ . Otoimmün hipotiroidizm, PBS'de, hastaların % 10-25'inde ortaya çıkan önemli bir özelliktir. Anti-tiroid mikrozomal antikoları (Anti-M, Anti-TPO) PBS'de yaygındır. Olguların % 34'ünde anti-TPO ve % 20'sinde antitiroglobulin antikoları (Anti-TG) saptandığı bildirilmektedir.⁴⁰ Tiroid disfonksiyonu PBS tanısından önce gelebilir veya tanıyı takip edilebilir. Primer sklerozan kolanjit ise artmış Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve Riedel tiroiditi insidansı ile ilişkilidir.⁴¹ Bizim çalışmamızda bir PBS hastası mevcut olup herhangi bir tiroid fonksiyon testi bozukluğu saptanmamıştı; ancak hastanın 4 aylık olması göz önünde bulundurulduğunda literatürdeki diğer bilgiler ışığında ilerleyen dönemde otoimmün tiroidit riski açısından yakın izlemine devam edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kronik hepatitli hastalarda genellikle total T4, total T3, tiroksin bağlayıcı globulin düzeylerinde artış beklenmez, bunun yanında, TSH ve serbest T4 düzeyleri çoğunlukla normaldir ve hastalar klinik olarak ötiroidlerdir.⁴² Çalışmamızda 14 kronik hepatitli olgu bulunmakta olup sadece birinde subklinik hipotiroidi saptanmıştı ve diğer kronik hepatitli olguların TFT'leri normaldi. Bu sonuç literatürdeki diğer bilgilerle örtüşmektedir. Indolfi G. ve ark.⁴³ yapmış olduğu interferon tedavisi almamış kronik hepatit C enfeksiyonu olan 36 çocuk ve 150 sağlıklı kontrol olgusunu içeren bir çalışmada, HCV ile enfekte çocukların % 11.1'inde ve kontrolün grubunun % 2-7'sinde subklinik hipotiroidizm görülmüş. Bunların hiçbirinde anti tiroid otoantikoları saptanmamış. Normal TSH düzeyleri olan HCV ile enfekte çocukların % 5,6'sında ve kontrol grubunun % 0,7'sinde Anti-TG değerleri artmış olarak saptanmış. Subklinik hipotiroidizm ve anti-tiroid otoantikoları; otoimmün hastalık öyküsü, enfeksiyon süresi, HCV viral yükü, karaciğer fonksiyonu veya farklı HCV genotip dağılımı ile ilişkili saptanmamış, ancak aktif HCV enfeksiyonunun varlığı ile ilişkisi saptanmıştır. Bu çalışmanın verileri tedavi edilmemiş HCV'li çocuklarda, otoimmün tiroid hastalığının gelişim riskinin arttığını, bu konuda literatürdeki yetişkinlerde yapılan çalışmaların doğrulandığını düşündürmektedir. Klinisyenler tedavi edilmeyen çocuklarda bile tiroid fonksiyon bozukluğunun farkında olmalıdır. Shen Y.ve ark.⁴⁴ Hepatit C'li erişkinlerde yapmış olduğu bir meta-analiz çalışmasında, kronik HCV enfeksiyonunun tiroid rahatsızlığı için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini, klinisyenlerin IFN-a tedavisinden bağımsız olarak bu hastalarda hem tiroid antikolarını hem de tiroid fonksiyon testlerini görmeleri tavsiye edilmektedir. Çalışmamızda toplamda 14 kronik hepatit olgusunun sadece birinde kronik hepatit C

enfeksiyonu mevcuttu; olgumuz dokuz aylıktı ve tiroid fonksiyon testleri normal aralıkta saptanmıştı. Ancak literatürdeki veriler incelendiğinde, ilerleyen dönemde tiroid disfonksiyonu saptanması riski açısından yakından izlenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Subklinik hipotiroidili hastalarda (normal sT4 ile yüksek TSH), Anti-TPO ve Anti-TG için test yapmak yararlı olabilir. Antitiroid antikoları pozitif olanlarda otoimmün tiroidit görülür ve zamanla aşikar hipotiroidizm gelişmesi riski vardır. Tedaviye karar verme, hipotiroidinin olası klinik özelliklerinin varlığına, TSH yükselmesinin derecesine, TSH ve sT4'teki zamana bağlı değişikliklere bağlıdır. Çalışmamızda subklinik hipotiroidi tespit edilen yedi hastanın biri (%14,2) glikojen depo hastası biri (%14,2) idiyopatik hepatit , biri (%14,2) tanı konulamamış kolestatik karaciğer hastalığı, biri (%14,2) PFIK, biri (%14,2) Alagille sendromu, biri (%14,2) konjenital hepatik fibroz ve bir hasta da (%14,2) biliyer atrezi idi.

Melis D. ve ark. 10 Tip 1a Glikojen Depo hastası, yedi Tip 1b Glikojen Depo Hastası ve 34 aynı yaş ve cinsiyet dağılımındaki sağlıklı kontrol grubunda yapmış olduğu bir çalışmada; sT4 düzeyleri GDH1a ve GDH1b hastalarında anlamlı olarak daha düşük, sT3 ise sadece GDH1b'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. GDH1b'li hastalarda tiroglobulin ve tiroperoksidaz otoantikoları GDH1a ve kontrol hastaları olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış. Tirotropin salgılatıcı hormon uyarımından sonra, GDH1a ve GDH1b hastalarında kontrol deneklerine göre artmış TSH yanıtı saptanmıştır. GDH1b'li 7 hastanın 4'ünde aşikar ve ya subklinik hipotiroidi saptanmış olmasına rağmen; GDH1a veya kontrol olgusundaki hiçbir hastada subklinik veya açık hipotiroidi varlığı saptanmış.⁴⁵ Bizim çalışmamızda toplam 15 GDH mevcut olup bunların birinde (%6,6) subklinik hipotiroidi tespit edildi. Bu 15 olgudan sadece ikisi Tip 1 GDH'sı olup; bu hastalardan da sadece birinde subklinik hipotiroidi mevcut iken diğerinin ise tiroid fonksiyon testleri tamamen normaldi. Literatüre baktığımızda özellikle Tip1b GDH olan olgularda aşikar ve ya subklinik hipotiroidi insidansının arttığı gösterilmiştir ve çalışmamızdaki bu sonuç literatür ile uyumludur. Ancak hastanemizde toplamda 45 GDH'lı olgu taranmış olup bunlardan 15 'i tiroid fonksiyon testi bakılması dolayısı ile çalışmaya alınmıştır ve bu sayı GDH ile tiroid disfonksiyonları arasındaki ilişkiyi çözümleyebilmek adına yeterli değildir; bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Subklinik hipotiroidi saptanan dört kolestatik hastadan (PFIK, biliyer atrezi, tanı konulamamış kolestatik hastalık ve Alagille sendromu) bir tanesi biliyer atrezi olup literatürde bu konuda bir tek yayın bulunmuştur. Biliyer atrezili 35 olgunun tek nükleotid polimorfizmi (SNP) genotipleme dizileri kullanılarak yapılan genetik etyolojisinin araştırıldığı bu çalışmada,

bu hastalaradan ikisinde (biri doğuştan hipotiroizmi olan) heterozigot 2q37.3 delesyonları bulunmuştur. ⁴⁶ Diğer çalışmalar, 2q37 bölgesinin 18 gen içerdiğini ve bu genlerin ikisinin (ATG4B, ING5) T/B hücreleri hariç tiroid bezinde yüksek oranda eksprese edildiğini göstermiştir. ⁴⁶ Bu genetik bulgular biliyer atrezili hastalarda tiroid hormon anomalilerinin gelişimini açıklayabilir. Kronik kolestatik hastalarla hipotiroidi ilişkisi incelendiğinde de literatürde primer sklerozan kolanjit ile otoimmün tiroiditler arasındaki ilişki karşımıza çıkmaktadır; ancak bizim subklinik hipotiroidi saptanan kolestatik hastalarımız arasında primer sklerozan kolanjit tanılı olgumuz bulunmamaktadır.

Literatürde idiyopatik hepatit ile ilişkili net bir tiroid disfonksiyonu tanımlanmamış olup özellikle kronik hepatitli hastaların genellikle ötiroid olarak buldukları belirtilmiştir. Bu hastalardaki subklinik hipotiroidi hastaların karaciğer fonksiyonlarının ağırlığıyla ve ya hastaların siroza gidişiyile ilişkili olabilir. Çalışmamızda hastaların TFT ve KCFT'leri arasında yaptığımız Spearman korelasyon analizinde serbest T3 ile Direkt bilirubin ($r=-0,329$, $p=0,027$) arasında negatif korelasyon saptanmıştır ve literatürde bu konuyla ilgili sT3 serum konsantrasyonlarının karaciğer fonksiyon bozukluğunun şiddetiyle paralellik gösterdiği ⁴⁷ saptanmış olup direkt bilirubin ile ilişkisi hakkında ek bilgi bulunmamaktadır; kolestatik hastalıklarda tiroid disfonksiyonlarının daha net tanımlanabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, hasta ötiroid sendromu tanısı alan hastaların tanı dağılımı ise şöyleydi: bir hasta (%25) konjenital hepatik fibrozis, iki hasta (%50) kolestatik karaciğer hastalığı, bir hasta (%25) karaciğer nakli (kriptojenik karaciğer sirozuna bağlı).

Konjenital hepatik fibroz ile tiroid disfonksiyonları arasındaki bağlantı hakkında literatürde herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki iki konjenital hepatik fibroz olgusundan birinde subklinik hipotiroidi birinde ise hasta ötiroid sendromu saptanmıştır. Bu hastalığın ilerleyen dönemlerinde kolestaz görülme riski mevcuttur. Bu da kolestazlı hastalar ile tiroid disfonksiyonu arasındaki ilişkiye dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda toplam dört kolestatik hastada subklinik hipotiroidi ve iki kolestatik hastada hasta ötiroid sendromu saptanmıştır. Çalışmamızdaki subklinik hipotiroidili konjenital karaciğer fibrozisi olan olgunun TFT bakıldığı tarihteki laboratuvar testlerinde kolestazı bulunmamaktadır; ancak kolestaz açısından takibine devam edilmektedir. Hipotiroidinin safra akışını yavaşlatarak kolestaza neden olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olup kolestazın tiroid disfonksiyonuna olan etkisi netlik kazanmamıştır.⁴⁸

Çalışmada TFT'si bozuk olan hastaların VA, boy ve BMI SDS değerleri, TFT'si normal olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır (sırayla $p<0,001$, $p=0,043$ ve $p=0,014$). Bu sonuç kronik hastalık zemini mevcut olsa dahi; tiroid hormon disfonksiyonu olan çocuklarda büyüme gelişme geriliği riskinin daha fazla olabileceğini akla getirmektedir. Literatürde bu konu ile ilgili olarak da yeterli çalışmaya rastlanmamış olup ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız sonucuna göre tüm kronik karaciğer hastalığı olan pediatrik yaş grubu hastalara TFT mutlaka bakılması gerektiğini düşünüyoruz. Literatürde en çok TFT bozukluğu saptanmış olan kronik karaciğer hastalığı alt tipleri; kronik hepatit C, Otoimmün hepatitler ve Glikojen depo hastalığı tip1b olarak saptanmıştır ve bu disfonksiyonun mekanizmasında tiroid hormonlarının karaciğerdeki D1enzimi ile metabolizması üzerinde durulmaktadır. Bizim çalışmamız literatür bilgilerine ek olarak kolestaz ile seyreden kronik karaciğer hastalıklarında tiroid disfonksiyonuna yatkınlık olabileceğini saptamış olup literatürde bu konuyla ilgili çalışmaya ulaşamamıştır. Bu konuda ek çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7.SONUC

- 1.) Değerlendirilen 107 hastanın 96'sının (%89,7) TFT'si normal iken, yedisinde (%6,5) subklinik hipotiroidi ve dördünde (%3,7) hasta ötiroid sendromu tespit edildi.
- 2.) Hasta ötiroid sendromu saptanan hastaların tanı dağılımına bakıldığında; bir hasta (%25) konjenital hepatik fibrozis, iki hasta (%50) kolestatik karaciğer hastalığı bir hasta (%25) kriptojenik siroza bağlı karaciğer transplantasyonu idi.
- 3.) Subklinik hipotiroidi saptanan yedi hastanın biri (%14,2) glikojen depo hastası biri (%14,2) idiyopatik hepatit , biri (%14,2) tanı konulamamış kolestatik karaciğer hastalığı, biri (%14,2) PFIC, biri (%14,2) Alagille sendromu, biri (%14,2) konjenital hepatik fibroz ve bir hasta da (%14,2) biliyer atrezi idi.
- 4.) Tiroid fonksiyon testleri ile karaciğer fonksiyon testleri arasında yapılan ilişki analizlerinde; serbest T3 ile Direkt bilirubin ($r=-0,329$, $p=0,027$) arasında negatif korelasyon saptandı. Bu sonuç bize kolestatik hastalıklarda hipotiroidiye yatkınlık olabileceğini düşündürmekte olup daha bu konuda fazla çalışma yapılması gerektiğine inanıyoruz.
- 5.) Subklinik hipotiroidi saptanan dört kolestatik hastadan bir tanesi biliyer atrezi olup literatürde bu konuda bir tek yayın bulunması bize biliyer atrezi ile hipotiroidi ilişkisinin aydınlatılması açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulması gerektiğini düşündürmektedir.
- 6.) TFT'si bozuk olan hastaların VA,boy ve BMI SDS değerleri, TFT'si normal olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır (sırayla $p<0,001$, $p=0,043$ ve $p=0,014$) . Bu sonuç kronik hastalık zemini mevcut olsa dahi; tiroid hormon disfonksiyonu olan çocuklarda büyüme gelişme geriliği riskinin daha fazla olabileceğini akla getirmektedir. Kronik karaciğer hastalıklarının yanı sıra tiroid hormon disfonksiyonları da büyüme gelişmeyi etkilemekte olup; tiroid disfonksiyonu olan hastaların TFT'leri normal olan hastalardan büyüme gelişme geriliği açısından daha büyük bir risk altında olduğu kanısındayız.

KAYNAKÇA

1. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. QJM. 2002 Sep;95(9):559-69.
2. *Guyton-Hall Textbook of Medical Pysiology 10th Edition, Nobel Bookstore, November 2001 Chapter 76, Page 858.*
3. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve Adolesanda Tiroid Hastalıkları. (içinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S, Pediatrik Endokrinoloji). Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1, Ankara, 2003: 261-360.
4. Kamel N. Tiroid Bezi, Hormonları ve Hastalıkları Hakkında Genel Bilgiler (içinde: Klinik Endokrinoloji Erdogan G.), Antıp Yayınları, Ankara, 2003; 67-81.
5. Lo Presti JS, Singer PA. Hysiology of Thyroid Hormone Synthesis, Secretion and Transport. (Đn: Falk S.A, Thyroid Diseases, Endocrinology, Surgery.) Nuclear Medicine and Radiotherapy (2nd ed), Lippincott-Raven Publishers, Philedelphia New York, 1997; 29-39.
6. Brown RS. The Thyroid Gland. (Đn: Brook C.G.D, Hindmarsh, Jacobs H.S, Clinical Pediatric Endocrinology (4th ed)), London. 1996, pp. 288-320.
7. Lester Reed H. Thyroid physiology: synthesis and release, iodine metabolism, binding and transport. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism 3rd edition. Becker KL (ed). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001;31421.
8. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;52-76.
9. Freake HC. Iodine. Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition 1st edition, Stipanuk MH (ed). W.B.Saunders, Philadelphia 2000;761-81.
10. Burman KD, Wartofsky L. Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects. Rev Endocr Metab Disord 2000;1:19-25.
11. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, et al. Thyroid physiology and diagnostic

- evaluation of patients with thyroid disorders. Williams' Textbook of Endocrinology 10th edition. Larsen PR et al. (eds). WB Saunders, Philadelphia 2003;331-73.
12. Kurtoğlu S. Đyot Eksikliği Sorununun Değerlendirilmesi ve Çözüm Yolları. Türk Pediatri Arşivi 32:4, 1997.
 13. Greenspan FS. The Thyroid Gland. Basic & Clinical Endocrinology 7th edition. Greenspan FS, Gardner DG (eds). McGraw-Hill 2004;215-94.
 14. Carrasco N. Thyroid iodine transport. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia 2004;37-52.
 15. Koloğlu S, Erdoğan G. Tiroid: Genel görüő ve bilgiler. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2nd edition. Erdoğan G (ed). MN Medikal & Nobel, Ankara. 2005;155-172.
 16. Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. Thyroid 2001;11:407-14.
 17. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü ve UNICEF Türkiye Temsilciliği. Sağlık Bakanlığı Đyot Yetersizliği Hastalıklarının Önlenmesi ve İyotlu Tuz Programı, İyot Yetersizliği Hastalıkları ve İyotlu Tuz Rehberi, Ankara, 2000.
 18. Refetoff S, Lever EG. The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practicl. JAMA 1983;250:2352-7.
 19. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D. 8nd ed, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York, 2007:209-80.
 20. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. Thyroid 1994;4(1):107-28.
 21. De Lange F. Iodine Nutrition and Congenital Hypothyroidism In: Research in Congenital Hypothyroidism Ed: Fisher DA, Gilnoer D, New York, Plenum Pres, pp: 173-185, 1989.
 22. Mariotti S, Martino E, Cupini C, et al. Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. N Engl J Med 1982;307:410-2.
 23. *Kopp P. Thyroid Hormone Synthesis. Werner and Ingbar's The Thyroid: A*

Fundamental and Clinical Text, 9th Edition. Braverman LE, Utiger RU (Eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;109-125.

24. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, Van Toor H, Visser TJ, Van Den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3202-3211.
doi:10.1210/jc.2002-022013
25. Hosoi Y, Murakami M, Mizuma H, Ogiwara T, Imamura M, Mori M. Expression and regulation of type II iodothyronine deiodinase in cultured human skeletal muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3293-3300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10487701>.
26. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 1995 May-Jun;10(3):344-50.
27. Nomura S., Piitman S., Chambers J. B. JR, Bucm M et al. Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 1975; 56: 643-52.
28. Shimada T, Higashi K, Umeda T, Sato T. Thyroid functions in patients with various chronic liver diseases. *Endocrinol Jpn.* 1988 Jun;35(3):357-69.
29. Huang MJ, Liaw YF. Thyroxine-binding globulin in patients with chronic hepatitis B virus infection: Different implications in hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 281-4.
30. Kopp P. Thyroid Hormone Synthesis. Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 9th Edition.* Braverman LE, Utiger RU (Eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;590-592.
31. Maria G, Gerald B, Alison K, June K W. et al, History of the infantile hepatic hemangioma: From imaging to generating a differential diagnosis. *World J Clin Pediatr.* 2016 Aug 8; 5(3): 273–280
32. Roche. Reference Ranges for Adults and Children Pre-Analytical Considerations. 2008.
33. Surks MI, Ortiz GH, Sawin CT. Subclinical thyroid disease: Scientific review and

- guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291:228-38.
34. Vasa FR, Molitch ME. Endocrine problems in the chronically ill patient. *Clin Chest Med* 2001;22:193–208.
 35. Bianchi GP, Zoli M, Marchesini G, Volta U. et al. Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver. *Liver* 1991; 11:71–7.
 36. L'age M, Meinhold H, Wenzel KW, Schleusener H. Relations between serum levels of TSH, TBG, T4, T3, rT3 and various histologically classified chronic liver diseases. *J Endocrinol Invest* 1980; 3:379–83.
 37. Guven K, Kelestimur F, Yucesoy M. Thyroid function tests in non-alcoholic cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Med* 1993; 2:83–5.
 38. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334:897–903.
 39. Crowe JP, Christensen E, Butler J, Wheeler P et al. Primary biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome. *Gastroenterology* 1980; 78:1437–41.
 40. Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ, Connors CM, Miller KB, Kaplan MM. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1983; 28:971–5.
 41. Saarinen S, Olerup O, Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3195–9.
 42. Borzio M, Caldara R, Borzio F, Piepoli V et al. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut* 1983; 24:631–6.
 43. Indolfi G, Stagi S, Bartolini E, et al. Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:117.
 44. Shen Y, Wang XL, Xie JP, et al. Thyroid Disturbance in Patients with Chronic Hepatitis C Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25:227.
 45. Melis D, Pivonello R, Parenti G, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity

and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease type I. *J Pediatr.* 2007;150(3):300-5, 305.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2006.11.056

46. Leyva-Vega M, Gerfen J, Thiel BD et al. Genomic alterations in biliary atresia suggest region of potential disease susceptibility in 2q37. *Am J Med Genet A.* 2010 Apr;152A(4):886-95.
47. Schussler GC, Schaffner F, Korn F. Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N Engl J Med.* 1978;299(10):510-515.
48. Van Steenberghe W, Fevery J, De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. II. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the apparent maximal biliary secretion of bilirubin in the Wistar rat. *J Hepatol.* 1988;7(2):229-238.

EK-ETİK KURUL

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3246-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediyatrik Yaş Grubu Kronik Karaciğer Hastalıklarında Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Ece BÖBER
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/09-10	Tarih:27.04.2017
	Prof.Dr.Ece BÖBER'in sorumlusu olduğu "Pediatrik Yaş Grubu Kronik Karaciğer Hastalıklarında Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyji Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.İnejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevineç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	*toplantıda bulunmadı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

•Prof.Dr.Ayhan ABACI çalışmada yardımcı araştırmacı olduğundan araştırma dosyası görüşülürken toplantıda bulunmamıştır.